リツキサン点滴静注100mg
リツキサン点滴静注500mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全薬工業株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

全薬工業株式会社

リツキサン点滴静注 100mg
リツキサン点滴静注 500mg
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CD5	cluster of differentiation 5	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CD20	cluster of differentiation 20	
CD23	cluster of differentiation 23	
CD38	cluster of differentiation 38	
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
FC	fludarabine, cyclophosphamide	フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物
FCR	fludarabine, cyclophosphamide, rituximab	フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、リツキシマブ
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgVH	immunoglobulin heavy-chain variable region	免疫グロブリン重鎖の可変領域
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P.S.	performance status	全身状態
SD	stable disease	不変
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.2　疾患の概要 6
1.5.2.1　CLL の患者数 7
1.5.2.2　CLL の治療 7
1.5.3　開発の経緯 8
1.5.4　申請製剤について 8
1.5.5　製剤開発及び品質に関する開発の経緯 8
1.5.6　非臨床試験に関する開発の経緯 9
1.5.7　臨床試験に関する開発の経緯 9
1.5.7.1　海外臨床試験 9
1.5.7.2　海外における承認 11
1.5.7.3　本邦における臨床開発 11
1.5.7.3.1　国内第 I 相試験 11
1.5.7.3.2　国内第 II 相試験 12
1.5.7.3.3　国内第 III 相試験 15
1.5.7.3.4　医薬品申請前相談の内容 15
1.5.8　その他の疾患に対する治験実施状況及び計画 16
1.5.9　希少疾病用医薬品指定 16
1.5.10 CD20 陽性の CLL に対する本薬の臨床的意義 17
1.5.11 参考文献 21

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

リツキシマブ（以下、本薬）は、1991 年に米国 IDEC Pharmaceuticals 社において、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、以下、CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、以下、ADCC）により標的細胞を傷害し、薬理作用を示す。非ホジキンリンパ腫に対する初めてのモノクローナル抗体として、1997 年 11 月に米国で承認された後、CD20 陽性の B 細胞が関連すると考えられる造血器腫瘍及び自己免疫疾患等の治療薬として、日本、米国、欧州を含め約 140 ヵ国で承認されており、全世界で延べ約 590 万人に投与されている（[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）[1)]。

日本では、全薬工業株式会社が開発を行い、2001 年 6 月 20 日に「CD20 陽性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を対象とする治療薬としての医薬品輸入承認を受けた後、2003 年 9 月 19 日に「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」（B-cell non-Hodgkin lymphoma、以下、B-NHL）に対する効能が承認された。

2008 年 1 月 25 日には「インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与」としての効能が承認された。

2012 年 12 月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」の公知申請の該当性が判断され、その後薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付け薬食審査発 0131 第 5 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づく製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）を行い、2013 年 6 月 14 日に承認された。

「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群（頻回再発又はステロイド依存性）」に対する本薬の有効性及び安全性を確認する目的で 2008 年 9 月から 2012 年 6 月まで実施された医師主導治験のデータ及び関連資料をもとに 2013 年 12 月 26 日に「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」に係る効能・効果追加の一変申請を行い、2014 年 8 月 29 日に承認された。

本薬の「低悪性度又はろ胞性の B-NHL に対する維持療法」について、2008 年 12 月より国内での治験を開始し、また、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと評価され、2012 年 4 月に開発要請を受けた。国内で実施された治験結果と海外で実施された臨床第 III 相試験成績を用いて 2014 年 9 月に本薬維持療法及び他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する用法・用量追加のための一変申請を行い、2015 年 5 月 26 日に承認された。

「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2010 年 12 月 13 日に「ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制」について開発要請を受けた。2011 年 12 月から 2014 年 5 月まで「ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する一般臨床試験」を実施し、本臨床試験データ、ABO 血液型不適合肝移植

の使用実態調査に関する文献及び関連資料をもとに、2015 年 6 月 26 日に効能・効果追加の一変申請を行い、2016 年 2 月 29 日に承認された。

2016 年 2 月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の公知申請の該当性が判断され、その後薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 29 年 3 月 2 日付け薬生薬審発 0302 第 3 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づく一変申請を行い、2017 年 6 月 26 日に承認された。

以下に、本申請以外の効能又は効果、用法及び用量の変更に係る一変申請の状況をまとめた（表 1.5.1-1）。

表 1.5.1-1　本薬の効能又は効果、用法及び用量の変更に係る一変申請の状況

申請日	申請内容	承認状況
2002 年 5 月 10 日	CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫への適応拡大。	2003 年 9 月 19 日 承認
2006 年 6 月 23 日	インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与（ゼヴァリン併用療法）の効能・効果追加。	2008 年 1 月 25 日 承認
2013 年 2 月 20 日	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に係る公知申請。 ・免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ・ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	2013 年 6 月 14 日 承認
2013 年 12 月 26 日	難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の効能・効果追加。	2014 年 8 月 29 日 承認
2014 年 9 月 26 日	CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫維持療法の用法・用量追加、及び他の抗悪性腫瘍剤との併用時の用法・用量追加。	2015 年 5 月 26 日 承認
2015 年 6 月 26 日	ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制の効能・効果追加。	2016 年 2 月 29 日 承認
2017 年 3 月 24 日	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に係る公知申請。 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病	2017 年 6 月 26 日 承認

なお、本薬は「リツキサン注 10mg/mL」として承認を受けたが、「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日付け薬食審査発第 0922001 号）に基づき、名称変更の代替新規承認申請を行い、「リツキサン点滴静注 100mg」及び「リツキサン点滴静注 500mg」の 2 規格 2 名称として 2018 年 2 月 2 日に承認されている。

1.5.2　疾患の概要

慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）は、単一な小型円形から軽度の異型を持つ成熟 B リンパ球の悪性腫瘍である（通常、CLL という場合には B 細胞性の CLL を指し[2), 3)]、本申請においても同様である）。CLL は CD5 と CD23 の発現が認められ、異常リンパ球が血液中、骨髄又はリンパ組織で進行性に増殖する疾患である。通常、血液中のリンパ球数が 5000/mm^3 を超える。CLL は主に中高年にみられ、汎血球減少を伴うリンパ節の腫大を認め、その進行は緩やかであるが、一部に進行が速く、予後不良なものがみられる。予後不良因子として、①IgVH 遺伝子変異陰性、②CD38 発現、③ZAP-70 発現があげられ、これらの症例に予後不良の染色体異常[11q（ATM 座）及び 17p（p53 座）の欠失の染色体異常]を示すものが多い[2), 4), 5), 6), 7), 8)]。

CLL においては、クームス陽性溶血性貧血、免疫性血小板減少症及び免疫グロブリン値の低下などの免疫学的異常が疾患の管理を困難にさせ、骨髄での腫瘍細胞増殖のため汎血球減少症となり、出血や感染症を併発して死亡することが多い。また、中等度又は高悪性度の非ホジキンリンパ腫であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に組織学的に変化するリヒター症候群に形質転換した場合の予後は不良であり、生存期間が短くなる。更に CLL 患者では他の悪性腫瘍のリスクが増加することが認められている[2), 4), 5), 6), 7), 8)]。

治療方針は病期分類（表 1.5.2-1）により決定され、改訂 Rai 分類又は Binet 分類が使用される[8)]。病期分類毎の生存期間中央値は、改訂 Rai 分類の低リスクが 10 年以上、中間リスクが 7 年、高リスクが 1.5～3 年、Binet 分類の病期 A 期が 10 年以上、B 期が 7 年、C 期が 1.5～2.5 年とされている[8)]。

表 1.5.2-1　　CLL の病期分類

改訂 Rai 分類			Binet 分類*2	
分類（改訂）	病期	分類規準	病期	分類規準
低リスク	0	末梢血リンパ球＞15000/μL*1 骨髄リンパ球＞40%	A	Hb≧100g/L (10g/dL) 血小板≧10 万/μL リンパ節腫大領域が 2 ヵ所以下
中間リスク	I	病期 0＋リンパ節腫脹	B	Hb≧100g/L (10g/dL) 血小板≧10 万/μL リンパ節腫大領域が 3 ヵ所以上
	II	病期 0～I ＋ 肝腫大及び/又は脾腫		
高リスク	III	病期 0～II＋ 貧血(Hb＜11g/dL 又は Ht＜33%)	C	Hb＜100g/L (10g/dL) 血小板＜10 万/μL リンパ節腫大領域数の規定なし
	IV	病期 0～III ＋ 血小板＜10 万/μL		

*1 現在の CLL 診断基準では B リンパ球数が 5000/μL 以上となっており、病期分類におけるリンパ球数の数値と異なっている。
*2 リンパ節領域は、①頭頸部、②腋窩、③鼠径部、④脾臓、⑤肝臓の 5 領域（両側でも 1 領域と評価する）。身体診察のみの所見である。

1.5.2.1　CLL の患者数

日本国内の CLL 患者数は、厚生労働省が公表している厚生労働統計一覧より、患者調査、平成 26 年患者調査、閲覧、年次、2014 年の「表番号 96　総患者数、傷病基本分類別」の「C911 慢性リンパ球性白血病」では、2000 人と推測される [9]。

また、CLL は、欧米においては全白血病の約 30%を占めるが、日本においては全白血病の約 1～6%といわれている [6), 10)]。厚生労働統計一覧より、患者調査、平成 26 年患者調査、閲覧、年次、2014 年「表番号 95 総患者数、性・年齢階級×傷病中分類別」[11)]において、白血病の総数は 30000 人とされていることから、CLL 患者数は 300 人（1%）から 1800 人（6%）とも推測される。

日本での発症率は年間 10 万人に 0.3 人前後ともいわれており [7)]、日本の総人口が約 1 億 2700 万人と推計されることから [12)]、年間の発症数は約 380 人とも推定される。

以上より、日本国内の CLL 患者数は 300 人から 2000 人と推定される。

1.5.2.2　CLL の治療

2018 年 5 月 11 日現在、日本国内で CLL に対して承認されている医薬品（副腎皮質ホルモン剤を除く）は表 1.5.2.2-1 のとおりである。

表 1.5.2.2-1　日本国内で CLL に対して承認されている医薬品*（2018 年 5 月 11 日現在）

一般名	効能・効果
ベンダムスチン塩酸塩	慢性リンパ性白血病
アレムツズマブ（遺伝子組換え）	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病
イブルチニブ	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 （小リンパ球性リンパ腫を含む）
オファツムマブ（遺伝子組換え）	再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
フルダラビンリン酸エステル	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
シクロホスファミド水和物	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病
マイトマイシン C	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 慢性リンパ性白血病
メトトレキサート	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 慢性リンパ性白血病

*副腎皮質ホルモン剤を除く。

ベンダムスチン塩酸塩、フルダラビンリン酸エステル、マイトマイシン C、及びメトトレキサートは「未治療」あるいは「再発又は難治性」の制限がなく未治療例に対する効能・効果が承認されているが、アレムツズマブ（遺伝子組換え）、イブルチニブ、及びオファツムマブ（遺伝子組換え）は、再発又は難治性の患者に対する効能・効果に限定されている。シクロホスファミド水和物は「未治療」あるいは「再発又は難治性」の制限はないが、他の抗腫瘍剤と併用することが必要とされている。

1.5.3　開発の経緯

本薬の CLL に対する開発は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討を経て開始した。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の第 II 回開発要望募集時に、一般社団法人日本リンパ網内系学会及び一般社団法人日本血液学会より、本薬の「CD20 陽性の B 細胞性慢性リンパ性白血病」に対する開発要望が提出され、2012 年 4 月 6 日付けで厚生労働省より開発要請が出された。それまでに海外臨床第 III 相試験は実施されていたものの、日本国内では本薬の CLL に対する臨床試験は実施されておらず、また、国内の CLL 患者が少なく本薬の臨床使用実態も極めて少なかったことから、日本人における本薬の有効性及び安全性を検証する必要があったため、追加臨床試験の実施が求められた。これを受け、未治療 CD20 陽性 B 細胞性 CLL 患者を対象とした治験を[redacted]年[redacted]月より開始し、[redacted]年[redacted]月に最終症例の観察を終了した。

本薬の「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」に対する開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示す。

図 1.5.3-1　　CD20 陽性の CLL に対する開発の経緯図

薬理試験	―
吸収，分布，代謝，排泄	―
毒性試験	―
臨床試験	第 I 相臨床試験
	第 II 相臨床試験
	第 III 相臨床試験（国内治験）
承認	CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

[redacted]

1.5.4　申請製剤について

本効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請に際し、本薬の品質、規格及び試験方法についての変更はない。

なお、国内第 II 相試験で使用した製剤は、市販品と同一製剤である。

1.5.5　製剤開発及び品質に関する開発の経緯

本効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請に際し、本薬の品質、規格及び試験方法に変更はない。

1.5.6　非臨床試験に関する開発の経緯

本効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請に際し、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.7　臨床試験に関する開発の経緯

本薬の CLL に対する開発は海外で先行して実施され、未治療の CLL 患者を対象とした臨床第 III 相試験（CLL8 試験）及び既治療の CLL 患者を対象とした臨床第 III 相試験（REACH 試験）を pivotal study として、欧州では 2009 年、米国では 2010 年に、未治療及び既治療の CLL に対する承認を取得している。

国内においては、2012 年 4 月に開発要請を受け、未治療 CLL 患者を対象とした国内臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）を実施した。本申請では、海外で実施された 2 つの臨床第 III 相試験（CLL8 試験及び REACH 試験）及び国内で実施した臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）を評価資料として、未治療及び既治療の CLL に対する本薬の効能・効果及び用法・用量を追加することを目的としている。

1.5.7.1　海外臨床試験

海外においては、本薬単独投与の用量漸増臨床第 I 相試験[13]、フルダラビンリン酸エステルとシクロホスファミド水和物の併用療法（FC 療法）に本薬を上乗せする治療（FCR 療法）の有効性及び安全性を検討する単一アーム臨床第 II 相試験[14),15),16),17)]を経て、FC 療法と FCR 療法の有効性及び安全性を比較する大規模臨床第 III 相試験が実施された。

以下に、海外において本薬の CLL に対する承認の根拠となった 2 つの臨床第 III 相試験について示す。

1. 未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者（CLL）に対するフルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物による FC 療法と本薬の併用による FCR 療法のランダム化第 III 相比較臨床試験（ML17102 試験、CLL8 試験）[18),19),20)]

未治療の CD20 陽性 CLL 患者（817 例）を対象に、FC（フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド水和物）療法を行う FC 群と FCR（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及び本薬）療法を行う FCR 群に 1 : 1 の割合でランダム化した、オープンラベル、多施設共同の国際共同ランダム化臨床第 III 相試験であり、FC 群と FCR 群を比較し、FCR 療法が主要評価項目である無増悪生存期間（progression-free survival、以下、PFS）を改善することを検証した[18)]。PFS は、米国 Nation Cancer Institute（以下、NCI）の Working Group の基準 1996 年版を基に、一部変更した基準（完全奏効（complete response、以下、CR）の判定に骨髄検査を必須とすることを明記した点を追加）により評価した[20)]。

対象患者は、2003 年から 2006 年の間に CLL と確定診断された Binet C、又は Binet A 及び B で活動性疾患が確認された 30 歳から 81 歳の症例で、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の全身状態（performance status、以下、P.S.）が 0～1、Cumulative Illness Rating Scale が 6 以内、クレアチニンクリアランスが 1.17 mL/s 以上の症例とし、明らかな自己免疫性血球減少症や活動性の合併症を有する症例は除外した。

治療法としては、FCR 群において第 1 サイクルは、本薬（375 mg/m^2、day 0）、フルダラビンリン酸エステル（25 mg/m^2、day 1-3）、シクロホスファミド水和物（250 mg/m^2、day 1-3）を投与し、第 2 サイクル～第 6 サイクルは、本薬（500 mg/m^2、day 1）、フルダラビンリン酸エステル（25 mg/m^2、day 1-3）、シクロホスファミド水和物（250 mg/m^2、day 1-3）を投与し、これを 4 週間（28 日）毎に計 6 サイクルを繰り返した。FC 群は上記フルダラビンリン酸エステルとシクロホスファミド水和物の投与方法と同じとした。FCR 群の 75%、FC 群の 69%で予定された 6 サイクルを完遂した。

PFS 中央値は、FCR 群（403 例）で 39.8 ヵ月、FC 群（407 例）で 32.2 ヵ月であり、FCR 群で PFS が有意に延長した（p<0.0001、log-ranktest）。増悪又は死亡のリスクは、FC 群と比較して FCR 群で 44%減少した（調整ハザード比 0.56, 95%信頼区間[0.43; 0.72], p < 0.0001, Wald Test）。OS についても、FC 群と比較して FCR 群で改善していた（調整ハザード比 0.64, 95%信頼区間[0.41; 1.00], p = 0.0487, Wald Test）。治療終了時の奏効率（FC 群 72.7% vs. FCR 群 86.1%）、完全奏効率（FC 群 17.2% vs. FCR 群 36.0%）についても、FC 群と比較して FCR 群が有意に高かった（p < 0.0001, χ^2 Test）。

治療中に grade 3 又は grade 4 の有害事象を 1 件以上発現した症例の総数は、FC 群と比較し、FCR 群で多かった（FCR 療法群 77% vs. FC 療法群 62%）。本薬の infusion reaction の発現により、初回投与から 1 日以内の有害事象発現割合も FCR 群で多かった。FC 群と比較して、FCR 群でより多くの grade 3 又は grade 4 の好中球数減少症及び発熱性好中球減少症が認められた。一方、治験期間中に死亡した症例については、FC 群で治療に関連すると判断された死亡が多かった。CLL 患者における本薬の安全性プロファイルは予想された安全性プロファイルと一致しており、新たな本薬に関連する安全性シグナルは本試験では認められなかった。

以上より、FC 療法に本薬を追加する FCR 療法は、未治療 CLL 患者に対して忍容性があり、効果的な治療方法であると考えられた。

2. 既治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者（CLL）に対するフルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物による FC 療法と、FC 療法と本薬の併用による FCR 療法のランダム化第 III 相比較臨床試験（BO17072 試験、REACH 試験）[21), 22)]

CLL に対する治療歴がある患者（552 例）を対象に、FC 群と FCR 群に 1：1 の割合でランダム化した、オープンラベル、多施設共同の国際共同ランダム化臨床第 III 相試験であり、FC 群と FCR 群を比較し、FCR 療法が主要評価項目である PFS を改善することを検証した。PFS は、米国 NCI の Working Group の基準 1996 年版を基に、一部変更した基準（CR の判定に骨髄検査を必須とすることを明記した）により評価した[22)]。

対象患者は、18 歳以上の CD20 陽性の NCI Working Group の基準を満たす CLL 患者で、クロラムブシル単剤（又はプレドニゾン／プレドニゾロンとの併用）、フルダラビンリン酸エステル単剤（他のヌクレオシドアナログを含む）、アルキル化剤を含む併用療法（アルキル化剤とヌクレオシドアナログとの併用療法を除く）のいずれか 1 種類の先行治療を受けた患者を対象とした。また、先行治療のアルキル化剤に感受性又は治療抵抗性であってフルダラビンリン酸エステルに感受性（奏効状態が 6 ヵ月以上継続）を示す症例とした。先行治療として、インターフェロン、本薬、他のモノクローナル抗体の投与症例、又は幹細胞移植を実施した症例は除外した。

治療法としては、FCR 群においては、第 1 サイクルは、本薬（375 mg/m^2、day 1）、フルダラビンリン酸エステル（25 mg/m^2、day 2-4）、シクロホスファミド水和物（250 mg/m^2、day 2-4）を投与し、第 2 サイクル～第 6 サイクルは、本薬（500 mg/m^2、day 1）、フルダラビンリン酸エステル（25 mg/m^2、day 1-3）、シクロホスファミド水和物（250 mg/m^2、day 1-3）を

投与し、これを 28 日毎に計 6 サイクルを繰り返した。FC 群は上記フルダラビンリン酸エステルとシクロホスファミド水和物の投与方法と同じとした。

PFS 中央値は FC 群（276 例）で 20.6 ヵ月、FCR 療法群（276 例）で 30.6 ヵ月と、FCR 群で有意に改善した（p = 0.0002, Log-Rank test）。増悪又は死亡のリスクは、FC 群と比較して FCR 群で 35%減少した（ハザード比 0.65, 95%信頼区間[0.51; 0.82], p = 0.0002, Wald Test）。OS 中央値は、FCR 群の未到達に対して、FC 群は 51.9 ヵ月であり、有意差は認められなかった（ハザード比 0.83, 95%信頼区間[0.59; 1.17], p = 0.2871, Wald Test）。

安全性については、治療中止に至る有害事象を発現した症例の割合は各群で同等であった（FC 群 25% vs. FCR 群 26%）。各群とも、ほぼ全ての症例で 1 件以上の有害事象を認めた（FC 群 96% vs. FCR 群 99%）。Grade 3 又は grade 4 の有害事象の発現割合は FCR 群がわずかに高かった（FC 群 74% vs. FCR 群 80%）。重篤な有害事象の発現割合は、各群でほぼ同等であった（FC 群 48% vs. FCR 群 50%）。死亡は FC 群の 25%、FCR 群の 23%に認められた。致死的な有害事象は FCR 群で多く発現した（FC 群 10% vs. FCR 群 13%）。ほとんどの致死的な有害事象は感染症及び悪性腫瘍に関する事象であった。本試験で、予測不可能な安全性シグナルは認められなかった。

以上より、本薬と FC 療法の併用療法は、再発・難治性の CLL 患者に対して顕著な毒性を示すことなく、効果的な治療方法であると考えられた。

1.5.7.2　海外における承認

米国においては、2010 年 2 月に未治療又は既治療の CLL 患者に対して、化学療法との併用療法による本薬投与が承認されている。CLL に対する用法・用量は、第 1 サイクルに 375 mg/m^2 を投与し、第 2 サイクル以降は、500 mg/m^2 を投与する。なお、2017 年 6 月には、B-NHL 及び CLL に対して本薬の皮下注製剤が承認されている。

米国におけるその他の承認内容は、1.6.1.1 米国における使用状況に記載した。

欧州においては、2009 年 2 月に未治療の CLL 患者に対して本薬投与が承認され、同年 8 月には、CLL に対する適応が再発又は難治性の CLL にまで拡大された。2016 年 5 月には、CLL に対して本薬の皮下注製剤が承認されている。

欧州におけるその他の承認内容は、1.6.1.2 欧州における使用状況に記載した。

1.5.7.3　本邦における臨床開発

未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者を対象とした IDEC-C2B8 の臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）を実施した。

1.5.7.3.1　国内第 I 相試験

本効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請に際し、新たな第 I 相試験は実施していない。

1.5.7.3.2　国内第 II 相試験

日本国内においては、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討を経て、2012 年 4 月に開発要請を受け、[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談を実施した（1.13.2.1）。医薬品[redacted]相談での機構の見解の概略について以下に示す。

＜相談事項 1：申請データパッケージ（案）について＞

[redacted]製造販売承認申請を行うことは可能と考えている。[redacted]

＜相談事項 1 に対する機構見解＞

[redacted]製造販売承認申請できる可能性はあると考える。

＜相談事項 2-1：対象患者について＞

[redacted]

[redacted]

＜相談事項 2-1 に対する機構見解＞

[redacted]を実施することは可能と考える。

＜相談事項 2-2：目的及び主要評価項目について＞

＜相談事項 2-3：目標症例数について＞

[redacted]

＜相談事項 2-2、2-3 に対する機構見解＞

[redacted]を実施することは可能と考える。

＜相談事項 2-4：治療方法について＞

[redacted]

＜相談事項 2-4 に対する機構見解＞

[redacted]を実施することを勧める。

なお、本試験の実施にあたっては、被験者に本試験で設定する用法・用量と国内既承認の用法・用量との差異について適切に情報提供した上で、参加の同意を取得し、被験者の安全性を十分確保できる体制で試験を慎重に実施する必要があると考える。

機構との医薬品[redacted]相談結果に基づき [redacted]年[redacted]月より国内臨床第 II 相試験を開始し、[redacted]年[redacted]月に、最終症例の観察を終了した。この治験の結果を以下に示す。

1.　未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者を対象とした IDEC-C2B8 の臨床第 II 相試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）[26)]

国内の未治療 CD20 陽性 CLL 患者（7 例）を対象に IDEC-C2B8（本薬）と FC 療法の併用療法（FCR 療法）を施行したオープンラベル、非ランダム化臨床第 II 相試験であり、FCR 療法の安全性及び有効性を検証した。

対象患者は、CD20 陽性の B 細胞性 CLL と診断された Binet C、又は Binet B で活動性疾患が確認された症例で、明らかな自己免疫性血球減少症や活動性の合併症を有する症例は除外した。

治療法としては、第 1 サイクルは、本薬（375 mg/m^2、day 0）、フルダラビンリン酸エステル（25 mg/m^2、day 1-3）、シクロホスファミド水和物（250 mg/m^2、day 1-3）を投与し、第 2 サイクル～第 6 サイクルは、本薬（500 mg/m^2、day 1）、フルダラビンリン酸エステル（25 mg/m^2、day 1-3）、シクロホスファミド水和物（250 mg/m^2、day 1-3）を投与し、これを 4 週間（28 日）毎に計 6 サイクルを繰り返した。

有効性について、主要評価項目は治験期間中の全奏効率とし、米国 NCI の 1996 年版 CLL Working Group の評価基準を基に CLL8 試験において更新された評価基準（CR の判定に骨髄検査を必須とすることを明記した点を追加）により FCR 療法の奏効を評価した。

治験期間中の全奏効率は 71.4%（95%信頼区間 29.0～96.3%）であり、第 6 サイクルまで治療を完了した 5 例は、全例で奏効を認めたが、治験を中止した 2 例は奏効に至らなかった。治験中止例のうち 1 例は、重篤な有害事象（洞結節機能不全）の発現により第 1 サイクルで治験を中止した早期中止例であった。その他の 1 例は、4 サイクル後に grade 3/4 の血液毒性（白血球数減少、好中球数減少）により規定の治療延期可能期間の超過が必要と判断されたため、治験を中止した。当該症例は、治験中止後の効果判定において、リンパ節腫大の消失及びリンパ球数の減少を認めたが、骨髄機能が回復せず不変（stable disease、SD）と判定された。FCR 療法における骨髄回復の遅れが奏効に至らなかった原因と考えられた。副次的評価項目である治験期間中の完全奏効率は 14.3%（95%信頼区間 0.4～57.9%）であり、本薬初回投与日から起算した無増悪生存期間は中央値に達しておらず、1 年無増悪生存率は 100%であった。本薬初回投与日から起算した全生存期間は中央値に達しておらず、1 年全生存率は 100%であった。

IDEC-C2B8-CL1 試験の全奏効率 71.4%（95%信頼区間 29.0～96.3%）は、CLL8 試験の治療終了 7 ヵ月後までの FCR 療法群の奏効率 86.1%（95%信頼区間 82.3～89.3%）及び FC 療法群 72.7%（95%信頼区間 68.1～77.0%）を下回った。IDEC-C2B8-CL1 試験では早期中止例 1 例を含む 2 例（28.6%）の治験中止例を認めたのに対し、CLL8 試験の治験中止例は FCR 療法群で 4 例（1.0%）、FC 群で 13 例（3.2%）であり、IDEC-C2B8-CL1 試験において規定の治療が完了できない症例が多かったことが、CLL8 試験と比較して奏効率が低くなった原因の 1 つと考えられた。

安全性について、有害事象は、本治験の第 1 サイクルの IDEC-C2B8 投与日から治験終了（治療終了 7 ヵ月後）までに、7 例全例において合計 99 件発現した。本治験中の死亡例はなく、未知で重篤な有害事象又は治験中止に至った未知の有害事象の発現もなかった。

IDEC-C2B8-CL1 試験と CLL8 試験において grade 3/4 の有害事象を比較した結果、IDEC-C2B8-CL1 試験において、CLL8 試験では発現していない grade 3 の低酸素症が発現した。当該事象は infusion reaction と判断されているため、日本人 CLL 患者に特有に発現した事象ではないと考えられた。IDEC-C2B8-CL1 試験において CLL8 試験で発現していない新たな重篤な有害事象は認めなかった。重篤な感染症および寄生虫症は、CLL8 試験の FCR 療法群において 71 例（18%）に発現したが、IDEC-C2B8-CL1 試験では発現しなかった。また、本薬又は併用療法の変更を伴う臨床検査値異常について、IDEC-C2B8-CL1 試験と CLL8

試験で明らかな差異は認めなかった。しかし、IDEC-C2B8-CL1 試験では、grade 3 以上の血液毒性の発現率が高かった。

その他の検討項目である末梢血 B 細胞は、第 1 サイクル投与後に治験を中止した 1 例を除く 6 例で枯渇を認めた。

以上の結果から、IDEC-C2B8-CL1 試験は登録症例数が 7 例と少ないこと、また CLL8 試験と直接比較した試験ではないことから、日本人 CLL 患者に対する FCR 療法の有効性及び安全性を考察するには限界があるが、早期に治験を中止した 1 例を除く全例で B 細胞の枯渇が認められたこと、及び CLL8 試験の有効性及び安全性と明らかな差異が認められなかったことから、日本人の未治療 CD20 陽性の CLL 患者に対する本薬と FC 療法の併用療法は、骨髄抑制の発現に十分に注意して投与することで、有用性が期待できると考えられた。

1.5.7.3.3　国内第 III 相試験

本効能・効果及び用法・用量の追加に係る一変申請に際し、新たな第 III 相試験は実施していない。

1.5.7.3.4　医薬品[redacted]相談の内容

本邦において CLL を申請効能・効果とした承認申請を行うにあたり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施し（1.13.2.2）、以下の助言が得られた。

【相談事項に対する機構の意見】

効能･効果及び用法･用量については[redacted]である点はご理解ください。

[redacted]をもって、本薬の一変申請を行うことは可能と考えます。

ただし、以下の点に留意する必要があると考えます。

[redacted]について更なる説明が必要であること。

これらの結果を踏まえ、以下の効能･効果及び用法･用量にて承認申請を行うこととした。

効能・効果
CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

用法・用量
CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合
通常、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に 1 回量 375 mg/m^2、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m^2 を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

1.5.8　その他の疾患に対する治験実施状況及び計画

本薬について、本邦で現在進行中及び計画中の治験及び開発計画を以下に示す（表 1.5.8-1）。

表 1.5.8-1　　本邦で現在進行中及び計画中の治験及び開発計画

対象疾患	治験期間	状況
再発及び難治性の血栓性血小板減少性紫斑病	2014 年 1 月～2015 年 1 月（医師主導治験）	治験終了
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.5.9　希少疾病用医薬品指定

本薬について、希少疾病用医薬品指定状況を以下に示す（表 1.5.9-1）。

表 1.5.9-1　　本薬の希少疾病用医薬品指定状況

指定年月日	指定番号	指定を受けた、予定される効能、効果又は対象疾病
1998 年 11 月 27 日	（10 薬 A）第 114 号	B 細胞性非ホジキンリンパ腫（ただし、腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る。）
2012 年 9 月 13 日	（24 薬）第 282 号	難治性ネフローゼ症候群
2014 年 8 月 21 日	（26 薬）第 343 号	後天性血栓性血小板減少性紫斑病
2015 年 5 月 25 日	（27 薬）第 361 号	下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植
2018 年 3 月 20 日	（30 薬）第 413 号	CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

1.5.10　CD20 陽性の CLL に対する本薬の臨床的意義

CLL は、高齢者における発症が多く [4), 6), 27), 28)]、CLL Global Research Foundation による情報では、CLL 症例の半数以上が 70 歳を過ぎてから初めて CLL と診断され、CLL 症例の平均年齢は 75 歳とされている [28)]。症例が高齢であることに加え、CLL の進行が穏やかであることから、臨床症状が現れていない間は積極的な治療が行われないことも多く、無治療での経過観察が選択される。欧米のガイドライン [4), 27), 29), 30)]では、臨床病期が初期ステージ（Rai 0、Binet A）にある CLL に対する化学療法は延命への寄与が認められないことから無治療での経過観察が推奨されており、臨床病期が進んだ症例や遺伝子異常などの予後不良因子を有する症例が治療の対象とされている。

CLL 治療では、年齢、合併症の有無、全身状態、また、未治療例あるいは再発例・難治例によって、異なる治療方針が選択される [27), 29), 30)]。現在の CLL に対する海外の主な治療ガイドライン [27), 29)]での治療方法を表 1.5.10-1 に示す。本薬は FC 療法等の抗悪性腫瘍剤との併用により、未治療及び既治療の CLL に対して海外で承認を取得しており（1.5.7.2 海外における承認参照）、海外のガイドライン [27), 29), 30)]において、未治療例及び既治療例の治療で本薬が推奨されている。特に未治療例では、全身状態が良い患者に対して FCR 療法が標準的治療法とされており、また、ベンダムスチン塩酸塩と本薬を併用した BR 療法も治療選択肢として示されている。なお、全身状態が良い高齢患者では、FCR 療法は BR 療法と比較して重篤な感染症の発現割合がより高いことから、FCR 療法より完全奏効率が低いものの、BR 療法が推奨されている [29)]。

表 1.5.10-1　　海外の治療ガイドラインでの治療方法

	NCCN Guideline Version 5.2018[27)]	ESMO Clinical Practice Guidelines [29)]
未治療例 del(17p)/TP53 変異なし 併存疾患なし	Age <65 y without significant comorbidities ➢ Preferred regimens ✧ FCR (category 1) ✧ Bendamustine ± CD20 monoclonal antibody ✧ Ibrutinib ➢ Other recommended regimens ✧ FR ✧ HDMP + rituximab (category 2B) ✧ PCR (category 3)	Fit: FCR (BR may be considered in fit early patients with previous history of infections)

表 1.5.10-1　　海外の治療ガイドラインでの治療方法（続き）

	NCCN Guideline Version 5.2018[27]	ESMO Clinical Practice Guidelines[29]
未治療例 del(17p)/TP53 変異なし 併存疾患あり	Age ≥ 65 y and younger patients with significant comorbidities ➢ Preferred regimens ✧ chlorambucil + Obinutuzumab (category 1) ✧ Ibrutinib (category 1) ✧ Bendamustine (70 mg/m^2 in cycle 1 with escalation to 90 mg/m^2 if tolerated) ± CD20 monoclonal antibody ✧ Ofatumumab + chlorambucil ✧ Rituximab + chlorambucil ➢ Other recommended regimens ✧ HDMP + rituximab (category 2B) ✧ Obinutuzumab (category 2B) ✧ Chlorambucil (category 3) ✧ Rituximab (category 3) Frail patients with significant comorbidity (not able to tolerate purine analogs) ➢ Preferred regimens ✧ Chlorambucil + obinutuzumab (category 1) ✧ Ibrutinib (category 1) ✧ Chlorambucil + ofatumumab ✧ chlorambucil + Rituximab ➢ Other recommended regimens ✧ HDMP + rituximab (category 2B) ✧ Obinutuzumab (category 2B) ✧ Chlorambucil (category 3) ✧ Rituximab (category 3)	Less fit: Chlorambucil + CD20 antibody Ibrutinib
未治療例 del(17p)/TP53 変異あり	➢ Preferred regimens ✧ Ibrutinib ➢ Other recommended regimens ✧ Alemtuzumab ± rituximab ✧ HDMP + rituximab ✧ Obinutuzumab	Fit: Btk inhibitor PI3K Inhibitor + CD20 antibody only if not suitable for alternative treatment; Venetoclax if not suitable for BCR inhibitor therapy: Consider alloHSCT in remission Less fit: Btk inhibitor PI3K inhibitor + CD20 antibody only if not suitable for alternative treatment: Venetoclax if not suitable for BCR inhibitor therapy
再発・治療抵抗例 del(17p)/TP53 変異なし 併存疾患なし	Age <65 y without significant comorbidities ➢ Preferred regimens ✧ Ibrutinib (category 1) ✧ Idelalisib + rituximab (category 1) ✧ Venetoclax ± rituximab ➢ Other recommended regimens ✧ Acalabrutinib ✧ Alemtuzumab ± rituximab ✧ Bendamustine + rituximab ✧ FC + ofatumumab ✧ FCR ✧ HDMP + rituximab ✧ Idelalisib ✧ Lenalidomide ± rituximab ✧ Obinutuzumab ✧ Ofatumumab ✧ PCR ✧ Venetoclax ✧ Bendamustine, rituximab + ibrutinib (category 2B) ✧ Bendamustine, rituximab + idelalisib (category 2B)	Relapse within 24-36 months from start of initial chemoimmunotherapy or refractory disease Fit: clinical study BCR inhibitor (+/- R) Venetoclax consider alloHSCT in remission Relapse after 24-36 months from start of initial chemoimmunotherapy Fit: clinical study repeat frontline or change to BR/FCR BCR inhibitor (+/- R)

表 1.5.10-1　　海外の治療ガイドラインでの治療方法（続き）

	NCCN Guideline Version 5.2018[27]	ESMO Clinical Practice Guidelines[29]
再発、治療抵抗例 del(17p)/TP53 変異なし 併存疾患あり	Frail patient with significant comorbidity or age ≥ 65 y and younger patients with significant comorbidities ➢ Preferred regimens ✧ Ibrutinib (category 1) ✧ Idelalisib + rituximab (category 1) ✧ Venetoclax ± rituximab ➢ Other recommended regimens ✧ Acalabrutinib ✧ Alemtuzumab ± rituximab ✧ Chlorambucil + rituximab ✧ Reduced-dose FCR ✧ HDMP + rituximab ✧ Idelalisib ✧ Lenalidomide ± rituximab ✧ Obinutuzumab ✧ Ofatumumab ✧ Redused-dose PCR ✧ Venetoclax ✧ Dose-dense rituximab (category 2B) ✧ Bendamustine (70 mg/m^2 in cycle 1 with escalation to 90 mg/m^2 if tolerated), rituximab ± ibrutinib or idelalsib (category 2B for BR and BR + ibrutinib; category 3 for BR + idelalisib)	Relapse within 24-36 months from start of initial chemoimmunotherapy or refractory disease Less fit: clinical study BCR inhibitor (+/- R) Venetoclax (BR or FCR-Lite may be considered if no del(17p) or TP53 mutation is present) Relapse after 24-36 months from start of initial chemoimmunotherapy less fit: clinical study repeat frontline or change to BR BCR inhibitor (+/- R)
再発、治療抵抗例 del(17p)/TP53 変異あり	➢ Preferred regimens ✧ Ibrutinib (category 1) ✧ Venetoclax ± rituximab (category 1) ✧ Idelalisib + rituximab ✧ Venetoclax ➢ Other recommended regimens ✧ Acalabrutinib ✧ Alemtuzumab ± rituximab ✧ HDMP + rituximab ✧ Idelalisib ✧ Lenalidomide ± rituximab ✧ Ofatumumab	Fit: clinical study BCR inhibitor (+/- R) Venetoclax consider alloHSCT in remission Less fit: clinical study BCR inhibitor (+/- R) Venetoclax (BR or FCR-Lite may be considered if no del(17p) or TP53 mutation is present)

略語：BCR, B-cell receptor; HDMP, High-dose methylprednisolone; R, rituximab; BR, bendamustine + rituximab, PCR, pentostatin + cyclophosphamide + rituximab; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation。

過去の CLL 治療では、アルキル化剤のクロラムブシル（日本国内未承認）が第一選択薬として使用され、その後、プリンアナログのフルダラビンリン酸エステルやクラドリビンが使用されるようになった。また、アルキル化剤であるシクロホスファミド水和物を含む併用化学療法が検討されたが、フルダラビンリン酸エステル単剤と比較した場合、奏効率や反応期間はフルダラビンリン酸エステル単剤が優れていたことから、フルダラビンリン酸エステル単剤又は FC 療法が使用されてきた[31), 32)]。

その後、本薬が非ホジキンリンパ腫治療薬として承認され、海外において、CLL 患者に対する FC 療法に本薬を併用する FCR 療法が検討され、FC 療法と比較して PFS が改善したことが報告された（1.5.7.1 海外臨床試験参照）。海外ではこれらの結果をもとに、本薬と FC 療法等の抗悪性腫瘍剤との併用を用法・用量として、未治療及び既治療の CLL に対する効能が承認された（1.5.7.2 海外における承認参照）。本薬は、FC 療法との併用療法において、未治療又は再発もしくは難治性の CLL 患者に対する治療が海外のガイドラインで推奨されており[27), 29), 30)]、他の薬剤と比較しても有用性は高いと考える。

未治療例に対しては、フルダラビンリン酸エステルの他にベンダムスチン塩酸塩が使用される。ベンダムスチン塩酸塩はアルキル化作用やアポトーシス誘導により殺細胞作用を示す薬剤であり、海外では、未治療 CLL 患者を対象としたベンダムスチン塩酸塩単剤（BEN 群）及びクロラムブシル（CLB 群）の有効性及び安全性を比較した臨床第 III 相非盲検ランダム化試験[33)]、本薬とベンダムスチン塩酸塩の併用療法（BR 療法）の有効性及び安全性に関す

る多施設共同臨床第 II 相試験[34]、及び 70 歳以上の外来 CLL 患者 91 人を対象とした後方視的研究[35]が実施され、ベンダムスチン塩酸塩単剤と比較して、本薬とベンダムスチン塩酸塩を併用した BR 療法で高い有効性が期待できることが示されている。

また、再発又は難治性 CLL 患者に対して使用が推奨される薬剤には、ベンダムスチン塩酸塩、アレムツズマブ（遺伝子組換え）、オファツムマブ（遺伝子組換え）、イブルチニブ等がある。

既治療例に対するベンダムスチン塩酸塩の有効性及び安全性については、イタリアでベンダムスチン塩酸塩単剤とベンダムスチン塩酸塩と本薬の併用療法（BR 療法）を比較する多施設共同後方視的研究が実施され[36]、再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対してベンダムスチン塩酸塩と本薬を併用した場合の有効性及び忍容性が認められた。

アレムツズマブ（遺伝子組換え）は CD52 抗原を認識するヒト化モノクローナル抗体で、TP53 変異例や 17p 欠失のある症例に有効である[37]。アレムツズマブ（遺伝子組換え）の標的である CD52 抗原は多くの血液細胞に広く分布しており、アレムツズマブ（遺伝子組換え）の強い免疫抑制により感染などの合併症発現リスクが高く使用は限られたものになるとされている[37]。海外では、未治療 CLL 患者を対象とした FCR 療法（FCR 療法群）及び FC 療法とアレムツズマブ（遺伝子組換え）の併用療法（FCCam 療法群）の有効性及び安全性を比較する臨床第 III 相ランダム化試験（CLL2007FMP 試験）が実施されたが、FCCam 療法群で認められた毒性により、早期に登録が中止された[38]。

イブルチニブは、B 細胞受容体（B-cell receptor、以下、BCR）シグナル伝達系におけるブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton’s tyrosine kinase、以下、BTK）阻害薬であり、再発又は難治性 CLL に対して単剤又は本薬を含む抗悪性腫瘍剤との併用において高い有効性と安全性が確認されている[39), 40), 41)]。また、17p 欠失、TP53 変異、11q 欠失などの従来の薬剤では治療が困難な予後不良因子を有する症例に対しても効果が期待できるが、長期観察により、イブルチニブ耐性や 17p 欠失の症例も確認されている[40), 41)]。

オファツムマブ（遺伝子組換え）は、完全ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体で、B 細胞表面に発現している CD20 抗原を標的としているが、本薬とは異なるエピトープを認識する。治療における位置付けとして、オファツムマブ（遺伝子組換え）は再発又は難治性 CLL に有用で、フルダラビンリン酸エステルなど初回治療無効例や短期間での再発例には早期から試みるべきとされている。また、前述のアレムツズマブ（遺伝子組換え）とは異なり、17p 欠失や TP53 変異のある予後不良の CLL には無効とされている[37]。オファツムマブ（遺伝子組換え）と本薬を直接比較した臨床試験の報告は確認できなかったが、本薬を含む FCR 療法は未治療例に対する標準的治療法として位置付けられており、また、本薬は再発又は難治性 CLL に対しても推奨されていることから、オファツムマブ（遺伝子組換え）と本薬の使い分けがなされていると考えられる[27), 29), 30)]。

本薬と他の薬剤との比較に関する報告は少ないが、本薬との併用に関する検討又は本薬を含む治療法に他の薬剤を追加する検討が行われており、本薬は、CLL 治療において中心的な役割を果たす薬剤であると考えられる。

日本においては、海外と比較して、CLL の発症率が低いことから、国内患者を対象とした大規模な臨床試験は実施されておらず、日本国内のガイドラインは、海外のガイドラインに沿った内容であり、NCCN ガイドライン（2012 年版）を引用している。本ガイドラインでは、多剤併用療法可能な患者に対する第一選択治療は FC 療法±本薬、またはフルダラビンリン酸エステル単剤療法±本薬の 2 種類のみとなっている[8)]。現在、国内既承認の薬剤で可能な治療においてはフルダラビンリン酸エステルを含む治療が第一選択であるが、本薬は CLL 治療において中心的な役割を果たす薬剤であると考えられる[8)]。

その他の治療手段として同種造血幹細胞移植があり、現時点では CLL を治癒させうる唯一の治療である。しかし高齢者が多いことなどから、移植が適応される患者はきわめて限定的である[42)]。

以上より、本薬の CLL に対する医療上の必要性は高く、本薬を含む治療法が国内で実施できることは、臨床的に有意義であると考える。

1.5.11　参考文献

1) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report. Report No. 1081698. 11 Jan 2018.
2) 鈴宮淳司, 井上政弥, 熊野御堂慧. 慢性リンパ性白血病の病因・病態と治療. 日本臨牀. 2012; 70(2): 470-475.
3) Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. World Health Organization Classification of Tumours: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008: pp180-182.
4) National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ). Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®) -Health Professional Version. Available from: http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq [cited 2018 May 21]
5) Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008; 111: 5446-5456.
6) 押味和夫. 第 3 部 臨床各論, VI 造血器腫瘍, A 白血球およびその類縁疾患, 6 慢性リンパ性白血病と類縁疾患. 三輪血液病学, 第 3 版. 東京: 文光堂; 2006: pp1475-1480.
7) 国立研究開発法人 国立がん研究センターがん対策情報センター. 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫. Available from: http://ganjoho.jp/public/cancer/ CLL/index.html [cited 2018 May 21]
8) 一般社団法人 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 ver1.2 Web 版 I 白血病 5 慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（chronic lymphocytic leukemia: CLL/small lymphocytic lymphoma: SLL）. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_5.html [cited 2018 May 21]
9) 厚生労働省. 厚生労働統計一覧、患者調査、平成 26 年患者調査、閲覧、年次、2014 年、「表番号 96 総患者数、傷病基本分類別」. Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167 [cited 2018 May 21]
10) 高松泰. 特集 成人白血病に対する治療－治癒を目指して 3.慢性白血病に対する薬物治療の実際 2) 慢性リンパ性白血病. 臨床腫瘍プラクティス. 2014; 10(1): 49-52.
11) 厚生労働省. 厚生労働統計一覧、患者調査、平成 26 年患者調査、閲覧、年次、2014 年、「表番号 95 総患者数、性・年齢階級×傷病中分類別」. Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167 [cited 2018 May 21]
12) 総務省. 総務省統計局 人口推計 報道資料（平成 29 年 4 月 14 日）. Available from: http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2016np/pdf/summary.pdf [cited 2018 May 21]
13) O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2001; 19(8): 2165-2170.

14) Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005; 23(18): 4079-4088.
15) Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2006; 106(11): 2412-2420.
16) Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005; 23(18): 4070-4078.
17) Wierda W, O'brien S, Faderl S, et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. Cancer. 2006; 106(2): 337-345.
18) Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010; 376(9747): 1164-1174.
19) Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016; 127(2): 208-215.
20) Clinical Study Report – ML17102 - Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab versus chemotherapy with Fludarabine and Cyclophosphamide alone in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. Report No. 1028135. July 2008.
21) Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010; 28(10): 1756-1765.
22) Clinical Study Report – BO17072: An open-label, multicenter, randomized, comparative, phase III study to evaluate the efficacy and safety of rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) versus fludarabine and cyclophosphamide alone (FC) in previously treated patients with CD20 positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). Report No. 1031118. January 2009.
23) Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2007; 17(3): 191-197.
24) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004; 350(25): 2572-2581.
25) Hillmen P. Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 104-109.
26) 未治療 CD20 陽性慢性リンパ性白血病患者を対象とした IDEC-C2B8 の臨床第 II 相試験（治験実施計画書番号：IDEC-C2B8-CL1） 総括報告書. 2018 年 5 月 31 日. 第 1.0 版.
27) Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015; 26(Supplement 5): v78-v84.
28) CLL Global Research Foundation. CLL Information, Age & Symptoms. Available from: http://cllglobal.org/cll-information/age/ [cited 2018 May 30]
29) National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Guidelines Version 5.2018, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Available from: http://www.nccn.org/index.asp [cited 2018 May 30]
30) Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 138-150.

31) 押味和夫. 2 慢性白血病, 4 慢性リンパ性白血病と類縁疾患の治療. 白血病 リンパ腫 骨髄腫 今日の診断と治療, 第 3 版. 東京: 中外医学社; 2004: pp127-132.
32) 押味和夫. 3 慢性リンパ性白血病（CLL）の病態・診断・治療. 血液フロンティア. 2004; 14(5): 701-712.
33) Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. PhaseIII randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009; 27(26): 4378-4384.
34) Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2012; 30(26): 3209-3216.
35) Kolibaba KS, Sterchele JA, Joshi AD, et al. Demographics, treatment patterns, safety, and real-world effectiveness in patients aged 70 years and over with chronic lymphocytic leukemia receiving bendamustine with or without rituximab: a retrospective study. Ther Adv Hematol. 2013; 4(3): 157-171.
36) Iannitto E, Morabito F, Mancuso S, et al. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. Br J Haematol. 2011; 153(3): 351-357.
37) 青木定夫. Hematologic Malignancies/Pediatric Malignancies 血液・リンパ系腫瘍 造血器腫瘍における新規薬剤-分子標的薬-とその位置付け III.慢性リンパ性白血病に対する抗体療法－オファツムマブとアレムツズマブ－. 癌と化学療法. 2015; 42(5): 558-562.
38) Lepretre S, Aurran T, Mahe B, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. Blood. 2012; 119(22): 5104-5110.
39) Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014; 371(3): 213-223.
40) Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2015; 125(19): 2915-2922.
41) Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomized, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol. 2016; 17: 200-211.
42) 矢野尊啓. 慢性リンパ性白血病－発症進展の病態生理と最新治療－. 臨床血液. 2017; 58(10): 1960-1972.

リツキサン点滴静注 100mg
リツキサン点滴静注 500mg
（リツキシマブ（遺伝子組換え））

CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ANCA	antineutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CD20	cluster of differentiation 20	（ヒト白血球分化抗原及びその抗原を認識するモノクローナル抗体の国際的分類法）
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (prednisolone)	シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（プレドニゾロン）
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone (prednisolone)	シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（プレドニゾロン）
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
EMA	European Medical Association	欧州医薬品庁（2004 年 5 月以降）
EMEA	European Medicines Evaluation Agency	欧州医薬品庁（2004 年 4 月以前）
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品庁
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
WG	wegener's granulomatosis	ヴェゲナ肉芽腫症

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 4
1.6.1　外国における状況 4
1.6.1.1　米国における使用状況 4
1.6.1.2　欧州における使用状況 5
1.6.1.3　世界各国における承認状況 5
1.6.2　米国添付文書 7
1.6.3　米国添付文書（和訳） 8
1.6.4　欧州製品情報 9
1.6.5　欧州製品情報（和訳） 10
1.6.6　企業中核データシート（CDS） 11
1.6.7　参考文献 12

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における状況

1.6.1.1　米国における使用状況

米国では、1991 年から IDEC Pharmaceuticals 社により、また、1995 年からは IDEC Pharmaceuticals 社と Genentech 社により共同でリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の開発が進められた。1997 年 2 月に再発若しくは難治性の低悪性度または濾胞性 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma、以下、B-NHL）を適応症とし、375 mg/m^2/回、週 1 回 4 回投与の用法・用量にて承認申請し、1997 年 11 月に米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration、以下、FDA）より承認を得ている。また、2001 年 4 月の添付文書改訂に際して、適応症に変更はないが、375 mg/m^2/回、週 1 回 8 回投与の用法・用量が追加されている。更に、2002 年 2 月にゼヴァリン療法の前投与薬としての効能・効果が承認されている。

その後、2006 年 2 月には、未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞非ホジキンリンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、以下、DLBCL）に対して、シクロホスファミド水和物（以下、シクロホスファミド)、ドキソルビシン塩酸塩（以下、ドキソルビシン)、ビンクリスチン硫酸塩（以下、ビンクリスチン）及びプレドニゾンの併用療法（以下、CHOP 療法）若しくはアントラサイクリンを含む多剤併用化学療法との併用において、本薬 375 mg/m^2/回を化学療法の各サイクルの初日に併用し 3 週ごとに最大 8 サイクルまで投与する効能・効果及び用法・用量が承認され、更に、2006 年 9 月には、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン（以下、CVP 療法）との併用による未治療の低悪性度又は濾胞性 CD20 陽性 B-NHL に対する寛解導入、及び CVP 療法後の本薬投与について承認を取得している。2011 年 1 月には、未治療濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、以下、FL）患者のうち本薬と化学療法を併用した寛解導入で効果が認められた症例に対し、本薬を 2 ヵ月ごとに最大 12 回投与する維持療法が承認され、更に、副腎皮質ホルモン剤を含む化学療法と本薬の併用療法で、第 1 サイクルに grade 3 又は 4 の infusion reaction の発現を認めなかった未治療の FL 並びに DLBCL 患者に対して、第 2 サイクル以降に本薬を 90 分間で投与する用法・用量が承認されている。

また、慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、以下、CLL）を対象とした開発も進められ、2010 年 2 月に未治療又は既治療の CLL 患者に対して、化学療法との併用療法として本薬投与が承認されている。CLL に対して本薬を投与する場合には、第 1 サイクルに 375 mg/m^2 を投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2 を投与する。なお、2017 年 6 月には、B-NHL 及び CLL に対して皮下注製剤が承認されている。

一方、自己免疫疾患に対しては、2006 年 2 月にメトトレキサートとの併用により腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor、以下、TNF）阻害剤の効果が不十分な中等度～高度の関節リウマチ（rheumatoid arthritis、以下、RA）患者へ、本薬 1000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与する効能・効果及び用法・用量が承認され、更に、2011 年 4 月に副腎皮質ホルモン剤との併用によりヴェゲナ肉芽腫症〔wegener's granulomatosis、以下、WG、2012 年に疾患名を、granulomatosis with polyangiitis（多発血管炎性肉芽腫症、以下、GPA）に変更〕及び顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis、以下、MPA）に対して承認されている。

1.6.1.2　欧州における使用状況

欧州では、Genentech 社の親会社である F. Hoffmann La Roche 社が、本薬の開発、製造販売を行っている。

1997 年 2 月に米国治験成績に基づいて承認申請し、1998 年 6 月に、再発若しくは難治性の III～IV 期 FL を効能・効果とし、375 mg/m^2/回、週 1 回 4 回投与の用法・用量で、欧州医薬品庁（当時の European Medicines Evaluation Agency、EMEA、現在の European Medical Association、EMA）より承認を得ている。その後、2002 年 3 月には CHOP 療法との併用による CD20 陽性の DLBCL への適応が承認されている。更に、2004 年 8 月には CVP 療法との併用による未治療の III～IV 期 FL への寛解導入療法が承認されている。2006 年 7 月には、化学療法単独又は本薬と化学療法との併用療法による寛解導入療法で効果が認められた再発又は難治性の FL 患者に対して、本薬を 375 mg/m^2 を 3 ヵ月ごとに最大 8 回投与する維持療法が承認され、2008 年 1 月には未治療の FL に対する寛解導入療法において、化学療法の種類にかかわらず本薬との併用が可能となるよう、効能・効果及び用法・用量が整備された。2010 年 10 月には、未治療 FL 患者に対し、本薬と化学療法を併用した寛解導入療法で効果が認められた後の本薬維持療法について承認された。2014 年 3 月には、B-NHL に対して皮下注製剤が承認されている。

また、CLL を対象とした開発も行われ、2009 年 2 月に未治療患者に対する承認を取得し、同年 8 月には、CLL に対する適応が再発又は難治性の CLL にまで拡大された。2016 年 5 月には、CLL に対して皮下注射製剤が承認されている。

自己免疫疾患に対しては、米国の臨床試験成績に基づき TNF 阻害剤に治療抵抗性を示す RA への適応拡大が 2006 年 7 月に承認され、2014 年 5 月には RA 患者に対する 120 分投与が認められている。

また、WG（GPA）及び MPA に対しても、2013 年 3 月に承認を得ている。

1.6.1.3　世界各国における承認状況

最新の PBRER[1)]によると、[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点において、本薬は全世界で延べ約 637 万人に投与されている。販売名は米国及びカナダが Rituxan、日本がリツキサン、米国、カナダ、日本以外は MabThera であり、その他の 18 ヵ国において、Ristova、Rituxim、Rituxera 又は Mabthera-i の名称でも販売されている [1)]。

本薬の承認国数は約 140 ヵ国であり、適応症別の承認国数は以下のとおりである（[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）。

- B-NHL に対する適応を取得した国：132 ヵ国
- CLL に対する適応を取得した国：122 ヵ国
- RA に対する適応を取得した国：129 ヵ国
- WG（GPA）及び MPA、又は、抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody、ANCA）関連血管炎に対する適応を取得した国：113 ヵ国
- 天疱瘡に対する適応を取得した国：1 ヵ国（米国のみ）
- B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- ネフローゼ症候群に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- ABO 血液型不適合腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）

- ABO 血液型不適合肝移植の抗体関連型拒絶反応抑制に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- 適応症の記載はないが、医薬品として承認されている国：2 ヵ国

1.6.2　米国添付文書

資料番号 1.6-02：米国添付文書を参照。

1.6.3　米国添付文書（和訳）

資料番号 1.6-03：米国添付文書（和訳）を参照。

1.6.4　欧州製品情報

資料番号 1.6-04：欧州製品情報を参照。

1.6.5　欧州製品情報（和訳）

資料番号 1.6-05：欧州製品情報（和訳）を参照。

1.6.6　企業中核データシート（CDS）

資料番号 1.6-06：企業中核データシート（CDS）を参照。

1.6.7　参考文献

1) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report. Report No. 1090384. 11 Jan 2019.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use RITUXAN safely and effectively. See full prescribing information for RITUXAN.

RITUXAN® (rituximab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 1997

WARNING: FATAL INFUSION REACTIONS, SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Fatal infusion reactions within 24 hours of RITUXAN infusion; approximately 80% of fatal reactions occurred with first infusion. Monitor patients and discontinue RITUXAN infusion for severe reactions (5.1).**
- **Severe mucocutaneous reactions, some with fatal outcomes (5.2).**
- **Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death (5.3).**
- **Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) resulting in death (5.4).**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.5)	06/2018
Dosage and Administration (2.7)	06/2018
Warnings and Precautions, Embryo-Fetal Toxicity (5.11)	04/2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------
RITUXAN (rituximab) is a CD20-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of adult patients with:

- Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) (1.1).
  - Relapsed or refractory, low grade or follicular, CD20-positive B-cell NHL as a single agent.
  - Previously untreated follicular, CD20-positive, B-cell NHL in combination with first line chemotherapy and, in patients achieving a complete or partial response to RITUXAN in combination with chemotherapy, as single-agent maintenance therapy.
  - Non-progressing (including stable disease), low-grade, CD20-positive, B-cell NHL as a single agent after first-line cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CVP) chemotherapy.
  - Previously untreated diffuse large B-cell, CD20-positive NHL in combination with (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) (CHOP) or other anthracycline-based chemotherapy regimens.
- Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (1.2).
  - Previously untreated and previously treated CD20-positive CLL in combination with fludarabine and cyclophosphamide (FC).
- Rheumatoid Arthritis (RA) in combination with methotrexate in adult patients with moderately-to severely-active RA who have inadequate response to one or more TNF antagonist therapies (1.3).
- Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA) in adult patients in combination with glucocorticoids (1.4).
- Moderate to severe Pemphigus Vulgaris (PV) in adult patients (1.5).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- **Administer only as an intravenous infusion.**
- Do not administer as an intravenous push or bolus.
- RITUXAN should only be administered by a healthcare professional with appropriate medical support to manage severe infusion reactions that can be fatal if they occur.
- The dose for NHL is 375 mg/m^2 (2.2).
- The dose for CLL is 375 mg/m^2 in the first cycle and 500 mg/m^2 in cycles 2–6, in combination with FC, administered every 28 days (2.3).
- The dose as a component of Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan) Therapeutic Regimen is 250 mg/m^2 (2.4).
- The dose for RA in combination with methotrexate is two-1000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks (one course) every 24 weeks or based on clinical evaluation, but not sooner than every 16 weeks. Methylprednisolone 100 mg intravenous or equivalent glucocorticoid is recommended 30 minutes prior to each infusion (2.5).
- The dose for GPA and MPA in combination with glucocorticoids is 375 mg/m^2 once weekly for 4 weeks (2.6).
- The dose for PV is two-1000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks in combination with a tapering course of glucocorticoids, then a 500 mg intravenous infusion at Month 12 and every 6 months thereafter or based on clinical evaluation. Dose upon relapse is a 1000 mg intravenous infusion with considerations to resume or increase the glucocorticoid dose based on clinical evaluation. Subsequent infusions may be no sooner than 16 weeks after the previous infusion. Methylprednisolone 100 mg intravenous or equivalent glucocorticoid is recommended 30 minutes prior to each infusion (2.7).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Injection: 100 mg/10 mL and 500 mg/50 mL solution in a single-use vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Tumor lysis syndrome: Administer aggressive intravenous hydration, anti-hyperuricemic agents, monitor renal function (5.5).
- Infections: Withhold RITUXAN and institute appropriate anti-infective therapy (5.6).
- Cardiac adverse reactions: Discontinue infusions in case of serious or life-threatening events (5.7).
- Renal toxicity: Discontinue in patients with rising serum creatinine or oliguria (5.8).
- Bowel obstruction and perforation: Consider and evaluate for abdominal pain, vomiting, or related symptoms (5.9).
- Immunizations: Live virus vaccinations prior to or during RITUXAN treatment not recommended (5.10).
- Embryo-Fetal toxicity: Can cause neonatal harm. Advise of potential risk to neonates and use of effective contraception (5.11).

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions in clinical trials were:

- NHL (≥25%): infusion reactions, fever, lymphopenia, chills, infection and asthenia (6.1).
- CLL (≥25%): infusion reactions and neutropenia (6.1).
- RA (≥10%): upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, urinary tract infection, and bronchitis (other important adverse reactions include infusion reactions, serious infections, and cardiovascular events) (6.2).
- GPA and MPA (≥15 %): infections, nausea, diarrhea, headache, muscle spasms, anemia, peripheral edema (other important adverse reactions include infusion reactions) (6.3).
- PV (≥15%): infusion reactions, depression (other important adverse reactions include infections) (6.4).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
Renal toxicity when used in combination with cisplatin (5.8).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Advise not to breastfeed (8.2).
- Geriatric Use: In CLL patients older than 70 years of age, exploratory analyses suggest no benefit with the addition of RITUXAN to FC (8.5).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 06/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: FATAL INFUSION REACTIONS, SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PML)

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)
- 1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- 1.3 Rheumatoid Arthritis (RA)
- 1.4 Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)
- 1.5 Pemphigus Vulgaris (PV)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Important Dosing Information
- 2.2 Recommended Dose for Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)
- 2.3 Recommended Dose for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- 2.4 Recommended Dose as a Component of Zevalin® for treatment of NHL
- 2.5 Recommended Dose for Rheumatoid Arthritis (RA)
- 2.6 Recommended Dose for Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)
- 2.7 Recommended Dose for Pemphigus Vulgaris (PV)
- 2.8 Recommended Dose for Premedication and Prophylactic Medications
- 2.9 Administration and Storage

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Infusion Reactions
- 5.2 Severe Mucocutaneous Reactions
- 5.3 Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation
- 5.4 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)
- 5.5 Tumor Lysis Syndrome (TLS)
- 5.6 Infections
- 5.7 Cardiovascular Adverse Reactions
- 5.8 Renal Toxicity
- 5.9 Bowel Obstruction and Perforation
- 5.10 Immunization
- 5.11 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.12 Concomitant Use with Other Biologic Agents and DMARDS other than Methotrexate in RA, GPA and MPA, PV
- 5.13 Use in RA Patients Who Have Not Had Prior Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonists
- 5.14 Retreatment in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience in Lymphoid Malignancies
- 6.2 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis
- 6.3 Clinical Trials Experience in Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)
- 6.4 Clinical Trials Experience in Pemphigus Vulgaris (PV)
- 6.5 Immunogenicity
- 6.6 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL
- 14.2 Previously Untreated, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL
- 14.3 Diffuse Large B-Cell NHL (DLBCL)
- 14.4 Ninety-Minute Infusions in Previously Untreated Follicular NHL and DLBCL
- 14.5 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
- 14.6 Rheumatoid Arthritis (RA)
- 14.7 Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)
- 14.8 Pemphigus Vulgaris (PV)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: FATAL INFUSION REACTIONS, SEVERE MUCOCUTANEOUS REACTIONS, HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION and PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY

Infusion Reactions

RITUXAN administration can result in serious, including fatal, infusion reactions. Deaths within 24 hours of RITUXAN infusion have occurred. Approximately 80% of fatal infusion reactions occurred in association with the first infusion. Monitor patients closely. Discontinue RITUXAN infusion for severe reactions and provide medical treatment for Grade 3 or 4 infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.4), Adverse Reactions (6.1)]*.

Severe Mucocutaneous Reactions

Severe, including fatal, mucocutaneous reactions can occur in patients receiving RITUXAN *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation

HBV reactivation can occur in patients treated with RITUXAN, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. Screen all patients for HBV infection before treatment initiation, and monitor patients during and after treatment with RITUXAN. Discontinue RITUXAN and concomitant medications in the event of HBV reactivation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML), including fatal PML, can occur in patients receiving RITUXAN *[see Warnings and Precautions (5.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Non–Hodgkin's Lymphoma (NHL)

RITUXAN (rituximab) is indicated for the treatment of adult patients with:

- Relapsed or refractory, low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell NHL as a single agent.
- Previously untreated follicular, CD20-positive, B-cell NHL in combination with first line chemotherapy and, in patients achieving a complete or partial response to RITUXAN in combination with chemotherapy, as single-agent maintenance therapy.
  - Non-progressing (including stable disease), low-grade, CD20-positive, B-cell NHL as a single agent after first-line cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CVP) chemotherapy.
- Previously untreated diffuse large B-cell, CD20-positive NHL in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP) or other anthracycline-based chemotherapy regimens.

1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

RITUXAN is indicated, in combination with fludarabine and cyclophosphamide (FC), for the treatment of adult patients with previously untreated and previously treated CD20-positive CLL.

1.3 Rheumatoid Arthritis (RA)

RITUXAN in combination with methotrexate is indicated for the treatment of adult patients with moderately- to severely- active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more TNF antagonist therapies.

1.4 Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

RITUXAN, in combination with glucocorticoids, is indicated for the treatment of adult patients with Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA).

1.5 Pemphigus Vulgaris (PV)

RITUXAN is indicated for the treatment of adult patients with moderate to severe pemphigus vulgaris.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing Information

Administer only as an Intravenous Infusion *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

Do not administer as an intravenous push or bolus. RITUXAN should only be administered by a healthcare professional with appropriate medical support to manage severe infusion reactions that can be fatal if they occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Premedicate before each infusion *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

Prior to First Infusion: Screen all patients for HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc before initiating treatment with RITUXAN *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Obtain complete blood counts including platelets (CBC) prior to the first dose.

During RITUXAN Therapy: In patients with lymphoid malignancies, during treatment with RITUXAN monotherapy, obtain complete blood counts (CBC) with differential and platelet counts prior to each RITUXAN course. During treatment with RITUXAN and chemotherapy, obtain CBC with differential and platelet counts at weekly to monthly intervals and more frequently in patients who develop cytopenias *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In patients with RA, GPA or MPA, obtain CBC with differential and platelet counts at two to four month intervals during RITUXAN therapy. Continue to monitor for cytopenias after final dose and until resolution.

- **First Infusion**: Initiate infusion at a rate of 50 mg/hr. In the absence of infusion toxicity, increase infusion rate by 50 mg/hr increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/hr.
- **Subsequent Infusions**:
  Standard Infusion: Initiate infusion at a rate of 100 mg/hr. In the absence of infusion toxicity, increase rate by 100 mg/hr increments at 30-minute intervals, to a maximum of 400 mg/hr.
  For previously untreated follicular NHL and DLBCL patients:
  If patients did not experience a Grade 3 or 4 infusion related adverse event during Cycle 1, a 90-minute infusion can be administered in Cycle 2 with a glucocorticoid-containing chemotherapy regimen.
  Initiate at a rate of 20% of the total dose given in the first 30 minutes and the remaining 80% of the total dose given over the next 60 minutes. If the 90-minute infusion is tolerated in Cycle 2, the same rate can be used when administering the remainder of the treatment regimen (through Cycle 6 or 8).
  Patients who have clinically significant cardiovascular disease or who have a circulating lymphocyte count $\geq 5000/mm^3$ before Cycle 2 should not be administered the 90-minute infusion *[see Clinical Studies (14.4)]*.
- Interrupt the infusion or slow the infusion rate for infusion reactions *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*. Continue the infusion at one-half the previous rate upon improvement of symptoms.

2.2 Recommended Dose for Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

The recommended dose is 375 mg/m^2 as an intravenous infusion according to the following schedules:

- **Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL**
  Administer once weekly for 4 or 8 doses.

- **Retreatment for Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL**
  Administer once weekly for 4 doses.
- **Previously Untreated, Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL**
  Administer on Day 1 of each cycle of chemotherapy, for up to 8 doses. In patients with complete or partial response, initiate RITUXAN maintenance eight weeks following completion of RITUXAN in combination with chemotherapy. Administer RITUXAN as a single-agent every 8 weeks for 12 doses.
- **Non-progressing, Low-Grade, CD20-Positive, B-Cell NHL, after first-line CVP chemotherapy**
  Following completion of 6–8 cycles of CVP chemotherapy, administer once weekly for 4 doses at 6-month intervals to a maximum of 16 doses.
- **Diffuse Large B-Cell NHL**
  Administer on Day 1 of each cycle of chemotherapy for up to 8 infusions.

2.3 Recommended Dose for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

The recommended dose is:

- 375 mg/m^2 the day prior to the initiation of FC chemotherapy, then 500 mg/m^2 on Day 1 of cycles 2–6 (every 28 days).

2.4 Recommended Dose as a Component of Zevalin® for treatment of NHL

- Infuse rituximab 250 mg/m^2 within 4 hours prior to the administration of Indium-111-(In-111-) Zevalin and within 4 hours prior to the administration of Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin.
- Administer RITUXAN and In-111-Zevalin 7–9 days prior to RITUXAN and Y-90- Zevalin.
- Refer to the Zevalin package insert for full prescribing information regarding the Zevalin therapeutic regimen.

2.5 Recommended Dose for Rheumatoid Arthritis (RA)

- Administer RITUXAN as two-1000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks.
- Glucocorticoids administered as methylprednisolone 100 mg intravenous or its equivalent 30 minutes prior to each infusion are recommended to reduce the incidence and severity of infusion reactions.
- Subsequent courses should be administered every 24 weeks or based on clinical evaluation, but not sooner than every 16 weeks.
- RITUXAN is given in combination with methotrexate.

2.6 Recommended Dose for Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

- Administer RITUXAN as a 375 mg/m^2 intravenous infusion once weekly for 4 weeks.
- Glucocorticoids administered as methylprednisolone 1000 mg intravenously per day for 1 to 3 days followed by oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 80 mg/day and tapered per clinical need) are recommended to treat severe vasculitis symptoms. This regimen should begin within 14 days prior to or with the initiation of RITUXAN and may continue during and after the 4 week course of Rituximab treatment.
- Safety and efficacy of treatment with subsequent courses of RITUXAN have not been established *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

2.7 Recommended Dose for Pemphigus Vulgaris (PV)

- Administer RITUXAN as two-1000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks in combination with a tapering course of glucocorticoids.
- **Maintenance treatment**
  Administer RITUXAN as a 500 mg intravenous infusion at Month 12 and every 6 months thereafter or based on clinical evaluation.

- **Treatment of relapse**
  Administer RITUXAN as a 1000 mg intravenous infusion on relapse, and consider resuming or increasing the glucocorticoid dose based on clinical evaluation.

2.8 Recommended Dose for Premedication and Prophylactic Medications

Premedicate with acetaminophen and an antihistamine before each infusion of RITUXAN. For patients administered RITUXAN according to the 90-minute infusion rate, the glucocorticoid component of their chemotherapy regimen should be administered prior to infusion *[see Clinical Studies (14.4)]*.

For RA and PV patients, methylprednisolone 100 mg intravenously or its equivalent is recommended 30 minutes prior to each infusion.

For GPA and MPA patients, glucocorticoids are given in combination with RITUXAN *[see Dosage and Administration (2.6)]*. Provide prophylaxis treatment for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) and herpes virus infections for patients with CLL during treatment and for up to 12 months following treatment as appropriate *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

PCP prophylaxis is also recommended for patients with GPA and MPA during treatment and for at least 6 months following the last RITUXAN infusion.

PCP prophylaxis should be considered for patients with PV during and following RITUXAN treatment.

2.9 Administration and Storage

Use appropriate aseptic technique. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. RITUXAN should be a clear, colorless liquid. Do not use vial if particulates or discoloration is present.

Administration

Withdraw the necessary amount of RITUXAN and dilute to a final concentration of 1 mg/mL to 4 mg/mL in an infusion bag containing either 0.9% Sodium Chloride, USP, or 5% Dextrose in Water, USP. Gently invert the bag to mix the solution. Do not mix or dilute with other drugs. Discard any unused portion left in the vial.

Storage

RITUXAN solutions for infusion may be stored at 2°C–8°C (36°F–46°F) for 24 hours. RITUXAN solutions for infusion have been shown to be stable for an additional 24 hours at room temperature. However, since RITUXAN solutions do not contain a preservative, diluted solutions should be stored refrigerated (2°C–8°C). No incompatibilities between RITUXAN and polyvinylchloride or polyethylene bags have been observed.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

RITUXAN is a colorless, clear solution for intravenous infusion:

- 100 mg/10 mL in a single-use vial
- 500 mg/50 mL in a single-use vial

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion Reactions

RITUXAN can cause severe, including fatal, infusion reactions. Severe reactions typically occurred during the first infusion with time to onset of 30–120 minutes. RITUXAN-induced infusion reactions and sequelae include urticaria, hypotension, angioedema, hypoxia, bronchospasm, pulmonary infiltrates, acute respiratory distress syndrome, myocardial infarction, ventricular fibrillation, cardiogenic shock, anaphylactoid events, or death.

Premedicate patients with an antihistamine and acetaminophen prior to dosing. For RA and PV patients, methylprednisolone 100 mg intravenously or its equivalent is recommended 30 minutes prior to each infusion. Institute medical management (e.g. glucocorticoids, epinephrine,

bronchodilators, or oxygen) for infusion reactions as needed. Depending on the severity of the infusion reaction and the required interventions, temporarily or permanently discontinue RITUXAN. Resume infusion at a minimum 50% reduction in rate after symptoms have resolved. Closely monitor the following patients: those with pre-existing cardiac or pulmonary conditions, those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions, and those with high numbers of circulating malignant cells ($\geq$25,000/mm^3) *[see Warnings and Precautions (5.7), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Severe Mucocutaneous Reactions

Mucocutaneous reactions, some with fatal outcome, can occur in patients treated with RITUXAN. These reactions include paraneoplastic pemphigus, Stevens-Johnson syndrome, lichenoid dermatitis, vesiculobullous dermatitis, and toxic epidermal necrolysis. The onset of these reactions has been variable and includes reports with onset on the first day of RITUXAN exposure. Discontinue RITUXAN in patients who experience a severe mucocutaneous reaction. The safety of re-administration of RITUXAN to patients with severe mucocutaneous reactions has not been determined.

5.3 Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation

Hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure and death, can occur in patients treated with drugs classified as CD20-directed cytolytic antibodies, including RITUXAN. Cases have been reported in patients who are hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive and also in patients who are HBsAg negative but are hepatitis B core antibody (anti-HBc) positive. Reactivation also has occurred in patients who appear to have resolved hepatitis B infection (i.e., HBsAg negative, anti-HBc positive and hepatitis B surface antibody [anti-HBs] positive).

HBV reactivation is defined as an abrupt increase in HBV replication manifesting as a rapid increase in serum HBV DNA levels or detection of HBsAg in a person who was previously HBsAg negative and anti-HBc positive. Reactivation of HBV replication is often followed by hepatitis, i.e., increase in transaminase levels. In severe cases increase in bilirubin levels, liver failure, and death can occur.

Screen all patients for HBV infection by measuring HBsAg and anti-HBc before initiating treatment with RITUXAN. For patients who show evidence of prior hepatitis B infection (HBsAg positive [regardless of antibody status] or HBsAg negative but anti-HBc positive), consult with physicians with expertise in managing hepatitis B regarding monitoring and consideration for HBV antiviral therapy before and/or during RITUXAN treatment.

Monitor patients with evidence of current or prior HBV infection for clinical and laboratory signs of hepatitis or HBV reactivation during and for several months following RITUXAN therapy. HBV reactivation has been reported up to 24 months following completion of RITUXAN therapy.

In patients who develop reactivation of HBV while on RITUXAN, immediately discontinue RITUXAN and any concomitant chemotherapy, and institute appropriate treatment. Insufficient data exist regarding the safety of resuming RITUXAN treatment in patients who develop HBV reactivation. Resumption of RITUXAN treatment in patients whose HBV reactivation resolves should be discussed with physicians with expertise in managing HBV.

5.4 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

JC virus infection resulting in PML and death can occur in RITUXAN-treated patients with hematologic malignancies or with autoimmune diseases. The majority of patients with hematologic malignancies diagnosed with PML received RITUXAN in combination with chemotherapy or as part of a hematopoietic stem cell transplant. The patients with autoimmune diseases had prior or concurrent immunosuppressive therapy. Most cases of PML were diagnosed within 12 months of their last infusion of RITUXAN.

Consider the diagnosis of PML in any patient presenting with new-onset neurologic manifestations. Evaluation of PML includes, but is not limited to, consultation with a neurologist, brain MRI, and lumbar puncture.

Discontinue RITUXAN and consider discontinuation or reduction of any concomitant chemotherapy or immunosuppressive therapy in patients who develop PML.

5.5 Tumor Lysis Syndrome (TLS)

Acute renal failure, hyperkalemia, hypocalcemia, hyperuricemia, or hyperphosphatemia from tumor lysis, sometimes fatal, can occur within 12–24 hours after the first infusion of RITUXAN in patients with NHL. A high number of circulating malignant cells ($\geq$25,000/mm^3) or high tumor burden, confers a greater risk of TLS.

Administer aggressive intravenous hydration and anti-hyperuricemic therapy in patients at high risk for TLS. Correct electrolyte abnormalities, monitor renal function and fluid balance, and administer supportive care, including dialysis as indicated. *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

5.6 Infections

Serious, including fatal, bacterial, fungal, and new or reactivated viral infections can occur during and following the completion of RITUXAN-based therapy. Infections have been reported in some patients with prolonged hypogammaglobulinemia (defined as hypogammaglobulinemia >11 months after rituximab exposure). New or reactivated viral infections included cytomegalovirus, herpes simplex virus, parvovirus B19, varicella zoster virus, West Nile virus, and hepatitis B and C. Discontinue RITUXAN for serious infections and institute appropriate anti-infective therapy *[see Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*. RITUXAN is not recommended for use in patients with severe, active infections.

5.7 Cardiovascular Adverse Reactions

Cardiac adverse reactions, including ventricular fibrillation, myocardial infarction, and cardiogenic shock may occur in patients receiving RITUXAN. Discontinue infusions for serious or life-threatening cardiac arrhythmias. Perform cardiac monitoring during and after all infusions of RITUXAN for patients who develop clinically significant arrhythmias, or who have a history of arrhythmia or angina *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.8 Renal Toxicity

Severe, including fatal, renal toxicity can occur after RITUXAN administration in patients with NHL. Renal toxicity has occurred in patients who experience tumor lysis syndrome and in patients with NHL administered concomitant cisplatin therapy during clinical trials. The combination of cisplatin and RITUXAN is not an approved treatment regimen. Monitor closely for signs of renal failure and discontinue RITUXAN in patients with a rising serum creatinine or oliguria *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

5.9 Bowel Obstruction and Perforation

Abdominal pain, bowel obstruction and perforation, in some cases leading to death, can occur in patients receiving RITUXAN in combination with chemotherapy. In postmarketing reports, the mean time to documented gastrointestinal perforation was 6 (range 1–77) days in patients with NHL. Evaluate if symptoms of obstruction such as abdominal pain or repeated vomiting occur.

5.10 Immunization

The safety of immunization with live viral vaccines following RITUXAN therapy has not been studied and vaccination with live virus vaccines is not recommended before or during treatment.

For RA patients, physicians should follow current immunization guidelines and administer non-live vaccines at least 4 weeks prior to a course of RITUXAN.

The effect of RITUXAN on immune responses was assessed in a randomized, controlled study in patients with RA treated with RITUXAN and methotrexate (MTX) compared to patients treated with MTX alone.

A response to pneumococcal vaccination (a T-cell independent antigen) as measured by an increase in antibody titers to at least 6 of 12 serotypes was lower in patients treated with RITUXAN plus MTX as compared to patients treated with MTX alone (19% vs. 61%). A lower proportion of patients in the RITUXAN plus MTX group developed detectable levels of anti-keyhole limpet hemocyanin antibodies (a novel protein antigen) after vaccination compared to patients on MTX alone (47% vs. 93%).

A positive response to tetanus toxoid vaccine (a T-cell dependent antigen with existing immunity) was similar in patients treated with RITUXAN plus MTX compared to patients on MTX alone (39% vs. 42%). The proportion of patients maintaining a positive Candida skin test (to evaluate delayed type hypersensitivity) was also similar (77% of patients on RITUXAN plus MTX vs. 70% of patients on MTX alone).

Most patients in the RITUXAN-treated group had B-cell counts below the lower limit of normal at the time of immunization. The clinical implications of these findings are not known.

5.11 Embryo-Fetal Toxicity

Based on human data, RITUXAN can cause fetal harm due to B-cell lymphocytopenia in infants exposed to rituximab in-utero. Advise pregnant women of the risk to a fetus. Females of childbearing potential should use effective contraception while receiving RITUXAN and for 12 months following the last dose of RITUXAN.

5.12 Concomitant Use with Other Biologic Agents and DMARDS other than Methotrexate in RA, GPA and MPA, PV

Limited data are available on the safety of the use of biologic agents or disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) other than methotrexate in RA patients exhibiting peripheral B-cell depletion following treatment with rituximab. Observe patients closely for signs of infection if biologic agents and/or DMARDs are used concomitantly. Use of concomitant immunosuppressants other than corticosteroids has not been studied in GPA or MPA or PV patients exhibiting peripheral B-cell depletion following treatment with RITUXAN.

5.13 Use in RA Patients Who Have Not Had Prior Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonists

While the efficacy of RITUXAN was supported in four controlled trials in patients with RA with prior inadequate responses to non-biologic DMARDs, and in a controlled trial in MTX-naïve patients, a favorable risk-benefit relationship has not been established in these populations. The use of RITUXAN in patients with RA who have not had prior inadequate response to one or more TNF antagonists is not recommended *[see Clinical Studies (14.6)]*.

5.14 Retreatment in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

Limited data are available on the safety and efficacy of subsequent courses of RITUXAN in patients with GPA and MPA. The safety and efficacy of retreatment with RITUXAN have not been established *[see Dosage and Administration (2.6), Adverse Reactions (6.3), and Clinical Studies (14.7)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

- Severe mucocutaneous reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hepatitis B reactivation with fulminant hepatitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Progressive multifocal leukoencephalopathy *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Tumor lysis syndrome *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Cardiovascular adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Renal toxicity *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Bowel obstruction and perforation *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience in Lymphoid Malignancies

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The data described below reflect exposure to RITUXAN in 2783 patients, with exposures ranging from a single infusion up to 2 years. RITUXAN was studied in both single-arm and controlled trials (n=356 and n=2427). The population included 1180 patients with low grade or follicular lymphoma, 927 patients with DLBCL, and 676 patients with CLL. Most NHL patients received RITUXAN as an infusion of 375 mg/m^2 per infusion, given as a single agent weekly for up to 8 doses, in combination with chemotherapy for up to 8 doses, or following chemotherapy for up to 16 doses. CLL patients received RITUXAN 375 mg/m^2 as an initial infusion followed by 500 mg/m^2 for up to 5 doses, in combination with fludarabine and cyclophosphamide. Seventy-one percent of CLL patients received 6 cycles and 90% received at least 3 cycles of RITUXAN-based therapy.

The most common adverse reactions of RITUXAN (incidence ≥25%) observed in clinical trials of patients with NHL were infusion reactions, fever, lymphopenia, chills, infection, and asthenia.

The most common adverse reactions of RITUXAN (incidence ≥25%) observed in clinical trials of patients with CLL were: infusion reactions and neutropenia.

Infusion Reactions

In the majority of patients with NHL, infusion reactions consisting of fever, chills/rigors, nausea, pruritus, angioedema, hypotension, headache, bronchospasm, urticaria, rash, vomiting, myalgia, dizziness, or hypertension occurred during the first RITUXAN infusion. Infusion reactions typically occurred within 30 to 120 minutes of beginning the first infusion and resolved with slowing or interruption of the RITUXAN infusion and with supportive care (diphenhydramine, acetaminophen, and intravenous saline). The incidence of infusion reactions was highest during the first infusion (77%) and decreased with each subsequent infusion. *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. In patients with previously untreated follicular NHL or previously untreated DLBCL, who did not experience a Grade 3 or 4 infusion reaction in Cycle 1 and received a 90-minute infusion of RITUXAN at Cycle 2, the incidence of Grade 3-4 infusion reactions on the day of, or day after the infusion was 1.1% (95% CI [0.3%, 2.8%]). For Cycles 2-8, the incidence of Grade 3-4 infusion reactions on the day of or day after the 90-minute infusion, was 2.8% (95% CI [1.3%, 5.0%]). *[see Warnings and Precautions (5.1), Clinical Studies (14.4)]*.

Infections

Serious infections (NCI CTCAE Grade 3 or 4), including sepsis, occurred in less than 5% of patients with NHL in the single-arm studies. The overall incidence of infections was 31% (bacterial 19%, viral 10%, unknown 6%, and fungal 1%). *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

In randomized, controlled studies where RITUXAN was administered following chemotherapy for the treatment of follicular or low-grade NHL, the rate of infection was higher among patients who received RITUXAN. In diffuse large B-cell lymphoma patients, viral infections occurred more frequently in those who received RITUXAN.

Cytopenias and hypogammaglobulinemia

In patients with NHL receiving rituximab monotherapy, NCI-CTC Grade 3 and 4 cytopenias were reported in 48% of patients. These included lymphopenia (40%), neutropenia (6%), leukopenia (4%), anemia (3%), and thrombocytopenia (2%). The median duration of lymphopenia was 14 days (range, 1–588 days) and of neutropenia was 13 days (range, 2–116 days). A single occurrence of transient aplastic anemia (pure red cell aplasia) and two occurrences of hemolytic anemia following RITUXAN therapy occurred during the single-arm studies.

In studies of monotherapy, RITUXAN-induced B-cell depletion occurred in 70% to 80% of patients with NHL. Decreased IgM and IgG serum levels occurred in 14% of these patients.

In CLL trials, the frequency of prolonged neutropenia and late-onset neutropenia was higher in patients treated with R-FC compared to patients treated with FC. Prolonged neutropenia is defined as Grade 3-4 neutropenia that has not resolved between 24 and 42 days after the last dose of study treatment. Late-onset neutropenia is defined as Grade 3-4 neutropenia starting at least 42 days after the last treatment dose.

In patients with previously untreated CLL, the frequency of prolonged neutropenia was 8.5% for patients who received R-FC (n=402) and 5.8% for patients who received FC (n=398). In patients who did not have prolonged neutropenia, the frequency of late-onset neutropenia was 14.8% of 209 patients who received R-FC and 4.3% of 230 patients who received FC.

For patients with previously treated CLL, the frequency of prolonged neutropenia was 24.8% for patients who received R-FC (n=274) and 19.1% for patients who received FC (n=274). In patients who did not have prolonged neutropenia, the frequency of late-onset neutropenia was 38.7% in 160 patients who received R-FC and 13.6% of 147 patients who received FC.

Relapsed or Refractory, Low-Grade NHL

Adverse reactions presented in Table 1 occurred in 356 patients with relapsed or refractory, low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell NHL treated in single-arm studies of RITUXAN administered as a single agent *[see Clinical Studies (14.1)]*. Most patients received RITUXAN 375 mg/m^2 weekly for 4 doses.

Table 1

Incidence of Adverse Reactions in ≥5% of Patients with Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular NHL, Receiving Single-agent RITUXAN (N=356)[a,b]

	All Grades (%)	Grade 3 and 4 (%)
Any Adverse Reactions	99	57
Body as a Whole	86	10
Fever	53	1
Chills	33	3
Infection	31	4
Asthenia	26	1
Headache	19	1
Abdominal Pain	14	1
Pain	12	1
Back Pain	10	1
Throat Irritation	9	0
Flushing	5	0
Heme and Lymphatic System	67	48
Lymphopenia	48	40
Leukopenia	14	4
Neutropenia	14	6
Thrombocytopenia	12	2
Anemia	8	3
Skin and Appendages	44	2
Night Sweats	15	1
Rash	15	1
Pruritus	14	1
Urticaria	8	1
Respiratory System	38	4
Increased Cough	13	1
Rhinitis	12	1
Bronchospasm	8	1
Dyspnea	7	1
Sinusitis	6	0
Metabolic and Nutritional Disorders	38	3
Angioedema	11	1
Hyperglycemia	9	1
Peripheral Edema	8	0
LDH Increase	7	0
Digestive System	37	2
Nausea	23	1
Diarrhea	10	1
Vomiting	10	1
Nervous System	32	1
Dizziness	10	1
Anxiety	5	1
Musculoskeletal System	26	3
Myalgia	10	1
Arthralgia	10	1

Table 1 (cont'd)
Incidence of Adverse Reactions in ≥ 5% of
Patients with Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular
NHL, Receiving Single-agent RITUXAN (N=356)[a,b]

	All Grades (%)	Grade 3 and 4 (%)
Cardiovascular System	25	3
Hypotension	10	1
Hypertension	6	1

[a] Adverse reactions observed up to 12 months following RITUXAN.

[b] Adverse reactions graded for severity by NCI-CTC criteria.

In these single-arm RITUXAN studies, bronchiolitis obliterans occurred during and up to 6 months after RITUXAN infusion.

Previously Untreated, Low-Grade or Follicular, NHL

In Study 4, patients in the R-CVP arm experienced a higher incidence of infusional toxicity and neutropenia compared to patients in the CVP arm. The following adverse reactions occurred more frequently (≥5%) in patients receiving R-CVP compared to CVP alone: rash (17% vs. 5%), cough (15% vs. 6%), flushing (14% vs. 3%), rigors (10% vs. 2%), pruritus (10% vs. 1%), neutropenia (8% vs. 3%), and chest tightness (7% vs. 1%). *[see Clinical Studies (14.2)]*.

In Study 5, detailed safety data collection was limited to serious adverse reactions, Grade ≥ 2 infections, and Grade ≥ 3 adverse reactions. In patients receiving RITUXAN as single-agent maintenance therapy following RITUXAN plus chemotherapy, infections were reported more frequently compared to the observation arm (37% vs. 22%). Grade 3-4 adverse reactions occurring at a higher incidence (≥ 2%) in the RITUXAN group were infections (4% vs. 1%) and neutropenia (4% vs. <1%).

In Study 6, the following adverse reactions were reported more frequently (≥5%) in patients receiving RITUXAN following CVP compared to patients who received no further therapy: fatigue (39% vs. 14%), anemia (35% vs. 20%), peripheral sensory neuropathy (30% vs. 18%), infections (19% vs. 9%), pulmonary toxicity (18% vs. 10%), hepato-biliary toxicity (17% vs. 7%), rash and/or pruritus (17% vs. 5%), arthralgia (12% vs. 3%), and weight gain (11% vs. 4%). Neutropenia was the only Grade 3 or 4 adverse reaction that occurred more frequently (≥2%) in the RITUXAN arm compared with those who received no further therapy (4% vs. 1%). *[see Clinical Studies (14.3)]*.

DLBCL

In Studies 7 and 8, *[see Clinical Studies (14.3)]*, the following adverse reactions, regardless of severity, were reported more frequently (≥5%) in patients age ≥60 years receiving R-CHOP as compared to CHOP alone: pyrexia (56% vs. 46%), lung disorder (31% vs. 24%), cardiac disorder (29% vs. 21%), and chills (13% vs. 4%). Detailed safety data collection in these studies was primarily limited to Grade 3 and 4 adverse reactions and serious adverse reactions.

In Study 8, a review of cardiac toxicity determined that supraventricular arrhythmias or tachycardia accounted for most of the difference in cardiac disorders (4.5% for R-CHOP vs. 1.0% for CHOP).

The following Grade 3 or 4 adverse reactions occurred more frequently among patients in the R-CHOP arm compared with those in the CHOP arm: thrombocytopenia (9% vs. 7%) and lung disorder (6% vs. 3%). Other Grade 3 or 4 adverse reactions occurring more frequently among patients receiving R-CHOP were viral infection (Study 8), neutropenia (Studies 8 and 9), and anemia (Study 9).

CLL

The data below reflect exposure to RITUXAN in combination with fludarabine and cyclophosphamide in 676 patients with CLL in Study 11 or Study 12 *[see Clinical Studies (14.5)]*. The age range was 30–83 years and 71% were men. Detailed safety data collection in Study 11 was limited to Grade 3 and 4 adverse reactions and serious adverse reactions.

Infusion-related adverse reactions were defined by any of the following adverse events occurring during or within 24 hours of the start of infusion: nausea, pyrexia, chills, hypotension, vomiting, and dyspnea.

In Study 11, the following Grade 3 and 4 adverse reactions occurred more frequently in R-FC-treated patients compared to FC-treated patients: infusion reactions (9% in R-FC arm), neutropenia (30% vs. 19%), febrile neutropenia (9% vs. 6%), leukopenia (23% vs. 12%), and pancytopenia (3% vs. 1%).

In Study 12, the following Grade 3 or 4 adverse reactions occurred more frequently in R-FC-treated patients compared to FC-treated patients: infusion reactions (7% in R-FC arm), neutropenia (49% vs. 44%), febrile neutropenia (15% vs. 12%), thrombocytopenia (11% vs. 9%), hypotension (2% vs. 0%), and hepatitis B (2% vs.<1%). Fifty-nine percent of R-FC-treated patients experienced an infusion reaction of any severity.

6.2 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data presented below reflect the experience in 2578 RA patients treated with RITUXAN in controlled and long-term studies with a total exposure of 5014 patient-years.

Among all exposed patients, adverse reactions reported in greater than 10% of patients include infusion reactions, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, urinary tract infection, and bronchitis.

In placebo-controlled studies, patients received 2 x 500 mg or 2 x 1000 mg intravenous infusions of RITUXAN or placebo, in combination with methotrexate, during a 24-week period. From these studies, 938 patients treated with RITUXAN (2 x 1000 mg) or placebo have been pooled (see Table 2). Adverse reactions reported in ≥ 5% of patients were hypertension, nausea, upper respiratory tract infection, arthralgia, pyrexia and pruritus (see Table 2). The rates and types of adverse reactions in patients who received RITUXAN 2 x 500 mg were similar to those observed in patients who received RITUXAN 2 x 1000 mg.

Table 2*

Incidence of All Adverse Reactions** Occurring in ≥2% and at Least 1% Greater than Placebo Among Rheumatoid Arthritis Patients in Clinical Studies Up to Week 24 (Pooled)

Adverse Reactions	Placebo+MTX N=398 n (%)	RITUXAN+MTX N=540 n (%)
Hypertension	21 (5)	43 (8)
Nausea	19 (5)	41 (8)
Upper Respiratory Tract Infection	23 (6)	37 (7)
Arthralgia	14 (4)	31 (6)
Pyrexia	8 (2)	27 (5)
Pruritus	5 (1)	26 (5)
Chills	9 (2)	16 (3)
Dyspepsia	3 (<1)	16 (3)
Rhinitis	6 (2)	14 (3)
Paresthesia	3 (<1)	12 (2)
Urticaria	3 (<1)	12 (2)
Abdominal Pain Upper	4 (1)	11 (2)
Throat Irritation	0 (0)	11 (2)
Anxiety	5 (1)	9 (2)
Migraine	2 (<1)	9 (2)
Asthenia	1 (<1)	9 (2)

*These data are based on 938 patients treated in Phase 2 and 3 studies of RITUXAN (2×1000 mg) or placebo administered in combination with methotrexate.

**Coded using MedDRA.

Infusion Reactions

In the RITUXAN RA pooled placebo-controlled studies, 32% of RITUXAN-treated patients experienced an adverse reaction during or within 24 hours following their first infusion, compared to 23% of placebo-treated patients receiving their first infusion. The incidence of adverse reactions during the 24-hour period following the second infusion, RITUXAN or placebo, decreased to 11% and 13%, respectively. Acute infusion reactions (manifested by fever, chills, rigors, pruritus, urticaria/rash, angioedema, sneezing, throat irritation, cough, and/or bronchospasm, with or without associated hypotension or hypertension) were experienced by 27% of RITUXAN-treated patients following their first infusion, compared to 19% of placebo-treated patients receiving their first placebo infusion. The incidence of these acute infusion reactions following the second infusion of RITUXAN or placebo decreased to 9% and 11%, respectively. Serious acute infusion reactions were experienced by <1% of patients in either treatment group. Acute infusion reactions required dose modification (stopping, slowing, or interruption of the infusion) in 10% and 2% of patients receiving rituximab or placebo, respectively, after the first course. The proportion of patients experiencing acute infusion reactions decreased with subsequent courses of RITUXAN. The administration of intravenous glucocorticoids prior to RITUXAN infusions reduced the incidence and severity of such reactions, however, there was no clear benefit from the administration of oral

glucocorticoids for the prevention of acute infusion reactions. Patients in clinical studies also received antihistamines and acetaminophen prior to RITUXAN infusions.

Infections

In the pooled, placebo-controlled studies, 39% of patients in the RITUXAN group experienced an infection of any type compared to 34% of patients in the placebo group. The most common infections were nasopharyngitis, upper respiratory tract infections, urinary tract infections, bronchitis, and sinusitis.

The incidence of serious infections was 2% in the RITUXAN-treated patients and 1% in the placebo group.

In the experience with RITUXAN in 2578 RA patients, the rate of serious infections was 4.31 per 100 patient years. The most common serious infections (≥0.5%) were pneumonia or lower respiratory tract infections, cellulitis and urinary tract infections. Fatal serious infections included pneumonia, sepsis and colitis. Rates of serious infection remained stable in patients receiving subsequent courses. In 185 RITUXAN-treated RA patients with active disease, subsequent treatment with a biologic DMARD, the majority of which were TNF antagonists, did not appear to increase the rate of serious infection. Thirteen serious infections were observed in 186.1 patient years (6.99 per 100 patient years) prior to exposure and 10 were observed in 182.3 patient years (5.49 per 100 patient years) after exposure.

Cardiovascular Adverse Reactions

In the pooled, placebo-controlled studies, the proportion of patients with serious cardiovascular reactions was 1.7% and 1.3% in the RITUXAN and placebo treatment groups, respectively. Three cardiovascular deaths occurred during the double-blind period of the RA studies including all rituximab regimens (3/769=0.4%) as compared to none in the placebo treatment group (0/389).

In the experience with RITUXAN in 2578 RA patients, the rate of serious cardiac reactions was 1.93 per 100 patient years. The rate of myocardial infarction (MI) was 0.56 per 100 patient years (28 events in 26 patients), which is consistent with MI rates in the general RA population. These rates did not increase over three courses of RITUXAN.

Since patients with RA are at increased risk for cardiovascular events compared with the general population, patients with RA should be monitored throughout the infusion and RITUXAN should be discontinued in the event of a serious or life-threatening cardiac event.

Hypophosphatemia and hyperuricemia

In the pooled, placebo-controlled studies, newly-occurring hypophosphatemia (<2.0 mg/dl) was observed in 12% (67/540) of patients on RITUXAN versus 10% (39/398) of patients on placebo. Hypophosphatemia was more common in patients who received corticosteroids. Newly-occurring hyperuricemia (>10 mg/dl) was observed in 1.5% (8/540) of patients on RITUXAN versus 0.3% (1/398) of patients on placebo.

In the experience with RITUXAN in RA patients, newly-occurring hypophosphatemia was observed in 21% (528/2570) of patients and newly-occurring hyperuricemia was observed in 2% (56/2570) of patients. The majority of the observed hypophosphatemia occurred at the time of the infusions and was transient.

Retreatment in Patients with RA

In the experience with RITUXAN in RA patients, 2578 patients have been exposed to RITUXAN and have received up to 10 courses of RITUXAN in RA clinical trials, with 1890, 1043, and 425 patients having received at least two, three, and four courses, respectively. Most of the patients who received additional courses did so 24 weeks or more after the previous course and none were retreated sooner than 16 weeks. The rates and types of adverse reactions reported for subsequent courses of RITUXAN were similar to rates and types seen for a single course of RITUXAN.

In RA Study 2, where all patients initially received RITUXAN, the safety profile of patients who were retreated with RITUXAN was similar to those who were retreated with placebo *[see Clinical Studies (14.6), and Dosage and Administration (2.5)]*.

6.3 Clinical Trials Experience in Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data presented below reflect the experience in 197 patients with GPA and MPA treated with RITUXAN or cyclophosphamide in a single controlled study, which was conducted in two phases: a 6 month randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled remission induction phase and an additional 12 month remission maintenance phase. In the 6-month remission induction phase, 197 patients with GPA and MPA were randomized to either RITUXAN 375 mg/ m^2 once weekly for 4 weeks plus glucocorticoids, or oral cyclophosphamide 2 mg/kg daily (adjusted for renal function, white blood cell count, and other factors) plus glucocorticoids to induce remission. Once remission was achieved or at the end of the 6 month remission induction period, the cyclophosphamide group received azathioprine to maintain remission. The RITUXAN group did not receive additional therapy to maintain remission. The primary analysis was at the end of the 6 month remission induction period and the safety results for this period are described below.

Adverse reactions presented below in Table 3 were adverse events which occurred at a rate of greater than or equal to 10% in the RITUXAN group. This table reflects experience in 99 GPA and MPA patients treated with RITUXAN, with a total of 47.6 patient-years of observation and 98 GPA and MPA patients treated with cyclophosphamide, with a total of 47.0 patient-years of observation. Infection was the most common category of adverse events reported (47-62%) and is discussed below.

Table 3
Incidence of All Adverse Reactions
Occurring in ≥ 10% of RITUXAN-treated GPA and MPA
Patients in the Clinical Study Up to Month 6*

Adverse Reaction	RITUXAN N=99 n (%)	Cyclophosphamide N=98 n (%)
Nausea	18 (18%)	20 (20%)
Diarrhea	17 (17%)	12 (12%)
Headache	17 (17%)	19 (19%)
Muscle spasms	17 (17%)	15 (15%)
Anemia	16 (16%)	20 (20%)
Peripheral edema	16 (16%)	6 (6%)
Insomnia	14 (14%)	12 (12%)
Arthralgia	13 (13%)	9 (9%)
Cough	13 (13%)	11 (11%)
Fatigue	13 (13%)	21 (21%)
Increased ALT	13 (13%)	15 (15%)
Hypertension	12 (12%)	5 (5%)
Epistaxis	11 (11%)	6 (6%)
Dyspnea	10 (10%)	11 (11%)
Leukopenia	10 (10%)	26 (27%)
Rash	10 (10%)	17 (17%)

*The study design allowed for crossover or treatment by best medical judgment, and 13 patients in each treatment group received a second therapy during the 6 month study period.

Infusion Reactions

Infusion reactions in the active-controlled, double-blind study were defined as any adverse event occurring within 24 hours of an infusion and considered to be infusion-related by investigators. Among the 99 patients treated with RITUXAN, 12% experienced at least one infusion reaction, compared with 11% of the 98 patients in the cyclophosphamide group. Infusion reactions included cytokine release syndrome, flushing, throat irritation, and tremor. In the RITUXAN group, the proportion of patients experiencing an infusion reaction was 12%, 5%, 4%, and 1% following the first, second, third, and fourth infusions, respectively. Patients were pre-medicated with antihistamine and acetaminophen before each RITUXAN infusion and were on background oral corticosteroids which may have mitigated or masked an infusion reaction; however, there is insufficient evidence to determine whether premedication diminishes the frequency or severity of infusion reactions.

Infections

In the active-controlled, double-blind study, 62% (61/99) of patients in the RITUXAN group experienced an infection of any type compared to 47% (46/98) patients in the cyclophosphamide group by Month 6. The most common infections in the RITUXAN group were upper respiratory tract infections, urinary tract infections, and herpes zoster.

The incidence of serious infections was 11% in the RITUXAN-treated patients and 10% in the cyclophosphamide treated patients, with rates of approximately 25 and 28 per 100 patient-years, respectively. The most common serious infection was pneumonia.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemia (IgA, IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in patients with GPA and MPA treated with RITUXAN. At 6 months, in the RITUXAN group, 27%, 58% and 51% of patients with normal immunoglobulin levels at baseline, had low IgA, IgG and IgM levels, respectively compared to 25%, 50% and 46% in the cyclophosphamide group.

Retreatment in Patients with GPA and MPA

In the active-controlled, double-blind study, subsequent courses of RITUXAN were allowed for patients experiencing a relapse of disease. The limited data preclude any conclusions regarding the safety of subsequent courses of RITUXAN with GPA and MPA *[see Dosage and Administration (2.6), and Warnings and Precautions (5.14)]*.

6.4 Clinical Trials Experience in Pemphigus Vulgaris (PV)

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A non-U.S.-approved rituximab product in combination with short-term prednisone was compared to that of prednisone monotherapy in a randomized, controlled, multicenter open-label study of 90 patients (74 Pemphigus Vulgaris [PV] patients and 16 Pemphigus Foliaceus [PF] patients) *[see Clinical Studies (14.8)]*. Safety results for the PV patient population during the 24-month treatment period are described below.

The safety profile of the non-U.S.-approved rituximab product in patients with PV was consistent with that observed in patients with RITUXAN-treated RA and GPA and MPA *[see Adverse Reactions (6.2 and 6.3)]*.

Adverse reactions presented below in Table 4 were adverse events which occurred at a rate ≥5% among PV patients treated with a non-U.S.-approved rituximab product and with at least 2% absolute difference in incidence between the group treated with a non-U.S.-approved rituximab product and the prednisone monotherapy group up to Month 24. No patients in the group treated with a non-U.S.-approved rituximab product withdrew due to adverse reactions. The clinical study did not include sufficient number of patients to allow for direct comparison of adverse reaction rates between treatment groups.

Table 4
Incidence of All Adverse Reactions
Occurring in ≥ 5% Among PV Patients treated with a non-U.S.-approved rituximab product and with at Least 2% Absolute Difference in Incidence Between the Group treated with a non-U.S.-approved rituximab product with Short-term Prednisone and the Group Treated with Prednisone Monotherapy in the Clinical Study Up to Month 24

Adverse Reactions	A non-U.S.-approved rituximab product + short-term prednisone N=38 n (%)	Prednisone N=36 n (%)
Infusion reactions*	22 (58%)	N/A
Depression	7 (18%)	4 (11%)
Herpes simplex	5 (13%)	1 (3%)
Alopecia	5 (13%)	0 (0%)
Fatigue	3 (8%)	2 (6%)
Abdominal pain upper	2 (5%)	1 (3%)
Conjunctivitis	2 (5%)	0 (0%)
Dizziness	2 (5%)	0 (0%)
Headache	2 (5%)	1 (3%)
Herpes zoster	2 (5%)	1 (3%)
Irritability	2 (5%)	0 (0%)
Musculoskeletal pain	2 (5%)	0 (0%)
Pruritus	2 (5%)	0 (0%)
Pyrexia	2 (5%)	0 (0%)
Skin disorder	2 (5%)	0 (0%)
Skin papilloma	2 (5%)	0 (0%)
Tachycardia	2 (5%)	0 (0%)
Urticaria	2 (5%)	0 (0%)

N/A = not applicable

* Infusion reactions included symptoms collected on the next scheduled visit after each infusion, and adverse reactions occurring on the day of or one day after the infusion. The most common infusion reactions included headaches, chills, high blood pressure, nausea, asthenia, and pain.

Infusion Reactions

Infusion reactions were the most commonly reported adverse drug reactions (58%, 22 patients). All infusion reactions were mild to moderate (Grade 1 or 2) except one Grade 3 serious infusion reaction (arthralgia) associated with the Month 12 maintenance infusion. The proportion of patients experiencing an infusion reaction was 29% (11 patients), 40% (15 patients), 13% (5 patients), and 10% (4 patients) following the first, second, third, and fourth infusions, respectively. No patients were withdrawn from treatment due to infusion reactions. Symptoms of infusion reactions were similar in type and severity to those seen in RA and GPA and MPA patients *[see Adverse Reactions (6.2 and 6.3)]*.

Infections

Fourteen patients (37%) in the group treated with a non-U.S.-approved rituximab product experienced treatment-related infections compared to 15 patients (42%) in the prednisone group. The most common infections in the group treated with a non-U.S.-approved rituximab product were herpes simplex, herpes zoster, bronchitis, urinary tract infection, fungal infection, and conjunctivitis. Three patients (8%) in the group treated with a non-U.S.-approved rituximab product experienced a total of 5 serious infections (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, infective thrombosis, intervertebral discitis, lung infection, *Staphylococcal* sepsis) and 1 patient (3%) in the prednisone group experienced 1 serious infection (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia).

6.5 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to RITUXAN in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Using an ELISA assay, anti-rituximab antibody was detected in 4 of 356 (1.1%) patients with low-grade or follicular NHL receiving single-agent RITUXAN. Three of the four patients had an objective clinical response.

A total of 273/2578 (11%) patients with RA tested positive for anti-rituximab antibodies at any time after receiving RITUXAN. Anti-rituximab antibody positivity was not associated with increased rates of infusion reactions or other adverse events. Upon further treatment, the proportions of patients with infusion reactions were similar between anti-rituximab antibody positive and negative patients, and most reactions were mild to moderate. Four anti-rituximab antibody positive patients had serious infusion reactions, and the temporal relationship between anti-rituximab antibody positivity and infusion reaction was variable.

A total of 23/99 (23%) RITUXAN-treated patients with GPA and MPA tested positive for anti-rituximab antibodies by 18 months. The clinical relevance of anti-rituximab antibody formation in RITUXAN-treated patients is unclear.

Using a new ELISA assay, a total of 19/34 (56%) patients with PV, who were treated with a non-U.S.-approved rituximab product, tested positive for anti-rituximab antibodies by 18 months. The clinical relevance of anti-rituximab antibody formation in RITUXAN-treated PV patients is unclear.

6.6 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of RITUXAN. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Hematologic: prolonged pancytopenia, marrow hypoplasia, Grade 3-4 prolonged or late-onset neutropenia, hyperviscosity syndrome in Waldenstrom’s macroglobulinemia, prolonged hypogammaglobulinemia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

- Cardiac: fatal cardiac failure.
- Immune/Autoimmune Events: uveitis, optic neuritis, systemic vasculitis, pleuritis, lupus-like syndrome, serum sickness, polyarticular arthritis, and vasculitis with rash.
- Infection: viral infections, including progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), increase in fatal infections in HIV-associated lymphoma, and a reported increased incidence of Grade 3 and 4 infections *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Neoplasia: disease progression of Kaposi's sarcoma.
- Skin: severe mucocutaneous reactions.
- Gastrointestinal: bowel obstruction and perforation.
- Pulmonary: fatal bronchiolitis obliterans and fatal interstitial lung disease.
- Nervous system: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) / Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS).

7 DRUG INTERACTIONS

Formal drug interaction studies have not been performed with RITUXAN. In patients with CLL, RITUXAN did not alter systemic exposure to fludarabine or cyclophosphamide. In clinical trials of patients with RA, concomitant administration of methotrexate or cyclophosphamide did not alter the pharmacokinetics of rituximab.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on human data, RITUXAN can cause adverse developmental outcomes including B-cell lymphocytopenia in infants exposed to RITUXAN in-utero (*see Clinical Considerations*). In animal reproduction studies, intravenous administration of rituximab to pregnant cynomolgus monkeys during the period of organogenesis caused lymphoid B-cell depletion in the newborn offspring at doses resulting in 80% of the exposure (based on AUC) of those achieved following a dose of 2 grams in humans. Advise pregnant women of the risk to a fetus.

Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Observe newborns and infants for signs of infection and manage accordingly.

Data

Human data

Postmarketing data indicate that B-cell lymphocytopenia generally lasting less than six months can occur in infants exposed to rituximab in-utero. Rituximab was detected postnatally in the serum of infants exposed in-utero.

Animal Data

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed on pregnant cynomolgus monkeys. Pregnant animals received rituximab via the intravenous route during early gestation (organogenesis period; post-coitum days 20 through 50). Rituximab was administered as loading doses on postcoitum (PC) Days 20, 21 and 22, at 15, 37.5 or 75 mg/kg/day, and then weekly on PC Days 29, 36, 43 and 50, at 20, 50 or 100 mg/kg/week. The 100 mg/kg/week dose resulted in 80% of the exposure (based on AUC) of those achieved following a dose of 2 grams in humans. Rituximab

crosses the monkey placenta. Exposed offspring did not exhibit any teratogenic effects but did have decreased lymphoid tissue B cells.

A subsequent pre-and postnatal reproductive toxicity study in cynomolgus monkeys was completed to assess developmental effects including the recovery of B cells and immune function in infants exposed to rituximab in utero. Animals were treated with a loading dose of 0, 15, or 75 mg/kg every day for 3 days, followed by weekly dosing with 0, 20, or 100 mg/kg dose. Subsets of pregnant females were treated from PC Day 20 through postpartum Day 78, PC Day 76 through PC Day 134, and from PC Day 132 through delivery and postpartum Day 28. Regardless of the timing of treatment, decreased B cells and immunosuppression were noted in the offspring of rituximab-treated pregnant animals. The B-cell counts returned to normal levels, and immunologic function was restored within 6 months postpartum.

8.2 Lactation

There are no data on the presence of rituximab in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production. However, rituximab is detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys, and IgG is present in human milk. Since many drugs including antibodies are present in human milk, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment and for at least 6 months after the last dose of RITUXAN due to the potential for serious adverse reactions in breastfed infants.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Rituximab can cause fetal harm *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

Females of childbearing potential should use effective contraception while receiving RITUXAN and for 12 months following treatment.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of RITUXAN in pediatric patients have not been established.

FDA has not required pediatric studies in polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA) patients ages 0 to 16 due to concerns regarding the potential for prolonged immunosuppression as a result of B-cell depletion in the developing juvenile immune system. Hypogammaglobulinemia has been observed in pediatric patients treated with RITUXAN.

8.5 Geriatric Use

Diffuse Large B-Cell NHL

Among patients with DLBCL evaluated in three randomized, active-controlled trials, 927 patients received RITUXAN in combination with chemotherapy. Of these, 396 (43%) were age 65 or greater and 123 (13%) were age 75 or greater. No overall differences in effectiveness were observed between these patients and younger patients. Cardiac adverse reactions, mostly supraventricular arrhythmias, occurred more frequently among elderly patients. Serious pulmonary adverse reactions were also more common among the elderly, including pneumonia and pneumonitis.

Low-Grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma

Patients with previously untreated follicular NHL evaluated in Study 5 were randomized to RITUXAN as single-agent maintenance therapy (n=505) or observation (n=513) after achieving a response to RITUXAN in combination with chemotherapy. Of these, 123 (24%) patients in the RITUXAN arm were age 65 or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients. Other clinical studies of RITUXAN in

low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell NHL did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Chronic Lymphocytic Leukemia

Among patients with CLL evaluated in two randomized active-controlled trials, 243 of 676 RITUXAN-treated patients (36%) were 65 years of age or older; of these, 100 RITUXAN-treated patients (15%) were 70 years of age or older.

In exploratory analyses defined by age, there was no observed benefit from the addition of RITUXAN to fludarabine and cyclophosphamide among patients 70 years of age or older in Study 11 or in Study 12; there was also no observed benefit from the addition of RITUXAN to fludarabine and cyclophosphamide among patients 65 years of age or older in Study 12 *[see Clinical Studies (14.5)]*. Patients 70 years or older received lower dose intensity of fludarabine and cyclophosphamide compared to younger patients, regardless of the addition of RITUXAN. In Study 11, the dose intensity of RITUXAN was similar in older and younger patients, however in Study 12 older patients received a lower dose intensity of RITUXAN.

The incidence of Grade 3 and 4 adverse reactions was higher among patients receiving R-FC who were 70 years or older compared to younger patients for neutropenia [44% vs. 31% (Study 11); 56% vs. 39% (Study 12)], febrile neutropenia [16% vs. 6% (Study 10)], anemia [5% vs. 2% (Study 11); 21% vs. 10% (Study 12)], thrombocytopenia [19% vs. 8% (Study 12)], pancytopenia [7% vs. 2% (Study 11); 7% vs. 2% (Study 12)] and infections [30% vs. 14% (Study 12)].

Rheumatoid Arthritis

Among the 2578 patients in global RA studies completed to date, 12% were 65–75 years old and 2% were 75 years old and older. The incidences of adverse reactions were similar between older and younger patients. The rates of serious adverse reactions, including serious infections, malignancies, and cardiovascular events were higher in older patients.

Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis

Of the 99 RITUXAN-treated GPA and MPA patients, 36 (36%) were 65 years old and over, while 8 (8%) were 75 years and over. No overall differences in efficacy were observed between patients that were 65 years old and over and younger patients. The overall incidence and rate of all serious adverse events was higher in patients 65 years old and over. The clinical study did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Pemphigus Vulgaris

Of the 46 patients treated with a non-U.S.-approved rituximab product, 15 (33%) patients were 65 years of age and older. The clinical study did not include sufficient numbers of patients aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger patients.

11 DESCRIPTION

RITUXAN (rituximab) is a genetically engineered chimeric murine/human monoclonal IgG_1 kappa antibody directed against the CD20 antigen. Rituximab has an approximate molecular weight of 145 kD. Rituximab has a binding affinity for the CD20 antigen of approximately 8.0 nM.

Rituximab is produced by mammalian cell (Chinese Hamster Ovary) suspension culture in a nutrient medium that may contain the antibiotic gentamicin. Gentamicin is not detectable in the final product.

RITUXAN is a sterile, clear, colorless, preservative-free liquid concentrate for intravenous administration. RITUXAN is supplied at a concentration of 10 mg/mL in either 100 mg/10 mL or 500 mg/50 mL single-use vials. The product is formulated in polysorbate 80 (0.7 mg/mL), sodium chloride (9 mg/mL), sodium citrate dihydrate (7.35 mg/mL), and Water for Injection. The pH is 6.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Rituximab is a monoclonal antibody that targets the CD20 antigen expressed on the surface of pre-B and mature B-lymphocytes. Upon binding to CD20, rituximab mediates B-cell lysis. Possible mechanisms of cell lysis include complement dependent cytotoxicity (CDC) and antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC). B cells are believed to play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and associated chronic synovitis. In this setting, B cells may be acting at multiple sites in the autoimmune/inflammatory process, including through production of rheumatoid factor (RF) and other autoantibodies, antigen presentation, T-cell activation, and/or proinflammatory cytokine production.

12.2 Pharmacodynamics

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

In NHL patients, administration of RITUXAN resulted in depletion of circulating and tissue-based B cells. Among 166 patients in Study 1, circulating CD19-positive B cells were depleted within the first three weeks with sustained depletion for up to 6 to 9 months post treatment in 83% of patients. B-cell recovery began at approximately 6 months and median B-cell levels returned to normal by 12 months following completion of treatment.

There were sustained and statistically significant reductions in both IgM and IgG serum levels observed from 5 through 11 months following rituximab administration; 14% of patients had IgM and/or IgG serum levels below the normal range.

Rheumatoid Arthritis

In RA patients, treatment with RITUXAN induced depletion of peripheral B lymphocytes, with the majority of patients demonstrating near complete depletion (CD19 counts below the lower limit of quantification, 20 cells/μl) within 2 weeks after receiving the first dose of RITUXAN. The majority of patients showed peripheral B-cell depletion for at least 6 months. A small proportion of patients (~4%) had prolonged peripheral B-cell depletion lasting more than 3 years after a single course of treatment.

Total serum immunoglobulin levels, IgM, IgG, and IgA were reduced at 6 months with the greatest change observed in IgM. At Week 24 of the first course of RITUXAN treatment, small proportions of patients experienced decreases in IgM (10%), IgG (2.8%), and IgA (0.8%) levels below the lower limit of normal (LLN). In the experience with RITUXAN in RA patients during repeated RITUXAN treatment, 23.3%, 5.5%, and 0.5% of patients experienced decreases in IgM, IgG, and IgA concentrations below LLN at any time after receiving RITUXAN, respectively. The clinical consequences of decreases in immunoglobulin levels in RA patients treated with RITUXAN are unclear.

Treatment with rituximab in patients with RA was associated with reduction of certain biologic markers of inflammation such as interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), serum amyloid protein (SAA), S100 A8/S100 A9 heterodimer complex (S100 A8/9), anti-citrullinated peptide (anti-CCP), and RF.

Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis

In GPA and MPA patients, peripheral blood CD19 B-cells depleted to less than 10 cells/μl following the first two infusions of RITUXAN, and remained at that level in most (84%) patients through Month 6. By Month 12, the majority of patients (81%) showed signs of B-cell return with counts >10 cells/μL. By Month 18, most patients (87%) had counts >10 cells/μL.

12.3 Pharmacokinetics

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

Pharmacokinetics were characterized in 203 NHL patients receiving 375 mg/m^2 RITUXAN weekly by intravenous infusion for 4 doses. Rituximab was detectable in the serum of patients 3 to 6 months after completion of treatment.

The pharmacokinetic profile of rituximab when administered as 6 infusions of 375 mg/m^2 in combination with 6 cycles of CHOP chemotherapy was similar to that seen with rituximab alone.

Based on a population pharmacokinetic analysis of data from 298 NHL patients who received rituximab once weekly or once every three weeks, the estimated median terminal elimination half-life was 22 days (range, 6.1 to 52 days). Patients with higher CD19-positive cell counts or larger measurable tumor lesions at pretreatment had a higher clearance. However, dose adjustment for pretreatment CD19 count or size of tumor lesion is not necessary. Age and gender had no effect on the pharmacokinetics of rituximab.

Pharmacokinetics were characterized in 21 patients with CLL receiving rituximab according to the recommended dose and schedule. The estimated median terminal half-life of rituximab was 32 days (range, 14 to 62 days).

Rheumatoid Arthritis

Following administration of 2 doses of RITUXAN in patients with RA, the mean (± S.D.; % CV) concentrations after the first infusion (Cmax first) and second infusion (Cmax second) were 157 (± 46; 29%) and 183 (± 55; 30%) mcg/mL, and 318 (± 86; 27%) and 381 (± 98; 26%) mcg/mL for the 2 × 500 mg and 2 × 1000 mg doses, respectively.

Based on a population pharmacokinetic analysis of data from 2005 RA patients who received RITUXAN, the estimated clearance of rituximab was 0.335 L/day; volume of distribution was 3.1 L and mean terminal elimination half-life was 18.0 days (range, 5.17 to 77.5 days). Age, weight and gender had no effect on the pharmacokinetics of rituximab in RA patients.

Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis

Based on the population pharmacokinetic analysis of data in 97 GPA and MPA patients who received 375 mg/m^2 rituximab once weekly by intravenous infusion for four weeks, the estimated median terminal elimination half-life was 23 days (range, 9 to 49 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0. 312 L/day (range, 0.115 to 0.728 L/day) and 4.50 L (range, 2.21 to 7.52 L) respectively. Male patients and patients with higher BSA or positive anti-rituximab antibody levels have higher clearance. However, further dose adjustment based on gender or anti-rituximab antibody status is not necessary.

Specific Populations

The pharmacokinetics of rituximab have not been studied in children and adolescents.

No formal studies were conducted to examine the effects of either renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of rituximab.

Drug Interaction Studies

Formal drug interaction studies have not been performed with RITUXAN.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic or mutagenic potential of RITUXAN or to determine potential effects on fertility in males or females.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Relapsed or Refractory, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL

The safety and effectiveness of RITUXAN in relapsed, refractory CD20+ NHL were demonstrated in 3 single-arm studies enrolling 296 patients.

Study 1

A multicenter, open-label, single-arm study was conducted in 166 patients with relapsed or refractory, low-grade or follicular, B-cell NHL who received 375 mg/m^2 of RITUXAN given as an intravenous infusion weekly for 4 doses. Patients with tumor masses > 10 cm or with > 5000 lymphocytes/μL in the peripheral blood were excluded from the study.

Results are summarized in Table 5. The median time to onset of response was 50 days. Disease-related signs and symptoms (including B-symptoms) resolved in 64% (25/39) of those patients with such symptoms at study entry.

Study 2

In a multicenter, single-arm study, 37 patients with relapsed or refractory, low-grade NHL received 375 mg/m^2 of RITUXAN weekly for 8 doses. Results are summarized in Table 5.

Study 3

In a multicenter, single-arm study, 60 patients received 375 mg/m^2 of RITUXAN weekly for 4 doses. All patients had relapsed or refractory, low-grade or follicular, B-cell NHL and had achieved an objective clinical response to RITUXAN administered 3.8–35.6 months (median 14.5 months) prior to retreatment with RITUXAN. Of these 60 patients, 5 received more than one additional course of RITUXAN. Results are summarized in Table 5.

Bulky Disease

In pooled data from studies 1 and 3, 39 patients with bulky (single lesion > 10 cm in diameter) and relapsed or refractory, low-grade NHL received RITUXAN 375 mg/m^2 weekly for 4 doses. Results are summarized in Table 5.

Table 5
Summary of RITUXAN Efficacy Data by Schedule and Clinical Setting

	Study 1 Weekly×4 N=166	Study 2 Weekly×8 N=37	Study 1 and Study 3 Bulky disease, Weekly×4 N=39[a]	Study 3 Retreatment, Weekly×4 N=60
Overall Response Rate	48%	57%	36%	38%
Complete Response Rate	6%	14%	3%	10%
Median Duration of Response[b, c, d] (Months) [Range]	11.2 [1.9 to 42.1+]	13.4 [2.5 to 36.5+]	6.9 [2.8 to 25.0+]	15.0 [3.0 to 25.1+]

[a] Six of these patients are included in the first column. Thus, data from 296 intent-to-treat patients are provided in this table.

[b] Kaplan-Meier projected with observed range.

[c] "+" indicates an ongoing response.

[d] Duration of response: interval from the onset of response to disease progression.

14.2 Previously Untreated, Low-Grade or Follicular, CD20-Positive, B-Cell NHL

The safety and effectiveness of RITUXAN in previously untreated, low-grade or follicular, CD20+ NHL were demonstrated in 3 randomized, controlled trials enrolling 1,662 patients.

Study 4

A total of 322 patients with previously untreated follicular NHL were randomized (1:1) to receive up to eight 3-week cycles of CVP chemotherapy alone (CVP) or in combination with RITUXAN 375 mg/m^2 on Day 1 of each cycle (R-CVP) in an open-label, multicenter study. The main outcome measure of the study was progression-free survival (PFS) defined as the time from randomization to the first of progression, relapse, or death.

Twenty-six percent of the study population was >60 years of age, 99% had Stage III or IV disease, and 50% had an International Prognostic Index (IPI) score ≥2. The results for PFS as determined by a blinded, independent assessment of progression are presented in Table 6. The point estimates may be influenced by the presence of informative censoring. The PFS results based on investigator assessment of progression were similar to those obtained by the independent review assessment.

Table 6
Efficacy Results in Study 4

	Study Arm	
	R-CVP N=162	CVP N=160
Median PFS (years)[a]	2.4	1.4
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.44 (0.29, 0.65)	

[a] $p < 0.0001$, two-sided stratified log-rank test.

[b] Estimates of Cox regression stratified by center.

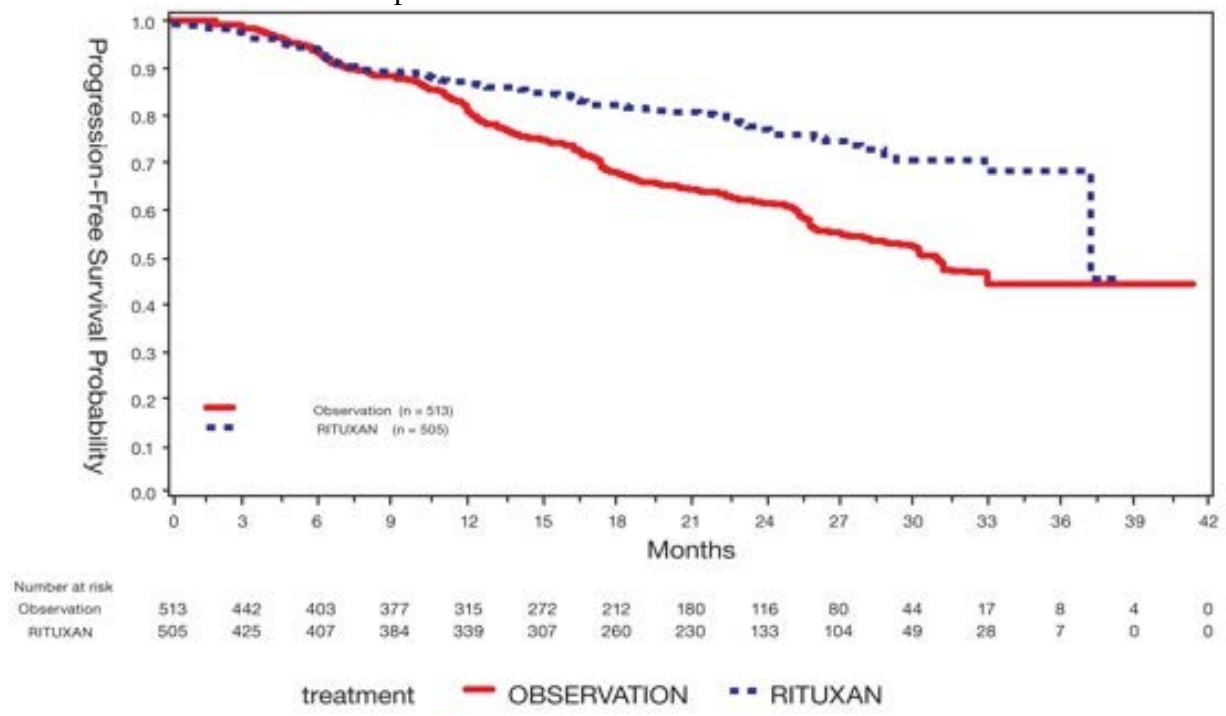
Study 5

An open-label, multicenter, randomized (1:1) study was conducted in 1,018 patients with previously untreated follicular NHL who achieved a response (CR or PR) to RITUXAN in combination with chemotherapy. Patients were randomized to RITUXAN as single-agent maintenance therapy, 375 mg/m^2 every 8 weeks for up to 12 doses or to observation. RITUXAN was initiated at 8 weeks following completion of chemotherapy. The main outcome measure of the study was progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization in the maintenance/observation phase to progression, relapse, or death, as determined by independent review.

Of the randomized patients, 40% were ≥60 years of age, 70% had Stage IV disease, 96% had ECOG performance status (PS) 0–1, and 42% had FLIPI scores of 3–5. Prior to randomization to maintenance therapy, patients had received R-CHOP (75%), R-CVP (22%), or R-FCM (3%); 71% had a complete or unconfirmed complete response and 28% had a partial response.

PFS was longer in patients randomized to RITUXAN as single agent maintenance therapy (HR: 0.54, 95% CI: 0.42, 0.70). The PFS results based on investigator assessment of progression were similar to those obtained by the independent review assessment.

Figure 1
Kaplan-Meier Plot of IRC Assessed PFS



Study 6

A total of 322 patients with previously untreated low-grade, B-cell NHL who did not progress after 6 or 8 cycles of CVP chemotherapy were enrolled in an open-label, multicenter, randomized trial. Patients were randomized (1:1) to receive RITUXAN, 375 mg/m^2 intravenous infusion, once weekly for 4 doses every 6 months for up to 16 doses or no further therapeutic intervention. The main outcome measure of the study was progression-free survival defined as the time from randomization to progression, relapse, or death. Thirty-seven percent of the study population was >60 years of age, 99% had Stage III or IV disease, and 63% had an IPI score ≥2.

There was a reduction in the risk of progression, relapse, or death (hazard ratio estimate in the range of 0.36 to 0.49) for patients randomized to RITUXAN as compared to those who received no additional treatment.

14.3 Diffuse Large B-Cell NHL (DLBCL)

The safety and effectiveness of RITUXAN were evaluated in three randomized, active-controlled, open-label, multicenter studies with a collective enrollment of 1854 patients. Patients with previously untreated diffuse large B-cell NHL received RITUXAN in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or other anthracycline-based chemotherapy regimens.

Study 7

A total of 632 patients age ≥ 60 years with DLBCL (including primary mediastinal B-cell lymphoma) were randomized in a 1:1 ratio to treatment with CHOP or R-CHOP. Patients received 6 or 8 cycles of CHOP, each cycle lasting 21 days. All patients in the R-CHOP arm received 4 doses of RITUXAN 375 mg/m^2 on Days –7 and –3 (prior to Cycle 1) and 48–72 hours prior to Cycles 3 and 5. Patients who received 8 cycles of CHOP also received RITUXAN prior to Cycle 7. The main outcome measure of the study was progression-free survival, defined as the time from randomization to the first of progression, relapse, or death. Responding patients underwent a second randomization to receive RITUXAN or no further therapy.

Among all enrolled patients, 62% had centrally confirmed DLBCL histology, 73% had Stage III–IV disease, 56% had IPI scores ≥ 2, 86% had ECOG performance status of < 2, 57% had

elevated LDH levels, and 30% had two or more extranodal disease sites involved. Efficacy results are presented in Table 7. These results reflect a statistical approach which allows for an evaluation of RITUXAN administered in the induction setting that excludes any potential impact of RITUXAN given after the second randomization.

Analysis of results after the second randomization in Study 7 demonstrates that for patients randomized to R-CHOP, additional RITUXAN exposure beyond induction was not associated with further improvements in progression-free survival or overall survival.

Study 8

A total of 399 patients with DLBCL, age ≥ 60 years, were randomized in a 1:1 ratio to receive CHOP or R-CHOP. All patients received up to eight 3-week cycles of CHOP induction; patients in the R-CHOP arm received RITUXAN 375 mg/m^2 on Day 1 of each cycle. The main outcome measure of the study was event-free survival, defined as the time from randomization to relapse, progression, change in therapy, or death from any cause. Among all enrolled patients, 80% had Stage III or IV disease, 60% of patients had an age-adjusted IPI ≥ 2, 80% had ECOG performance status scores < 2, 66% had elevated LDH levels, and 52% had extranodal involvement in at least two sites. Efficacy results are presented in Table 7.

Study 9

A total of 823 patients with DLBCL, aged 18–60 years, were randomized in a 1:1 ratio to receive an anthracycline-containing chemotherapy regimen alone or in combination with RITUXAN. The main outcome measure of the study was time to treatment failure, defined as time from randomization to the earliest of progressive disease, failure to achieve a complete response, relapse, or death. Among all enrolled patients, 28% had Stage III–IV disease, 100% had IPI scores of ≤ 1, 99% had ECOG performance status of < 2, 29% had elevated LDH levels, 49% had bulky disease, and 34% had extranodal involvement. Efficacy results are presented in Table 7.

Table 7
Efficacy Results in Studies 7, 8, and 9

	Study 7 (n = 632)		Study 8 (n = 399)		Study 9 (n = 823)	
	R-CHOP	CHOP	R-CHOP	CHOP	R-Chemo	Chemo
Main outcome	Progression-free survival (years)		Event-free survival (years)		Time to treatment failure (years)	
Median of main outcome measure	3.1	1.6	2.9	1.1	NE[b]	NE[b]
Hazard ratio[d]	0.69[a]		0.60[a]		0.45[a]	
Overall survival at 2 years[c]	74%	63%	69%	58%	95%	86%
Hazard ratio[d]	0.72[a]		0.68[a]		0.40[a]	

[a] Significant at $p < 0.05$, 2-sided.

[b] NE = Not reliably estimable.

[c] Kaplan-Meier estimates.

[d] R-CHOP vs. CHOP.

In Study 8, overall survival estimates at 5 years were 58% vs. 46% for R-CHOP and CHOP, respectively.

14.4 Ninety-Minute Infusions in Previously Untreated Follicular NHL and DLBCL

In Study 10, a total of 363 patients with previously untreated follicular NHL (n=113) or DLBCL (n=250) were evaluated in a prospective, open-label, multi-center, single-arm trial for the safety of 90-minute rituximab infusions. Patients with follicular NHL received rituximab 375 mg/m^2 plus CVP chemotherapy. Patients with DLBCL received rituximab 375 mg/m^2 plus CHOP chemotherapy. Patients with clinically significant cardiovascular disease were excluded from the study. Patients were eligible for a 90-minute infusion at Cycle 2 if they did not experience a Grade 3-4 infusion-related adverse event with Cycle 1 and had a circulating lymphocyte count $\leq$ 5000/mm^3 before Cycle 2. All patients were pre-medicated with acetaminophen and an antihistamine and received the glucocorticoid component of their chemotherapy prior to RITUXAN infusion. The main outcome measure was the development of Grade 3-4 infusion reactions on the day of, or day after, the 90-minute infusion at Cycle 2 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Eligible patients received their Cycle 2 rituximab infusion over 90 minutes as follows: 20% of the total dose given in the first 30 minutes and the remaining 80% of the total dose given over the next 60 minutes *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Patients who tolerated the 90-minute rituximab infusion at Cycle 2 continued to receive subsequent rituximab infusions at the 90-minute infusion rate for the remainder of the treatment regimen (through Cycle 6 or Cycle 8).

The incidence of Grade 3-4 infusion reactions at Cycle 2 was 1.1% (95% CI [0.3%, 2.8%]) among all patients, 3.5% (95% CI [1.0%, 8.8%]) for those patients treated with R-CVP, and 0.0% (95% CI [0.0%, 1.5%]) for those patients treated with R-CHOP. For Cycles 2-8, the incidence of Grade 3-4 infusion reactions was 2.8% (95% CI [1.3%, 5.0%]). No acute fatal infusion- related reactions were observed.

14.5 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

The safety and effectiveness of RITUXAN were evaluated in two randomized (1:1) multicenter open-label studies comparing FC alone or in combination with RITUXAN for up to 6 cycles in patients with previously untreated CLL [Study 11 (n=817)] or previously treated CLL [Study 12 (n=552)]. Patients received fludarabine 25 mg/m^2/day and cyclophosphamide 250 mg/m^2/day on days 1, 2 and 3 of each cycle, with or without RITUXAN. In both studies, seventy-one percent of CLL patients received 6 cycles and 90% received at least 3 cycles of RITUXAN-based therapy.

In Study 11, 30% of patients were 65 years or older, 31% were Binet stage C, 45% had B symptoms, more than 99% had ECOG performance status (PS) 0–1, 74% were male, and 100% were White. In Study 12, 44% of patients were 65 years or older, 28% had B symptoms, 82% received a prior alkylating drug, 18% received prior fludarabine, 100% had ECOG PS 0–1, 67% were male and 98% were White.

The main outcome measure in both studies was progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization to progression, relapse, or death, as determined by investigators (Study 11) or an independent review committee (Study 12). The investigator assessed results in Study 12 were supportive of those obtained by the independent review committee. Efficacy results are presented in Table 8.

Table 8
Efficacy Results in Studies 11 and 12

	Study 11* (Previously untreated)		Study 12* (Previously treated)	
	R-FC N=408	FC N=409	R-FC N=276	FC N=276
Median PFS (months)	39.8	31.5	26.7	21.7
Hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.43, 0.71)		0.76 (0.6, 0.96)	
P value (Log-Rank test)	<0.01		0.02	
Response rate (95% CI)	86% (82, 89)	73% (68, 77)	54% (48, 60)	45% (37, 51)

*As defined in 1996 National Cancer Institute Working Group guidelines.

Across both studies, 243 of 676 RITUXAN-treated patients (36%) were 65 years of age or older and 100 RITUXAN-treated patients (15%) were 70 years of age or older. The results of exploratory subset analyses in elderly patients are presented in Table 9.

Table 9
Efficacy Results in Studies 11 and 12 in Subgroups Defined by Age[a]

	Study 11		Study 12	
Age subgroup	Number of Patients	Hazard Ratio for PFS (95% CI)	Number of Patients	Hazard Ratio for PFS (95% CI)
Age < 65 yrs	572	0.52 (0.39, 0.70)	313	0.61 (0.45, 0.84)
Age ≥ 65 yrs	245	0.62 (0.39, 0.99)	233	0.99 (0.70, 1.40)
Age < 70 yrs	736	0.51 (0.39, 0.67)	438	0.67 (0.51, 0.87)
Age ≥ 70 yrs	81	1.17 (0.51, 2.66)	108	1.22 (0.73, 2.04)

[a] From exploratory analyses.

14.6 Rheumatoid Arthritis (RA)

Reducing the Signs and Symptoms: Initial and Re-Treatment Courses

The efficacy and safety of RITUXAN were evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies of adult patients with moderately to severely active RA who had a prior inadequate response to at least one TNF inhibitor. Patients were 18 years of age or older, diagnosed with active RA according to American College of Rheumatology (ACR) criteria, and had at least 8 swollen and 8 tender joints.

In RA Study 1, patients were randomized to receive either RITUXAN 2×1000 mg+MTX or placebo+MTX for 24 weeks. Further courses of RITUXAN 2×1000 mg+MTX were administered in an open label extension study at a frequency determined by clinical evaluation, but no sooner than 16 weeks after the preceding course of RITUXAN. In addition to the intravenous premedication, glucocorticoids were administered orally on a tapering schedule from baseline through Day 14. The proportions of patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses at Week 24 of the placebo-controlled period are shown in Table 10.

In RA Study 2, all patients received the first course of RITUXAN 2 × 1000 mg + MTX. Patients who experienced ongoing disease activity were randomized to receive a second course of either RITUXAN 2 × 1000 mg + MTX or placebo + MTX, the majority between Weeks 24–28. The

proportions of patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses at Week 24, before the re-treatment course, and at Week 48, after retreatment, are shown in Table 10.

Table 10
ACR Responses in Study 1 and Study 2 (Percent of Patients)
(Modified Intent-to-Treat Population)

Inadequate Response to TNF Antagonists							
	Study 1 24 Week Placebo-Controlled (Week 24)				Study 2 Placebo-Controlled Retreatment (Week 24 and Week 48)		
Response	Placebo + MTX n = 201	RITUXAN + MTX n = 298	Treatment Difference (RITUXAN – Placebo)[c] (95% CI)	Response	Placebo + MTX Retreatment n = 157	RITUXAN + MTX Retreatment n = 318	Treatment Difference (RITUXAN – Placebo)[a,b,c] (95% CI)
ACR20				ACR20			
Week 24	18%	51%	33% (26%, 41%)	Week 24	48%	45%	NA
				Week 48	45%	54%	11% (2%, 20%)
ACR50				ACR50			
Week 24	5%	27%	21% (15%, 27%)	Week 24	27%	21%	NA
				Week 48	26%	29%	4% (-4%, 13%)
ACR70				ACR70			
Week 24	1%	12%	11% (7%, 15%)	Week 24	11%	8%	NA
				Week 48	13%	14%	1% (-5%, 8%)

[a] In Study 2, all patients received a first course of RITUXAN 2 x 1000 mg. Patients who experienced ongoing disease activity were randomized to receive a second course of either RITUXAN 2 x 1000 mg + MTX or placebo + MTX at or after Week 24.

[b] Since all patients received a first course of RITUXAN, no comparison between Placebo + MTX and RITUXAN + MTX is made at Week 24.

[c] For Study 1, weighted difference stratified by region (US, rest of the world) and Rheumatoid Factor (RF) status (positive >20 IU/mL, negative <20 IU/mL) at baseline; For Study 2, weighted difference stratified by RF status at baseline and $\geq 20\%$ improvement from baseline in both SJC and TJC at Week 24 (Yes/No).

Improvement was also noted for all components of ACR response following treatment with RITUXAN, as shown in Table 11.

Table 11
Components of ACR Response at Week 24 in Study 1
(Modified Intent-to-Treat Population)

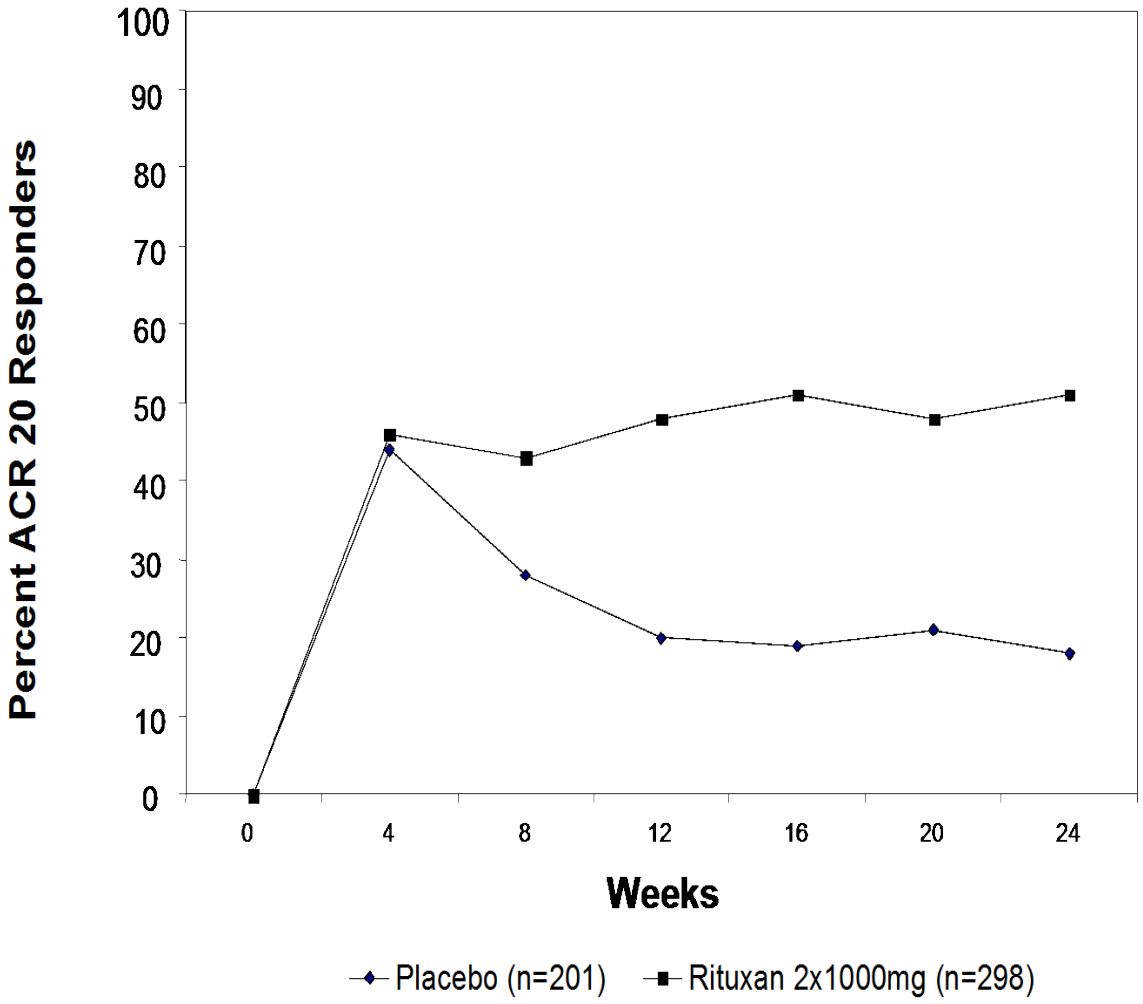
Inadequate Response to TNF Antagonists				
Parameter (median)	Placebo + MTX (n = 201)		RITUXAN + MTX (n = 298)	
	Baseline	Wk 24	Baseline	Wk 24
Tender Joint Count	31.0	27.0	33.0	13.0
Swollen Joint Count	20.0	19.0	21.0	9.5
Physician Global Assessment[a]	71.0	69.0	71.0	36.0
Patient Global Assessment[a]	73.0	68.0	71.0	41.0
Pain[a]	68.0	68.0	67.0	38.5
Disability Index (HAQ)[b]	2.0	1.9	1.9	1.5
CRP (mg/dL)	2.4	2.5	2.6	0.9

[a] Visual Analogue Scale: 0 = best, 100 = worst.

[b] Disability Index of the Health Assessment Questionnaire: 0 = best, 3 = worst.

The time course of ACR 20 response for Study 1 is shown in Figure 2. Although both treatment groups received a brief course of intravenous and oral glucocorticoids, resulting in similar benefits at Week 4, higher ACR 20 responses were observed for the RITUXAN group by Week 8. A similar proportion of patients achieved these responses through Week 24 after a single course of treatment (2 infusions) with RITUXAN. Similar patterns were demonstrated for ACR 50 and 70 responses.

Figure 2
Percent of Patients Achieving ACR 20 Response by Visit*
Study 1 (Inadequate Response to TNF Antagonists)



*The same patients may not have responded at each time point.

Radiographic Response

In RA Study 1, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as changes in Genant-modified Total Sharp Score (TSS) and its components, the erosion score (ES) and the joint space narrowing (JSN) score. RITUXAN + MTX slowed the progression of structural damage compared to placebo +MTX after 1 year as shown in Table 12.

Table 12
Mean Radiographic Change From Baseline to 104 Weeks

Inadequate Response to TNF Antagonists				
Parameter	RITUXAN 2 × 1000 mg + MTX[b]	Placebo + MTX[c]	Treatment Difference (Placebo – RITUXAN)	95% CI
Change during First Year				
TSS	0.66	1.77	1.11	(0.47, 1.75)
ES	0.44	1.19	0.75	(0.32, 1.19)
JSN Score	0.22	0.58	0.36	(0.10, 0.62)
Change during Second Year[a]				
TSS	0.48	1.04	—	—
ES	0.28	0.62	—	—
JSN Score	0.20	0.42	—	—

[a] Based on radiographic scoring following 104 weeks of observation.

[b] Patients received up to 2 years of treatment with RITUXAN + MTX.

[c] Patients receiving Placebo + MTX. Patients receiving Placebo + MTX could have received retreatment with RITUXAN + MTX from Week 16 onward.

In RA Study 1 and its open-label extension, 70% of patients initially randomized to RITUXAN + MTX and 72% of patients initially randomized to placebo + MTX were evaluated radiographically at Year 2. As shown in Table 12, progression of structural damage in RITUXAN + MTX patients was further reduced in the second year of treatment.

Following 2 years of treatment with RITUXAN + MTX, 57% of patients had no progression of structural damage. During the first year, 60% of RITUXAN + MTX treated patients had no progression, defined as a change in TSS of zero or less compared to baseline, compared to 46% of placebo + MTX treated patients. In their second year of treatment with RITUXAN + MTX, more patients had no progression than in the first year (68% vs. 60%), and 87% of the RITUXAN + MTX treated patients who had no progression in the first year also had no progression in the second year.

Lesser Efficacy of 500 Vs. 1000 mg Treatment Courses for Radiographic Outcomes

RA Study 3 is a randomized, double-blind, placebo-controlled study which evaluated the effect of placebo + MTX compared to RITUXAN 2 x 500 mg + MTX and RITUXAN 2 × 1000 mg + MTX treatment courses in MTX-naïve RA patients with moderately to severely active disease. Patients received a first course of two infusions of rituximab or placebo on Days 1 and 15. MTX was initiated at 7.5 mg/week and escalated up to 20 mg/week by Week 8 in all three treatment arms. After a minimum of 24 weeks, patients with ongoing disease activity were eligible to receive re-treatment with additional courses of their assigned treatment. After one year of treatment, the proportion of patients achieving ACR 20/50/70 responses were similar in both RITUXAN dose groups and were higher than in the placebo group. However, with respect to radiographic scores, only the RITUXAN 1000 mg treatment group demonstrated a statistically significant reduction in TSS: a change of 0.36 units compared to 1.08 units for the placebo group, a 67% reduction.

Physical Function Response

RA Study 4 is a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult RA patients with moderately to severely active disease with inadequate response to MTX. Patients were randomized to receive an initial course of RITUXAN 500 mg, RITUXAN 1000 mg, or placebo in addition to background MTX.

Physical function was assessed at Weeks 24 and 48 using the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). From baseline to Week 24, a greater proportion of RITUXAN-treated patients had an improvement in HAQ-DI of at least 0.22 (a minimal clinically important difference) and a greater mean HAQ-DI improvement compared to placebo, as shown in Table 13. HAQ-DI results for the RITUXAN 500 mg treatment group were similar to the RITUXAN 1000 mg treatment group; however radiographic responses were not assessed (see Dosing Precaution in the Radiographic Responses section above). These improvements were maintained at 48 weeks.

Table 13
Improvement from Baseline in Health Assessment
Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) at Week 24 in Study 4

	Placebo + MTX n = 172	RITUXAN 2 × 1000 mg + MTX n = 170	Treatment Difference (RITUXAN – Placebo)[b] (95% CI)
Mean Improvement from Baseline	0.19	0.42	0.23 (0.11, 0.34)
Percent of patients with "Improved" score (Change from Baseline ≥ MCID)[a]	48%	58%	11% (0%, 21%)

[a] Minimal Clinically Important Difference: MCID for HAQ = 0.22.

[b] Adjusted difference stratified by region (US, rest of the world) and rheumatoid factor (RF) status (positive ≥ 20 IU/mL, negative < 20 IU/mL) at baseline.

14.7 Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA)

A total of 197 patients with active, severe GPA and MPA (two forms of ANCA Associated Vasculidities) were treated in a randomized, double-blind, active-controlled multicenter, non-inferiority study, conducted in two phases – a 6 month remission induction phase and a 12 month remission maintenance phase. Patients were 15 years of age or older, diagnosed with GPA (75% of patients) or MPA (24% of patients) according to the Chapel Hill Consensus conference criteria (1% of the patients had unknown vasculitis type). All patients had active disease, with a Birmingham Vasculitis Activity Score for Granulomatosis with Polyangiitis (BVAS/GPA) ≥ 3, and their disease was severe, with at least one major item on the BVAS/GPA. Ninety-six (49%) of patients had new disease and 101 (51%) of patients had relapsing disease.

Patients in both arms received 1000 mg of pulse intravenous methylprednisolone per day for 1 to 3 days within 14 days prior to initial infusion. Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either RITUXAN 375 mg/m^2 once weekly for 4 weeks or oral cyclophosphamide 2 mg/kg daily for 3 to 6 months in the remission induction phase. Patients were pre-medicated with antihistamine and acetaminophen prior to RITUXAN infusion. Following intravenous corticosteroid administration, all patients received oral prednisone (1 mg/kg/day, not exceeding 80 mg/day) with pre-specified tapering. Once remission was achieved or at the end of the 6 month remission induction period, the cyclophosphamide group received azathioprine to maintain remission. The RITUXAN group did not receive additional therapy to maintain remission. The main outcome measure for both GPA and MPA patients was achievement of complete remission at 6 months defined as a BVAS/GPA of 0, and off glucocorticoid therapy. The pre-specified non-inferiority margin was a treatment difference of 20%. As shown in Table 14, the study demonstrated non-inferiority of RITUXAN to cyclophosphamide for complete remission at 6 months.

Table 14
Percentage of Patients Who Achieved
Complete Remission at 6 Months (Intent-to-Treat Population)

	RITUXAN (n=99)	Cyclophosphamide (n=98)	Treatment Difference (RITUXAN – Cyclophosphamide)
Rate	64%	53%	11%
95.1%[b] CI	(54%, 73%)	(43%, 63%)	(–3%, 24%)[a]

[a] non-inferiority was demonstrated because the lower bound was higher than the prespecified non-inferiority margin (–3%>–20%).

[b] The 95.1% confidence level reflects an additional 0.001 alpha to account for an interim efficacy analysis.

Complete Remission (CR) at 12 and 18 months
In the RITUXAN group, 44% of patients achieved CR at 6 and 12 months, and 38% of patients achieved CR at 6, 12, and 18 months. In patients treated with cyclophosphamide (followed by azathioprine for maintenance of CR), 38% of patients achieved CR at 6 and 12 months, and 31% of patients achieved CR at 6, 12, and 18 months.

Retreatment with RITUXAN

Based upon investigator judgment, 15 patients received a second course of RITUXAN therapy for treatment of relapse of disease activity which occurred between 8 and 17 months after the first course of RITUXAN. The limited data preclude any conclusions regarding the efficacy of subsequent courses of RITUXAN in patients with GPA and MPA *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

14.8 Pemphigus Vulgaris (PV)

A non-U.S.-approved rituximab product in combination with short-term prednisone was compared to prednisone monotherapy as first-line treatment in 90 newly diagnosed adult patients with moderate to severe pemphigus (74 Pemphigus Vulgaris [PV] and 16 Pemphigus Foliaceus [PF]) in this randomized, open-label, controlled, multicenter study. Patients were between 19 and 79 years of age and had not received prior therapies for pemphigus. In the PV population, 5 (13%) patients in the group treated with a non-U.S.-approved rituximab product and 3 (8%) patients in the prednisone group had moderate disease and 33 (87%) patients in the group treated with a non-U.S.-approved rituximab product and 33 (92%) patients in the prednisone group had severe disease according to disease severity defined by Harman’s criteria.

Patients were stratified by baseline disease severity (moderate or severe) and randomized 1:1 to receive either the non-U.S.-approved rituximab product and short-term prednisone or long-term prednisone monotherapy. Patients were pre-medicated with antihistamine, acetaminophen and methylprednisolone prior to infusion of the non-U.S.-approved rituximab product. Patients randomized to the group treated with a non-U.S.-approved rituximab product received an initial intravenous infusion of 1000 mg non-U.S.-approved rituximab product on Study Day 1 in combination with a short-term regimen of 0.5 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 3 months if they had moderate disease or 1 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 6 months if they had severe disease. All patients received a second intravenous infusion of non-U.S.-approved rituximab product 1000 mg on Study Day 15. Maintenance infusions of 500 mg non-U.S.-approved rituximab product were administered at Months 12 and 18. Patients randomized to the prednisone monotherapy group received an initial 1 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 12 months if they had moderate disease or 1.5 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 18 months if they had severe

disease. Patients in the group treated with a non-U.S.-approved rituximab product who relapsed could receive an additional infusion of non-U.S.-approved rituximab product 1000 mg in combination with reintroduced or escalated prednisone dose. Maintenance and relapse infusions were administered no sooner than 16 weeks following the previous infusion.

The primary endpoint for the study was complete remission (complete epithelialization and absence of new and/or established lesions) at Month 24 without the use of prednisone therapy for 2 months or more (CRoff for ≥2 months).

The results of the trial are presented in Table 15.

Table 15

Percentage of Pemphigus Patients in Complete Remission Off Corticosteroid Therapy for Two Months or More (CRoff ≥ 2 months) at Month 24 (Intent-to-Treat Population)

	Non-U.S.-approved rituximab product + short-term prednisone N=46	Prednisone N=44
Number of responders (response rate [%])	41 (89%)	15 (34%)
PV patients	34/38 (90%)	10/36 (28%)
PF patients	7/8 (88%)	5/8 (63%)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

RITUXAN vials [100 mg/10 mL single-use vials (NDC 50242-051-21) and 500 mg/50 mL single-use vials (NDC 50242-053-06)] are stable at 2°C–8°C (36°F–46°F). RITUXAN vials should be protected from direct sunlight. Do not freeze or shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Infusion Reactions

Inform patients about the signs and symptoms of infusion reactions. Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report symptoms of infusion reactions including urticaria, hypotension, angioedema, sudden cough, breathing problems, weakness, dizziness, palpitations, or chest pain *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Severe Mucocutaneous Reactions

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for symptoms of severe mucocutaneous reactions, including painful sores or ulcers on the mouth, blisters, peeling skin, rash, and pustules *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hepatitis B Virus Reactivation

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for symptoms of hepatitis including worsening fatigue or yellow discoloration of skin or eyes *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs and symptoms of PML, including new or changes in neurological symptoms such as confusion, dizziness or loss of balance,

difficulty talking or walking, decreased strength or weakness on one side of the body, or vision problems *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Tumor Lysis Syndrome (TLS)

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs and symptoms of tumor lysis syndrome such as nausea, vomiting, diarrhea, and lethargy *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Infections

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs and symptoms of infections including fever, cold symptoms (e.g., rhinorrhea or laryngitis), flu symptoms (e.g., cough, fatigue, body aches), earache or headache, dysuria, oral herpes simplex infection, and painful wounds with erythema and advise patients of the increased risk of infections during and after treatment with RITUXAN *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Cardiovascular Adverse Reactions

Advise patients of the risk of cardiovascular adverse reactions, including ventricular fibrillation, myocardial infarction, and cardiogenic shock. Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report chest pain and irregular heartbeats *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Renal Toxicity

Advise patients of the risk of renal toxicity. Inform patients of the need for healthcare providers to monitor kidney function *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Bowel Obstruction and Perforation

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs and symptoms of bowel obstruction and perforation, including severe abdominal pain or repeated vomiting *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus. Advise female patients that rituximab can cause fetal harm if taken during pregnancy and to use effective contraception during treatment with RITUXAN and for at least 12 months after the last dose of RITUXAN. Advise patients to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.11) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with RITUXAN and for 6 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

RITUXAN® [rituximab]

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990
US License Number 1048

RITUXAN® is a registered trademark of Biogen.
Jointly marketed by Biogen and Genentech USA, Inc.
©2018 Biogen and Genentech, Inc.

MEDICATION GUIDE
RITUXAN® (ri tuk san)
(rituximab)
injection

What is the most important information I should know about RITUXAN?

RITUXAN can cause serious side effects that can lead to death, including:

- Infusion reactions. Infusion reactions are very common side effects of RITUXAN treatment. Serious infusion reactions can happen during your infusion or within 24 hours after your infusion of RITUXAN. Your healthcare provider should give you medicines before your infusion of RITUXAN to decrease your chance of having a severe infusion reaction.

  Tell your healthcare provider or get medical help right away if you get any of these symptoms during or after an infusion of RITUXAN:

  - hives (red itchy welts) or rash
  - itching
  - swelling of your lips, tongue, throat or face
  - sudden cough
  - shortness of breath, difficulty breathing, or wheezing
  - weakness
  - dizziness or feel faint
  - palpitations (feel like your heart is racing or fluttering)
  - chest pain

- **Severe skin and mouth reactions.** Tell your healthcare provider or get medical help right away if you get any of these symptoms at any time during your treatment with RITUXAN:
  - painful sores or ulcers on your skin, lips or in your mouth
  - blisters
  - peeling skin
  - rash
  - pustules
- **Hepatitis B virus (HBV) reactivation.** Before you receive your RITUXAN treatment, your healthcare provider will do blood tests to check for HBV infection. If you have had hepatitis B or are a carrier of hepatitis B virus, receiving RITUXAN could cause the virus to become an active infection again. Hepatitis B reactivation may cause serious liver problems including liver failure, and death. You should not receive RITUXAN if you have active hepatitis B liver disease. Your healthcare provider will monitor you for hepatitis B infection during and for several months after you stop receiving RITUXAN.

  Tell your healthcare provider right away if you get worsening tiredness, or yellowing of your skin or white part of your eyes, during treatment with RITUXAN.
- **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML).** PML is a rare, serious brain infection caused by a virus that can happen in people who receive RITUXAN. People with weakened immune systems can get PML. PML can result in death or severe disability. There is no known treatment, prevention, or cure for PML.

  Tell your healthcare provider right away if you have any new or worsening symptoms or if anyone close to you notices these symptoms:

  - confusion
  - dizziness or loss of balance
  - difficulty walking or talking
  - decreased strength or weakness on one side of your body
  - vision problems

See "**What are the possible side effects of RITUXAN?**" for more information about side effects.

What is RITUXAN?

RITUXAN is a prescription medicine used to treat adults with:

- Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): alone or with other chemotherapy medicines.
- Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): with the chemotherapy medicines fludarabine and cyclophosphamide.
- Rheumatoid Arthritis (RA): with another prescription medicine called methotrexate, to reduce the signs and symptoms of moderate to severe active RA in adults, after treatment with at least one other medicine called a Tumor Necrosis Factor (TNF) antagonist has been used and did not work well enough.
- Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA): with glucocorticoids, to treat GPA and MPA.
- Pemphigus Vulgaris (PV): to treat moderate to severe PV.

It is not known if RITUXAN is safe and effective in children.

Before you receive RITUXAN, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have had a severe reaction to RITUXAN or a rituximab product
- have a history of heart problems, irregular heart beat or chest pain
- have lung or kidney problems
- have an infection or weakened immune system.
- have or have had any severe infections including:
  - o Hepatitis B virus (HBV)
  - o Hepatitis C virus (HCV)
  - o Cytomegalovirus (CMV)
  - o Herpes simplex virus (HSV)
  - o Parvovirus B19
  - o Varicella zoster virus (chickenpox or shingles)
  - o West Nile Virus
- have had a recent vaccination or are scheduled to receive vaccinations. You should not receive certain vaccines before or during treatment with RITUXAN.
- have taken RITUXAN for GPA or MPA in the past.
- are pregnant or plan to become pregnant. Talk to your healthcare provider about the risks to your unborn baby if you receive RITUXAN during pregnancy.

  Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with RITUXAN and for **12 months** after the last dose of RITUXAN. Talk to your healthcare provider about effective birth control.

  Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think that you are pregnant during treatment with RITUXAN.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if RITUXAN passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for **at least 6 months** after your last dose of RITUXAN.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Especially tell your doctor if you take or have taken:

- a Tumor Necrosis Factor (TNF) inhibitor medicine
- a Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD)

If you are not sure if your medicine is one listed above, ask your healthcare provider.

How will I receive RITUXAN?

- RITUXAN is given by infusion through a needle placed in a vein (intravenous infusion), in your arm. Talk to your healthcare provider about how you will receive RITUXAN.
- Your healthcare provider may prescribe medicines before each infusion of RITUXAN to reduce infusion side effects such as fever and chills.
- Your healthcare provider should do blood tests regularly to check for side effects to RITUXAN.
- Before each RITUXAN treatment, your healthcare provider or nurse will ask you questions about your general health. Tell your healthcare provider or nurse about any new symptoms.

What are the possible side effects of RITUXAN?

RITUXAN can cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important information I should know about RITUXAN?**"
- Tumor Lysis Syndrome (TLS). TLS is caused by the fast breakdown of cancer cells. TLS can cause you to have:
  - o kidney failure and the need for dialysis treatment
  - o abnormal heart rhythm

  TLS can happen within 12 to 24 hours after an infusion of RITUXAN. Your healthcare provider may do blood tests to check you for TLS. Your healthcare provider may give you medicine to help prevent TLS.

  Tell your healthcare provider right away if you have any of the following signs or symptoms of TLS:
  - o nausea
  - o vomiting
  - o diarrhea
  - o lack of energy
- **Serious infections**. Serious infections can happen during and after treatment with RITUXAN, and can lead to death. RITUXAN can increase your risk of getting infections and can lower the ability of your immune system to fight infections. Types of serious infections that can happen with RITUXAN include bacterial, fungal, and viral infections. After receiving RITUXAN, some people have developed low levels of certain antibodies in their blood for a long period of time (longer than 11 months). Some of these people with low antibody levels developed infections. People with serious infections should not receive RITUXAN. Tell your healthcare provider right away if you have any symptoms of infection:
  - o fever
  - o cold symptoms, such as runny nose or sore throat that do not go away
  - o flu symptoms, such as cough, tiredness, and body aches
  - o earache or headache

- pain during urination
- cold sores in the mouth or throat
- cuts, scrapes or incisions that are red, warm, swollen or painful

- **Heart problems**. RITUXAN may cause chest pain, irregular heartbeats, and heart attack. Your healthcare provider may monitor your heart during and after treatment with RITUXAN if you have symptoms of heart problems or have a history of heart problems. Tell your healthcare provider right away if you have chest pain or irregular heartbeats during treatment with RITUXAN.
- **Kidney problems**, especially if you are receiving RITUXAN for NHL. RITUXAN can cause severe kidney problems that lead to death. Your healthcare provider should do blood tests to check how well your kidneys are working.
- **Stomach and Serious bowel problems that can sometimes lead to death**. Bowel problems, including blockage or tears in the bowel can happen if you receive RITUXAN with chemotherapy medicines. Tell your healthcare provider right away if you have any severe stomach-area (abdomen) pain or repeated vomiting during treatment with RITUXAN.

Your healthcare provider will stop treatment with RITUXAN if you have severe, serious or life-threatening side effects.

The most common side effects of RITUXAN include:

- infusionreactions (see "**What is the most important information I should know about RITUXAN?"**)
- infections (may include fever, chills)
- body aches
- tiredness
- nausea

In patients with GPA or MPA the most common side effects of RITUXAN also include:

- low white and red blood cells
- swelling
- diarrhea
- muscle spasms

Other side effects with RITUXAN include:

- aching joints during or within hours of receiving an infusion
- more frequent upper respiratory tract infection

These are not all of the possible side effects with RITUXAN.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of RITUXAN.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about Rituxan that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in RITUXAN?

Active ingredient: rituximab

Inactive ingredients: polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, and water for injection.

Manufactured by: Genentech, Inc., A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
Jointly Marketed by Biogen and Genentech USA, Inc.
US License Number 1048
RITUXAN® is a registered trademark of Biogen. ©2018 Biogen and Genentech, Inc.
For more information, go to www.RITUXAN.com or call 1-877-474-8892.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 06/2018

処方情報全文

警告: 致死的な infusion reaction、重症の皮膚粘膜反応、B 型肝炎再活性化、及び進行性多巣性白質脳症（PML）

Infusion reaction

リツキサンの投与により、致死的な反応を含む重篤な infusion reaction が生じる可能性がある。リツキサン投与開始から 24 時間以内の死亡が報告されている。これらの致死的な反応の約 80%が、初回投与時に発現している。投与中は、注意深く患者を観察すること。重症の infusion reaction が発現した場合は、リツキサンの投与を中止して Grade 3 又は 4 の infusion reaction に対する治療を行うこと [*警告及び事前注意　(5.4)、有害反応（6.1）参照*]。

重症の皮膚粘膜反応

リツキサン治療を行った患者において、致死的な場合を含む重症の皮膚粘膜反応を発現する可能性がある [*警告及び事前注意（5.1）参照*]。

B 型肝炎（HBV）再活性化

リツキサン治療患者で HBV 再活性化が発現する可能性があり、場合によっては、劇症肝炎、肝不全及び死亡に至る場合がある。全ての患者に対し、治療開始前に HBV 感染のスクリーニングを行い、リツキサン治療中及び治療後は患者を観察すること。HBV 再活性化を認めた場合、リツキサン及び併用療法を中止する [*警告及び事前注意（5.2）参照*]。

リツキサン治療を行った患者において、致死的な場合を含む進行性多巣性白質脳症（PML）を発現する可能性がある [*警告及び事前注意（5.3）、有害反応（6.1）参照*]。

1　適応症と用法

1.1　非ホジキンリンパ腫（NHL）

リツキサン（リツキシマブ）は、以下の成人患者の治療に使用される。

- 再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法
- 未治療の濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回化学療法との併用療法、及び、リツキサン併用化学療法で完全寛解又は部分寛解した患者に対する単剤維持療法
- 非進行性（含 安定状態）の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（CVP）化学療法後の単剤療法
- 未治療のびまん性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対するシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン併用（CHOP）化学療法又はアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法との併用療法

1.2　慢性リンパ性白血病（CLL）

リツキサンは、フルダラビン及びシクロホスファミド（FC）に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性成人 CLL 患者の治療に使用される。

1.3　関節リウマチ（RA）

リツキサンは、一つ以上の TNF 阻害剤による治療効果が不十分な中等度～重症の活動性の成人関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。

1.4　多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）

リツキサンは、グルココルチコイドとの併用により、成人の多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）患者及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者の治療に使用される。

1.5　尋常性天疱瘡（PV）

リツキサンは、重症の成人尋常性天疱瘡患者の治療に使用される。

2　投与量と投与法

2.1　重要な投与の情報

投薬は静脈内投与のみとすること [*投与量と投与法（2.7）参照*]。
静脈内への push や bolus での投与はしないこと。
リツキサンは、重症の infusion reaction が発現した場合死に至る場合もあることから、適切な医学的処置が行える医学専門家のみによって投与されること[*警告及び事前注意　(5.1）参照*]。
各投与時にはプレメディケーションを実施すること[*投与量と投与法（2.7）参照*]。

初回投与前：リツキサンの投与前に、全ての患者に対して HBs 抗原及び抗 HBc 抗体検査により HBV 感染のスクリーニングを実施すること[*警告及び事前注意　(5.3）参照*]。初回投与の前に、血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。

リツキサン治療中：リンパ系腫瘍患者に対しては、リツキサン単剤治療中は、各リツキサンコースの投与前に白血球分画及び血小板を含む全血球測定値（CBC）を得ること。リツキサンと化学療法の併用療法中は、血球減少症を発症した患者に対しては、1 週間～1 ヵ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること[*有害事象　(6.1）参照*]。RA、GPA、又は MPA 患者に対しては、リツキサン治療期間中は 2～4 ヵ月間隔で白血球分画及び血小板を含む CBC を得ること。最終投与後も、血球減少症が回復するまでは観察を継続すること。

- **初回投与：**50 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。
- **二回目以降の投与：**
  *標準投与：*100 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分ごとに 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。
  未治療の濾胞性 NHL 及び DLBCL に対する投与：
  第 1 サイクルに grade 3/4 の infusion reaction の発現を認めなかった患者においては、グルココルチコイド含有治療とリツキサンの併用療法において、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。
  投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20%を投与し、残りの 80%を 60 分間で投与する。第 2 サイクルでの 90 分投与で忍容性が認められた患者は、以降のサイクル（第 6 又は第 8 サイクルまで）で 90 分投与を行うことができる。

臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者や、第 2 サイクル施行前の末梢血中リンパ球数が 5000/mm^3 を超える患者には、90 分投与は行わないこと[*臨床試験（14.4）参照*]。

- Infusion reaction が発現した場合は、投与を中止するか注入速度を緩める[*枠囲警告、警告及び事前注意（5.1）参照*]。症状が改善したら、投与中止又は減速時の 1/2 の注入速度で投与を続ける。

2.2　非ホジキンリンパ腫（NHL）への推奨投与量

推奨投与量は 375 mg/m^2 で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。

- **再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与**
  1 週間に 1 回で、4 回又は 8 回投与する。
- **再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与**
  1 週間に 1 回で、4 回投与する。
- **未治療の濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与**
  化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。リツキサン併用化学療法が奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキサン単剤を 8 週ごとに 12 回投与する。
- **初回 CVP 療法施行後の非進行性の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与**
  CVP 療法を 6～8 サイクル完了した後、6 ヵ月間隔で週 1 回 4 週投与を行い、最大投与回数は 16 回とする。
- **びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対する投与**
  化学療法の各サイクルの 1 日目に投与し、最大投与回数は 8 回とする。

2.3　慢性リンパ性白血病（CLL）への推奨投与量

推奨投与量は：

- FC 化学療法開始前日に 375 mg/m^2 を投与し、その後の 2～6 サイクル（28 日ごと）では各サイクルの 1 日目に 500 mg/m^2 を投与する。

2.4　NHL に対する Zevalin®療法の前投与で使用する場合の推奨投与量

- Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90-(Y-90-) Zevalin を投与する 4 時間前に 250 mg/m^2 を投与する。
- リツキサンと In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin の投与の 7～9 日前に行う。
- Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書の処方情報全文を参照のこと。

2.5　関節リウマチ（RA）に使用する場合の推奨投与量

- 1000 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。
- Infusion reaction の発現頻度及び重症度を軽減するために、メチルプレドニゾロン 100 mg 又はメチルプレドニゾロン 100 mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。
- 再治療は、24 週毎又は臨床評価に基づき行うことができるが、前治療から 16 週間以内に行ってはならない。
- リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。

2.6　多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）に使用する場合の推奨投与量

- 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。
- 重症の血管炎患者の治療においては、メチルプレドニゾロン 1000 mg/回を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾン 1 mg/kg/day（但し 80 mg/day を超えない。臨床経過に応じて漸減する）を併用する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の投与終了後も継続する。リツキサン再治療時の安全性、及び有効性については確立していない[*警告及び事前注意（5.14）参照*]。

2.7　尋常性天疱瘡（PV）に使用する場合の推奨投与量

- グルココルチコイドの漸減コースとの組み合わせで 1000 mg を 2 週間隔週で 2 回静脈内に投与する。
- 維持療法
  12 ヵ月後及びその後 6 ヵ月毎に、又は臨床評価に基づき、500 mg を静脈内に投与する。
- 再発時の投与
  再発時に 1000 mg を静脈内に投与する。臨床評価に基づき、グルココルチコイドの再開又は増量を考慮すること。

2.8　推奨されるプレメディケーション及び予防治療

各サイクルのリツキサン投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分投与法によりリツキサンを投与する患者では、リツキサン投与前に化学療法に含まれるグルココルチコイドを投与すること[*臨床試験（14.4）参照*]。

RA 及び PV 患者では、メチルプレドニゾロン 100 mg（静注）又はメチルプレドニゾロン 100 mg に相当する量のグルココルチコイドを 30 分前に投与することが推奨される。

GPA 及び MPA 患者では、リツキサンとグルココルチコイドを併用すること[*投与量と投与方法（2.6）参照*]。CLL 患者では、治療中及び必要に応じて治療終了 12 ヵ月後まで、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防措置を行うこと[*警告及び事前注意（5.6）参照*]。

GPA 及び MPA 患者でも、治療中及びリツキサン最終投与後 6 ヵ月以上の PCP に対する予防措置が推奨される。

リツキサン治療中及び治療後の PV 患者に対しては、PCP に対する予防措置を考慮すべきである。

2.9　投与及び保管

適切な無菌操作を用いる。バイアル中の薬剤は、投与に先立ち、異物や微粒子、変色を目視で検査する。リツキサンは透明、無色の液体である。異物や微粒子、変色を認めたら使用しないこと。

<u>投与</u>

必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が 1 mg/mL～4 mg/mL となるよう 0.9%生理食塩液（米国薬局方）又は 5%ブドウ糖液（米国薬局方）で希釈する。穏やかにバッグを反転し液を混和すること。他の薬剤を混ぜたり、他の薬剤で希釈しないこと。バイアル中に残存する未使用の薬剤は全て破棄すること。

<u>保管</u>

点滴静注用に希釈したリツキサンは、2°C～8°C（36°F～46°F）に 24 時間保存可能である。さらに 24 時間室温下で安定であることが示されている。しかしながら、防腐剤を含んでいないので、希釈した溶液は冷蔵下（2°C～8°C）に保存すること。リツキサンとポリ塩化ビニル製又はポリエチレン製のバッグの間で化学変化は認めていない。

3　供給形態と濃度

リツキサンは無色透明の点滴静注用液剤である：

- 100 mg/10 mL 単回使用バイアル
- 500 mg/50 mL 単回使用バイアル

4　禁忌

なし

5　警告及び事前注意

5.1　Infusion reaction

リツキサンは、死亡を含む重症の infusion reaction を引き起こす。重症の infusion reaction は、初回投与時の 30～120 分に発現している。リツキサンによる infusion reaction や続発症状は、蕁麻疹、低血圧、血管浮腫、低酸素症、気管支痙攣、肺浸潤、急性呼吸困難、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック及びアナフィラキシー様症状であり、死亡する場合もある。

投与開始に先立ちアセトアミノフェンや抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。RA 及び PV 患者では、メチルプレドニゾロン 100 mg 又はメチルプレドニゾロン 100 mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。Infusion reaction の発現に対し、必要に応じ処置を行う（例　グルココルチコイド、エピネフリン、気管支拡張剤、酸素吸入等）。Infusion reaction の重症度と必要となる治療に応じて、リツキサンの投与を一時的又は永久に中止すること。症状が消失した後、リツキサンの注入速度を 50%以上減速し投与を再開する。心臓又は肺に障害のある患者、心臓又は肺に関連する薬物有害反応を発現したことがある患者、末梢血中の腫瘍細胞数が多い（25,000 /mm^3 以上）患者は、十分に観察を行うこと[*警告及び事前注意（5.7）、有害反応（6.1）参照*]。

5.2　重症の皮膚粘膜反応

皮膚粘膜反応は致命的な転帰を辿る例もあり、リツキサンで治療された患者に発現する可能性がある。これらの反応には、腫瘍随伴天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群、苔癬様皮膚炎、水疱症性皮膚炎と中毒性表皮壊死症が含まれる。これらの反応の発現時期は多様であり、リツキサン投与初日に発現した報告もある。重症の皮膚粘膜反応を発現した患者では、リツキサンの投与を中止すること。重症の皮膚粘膜反応を発現した患者へのリツキサン再投与の安全性は確認されていない。

5.3　B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化

劇症肝炎、肝不全及び死に至る B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が、リツキサンを含む CD20 に結合し細胞傷害を示す薬剤で治療された患者に発現する可能性がある。HBs 抗原陽性の患者で再活性が認められているほか、HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性の患者でも再活性化が認められている。また、B 型肝炎感染症の回復が認められた患者（HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性、HBs 抗体陽性）でも再活性化が認められている。

HBV 再活性化は、血清中の HBV DNA の急速な増加が認められる HBV 複製の急激な増加、又は、HBs 抗原陰性及び HBc 抗体陽性患者で HBs 抗原を検出した場合と定義される。HBV 複製の再活性化に続き、アミノ基転移酵素値の上昇を伴う肝炎が認められる。ビリルビン値の上昇を伴う重症例には、肝不全及び死に至る場合もある。

リツキサン治療開始前に、HBs 抗原及び HBc 抗体検査による HBV 感染のスクリーニングを全患者に行うこと。過去に B 型肝炎感染症を認めた患者（抗体の検査結果にかかわらず HBs 抗原陽性、又は HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性）は、B 型肝炎治療の専門家に相談

し、注意深く観察を行い、リツキサン治療前及び/又は治療期間中の HBV に対する抗ウイルス治療を考慮すること。

現在又は過去に HBV 感染を認めた患者では、リツキサン治療中及び治療後数ヵ月間は肝炎の臨床的及び臨床検査上の徴候又は HBV 再活性化を観察すること。HBV 再活性化は、リツキサン治療完了の 24 ヵ月後まで報告されている。

リツキサン治療中に HBV 再活性化を発現した患者では、直ちにリツキサン及び併用療法を中止し、適切な治療を開始すること。HBV 再活性を認めた患者に対するリツキサン再投与に関しては、十分なデータがない。HBV 再活性化が消失した患者に対するリツキサン治療の再開については、B 型肝炎治療の専門家と協議すること。

5.4　進行性多巣性白質脳症（PML）

リツキサンによる治療を受けた血液腫瘍患者や自己免疫疾患患者において、JC ウイルスの感染により PML を発症し、死に至る可能性がある。PML と診断された多くの血液腫瘍患者は、化学療法とリツキサンの併用、又は造血幹細胞移植においてリツキサンが投与されていた。自己免疫疾患患者は、リツキサン投与に先行するか、又は並行して免疫抑制療法を受けていた。PML を発現したほとんどの患者は、リツキサンの最終投与から 12 ヵ月以内に PML と診断された。

新たな神経病的徴候を認めた患者では、PML の診断を考慮すること。PML の評価は、神経科医との協議、脳 MRI と腰椎穿刺が含まれるが、これに限定されるものではない。

PML を発現した患者では、リツキサンを中止し、併用している化学療法又は免疫抑制療法の中止や減量を考慮すること。

5.5　腫瘍崩壊症候群（TLS）

NHL 患者において、腫瘍崩壊症候群（TLS）による急性腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症又は高リン酸血症が、リツキサンの初回投与後 12～24 時間の間に発現し、場合によっては致死的であったことが報告されている。特に、末梢血中の腫瘍細胞数が多い（25,000 /mm^3 以上）患者又は腫瘍量の多い患者で TLS 発現のリスクが高い。

TLS 発現のリスクが高い患者に対しては、積極的な静注によるハイドレーション及び高尿酸血症予防処置を行う。血清電解質異常の是正、腎機能及び体液バランスをモニターし、必要に応じて、透析等の治療を行うこと [*警告及び事前注意（5.8）参照*]。

5.6　感染症

致命的なものを含む、重篤な細菌、真菌、及び新規ウイルス感染又はウイルス感染の再活性化が、リツキサンを基本とした治療中及び治療終了後に発現する可能性がある。持続性の低ガンマグロブリン血症（定義：リツキサン治療後、11 ヵ月を超えて持続する低ガンマグロブリン血症）を発現した患者での感染症発現が報告されている。新規ウイルス感染又はウイルス感染の再活性化は、サイトメガロウイルス、単純疱疹ウイルス、パルボウイルス B19、水痘帯状疱疹ウイルス、西ナイルウイルスと B 型肝炎及び C 型肝炎が含まれる。重篤な感染症を発現した場合、リツキサンを中止し、適切な治療を行うこと [*有害反応（6.1、6.2）参照*]。リツキサンは重症の活動性の感染症を有する患者への投与は推奨されない。

5.7　心血管系有害反応

心室細動、心筋梗塞、心原性ショックを含む心血管系有害反応がリツキサン投与患者に発現する可能性がある。重篤又は生命を脅かす不整脈が発現した場合には投与を中止すること。臨床的に重大な不整脈を発現した患者、又は不整脈や狭心症の病歴がある患者では、リツキサンの投与中及び投与終了後も心臓のモニタリングを行うこと [*有害反応（6.1）参照*]。

5.8　腎臓毒性

致死的なものを含む、重症の腎臓毒性が NHL 患者に対するリツキサン投与後に発現する可能性がある。腎臓毒性は、TLS を発現した患者や臨床試験中にシスプラチンとリツキサンを併用した患者に発現している。シスプラチンとリツキサンの併用は承認された治療法ではない。腎不全の徴候を十分に観察し、血清クレアチニンが上昇する患者又は乏尿を認めた患者ではリツキサン投与を中止すること [*警告及び事前注意（5.5）参照*]。

5.9　腸の閉塞及び穿孔

リツキサンと化学療法との併用療法を行った患者で、腹痛、腸閉塞及び腸穿孔が観察され、死亡例も認められている。市販後調査では、胃腸管穿孔発現までの平均期間は、NHL 患者の場合 6 日（範囲: 1～77 日）であった。腹痛又は嘔吐を繰り返すなどの腸閉塞の症状を認める場合には、十分な診断を行うこと。

5.10　予防接種

リツキサン治療後の生ウイルスワクチンによる予防接種の安全は試験されていないため、治療前又は治療中の生ウイルスワクチンによる予防接種は推奨されない。

RA 患者に投与する場合、医師は現在の予防接種ガイドラインに従い、リツキサンの治療コース開始の 4 週以上前に不活化ワクチンを投与すること。

免疫応答に対するリツキサンの影響は、メトトレキサート（MTX）単剤治療とリツキサンと MTX の併用を比較したランダム化比較試験により評価された。

肺炎球菌ワクチン（T 細胞非依存性抗原）に対する反応として、12 種類の血清型のうち 6 種類以上に対する抗体価の上昇を測定した場合、MTX 単剤投与群の患者と比較し、リツキサン+MTX 投与群の患者で抗体価の上昇が低かった（19% vs. 61%）。また、リツキサン+MTX 群では、MTX 単剤投与群に比べて、抗キーホール・リンペットヘモシアニン （ネオ抗原）抗体が検出される割合が少なかった （47% vs. 93%）。

破傷風トキソイドワクチン（既存の免疫による T 細胞依存性抗原）に対する陽性反応は、MTX 単剤投与患者と MTX+リツキサン投与患者は同程度であった（39% vs. 42%）。カンジダ皮膚試験（遅延型過敏症を評価する試験）陽性を維持している患者の割合も同程度であった （MTX 単剤 70%、MTX+リツキサン 77%）。

リツキサン治療を受けている多くの患者では、予防接種時点で B 細胞数が正常値下限未満であり、この知見の臨床的意味は不明である。

5.11　胚、胎児毒性

ヒト試験データによると、リツキサンは子宮内曝露により胎児毒性を引き起こし、幼児の B 細胞性リンパ球減少症を引き起こすことがある。妊婦に対しては、胎児へのリスクを情報提供すること。妊娠可能な女性は、リツキサン治療中及びリツキサン最終投与後 12 ヵ月間は効果的な避妊を行うべきである。

5.12　RA、GPA 及び MPA、PV におけるメトトレキサート以外の生物学的製剤及び DMARDs との併用

リツキサン投与後に B 細胞数減少を認めている患者に対し、メトトレキサート以外の生物学的製剤又は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）を投与した場合の安全性に関するデータは限られている。生物学的製剤及び／又は DMARDs を同時に使用する場合には、感染の兆候について十分に患者を観察すること。リツキサン投与後に B 細胞数減少を認めている

GPA 又は MPA 又は PV 患者に対して、コルチコステロイド以外の免疫抑制剤を併用した試験は実施されていない。

5.13　腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤治療により効果不十分となっていない RA 患者への使用

リツキサンの有効性は、生物学的製剤ではない DMARDs が十分に奏効しない患者を対象とした 4 件の比較試験や MTX 未使用患者を対象とした比較試験で認められているが、これらの患者集団において有益なリスクーベネフィットとの関連性は確認されていない。1 つ以上の TNF 阻害剤治療により効果不十分となっていない RA 患者へのリツキサン投与は推奨されない [*臨床試験（14.6）参照*]。

5.14　多発血管炎性肉芽腫症 （GPA、ヴェゲナ肉芽腫症） 及び顕微鏡的多発血管炎 （MPA）患者に対する再投与

GPA 及び MPA 患者に対するリツキサン再投与時の安全性及び有効性に関するデータは限られている。リツキサン再投与による安全性及び有効性は確立していない。[*投与量と投与法（2.6）*、*有害反応（6.3）*、*臨床試験（14.7）参照*]

6　有害反応

以下の重篤な有害反応は他の項において詳細に検討されている。

- Infusion reaction [*警告及び事前注意（5.1）参照*]
- 重症の皮膚粘膜反応 [*警告及び事前注意（5.2）参照*]
- 劇症肝炎を伴う B 型肝炎再活性化[*警告及び事前注意（5.3）参照*]
- 進行性多巣性白質脳症 [*警告及び事前注意（5.4）参照*]
- 腫瘍崩壊症候群 [*警告及び事前注意（5.5）参照*]
- 感染症 [*警告及び事前注意（5.6）参照*]
- 心血管系有害反応 [*警告及び事前注意（5.7）参照*]
- 腎臓毒性 [*警告及び事前注意（5.8）参照*]
- 腸の閉塞及び穿孔 [*警告及び事前注意（5.9）参照*]

6.1　リンパ系腫瘍に対する臨床試験

臨床試験は異なる条件下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められた有害反応の発現頻度を他の薬剤の臨床試験で認められた有害反応と直接比較することはできず、実際の診療で認められる発現頻度を反映していない可能性がある。

以下に示すデータは、リツキサンが投与された 2783 例のものであり、リツキサンの単回投与から最大 2 年間の投与の成績である。リツキサンは、単一アーム試験又は比較試験により試験された（356 例及び 2427 例）。患者の組織型は、1180 例が低悪性度又は濾胞性リンパ腫、927 例が DLBCL、676 例が CLL であった。ほとんどの NHL 患者は 1 回あたり 375 mg/m^2 を投与し、リツキサン単剤療法として週 1 回、最大 8 回投与、化学療法剤との併用療法として最大 8 回投与、又は化学療法後の維持療法として最大 16 回投与された。CLL 患者では、フルダラビン及びシクロホスファミドとの併用療法で、初回は 375 mg/m^2、2 回目以降は 500 mg/m^2 を最大 5 回投与した。71%の CLL 患者が 6 サイクルを終了し、90%の患者がリツキサンを含む治療を 3 サイクル以上施行した。

NHL を対象とした臨床試験で認められた頻度が高いリツキサンの有害反応（発現率 25%以上）は、infusion reaction、発熱、リンパ球減少症、悪寒、感染症及び無力症であった。

CLL を対象とした臨床試験で認められた頻度が高いリツキサンの有害反応（発現率 25%以上）は、infusion reaction と好中球減少症であった。

Infusion Reaction

リツキサン初回投与時に、多くの NHL 患者で infusion reaction を発現し、それは、発熱、悪寒／戦慄、悪心、そう痒、血管浮腫、低血圧、頭痛、気管支痙攣、蕁麻疹、発疹、嘔吐、筋肉痛、眩暈又は高血圧であった。Infusion reaction は、通常、投与開始後 30～120 分以内に発現し、注入速度の減速又は投与を中断し、支持療法（ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンと生理食塩液の静脈内投与）により軽快している。Infusion reaction の発現率は、初回投与時が最も高く（77%）、その後の投与では減少した[*警告と事前注意（5.1）参照*]。未治療濾胞性 NHL 又は未治療 DLBCL 患者で、初回投与時に grade 3/4 の infusion reaction を発現せず、第 2 サイクルで 90 分投与を行った患者の投与当日又は投与翌日の grade 3/4 の infusion reaction 発現率は 1.1%（95%信頼区間: 0.3%、2.8%）であった。第 2 サイクルから第 8 サイクルにおける 90 分投与当日又は投与翌日に、grade 3～4 の infusion reaction の発現率は 2.8%（95%信頼区間: 1.3%、5.0%）であった[*警告と事前注意（5.1）、臨床試験（14.4） 参照*]。

感染症

敗血症を含む重篤な感染症（NCI-CTCAE grade 3 又は 4）は、単一アーム試験では NHL 患者の 5%未満に発現した。感染症の全発現率は、31%（細菌 19%、ウイルス 10%、不明 6%、及び真菌 1%）であった[*警告及び事前注意（5.6）参照*]。

濾胞性又は低悪性度 NHL を対象としたランダム化比較試験において、化学療法施行後にリツキサンを投与する群とリツキサンを投与しない群の比較が行われたが、感染症発現率はリツキサンの投与を受けた患者群で高かった。また、びまん性大細胞型リンパ腫患者において、ウイルス感染はリツキサンの投与を受けた患者の方により多く発現した。

血球減少症及び低ガンマグロブリン血症

リツキシマブ単剤療法を受けた NHL 患者の 48%において、NCI-CTC grade 3 及び 4 の血球減少症が報告された。それらは、リンパ球減少症（40%）、好中球減少症（6%）、白血球減少症（4%）、貧血（3%）及び血小板減少症（2%）であった。リンパ球減少症の発現期間中央値は 14 日（範囲 1～588 日）、好中球減少症の発現期間中央値は 13 日（範囲 2～116 日）であった。単一アーム試験中に、リツキサン治療後、一過性の再生不良性貧血（真性赤血球無形成症）が 1 件と、溶血性貧血が 2 件認められた。

リツキサン単剤の試験において、リツキサンによる B 細胞枯渇は、NHL 患者の 70%～80%に認められ、これらの患者の 14%に血清 IgM 及び血清 IgG の減少が認められた。

CLL 治験において、遷延性の好中球減少症及び遅発性好中球減少症の発現率は、FC 療法で治療した患者と比較し、R-FC 療法で治療した患者で高かった。遷延性の好中球減少症は、grade 3/4 の好中球減少がリツキサン最終投与後の 24 日から 42 日の間に回復しない場合と定義された。遅発性好中球減少症は、リツキサンの最終投与から 42 日以降に grade 3/4 の好中球減少症が発現した場合と定義した。

未治療 CLL 患者において、遷延性の好中球減少症は、R-FC 療法（n=402）では 8.5%の患者で認められ、FC 療法（n=398）では 5.8%であった。遷延性の好中球減少症を発現しなかった患者で遅発性好中球減少症を発現した患者は、R-FC 療法では 209 例中 14.8%の患者、FC 療法では 230 例中 4.3%の患者であった。

既治療 CLL 患者では、遷延性の好中球減少症は、R-FC 療法（n=274）では 24.8%の患者で認められ、FC 療法（n=274）では 19.1%であった。遷延性の好中球減少症を発現しなかった患者で、遅発性好中球減少症を発現した患者は、R-FC 療法では 160 例中 38.7%の患者、FC 療法では 147 例中 13.6%の患者であった。

再発又は難治性、低悪性度 NHL

リツキサン単剤療法の単一アーム試験で治療された再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL 患者 356 例に認められた有害反応を表 1 に示す[*臨床試験（14.1）参照*]。ほとんどの患者は、リツキサン 375 mg/m^2 を週 1 回、4 回投与された。

表 1
リツキサン単剤療法を受けた再発又は難治性低悪性度又は濾胞性 NHL 患者の 5%以上に発現した有害反応発現率（N=356） [a、b]

	全 grade（%）	Grade 3 及び 4（%）
有害反応	99	57
一般的全身障害	86	10
発熱	53	1
悪寒	33	3
感染症	31	4
無力症	26	1
頭痛	19	1
腹痛	14	1
疼痛	12	1
背部痛	10	1
喉頭刺激感	9	0
潮紅	5	0
血液及びリンパ系障害	67	48
リンパ球減少症	48	40
白血球減少症	14	4
好中球減少症	14	6
血小板減少症	12	2
貧血	8	3
皮膚及び付属器系	44	2
盗汗	15	1
湿疹	15	1
そう痒	14	1
蕁麻疹	8	1
呼吸器系	38	4
咳の増加	13	1
鼻炎	12	1
気管支痙攣	8	1
呼吸困難	7	1
副鼻腔炎	6	0
代謝及び栄養障害	38	3
血管浮腫	11	1
高血糖	9	1
末梢浮腫	8	0
LDH 上昇	7	0
消化器系	37	2
悪心	23	1
下痢	10	1
嘔吐	10	1

	全 grade（%）	Grade 3 及び 4（%）
神経系	32	1
めまい	10	1
不安	5	1
筋骨格系	26	3
筋肉痛	10	1
関節痛	10	1
心・血管系	25	3
低血圧	10	1
高血圧	6	1

a リツキサン投与後最大 12 ヵ月間までに発現した有害反応
b 有害反応の重症度は、NCI-CTC 基準により判定した。

これら単一アーム試験において、閉塞性細気管支炎は、リツキサン投与中及びリツキサン投与後 6 ヵ月までに発現した。

未治療の低悪性度又は濾胞性 NHL

試験 4 において、R-CVP 療法群の患者では、CVP 療法群の患者と比較し、輸注関連毒性と好中球減少症の発現が高かった。次の有害反応は、CVP 療法群と比較し R-CVP 療法群で発現率が高かった（5%以上）：発疹（17% vs. 5%）、咳（15% vs. 6%）、潮紅（14% vs. 3%）、戦慄（10% vs. 2%）、そう痒（10% vs. 1%）、好中球減少症（8% vs. 3%）と胸部圧迫感（7% vs. 1%）[*臨床試験（14.2）参照*]。

試験 5 において、詳細な安全性データの収集は、重篤な有害事象、grade 2 以上の感染症及び grad 3 以上の有害反応に限られている。リツキサンと化学療法の併用療法後、リツキサン単剤による維持療法が行われた患者は、無治療観察群と比べて、感染症の発現が高かった（37% vs. 22%）。リツキサン維持療法群で発現率が高かった（2%以上）grade 3/4 の有害反応は、感染症（4% vs. 1%）と好中球減少症（4% vs. 1%未満）であった。

試験 6 において、CVP 療法後にリツキサンが投与された患者は、CVP 療法のみの患者と比較し、以下の有害反応の発現が高かった（5%以上）：倦怠感（39% vs. 14%）、貧血（35% vs. 20%）、末梢感覚ニューロパチー（30% vs. 18%）、感染症（19% vs. 9%）、肺毒性（18% vs. 10%）、肝胆道系毒性（17% vs. 7%）、発疹及び／又はそう痒（17% vs. 5%）、関節痛（12% vs. 3%）及び体重増加（11% vs. 4%）。好中球減少症は、CVP 療法のみの患者と比較し、CVP 療法後にリツキサンが投与された患者群で発現が高かった（2%以上）、唯一の grade 3/4 の有害反応であった（4% vs. 1%） [*臨床試験（14.3）参照*]。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫　(DLBCL)

試験 7 及び 8 において [*臨床試験 (14.3) 参照*]、重症度にかかわらず、以下の有害反応が、CHOP 療法のみと比較し、R-CHOP 療法で治療した 60 歳以上の患者で発現が高かった（5% 以上）：発熱（56% vs. 46%）、肺障害（31% vs. 24%）、心臓障害（29% vs. 21%）及び悪寒（13% vs. 4%）。これらの試験における詳細な安全性データの収集は、主に grade 3 及び 4 と重篤な有害反応に限定されていた。

試験 8 において、心毒性を検討し、上室性不整脈又は頻脈の発現率（R-CHOP 療法 4.5% vs. CHOP 療法 1.0%）が、心毒性の発現率の差に影響していることが確認された。

以下の grade 3 及び 4 の有害反応は、CHOP 療法と比較し、R-CHOP 療法で発現率が高かった：血小板減少症（9% vs. 7%）、肺障害（6% vs. 3%）。R-CHOP 療法で発現率が高かったその他の grade 3 及び 4 の有害反応は、ウイルス感染（試験 8）、好中球減少症（試験 8 と 9）及び貧血（試験 9）であった。

慢性リンパ性白血病

以下に示すデータは、試験 11 又は試験 12 で、フルダラビンとシクロホスファミドとの併用でリツキサンが投与された CLL 患者 676 例の成績である [*臨床試験（14.5）参照*]。年齢の範囲は 30～83 歳、71%が男性患者であった。試験 11 における詳細な安全性データの収集は、主に grade 3 及び 4 の有害反応と重篤な有害反応に限定された。

輸注関連有害反応は、投与中又は投与開始 24 時間以内に発現した以下の有害事象と定義した：悪心、発熱、悪寒、低血圧、嘔吐及び呼吸困難。

試験 11 において、以下の grade 3 及び 4 の有害反応は、FC 療法で治療した患者と比較し、R-FC 療法で治療した患者で発現率が高かった：infusion reaction （R-FC 療法群 9%）、好中球減少症（30% vs. 19%）、発熱性好中球減少症（9% vs. 6%）、白血球減少症（23% vs. 12%）及び汎血球減少症（3% vs. 1%）。

試験 12 において、以下の grade 3 又は 4 の有害反応は、FC 療法で治療した患者と比較し、R-FC 療法で治療した患者で発現率が高かった:infusion reaction（R-FC 療法群 7% ）、好中球減少症（49% vs. 44%）、発熱性好中球減少症（15% vs. 12%）、血小板減少症（11% vs. 9%）、低血圧症（2% vs. 0%）及び B 型肝炎（2% vs. 1%未満）。R-FC 療法の患者の 59%が、infusion reaction を発現した。

6.2　関節リウマチにおける臨床試験

臨床試験は異なる条件下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められた有害反応の発現頻度を他の薬剤の臨床試験で認められた有害反応と直接比較することはできず、実際の診療で認められる発現頻度を反映していない可能性がある。

以下に示すデータは、比較試験及び長期投与試験において、リツキサンで治療された 2578 例の RA 患者のものであり、合計曝露期間は 5014 患者・年であった。

リツキサンが投与された全患者で、10%以上の患者に認められた有害反応は、infusion reaction、上気道感染症、鼻咽頭炎、尿路感染症及び気管支炎であった。

プラセボ対照比較試験において、患者はリツキサン 500 mg の 2 回又はリツキサン 1000 mg の 2 回静脈投与、あるいはプラセボが、メトトレキサートの 24 週間投与に併用された。これらの試験において、リツキサン（1000 mg × 2 回）又はプラセボが投与された 938 例の患者が集積された[表 2 参照]。患者の 5%以上に報告された有害反応は、高血圧、悪心、上気道感染症、関節痛、発熱及びそう痒であった [表 2 参照]。リツキサン 500 mg を 2 回投与された患者に認められた有害反応の発現率と種類は、リツキサン 1000 mg を 2 回投与された患者と同様であった。

表 2*
RA 患者を対象とした試験の 24 週目までに 2%以上の患者に発現しかつプラセボ群に比較し 1%以上多く発現した有害反応**発現率（プールしたデータ）

	プラセボ+メトトレキサート N=398		リツキサン+メトトレキサート N=540	
有害反応	n	(%)	n	(%)
高血圧	21	(5)	43	(8)
悪心	19	(5)	41	(8)
上気道感染症	23	(6)	37	(7)
関節痛	14	(4)	31	(6)
発熱	8	(2)	27	(5)
そう痒	5	(1)	26	(5)
悪寒	9	(2)	16	(3)
消化不良	3	(<1)	16	(3)
鼻炎	6	(2)	14	(3)
錯感覚	3	(<1)	12	(2)
蕁麻疹	3	(<1)	12	(2)
上腹部痛	4	(1)	11	(2)
喉頭刺激感	0	(0)	11	(2)
不安	5	(1)	9	(2)
偏頭痛	2	(<1)	9	(2)
無力症	1	(<1)	9	(2)

* これらのデータは、リツキサン（1000 mg を 2 回投与）又はプラセボをメトトレキサートと併用し投与された臨床第 2 相試験及び臨床第 3 相試験で治療された 938 例のデータに基づいている。
** MedDRA により読み替えた。

Infusion Reaction

プールされたリツキサンの RA 患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、リツキサンで治療された患者の 32%で、リツキサン初回投与中又は初回投与 24 時間以内に有害反応を発現したが、プラセボが投与された患者では 23%であった。第 2 回目投与の 24 時間以内に認められた有害反応の発現率は、リツキサン及びプラセボがそれぞれ 11%及び 13%に減少した。急性の infusion reaction（低血圧又は高血圧との関連にかかわらない、発熱、悪寒、戦慄、そう痒、蕁麻疹／発疹、血管浮腫、くしゃみ、喉頭刺激感、咳、及び／又は気管支痙攣）は、初回リツキサン投与患者の 27%に発現し、初回プラセボ投与患者では 19%であった。第 2 回目投与時の急性の infusion reaction は、リツキサン投与とプラセボ投与でそれぞれ 9%と 11%に減少した。重篤な急性の infusion reaction は、リツキサン投与患者及びプラセボ投与患者共に 1%未満であった。初回治療コース時の急性の infusion reaction により投与の変更（中断、減速、投与中止）を必要とした患者は、リツキサン投与患者で 10%、プラセボ投与患者で 2%であった。2 回目以降の治療コースでは、急性の infusion reaction を発現した患者の割合は減少した。リツキサン投与開始前にグルココルチコイドを静脈注射することで、急性の infusion reaction の発現率及び重症度を軽減できたが、急性の infusion reaction 発現予防効果に対するグルココルチコイド経口投与の有用性は不明である。これらの臨床試験の患者は、リツキサン投与前に抗ヒスタミン剤とアセトアミノフェンが投与されていた。

感染症

プールされたプラセボ対照比較試験において、リツキサン投与群の 39%で感染症を発現し、プラセボ群では 34%であった。発現率が高かった感染症は、鼻咽頭炎、上気道感染症、尿路感染症、気管支炎及び副鼻腔炎であった。

重篤な感染症は、リツキサン治療患者の 2%、プラセボ投与患者の 1%に認められた。

リツキサンが投与された 2578 例の RA 患者において、重篤な感染症発現率は、100 患者・年あたり 4.31 であった。発現率が高かった感染症（0.5%以上）は、肺炎又は下気道感染症、蜂巣炎及び尿路感染症であった。重篤な感染症で致死的なものは、肺炎、敗血症、結腸炎であった。2 回目以降の治療コースを実施した患者の重篤な感染症発現率に変化はなかった。リツキサンで治療され、疾患活動性を認めた 185 例の RA 患者に対し、生物学的 DMARD（ほとんどが TNF 阻害剤）が投与された場合、重篤な感染症の発現率は増加しなかった。生物学的 DMARD 投与前に、186.1 患者・年あたり 13 件の重篤な感染症が認められ（100 患者・年あたり 6.99）、投与後は、182.3 患者・年あたり 10 件の重篤な感染症が認められた（100 患者・年あたり 5.49）。

心血管系有害反応

プールされたプラセボ対照比較試験において、リツキサン投与群とプラセボ投与群にそれぞれ 1.7%と 1.3%に重篤な心血管系の反応が認められた。RA の二重盲検試験期間中に 3 例で心血管器系の反応による死亡が認められ、全 3 例がリツキサン群（3/769＝0.4%）であり、プラセボ群では認めなかった（0/389）。

RA 患者 2578 例に対してリツキサンが投与され、重篤な心臓の反応の発現率は、100 患者・年あたり 1.93 であった。心筋梗塞（MI）の発現割合は、100 患者・年あたり 0.56 であり（26 例に 28 件）、この発現率は、RA 患者における一般的な MI 発現率と同じであった。また、これらの発現率は、リツキサンの 3 回の治療コースで増加しなかった。

RA 患者は健常人と比較し、心血管系の事象の発現リスクが増加しているので、リツキサン投与中は十分に患者を観察し、重篤又は生命を脅かすような心臓の反応が発現した場合には、リツキサン投与を中止すること。

低リン酸血症及び高尿酸血症

プールされたプラセボ対照比較試験において、低リン酸血症（2.0 mg/dl 未満）の新規発現が、リツキサン投与患者の 12%（67/540）、プラセボ投与患者の 10%（39/398）に認められた。低リン酸血症は、コルチコステロイドが投与された患者により多く認められた。高尿酸血症（10 mg/dl 超）の新規発現が、リツキサン投与患者の 1.5%（8/540）、プラセボ投与患者の 0.3%（1/398）に認められた。

RA 患者にリツキサンを投与した場合、低リン酸血症の新規発現が 21%（528/2570）の患者に認められ、高尿酸血症の新規発現が 2%（56/2570）の患者に認められた。多くの低リン酸血症は投与時に発現し、一過性であった。

RA 患者に対する再投与

RA 患者に対するリツキサン投与において、RA の臨床試験で 2578 例にリツキシマブが投与され、リツキサン治療コースが最大 10 回実施され、リツキサン治療コースが 2 回以上実施された患者が 1890 例、3 回以上が 1043 例、4 回以上が 425 例であった。複数の治療コースを実施したほとんどの患者は、前治療コースから 24 週間以上が経過した後に次の治療コースを実施し、16 週経過前に再治療を実施した患者はいなかった。2 回目以降のリツキサン治療コースにおける有害反応の発現率と種類は、リツキサンの初回治療コースと同様であった。

RA を対象とした試験 2 では、全症例に対してリツキサン投与歴があり、リツキサンが再投与された患者の安全性プロファイルは、プラセボが投与された患者と同様であった [*臨床試験（14.6）及び用法・用量（2.5）参照*]。

6.3　多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）における臨床試験

臨床試験は異なる条件下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められた有害反応の発現頻度を他の薬剤の臨床試験で認められた有害反応と直接比較することはできず、実際の診療で認められる発現頻度を反映していない可能性がある。

以下に示すデータは、1 つの比較試験において、シクロホスファミド又はリツキサンで治療した GPA 又は MPA 患者 197 例の成績である。この試験は、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照比較を行う 6 ヵ月間の寛解導入段階と、その後 12 ヵ月間の寛解維持段階の 2 つで構成されている。6 ヵ月の寛解導入では、グルココルチコイドとの併用でリツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与する群と、グルココルチコイドとの併用で経口シクロホスファミドを 1 日あたり 2 mg/kg（腎機能、白血球数及びその他の要因により調整）投与する群にランダム化割付した。寛解が得られた時点又は 6 ヵ月間の寛解導入期間が終了した後、シクロホスファミド群では寛解維持を目的にシクロホスファミドをアザチオプリンに切り替え、リツキサン群では寛解維持のための治療は行わなかった。主要な解析が 6 ヵ月間の寛解導入終了時に行われ、この期間の安全性の成績を以下に示す。

表 3 に示した有害反応は、リツキシマブ群の 10%以上で発現した有害事象である。リツキサン群では GPA 又は MPA の 99 例について 47.6 患者・年の観察が行われ、シクロホスファミド群では 98 例について 47.0 患者・年の観察が行われた。発現率が高かった有害事象は感染症であり（47～62%）、以下にそれを示した。

表 3
GPA、MPA 患者を対象とした試験*の 6 ヵ月目までに認められた発現率 10%以上の有害反応発現率

有害事象	リツキサン群 N=99 n（%）	シクロホスファミド群 N=98 n（%）
悪心	18（18）	20（20）
下痢	17（17）	12（12）
頭痛	17（17）	19（19）
筋痙縮	17（17）	15（15）
貧血	16（16）	20（20）
末梢浮腫	16（16）	6（6）
不眠	14（14）	12（12）
関節痛	13（13）	9（9）
咳	13（13）	11（11）
疲労	13（13）	21（21）
ALT 上昇	13（13）	15（15）
高血圧	12（12）	5（5）
鼻出血	11（11）	6（6）
呼吸困難	10（10）	11（11）
白血球減少	10（10）	26（27）
発疹	10（10）	17（17）

* 本試験のデザインは、クロスオーバー又は医学的判断による治療の選択が可能であり、それぞれの群の 13 例が 6 ヵ月の試験期間中に他の治療を行った。

Infusion Reaction

実薬対照、二重盲検比較試験での infusion reaction は、投与 24 時間以内に発現し、担当医が投与との関連があるとした有害事象と定義された。リツキサン群の 99 例の 12%で 1 件以上の infusion reaction を発現し、シクロホスファミド群の 98 例では 11%であった。Infusion reaction は、サイトカイン放出症候群や潮紅、喉頭刺激感、及び振戦であった。リツキサン群の infusion reaction 発現率は、1 回目投与時が 12%、2 回目投与時が 5%、3 回目投与時が 4%、4 回目投与時が 1%であった。各リツキサン投与の前に、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンによるプレメディケーションを行ったが、infusion reaction の軽減に効果的なステロイドが併用されていることから、プレメディケーションによる infusion reaction の発現率及び重篤度の軽減効果について、情報が十分ではない。

感染症

実薬対照、二重盲検比較試験で、寛解導入期間の 6 ヵ月間に、リツキサン群の 62%（61/99）で感染症が発現し、シクロホスファミド群では 47%（46/98）であった。リツキサン群で発現率が高かった感染症は、上気道感染症、尿路感染症及び帯状疱疹であった。

重篤な感染症の発現率は、リツキサン群で 11%（100 患者・年あたり 25）、シクロホスファミド群で 10%（100 患者・年あたり 28）であった。重篤な感染症で最も発現率が高かったのは肺炎であった。

低ガンマグロブリン血症

リツキサンで治療した GPA 及び MPA 患者で、低ガンマグロブリン血症（IgA、IgG 又は IgM が正常値下限未満へ低下）が認められた。6 ヵ月時点において IgA、IgG 及び IgM が正常値下限未満へ低下した患者の割合は、リツキサン群でそれぞれ 27%、58%及び 51%であり、シクロホスファミド群でそれぞれ 25%、50%及び 46%であった。

GPA 及び MPA 患者に対する再投与

実薬対照、二重盲検比較試験で、再発例に対するリツキサン再投与が可能であったが、GPA 及び MPA 患者に対するリツキサン再投与時の安全性について結論が得られるだけのデータが得られていない[*投与量と投与法（2.6）、及び警告及び事前注意（5.14）参照*]。

6.4　尋常性天疱瘡における臨床試験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、実際に観察された発現率を反映していない可能性がある。

90 例の患者（尋常性天疱瘡[PV]患者 74 例と落葉状天疱瘡[PF]患者 16 例）の無作為化多施設共同非盲検無作為化対照試験において、米国で承認されていないリツキシマブ製品と短期プレドニゾンの併用療法がプレドニゾン単剤治療と比較された[*臨床試験(14.8)参照*]。24 ヵ月間の PV 患者集団における安全性の結果を以下に示した。

PV 患者に対する米国で承認されていないリツキシマブ製品の安全性プロファイルは、リツキサンで治療された RA 患者、GPA 患者及び MPA 患者で観察された安全性プロファイルと一致していた[*副作用(6.2 及び 6.3)参照*]。

表 4 に示した副作用は、24 ヵ月間で認められた、米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された PV 患者における発現率が 5%以上であり、米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された群とプレドニゾン単剤治療群における発現率の差が 2%以上の有害事象である。米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された群では、副作用のために治療を中止した患者はいなかった。本臨床試験では、治療群間の副作用発現率を直接比較するための十分な患者数を含めなかった。

表 4
米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された PV 患者における
発生率が 5%以上の副作用で、米国で承認されていないリツキシマブ製品及び
短期間のプレドニゾンで治療された群とプレドニゾン単独療法で治療された群の間で、
24 ヵ月までの臨床試験における発生率の差が 2%以上のもの

副作用	米国で承認されていないリツキシマブ製品+短期間のプレドニゾン N=38 n (%)	プレドニゾン N=36 n (%)
Infusion reaction*	22 (58%)	N/A
うつ病	7 (18%)	4 (11%)
単純ヘルペス	5 (13%)	1 (3%)
脱毛症	5 (13%)	0 (0%)
疲労	3 (8%)	2 (6%)
上腹部痛	2 (5%)	1 (3%)
結膜炎	2 (5%)	0 (0%)
浮動性めまい	2 (5%)	0 (0%)
頭痛	2 (5%)	1 (3%)
帯状疱疹	2 (5%)	1 (3%)
易刺激性	2 (5%)	0 (0%)
筋骨格痛	2 (5%)	0 (0%)
そう痒症	2 (5%)	0 (0%)
発熱	2 (5%)	0 (0%)
皮膚障害	2 (5%)	0 (0%)
皮膚乳頭腫	2 (5%)	0 (0%)
頻脈	2 (5%)	0 (0%)
蕁麻疹	2 (5%)	0 (0%)

N/A = 適応できない
* Infusion reaction には、各投与後の次回来院時に収集された症状及び投与当日又は翌日に発現した副作用が含まれた。最も多くみられた Infusion reaction は、頭痛、悪寒、高血圧、悪心、無力症、疼痛であった。

Infusion reaction

Infusion reaction は最も多く報告された副作用であった（58%、22 例）。12 ヵ月目の維持療法に関連した grade 3 の重篤な infusion reaction（関節痛）が 1 件認められた以外は、全ての infusion reaction は軽度から中等度（grade 1 又は 2）であった。Infusion reaction を発現した患者の割合は、初回、2 回目、3 回目及び 4 回目の投与後に、それぞれ 29%（11 例）、40%（15 例）、13%（5 例）及び 10%（4 例）であった。Infusion reaction により治療を中止した患者はいなかった。Infusion reaction の症状は、RA 患者、GPA 患者及び MPA 患者と類似していた[*副作用（6.2 及び 6.3）参照*]。

感染症

治療に関連する感染症を経験した症例は、米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された群の 14 例（37%）に対し、プレドニゾン群では 15 例（42%）であった。米国で承

認されていないリツキシマブ製品で治療された群で最も多かった感染症は、単純疱疹、帯状疱疹、気管支炎、尿路感染、真菌性感染及び結膜炎であった。米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された群の 3 例（8%）に 5 件の重篤な感染症（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、感染性血栓症、椎間板炎、肺感染、ブドウ球菌性敗血症）が認められ、プレドニゾン群の 1 例（3%）に 1 件の重篤な感染症（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）が認められた。

6.5　免疫原性

リツキサンには、治療に用いる他の全てのタンパク質製剤と同様に免疫原性がある。抗体産生の検出は検査の感度、及び特異性に強く影響を受ける。さらに測定において抗体（中和抗体を含む）が陽性となる頻度は、測定方法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用療法及び原疾患等を含む様々な要因に影響を受ける可能性がある。これらの理由により、以下に示す試験におけるリツキサンに対する抗体発現率を他の試験、又は他のタンパク質製剤に対する抗体の発現率と比較することは、間違った解釈をする可能性がある。

ELISA 法により、リツキサン単剤で治療した低悪性度又は濾胞性 NHL 患者 356 例中 4 例（1.1%）に、抗リツキシマブ抗体が検出された。4 例中 3 例に目的とした臨床上の効果が認められた。

RA 患者 2578 例のうち 273 例（11%）で、リツキサン投与後に、抗リツキシマブ抗体陽性が認められた。抗リツキシマブ抗体陽性は、infusion reaction 又は他の有害反応の発現率の増加とは関連していなかった。さらにリツキサンを投与した場合でも、infusion reaction を認めた患者の割合は、抗リツキシマブ抗体陽性例と陰性例で同様であり、ほとんどの infusion reaction が軽度から中等度であった。4 例の抗リツキシマブ抗体陽性患者で重篤な infusion reaction が認められたが、抗リツキシマブ抗体陽性と infusion reaction 発現の時間的な関連性は異なっていた。

リツキサンを投与した GPA 及び MPA 患者 99 例中 23 例（23%）で、18 ヵ月までに抗リツキシマブ抗体が陽性となった。リツキサン投与と抗リツキシマブ抗体発現の臨床的な関連性は不明である。

新規 ELISA 法を用いて、米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された PV 患者 34 例中 19 例（56%）で、18 ヵ月までに抗リツキシマブ抗体が陽性となった。リツキサン投与と PV 患者における抗リツキシマブ抗体発現の臨床的な関連性は不明である。

6.6　市販後の使用経験

以下の有害反応は市販後のリツキサンの使用により特定された。市販後の使用における有害反応は、母数が明確ではない集団からの自発的報告であるため、発現頻度や薬剤との関連性を、高い信頼性をもって推定することはできない。

- 血液: 遷延性の血球減少症、骨髄低形成、grade3/4 の遷延性又は遅発性好中球減少症、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症における過粘稠度症候群、遷延性の低ガンマグロブリン血症[*警告と事前注意（5.6）参照*]
- 心臓: 致死的な心不全
- 免疫・自己免疫の事象: ブドウ膜炎、視神経炎、全身性血管炎、胸膜炎、ループス様症候群、血清病、多関節関節炎、発疹を伴った血管炎
- 感染症: 進行性多巣性白質脳症（PML）を含むウイルス感染症、HIV 関連リンパ腫における致死的な感染症の増加、grade 3 及び 4 の感染症の発現率増加[*警告と事前注意（5.6）参照*]
- 腫瘍: カポジ肉腫の疾患増悪
- 皮膚: 重症の皮膚粘膜反応
- 消化器系: 腸閉塞と穿孔

- 肺: 致死的な閉塞性細気管支炎及び致死的な間質性肺疾患
- 神経系: 可逆性後白質脳症症候群（PRES）/（RPLS）

7　薬物相互作用

リツキサンについて、薬物相互作用に関する公式な試験は実施されていない。CLL 患者において、リツキサンは、フルダラビンやシクロホスファミドの全身曝露を変化させていない。RA 患者を対象とした臨床試験において、併用されたメトトレキサートやシクロホスファミドは、リツキサンの薬物動態を変化させていない。

8　特定の患者への使用

8.1　妊婦

リスクの概要

ヒト試験データによると、リツキサンは子宮内曝露により胎児毒性を引き起こし、幼児の B 細胞性リンパ球減少症を引き起こすことがある（*臨床的検討 参照*）。動物生殖試験では、妊娠カニクイザルへの器官形成期のリツキサン静脈内投与により、（AUC 基準で）80%の投与量を投与した時点で新生仔に B 細胞性リンパ球の減少が認められ、この投与量はヒトでは 2 g に相当した。妊婦に対しては、胎児へのリスクを情報提供すること。

妊娠中の有害転帰は、母体の健康状態又は治療方法に関係なく起きる。主な先天性異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般人口において推定される背景リスクは、先天性異常が 2-4%、臨床的に妊娠が認められてからの流産が 15-20%である。

臨床的検討

胎児／新生児の有害反応

新生児及び幼児は、感染症の兆候を観察し、適切に管理すること。

データ

ヒト試験データ

市販後のデータより、子宮内でリツキシマブに曝露された乳児に、通常 6 ヵ月以内の B 細胞性リンパ球減少症が認められた。また、子宮内で曝露された新生児の出産後の血清にリツキシマブが検出された。

動物試験データ

胚胎児発生過程の毒性試験は、妊娠したカニクイザルを用いて行われた。交尾後 20～50 日の器官形成期にあたる妊娠早期のカニクイザルに対し、リツキシマブを静脈内投与した。交尾後（PC）20、21 及び 22 日目に、15、37.5 又は 75 mg/kg/日を投与し、その後 PC 29、36、43 及び 50 日目に、20、50 又は 100 mg/kg/週を投与した。100 mg/kg/週の投与は、AUC 換算でヒトでの 2 g/回投与の 80%の投与量に相当した。リツキシマブはサルの胎盤を通過する。リツキシマブに曝露されたサル胎児で催奇形性は認めなかったが、リンパ組織中の B 細胞の減少が認められた。

カニクイザルにより実施された出産前後の生殖毒性試験では、子宮内でリツキシマブに曝露された胎児における B 細胞及び免疫機能の回復状況を含む発達過程への影響が評価された。被験動物には 3 日間にわたりリツキシマブを 0、15 又は 75 mg/kg/日で投与し、その後、0、20 又は 100 mg/kg を週 1 回投与した。妊娠した雌は、それぞれ、PC 20 日目から出産後 78 日目まで、PC 76 日目から PC 134 日目まで、又は PC 132 日目から分娩時及び出産後 28 日目までの 3 つの処理群に分けられた。治療時期に関係なく、リツキシマブが投与された妊娠動物の胎児で B 細胞の減少と免疫抑制状態が認められた。出産後 6 ヵ月以内に B 細胞数は正常に回復し、免疫機能も回復した。

8.2　授乳

ヒト母乳中におけるリツキシマブの存在、及び母乳で育てられた子供への影響、又は母乳産生に対する影響に関するデータはない。しかしながら、リツキシマブは授乳中のカニクイザルの母乳中で検出され、IgG はヒト母乳中に存在する。抗体を含む多くの薬剤はヒト母乳中に存在することから、幼児に対する重篤な有害反応の潜在的リスクがあるため、授乳婦に対しては、リツキサンの治療中及び最終投与から少なくとも 6 ヵ月間は授乳しないよう情報提供すべきである。

8.3　生殖能のある女性及び男性

リツキシマブは胎児毒性を引き起こす可能性がある[*特定の患者への使用（8.1）参照*]。

避妊

女性

妊娠可能な女性は、リツキサン治療中及びリツキサン最終投与後 12 ヵ月間は効果的な避妊を行うべきである。

8.4　小児への使用

リツキサンの小児患者に対する安全性と有効性は確立していない。

小児の免疫機能が発達過程にあり B 細胞の枯渇により免疫抑制が遷延化する可能性が懸念されたため、FDA は、0 歳から 16 歳の患者が対象となる多関節性若年性関節炎（PJIA）の小児に対する試験を必要としなかった。低ガンマグロブリン血症が、リツキサンで治療された小児患者で認められている。

8.5　高齢者への使用

びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL

3 件の実薬対照ランダム化比較試験で評価された DLBCL 患者 927 例に対し化学療法と併用でリツキサンが投与された。これら患者のうち、396 例（43%）は 65 歳以上で、123 例（13%）が 75 歳以上であった。これらの高齢患者と若年患者の間で効果の差は認められなかった。心臓の有害反応は、多くが上室性不整脈であり、高齢患者で発現が多かった。重篤な肺の有害反応には肺炎と肺臓炎が含まれ、高齢患者で発現が多かった。

低悪性度又は濾胞性非ホジキンリンパ腫

試験 5 の対象である未治療の濾胞性 NHL 患者が、リツキサンと化学療法による併用療法で効果が認められた後、リツキサン単剤による維持療法群（n=505）と無治療観察群（n=513）にランダム化割付された。リツキサン群の 123 例（24%）が 65 歳以上であった。65 歳以上の患者と若年患者の間で有効性及び安全性の差は認めなかった。低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL を対象としたその他の臨床試験では、若年患者との有効性の差を検討するに十分な数の 65 歳以上の患者が登録されなかった。

慢性リンパ性白血病

2 件の実薬対照ランダム化比較試験でリツキサンが投与された CLL 患者 676 例のうち、243 例（36%）が 65 歳以上の患者であった。また 100 例（15%）が 70 歳以上の患者であった。

年齢に関する探索的解析で、試験 11 又は試験 12 では、70 歳以上の患者に対してリツキサンをフルダラビンとシクロホスファミドに併用するベネフィットは認められなかった。また、試験 12 で、65 歳以上の患者でも、リツキサンをフルダラビンとシクロホスファミドに併用するベネフィットは認められなかった [*臨床試験（14.5）参照*]。リツキサンの併用にかかわらず、70 歳以上の患者では、若年患者よりもフルダラビンとシクロホスファミドの投

与量が少なかった。試験 11 において、リツキサンの投与量は、高齢患者と若年患者の間で差がなかったが、試験 12 では高齢患者でリツキサンの投与量が少なかった。

Grade 3 及び 4 の有害反応の発現率は、R-FC 療法で治療を行った 70 歳以上の患者で、若年患者と比較し以下の有害反応の発現率が高かった：好中球減少症［44% vs. 31%（試験 11）、56% vs. 39%（試験 12）］、発熱性好中球減少症［16% vs. 6%（試験 10）］、貧血［5% vs. 2%（試験 11）；21% vs. 10%（試験 12）］、血小板減少症［19% vs. 8%（試験 12）］、汎血球減少症［7% vs. 2%（試験 11）；7% vs. 2%（試験 12）］及び感染症［30% vs. 14%（試験 12）］。

関節リウマチ

これまでに完了したグローバル試験の 2578 例において 12%が 65～75 歳であり、2%が 75 歳以上であった。有害反応の発現率は、高齢者と若年患者の間で差がなかった。重篤な感染症、悪性腫瘍、心血管系の事象などの重篤な有害反応の発現率は高齢患者で高かった。

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）

リツキサンで治療した GPA 及び MPA 患者 99 例において、65 歳以上の患者は 36 例（36%）であり、75 歳以上の患者は 8 例（8%）であった。65 歳以上の患者と若年患者との間に、有効性の差はなかった。全有害事象の発現頻度及び重篤な有害事象の発現率は、65 歳以上の患者で高かった。臨床試験では、若年患者との有効性の差を検討するに十分な数の 65 歳以上の患者が登録されなかった。

尋常性天疱瘡

米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された患者 46 例のうち、15 例（33%）が 65 歳以上であった。臨床試験では、若年患者との有効性の差を検討するに十分な数の 65 歳以上の患者が登録されなかった。

11 組成

リツキサン（リツキシマブ）は、遺伝子組換え技術により作製された CD20 抗原に結合するマウス／ヒトキメラ型モノクローナル抗体である。リツキシマブの分子量は約 145 kD であり、CD20 抗原との結合親和性は約 8.0 nM である。

リツキシマブは、ほ乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）をゲンタマイシン含有培地に浮遊培養することにより産生される。ゲンタマイシンは最終製品中には検出されない。リツキサンは、静脈内投与用に濃縮された無菌、無色澄明の液体であり、防腐剤は使用されていない。リツキサンは、10 mg/mL の濃度で 100 mg（10 mL）と 500 mg（50 mL）の単回使用バイアルとして供給される。製品は、静脈内投与用として、ポリソルベート 80（0.7 mg/mL）、塩化ナトリウム（9 mg/mL）、クエン酸ナトリウム二水和物（7.35 mg/mL）、及び注射用水で調製されており、pH は 6.5 に調整されている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

リツキシマブは、pre-B 細胞と成熟 B 細胞の細胞表面に存在する CD20 抗原を標的とするモノクローナル抗体である。リツキシマブは CD20 に結合し、B 細胞を傷害する。細胞傷害の作用機序は、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）と推定されている。

B 細胞は、関節リウマチ（RA）及び関連する慢性滑膜炎の病因と考えられている。B 細胞は、リウマチ因子（RF）や他の自己抗体の産生、抗原提示、T 細胞活性化及び/又は炎症性サイトカイン産生などを含む、自己免疫又は炎症の様々な過程に関与している可能性がある。

12.2　薬力学

非ホジキンリンパ腫（NHL）

NHL 患者において、リツキサン投与により末梢血中 B 細胞及び組織中の B 細胞が消失した。166 例の患者を対象とした試験 1 の 83%の患者で、治療開始の 3 週間以内に末梢血中の CD19 陽性 B 細胞が減少し、その状態が治療後 6～9 ヵ月まで持続した。B 細胞数の回復は治療終了約 6 ヵ月後から始まり、治療終了 12 ヵ月目までに B 細胞中央値が正常値範囲に回復した。

血清中 IgM 及び IgG の濃度は、リツキシマブ投与後 5～11 ヵ月の間、持続的かつ統計学的に有意に減少した、14%の患者で IgM 及び／又は IgG が正常値下限の範囲を下回った。

関節リウマチ

リウマチ患者において、リツキサンの初回投与後 2 週間以内に、ほとんどの患者でほぼ完全な末梢血 B リンパ球の枯渇（CD19 陽性細胞の定量下限値未満、20 細胞/μL）が認められた。多くの患者で、6 ヵ月以上の末梢血中 B 細胞の枯渇が認められた。一部の患者（～4%）では、リツキサン治療を 1 コースのみ実施後、B 細胞枯渇が 3 年以上継続した。

血清免疫グロブリン値について、6 ヵ月時点で IgM、IgG 及び IgA の減少が認められ、IgM の減少が最も大きかった。初回治療コースの 24 週目に、少数の患者で、IgM（10%）、IgG（2.8%）及び IgA（0.8%）が正常値下限値（LLN）を下回った。リウマチ患者の再投与例では、リツキサン投与後いずれかの時点で IgM、IgG 及び IgA が LLN より低値を示した患者が、それぞれ 23.3%、5.5%及び 0.5%であった。リツキサンを投与した RA 患者における免疫グロブリン低下の臨床的重要性は不明である。

RA 患者に対するリツキシマブ投与は、インターロイキン 6（IL-6）、C 反応性タンパク質（CRP）、血清アミロイドタンパク質（SAA）、S100 A8/S100 A9 異種二量体複合体 （S100 A8/9）、抗シトルリン化ペプチド（anti-CCP）及びリウマチ因子などの炎症性生物学的マーカーの減少と関連していた。

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎

GPA 及び MPA 患者において、末梢血中 CD19 陽性 B 細胞は、リツキサンの 2 回目投与後に 10 細胞/μL 未満に低下し、多くの患者（84%）で 6 ヵ月間 B 細胞の低下が継続した。12 ヵ月目までに、81%の患者で B 細胞が 10 細胞/μL を超え、回復傾向が認められ、18 ヵ月目までに 87%の患者で 10 細胞/μL を超えた。

12.3　薬物動態

非ホジキンリンパ腫（NHL）

薬物動態は、リツキシマブを 375 mg/m^2、週 1 回、4 回点滴静注した 203 例の NHL 患者について検討された。治療終了後 3～6 カ月目において患者の血中にリツキサンが検出された。

リツキサン 375 mg/m^2 を CHOP 療法と併用で 6 サイクル投与した場合のリツキシマブの薬物動態はリツキシマブ単剤投与の際に認められた薬物動態と同様であった。

リツキシマブを週 1 回又は 3 週毎に投与された NHL 患者 298 例の population pharmacokinetic analysis 結果では、消失半減期の中央値が 22 日と推定された（範囲 6.1～52 日）。リツキサン投与前に CD19 陽性細胞が多かった患者や大きな計測可能病変を有した患者でのクリアランスが高かった。しかしながら、リツキサン投与において、投与開始前の CD19 陽性細胞数や病変サイズによる投与量調節は必要とされていない。患者の年齢や性別は、リツキシマブの薬物動態に影響しなかった。

リツキシマブを推奨投与量及び推奨投与スケジュールで投与した CLL 患者 21 例について、薬物動態が検討された。消失半減期の中央値は 32 日と推定された（範囲 14～62 日）。

関節リウマチ

RA 患者にリツキサンを 2 回投与した後、初回投与後（First Cmax）と 2 回目投与後（Second Cmax）の平均血中濃度（±SD; %CV）は、投与量が 500 mg の場合にはそれぞれ 157（±46; 29%）と 183（±55; 30%）μg/mL であり、投与量が 1000 mg の場合には 318（±86; 27%）と 381（±98; 26%）μg/mL であった。

リツキサンを投与した RA 患者 2005 例の population pharmacokinetic analysis 結果では、リツキシマブの推定クリアランスは 0.335 L/日、分布容積は 3.1 L、及び平均消失半減期は 18.0 日（範囲 5.17～77.5 日）であった。RA 患者の年齢、体重及び性別は、リツキシマブの薬物動態に影響しなかった。

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェグナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎

リツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間点滴静注した GPA 及び MPA 患者 97 例のデータに基づく population pharmacokinetic analysis 結果では、推定消失半減期中央値は 23 日（範囲 9～49 日）であった。リツキシマブの平均クリアランス及び分布容積は、それぞれ 0.312 L/日（範囲 0.115～0.728 L/日）と 4.50 L（範囲 2.21～7.52 L）であった。男性患者及び BSA が大きい患者、又は抗リツキシマブ抗体陽性患者でクリアランスが高かった。しかし、性別又は抗リツキシマブ抗体の有無による投与量の調整は必要なかった。

特定の患者集団

リツキシマブの薬物動態は、小児や若年の患者では試験されていない。また、腎臓や肝臓に障害がある患者で、公式な試験は実施されていない。

薬物間相互作用試験

リツキサンに関する公式な薬物間相互作用試験は実施されていない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、催奇形性、妊娠障害

リツキサンによるがん原性や催奇形性の可能性を評価する長期間の動物試験は実施されていない。また、男性及び女性の生殖機能への影響を評価する試験も実施されていない。

14 臨床試験

14.1 再発又は難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL

再発、難治性 CD20 陽性 NHL に対するリツキサンの安全性及び有効性評価に関する 3 件の単アーム試験が実施され 296 例が登録された。

試験 1

多施設共同のオープンラベル、単一アーム試験において、166 例の再発又は難治性の低悪性度又は濾胞性 B 細胞性 NHL 患者に、リツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与された。腫瘍の大きさが 10 cm を超える患者や末梢血液中のリンパ球数が 5000/μL を超える患者はこの試験からは除外された。

試験成績を表 5 に要約した。効果発現までの期間の中央値は 50 日であった。登録時点で原疾患に関連する症状や兆候（含 B 症状）を認めた患者の 64%（25/39）で改善を認めた。

試験 2

多施設共同の単一アーム試験において、37 例の再発又は難治性の低悪性度 NHL 患者に、リツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 8 回投与された。試験結果を表 5 にまとめた。

試験 3

多施設共同の単一アーム試験において、60 例の患者にリツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与された。全ての患者は、再発又は難治性の低悪性度又は濾胞性の B 細胞性 NHL

であり、先行リツキサン療法が奏効した患者であり、リツキサンの初回投与から再投与までの期間は 3.8～35.6 ヵ月（中央値: 14.5 ヵ月）であった。この 60 例の患者のうち、5 例は再投与を 2 回以上行なった患者であった。試験成績を、表 5 に示した。

かさばり病変を有する患者

試験 1 と試験 3 のプールデータにおいて、リツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与されたかさばり病変（単一病変として直径 10 cm を超える）を有する再発又は難治性の低悪性度 NHL 患者 39 例に関する成績を表 5 に示した。

表 5
臨床試験及び投与スケジュール別のリツキサンの有効性に関する要約

	試験 1	試験 2	試験 1、試験 3 かさばり病変	試験 3 再投与
投与回数	週 1 回 4 回	週 1 回 8 回	週 1 回 4 回	週 1 回 4 回
	N=166	N=37	N=39[a]	N=60
全奏効率	48%	57%	36%	38%
完全奏効率	6%	14%	3%	10%
奏効期間中央値[b、c、d]（月）	11.2	13.4	6.9	15
[範囲]	[1.9～42.1+]	[2.5～36.5+]	[2.8～25.0+]	[3.0～25.1+]

a　これら患者のうちの 6 例は最初のカラムに含まれている。本表は、296 例の intent to treat 患者の成績に基づいている。
b　観察範囲における Kaplan-Meier 曲線から算出した。
c　“+”は効果が持続していることを意味する。
d　奏効期間: 効果を認めた日から増悪を認めるまでの期間

14.2　未治療の低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性 B 細胞性 NHL

未治療の低悪性度又は濾胞性､CD20 陽性 NHL に対するリツキサンの有効性と安全性は、1662 例が登録された 3 件のランダム化比較試験により証明された。

試験 4

オープンラベル、多施設共同試験において、未治療の濾胞性 NHL 患者 322 例が、3 週間毎に CVP 療法（CVP）を 8 サイクル繰り返す群とリツキサン 375 mg/m^2 を CVP 療法の day 1 に投与する群（R-CVP）に 1:1 の割合でランダム化割付された。主要評価項目は、無増悪生存期間（PFS）であり、ランダム化割付日から最初の増悪、再発又は死亡を認めた日までの期間と定義された。

患者の 26%が 60 歳を超えており、99%が臨床病期 III 又は IV であった。また、50%の患者の国際予後因子（IPI）スコアが 2 以上であった。盲検下で、独立した増悪の評価により PFS が算出され、結果を表 6 に示した。点推定値は、打ち切りの影響を受けている可能性がある。医師による評価結果は、独立評価委員会の評価結果と同様であった。

表 6
試験 4 の有効性の結果

	試験群	
	R-CVP N=162	CVP N=160
PFS 中央値　（年）[a]	2.4	1.4
ハザード比　（95%CI）[b]	0.44　（0.29、 0.65）	

a　P<0.0001、両側層別 log-rank test
b　医療機関により層別した Cox regression で算出

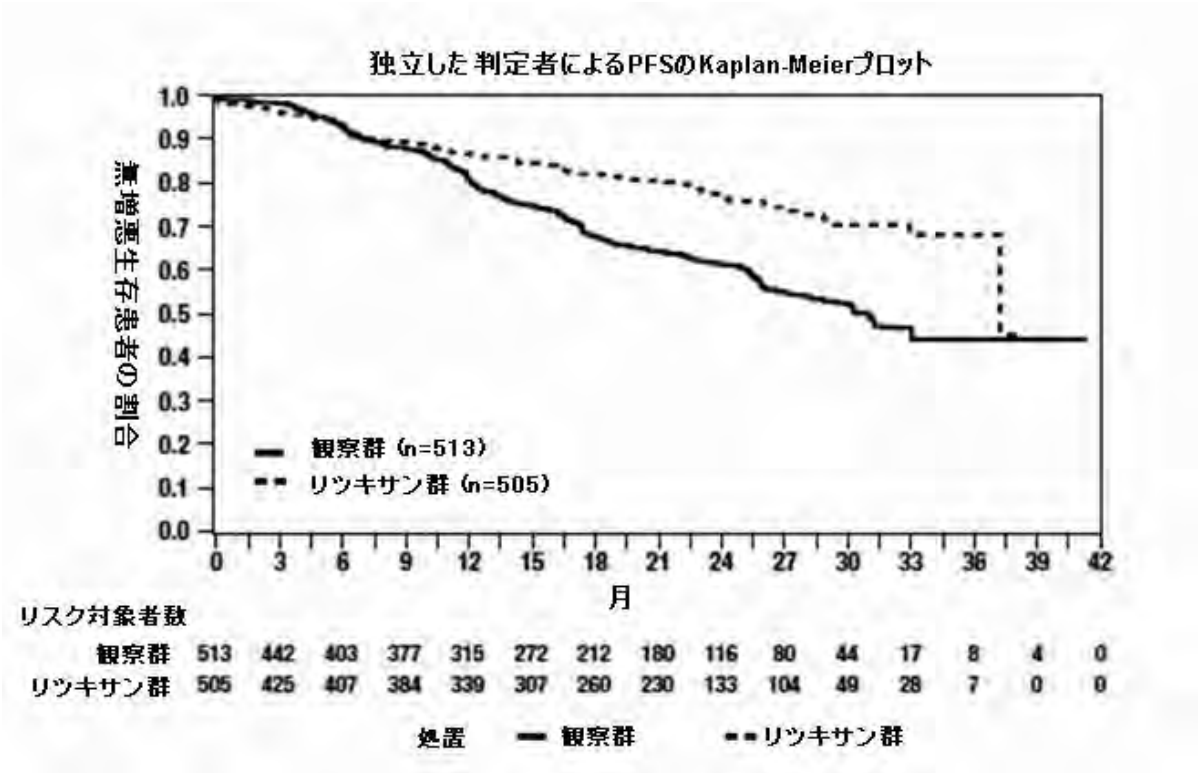
試験 5

オープンラベル、多施設共同試験において、リツキサンと化学療法の併用療法で奏効（CR 又は PR）を認めた未治療の濾胞性 NHL 患者 1,018 例を、リツキサン 375 mg/m^2 を 8 週間毎に 12 回投与する維持療法群と、無治療観察群にランダム化割付した（1 : 1）。リツキサン維持療法は化学療法終了の 8 週後に開始された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であり、維持療法群又は無治療観察群にランダム化割付された日から、増悪、再発又は死亡を認めた日までの期間と定義された。

患者の 40%が 60 歳以上であり、70%が臨床病期 IV、96%の患者で ECOG の全身状態（PS）が 0～1、42%で FLIPI スコアが 3～5 であった。維持療法群にランダム化割付される前の治療は、R-CHOP 療法が 75%、R-CVP 療法が 22%、又は R-FCM 療法が 31%であり、完全奏効又は不確定完全奏効が 71%、部分奏効が 28%であった。

PFS は、リツキサン単剤による維持療法群で延長された（HR: 0.54、95%CI: 0.42、 0.70）。医師による PFS 評価は、独立した評価の PFS と同様であった。

図 1



試験 6

オープンラベル、多施設共同試験において、未治療の低悪性度 B 細胞性 NHL 患者に CVP 療法を 6 又は 8 サイクル施行後増悪を認めなかった 322 例を、リツキサン 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間投与を 6 ヵ月毎に最大 4 回（リツキサンを最大 16 回投与）繰り返す群と無治療観察する群に 1:1 の割合でランダム化割付した。主要評価項目は、無増悪生存期間（PFS）であり、PFS はランダム化割付日から最初の増悪、再発又は死亡を認めた日までの期間と定義した。

患者の 37%が 60 歳を超えており、99%が臨床病期 III 又は IV、63%の患者で IPI スコアが 2 以上であった。

無治療観察群と比較し、リツキサン投与群で増悪、再発又は死亡のリスクが低下した（ハザード比の範囲: 0.36～0.49）。

14.3　びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL（DLBCL）

リツキサンの安全性と有効性は、3 件のオープンラベル、多施設共同、実薬対照ランダム化比較試験に登録された 1854 例で評価された。未治療のびまん性大細胞型 B 細胞性 NHL に対して、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾンの併用化学療法（CHOP）、又はアントラサイクリンを含む他の化学療法とリツキシマブを併用し治療を行った。

試験 7

60 歳以上の DLBCL 患者（原発性縦隔 B 細胞リンパ腫患者を含む）632 例が、1:1 の割合で CHOP 療法又は R-CHOP 療法にランダム化割付された。CHOP 療法は 21 日間隔で 6 又は 8 サイクル施行され、R-CHOP 療法にランダム化割付された患者には、リツキサン 375 mg/m^2 を、CHOP 療法の第 1 サイクル開始日の 7 日前と 3 日前、及び第 3 及び第 5 サイクルの各サイクル開始時の 48～72 時間前に各 1 回、合計 4 回投与した。また、CHOP 療法が 8 サイクル施行された患者には、7 サイクル目の施行前にリツキサンが投与された。主要評価項目は、無増悪生存期間（PFS）であり、PFS はランダム化割付日から最初の増悪、再発又は死亡を認めた日までの期間と定義された。奏効を認めた患者に対しては、第 2 回目のランダム化が行われ、リツキサン投与群と無治療観察群にランダム化割付された。

患者の 62%は中央判定により DLBCL であると確認され、73%が臨床病期 III～IV、56%で IPI スコアが 2 以上、86%で PS（ECOG）が 2 未満、57%が LDH 高値、30%で節外病変が 2 つ以上認めた。本試験の有効性を表 7 に示した。これらの結果は、第 2 回目のランダム化割付後のリツキサンの影響を除外し、寛解導入時のリツキサン投与の評価を可能とする統計学的手法により解析した。

試験 7 における 2 回目のランダム化割付後の解析結果は、R-CHOP 療法にランダム化割付され、さらにリツキサンが投与された患者において、リツキサンの追加投与が無増悪生存期間又は全生存期間の改善に関連しないことを示した。

試験 8

年齢が 60 歳以上の DLBCL 患者 399 例が、1:1 の割合で CHOP 療法又は R-CHOP 療法にランダム化割付された。CHOP 療法は 3 週間間隔で最大 8 サイクル施行され、R-CHOP 療法群では、CHOP 療法の各サイクルの 1 日目にリツキサン 375 mg/m^2 を投与した。本試験の主要評価項目は無イベント生存期間（EFS）であり、EFS はランダム化割付日から、再発、増悪、治療の変更、又はあらゆる原因による死亡を最初に認めた日までの期間と定義された。患者の 80%が臨床病期 III~IV、60%で年齢補正 IPI スコアが 2 以上、80%で ECOG PS が 2 未満、66%が LDH 高値であり、52%では 2 つ以上の節外病変を認めた。本試験における有効性を表 7 に示した。

試験 9

年齢が 18～60 歳の DLBCL 患者 823 例を 1:1 の割合で、アントラサイクリンを含む化学療法のみの群又はリツキサンを併用する群にランダム化割付した。本試験の主要評価項目は、治療成功期間とした。治療成功期間は、ランダム化割付日から、増悪、完全奏効が得られない、再発又は死亡を最初に認めた日までの期間と定義された。患者の 28%が臨床病期 III~IV、全患者（100%）が IPI スコアが 1 以上、99%で ECOG PS が 2 未満、29%が LDH 高値、49%にかさばり病変を認め、34%に節外病変を認めた。本試験における有効性を表 7 に示した。

表 7
試験 7、8 及び 9 における有効性の成績

	試験 7 (n=632)		試験 8 (n=399)		試験 9 (n=823)	
	R-CHOP	CHOP	R-CHOP	CHOP	R-Chemo	Chemo
主要評価項目	無増悪生存期間（年）		無イベント生存期間（年）		治療成功期間（年）	
主要評価項目中央値	3.1	1.6	2.9	1.1	NE[b]	NE[b]
ハザード比[d]	0.69[a]		0.60[a]		0.45[a]	
2 年全生存率[c]	74%	63%	69%	58%	95%	86%
ハザード比[d]	0.72[a]		0.68[a]		0.40[a]	

a 有意差あり p<0.05、 両側。
b NE- Not reliably estimable。
c Kaplan-Meier 推定。
d R-CHOP vs. CHOP

試験 8 の 5 年全生存率は、R-CHOP 療法と CHOP 療法で、それぞれ 58%と 46%であった。

14.4　未治療濾胞性 B 細胞性 NHL、びまん性大細胞型 B リンパ腫に対する 90 分投与

試験 10 は、リツキシマブの 90 分投与の安全性検討を目的としたオープンラベル、多施設共同、単アーム試験であり、未治療の濾胞性 NHL（n=113）又は DLBCL（n=250）患者 363 例を対象として実施された。濾胞性 NHL 患者に対して、リツキシマブ 375 mg/m^2 と CVP 療法の併用療法が施行され、DLBCL 患者に対してはリツキシマブ 375 mg/m^2 と CHOP 療法の併用療法が施行された。臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者は、本試験から除外されている。1 サイクル目に grade 3/4 の infusion reaction を発現せず、第 2 サイクル施行前の末梢血リンパ球数が 5000/mm^3 以下の場合、2 サイクル目のリツキシマブ投与を 90 分間で行った。リツキサンの投与前にアセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤及び化学療法に含まれるステロイドによるプレメディケーションを行った。主要評価項目は 2 サイクル目の 90 分投与実施日及び翌日における grade 3/4 の infusion reaction の発現とした[*有害反応（6.1）参照*]。

リツキシマブの 90 分投与は、投与開始から最初の 30 分間に総投与量の 20%を投与し、次の 60 分間に残りの 80%を投与した [*用法・用量（2.1）参照*]。2 サイクル目においてリツキサン 90 分投与の忍容性が認められた患者は、その後のサイクルにおいても 90 分で投与を行った（6 サイクル目又は 8 サイクル目まで）。

2 サイクル目のリツキサン 90 分投与による grade 3/4 の infusion reaction 発現率は R-CVP 療法治療患者で 3.5%（95%CI: 1.0%、8.8%）、R-CHOP 療法治療患者で 0.0%（95%CI: 0.0%、1.5%）であり、全体として 1.1%（95%CI: 0.3%、2.8%）であった。2 サイクル目から 8 サイクル目の infusion reaction 発現率は 2.8%（95%CI: 1.3%、 5.0%）であった。infusion reaction による死亡例はなかった。

14.5　慢性リンパ性白血病（CLL）

リツキサンの安全性及び有効性は、多施設共同、オープンラベルにおいて、FC 療法と FC 療法にリツキシマブを併用する併用療法を最大 6 サイクル繰り返す群にそれぞれ 1:1 の割合でランダム化割付した、未治療 CLL 患者を対象とした試験と[試験 11（n=817）]と既治療 CLL 患者を対象とした試験[試験 12（n=552）]により評価された。FC 療法は、各サイクルの 1 日目、2 日目及び 3 日目に、フルダラビン 25 mg/m^2/日とシクロホスファミド 250 mg/m^2/日が投与され、R-FC 療法ではリツキサンが併用された。2 つの試験で、71%の患者が 6 サイクルを完了し、90%で 3 サイクル以上のリツキサン併用療法が施行された。

試験 11 では、患者の 30%が 65 歳以上であり、31%が Binet 臨床病期の C、45%で B 症状を認め、99%以上の患者で ECOG 全身状態（PS）が 0～1、74%が男性、白人が 100%であった。試験 12 では、患者の 44%が 65 歳以上、28%で B 症状を認め、82%でアルキル化剤の投与歴があり、18%でフルダラビン投与歴があり、全例（100%）で ECOG PS が 0～1、67%が男性、白人が 98%であった。

2 つの試験の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であり、ランダム化割付日から、最初の増悪、再発又は死亡を認めた日までの期間と定義され、試験 11 では医師の評価に基づく PFS、試験 12 では独立評価委員会の評価に基づく PFS が採用された。試験 12 の医師の評価による PFS は、独立評価委員会の評価をサポートするデータとされた。2 つの試験の有効性を表 8 に示した。

表 8
試験 11 及び 12 の有効性の成績

	試験 11*（未治療例）		試験 12*（既治療例）	
	R-FC N=408	FC N=409	R-FC N=276	FC N=276
PFS 中央値（月）	39.8	31.5	26.7	21.7
ハザード比（95%CI）	0.56（0.43、 0.71）		0.76（0.6、 0.96）	
P 値（Log-rank test）	<0.01		0.02	
奏効率（95%CI）	86%（82、 89）	73%（68、77）	54%（48、 60）	45%（37、51）

*1996 年の国立がん研究所ワーキンググループ ガイドラインによる

2 つの試験を通して、リツキサンを投与した 676 例中 243 例（36%）が 65 歳以上であり、100 例（15%）が 70 歳以上であった。高齢患者に関する探索的なサブセット解析結果を表 9 に示した。

表 9
試験 11 と試験 12 における年齢サブグループ毎の有効性 a

年齢サブグループ	試験 11		試験 12	
	患者数	PFS のハザード比（95%CI）	患者数	PFS のハザード比（95%CI）
65 歳未満	527	0.52（0.39、 0.70）	313	0.61（0.45、 0.84）
65 歳以上	245	0.62（0.39、 0.99）	233	0.99（0.70、 1.40）
70 歳未満	736	0.51（0.39、 0.67）	438	0.67（0.51、 0.87）
70 歳以上	81	1.17（0.51、 2.66）	108	1.22（0.73、 2.04）

a 探索的解析

14.6　関節リウマチ（RA）

徴候と症状の軽減:　初回治療コースと再治療コース

リツキサンの有効性と安全性は、1 種類以上の TNF 阻害剤で十分な効果が得られない中等度～重症の活動性 RA 患者を対象とした 2 件の二重盲検、プラセボ対照、ランダム化比較試験で評価された。患者は、米国リウマチ学会規準で活動性の RA と診断され、少なくとも 8 つの腫脹と 8 つの圧痛がある 18 歳以上の患者であった。

RA 試験 1 では、24 週の間にリツキサン 1000 mg を 2 回投与と MTX の併用、又はプラセボと MTX の併用のいずれかの治療を行う群にランダム化割付した。リツキサンによる再治療を行うオープンラベル長期投与試験が行われ、臨床評価に基づき再治療が必要と判断した場合にリツキサン 1000 mg の 2 回投与と MTX の併用により治療を行ったが、先行するリツキサン治療コース後 16 週間以内に再治療は行わなかった。グルココルチコイド静注によるプレメディケーションに加え、ベースラインから 14 日目までの漸減スケジュールにより経口グルココルチコイドが投与された。プラセボ対照比較試験期間である 24 週時点の ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 達成患者割合を表 10 に示した。

RA 試験 2 では、全ての患者に対し、初回治療コースとしてリツキサン 1000 mg の 2 回投与と MTX が投与された。疾患活動性が認められる患者は、2 回目の治療コースとして、リツキサン 1000 mg の 2 回投与と MTX の併用、又はプラセボと MTX の併用による治療群にランダム化割付された。ほとんどの場合、24 週目～48 週目の間にランダム化割付が行われた。再治療コース開始前の 24 週時点、及び治療終了後の 48 週時点の ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 達成患者割合を表 10 に示した。

表 10
RA 試験 1 及び RA 試験 2 における ACR 評価（患者のパーセント）（modified ITT）

TNF 阻害剤が効果不十分な症例							
試験 1 プラセボ対照 24 週比較試験 （24 週目）				試験 2 プラセボ対照再投与比較試験 （24 週目及び 48 週目）			
効果	P+MTX n=201	R+MTX n=298	差 R-P[c] （95% CI）	効果	P+MTX 再投与 n=157	R+MTX 再投与 n=318	差 R-P[a、b、c] （95% CI）
ACR20				ACR20			
24 週目	18%	51%	33% （26%、41%）	24 週目	48%	45%	NA
				48 週目	45%	54%	11% （2%、 20%）
ACR50				ACR50			
24 週目	5%	27%	21% （15%、27%）	24 週目	27%	21%	NA
				48 週目	26%	29%	4% （-4%、 13%）
ACR70				ACR70			
24 週目	1%	12%	11% （7%、 15%）	24 週目	11%	8%	NA
				48 週目	13%	14%	1% （-5%、8%）

P：プラセボ、R：リツキサン
a　試験 2 において全患者に対し初回治療コースでリツキサン 1000 mg を 2 回投与した。疾患活動性が認められる患者は、24 週目以降に 2 回目の治療コースにランダム化割付され、リツキサン 1000mg の 2 回投与と MTX 又はプラセボと MTX が投与された。
b　全患者が初回治療コースでリツキサンを投与しているため、24 週目ではプラセボと MTX、リツキサンと MTX の比較はしていない。
c　試験 1、 地域（米国、その他の国）及びベースラインにおけるリウマチ因子（RF）の状態（陽性：20 IU/mL 超、陰性 20 IU/mL 未満）で層別化した加重差。試験 2、 ベースラインにおける RF の状態及びベースラインと比較し 24 週目における SJC 及び TJC の 20%以上の改善で層別化した加重差。

リツキサン投与後、ACR を構成する全ての要素で改善が認められ、表 11 に示した。

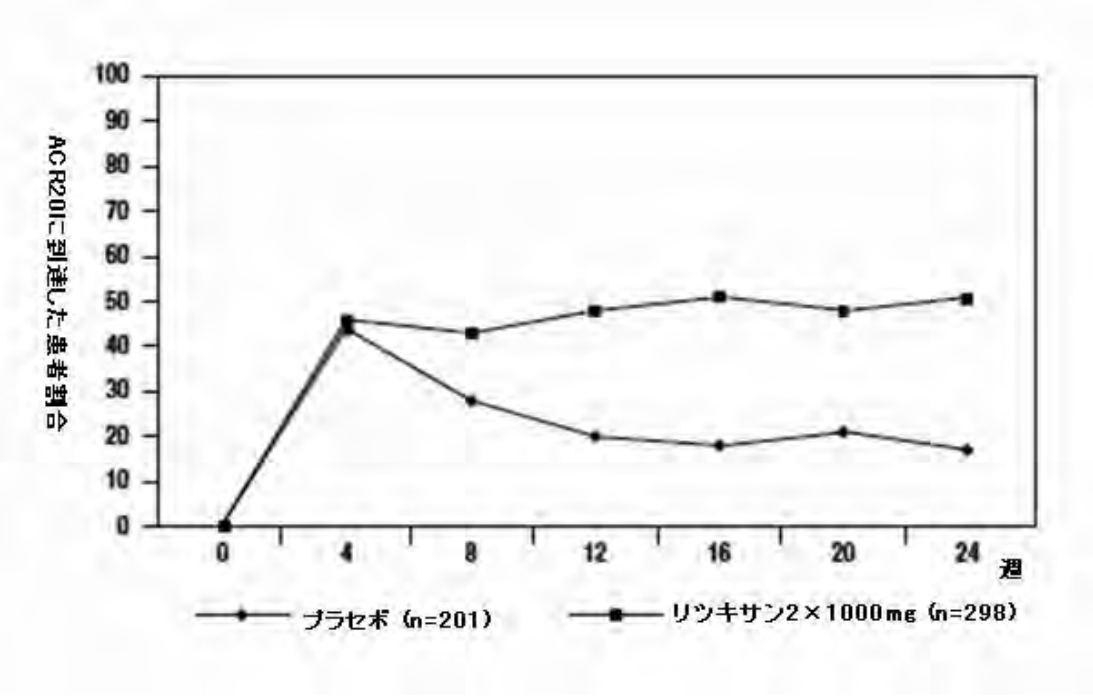
表 11
RA 試験 1 の 24 週時点における ACR 構成要素に関する効果
（modified ITT）

TNF 阻害剤が効果不十分な症例				
パラメーター（中央値）	プラセボ+MTX（n=201）		リツキサン+MTX（n=298）	
	ベースライン	24 週目	ベースライン	24 週目
圧痛関節数	31.0	27.0	33.0	13.0
腫脹関節数	20.0	19.0	21.0	9.5
医師の総合評価 [a]	71.0	69.0	71.0	36.0
患者の総合評価 [a]	73.0	68.0	71.0	41.0
疼痛	68.0	68.0	67.0	38.5
機能障害指数　（HAQ）[b]	2.0	1.9	1.9	1.5
CRP　（mg/dL）	2.4	2.5	2.6	0.9

a　視覚的アナログスケール：0=最も良い、100=最も悪い。
b　Health Assessment Questionnaire における身体障害指数: 0=最も良い、3=最も悪い。

RA 試験 1 における、ACR 20 改善の時間経過を図 2 に示した。両群で短期間のグルココルチコイド静注及び経口投与が行われたため、第 4 週目では有用性は同様であったが、第 8 週目において、ACR 20 の改善を示した患者割合はリツキサン投与群で高く、リツキサンの初回治療コース（2 回投与）後の 24 週時点まで、ACR 20 改善患者割合が同様であった。ACR 50 及び ACR 70 の改善を示す患者割合の時間経過でも同じ傾向が認められた。

図 2
来院時に ACR 20 改善を認めた患者の割合*
試験 1（TNF 阻害剤で効果不十分な患者）



*それぞれの評価時点において同一患者で改善を認めていない可能性がある。

放射線診断での効果

RA 試験 1 において関節の構造的傷害が放射線診断により評価され、Genant-modified Total Sharp Score（TSS）の変化、及びその構成要素である、摩耗スコア（ES）及び関節間スペース狭窄スコア（JSN）として示された。リツキサンと MTX の併用は、表 12 に示したとおり、1 年経過後にプラセボと MTX の併用と比べて関節傷害の進行を遅らせた。

表 12
ベースラインから 104 週目までの放射線診断の変化の平均値

TNF 阻害剤が効果不十分な症例				
パラメーター	リツキサン 2×1000 mg+MTX[b]	プラセボ+MTX[c]	差（P-R）	95%CI
1 年目の変化				
TSS	0.66	1.77	1.11	（0.47、 1.75）
ES	0.44	1.19	0.75	（0.32、 1.19）
JSN	0.22	0.58	0.36	（0.10、 0.62）
2 年目の変化 [a]				
TSS	0.48	1.04	—	—
ES	0.28	0.62	—	—
JSN	0.20	0.42	—	—

a 104 週間の観察後の放射線診断によるスコアリング。
b リツキサン+MTX を 2 年間施行した患者。
c プラセボ+MTX を施行した患者。プラセボ+MTX を施行した患者は、16 週目以降、リツキサン+MTX を施行できた。

RA 試験 1 及びオープンラベル、長期投与試験において、最初にリツキサンと MTX の併用群にランダム化割付された患者の 70%、また、最初にプラセボと MTX の群にランダム化割付された 72%の患者が 2 年時点において放射線診断により評価された。表 12 に示したとおり、リツキサンと MTX が投与された患者における関節の構造的傷害の進行は、2 年目治療により更に軽減した。

リツキサンと MTX による 2 年間の治療後、57%の患者で関節の構造的傷害が進行しなかった。治療の 1 年目では、リツキサンと MTX を投与した患者の 60%で、ベースラインに比べてゼロ以下の変化で定義される TSS の進行が認められなかったが、プラセボと MTX が投与された患者では 46%であった。リツキサンと MTX を投与した患者において、2 年目は 1 年目と比べると、より多くの患者で進行が認められなかった（68% vs. 60%）。また、リツキサンと MTX を投与した患者で 1 年目に進行を認めなかった患者の 87%が 2 年目にも進行を認めなかった。

放射線診断において 500 mg 投与が 1000 mg 投与よりも効果が低い

RA 試験 3 は、MTX 投与歴がない中等度～重症の RA を対象として、プラセボと MTX、リツキサン 500 mg を 2 回投与と MTX の併用、及びリツキサン 1000 mg を 2 回投与と MTX の併用の効果を比較する二重盲検、プラセボ対照ランダム化比較試験である。初回治療コースとしてリツキシマブ又はプラセボを 1 日目と 15 日目に投与した。いずれの治療群でも、MTX は 7.5 mg/週で開始され 8 週目までに 20 mg/週に増量した。少なくとも 24 週後まで活動性が継続している患者は、割り付けられた治療による再治療が施行できた。治療開始から 1 年後の ACR 20/50/70 を達成した患者の割合は、いずれのリツキサン投与群のいずれにおいても同様に認められ、プラセボ投与群よりも高かった。しかしながら、放射線診断によるスコアは、1000 mg 投与群のみに統計学的に有意な TSS 減少が認められ、プラセボ群が 1.08 units に対して 0.36 units であり、67%の減少を認めた。

身体機能に関する効果

RA 試験 4 は、MTX によって十分な効果が得られない中等度～重症の成人 RA を対象とした二重盲検、プラセボ対照ランダム化比較試験である。MTX に併用してリツキサン 500 mg、1000 mg、又はプラセボが投与された。

身体機能は、24 週目及び 48 週目における Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）により評価した。表 13 に示したとおり、ベースラインから 24 週目の評価で、リツキサンが投与された多くの患者で、0.22 以上（臨床的に重要な最小の変化）の HAQ-DI の改善、及びプラセボよりも大きな HAQ-DI 平均値の改善が認められた。リツキサン 500 mg を投与した患者の HAQ-DI 改善は、リツキサン 1000 mg を投与した患者と同程度であったが、放射線診断による評価は行われていない（上記放射線診断での効果の項の投与量に関する事前注意を参照）。これらの改善は 48 週時点でも維持されていた。

表 13
RA 試験 4 の 24 週目における Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）のベースラインからの改善

	プラセボ+MTX n=172	リツキサン 2×1000 mg +MTX n=170	差（リツキサン-プラセボ）[b]（95%CI）
ベースラインからの平均改善度	0.19	0.42	0.23（0.11、0.34）
「改善」スコアが得られた患者割合（ベースラインからの変化≥MCID）[a]	48%	58%	11%（0%、21%）

a　臨床的に重要な最小の差異: HAQ の MCID=0.22
b　地域（米国、その他の国）及びベースラインにおけるリウマチ因子（RF）の状態 （陽性：20 IU/mL 超、陰性 20 IU/mL 未満）で層別化し調整された差。

14.7　多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）

活動性で重症の GPA 及び MPA（ANCA 関連血管炎の 2 つの疾患）患者 197 例を対象とした他施設共同、二重盲検、実薬対照ランダム化比較非劣性試験が、6 ヵ月間の寛解導入期間及び 12 ヵ月間の寛解維持期間により実施された。対象患者は、15 歳以上で、チャペルヒルコンセンサス会議の基準に従って GPA（75%）又は MPA（24%）と診断された（1%の患者は血管炎の分類が不明）。全患者で疾患活動性を認め、多発血管炎性肉芽腫症に対するバーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS/GPA）が 3 以上であり、BVAS/GPA の主要項目が 1 つ以上存在する重症例であった。初発例が 96 例（49%）、再発例が 101 例（51%）であった。

全例に対して、各試験薬（リツキサン又はシクロホスファミド）の投与開始前 14 日以内にメチルプレドニゾロン 1000 mg/body/day 静注を 1～3 日間行うパルス療法を行った。患者は 1:1 の割合で、寛解導入としてリツキサンを週 1 回、4 週間投与する群と、シクロホスファミド 2 mg/kg/日を 3～6 ヵ月間投与する群にランダム化割付した。リツキサンの投与前に、抗ヒスタミン剤とアセトアミノフェンによるプレメディケーションを行った。コルチコステロイド静注後、プレドニゾンの経口投与（1 mg/kg/day、80 mg/day を超えない）を行い、あらかじめ規定した方法で漸減した。寛解を認めた場合、又は 6 ヵ月間の寛解導入期間終了時に、シクロホスファミド投与群では、寛解維持のため、シクロホスファミドをアザチオプリンに切り替えた。リツキサン群では寛解維持のための治療を行わなかった。GPA 及び MPA

に対する治療の主要評価項目は、6 ヵ月時点の完全寛解が得られた患者の割合とし、完全寛解は BVAS/GPA が 0 及びグルココルチコイド治療の終了と定義された。あらかじめ規定された非劣性マージンは 20%とされた。表 14 に示したとおり、本試験では、6 ヵ月時点の完全寛解において、リツキサンとシクロホスファミドの非劣性が確認された。

表 14
6 ヵ月時点で完全寛解が得られた患者割合（Intent-to-Treat 解析）

	リツキサン（n=99）	シクロホスファミド（n=98）	差（リツキサン-シクロホスファミド）
割合	64%	53%	11%
95.1%信頼限界 [b]	（54%、 73%）	（43%、 63%）	（-3%、 24%） [a]

a　下限値があらかじめ設定された非劣性マージンを上回り（-3% > -20%）、非劣性が示された。
b　95.1%信頼区間は、有効性の中間解析のため追加の 0.001α を反映させた。

12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点の完全寛解（CR）

リツキサン群では 44%の患者が 6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点で CR を維持しており、38%の患者が、6 ヵ月時点、12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点で CR を維持していた。シクロホスファミド群（CR 維持のためアザチオプリンに切り替え）では、38%の患者が 6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点で CR を維持しており、31%の患者が 6 ヵ月時点、12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点で CR を維持していた。

リツキサン再投与

リツキサンの初回治療コース施行後 8～17 ヵ月の間に疾患活動性の再発を認めた 15 例に対し、医師の判断でリツキサンが再投与された。GPA 及び MPA 患者に対するリツキサン再投与の安全性、有効性について結論を得るためのデータは十分でない[*警告及び事前警告（5.14）参照*]。

14.8　尋常性天疱瘡（PV）

今回の無作為化非盲検対照多施設共同試験において、新たに診断された中等度から重度の天疱瘡の成人患者 90 例（尋常性天疱瘡 74 例[PV]、落葉状天疱瘡 16 例[PF]）を対象に、米国で承認されていないリツキシマブ製品と短期プレドニゾンの併用療法とプレドニゾン単剤治療を比較した。患者は 19 歳から 79 歳の間で、天疱瘡の治療歴はなかった。PV 集団では、Harman の基準で定義された疾患重症度により、米国外で承認されたリツキシマブ製品で治療された群の 5 名（13%）及びプレドニゾン単剤治療群で 3 名（8%）の患者が中等度の疾患を有し、米国外で承認されたリツキシマブ製品で治療された群の 33 名（87%）及びプレドニゾン単剤治療群で 33 名（92%）の患者が重度疾患を有した。

患者をベースラインの疾患重症度（中等度又は重度）により層別化し、米国で承認されていないリツキシマブ製品と短期プレドニゾンの併用療法又は長期プレドニゾン単剤治療のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けた。米国で承認されていないリツキシマブ製品を投与する前に、患者に抗ヒスタミン剤、アセトアミノフェン及びメチルプレドニゾロンによるプレメディケーションを行った。米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された群に無作為に割り付けられた患者には、試験 1 日目に第 1 回目の米国で承認されていないリツキシマブ製品 1000 mg を投与した。中等度の疾患であれば 0.5 mg/kg/日の経口プレドニゾンを 3 ヵ月以上かけて漸減し、重度の疾患であれば 1 mg/kg/日の経口プレドニゾンを 6 ヵ月以上かけて漸減した。全患者に、試験 15 日目に第 2 回目の米国で承認されていないリツ

キシマブ製品 1000 mg を投与した。12 ヵ月後及び 18 ヵ月後に米国で承認されていないリツキシマブ製品 500 mg を維持投与した。プレドニゾン単剤治療群に無作為に割り付けられた患者には、中等度の疾患がある場合は 1 mg/kg/日の経口プレドニゾンを 12 ヵ月で漸減し、重症の場合は 1.5 mg/kg/日の経口プレドニゾンを 18 ヵ月で漸減した。

米国で承認されていないリツキシマブ製品で治療された群の再発患者には、米国で承認されていないリツキシマブ製品 1000 mg を再投与又は増量したプレドニゾンとの併用を可能とした。維持療法及び再発投与は、前回の投与から 16 週間以上期間を空けて行われた。

本試験の主要評価項目は、24 ヵ月時点でのプレドニゾン治療を 2 ヵ月以上使用しない（2 ヵ月以上 CRoff）完全寛解（完全な上皮化と新規及び/又は確立した病変の欠如）であった。

試験の結果を表 15 に示した。

表 15
24 ヵ月目におけるコルチコステロイド治療を 2 ヵ月以上使用しない（CRoff ≥ 2 ヵ月）で完全寛解が得られたの天疱瘡患者の割合（intent-to-treat 解析対象集団）

	米国で承認されていない リツキシマブ製品 + 短期プレドニゾン N=46	プレドニゾン N=44
奏効例数（奏効率[%]）	41（89%）	15（34%）
PV患者	34/38（90%）	10/36（28%）
PF患者	7/8（88%）	5/8（63%）

16 供給／保管／取扱

リツキサンバイアル[100 mg/10 mL 単回使用（NDC 50242-051-21）及び 500 mg/50 mL 単回使用（NDC 50242-053-06）] は、2°C～8°C（36° F～46° F）で安定である。リツキサンバイアルは直射日光を避けること。凍結や振盪はしないこと。

17 患者への提供情報

患者には FDA が承認した患者向け情報（投薬ガイド）を読むことを情報提供すること。

Infusion reaction

患者に infusion reaction の兆候及び症状について情報提供すること。蕁麻疹、低血圧、血管浮腫、突然の咳、呼吸障害、衰弱、めまい、動悸、胸痛等の infusion reaction の症状を認めた場合は、早急に医療関係者へ報告するよう、患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.1）参照*]。

重症の皮膚粘膜反応

有痛性のびらん又は口の潰瘍、水膨れ、皮膚剥離、発疹、膿疱等の重症の皮膚粘膜反応の症状を認めた場合は、早急に医療関係者へ報告するよう、患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.2）参照*]。

B 型肝炎ウイルス再活性化

疲労感の悪化や、皮膚や目の黄変等の肝炎の症状を認めた場合は、早急に医療関係者へ報告するよう、患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.3）参照*]。

進行性多巣性白質脳症（PML）

混乱、目眩又は平衡感覚障害、言語障害や歩行障害、半身性の体力の低下や衰弱、視覚障害等の神経症状又は兆候を認めた場合は、早急に医療関係者へ報告するよう、患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.4）参照*]。

腫瘍崩壊症候群（TLS）

悪心、嘔吐、下痢及び昏睡等の腫瘍崩壊症候群の症状又は兆候を認めた場合は、早急に医療関係者へ報告するよう、患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.5）参照*]。

感染症

発熱、風邪の症状（鼻漏、喉頭炎等）、インフルエンザの症状（咳、倦怠感、身体の痛み等）、耳痛又は頭痛、排尿障害、口腔単純ヘルペス感染、紅斑を伴う有痛性の傷等の感染の症状又は兆候を認めた場合は、早急に医療関係者へ報告するよう患者に情報提供し、リツキサン治療中及び治療後は感染のリスクが増加することを患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.6）参照*]。

心血管系有害反応

心室細動、心筋梗塞、心原性ショック等の心血管系有害反応のリスクを患者に情報提供すること。胸痛や不整脈を認めた場合は、早急に医療関係者へ報告するよう、患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.7）参照*]。

腎臓毒性

腎臓毒性のリスクを患者に情報提供すること。腎機能の観察が必要であることを患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.8）参照*]。

腸の閉塞及び穿孔

重症の腹痛や繰り返す嘔吐等の腸の閉塞及び穿孔の症状又は兆候を認めた場合は、早急に医療関係者へ報告するよう、患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.9）参照*]。

胚、胎児毒性

妊婦には胎児への潜在的なリスクを情報提供すること。女性患者には、妊娠中は胎児に影響を及ぼし得ることを情報提供し、リツキサン治療中及び最終投与から少なくとも 12 ヵ月間は効果的な避妊を行うよう情報提供すること。妊娠が判明した場合、又は疑われる場合は、医療関係者へ報告するよう、患者に情報提供すること[*警告及び事前警告（5.11）、特定の患者への使用（8.1、8.3）参照*]。

授乳

女性患者には、リツキサンの治療中及び最終投与から少なくとも 6 ヵ月間は授乳しないよう情報提供すること。[*特定の患者への使用（8.2）参照*]。

改訂：2018 年 6 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL contains 10 mg of rituximab.

Each vial contains 100 mg of rituximab.

Rituximab is a genetically engineered chimeric mouse/human monoclonal antibody representing a glycosylated immunoglobulin with human IgG1 constant regions and murine light-chain and heavy-chain variable region sequences. The antibody is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity chromatography and ion exchange, including specific viral inactivation and removal procedures.

Excipients with known effects:
This medicinal product contains 2.3 mmol (52.6 mg) sodium per 10mL vial.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

MabThera is indicated in adults for the following indications:

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

MabThera is indicated for the treatment of previously untreated patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with chemotherapy.

MabThera maintenance therapy is indicated for the treatment of follicular lymphoma patients responding to induction therapy.

MabThera monotherapy is indicated for treatment of patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse after chemotherapy.

MabThera is indicated for the treatment of patients with CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) chemotherapy.

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)

MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of patients with previously untreated and relapsed/refractory CLL. Only limited data are available on efficacy and safety for

patients previously treated with monoclonal antibodies including MabThera or patients refractory to previous MabThera plus chemotherapy.

See section 5.1 for further information.

Rheumatoid arthritis

MabThera in combination with methotrexate is indicated for the treatment of adult patients with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) including one or more tumour necrosis factor (TNF) inhibitor therapies.

MabThera has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function, when given in combination with methotrexate.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

MabThera, in combination with glucocorticoids, is indicated for the induction of remission in adult patients with severe, active granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA).

4.2 Posology and method of administration

MabThera should be administered under the close supervision of an experienced healthcare professional, and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available (see section 4.4).

Premedication consisting of an anti-pyretic and an antihistaminic, e.g. paracetamol and diphenhydramine, should always be given before each administration of MabThera.

In patients with non-Hodgkin's lymphoma and CLL, premedication with glucocorticoids should be considered if MabThera is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy. In patients with rheumatoid arthritis, premedication with 100 mg intravenous methylprednisolone should be completed 30 minutes prior to MabThera infusions to decrease the incidence and severity of infusion related reactions (IRRs).

In patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis, methylprednisolone given intravenously for 1 to 3 days at a dose of 1000 mg per day is recommended prior to the first infusion of MabThera (the last dose of methylprednisolone may be given on the same day as the first infusion of MabThera). This should be followed by oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 80 mg/day, and tapered as rapidly as possible based on clinical need) during and after MabThera treatment.

Posology

It is important to check the medicinal product labels to ensure that the appropriate formulation (intravenous or subcutaneous formulation) is being given to the patient, as prescribed.

Non-Hodgkin's lymphoma

Follicular non-Hodgkin's lymphoma

Combination therapy
The recommended dose of MabThera in combination with chemotherapy for induction treatment of previously untreated or relapsed/ refractory patients with follicular lymphoma is: 375 mg/m^2 body surface area per cycle, for up to 8 cycles.

MabThera should be administered on day 1 of each chemotherapy cycle, after intravenous administration of the glucocorticoid component of the chemotherapy if applicable.

Maintenance therapy

- Previously untreated follicular lymphoma

The recommended dose of MabThera used as a maintenance treatment for patients with previously untreated follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m^2 body surface area once every 2 months (starting 2 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years (12 infusions in total).

- Relapsed/refractory follicular lymphoma

The recommended dose of MabThera used as a maintenance treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m^2 body surface area once every 3 months (starting 3 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years (8 infusions in total).

Monotherapy

- Relapsed/refractory follicular lymphoma

The recommended dose of MabThera monotherapy used as induction treatment for adult patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse after chemotherapy is: 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks.

For retreatment with MabThera monotherapy for patients who have responded to previous treatment with MabThera monotherapy for relapsed/refractory follicular lymphoma, the recommended dose is: 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks (see section 5.1).

Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma

MabThera should be used in combination with CHOP chemotherapy. The recommended dosage is 375 mg/m^2 body surface area, administered on day 1 of each chemotherapy cycle for 8 cycles after intravenous infusion of the glucocorticoid component of CHOP. Safety and efficacy of MabThera have not been established in combination with other chemotherapies in diffuse large B cell non-Hodgkin’s lymphoma.

<u>Dose adjustments during treatment</u>

No dose reductions of MabThera are recommended. When MabThera is given in combination with chemotherapy, standard dose reductions for the chemotherapeutic medicinal products should be applied.

<u>Chronic lymphocytic leukaemia</u>

Prophylaxis with adequate hydration and administration of uricostatics starting 48 hours prior to start of therapy is recommended for CLL patients to reduce the risk of tumour lysis syndrome. For CLL patients whose lymphocyte counts are > 25 x 10^9/L it is recommended to administer prednisone/prednisolone 100 mg intravenous shortly before infusion with MabThera to decrease the rate and severity of acute infusion reactions and/or cytokine release syndrome.

The recommended dosage of MabThera in combination with chemotherapy for previously untreated and relapsed/refractory patients is 375 mg/m^2 body surface area administered on day 0 of the first treatment cycle followed by 500 mg/m^2 body surface area administered on day 1 of each subsequent cycle for 6 cycles in total. The chemotherapy should be given after MabThera infusion.

Rheumatoid arthritis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each infusion.

A course of MabThera consists of two 1000 mg intravenous infusions. The recommended dosage of MabThera is 1000 mg by intravenous infusion followed by a second 1000 mg intravenous infusion two weeks later.

The need for further courses should be evaluated 24 weeks following the previous course. Retreatment should be given at that time if residual disease activity remains, otherwise retreatment should be delayed until disease activity returns.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 16 - 24 weeks of an initial treatment course. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each infusion.

The recommended dosage of MabThera for induction of remission therapy of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis is 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks (four infusions in total).

Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) prophylaxis is recommended for patients with granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis during and following MabThera treatment, as appropriate.

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of MabThera in children below 18 years has not been established. No data are available.

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients (aged >65 years).

Method of administration

The prepared MabThera solution should be administered as an intravenous infusion through a dedicated line. It should not be administered as an intravenous push or bolus.

Patients should be closely monitored for the onset of cytokine release syndrome (see section 4.4). Patients who develop evidence of severe reactions, especially severe dyspnoea, bronchospasm or hypoxia should have the infusion interrupted immediately. Patients with non-Hodgkin's lymphoma should then be evaluated for evidence of tumour lysis syndrome including appropriate laboratory tests and, for pulmonary infiltration, with a chest X-ray. In all patients, the infusion should not be restarted until complete resolution of all symptoms, and normalisation of laboratory values and chest X-ray findings. At this time, the infusion can be initially resumed at not more than one-half the previous rate. If the same severe adverse reactions occur for a second time, the decision to stop the treatment should be seriously considered on a case by case basis.

Mild or moderate infusion-related reactions (IRR) (section 4.8) usually respond to a reduction in the rate of infusion. The infusion rate may be increased upon improvement of symptoms.

First infusion

The recommended initial rate for infusion is 50 mg/h; after the first 30 minutes, it can be escalated in 50 mg/h increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/h.

Subsequent infusions

All indications

Subsequent doses of MabThera can be infused at an initial rate of 100 mg/h, and increased by 100 mg/h increments at 30 minute intervals, to a maximum of 400 mg/h.

Rheumatoid arthritis only

Alternative subsequent, faster, infusion schedule

If patients did not experience a serious infusion related reaction with their first or subsequent infusions of a dose of 1000 mg MabThera administered over the standard infusion schedule, a more rapid infusion can be administered for second and subsequent infusions using the same concentration as in previous infusions (4 mg/mL in a 250 mL volume). Initiate at a rate of 250mg/hour for the first 30 minutes and then 600 mg/hour for the next 90 minutes. If the more rapid infusion is tolerated, this infusion schedule can be used when administering subsequent infusions.

Patients who have clinically significant cardiovascular disease, including arrhythmias, or previous serious infusion reactions to any prior biologic therapy or to rituximab, should not be administered the more rapid infusion.

4.3 Contraindications

Contraindications for use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Hypersensitivity to the active substance or to murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state.

Contraindications for use in rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Hypersensitivity to the active substance or to murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state.

Severe heart failure (New York Heart Association Class IV) or severe, uncontrolled cardiac disease (see section 4.4 regarding other cardiovascular diseases).

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve traceability of biological medicinal products, the tradename and batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Excipients: This medicinal product contains 2.3 mmol (or 52.6 mg) sodium per 10 mL vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

All patients treated with MabThera for rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis must be given the patient alert card with each infusion. The alert card contains important safety information for patients regarding potential increased risk of infections, including progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

Very rare cases of fatal PML have been reported following use of MabThera. Patients must be monitored at regular intervals for any new or worsening neurological symptoms or signs that may be suggestive of PML. If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded. The clinician should evaluate the patient to determine if the symptoms are indicative of neurological dysfunction, and if so, whether these symptoms are possibly suggestive of PML. Consultation with a Neurologist should be considered as clinically indicated.

If any doubt exists, further evaluation, including MRI scan preferably with contrast, cerebrospinal fluid (CSF) testing for JC Viral DNA and repeat neurological assessments, should be considered.

The physician should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that the patient may not notice (e.g. cognitive, neurological or psychiatric symptoms). Patients should also be advised to inform their partner or caregivers about their treatment, since they may notice symptoms that the patient is not aware of.

If a patient develops PML, the dosing of MabThera must be permanently discontinued.

Following reconstitution of the immune system in immunocompromised patients with PML, stabilisation or improved outcome has been seen. It remains unknown if early detection of PML and suspension of MabThera therapy may lead to similar stabilisation or improved outcome.

Non-Hodgkin’s lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Infusion related reactions
MabThera is associated with infusion-related reactions, which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Cytokine release syndrome may be clinically indistinguishable from acute hypersensitivity reactions.

This set of reactions which includes syndrome of cytokine release, tumour lysis syndrome and anaphylactic and hypersensitivity reactions are described below. They are not specifically related to the route of administration of MabThera and can be observed with both formulations.

Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported during post-marketing use of the MabThera intravenous formulation, with an onset ranging within 30 minutes to 2 hours after starting the first MabThera intravenous infusion. They were characterized by pulmonary events and in some cases included rapid tumour lysis and features of tumour lysis syndrome in addition to fever, chills, rigors, hypotension, urticaria, angioedema and other symptoms (see section 4.8).

Severe cytokine release syndrome is characterised by severe dyspnoea, often accompanied by bronchospasm and hypoxia, in addition to fever, chills, rigors, urticaria, and angioedema. This syndrome may be associated with some features of tumour lysis syndrome such as hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, acute renal failure, elevated lactate dehydrogenase (LDH) and may be associated with acute respiratory failure and death. The acute respiratory failure may be accompanied by events such as pulmonary interstitial infiltration or oedema, visible on a chest X-ray. The syndrome frequently manifests itself within one or two hours of initiating the first infusion. Patients with a history of pulmonary insufficiency or those with pulmonary tumour infiltration may be at greater risk of poor outcome and should be treated with increased caution.

Patients who develop severe cytokine release syndrome should have their infusion interrupted immediately (see section 4.2) and should receive aggressive symptomatic treatment. Since initial improvement of clinical symptoms may be followed by deterioration, these patients should be closely monitored until tumour lysis syndrome and pulmonary infiltration have been resolved or ruled out. Further treatment of patients after complete resolution of signs and symptoms has rarely resulted in repeated severe cytokine release syndrome.

Patients with a high tumour burden or with a high number ($\geq 25 \times 10^9$/L) of circulating malignant cells such as patients with CLL, who may be at higher risk of especially severe cytokine release syndrome, should be treated with extreme caution. These patients should be very closely monitored throughout the first infusion. Consideration should be given to the use of a reduced infusion rate for the first infusion in these patients or a split dosing over two days during the first cycle and any subsequent cycles if the lymphocyte count is still $>25 \times 10^9$/L.

Infusion related adverse reactions of all kinds have been observed in 77% of patients treated with MabThera (including cytokine release syndrome accompanied by hypotension and bronchospasm in 10 % of patients) see section 4.8. These symptoms are usually reversible with interruption of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistaminic, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Please see cytokine release syndrome above for severe reactions.

Anaphylactic and other hypersensitivity reactions have been reported following the intravenous administration of proteins to patients. In contrast to cytokine release syndrome, true hypersensitivity reactions typically occur within minutes after starting infusion. Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g., epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera. Clinical manifestations of anaphylaxis may appear similar to clinical manifestations of the cytokine release syndrome (described above). Reactions attributed to hypersensitivity have been reported less frequently than those attributed to cytokine release.

Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia.

Since hypotension may occur during MabThera administration, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medicines 12 hours prior to the MabThera infusion.

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore patients with a history of cardiac disease and/or cardiotoxic chemotherapy should be monitored closely.

Haematological toxicities
Although MabThera is not myelosuppressive in monotherapy, caution should be exercised when considering treatment of patients with neutrophils $< 1.5 \times 10^9$/L and/or platelet counts $< 75 \times 10^9$/L as clinical experience in this population is limited. MabThera has been used in 21 patients who underwent autologous bone marrow transplantation and other risk groups with a presumable reduced bone marrow function without inducing myelotoxicity.

Regular full blood counts, including neutrophil and platelet counts, should be performed during MabThera therapy.

Infections
Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3).

Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection (see section 4.8).

Cases of hepatitis B reactivation have been reported in subjects receiving MabThera including fulminant hepatitis with fatal outcome. The majority of these subjects were also exposed to cytotoxic chemotherapy. Limited information from one study in relapsed/refractory CLL patients suggests that MabThera treatment may also worsen the outcome of primary hepatitis B infections. Hepatitis B virus (HBV) screening should be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera. Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

Very rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported during post-marketing use of MabThera in NHL and CLL (see section 4.8). The majority of patients had received MabThera in combination with chemotherapy or as part of a hematopoietic stem cell transplant.

Immunisations
The safety of immunisation with live viral vaccines, following MabThera therapy has not been studied for NHL and CLL patients and vaccination with live virus vaccines is not recommended. Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations. However with non-live vaccines response rates may be reduced. In a non-randomised study, patients with relapsed low-grade NHL who received MabThera monotherapy when compared to healthy untreated controls had a lower rate of response to vaccination with tetanus recall antigen (16% vs. 81%) and Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigen (4% vs. 76% when assessed for >2-fold increase in antibody titer). For CLL patients similar results are assumable considering similarities between both diseases but that has not been investigated in clinical trials.

Mean pre-therapeutic antibody titres against a panel of antigens (Streptococcus pneumoniae, influenza A, mumps, rubella, varicella) were maintained for at least 6 months after treatment with MabThera.

Skin reactions
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event, with a suspected relationship to MabThera, treatment should be permanently discontinued.

<u>Rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis</u>

Methotrexate (MTX) naïve populations with rheumatoid arthritis
The use of MabThera is not recommended in MTX-naïve patients since a favourable benefit risk relationship has not been established.

Infusion related reactions
MabThera is associated with infusion related reactions (IRRs), which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Premedication consisting of an analgesic/anti-pyretic drug and an anti-histaminic drug, should always be administered before each infusion of MabThera. In rheumatoid arthritis premedication with glucocorticoids should also be administered before each infusion of MabThera in order to reduce the frequency and severity of IRRs (see section 4.2 and section 4.8).

Severe IRRs with fatal outcome have been reported in rheumatoid arthritis patients in the post-marketing setting. In rheumatoid arthritis most infusion-related events reported in clinical trials were mild to moderate in severity. The most common symptoms were allergic reactions like headache, pruritus, throat irritation, flushing, rash, urticaria, hypertension, and pyrexia. In general, the proportion

of patients experiencing any infusion reaction was higher following the first infusion than following the second infusion of any treatment course. The incidence of IRR decreased with subsequent courses (see section 4.8). The reactions reported were usually reversible with a reduction in rate, or interruption, of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistamine, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Closely monitor patients with pre-existing cardiac conditions and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions. Depending on the severity of the IRR and the required interventions, temporarily or permanently discontinue MabThera. In most cases, the infusion can be resumed at a 50 % reduction in rate (e.g. from 100 mg/h to 50 mg/h) when symptoms have completely resolved.

Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g. epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera.

There are no data on the safety of MabThera in patients with moderate heart failure (NYHA class III) or severe, uncontrolled cardiovascular disease. In patients treated with MabThera, the occurrence of pre-existing ischemic cardiac conditions becoming symptomatic, such as angina pectoris, has been observed, as well as atrial fibrillation and flutter. Therefore, in patients with a known cardiac history, and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions, the risk of cardiovascular complications resulting from infusion reactions should be considered before treatment with MabThera and patients closely monitored during administration. Since hypotension may occur during MabThera infusion, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medications 12 hours prior to the MabThera infusion.

IRRs for patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis were similar to those seen for rheumatoid arthritis patients in clinical trials (*see section 4.8*).

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore patients with a history of cardiac disease should be monitored closely (see Infusion related reactions, above).

Infections
Based on the mechanism of action of MabThera and the knowledge that B cells play an important role in maintaining normal immune response, patients have an increased risk of infection following MabThera therapy (see section 5.1). Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3) or severely immunocompromised patients (e.g. where levels of CD4 or CD8 are very low). Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection, e.g. hypogammaglobulinaemia (see section 4.8). It is recommended that immunoglobulin levels are determined prior to initiating treatment with MabThera.

Patients reporting signs and symptoms of infection following MabThera therapy should be promptly evaluated and treated appropriately. Before giving a subsequent course of MabThera treatment, patients should be re-evaluated for any potential risk for infections.

Very rare cases of fatal progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported following use of MabThera for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmune diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and vasculitis.

Hepatitis B Infections
Cases of hepatitis B reactivation, including those with a fatal outcome, have been reported in rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients receiving MabThera.

Hepatitis B virus (HBV) screening should be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera. Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

Late neutropenia
Measure blood neutrophils prior to each course of MabThera, and regularly up to 6-months after cessation of treatment, and upon signs or symptoms of infection (see section 4.8).

Skin reactions
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event with a suspected relationship to MabThera, treatment should be permanently discontinued.

Immunisation
Physicians should review the patient's vaccination status and follow current immunisation guidelines prior to MabThera therapy. Vaccination should be completed at least 4 weeks prior to first administration of MabThera.

The safety of immunisation with live viral vaccines following MabThera therapy has not been studied. Therefore vaccination with live virus vaccines is not recommended whilst on MabThera or whilst peripherally B cell depleted.

Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations. However, response rates to non-live vaccines may be reduced. In a randomised trial, patients with rheumatoid arthritis treated with MabThera and methotrexate had comparable response rates to tetanus recall antigen (39% vs. 42%), reduced rates to pneumococcal polysaccharide vaccine (43% vs. 82% to at least 2 pneumococcal antibody serotypes), and KLH neoantigen (47% vs. 93%), when given 6 months after MabThera as compared to patients only receiving methotrexate. Should non-live vaccinations be required whilst receiving MabThera therapy, these should be completed at least 4 weeks prior to commencing the next course of MabThera.

In the overall experience of MabThera repeat treatment over one year in rheumatoid arthritis, the proportions of patients with positive antibody titres against S. pneumoniae, influenza, mumps, rubella, varicella and tetanus toxoid were generally similar to the proportions at baseline.

Concomitant/sequential use of other DMARDs in rheumatoid arthritis
The concomitant use of MabThera and anti-rheumatic therapies other than those specified under the rheumatoid arthritis indication and posology is not recommended.

There are limited data from clinical trials to fully assess the safety of the sequential use of other DMARDs (including TNF inhibitors and other biologics) following MabThera (see section 4.5). The available data indicate that the rate of clinically relevant infection is unchanged when such therapies are used in patients previously treated with MabThera, however patients should be closely observed for signs of infection if biologic agents and/or DMARDs are used following MabThera therapy.

Malignancy
Immunomodulatory drugs may increase the risk of malignancy. On the basis of limited experience with MabThera in rheumatoid arthritis patients (see section 4.8) the present data do not seem to suggest any increased risk of malignancy. However, the possible risk for the development of solid tumours cannot be excluded at this time.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Currently, there are limited data on possible drug interactions with MabThera.

In CLL patients, co-administration with MabThera did not appear to have an effect on the pharmacokinetics of fludarabine or cyclophosphamide. In addition, there was no apparent effect of fludarabine and cyclophosphamide on the pharmacokinetics of MabThera.

Co-administration with methotrexate had no effect on the pharmacokinetics of MabThera in rheumatoid arthritis patients.

Patients with human anti-mouse antibody or human anti-chimeric antibody (HAMA/HACA) titres may have allergic or hypersensitivity reactions when treated with other diagnostic or therapeutic monoclonal antibodies.

In patients with rheumatoid arthritis, 283 patients received subsequent therapy with a biologic DMARD following MabThera. In these patients the rate of clinically relevant infection while on MabThera was 6.01 per 100 patient years compared to 4.97 per 100 patient years following treatment with the biologic DMARD.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females

Due to the long retention time of rituximab in B cell depleted patients, women of childbearing potential should use effective contraceptive methods during and for 12 months following treatment with MabThera.

Pregnancy

IgG immunoglobulins are known to cross the placental barrier.

B cell levels in human neonates following maternal exposure to MabThera have not been studied in clinical trials. There are no adequate and well-controlled data from studies in pregnant women, however transient B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in some infants born to mothers exposed to MabThera during pregnancy. Similar effects have been observed in animal studies (see section 5.3). For these reasons MabThera should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.

Breast-feeding

Whether rituximab is excreted in human milk is not known. However, because maternal IgG is excreted in human milk, and rituximab was detectable in milk from lactating monkeys, women should not breastfeed while treated with MabThera and for 12 months following MabThera treatment.

Fertility

Animal studies did not reveal deleterious effects of rituximab on reproductive organs.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of MabThera on the ability to drive and use machines have been performed, although the pharmacological activity and adverse reactions reported to date suggest that MabThera would have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Experience from non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Summary of the safety profile

The overall safety profile of MabThera in non-Hodgkin's lymphoma and CLL is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance. These patients were treated either with MabThera monotherapy (as induction treatment or maintenance treatment following induction treatment) or in combination with chemotherapy.

The most frequently observed adverse drug reactions (ADRs) in patients receiving MabThera were IRRs which occurred in the majority of patients during the first infusion. The incidence of infusion-related symptoms decreases substantially with subsequent infusions and is less than 1% after eight doses of MabThera.

Infectious events (predominantly bacterial and viral) occurred in approximately 30-55 % of patients during clinical trials in patients with NHL and in 30-50 % of patients during clinical trials in patients with CLL.

The most frequent reported or observed serious adverse drug reactions were:
- IRRs (including cytokine-release syndrome, tumour-lysis syndrome), see section 4.4.
- Infections, see section 4.4.
- Cardiovascular events, see section 4.4.

Other serious ADRs reported include hepatitis B reactivation and PML (see section 4.4.).

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of ADRs reported with MabThera alone or in combination with chemotherapy are summarised in Table 1. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

The ADRs identified only during post-marketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under "not known".

Table 1 ADRs reported in clinical trials or during postmarketing surveillance in patients with NHL and CLL disease treated with MabThera monotherapy/maintenance or in combination with chemotherapy

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Infections and infestations	bacterial infections, viral infections, +bronchitis	sepsis, +pneumonia, +febrile infection, +herpes zoster, +respiratory tract infection, fungal infections, infections of unknown aetiology, +acute bronchitis, +sinusitis, hepatitis B[1]		serious viral infection[2] Pneumocystis jirovecii	PML	
Blood and lymphatic system disorders	neutropenia, leucopenia, +febrile neutropenia, +thrombocytopenia	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulation disorders, aplastic anaemia, haemolytic anaemia, lymphadenopathy		transient increase in serum IgM levels[3]	late neutropenia[3]
Immune system disorders	infusion related reactions[4], angioedema	hypersensitivity		anaphylaxis	tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome[4], serum sickness	infusion-related acute reversible thrombocytopenia [4]
Metabolism and nutrition disorders		hyperglycaemia, weight decrease, peripheral oedema, face oedema, increased LDH, hypocalcaemia				
Psychiatric disorders			depression, nervousness,			
Nervous system disorders		paraesthesia, hypoaesthesia, agitation, insomnia, vasodilatation, dizziness, anxiety	Dysgeusia		peripheral neuropathy, facial nerve palsy[5]	cranial neuropathy, loss of other senses[5]
Eye disorders		lacrimation disorder, conjunctivitis			severe vision loss[5]	
Ear and labyrinth disorders		tinnitus, ear pain				hearing loss[5]
Cardiac disorders		+myocardial infarction[4 and 6], arrhythmia, +atrial fibrillation, tachycardia, +cardiac disorder	+left ventricular failure, +supraventricular tachycardia, +ventricular tachycardia, +angina, +myocardial ischaemia, bradycardia	severe cardiac disorders [4 and 6]	heart failure[4 and 6]	

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Vascular disorders		hypertension, orthostatic hypotension, hypotension			vasculitis (predominately cutaneous), leukocytoclastic vasculitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Bronchospasm[4], respiratory disease, chest pain, dyspnoea, increased cough, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, lung disorder, hypoxia	interstitial lung disease[7]	respiratory failure[4],	lung infiltration,
Gastrointestinal disorders	nausea	vomiting , diarrhoea, abdominal pain, dysphagia, stomatitis, constipation, dyspepsia, anorexia, throat irritation	abdominal enlargement		gastro-intestinal perforation[7]	
Skin and subcutaneous tissue disorders	pruritus, rash, [+]alopecia	urticaria, sweating, night sweats, [+]skin disorder			severe bullous skin reactions, Stevens-Johnson syndrome toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) [7]	
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		hypertonia, myalgia, arthralgia, back pain, neck pain, pain				
Renal and urinary disorders					renal failure[4]	
General disorders and administration site conditions	fever , chills, asthenia, headache	tumour pain, flushing, malaise, cold syndrome, [+]fatigue, [+]shivering, [+]multi-organ failure[4]	infusion site pain			
Investigations	decreased IgG levels					

For each term, the frequency count was based on reactions of all grades (from mild to severe), except for terms marked with "+" where the frequency count was based only on severe (≥ grade 3 NCI common toxicity criteria) reactions. Only the highest frequency observed in the trials is reported

[1] includes reactivation and primary infections; frequency based on R-FC regimen in relapsed/refractory CLL

[2] see also section infection below

[3] see also section haematologic adverse reactions below

[4] see also section infusionrelated reactions below. Rarely fatal cases reported

[5] signs and symptoms of cranial neuropathy. Occurred at various times up to several months after completion of MabThera therapy

[6] observed mainly in patients with prior cardiac condition and/or cardiotoxic chemotherapy and were mostly associated with infusion-related reactions

[7] includes fatal cases

The following terms have been reported as adverse events during clinical trials, however, were reported at a similar or lower incidence in the MabThera arms compared to control arms: haematotoxicity, neutropenic infection, urinary tract infection, sensory disturbance, pyrexia.

Signs and symptoms suggestive of an infusion-related reaction were reported in more than 50% of patients in clinical trials, and were predominantly seen during the first infusion, usually in the first one

to two hours. These symptoms mainly comprised fever, chills and rigors. Other symptoms included flushing, angioedema, bronchospasm, vomiting, nausea, urticaria/rash, fatigue, headache, throat irritation, rhinitis, pruritus, pain, tachycardia, hypertension, hypotension, dyspnoea, dyspepsia, asthenia and features of tumour lysis syndrome. Severe infusion-related reactions (such as bronchospasm, hypotension) occurred in up to 12% of the cases. Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia. Exacerbations of pre-existing cardiac conditions such as angina pectoris or congestive heart failure or severe cardiac disorders (heart failure, myocardial infarction, atrial fibrillation), pulmonary oedema, multi-organ failure, tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome, renal failure, and respiratory failure were reported at lower or unknown frequencies. The incidence of infusion-related symptoms decreased substantially with subsequent infusions and is <1% of patients by the eighth cycle of MabThera (containing) treatment.

Description of selected adverse reactions

Infections
MabThera induces B-cell depletion in about 70-80% of patients, but was associated with decreased serum immunoglobulins only in a minority of patients.

Localized candida infections as well as Herpes zoster were reported at a higher incidence in the MabThera-containing arm of randomised studies. Severe infections were reported in about 4% of patients treated with MabThera monotherapy. Higher frequencies of infections overall, including grade 3 or 4 infections, were observed during MabThera maintenance treatment up to 2 years when compared to observation.There was no cumulative toxicity in terms of infections reported over a 2-year treatment period. In addition, other serious viral infections either new, reactivated or exacerbated, some of which were fatal, have been reported with MabThera treatment. The majority of patients had received MabThera in combination with chemotherapy or as part of a haematopoetic stem cell transplant. Examples of these serious viral infections are infections caused by the herpes viruses (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus and Herpes Simplex Virus), JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) and hepatitis C virus. Cases of fatal PML that occurred after disease progression and retreatment have also been reported in clinical trials. Cases of hepatitis B reactivation, have been reported, the majority of which were in patients receiving MabThera in combination with cytotoxic chemotherapy. In patients with relapsed/refractory CLL, the incidence of grade 3/4 hepatitis B infection (reactivation and primary infection) was 2% in R-FC vs 0% FC. Progression of Kaposi's sarcoma has been observed in MabThera-exposed patients with pre-existing Kaposi's sarcoma. These cases occurred in non-approved indications and the majority of patients were HIV positive.

Haematologic adverse reactions
In clinical trials with MabThera monotherapy given for 4 weeks, haematological abnormalities occurred in a minority of patients and were usually mild and reversible. Severe (grade 3/4) neutropenia was reported in 4.2%, anaemia in 1.1% and thrombocytopenia in 1.7 % of the patients. During MabThera maintenance treatment for up to 2 years, leucopenia (5% vs. 2%, grade 3/4) and neutropenia (10% vs. 4 %, grade 3/4) were reported at a higher incidence when compared to observation. The incidence of thrombocytopenia was low (<1%, grade 3/4) and was not different between treatment arms. During the treatment course in studies with MabThera in combination with chemotherapy, grade 3/4 leucopenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% in previously untreated CLL), pancytopenia (R-FC 3% vs. FC 1% in previously untreated CLL) were usually reported with higher frequencies when compared to chemotherapy alone. However, the higher incidence of neutropenia in patients treated with MabThera and chemotherapy was not associated with a higher incidence of infections and infestations compared to patients treated with chemotherapy alone. Studies in previously untreated and relapsed/refractory CLL have established that in up to 25% of patients treated with R-FC neutropenia was prolonged (defined as neutrophil count remaining below $1x10^9$/L between day 24 and 42 after the last dose) or occurred with a late onset (defined as neutrophil count below $1x10^9$/L later than 42 days after last dose in patients with no previous prolonged neutropenia or who recovered prior to day 42) following treatment with MabThera plus FC. There were no differences reported for the incidence of anaemia. Some cases of late neutropenia

occurring more than four weeks after the last infusion of MabThera were reported. In the CLL first-line study, Binet stage C patients experienced more adverse events in the R-FC arm compared to the FC arm (R-FC 83% vs. FC 71%). In the relapsed/refractory CLL study grade 3/4 thrombocytopenia was reported in 11% of patients in the R-FC group compared to 9% of patients in the FC group.

In studies of MabThera in patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia, transient increases in serum IgM levels have been observed following treatment initiation, which may be associated with hyperviscosity and related symptoms. The transient IgM increase usually returned to at least baseline level within 4 months.

Cardiovascular adverse reactions
Cardiovascular reactions during clinical trials with MabThera monotherapy were reported in 18.8% of patients with the most frequently reported events being hypotension and hypertension. Cases of grade 3 or 4 arrhythmia (including ventricular and supraventricular tachycardia) and angina pectoris during infusion were reported. During maintenance treatment, the incidence of grade 3/4 cardiac disorders was comparable between patients treated with MabThera and observation. Cardiac events were reported as serious adverse events (including atrial fibrillation, myocardial infarction, left ventricular failure, myocardial ischaemia) in 3% of patients treated with MabThera compared to <1% on observation. In studies evaluating MabThera in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3 and 4 cardiac arrhythmias, predominantly supraventricular arrhythmias such as tachycardia and atrial flutter/fibrillation, was higher in the R-CHOP group (14 patients, 6.9%) as compared to the CHOP group (3 patients, 1.5%). All of these arrhythmias either occurred in the context of a MabThera infusion or were associated with predisposing conditions such as fever, infection, acute myocardial infarction or pre-existing respiratory and cardiovascular disease. No difference between the R-CHOP and CHOP group was observed in the incidence of other grade 3 and 4 cardiac events including heart failure, myocardial disease and manifestations of coronary artery disease. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 cardiac disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 3% FC) and in the relapsed/refractory study (4% R-FC, 4% FC).

Respiratory system
Cases of interstitial lung disease, some with fatal outcome have been reported.

Neurologic disorders
During the treatment period (induction treatment phase comprising of R-CHOP for at most eight cycles), four patients (2%) treated with R-CHOP, all with cardiovascular risk factors, experienced thromboembolic cerebrovascular accidents during the first treatment cycle. There was no difference between the treatment groups in the incidence of other thromboembolic events. In contrast, three patients (1.5%) had cerebrovascular events in the CHOP group, all of which occurred during the follow-up period. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 nervous system disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 4% FC) and in the relapsed/refractory study (3% R-FC, 3% FC).

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognized risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal perforation in some cases leading to death has been observed in patients receiving MabThera for treatment of non-Hodgkin lymphoma. In the majority of these cases, MabThera was administered with chemotherapy.

IgG levels
In the clinical trial evaluating MabThera maintenance treatment in relapsed/refractory follicular lymphoma, median IgG levels were below the lower limit of normal (LLN) (< 7 g/L) after induction

treatment in both the observation and the MabThera groups. In the observation group, the median IgG level subsequently increased to above the LLN, but remained constant in the MabThera group. The proportion of patients with IgG levels below the LLN was about 60% in the MabThera group throughout the 2 year treatment period, while it decreased in the observation group (36% after 2 years).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in paediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Patient subpopulations - MabThera monotherapy
Elderly patients (≥ 65 years):
The incidence of ADRs of all grades and grade 3 /4 ADR was similar in elderly patients compared to younger patients (<65 years).

Bulky disease
There was a higher incidence of grade 3/4 ADRs in patients with bulky disease than in patients without bulky disease (25.6 % vs. 15.4 %). The incidence of ADRs of any grade was similar in these two groups.

Re-treatment
The percentage of patients reporting ADRs upon re-treatment with further courses of MabThera was similar to the percentage of patients reporting ADRs upon initial exposure (any grade and grade 3/4 ADRs).

Patient subpopulations - MabThera combination therapy
Elderly patients (≥ 65 years)
The incidence of grade 3/4 blood and lymphatic adverse events was higher in elderly patients compared to younger patients (<65 years), with previously untreated or relapsed/refractory CLL.

Experience from rheumatoid arthritis

Summary of the safety profile

The overall safety profile of MabThera in rheumatoid arthritis is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance.

The safety profile of MabThera in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) is summarized in the sections below. In clinical trials more than 3100 patients received at least one treatment course and were followed for periods ranging from 6 months to over 5 years; approximately 2400 patients received two or more courses of treatment with over 1000 having received 5 or more courses. The safety information collected during post marketing experience reflects the expected adverse reaction profile as seen in clinical trials for MabThera (see section 4.4).

Patients received 2 x 1000 mg of MabThera separated by an interval of two weeks; in addition to methotrexate (10-25 mg/week). MabThera infusions were administered after an intravenous infusion of 100 mg methylprednisolone; patients also received treatment with oral prednisone for 15 days.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed in Table 2. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), and very rare (<1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

The most frequent adverse reactions considered due to receipt of MabThera were IRRs. The overall incidence of IRRs in clinical trials was 23% with the first infusion and decreased with subsequent infusions. Serious IRRs were uncommon (0.5% of patients) and were predominantly seen during the initial course. In addition to adverse reactions seen in RA clinical trials for MabThera, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (see section 4.4) and serum sickness-like reaction have been reported during post marketing experience.

Table 2 Summary of adverse drug reactions reported in clinical trials or during postmarketing surveillance occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving MabThera

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Infections and Infestations	upper respiratory tract infection, urinary tract infections	Bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reactivation of hepatitis B
Blood and lymphatic system disorders		neutropenia[1]		late neutropenia[2]	Serum sickness-like reaction
Cardiac disorders				Angina pectoris, atrial fibrillation, heart failure, myocardial infarction	Atrial flutter
Immune system disorders **General disorders and administration site conditions**	[3]Infusion related reactions (hypertension, nausea, rash, pyrexia, pruritus, urticaria, throat irritation, hot flush, hypotension, rhinitis, rigors, tachycardia, fatigue, oropharyngeal pain, peripheral oedema, erythema)		[3]Infusion related reactions (generalized oedema, bronchospasm, wheezing, laryngeal oedema, angioneurotic oedema, generalized pruritus, anaphylaxis, anaphylactoid reaction)		
Metabolism and nutritional disorders		hypercholesterolemia			
Nervous system disorders	headache	paraesthesia, migraine, dizziness, sciatica			
Skin and subcutaneous tissue disorders		alopecia			Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome), Stevens-Johnson syndrome[5]
Psychiatric disorders		depression, anxiety			

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Gastrointestinal disorders		Dyspepsia, diarrhoea, gastro-oesophageal reflux, mouth ulceration, upper abdominal pain			
Musculo skeletal disorders		arthralgia / musculoskeletal pain, osteoarthritis, bursitis			
Investigations	decreased IgM levels[4]	decreased IgG levels[4]			

[1] Frequency category derived from laboratory values collected as part of routine laboratory monitoring in clinical trials
[2] Frequency category derived from post-marketing data.
[3] Reactions occurring during or within 24 hours of infusion. See also infusion-related reactions below. IRRs may occur as a result of hypersensitivity and/or to the mechanism of action.
[4] Includes observations collected as part of routine laboratory monitoring.
[5] Includes fatal cases

Multiple courses
Multiple courses of treatment are associated with a similar ADR profile to that observed following first exposure. The rate of all ADRs following first MabThera exposure was highest during the first 6 months and declined thereafter. This is mostly accounted for by IRRs (most frequent during the first treatment course), RA exacerbation and infections, all of which were more frequent in the first 6 months of treatment.

Infusion-related reactions
The most frequent ADRs following receipt of MabThera in clinical studies were IRRs (refer to Table 2). Among the 3189 patients treated with MabThera, 1135 (36%) experienced at least one IRR with 733/3189 (23%) of patients experiencing an IRR following first infusion of the first exposure to MabThera. The incidence of IRRs declined with subsequent infusions. In clinical trials fewer than 1% (17/3189) of patients experienced a serious IRR. There were no CTC Grade 4 IRRs and no deaths due to IRRs in the clinical trials. The proportion of CTC Grade 3 events and of IRRs leading to withdrawal decreased by course and were rare from course 3 onwards. Premedication with intravenous glucocorticoid significantly reduced the incidence and severity of IRRs (see sections 4.2 and 4.4). Severe IRRs with fatal outcome have been reported in the post-marketing setting.

In a trial designed to evaluate the safety of a more rapid MabThera infusion in patients with rheumatoid arthritis, patients with moderate-to-severe active RA who did not experience a serious IRR during or within 24 hours of their first studied infusion were allowed to receive a 2-hour intravenous infusion of MabThera. Patients with a history of a serious infusion reaction to a biologic therapy for RA were excluded from entry. The incidence, types and severity of IRRs were consistent with that observed historically. No serious IRRs were observed.

Description of selected adverse reactions

Infections
The overall rate of infection was approximately 94 per 100 patient years in MabThera treated patients. The infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections and urinary tract infections. The incidence of infections that were serious or required IV antibiotics was approximately 4 per 100 patient years. The rate of serious infections did not show any significant increase following multiple courses of MabThera. Lower respiratory tract infections (including pneumonia) have been reported during clinical trials, at a similar incidence in the MabThera arms compared to control arms.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy with fatal outcome have been reported following use of MabThera for the treatment of autoimmune diseases. This includes rheumatoid arthritis and off-label autoimmune diseases, including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and vasculitis.

In patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving MabThera in combination with cytotoxic chemotherapy, cases of hepatitis B reactivation have been reported (see non-Hodgkin's lymphoma). Reactivation of hepatitis B infection has also been very rarely reported in RA patients receiving MabThera (see Section 4.4).

Cardiovascular adverse reactions
Serious cardiac reactions were reported at a rate of 1.3 per 100 patient years in the MabThera treated patients compared to 1.3 per 100 patient years in placebo treated patients. The proportions of patients experiencing cardiac reactions (all or serious) did not increase over multiple courses.

Neurologic events
Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Neutropenia
Events of neutropenia were observed with MabThera treatment, the majority of which were transient and mild or moderate in severity. Neutropenia can occur several months after the administration of MabThera (see section 4.4).

In placebo-controlled periods of clinical trials, 0.94% (13/1382) of MabThera treated patients and 0.27% (2/731) of placebo patients developed severe neutropenia.

Neutropenic events, including severe late onset and persistent neutropenia, have been rarely reported in the post-marketing setting, some of which were associated with fatal infections.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Laboratory abnormalities
Hypogammaglobulinaemia (IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in RA patients treated with MabThera. There was no increased rate in overall infections or serious infections after the development of low IgG or IgM (see section 4.4).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in paediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Experience from granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

In the clinical trial in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangitis, 99 patients were treated with MabThera (375 mg/m^2, once weekly for 4 weeks) and glucocorticoids (*see section 5.1).*

Tabulated list of adverse reactions

The ADRs listed in Table 3 were all adverse events which occurred at an incidence of ≥ 5% in the MabThera group.

Table 3 Adverse drug reactions occurring at 6-months in ≥ 5% of patients receiving MabThera, and at a higher frequency than the comparator group, in the pivotal clinical study.

Body system **Adverse event**	**Rituximab** **(n=99)**
Blood and lymphatic system disorders	
Thrombocytopenia	7%
Gastrointestinal disorders	
Diarrhoea	18%
Dyspepsia	6%
Constipation	5%
General disorders and administration site conditions	
Peripheral oedema	16%
Immune system disorders	
Cytokine release syndrome	5%
Infections and infestations	
Urinary tract infection	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasopharyngitis	5%
Investigations	
Decreased haemoglobin	6%
Metabolism and nutrition disorders	
Hyperkalaemia	5%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Muscle spasms	18%
Arthralgia	15%
Back pain	10%
Muscle weakness	5%
Musculoskeletal pain	5%
Pain in extremities	5%
Nervous system disorders	
Dizziness	10%
Tremor	10%
Psychiatric disorders	
Insomnia	14%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	12%
Dyspnoea	11%
Epistaxis	11%
Nasal congestion	6%

Body system Adverse event	Rituximab (n=99)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Acne	7%
Vascular disorders	
Hypertension	12%
Flushing	5%

Selected adverse drug reactions

Infusion related reactions
IRRs in the GPA and MPA clinical trial were defined as any adverse event occurring within 24 hours of an infusion and considered to be infusion-related by investigators in the safety population. Ninety nine patients were treated with MabThera and 12% experienced at least one IRR. All IRRs were CTC Grade 1 or 2. The most common IRRs included cytokine release syndrome, flushing, throat irritation, and tremor. MabThera was given in combination with intravenous glucocorticoids which may reduce the incidence and severity of these events.

Infections
In the 99 MabThera patients, the overall rate of infection was approximately 237 per 100 patient years (95% CI 197 - 285) at the 6-month primary endpoint. Infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections, herpes zoster and urinary tract infections. The rate of serious infections was approximately 25 per 100 patient years. The most frequently reported serious infection in the MabThera group was pneumonia at a frequency of 4%.

Malignancies
The incidence of malignancy in MabThera treated patients in the granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis clinical study was 2.00 per 100 patient years at the study common closing date (when the final patient had completed the follow-up period). On the basis of standardized incidence ratios, the incidence of malignancies appears to be similar to that previously reported in patients with ANCA-associated vasculitis.

Cardiovascular adverse reactions
Cardiac events occurred at a rate of approximately 273 per 100 patient years (95% CI 149-470) at the 6-month primary endpoint. The rate of serious cardiac events was 2.1 per 100 patient years (95% CI 3 -15). The most frequently reported events were tachycardia (4%) and atrial fibrillation (3%) (see Section 4.4).

Neurologic events
Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported in autoimmune conditions. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Hepatitis-B reactivation
A small number of cases of hepatitis-B reactivation, some with fatal outcome, have been reported in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients receiving MabThera in the postmarketing setting.

Hypogammaglobulinaemia
Hypogammaglobulinaemia (IgA, IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients treated with MabThera. At 6 months, in the active-controlled, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial, in the MabThera group, 27%, 58% and 51% of patients with normal immunoglobulin levels at baseline, had

low IgA, IgG and IgM levels, respectively compared to 25%, 50% and 46% in the cyclophosphamide group. There was no increased rate in overall infections or serious infections in patients with low IgA, IgG or IgM.

Neutropenia
In the active-controlled, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial of MabThera in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, 24% of patients in the MabThera group (single course) and 23% of patients in the cyclophosphamide group developed CTC grade 3 or greater neutropenia. Neutropenia was not associated with an observed increase in serious infection in MabThera-treated patients. The effect of multiple MabThera courses on the development of neutropenia in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients has not been studied in clinical trials.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Limited experience with doses higher than the approved dose of intravenous MabThera formulation is available from clinical trials in humans. The highest intravenous dose of MabThera tested in humans to date is 5000 mg (2250 mg/m^2), tested in a dose escalation study in patients with CLL. No additional safety signals were identified.

Patients who experience overdose should have immediate interruption of their infusion and be closely monitored.

In the postmarketing setting five cases of MabThera overdose have been reported. Three cases had no reported adverse event. The two adverse events that were reported were flu-like symptoms, with a dose of 1.8 g of rituximab and fatal respiratory failure, with a dose of 2 g of rituximab.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01X C02

Rituximab binds specifically to the transmembrane antigen, CD20, a non-glycosylated phosphoprotein, located on pre-B and mature B lymphocytes. The antigen is expressed on >95 % of all B cell non-Hodgkin's lymphomas.

CD20 is found on both normal and malignant B cells, but not on haematopoietic stem cells, pro-B cells, normal plasma cells or other normal tissue. This antigen does not internalise upon antibody binding and is not shed from the cell surface. CD20 does not circulate in the plasma as a free antigen and, thus, does not compete for antibody binding.

The Fab domain of rituximab binds to the CD20 antigen on B lymphocytes and the Fc domain can recruit immune effector functions to mediate B cell lysis. Possible mechanisms of effector-mediated cell lysis include complement-dependent cytotoxicity (CDC) resulting from C1q binding, and

antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mediated by one or more of the Fcγ receptors on the surface of granulocytes, macrophages and NK cells. Rituximab binding to CD 20 antigen on B lymphocytes has also been demonstrated to induce cell death via apoptosis.

Peripheral B cell counts declined below normal following completion of the first dose of MabThera. In patients treated for haematological malignancies, B cell recovery began within 6 months of treatment and generally returned to normal levels within 12 months after completion of therapy, although in some patients this may take longer (up to a median recovery time of 23 months post-induction therapy). In rheumatoid arthritis patients, immediate depletion of B cells in the peripheral blood was observed following two infusions of 1000 mg MabThera separated by a 14 day interval. Peripheral blood B cell counts begin to increase from week 24 and evidence for repopulation is observed in the majority of patients by week 40, whether MabThera was administered as monotherapy or in combination with methotrexate. A small proportion of patients had prolonged peripheral B cell depletion lasting 2 years or more after their last dose of MabThera. In patients with granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis, the number of peripheral blood B cells decreased to <10 cells/μL after two weekly infusions of rituximab 375 mg/m^2, and remained at that level in most patients up to the 6 month timepoint. The majority of patients (81%) showed signs of B cell return, with counts >10 cells/μL by month 12, increasing to 87% of patients by month 18.

Clinical experience in Non-Hodgkin's lymphoma and in chronic lymphocytic leukaemia

Follicular lymphoma

Monotherapy

Initial treatment, weekly for 4 doses
In the pivotal trial, 166 patients with relapsed or chemoresistant low-grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as an intravenous infusion once weekly for four weeks. The overall response rate (ORR) in the intent-to-treat (ITT) population was 48 % (CI_{95} % 41 % - 56 %) with a 6 % complete response (CR) and a 42 % partial response (PR) rate. The projected median time to progression (TTP) for responding patients was 13.0 months. In a subgroup analysis, the ORR was higher in patients with IWF B, C, and D histological subtypes as compared to IWF A subtype (58 % vs. 12 %), higher in patients whose largest lesion was < 5 cm vs. > 7 cm in greatest diameter (53 % vs. 38 %), and higher in patients with chemosensitive relapse as compared to chemoresistant (defined as duration of response < 3 months) relapse (50 % vs. 22 %). ORR in patients previously treated with autologous bone marrow transplant (ABMT) was 78 % versus 43 % in patients with no ABMT. Neither age, sex, lymphoma grade, initial diagnosis, presence or absence of bulky disease, normal or high LDH nor presence of extranodal disease had a statistically significant effect (Fisher's exact test) on response to MabThera. A statistically significant correlation was noted between response rates and bone marrow involvement. 40 % of patients with bone marrow involvement responded compared to 59 % of patients with no bone marrow involvement (p=0.0186). This finding was not supported by a stepwise logistic regression analysis in which the following factors were identified as prognostic factors: histological type, bcl-2 positivity at baseline, resistance to last chemotherapy and bulky disease.

Initial treatment, weekly for 8 doses
In a multi-centre, single-arm trial, 37 patients with relapsed or chemoresistant, low grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for eight doses. The ORR was 57 % (95% Confidence interval (CI); 41% – 73%; CR 14 %, PR 43%) with a projected median TTP for responding patients of 19.4 months (range 5.3 to 38.9 months).

Initial treatment, bulky disease, weekly for 4 doses
In pooled data from three trials, 39 patients with relapsed or chemoresistant, bulky disease (single lesion ≥ 10 cm in diameter), low grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m2 of MabThera as intravenous infusion weekly for four doses. The ORR was 36 % (CI_{95} % 21 % – 51 %; CR 3 %, PR 33 %) with a median TTP for responding patients of 9.6 months (range 4.5 to 26.8 months).

Re-treatment, weekly for 4 doses
In a multi-centre, single-arm trial, 58 patients with relapsed or chemoresistant low grade or follicular B cell NHL, who had achieved an objective clinical response to a prior course of MabThera, were re-treated with 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for four doses. Three of the patients had received two courses of MabThera before enrolment and thus were given a third course in the study. Two patients were re-treated twice in the study. For the 60 re-treatments on study, the ORR was 38 % (CI_{95} % 26 % – 51 %; 10 % CR, 28 % PR) with a projected median TTP for responding patients of 17.8 months (range 5.4 – 26.6). This compares favourably with the TTP achieved after the prior course of MabThera (12.4 months).

Initial treatment, in combination with chemotherapy

In an open-label randomised trial, a total of 322 previously untreated patients with follicular lymphoma were randomised to receive either CVP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1 -5) every 3 weeks for 8 cycles or MabThera 375 mg/m^2 in combination with CVP (R-CVP). MabThera was administered on the first day of each treatment cycle. A total of 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) received therapy and were analysed for efficacy. The median follow up of patients was 53 months. R-CVP led to a significant benefit over CVP for the primary endpoint, time to treatment failure (27 months vs. 6.6 months, $p < 0.0001$, log-rank test). The proportion of patients with a tumour response (CR, CRu, PR) was significantly higher ($p< 0.0001$ Chi-Square test) in the R-CVP group (80.9 %) than the CVP group (57.2 %). Treatment with R-CVP significantly prolonged the time to disease progression or death compared to CVP, 33.6 months and 14.7 months, respectively ($p < 0.0001$, log-rank test). The median duration of response was 37.7 months in the R-CVP group and was 13.5 months in the CVP group ($p < 0.0001$, log-rank test).

The difference between the treatment groups with respect to overall survival showed a significant clinical difference ($p=0.029$, log-rank test stratified by centre): survival rates at 53 months were 80.9 % for patients in the R-CVP group compared to 71.1 % for patients in the CVP group.

Results from three other randomised trials using MabThera in combination with chemotherapy regimen other than CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon-α) have also demonstrated significant improvements in response rates, time-dependent parameters as well as in overall survival. Key results from all four studies are summarized in table 4.

Table 4 Summary of key results from four phase III randomised studies evaluating the benefit of MabThera with different chemotherapy regimens in follicular lymphoma

Study	Treatment, N	Median FU, months	ORR, %	CR, %	Median TTF/PFS/ EFS mo	OS rates, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14.7 33.6 P<0.0001	53-months 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2.6 years Not reached p < 0.001	18-months 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28.8 Not reached p < 0.0001	48-months 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Not reached p < 0.0001	42-months 84 91 p = 0.029

EFS – Event Free Survival
TTP – Time to progression or death
PFS – Progression-Free Survival
TTF – Time to Treatment Failure
OS rates – survival rates at the time of the analyses

Maintenance therapy

Previously untreated follicular lymphoma
In a prospective, open label, international, multi-centre, phase III trial 1193 patients with previously untreated advanced follicular lymphoma received induction therapy with R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) or R-FCM (n=44), according to the investigators' choice. A total of 1078 patients responded to induction therapy, of which 1018 were randomised to MabThera maintenance therapy (n=505) or observation (n=513). The two treatment groups were well balanced with regards to baseline characteristics and disease status. MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 2 months until disease progression or for a maximum period of two years.

After a median observation time of 25 months from randomization, maintenance therapy with MabThera resulted in a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint of investigator assessed progression-free survival (PFS) as compared to observation in patients with previously untreated follicular lymphoma (Table 5).

Significant benefit from maintenance treatment with MabThera was also seen for the secondary endpoints event-free survival (EFS), time to next anti-lymphoma treatment (TNLT) time to next chemotherapy (TNCT) and overall response rate (ORR) (Table 5). The results of the primary analysis were confirmed with longer follow-up (median observation time: 48 months and 73 months), and have been added to Table 5 to show the comparison between the 25 and 48 and 73 month follow up periods.

Table 5 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation after 73 months median observation time (compared with results of primary analysis based on 25 months median observation time, and updated analysis based on 48 months median observation time)

	Observation N=513	**MabThera N=505**	**Log-rank P value**	**Risk reduction**
Primary efficacy				
PFS (median)	48.5 months [*48.4 months*] (NR)	NR [*NR*] (NR)	<0.0001 [*<0.0001*] (<0.0001)	42% [*45%*] (50%)
Secondary efficacy				
EFS (median)	48.4 months [*47.6 months*] (37.8 months)	NR [*NR*] (NR)	<0.0001 [*< 0.0001*] (< 0.0001)	39% [*42%*] (46%)
OS (median)	NR [*NR*] (NR)	NR [*NR*] (NR)	0.8959 [*0.9298*] (0.7246)	-2% [*-2%*] (11%)
TNLT (median)	71.0 months [*60.2 months*] (NR)	NR [*NR*] (NR)	<0.0001 [*<0.0001*] (0.0003)	37% [*39%*] (39%)
TNCT (median)	85.1 months [*NR*] (NR)	NR [*NR*] (NR)	0.0006 [*0.0006*] (0.0011)	30% [*34%*] (40%)
ORR*	60.7% [*60.7%*] (55.0%)	79.0% [*79.0%*] (74.0%)	<0.0001# [*<0.0001#*] (< 0.0001)	OR=2.43 [*OR=2.43*] (OR =2.33)
Complete response (CR/CRu) rate*	52.7% [*52.7%*] (47.7%)	66.8% [*72.2%*] (66.8%)	<0.0001 [*<0.0001*] (< 0.0001)	OR=2.34 [*OR=2.34*] [(OR = 2.21)

*At end of maintenance/observation; # p values from chi-squared test
Main values correspond to 73 months median observation time, italicized values in brackets correspond to 48 months median observation time, and values in parentheses correspond to 25 months median observation time (primary analysis). PFS: progression-free survival; EFS: event-free survival; OS: overall survival; TNLT: time to next anti-lymphoma treatment; TNCT: time to next chemotherapy treatment; ORR: overall response rate; NR: not reached at time of clinical cut-off, OR: odds ratio.

MabThera maintenance treatment provided consistent benefit in all predefined subgroups tested: gender (male, female), age (<60 years, >= 60 years), FLIPI score (<=1, 2 or >= 3), induction therapy (R-CHOP, R-CVP or R-FCM) and regardless of the quality of response to induction treatment (CR,CRu or PR). Exploratory analyses of the benefit of maintenance treatment showed a less pronounced effect in elderly patients (> 70 years of age), however sample sizes were small.

Relapsed/Refractory follicular lymphoma

In a prospective, open label, international, multi-centre, phase III trial, 465 patients with relapsed/refractory follicular lymphoma were randomised in a first step to induction therapy with either CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) or MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). The two treatment groups were well balanced with regard to baseline characteristics and disease status. A total of 334 patients achieving a complete or partial remission following induction therapy were randomised in a second step to MabThera maintenance therapy (n=167) or observation (n=167). MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 3 months until disease progression or for a maximum period of two years.

The final efficacy analysis included all patients randomised to both parts of the study. After a median observation time of 31 months for patients randomised to the induction phase, R-CHOP significantly

improved the outcome of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma when compared to CHOP (see Table 6).

Table 6 Induction phase: overview of efficacy results for CHOP vs. R-CHOP (31 months median observation time)

	CHOP	R-CHOP	p-value	Risk Reduction[1)]
Primary efficacy				
ORR[2)]	74 %	87 %	0.0003	Na
CR[2)]	16 %	29 %	0.0005	Na
PR[2)]	58 %	58 %	0.9449	Na

[1)] Estimates were calculated by hazard ratios
[2)] Last tumour response as assessed by the investigator. The "primary" statistical test for "response" was the trend test of CR versus PR versus non-response ($p < 0.0001$)
Abbreviations: NA, not available; ORR: overall response rate; CR: complete response; PR: partial response

For patients randomised to the maintenance phase of the trial, the median observation time was 28 months from maintenance randomisation. Maintenance treatment with MabThera led to a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint, PFS, (time from maintenance randomisation to relapse, disease progression or death) when compared to observation alone ($p< 0.0001$ log-rank test).The median PFS was 42.2 months in the MabThera maintenance arm compared to 14.3 months in the observation arm. Using a cox regression analysis, the risk of experiencing progressive disease or death was reduced by 61 % with MabThera maintenance treatment when compared to observation (95 % CI; 45 %-72 %). Kaplan-Meier estimated progression-free rates at 12 months were 78 % in the MabThera maintenance group vs. 57 % in the observation group. An analysis of overall survival confirmed the significant benefit of MabThera maintenance over observation ($p=0.0039$ log-rank test). MabThera maintenance treatment reduced the risk of death by 56 % (95 % CI; 22 %-75 %).

Table 7 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation (28 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	Observation (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	14.3	42.2	< 0.0001	61 %
Overall survival	NR	NR	0.0039	56 %
Time to new lymphoma treatment	20.1	38.8	< 0.0001	50 %
Disease-free survival[a]	16.5	53.7	0.0003	67 %
Subgroup analysis PFS				
CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71 %
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46 %
CR	14.3	52.8	0.0008	64 %
PR	14.3	37.8	< 0.0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56 %

NR: not reached; [a]: only applicable to patients achieving a CR

The benefit of MabThera maintenance treatment was confirmed in all subgroups analysed, regardless of induction regimen (CHOP or R-CHOP) or quality of response to induction treatment (CR or PR) (table 7). MabThera maintenance treatment significantly prolonged median PFS in patients responding to CHOP induction therapy (median PFS 37.5 months vs. 11.6 months, $p< 0.0001$) as well as in those

responding to R-CHOP induction (median PFS 51.9 months vs. 22.1 months, p=0.0071). Although subgroups were small, MabThera maintenance treatment provided a significant benefit in terms of overall survival for both patients responding to CHOP and patients responding to R-CHOP, although longer follow-up is required to confirm this observation.

Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma

In a randomised, open-label trial, a total of 399 previously untreated elderly patients (age 60 to 80 years) with diffuse large B cell lymphoma received standard CHOP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1-5) every 3 weeks for eight cycles, or MabThera 375 mg/m^2 plus CHOP (R-CHOP). MabThera was administered on the first day of the treatment cycle.

The final efficacy analysis included all randomised patients (197 CHOP, 202 R-CHOP), and had a median follow-up duration of approximately 31 months. The two treatment groups were well balanced in baseline disease characteristics and disease status. The final analysis confirmed that R-CHOP treatment was associated with a clinically relevant and statistically significant improvement in the duration of event-free survival (the primary efficacy parameter; where events were death, relapse or progression of lymphoma, or institution of a new anti-lymphoma treatment) (p = 0.0001). Kaplan Meier estimates of the median duration of event-free survival were 35 months in the R-CHOP arm compared to 13 months in the CHOP arm, representing a risk reduction of 41 %. At 24 months, estimates for overall survival were 68.2 % in the R-CHOP arm compared to 57.4 % in the CHOP arm. A subsequent analysis of the duration of overall survival, carried out with a median follow-up duration of 60 months, confirmed the benefit of R-CHOP over CHOP treatment (p=0.0071), representing a risk reduction of 32 %.

The analysis of all secondary parameters (response rates, progression-free survival, disease-free survival, duration of response) verified the treatment effect of R-CHOP compared to CHOP. The complete response rate after cycle 8 was 76.2 % in the R-CHOP group and 62.4 % in the CHOP group (p=0.0028). The risk of disease progression was reduced by 46 % and the risk of relapse by 51 %. In all patients subgroups (gender, age, age adjusted IPI, Ann Arbor stage, ECOG, β2 microglobulin, LDH, albumin, B symptoms, bulky disease, extranodal sites, bone marrow involvement), the risk ratios for event-free survival and overall survival (R-CHOP compared with CHOP) were less than 0.83 and 0.95 respectively. R-CHOP was associated with improvements in outcome for both high- and low-risk patients according to age adjusted IPI.

Clinical laboratory findings

Of 67 patients evaluated for human anti-mouse antibody (HAMA), no responses were noted. Of 356 patients evaluated for HACA, 1.1 % (4 patients) were positive.

Chronic lymphocytic leukaemia

In two open-label randomised trials, a total of 817 previously untreated patients and 552 patients with relapsed/refractory CLL were randomised to receive either FC chemotherapy (fludarabine 25 mg/m^2, cyclophosphamide 250 mg/m^2, days 1-3) every 4 weeks for 6 cycles or MabThera in combination with FC (R-FC). MabThera was administered at a dosage of 375 mg/m^2 during the first cycle one day prior to chemotherapy and at a dosage of 500 mg/m^2 on day 1 of each subsequent treatment cycle. Patients were excluded from the study in relapsed/refractory CLL if they had previously been treated with monoclonal antibodies or if they were refractory (defined as failure to achieve a partial remission for at least 6 months) to fludarabine or any nucleoside analogue. A total of 810 patients (403 R-FC, 407 FC) for the first-line study (Table 8a and Table 8b) and 552 patients (276 R-FC, 276 FC) for the relapsed/refractory study (Table 9) were analysed for efficacy.

In the first-line study, after a median observation time of 48.1 months, the median PFS was 55 months in the R-FC group and 33 months in the FC group (p < 0.0001, log-rank test). The analysis of overall survival showed a significant benefit of R-FC treatment over FC chemotherapy alone (p = 0.0319,

log-rank test) (Table 8a). The benefit in terms of PFS was consistently observed in most patient subgroups analysed according to disease risk at baseline (i.e. Binet stages A-C) (Table 8b).

Table 8a First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia Overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone - 48.1 months median observation time

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Overall survival	NR	NR	0.0319	27%
Event free survival	31.3	51.8	<0.0001	44%
Response rate (CR, nPR, or PR)	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
CR rates	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
Duration of response*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Disease free survival (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Time to new treatment	47.2	69.7	<0.0001	42%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test. NR: not reached; n.a.: not applicable
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR
**: only applicable to patients achieving a CR

Table 8b First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia Hazard ratios of progression-free survival according to Binet stage (ITT) – 48.1 months median observation time

Progression-free survival (PFS)	Number of patients		Hazard Ratio (95% CI)	p-value (Wald test, not adjusted)
	FC	R-FC		
Binet stage A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stage B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stage C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Confidence Interval

In the relapsed/refractory study, the median progression-free survival (primary endpoint) was 30.6 months in the R-FC group and 20.6 months in the FC group (p=0.0002, log-rank test). The benefit in terms of PFS was observed in almost all patient subgroups analysed according to disease risk at baseline. A slight but not significant improvement in overall survival was reported in the R-FC compared to the FC arm.

Table 9 Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia - overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone (25.3 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35%
Overall survival	51.9	NR	0.2874	17%
Event free survival	19.3	28.7	0.0002	36%
Response rate (CR, nPR, or PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
CR rates	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Duration of response *	27.6	39.6	0.0252	31%
Disease free survival (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Time to new CLL treatment	34.2	NR	0.0024	35%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test.
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR; NR: not reached n.a. not applicable
**: only applicable to patients achieving a CR;

Results from other supportive studies using MabThera in combination with other chemotherapy regimens (including CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine and cladribine) for the treatment of previously untreated and/or relapsed/refractory CLL patients have also demonstrated high overall response rates with benefit in terms of PFS rates, albeit with modestly higher toxicity (especially myelotoxicity). These studies support the use of MabThera with any chemotherapy.
Data in approximately 180 patients pre-treated with MabThera have demonstrated clinical benefit (including CR) and are supportive for MabThera re-treatment.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabThera in all subsets of the paediatric population with follicular lymphoma and CLL. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of MabThera in alleviating the symptoms and signs of rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors was demonstrated in a pivotal randomised, controlled, double-blind, multicenter trial (Trial 1).

Trial 1 evaluated 517 patients that had experienced an inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies. Eligible patients had active rheumatoid arthritis, diagnosed according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR). MabThera was administered as two IV infusions separated by an interval of 15 days. Patients received 2 x 1000 mg intravenous infusions of MabThera or placebo in combination with MTX. All patients received concomitant 60 mg oral prednisone on days 2-7 and 30 mg on days 8-14 following the first infusion. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24. Patients were followed beyond week 24 for long term endpoints, including radiographic assessment at 56 weeks and at 104 weeks. During this time, 81% of patients, from the original placebo group received MabThera between weeks 24 and 56, under an open label extension study protocol.

Trials of MabThera in patients with early arthritis (patients without prior methotrexate treatment and patients with an inadequate response to methotrexate, but not yet treated with TNF-alpha inhibitors) have met their primary endpoints. MabThera is not indicated for these patients, since the safety data about long-term MabThera treatment are insufficient, in particular concerning the risk of development of malignancies and PML.

Disease activity outcomes
MabThera in combination with methotrexate significantly increased the proportion of patients achieving at least a 20 % improvement in ACR score compared with patients treated with methotrexate alone (Table 10). Across all development studies the treatment benefit was similar in patients independent of age, gender, body surface area, race, number of prior treatments or disease status.

Clinically and statistically significant improvement was also noted on all individual components of the ACR response (tender and swollen joint counts, patient and physician global assessment, disability index scores (HAQ), pain assessment and C-Reactive Proteins (mg/dL).

Table 10 Clinical response outcomes at primary endpoint in Trial 1(ITT population)

	Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Trial 1		N= 201	N= 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18%) 11 (5%) 3 (1%)	153 (51%)*** 80 (27%)*** 37 (12%)***
	EULAR Response (Good/Moderate)	44 (22%)	193 (65%)***
	Mean Change in DAS	-0.34	-1.83***

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo + MTX at the primary timepoint: ***$p \leq 0.0001$

Patients treated with MabThera in combination with methotrexate had a significantly greater reduction in disease activity score (DAS28) than patients treated with methotrexate alone (Table 9). Similarly, a good to moderate European League Against Rheumatism (EULAR) response was achieved by significantly more MabThera treated patients treated with MabThera and methotrexate compared to patients treated with methotrexate alone (Table 10).

Radiographic response
Structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score.

In Trial 1, conducted in patients with inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies, receiving MabThera in combination with methotrexate demonstrated significantly less radiographic progression than patients originally receiving methotrexate alone at 56 weeks. Of the patients originally receiving methotrexate alone, 81 % received MabThera either as rescue between weeks 16-24 or in the extension trial, before week 56. A higher proportion of patients receiving the original MabThera/MTX treatment also had no erosive progression over 56 weeks (Table 11).

Table 11 Radiographic outcomes at 1 year (mITT population)

	Placebo+MTX	MabThera+MTX 2 × 1000 mg
Trial 1	(n = 184)	(n = 273)
Mean change from baseline:		
Modified total sharp score	2.30	1.01*
Erosion score	1.32	0.60*
Joint space narrowing score	0.98	0.41**
Proportion of patients with no radiographic change	46%	53%, NS
Proportion of patients with no erosive change	52%	60%, NS

150 patients originally randomised to placebo + MTX in Trial 1 received at least one course of RTX + MTX by one year
* p <0.05, ** p < 0.001. Abbreviation: NS, non significant

Inhibition of the rate of progressive joint damage was also observed long term. Radiographic analysis at 2 years in Trial 1 demonstrated significantly reduced progression of structural joint damage in patients receiving MabThera in combination with methotrexate compared to methotrexate alone as well as a significantly higher proportion of patients with no progression of joint damage over the 2 year period.

Physical function and quality of life outcomes
Significant reductions in disability index (HAQ-DI) and fatigue (FACIT-Fatigue) scores were observed in patients treated with MabThera compared to patients treated with methotrexate alone. The proportions of MabThera treated patients showing a minimal clinically important difference (MCID) in HAQ-DI (defined as an individual total score decrease of >0.22) was also higher than among patients receiving methotrexate alone (Table 12).

Significant improvement in health related quality of life was also demonstrated with significant improvement in both the physical health score (PHS) and mental health score (MHS) of the SF-36. Further, a significantly higher proportion of patients achieved MCIDs for these scores (Table 12).

Table 12 Physical Function and Quality of Life outcomes at week 24 in Trial 1

Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX *(2 x 1000 mg)*
	n=201	n=298
Mean change in HAQ-DI	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Mean change in FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
Mean Change in SF-36 PHS	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Mean change in SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo at the primary time point: * p < 0.05, **p < 0.001 ***p ≤ 0.0001
MCID HAQ-DI ≥0.22, MCID SF-36 PHS >5.42, MCID SF-36 MHS >6.33

Efficacy in autoantibody (RF and or anti-CCP) seropositive patients
Patients seropositive to Rheumatoid Factor (RF) and/or anti- Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) who were treated with MabThera in combination with methotrexate showed an enhanced response compared to patients negative to both.

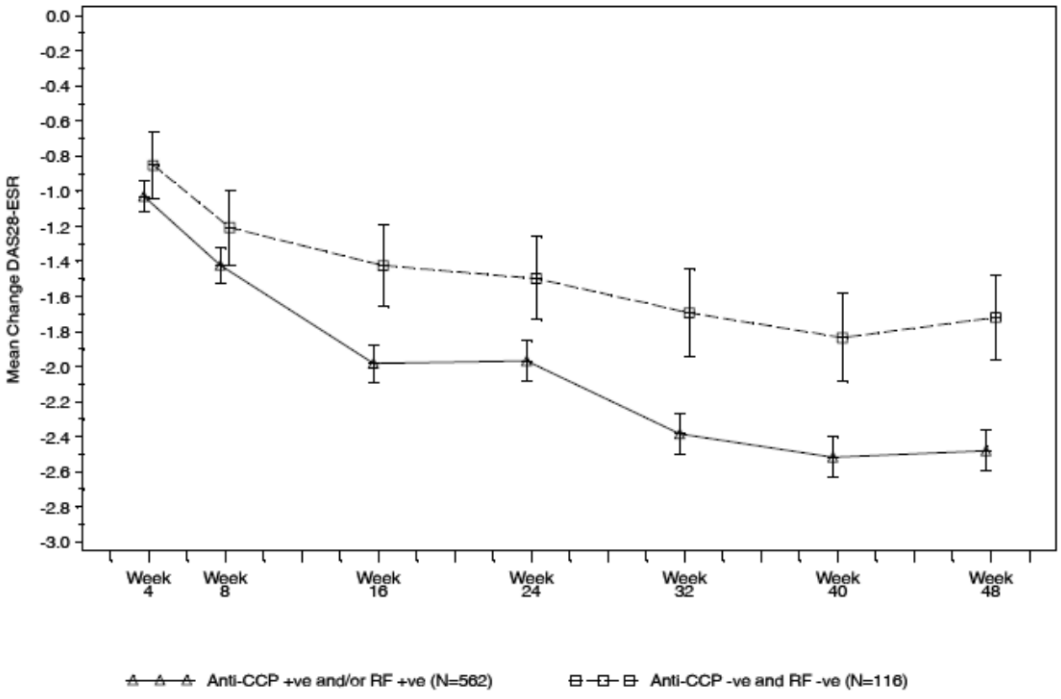
Efficacy outcomes in MabThera treated patients were analysed based on autoantibody status prior to commencing treatment. At Week 24, patients who were seropositive to RF and/or anti-CCP at baseline had a significantly increased probability of achieving ACR20 and 50 responses compared to seronegative patients (p=0.0312 and p=0.0096) (Table 13). These findings were replicated at Week 48, where autoantibody seropositivity also significantly increased the probability of achieving ACR70. At week 48 seropositive patients were 2-3 times more likely to achieve ACR responses compared to seronegative patients. Seropositive patients also had a significantly greater decrease in DAS28-ESR compared to seronegative patients (Figure 1).

Table 13 Summary of efficacy by baseline autoantibody status

	Week 24		Week 48	
	Seropositive (n=514)	**Seronegative (n=106)**	**Seropositive (n=506)**	**Seronegative (n=101)**
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71. 1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR response (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Mean change DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

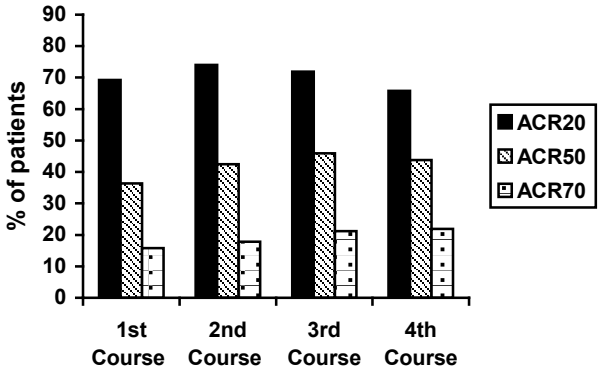
Significance levels were defined as * *p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001.*

Figure 1: Change from baseline of DAS28-ESR by baseline autoantibody status



Long-term efficacy with multiple course therapy
Treatment with MabThera in combination with methotrexate over multiple courses resulted in sustained improvements in the clinical signs and symptoms of RA, as indicated by ACR, DAS28-ESR and EULAR responses which was evident in all patient populations studied (Figure 2). Sustained improvement in physical function as indicated by the HAQ-DI score and the proportion of patients achieving MCID for HAQ-DI were observed.

Figure 2: ACR responses for 4 treatment courses (24 weeks after each course (within patient, within visit) in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors (n=146)



Clinical laboratory finding

A total of 392/3095 (12.7%) patients with rheumatoid arthritis tested positive for HACA in clinical studies following therapy with MabThera. The emergence of HACA was not associated with clinical deterioration or with an increased risk of reactions to subsequent infusions in the majority of patients. The presence of HACA may be associated with worsening of infusion or allergic reactions after the second infusion of subsequent courses.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabThera in all subsets of the paediatric population with autoimmune arthritis. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis

A total of 197 patients aged 15 years or older with severely, active granulomatosis with polyangiitis (75%) and microscopic polyangiitis (24%) were enrolled and treated in an active-comparator, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial.

Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either oral cyclophosphamide daily (2mg/kg/day) for 3-6 months or MabThera (375 mg/m^2) once weekly for 4 weeks. All patients in the cyclophosphamide arm received azathioprine maintenance therapy in during follow-up. Patients in both arms received 1000mg of pulse intravenous (IV) methylprednisolone (or another equivalent-dose glucocorticoid) per day for 1 to 3 days, followed by oral prednisone (1 mg/kg/day, not exceeding 80 mg/day). Prednisone tapering was to be completed by 6 months from the start of trial treatment.

The primary outcome measure was achievement of complete remission at 6 months defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis (BVAS/WG) of 0, and off glucocorticoid therapy. The prespecified non-inferiority margin for the treatment difference was 20%. The trial demonstrated non-inferiority of MabThera to cyclophosphamide for complete remission (CR) at 6 months (Table 14).

Efficacy was observed both for patients with newly diagnosed disease and for patients with relapsing disease (Table 15).

Table 14 Percentage of patients who cchieved complete remission at 6 months (Intent-to-treat population*)

	MabThera (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Treatment Difference (MabThera-Cyclophosphamide)
Rate	63.6%	53.1%	10.6% 95.1%[b] CI (−3.2%, 24.3%) [a]

– CI = confidence interval.
– * Worst case imputation
[a] Non-inferiority was demonstrated since the lower bound (– 3.2%) was higher than the pre-determined non-inferiority margin (– 20%).
[b] The 95.1% confidence level reflects an additional 0.001 alpha to account for an interim efficacy analysis.

Table 15 Complete remission at 6-months by disease status

	MabThera	Cyclophosphamide	Difference (CI 95%)
All patients **Newly diagnosed** **Relapsing**	n=99 n=48 n=51	n=98 n=48 n=50	
Complete remission			
All Patients	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Newly diagnosed	60.4%	64.6%	− 4.2% (− 23.6, 15.3)
Relapsing	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

Worst case imputation is applied for patients with missing data

Complete remission at 12 and 18 months
In the MabThera group, 48% of patients achieved CR at 12 months, and 39% of patients achieved CR at 18 months. In patients treated with cyclophosphamide (followed by azathioprine for maintenance of complete remission), 39% of patients achieved CR at 12 months, and 33% of patients achieved CR at 18 months. From month 12 to month 18, 8 relapses were observed in the MabThera group compared with four in the cyclophosphamide group.

Retreatment with MabThera
Based upon investigator judgment, 15 patients received a second course of MabThera therapy for treatment of relapse of disease activity which occurred between 6 and 18 months after the first course of MabThera. The limited data from the present trial preclude any conclusions regarding the efficacy of subsequent courses of MabThera in patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis.

Continued immunosuppressive therapy may be especially appropriate in patients at risk for relapses (i.e. with history of earlier relapses and granulomatosis with polyangiitis, or patients with reconstitution of B-lymphocytes in addition to PR3-ANCA at monitoring). When remission with MabThera has been achieved, continued immunosuppressive therapy may be considered to prevent relapse. The efficacy and safety of MabThera in maintenance therapy has not been established.

Laboratory evaluations
A total of 23/99 (23%) MabThera-treated patients in the trial tested positive for HACA by 18 months. None of the 99 MabThera-treated patients were HACA positive at screening. The clinical relevance of HACA formation in MabThera-treated patients is unclear.

5.2 Pharmacokinetic properties

Non-Hodgkin's lymphoma

Based on a population pharmacokinetic analysis in 298 NHL patients who received single or multiple infusions of MabThera as a single agent or in combination with CHOP therapy (applied MabThera doses ranged from 100 to 500 mg/m^2), the typical population estimates of nonspecific clearance (CL_1), specific clearance (CL_2) likely contributed by B cells or tumour burden, and central compartment volume of distribution (V_1) were 0.14 L/day, 0.59 L/day, and 2.7 L, respectively. The estimated median terminal elimination half-life of MabThera was 22 days (range, 6.1 to 52 days). Baseline CD19-positive cell counts and size of measurable tumour lesions contributed to some of the variability in CL_2 of MabThera in data from 161 patients given 375 mg/m^2 as an intravenous infusion for 4 weekly doses. Patients with higher CD19-positive cell counts or tumour lesions had a higher CL_2. However, a large component of inter-individual variability remained for CL_2 after correction for CD19-positive cell counts and tumour lesion size. V_1 varied by body surface area (BSA) and CHOP therapy. This variability in V_1 (27.1% and 19.0%) contributed by the range in BSA (1.53 to 2.32 m^2) and concurrent CHOP therapy, respectively, were relatively small. Age, gender and WHO performance status had no effect on the pharmacokinetics of MabThera. This analysis suggests that dose adjustment of MabThera with any of the tested covariates is not expected to result in a meaningful reduction in its pharmacokinetic variability.

MabThera, administered as an intravenous infusion at a dose of 375 mg/m^2 at weekly intervals for 4 doses to 203 patients with NHL naive to MabThera, yielded a mean C_{max} following the fourth infusion of 486 µg/mL (range, 77.5 to 996.6 µg/mL). Rituximab was detectable in the serum of patients 3 – 6 months after completion of last treatment.

Upon administration of MabThera at a dose of 375 mg/m^2 as an intravenous infusion at weekly intervals for 8 doses to 37 patients with NHL, the mean C_{max} increased with each successive infusion, spanning from a mean of 243 µg/mL (range, 16 – 582 µg/mL) after the first infusion to 550 µg/mL (range, 171 – 1177 µg/mL) after the eighth infusion.

The pharmacokinetic profile of MabThera when administered as 6 infusions of 375 mg/m^2 in combination with 6 cycles of CHOP chemotherapy was similar to that seen with MabThera alone.

Chronic lymphocytic leukaemia

MabThera was administered as an intravenous infusion at a first-cycle dose of 375 mg/m^2 increased to 500 mg/m^2 each cycle for 5 doses in combination with fludarabine and cyclophosphamide in CLL patients. The mean C_{max} (N=15) was 408 µg/mL (range, 97 – 764 µg/mL) after the fifth 500 mg/ m^2 infusion and the mean terminal half-life was 32 days (range, 14 – 62 days).

Rheumatoid arthritis

Following two intravenous infusions of MabThera at a dose of 1000 mg, two weeks apart, the mean terminal half-life was 20.8 days (range, 8.58 to 35.9 days), mean systemic clearance was 0.23 L/day (range, 0.091 to 0.67 L/day), and mean steady-state distribution volume was 4.6 l (range, 1.7 to 7.51 L). Population pharmacokinetic analysis of the same data gave similar mean values for systemic clearance and half-life, 0.26 L/day and 20.4 days, respectively. Population pharmacokinetic analysis revealed that BSA and gender were the most significant covariates to explain inter-individual variability in pharmacokinetic parameters. After adjusting for BSA, male subjects had a larger volume of distribution and a faster clearance than female subjects. The gender- related pharmacokinetic differences are not considered to be clinically relevant and dose adjustment is not required. No pharmacokinetic data are available in patients with hepatic or renal impairment.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two intravenous (IV) doses of 500 mg and 1000 mg on Days 1 and 15 in four studies. In all these studies, rituximab pharmacokinetics were

dose proportional over the limited dose range studied. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion ranged from 157 to 171 μg/mL for 2 x 500 mg dose and ranged from 298 to 341 μg/mL for 2 x 1000 mg dose. Following second infusion, mean C_{max} ranged from 183 to 198 μg/mL for the 2 × 500 mg dose and ranged from 355 to 404 μg/mL for the 2 × 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life ranged from 15 to 16 days for the 2 x 500 mg dose group and 17 to 21 days for the 2 × 1000 mg dose group. Mean C_{max} was 16 to 19% higher following second infusion compared to the first infusion for both doses.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two IV doses of 500 mg and 1000 mg upon re-treatment in the second course. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion was 170 to 175 μg/mL for 2 x 500 mg dose and 317 to 370 μg/mL for 2 x 1000 mg dose. C_{max} following second infusion, was 207 μg/mL for the 2 x 500 mg dose and ranged from 377 to 386 μg/mL for the 2 x 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life after the second infusion, following the second course, was 19 days for 2 x 500 mg dose and ranged from 21 to 22 days for the 2 x 1000 mg dose. PK parameters for rituximab were comparable over the two treatment courses.

The pharmacokinetic (PK) parameters in the anti-TNF inadequate responder population, following the same dosage regimen (2 x 1000 mg, IV, 2 weeks apart), were similar with a mean maximum serum concentration of 369 μg/mL and a mean terminal half-life of 19.2 days.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Based on the population pharmacokinetic analysis of data in 97 patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis who received 375 mg/m^2 MabThera once weekly for four doses, the estimated median terminal elimination half-life was 23 days (range, 9 to 49 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0.313 L/day (range, 0.116 to 0.726 L/day) and 4.50 L (range 2.25 to 7.39 L) respectively. The PK parameters of rituximab in these patients appear similar to what has been observed in rheumatoid arthritis patients.

5.3 Preclinical safety data

Rituximab has shown to be highly specific to the CD20 antigen on B cells. Toxicity studies in cynomolgus monkeys have shown no other effect than the expected pharmacological depletion of B cells in peripheral blood and in lymphoid tissue.

Developmental toxicity studies have been performed in cynomolgus monkeys at doses up to 100 mg/kg (treatment on gestation days 20-50) and have revealed no evidence of toxicity to the foetus due to rituximab. However, dose-dependent pharmacologic depletion of B cells in the lymphoid organs of the foetuses was observed, which persisted post natally and was accompanied by a decrease in IgG level in the newborn animals affected. B cell counts returned to normal in these animals within 6 months of birth and did not compromise the reaction to immunisation.

Standard tests to investigate mutagenicity have not been carried out, since such tests are not relevant for this molecule. No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of rituximab.
Specific studies to determine the effects of rituximab on fertility have not been performed. In general toxicity studies in cynomolgus monkeys no deleterious effects on reproductive organs in males or females were observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Polysorbate 80
Sodium chloride
Sodium hydroxide
Hydrochloric acid
Water for injections

6.2 Incompatibilities

No incompatibilities between MabThera and polyvinyl chloride or polyethylene bags or infusion sets have been observed.

6.3 Shelf life

Unopened vial
30 months

Diluted medicinal product
The prepared infusion solution of MabThera in 0.9% sodium chloride solution is physically and chemically stable for 7 days at 2 °C - 8 °C and subsequently for a further 24 hours at ≤ 30 °C. The prepared infusion solution of MabThera in 5% D-glucose solution is physically and chemically stable for 24 hours at 2 °C - 8 °C and subsequently for a further 12 hours at room temperature.

From a microbiological point of view, the prepared infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C – 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear Type I glass vials with butyl rubber stopper containing 100 mg of rituximab in 10 mL. Packs of 2 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

MabThera is provided in sterile, preservative-free, non-pyrogenic, single use vials.

Aseptically withdraw the necessary amount of MabThera, and dilute to a calculated concentration of 1 to 4 mg/mL rituximab into an infusion bag containing sterile, pyrogen-free sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5% D-Glucose in water. For mixing the solution, gently invert the bag in order to avoid foaming. Care must be taken to ensure the sterility of prepared solutions. Since the medicinal product does not contain any anti-microbial preservative or bacteriostatic agents, aseptic technique must be observed. Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/98/067/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 2 June 1998
Date of latest renewal: 2 June 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) http://www.ema.europa.eu/

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MabThera 500 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL contains 10 mg of rituximab.

Each vial contains 500 mg of rituximab.

Rituximab is a genetically engineered chimeric mouse/human monoclonal antibody representing a glycosylated immunoglobulin with human IgG1 constant regions and murine light-chain and heavy-chain variable region sequences. The antibody is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity chromatography and ion exchange, including specific viral inactivation and removal procedures.

Excipients with known effects:
This medicinal product contains 11.5 mmol (263.2 mg) sodium per 50mL vial.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

MabThera is indicated in adults for the following indications:

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)

MabThera is indicated for the treatment of previously untreated patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with chemotherapy.

MabThera maintenance therapy is indicated for the treatment of follicular lymphoma patients responding to induction therapy.

MabThera monotherapy is indicated for treatment of patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse after chemotherapy.

MabThera is indicated for the treatment of patients with CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) chemotherapy.

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)

MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of patients with previously untreated and relapsed/refractory CLL. Only limited data are available on efficacy and safety for

patients previously treated with monoclonal antibodies including MabThera or patients refractory to previous MabThera plus chemotherapy.

See section 5.1 for further information.

Rheumatoid arthritis

MabThera in combination with methotrexate is indicated for the treatment of adult patients with severe active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) including one or more tumour necrosis factor (TNF) inhibitor therapies.

MabThera has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function, when given in combination with methotrexate.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

MabThera, in combination with glucocorticoids, is indicated for the induction of remission in adult patients with severe, active granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA).

4.2 Posology and method of administration

MabThera should be administered under the close supervision of an experienced healthcare professional, and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available (see section 4.4).

Premedication consisting of an anti-pyretic and an antihistaminic, e.g. paracetamol and diphenhydramine, should always be given before each administration of MabThera.

In patients with non-Hodgkin's lymphoma and CLL, premedication with glucocorticoids should be considered if MabThera is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy.

In patients with rheumatoid arthritis, premedication with 100 mg intravenous methylprednisolone should be completed 30 minutes prior to MabThera infusions to decrease the incidence and severity of infusion related reactions (IRRs).

In patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis, methylprednisolone given intravenously for 1 to 3 days at a dose of 1000 mg per day is recommended prior to the first infusion of MabThera (the last dose of methylprednisolone may be given on the same day as the first infusion of MabThera). This should be followed by oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 80 mg/day, and tapered as rapidly as possible based on clinical need) during and after MabThera treatment.

Posology

It is important to check the medicinal product labels to ensure that the appropriate formulation (intravenous or subcutaneous formulation) is being given to the patient, as prescribed.

Non-Hodgkin's lymphoma

Follicular non-Hodgkin's lymphoma

Combination therapy
The recommended dose of MabThera in combination with chemotherapy for induction treatment of previously untreated or relapsed/ refractory patients with follicular lymphoma is: 375 mg/m^2 body surface area per cycle, for up to 8 cycles.

MabThera should be administered on day 1 of each chemotherapy cycle, after intravenous administration of the glucocorticoid component of the chemotherapy if applicable.

Maintenance therapy

- Previously untreated follicular lymphoma

The recommended dose of MabThera used as a maintenance treatment for patients with previously untreated follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m^2 body surface area once every 2 months (starting 2 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years (12 infusions in total).

Relapsed/refractory follicular lymphoma

- The recommended dose of MabThera used as a maintenance treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m^2 body surface area once every 3 months (starting 3 months after the last dose of induction therapy) until disease progression or for a maximum period of two years (8 infusions in total).

Monotherapy

- Relapsed/refractory follicular lymphoma

The recommended dose of MabThera monotherapy used as induction treatment for adult patients with stage III-IV follicular lymphoma who are chemoresistant or are in their second or subsequent relapse after chemotherapy is: 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks.

For retreatment with MabThera monotherapy for patients who have responded to previous treatment with MabThera monotherapy for relapsed/refractory follicular lymphoma, the recommended dose is: 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks (see section 5.1).

Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma

MabThera should be used in combination with CHOP chemotherapy. The recommended dosage is 375 mg/m^2 body surface area, administered on day 1 of each chemotherapy cycle for 8 cycles after intravenous infusion of the glucocorticoid component of CHOP. Safety and efficacy of MabThera have not been established in combination with other chemotherapies in diffuse large B cell non-Hodgkin’s lymphoma.

Dose adjustments during treatment

No dose reductions of MabThera are recommended. When MabThera is given in combination with chemotherapy, standard dose reductions for the chemotherapeutic medicinal products should be applied.

Chronic lymphocytic leukaemia

Prophylaxis with adequate hydration and administration of uricostatics starting 48 hours prior to start of therapy is recommended for CLL patients to reduce the risk of tumour lysis syndrome. For CLL patients whose lymphocyte counts are > 25 x 10^9/L it is recommended to administer prednisone/prednisolone 100 mg intravenous shortly before infusion with MabThera to decrease the rate and severity of acute infusion reactions and/or cytokine release syndrome.

The recommended dosage of MabThera in combination with chemotherapy for previously untreated and relapsed/refractory patients is 375 mg/m^2 body surface area administered on day 0 of the first treatment cycle followed by 500 mg/m^2 body surface area administered on day 1 of each subsequent cycle for 6 cycles in total. The chemotherapy should be given after MabThera infusion.

Rheumatoid arthritis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each infusion.

A course of MabThera consists of two 1000 mg intravenous infusions. The recommended dosage of MabThera is 1000 mg by intravenous infusion followed by a second 1000 mg intravenous infusion two weeks later.

The need for further courses should be evaluated 24 weeks following the previous course. Retreatment should be given at that time if residual disease activity remains, otherwise retreatment should be delayed until disease activity returns.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 16 – 24 weeks of an initial treatment course. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Patients treated with MabThera must be given the patient alert card with each infusion.

The recommended dosage of MabThera for induction of remission therapy of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis is 375 mg/m2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks (four infusions in total).

Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) prophylaxis is recommended for patients with granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis during and following MabThera treatment, as appropriate.

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of MabThera in children below 18 years has not been established. No data are available.

Elderly
No dose adjustment is required in elderly patients (aged >65 years).

Method of administration

The prepared MabThera solution should be administered as an intravenous infusion through a dedicated line. It should not be administered as an intravenous push or bolus.

Patients should be closely monitored for the onset of cytokine release syndrome (see section 4.4). Patients who develop evidence of severe reactions, especially severe dyspnoea, bronchospasm or hypoxia should have the infusion interrupted immediately. Patients with non-Hodgkin's lymphoma should then be evaluated for evidence of tumour lysis syndrome including appropriate laboratory tests and, for pulmonary infiltration, with a chest X-ray. In all patients, the infusion should not be restarted until complete resolution of all symptoms, and normalisation of laboratory values and chest X-ray findings. At this time, the infusion can be initially resumed at not more than one-half the previous rate. If the same severe adverse reactions occur for a second time, the decision to stop the treatment should be seriously considered on a case by case basis.

Mild or moderate IRRs (section 4.8) usually respond to a reduction in the rate of infusion. The infusion rate may be increased upon improvement of symptoms.

First infusion

The recommended initial rate for infusion is 50 mg/h; after the first 30 minutes, it can be escalated in 50 mg/h increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/h.

Subsequent infusions

All indications

Subsequent doses of MabThera can be infused at an initial rate of 100 mg/h, and increased by 100 mg/h increments at 30 minute intervals, to a maximum of 400 mg/h.

Rheumatoid arthritis only

Alternative subsequent, faster, infusion schedule

If patients did not experience a serious infusion related reaction with their first or subsequent infusions of a dose of 1000 mg MabThera administered over the standard infusion schedule, a more rapid infusion can be administered for second and subsequent infusions using the same concentration as in previous infusions (4 mg/mL in a 250 mL volume). Initiate at a rate of 250mg/hour for the first 30 minutes and then 600 mg/hour for the next 90 minutes. If the more rapid infusion is tolerated, this infusion schedule can be used when administering subsequent infusions.

Patients who have clinically significant cardiovascular disease, including arrhythmias, or previous serious infusion reactions to any prior biologic therapy or to rituximab, should not be administered the more rapid infusion.

4.3 Contraindications

Contraindications for use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Hypersensitivity to the active substance or to murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state.

Contraindications for use in rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Hypersensitivity to the active substance or to murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state

Severe heart failure (New York Heart Association Class IV) or severe, uncontrolled cardiac disease (see section 4.4 regarding other cardiovascular diseases).

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve traceability of biological medicinal products, the tradename and batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Excipients: This medicinal product contains 11.5 mmol (or 263.2 mg) sodium per 50 mL vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

All patients treated with MabThera for rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis must be given the patient alert card with each infusion. The alert card contains important safety information for patients regarding potential increased risk of infections, including progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

Very rare cases of fatal PML have been reported following the use of MabThera. Patients must be monitored at regular intervals for any new or worsening neurological symptoms or signs that may be suggestive of PML. If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded. The clinician should evaluate the patient to determine if the symptoms are indicative of neurological dysfunction, and if so, whether these symptoms are possibly suggestive of PML. Consultation with a Neurologist should be considered as clinically indicated.

If any doubt exists, further evaluation, including MRI scan preferably with contrast, cerebrospinal fluid (CSF) testing for JC Viral DNA and repeat neurological assessments, should be considered.

The physician should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that the patient may not notice (e.g. cognitive, neurological or psychiatric symptoms). Patients should also be advised to inform their partner or caregivers about their treatment, since they may notice symptoms that the patient is not aware of.

If a patient develops PML the dosing of MabThera must be permanently discontinued.

Following reconstitution of the immune system in immunocompromised patients with PML, stabilisation or improved outcome has been seen. It remains unknown if early detection of PML and suspension of MabThera therapy may lead to similar stabilisation or improved outcome.

Non-Hodgkin’s lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Infusion related reactions
MabThera is associated with infusion/ related reactions, which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Cytokine release syndrome may be clinically indistinguishable from acute hypersensitivity reactions.

This set of reactions which includes syndrome of cytokine release, tumour lysis syndrome and anaphylactic and hypersensitivity reactions are described below. They are not specifically related to the route of administration of MabThera and can be observed with both formulations.

Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported during post-marketing use of the MabThera intravenous formulation, with an onset ranging within 30 minutes to 2 hours after starting the first MabThera intravenous infusion. They were characterized by pulmonary events and in some cases included rapid tumour lysis and features of tumour lysis syndrome in addition to fever, chills, rigors, hypotension, urticaria, angioedema and other symptoms (see section 4.8).

Severe cytokine release syndrome is characterised by severe dyspnoea, often accompanied by bronchospasm and hypoxia, in addition to fever, chills, rigors, urticaria, and angioedema. This syndrome may be associated with some features of tumour lysis syndrome such as hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, acute renal failure, elevated lactate dehydrogenase (LDH) and may be associated with acute respiratory failure and death. The acute respiratory failure may be accompanied by events such as pulmonary interstitial infiltration or oedema, visible on a chest X-ray. The syndrome frequently manifests itself within one or two hours of initiating the first infusion. Patients with a history of pulmonary insufficiency or those with pulmonary tumour infiltration may be at greater risk of poor outcome and should be treated with increased caution.

Patients who develop severe cytokine release syndrome should have their infusion interrupted immediately (see section 4.2) and should receive aggressive symptomatic treatment. Since initial improvement of clinical symptoms may be followed by deterioration, these patients should be closely monitored until tumour lysis syndrome and pulmonary infiltration have been resolved or ruled out. Further treatment of patients after complete resolution of signs and symptoms has rarely resulted in repeated severe cytokine release syndrome.

Patients with a high tumour burden or with a high number ($\geq 25 \times 10^9$/L) of circulating malignant cells such as patients with CLL, who may be at higher risk of especially severe cytokine release syndrome, should be treated with extreme caution. These patients should be very closely monitored throughout the first infusion. Consideration should be given to the use of a reduced infusion rate for the first infusion in these patients or a split dosing over two days during the first cycle and any subsequent cycles if the lymphocyte count is still $>25 \times 10^9$/L.

Infusion related adverse reactions of all kinds have been observed in 77% of patients treated with MabThera (including cytokine release syndrome accompanied by hypotension and bronchospasm in 10 % of patients) see section 4.8. These symptoms are usually reversible with interruption of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistaminic, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Please see cytokine release syndrome above for severe reactions.

Anaphylactic and other hypersensitivity reactions have been reported following the intravenous administration of proteins to patients. In contrast to cytokine release syndrome, true hypersensitivity reactions typically occur within minutes after starting infusion. Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g., epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera. Clinical manifestations of anaphylaxis may appear similar to clinical manifestations of the cytokine release syndrome (described above). Reactions attributed to hypersensitivity have been reported less frequently than those attributed to cytokine release.

Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia.

Since hypotension may occur during MabThera administration, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medicines 12 hours prior to the MabThera infusion.

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore patients with a history of cardiac disease and/or cardiotoxic chemotherapy should be monitored closely.

Haematological toxicities
Although MabThera is not myelosuppressive in monotherapy, caution should be exercised when considering treatment of patients with neutrophils $< 1.5 \times 10^9$/L and/or platelet counts $< 75 \times 10^9$/L as clinical experience in this population is limited. MabThera has been used in 21 patients who underwent autologous bone marrow transplantation and other risk groups with a presumable reduced bone marrow function without inducing myelotoxicity.

Regular full blood counts, including neutrophil and platelet counts, should be performed during MabThera therapy.

Infections
Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3).

Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection (see section 4.8).

Cases of hepatitis B reactivation have been reported in subjects receiving MabThera including fulminant hepatitis with fatal outcome. The majority of these subjects were also exposed to cytotoxic chemotherapy. Limited information from one study in relapsed/refractory CLL patients suggests that MabThera treatment may also worsen the outcome of primary hepatitis B infections. Hepatitis B virus (HBV) screening should be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera. Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

Very rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported during post-marketing use of MabThera in NHL and CLL (see section 4.8). The majority of patients had received MabThera in combination with chemotherapy or as part of a hematopoietic stem cell transplant.

Immunisations
The safety of immunisation with live viral vaccines, following MabThera therapy has not been studied for NHL and CLL patients and vaccination with live virus vaccines is not recommended. Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations. However with non-live vaccines response rates may be reduced. In a non- randomised study, patients with relapsed low-grade NHL who received MabThera monotherapy when compared to healthy untreated controls had a lower rate of response to vaccination with tetanus recall antigen (16% vs. 81%) and Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigen (4% vs. 76% when assessed for >2-fold increase in antibody titer). For CLL patients similar results are assumable considering similarities between both diseases but that has not been investigated in clinical trials.

Mean pre-therapeutic antibody titres against a panel of antigens (Streptococcus pneumoniae, influenza A, mumps, rubella, varicella) were maintained for at least 6 months after treatment with MabThera.

Skin reactions:
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event, with a suspected relationship to MabThera, treatment should be permanently discontinued.

<u>Rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis</u>

Methotrexate (MTX) naïve populations with rheumatoid arthritis
The use of MabThera is not recommended in MTX-naïve patients since a favourable benefit risk relationship has not been established.

Infusion related reactions
MabThera is associated with infusion related reactions (IRRs), which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Premedication consisting of an analgesic/anti-pyretic drug and an anti-histaminic drug, should always be administered before each infusion of MabThera. In rheumatoid arthritis premedication with glucocorticoids should also be administered before each infusion of MabThera in order to reduce the frequency and severity of IRRs (see section 4.2 and section 4.8).

Severe IRRs with fatal outcome have been reported in rheumatoid arthritis patients in the post-marketing setting. In rheumatoid arthritis most infusion-related events reported in clinical trials were mild to moderate in severity. The most common symptoms were allergic reactions like headache, pruritus, throat irritation, flushing, rash, urticaria, hypertension, and pyrexia. In general, the proportion

of patients experiencing any infusion reaction was higher following the first infusion than following the second infusion of any treatment course. The incidence of IRR decreased with subsequent courses (see section 4.8). The reactions reported were usually reversible with a reduction in rate, or interruption, of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistamine, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Closely monitor patients with pre-existing cardiac conditions and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions. Depending on the severity of the IRR and the required interventions, temporarily or permanently discontinue MabThera. In most cases, the infusion can be resumed at a 50 % reduction in rate (e.g. from 100 mg/h to 50 mg/h) when symptoms have completely resolved.

Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g. epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera.

There are no data on the safety of MabThera in patients with moderate heart failure (NYHA class III) or severe, uncontrolled cardiovascular disease. In patients treated with MabThera, the occurrence of pre-existing ischemic cardiac conditions becoming symptomatic, such as angina pectoris, has been observed, as well as atrial fibrillation and flutter. Therefore, in patients with a known cardiac history, and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions the risk of cardiovascular complications resulting from infusion reactions should be considered before treatment with MabThera and patients closely monitored during administration. Since hypotension may occur during MabThera infusion, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medications 12 hours prior to the MabThera infusion.

IRRs for patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis were similar to those seen for rheumatoid arthritis patients in clinical trials (see section 4.8).

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore patients with a history of cardiac disease should be monitored closely (see Infusion related reactions, above).

Infections
Based on the mechanism of action of MabThera and the knowledge that B cells play an important role in maintaining normal immune response, patients have an increased risk of infection following MabThera therapy (see section 5.1). Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3) or severely immunocompromised patients (e.g. where levels of CD4 or CD8 are very low). Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection, e.g. hypogammaglobulinaemia (see section 4.8). It is recommended that immunoglobulin levels are determined prior to initiating treatment with MabThera.

Patients reporting signs and symptoms of infection following MabThera therapy should be promptly evaluated and treated appropriately. Before giving a subsequent course of MabThera treatment, patients should be re-evaluated for any potential risk for infections.

Very rare cases of fatal progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported following use of MabThera for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmune diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and vasculitis.

Hepatitis B Infections
Cases of hepatitis B reactivation, including those with a fatal outcome, have been reported in rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients receiving MabThera.

Hepatitis B virus (HBV) screening should be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guideline. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera.Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

Late neutropenia
Measure blood neutrophils prior to each course of MabThera, and regularly up to 6-months after cessation of treatment, and upon signs or symptoms of infection (see section 4.8).

Skin reactions
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event with a suspected relationship to MabThera, treatment should be permanently discontinued.

Immunisation
Physicians should review the patient's vaccination status and follow current immunisation guidelines prior to MabThera therapy. Vaccination should be completed at least 4 weeks prior to first administration of MabThera.

The safety of immunisation with live viral vaccines following MabThera therapy has not been studied. Therefore vaccination with live virus vaccines is not recommended whilst on MabThera or whilst peripherally B cell depleted.

Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations. However, response rates to non-live vaccines may be reduced. In a randomised trial, patients with rheumatoid arthritis treated with MabThera and methotrexate had comparable response rates to tetanus recall antigen (39% vs. 42%), reduced rates to pneumococcal polysaccharide vaccine (43% vs. 82% to at least 2 pneumococcal antibody serotypes), and KLH neoantigen (47% vs. 93%), when given 6 months after MabThera as compared to patients only receiving methotrexate. Should non-live vaccinations be required whilst receiving MabThera therapy, these should be completed at least 4 weeks prior to commencing the next course of MabThera.

In the overall experience of MabThera repeat treatment over one year in rheumatoid arthritis, the proportions of patients with positive antibody titres against S. pneumoniae, influenza, mumps, rubella, varicella and tetanus toxoid were generally similar to the proportions at baseline.

Concomitant/sequential use of other DMARDs in rheumatoid arthritis
The concomitant use of MabThera and anti-rheumatic therapies other than those specified under the rheumatoid arthritis indication and posology is not recommended.

There are limited data from clinical trials to fully assess the safety of the sequential use of other DMARDs (including TNF inhibitors and other biologics) following MabThera (see section 4.5). The available data indicate that the rate of clinically relevant infection is unchanged when such therapies are used in patients previously treated with MabThera, however patients should be closely observed for signs of infection if biologic agents and/or DMARDs are used following MabThera therapy.

Malignancy
Immunomodulatory drugs may increase the risk of malignancy. On the basis of limited experience with MabThera in rheumatoid arthritis patients (see section 4.8) the present data do not seem to suggest any increased risk of malignancy. However, the possible risk for the development of solid tumours cannot be excluded at this time.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Currently, there are limited data on possible drug interactions with MabThera.

In CLL patients, co-administration with MabThera did not appear to have an effect on the pharmacokinetics of fludarabine or cyclophosphamide. In addition, there was no apparent effect of fludarabine and cyclophosphamide on the pharmacokinetics of MabThera.

Co-administration with methotrexate had no effect on the pharmacokinetics of MabThera in rheumatoid arthritis patients.

Patients with human anti-mouse antibody or human anti-chimeric antibody (HAMA/HACA) titres may have allergic or hypersensitivity reactions when treated with other diagnostic or therapeutic monoclonal antibodies.

In patients with rheumatoid arthritis, 283 patients received subsequent therapy with a biologic DMARD following MabThera. In these patients the rate of clinically relevant infection while on MabThera was 6.01 per 100 patient years compared to 4.97 per 100 patient years following treatment with the biologic DMARD.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females

Due to the long retention time of rituximab in B cell depleted patients, women of childbearing potential should use effective contraceptive methods during and for 12 months following treatment with MabThera.

Pregnancy
IgG immunoglobulins are known to cross the placental barrier.
B cell levels in human neonates following maternal exposure to MabThera have not been studied in clinical trials. There are no adequate and well-controlled data from studies in pregnant women, however transient B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in some infants born to mothers exposed to MabThera during pregnancy. Similar effects have been observed in animal studies (see section 5.3). For these reasons MabThera should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.

Breast-feeding
Whether rituximab is excreted in human milk is not known. However, because maternal IgG is excreted in human milk, and rituximab was detectable in milk from lactating monkeys, women should not breastfeed while treated with MabThera and for 12 months following MabThera treatment.

Fertility
Animal studies did not reveal deleterious effects of rituximab on reproductive organs.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of MabThera on the ability to drive and use machines have been performed, although the pharmacological activity and adverse reactions reported to date suggest that MabThera would have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Experience from non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Summary of the safety profile

The overall safety profile of MabThera in non-Hodgkin's lymphoma and CLL is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance. These patients were treated either with MabThera monotherapy (as induction treatment or maintenance treatment following induction treatment) or in combination with chemotherapy.

The most frequently observed adverse drug reactions (ADRs) in patients receiving MabThera were IRRs which occurred in the majority of patients during the first infusion. The incidence of infusion-related symptoms decreases substantially with subsequent infusions and is less than 1% after eight doses of MabThera.

Infectious events (predominantly bacterial and viral) occurred in approximately 30-55% of patients during clinical trials in patients with NHL and in 30-50% of patients during clinical trials in patients with CLL

The most frequent reported or observed serious adverse drug reactions were:
- IRRs (including cytokine-release syndrome, tumour-lysis syndrome), see section 4.4.
- Infections, see section 4.4.
- Cardiovascular events, see section 4.4.

Other serious ADRs reported include hepatitis B reactivation and PML (see section 4.4.)

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of ADRs reported with MabThera alone or in combination with chemotherapy are summarised in Table 1. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

The ADRs identified only during post-marketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under "not known".

Table 1 ADRs reported in clinical trials or during postmarketing surveillance in patients with NHL and CLL disease treated with MabThera monotherapy/maintenance or in combination with chemotherapy

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Infections and infestations	bacterial infections, viral infections, +bronchitis	sepsis, +pneumonia, +febrile infection, +herpes zoster, +respiratory tract infection, fungal infections, infections of unknown aetiology, +acute bronchitis, +sinusitis, hepatitis B[1]		serious viral infection[2] Pneumocystis jirovecii	PML	
Blood and lymphatic system disorders	neutropenia, leucopenia, +febrile neutropenia, +thrombocytopenia	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulation disorders, aplastic anaemia, haemolytic anaemia, lymphadenopathy		transient increase in serum IgM levels[3]	late neutropenia[3]
Immune system disorders	infusion related reactions[4], angioedema	hypersensitivity		anaphylaxis	tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome[4], serum sickness	infusion-related acute reversible thrombocytopenia [4]
Metabolism and nutrition disorders		hyperglycaemia, weight decrease, peripheral oedema, face oedema, increased LDH, hypocalcaemia				
Psychiatric disorders			depression, nervousness,			
Nervous system disorders		paraesthesia, hypoaesthesia, agitation, insomnia, vasodilatation, dizziness, anxiety	dysgeusia		peripheral neuropathy, facial nerve palsy[5]	cranial neuropathy[8], loss of other senses[5]
Eye disorders		lacrimation disorder, conjunctivitis			severe vision loss[5]	
Ear and labyrinth disorders		tinnitus, ear pain				hearing loss[5]
Cardiac disorders		+myocardial infarction[4 and 6], arrhythmia, +atrial fibrillation, tachycardia, +cardiac disorder	+left ventricular failure, +supraventricular tachycardia, +ventricular tachycardia, +angina, +myocardial ischaemia, bradycardia	severe cardiac disoders [4 and 6]	heart failure[4 and 6]	

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Vascular disorders		hypertension, orthostatic hypotension, hypotension			vasculitis (predominately cutaneous), leukocytoclastic vasculiti	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Bronchospasm[4], respiratory disease, chest pain, dyspnoea, increased cough, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, lung disorder, hypoxia	interstitial lung disease[7]	respiratory failure[4]	lung infiltration
Gastrointestinal disorders	nausea	vomiting , diarrhoea, abdominal pain, dysphagia, stomatitis, constipation, dyspepsia, anorexia, throat irritation	abdominal enlargement		gastro-intestinal perforation[7]	
Skin and subcutaneous tissue disorders	pruritus, rash, [+]alopecia	urticaria, sweating, night sweats, [+]skin disorder			severe bullous skin reactions, Stevens-Johnson Syndrome toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome) [7],	
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		hypertonia, myalgia, arthralgia, back pain, neck pain, pain				
Renal and urinary disorders					renal failure[4]	
General disorders and administration site conditions	fever , chills, asthenia, headache	tumour pain, flushing, malaise, cold syndrome, [+]fatigue, [+]shivering, [+]multi-organ failure[4]	infusion site pain			
Investigations	decreased IgG levels					

For each term, the frequency count was based on reactions of all grades (from mild to severe), except for terms marked with "+" where the frequency count was based only on severe (≥ grade 3 NCI common toxicity criteria) reactions. Only the highest frequency observed in the trials is reported

[1] includes reactivation and primary infections; frequency based on R-FC regimen in relapsed/refractory CLL

[2] see also section infection below

[3] see also section haematologic adverse reactions below

[4] see also section infusionrelated reactions below. Rarely fatal cases reported

[5] signs and symptoms of cranial neuropathy. Occurred at various times up to several months after completion of MabThera therapy

[6] observed mainly in patients with prior cardiac condition and/or cardiotoxic chemotherapy and were mostly associated with IRRs

[7] includes fatal cases

The following terms have been reported as adverse events during clinical trials, however, were reported at a similar or lower incidence in the MabThera-arms compared to control arms: haematotoxicity, neutropenic infection, urinary tract infection, sensory disturbance, pyrexia.

Signs and symptoms suggestive of an IRR were reported in more than 50% of patients in clinical trials, and were predominantly seen during the first infusion, usually in the first one to two hours.

These symptoms mainly comprised fever, chills and rigors. Other symptoms included flushing, angioedema, bronchospasm, vomiting, nausea, urticaria/rash, fatigue, headache, throat irritation, rhinitis, pruritus, pain, tachycardia, hypertension, hypotension, dyspnoea, dyspepsia, asthenia and features of tumour lysis syndrome. Severe IRRs (such as bronchospasm, hypotension) occurred in up to 12% of the cases. Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia. Exacerbations of pre-existing cardiac conditions such as angina pectoris or congestive heart failure or severe cardiac disorders (heart failure, myocardial infarction, atrial fibrillation), pulmonary oedema, multi-organ failure, tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome, renal failure, and respiratory failure were reported at lower or unknown frequencies. The incidence of infusion-related symptoms decreased substantially with subsequent infusions and is <1% of patients by the eighth cycle of MabThera-containing treatment.

Description of selected adverse reactions

Infections
MabThera induces B-cell depletion in about 70-80% of patients, but was associated with decreased serum immunoglobulins only in a minority of patients.

Localized candida infections as well as Herpes zoster were reported at a higher incidence in the MabThera-containing arm of randomised studies. Severe infections were reported in about 4% of patients treated with MabThera monotherapy. Higher frequencies of infections overall, including grade 3 or 4 infections, were observed during MabThera maintenance treatment up to 2 years when compared to observation.There was no cumulative toxicity in terms of infections reported over a 2-year treatment period. In addition, other serious viral infections either new, reactivated or exacerbated, some of which were fatal, have been reported with MabThera treatment. The majority of patients had received MabThera in combination with chemotherapy or as part of a haematopoetic stem cell transplant. Examples of these serious viral infections are infections caused by the herpes viruses (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus and Herpes Simplex Virus), JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) and hepatitis C virus. Cases of fatal PML that occurred after disease progression and retreatment have also been reported in clinical trials. Cases of hepatitis B reactivation, have been reported, the majority of which were in patients receiving MabThera in combination with cytotoxic chemotherapy. In patients with relapsed/refractory CLL, the incidence of grade 3/4 hepatitis B infection (reactivation and primary infection) was 2% in R-FC vs 0% FC. Progression of Kaposi's sarcoma has been observed in MabThera-exposed patients with pre-existing Kaposi's sarcoma. These cases occurred in non-approved indications and the majority of patients were HIV positive.

Haematologic adverse reactions
In clinical trials with MabThera monotherapy given for 4 weeks, haematological abnormalities occurred in a minority of patients and were usually mild and reversible. Severe (grade 3/4) neutropenia was reported in 4.2%, anaemia in 1.1% and thrombocytopenia in 1.7% of the patients. During MabThera maintenance treatment for up to 2 years, leucopenia (5% vs. 2%, grade 3/4) and neutropenia (10% vs. 4%, grade 3/4) were reported at a higher incidence when compared to observation. The incidence of thrombocytopenia was low (<1% , grade 3/4) and was not different between treatment arms. During the treatment course in studies with MabThera in combination with chemotherapy, grade 3/4 leucopenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% in previously untreated CLL), pancytopenia (R-FC 3% vs. FC 1% in previously untreated CLL) were usually reported with higher frequencies when compared to chemotherapy alone. However, the higher incidence of neutropenia in patients treated with MabThera and chemotherapy was not associated with a higher incidence of infections and infestations compared to patients treated with chemotherapy alone. Studies in previously untreated and relapsed/refractory CLL have established that in up to 25% of patients treated with R-FC neutropenia was prolonged (defined as neutrophil count remaining below $1x10^9$/L between day 24 and 42 after the last dose) or occurred with a late onset (defined as neutrophil count below $1x10^9$/L later than 42 days after last dose in patients with no previous prolonged neutropenia or who recovered prior to day 42) following treatment with MabThera plus FC. There were no differences reported for the incidence of anaemia. Some cases of late neutropenia occurring more than four weeks after the last infusion of MabThera were reported. In the CLL

first-line study, Binet stage C patients experienced more adverse events in the R-FC arm compared to the FC arm (R-FC 83% vs. FC 71%). In the relapsed/refractory CLL study grade 3/4 thrombocytopenia was reported in 11% of patients in the R-FC group compared to 9% of patients in the FC group.

In studies of MabThera in patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia, transient increases in serum IgM levels have been observed following treatment initiation, which may be associated with hyperviscosity and related symptoms. The transient IgM increase usually returned to at least baseline level within 4 months.

Cardiovascular adverse reactions
Cardiovascular reactions during clinical trials with MabThera monotherapy were reported in 18.8% of patients with the most frequently reported events being hypotension and hypertension. Cases of grade 3 or 4 arrhythmia (including ventricular and supraventricular tachycardia) and angina pectoris during infusion were reported. During maintenance treatment, the incidence of grade 3/4 cardiac disorders was comparable between patients treated with MabThera and observation. Cardiac events were reported as serious adverse events (including atrial fibrillation, myocardial infarction, left ventricular failure, myocardial ischaemia) in 3% of patients treated with MabThera compared to <1% on observation. In studies evaluating MabThera in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3 and 4 cardiac arrhythmias, predominantly supraventricular arrhythmias such as tachycardia and atrial flutter/fibrillation, was higher in the R-CHOP group (14 patients, 6.9%) as compared to the CHOP group (3 patients, 1.5%). All of these arrhythmias either occurred in the context of a MabThera infusion or were associated with predisposing conditions such as fever, infection, acute myocardial infarction or pre-existing respiratory and cardiovascular disease. No difference between the R-CHOP and CHOP group was observed in the incidence of other grade 3 and 4 cardiac events including heart failure, myocardial disease and manifestations of coronary artery disease. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 cardiac disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 3% FC) and in the relapsed/refractory study (4% R-FC, 4% FC).

Respiratory system
Cases of interstitial lung disease, some with fatal outcome have been reported.

Neurologic disorders
During the treatment period (induction treatment phase comprising of R-CHOP for at most eight cycles), four patients (2 %) treated with R-CHOP, all with cardiovascular risk factors, experienced thromboembolic cerebrovascular accidents during the first treatment cycle. There was no difference between the treatment groups in the incidence of other thromboembolic events. In contrast, three patients (1.5 %) had cerebrovascular events in the CHOP group, all of which occurred during the follow-up period. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 nervous system disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 4% FC) and in the relapsed/refractory study (3% R-FC, 3% FC).

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognized risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal perforation in some cases leading to death has been observed in patients receiving MabThera for treatment of non-Hodgkgin lymphoma. In the majority of these cases, MabThera was administered with chemotherapy.

IgG levels
In the clinical trial evaluating MabThera maintenance treatment in relapsed/refractory follicular lymphoma, median IgG levels were below the lower limit of normal (LLN) (< 7 g/L) after induction treatment in both the observation and the MabThera groups. In the observation group, the median IgG

level subsequently increased to above the LLN, but remained constant in the MabThera group. The proportion of patients with IgG levels below the LLN was about 60% in the MabThera group throughout the 2 year treatment period, while it decreased in the observation group (36% after 2 years).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in paediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Patient subpopulations - MabThera monotherapy
Elderly patients (≥ 65 years):
The incidence of ADRs of all grades and grade 3 /4 ADR was similar in elderly patients compared to younger patients (<65 years).

Bulky disease
There was a higher incidence of grade 3/4 ADRs in patients with bulky disease than in patients without bulky disease (25.6 % vs. 15.4 %). The incidence of ADRs of any grade was similar in these two groups.

Re-treatment
The percentage of patients reporting ADRs upon re-treatment with further courses of MabThera was similar to the percentage of patients reporting ADRs upon initial exposure (any grade and grade 3/4 ADRs).

Patient subpopulations - MabThera combination therapy
Elderly patients (≥ 65 years)
The incidence of grade 3/4 blood and lymphatic adverse events was higher in elderly patients compared to younger patients (<65 years), with previously untreated or relapsed/refractory CLL.

Experience from rheumatoid arthritis

Summary of the safety profile

The overall safety profile of MabThera in rheumatoid arthritis is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance.

The safety profile of MabThera in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) is summarized in the sections below. In clinical trials more than 3100 patients received at least one treatment course and were followed for periods ranging from 6 months to over 5 years; approximately 2400 patients received two or more courses of treatment with over 1000 having received 5 or more courses. The safety information collected during post marketing experience reflects the expected adverse reaction profile as seen in clinical trials for MabThera (see section 4.4).

Patients received 2 x 1000 mg of MabThera separated by an interval of two weeks; in addition to methotrexate (10-25 mg/week). MabThera infusions were administered after an intravenous infusion of 100 mg methylprednisolone; patients also received treatment with oral prednisone for 15 days.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed in Table 2. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100) and very rare (<1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

The most frequent adverse reactions considered due to receipt of MabThera IRRs. The overall incidence of IRRs in clinical trials was 23% with the first infusion and decreased with subsequent infusions. Serious IRRs were uncommon (0.5% of patients) and were predominantly seen during the initial course. In addition to adverse reactions seen in RA clinical trials for MabThera, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (see section 4.4) and serum sickness-like reaction have been reported during post marketing experience.

Table 2 Summary of adverse drug reactions reported in clinical trials or during postmarketing surveillance occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving MabThera

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Infections and infestations	upper respiratory tract infection, urinary tract infections	Bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedis			PML, reactivation of hepatitis B
Blood and lymphatic system disorders		neutropenia[1]		late neutropenia[2]	Serum sickness-like reaction
Cardiac disorders				Angina pectoris, atrial fibrillation, heart failure, myocardial infarction	Atrial flutter
Immune system disorders	[3]Infusion related reactions (hypertension, nausea, rash, pyrexia, pruritus, urticaria, throat irritation, hot flush, hypotension, rhinitis, rigors, tachycardia, fatigue, oropharyngeal pain, peripheral oedema, erythma)		[3]Infusion related reactions (generalized oedema, bronchospasm, wheezing, laryngeal oedema, angioneurotic oedema, generalized pruritis, anaphylaxis, anaphylactoid reaction)		
General disorders and administration site conditions					
Metabolism and nutritional disorders		hypercholesterolemia			
Nervous system disorders	headache	paraesthesia, migraine, dizziness, sciatica			
Skin and subcutaneous tissue disorders		alopecia			Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome), Stevens-Johnson Syndrome[5]
Psychiatric disorders		depression, anxiety			

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Gastrointestinal disorders		dyspepsia, diarrhoea, gastro-oesophageal reflux, mouth ulceration, upper abdominal pain			
Musculo skeletal disorders		arthralgia / musculoskeletal pain, osteoarthritis, bursitis			
Investigations	decreased IgM levels[4]	decreased IgG levels[4]			

[1] Frequency category derived from laboratory values collected as part of routine laboratory monitoring in clinical trials
[2] Frequency category derived from post-marketing data.
[3] Reactions occurring during or within 24 hours of infusion. See also infusionrelated reactions below. IRRs may occur as a result of hypersensitivity and/or to the mechanism of action.
[4] Includes observations collected as part of routine laboratory monitoring.
[5] Includes fatal cases

Multiple courses
Multiple courses of treatment are associated with a similar ADR profile to that observed following first exposure. The rate of all ADRs following first MabThera exposure was highest during the first 6 months and declined thereafter. This is mostly accounted for by IRRs (most frequent during the first treatment course), RA exacerbation and infections all of which were more frequent in the first 6 months of treatment.

Infusion-related reactions
The most frequent ADRs following receipt of MabThera in clinical studies were IRRs (refer to table 2). Among the 3189 patients treated with MabThera, 1135 (36%) experienced at least one IRR with 733/3189 (23%) of patients experiencing an IRR following first infusion of the first exposure to MabThera. The incidence of IRRs declined with subsequent infusions. In clinical trials fewer than 1% (17/3189) of patients experienced a serious IRR. There were no CTC Grade 4 IRRs and no deaths due to IRRs in the clinical trials. The proportion of CTC Grade 3 events, and of IRRs leading to withdrawal decreased by course and were rare from course 3 onwards. Premedication with intravenous glucocorticoid significantly reduced the incidence and severity of IRRs (see sections 4.2 and 4.4). Severe IRRs with fatal outcome have been reported in the post-marketing setting.

In a trial designed to evaluate the safety of a more rapid MabThera infusion in patients with rheumatoid arthritis, patients with moderate-to-severe active RA who did not experience a serious IRR during or within 24 hours of their first studied infusion were allowed to receive a 2-hour intravenous infusion of MabThera. Patients with a history of a serious infusion reaction to a biologic therapy for RA were excluded from entry. The incidence, types and severity of IRRs were consistent with that observed historically. No serious IRRs were observed.

Description of selected adverse reactions

Infections
The overall rate of infection was approximately 94 per 100 patient years in MabThera treated patients. The infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections and urinary tract infections. The incidence of infections that were serious or required IV antibiotics, was approximately 4 per 100 patient years. The rate of serious infections did not show any significant increase following multiple courses of MabThera. Lower respiratory tract infections (including pneumonia) have been reported during clinical trials, at a similar incidence in the MabThera-arms compared to control arms.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy with fatal outcome have been reported following use of MabThera for the treatment of autoimmune diseases. This includes rheumatoid arthritis and off-label autoimmune diseases, including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and vasculitis.

In patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving MabThera in combination with cytotoxic chemotherapy, cases of hepatitis B reactivation have been reported (see non-Hodgkin's lymphoma). Reactivation of hepatitis B infection has also been very rarely reported in rheumatoid arthritis patients receiving MabThera (see Section 4.4).

Cardiovascular adverse reactions
Serious cardiac reactions were reported at a rate of 1.3 per 100 patient years in the MabThera treated patients compared to 1.3 per 100 patient years in placebo treated patients. The proportions of patients experiencing cardiac reactions (all or serious) did not increase over multiple courses.

Neurologic events
Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Neutropenia
Events of neutropenia were observed with MabThera treatment, the majority of which were transient and mild or moderate in severity. Neutropenia can occur several months after the administration of MabThera (see section 4.4).

In placebo-controlled periods of clinical trials, 0.94% (13/1382) of MabThera treated patients and 0.27% (2/731) of placebo patients developed severe neutropenia.

Neutropenic events, including severe late onset and persistent neutropenia, have been rarely reported in the post-marketing setting, some of which were associated with fatal infections.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Laboratory abnormalities
Hypogammaglobulinaemia (IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in RA patients treated with MabThera. There was no increased rate in overall infections or serious infections after the development of low IgG or IgM (see section 4.4).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in paediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Experience from granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

In the clinical trial in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangitis, 99 patients were treated with MabThera (375 mg/m2, once weekly for 4 weeks) and glucocorticoids (see section 5.1).

Tabulated list of adverse reactions

The ADRs listed in Table 3 were all adverse events which occurred at an incidence of ≥ 5% in the MabThera group.

Table 3 Adverse drug reactions occurring at 6-months in ≥ 5% of patients receiving MabThera, and at a higher frequency than the comparator group, in the pivotal clinical study.

Body System **Adverse event**	**Rituximab** **(n=99)**
Blood and lymphatic system disorders	
Thrombocytopenia	7%
Gastrointestinal disorders	
Diarrhoea	18%
Dyspepsia	6%
Constipation	5%
General disorders and administration site conditions	
Peripheral oedema	16%
Immune system disorders	
Cytokine release syndrome	5%
Infections and infestations	
Urinary tract infection	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasopharyngitis	5%
Investigations	
Decreased haemoglobin	6%
Metabolism and nutrition disorders	
Hyperkalaemia	5%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Muscle spasms	18%
Arthralgia	15%
Back pain	10%
Muscle weakness	5%
Musculoskeletal pain	5%
Pain in extremities	5%
Nervous system disorders	
Dizziness	10%
Tremor	10%
Psychiatric disorders	
Insomnia	14%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	12%
Dyspnoea	11%
Epistaxis	11%
Nasal congestion	6%

Body System Adverse event	Rituximab (n=99)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Acne	7%
Vascular disorders	
Hypertension	12%
Flushing	5%

Selected adverse drug reactions

Infusion related reactions:
IRRs in the GPA and MPA clinical trial were defined as any adverse event occurring within 24 hours of an infusion and considered to be infusion-related by investigators in the safety population. Ninety nine patients were treated with MabThera and 12% experienced at least one IRR. All IRRs were CTC Grade 1 or 2. The most common IRRs included cytokine release syndrome, flushing, throat irritation, and tremor. MabThera was given in combination with intravenous glucocorticoids which may reduce the incidence and severity of these events.

Infections
In the 99 MabThera patients, the overall rate of infection was approximately 237 per 100 patient years (95% CI 197 - 285) at the 6-month primary endpoint. Infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections, herpes zoster and urinary tract infections. The rate of serious infections was approximately 25 per 100 patient years. The most frequently reported serious infection in the MabThera group was pneumonia at a frequency of 4%.

Malignancies
The incidence of malignancy in MabThera treated patients in the granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis clinical trial was 2.00 per 100 patient years at the trial common closing date (when the final patient had completed the follow-up period). On the basis of standardized incidence ratios, the incidence of malignancies appears to be similar to that previously reported in patients with ANCA-associated vasculitis.

Cardiovascular adverse reactions
Cardiac events occurred at a rate of approximately 273 per 100 patient years (95% CI 149-470) at the 6-month primary endpoint. The rate of serious cardiac events was 2.1 per 100 patient years (95% CI 3 -15). The most frequently reported events were tachycardia (4%) and atrial fibrillation (3%) (see Section 4.4).

Neurologic events
Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported in autoimmune conditions. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Hepatitis-B reactivation
A small number of cases of hepatitis-B reactivation, some with fatal outcome, have been reported in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients receiving MabThera in the postmarketing setting.

Hypogammaglobulinaemia
Hypogammaglobulinaemia (IgA, IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients treated with MabThera. At 6

months, in the active-controlled, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial, in the MabThera group, 27%, 58% and 51% of patients with normal immunoglobulin levels at baseline, had low IgA, IgG and IgM levels, respectively compared to 25%, 50% and 46% in the cyclophosphamide group. There was no increased rate in overall infections or serious infections in patients with low IgA, IgG or IgM.

Neutropenia
In the active-controlled, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial of MabThera in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, 24% of patients in the MabThera group (single course) and 23% of patients in the cyclophosphamide group developed CTC grade 3 or greater neutropenia. Neutropenia was not associated with an observed increase in serious infection in MabThera-treated patients. The effect of multiple MabThera courses on the development of neutropenia in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients has not been studied in clinical trials.

Skin and subcutaneous tissue disorders:
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's Syndrome) and Stevens-Johnson Syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Limited experience with doses higher than the approved dose of intravenous MabThera formulation is available from clinical trials in humans. The highest intravenous dose of MabThera tested in humans to date is 5000 mg (2250 mg/m^2), tested in a dose escalation study in patients with CLL. No additional safety signals were identified.

Patients who experience overdose should have immediate interruption of their infusion and be closely monitored.

In the postmarketing setting five cases of MabThera overdose have been reported. Three cases had no reported adverse event. The two adverse events that were reported were flu-like symptoms, with a dose of 1.8 g of rituximab and fatal respiratory failure, with a dose of 2 g of rituximab.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01X C02

Rituximab binds specifically to the transmembrane antigen, CD20, a non-glycosylated phosphoprotein, located on pre-B and mature B lymphocytes. The antigen is expressed on >95 % of all B cell non-Hodgkin's lymphomas.

CD20 is found on both normal and malignant B cells, but not on haematopoietic stem cells, pro-B cells, normal plasma cells or other normal tissue. This antigen does not internalise upon antibody binding and is not shed from the cell surface. CD20 does not circulate in the plasma as a free antigen and, thus, does not compete for antibody binding.

The Fab domain of rituximab binds to the CD20 antigen on B lymphocytes and the Fc domain can recruit immune effector functions to mediate B cell lysis. Possible mechanisms of effector-mediated cell lysis include complement-dependent cytotoxicity (CDC) resulting from C1q binding, and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mediated by one or more of the Fcγ receptors on the surface of granulocytes, macrophages and NK cells. Rituximab binding to CD 20 antigen on B lymphocytes has also been demonstrated to induce cell death via apoptosis.

Peripheral B cell counts declined below normal following completion of the first dose of MabThera. In patients treated for haematological malignancies, B cell recovery began within 6 months of treatment and generally returned to normal levels within 12 months after completion of therapy, although in some patients this may take longer (up to a median recovery time of 23 months post-induction therapy). In rheumatoid arthritis patients, immediate depletion of B cells in the peripheral blood was observed following two infusions of 1000 mg MabThera separated by a 14 day interval. Peripheral blood B cell counts begin to increase from week 24 and evidence for repopulation is observed in the majority of patients by week 40, whether MabThera was administered as monotherapy or in combination with methotrexate. A small proportion of patients had prolonged peripheral B cell depletion lasting 2 years or more after their last dose of MabThera. In patients with granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis, the number of peripheral blood B cells decreased to <10 cells/μL after two weekly infusions of rituximab 375 mg/m^2, and remained at that level in most patients up to the 6 month timepoint. The majority of patients (81%) showed signs of B cell return, with counts >10 cells/μL by month 12, increasing to 87% of patients by month 18.

Clinical experience in Non-Hodgkin's lymphoma and in chronic lymphocytic leukaemia

Follicular lymphoma

Monotherapy

Initial treatment, weekly for 4 doses
In the pivotal trial, 166 patients with relapsed or chemoresistant low-grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as an intravenous infusion once weekly for four weeks. The overall response rate (ORR) in the intent-to-treat (ITT) population was 48 % (CI_{95} % 41% - 56%) with a 6% complete response (CR) and a 42% partial response (PR) rate. The projected median time to progression (TTP) for responding patients was 13.0 months. In a subgroup analysis, the ORR was higher in patients with IWF B, C, and D histological subtypes as compared to IWF A subtype (58% vs. 12%), higher in patients whose largest lesion was < 5 cm vs. > 7 cm in greatest diameter (53% vs. 38%), and higher in patients with chemosensitive relapse as compared to chemoresistant (defined as duration of response < 3 months) relapse (50% vs. 22%). ORR in patients previously treated with autologous bone marrow transplant (ABMT) was 78% versus 43% in patients with no ABMT. Neither age, sex, lymphoma grade, initial diagnosis, presence or absence of bulky disease, normal or high LDH nor presence of extranodal disease had a statistically significant effect (Fisher's exact test) on response to MabThera. A statistically significant correlation was noted between response rates and bone marrow involvement. 40% of patients with bone marrow involvement responded compared to 59% of patients with no bone marrow involvement (p=0.0186). This finding was not supported by a stepwise logistic regression analysis in which the following factors were identified as prognostic factors: histological type, bcl-2 positivity at baseline, resistance to last chemotherapy and bulky disease.

Initial treatment, weekly for 8 doses
In a multi-centre, single-arm trial, 37 patients with relapsed or chemoresistant, low grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for eight doses. The ORR was 57% (95% Confidence interval (CI); 41% – 73%; CR 14%, PR 43%) with a projected median TTP for responding patients of 19.4 months (range 5.3 to 38.9 months).

Initial treatment, bulky disease, weekly for 4 doses
In pooled data from three trials, 39 patients with relapsed or chemoresistant, bulky disease (single lesion ≥ 10 cm in diameter), low grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m2 of MabThera as

intravenous infusion weekly for four doses. The ORR was 36 % (CI95 % 21 % – 51 %; CR 3 %, PR 33 %) with a median TTP for responding patients of 9.6 months (range 4.5 to 26.8 months).

Re-treatment, weekly for 4 doses
In a multi-centre, single-arm trial, 58 patients with relapsed or chemoresistant low grade or follicular B cell NHL, who had achieved an objective clinical response to a prior course of MabThera, were re-treated with 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for four doses. Three of the patients had received two courses of MabThera before enrolment and thus were given a third course in the study. Two patients were re-treated twice in the study. For the 60 re-treatments on study, the ORR was 38% (CI_{95} % 26% – 51%; 10% CR, 28% PR) with a projected median TTP for responding patients of 17.8 months (range 5.4 – 26.6). This compares favourably with the TTP achieved after the prior course of MabThera (12.4 months).

Initial treatment, in combination with chemotherapy

In an open-label randomised trial, a total of 322 previously untreated patients with follicular lymphoma were randomised to receive either CVP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1 -5) every 3 weeks for 8 cycles or MabThera 375 mg/m^2 in combination with CVP (R-CVP). MabThera was administered on the first day of each treatment cycle. A total of 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) received therapy and were analysed for efficacy. The median follow up of patients was 53 months. R-CVP led to a significant benefit over CVP for the primary endpoint, time to treatment failure (27 months vs. 6.6 months, $p < 0.0001$, log-rank test). The proportion of patients with a tumour response (CR, CRu, PR) was significantly higher ($p< 0.0001$ Chi-Square test) in the R-CVP group (80.9%) than the CVP group (57.2%). Treatment with R-CVP significantly prolonged the time to disease progression or death compared to CVP, 33.6 months and 14.7 months, respectively ($p < 0.0001$, log-rank test). The median duration of response was 37.7 months in the R-CVP group and was 13.5 months in the CVP group ($p < 0.0001$, log-rank test).

The difference between the treatment groups with respect to overall survival showed a significant clinical difference ($p=0.029$, log-rank test stratified by centre): survival rates at 53 months were 80.9% for patients in the R-CVP group compared to 71.1 % for patients in the CVP group

Results from three other randomised trials using MabThera in combination with chemotherapy regimen other than CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon-α) have also demonstrated significant improvements in response rates, time-dependent parameters as well as in overall survival. Key results from all four studies are summarized in table 4.

Table 4 Summary of key results from four phase III randomised studies evaluating the benefit of MabThera with different chemotherapy regimens in follicular lymphoma

Study	Treatment, N	Median FU, months	ORR, %	CR, %	Median TTF/PFS/ EFS mo	OS rates, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14.7 33.6 P<0.0001	53-months 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2.6 years Not reached p < 0.001	18-months 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28.8 Not reached p < 0.0001	48-months 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Not reached p < 0.0001	42-months 84 91 p = 0.029

EFS – Event Free Survival
TTP – Time to progression or death
PFS – Progression-Free Survival
TTF – Time to Treatment Failure
OS rates – survival rates at the time of the analyses

Maintenance therapy

Previously untreated follicular lymphoma

In a prospective, open label, international, multi-centre, phase III trial 1193 patients with previously untreated advanced follicular lymphoma received induction therapy with R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) or R-FCM (n=44), according to the investigators' choice. A total of 1078 patients responded to induction therapy, of which 1018 were randomised to MabThera maintenance therapy (n=505) or observation (n=513). The two treatment groups were well balanced with regards to baseline characteristics and disease status. MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 2 months until disease progression or for a maximum period of two years.

After a median observation time of 25 months from randomization, maintenance therapy with MabThera resulted in a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint of investigator assessed progression-free survival (PFS) as compared to observation in patients with previously untreated follicular lymphoma (Table 5).

Significant benefit from maintenance treatment with MabThera was also seen for the secondary endpoints event-free survival (EFS), time to next anti-lymphoma treatment (TNLT) time to next chemotherapy (TNCT) and overall response rate (ORR) (Table 5). The results of the primary analysis were confirmed with longer follow-up (median observation time: 48 months and 73 months), and have been added to Table 5 to show the comparison between the 25 and 48 and 73 month follow up periods.

Table 5 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation after 73 months median observation time (compared with results of primary analysis based on 25 months median observation time, and updated analysis based on 48 months median observation time)

	Observation N=513	**MabThera N=505**	**Log-rank P value**	**Risk reduction**
Primary efficacy				
PFS (median)	48.5 months [*48.4 months*] (NR)	NR [*NR*] (NR)	<0.0001 [*<0.0001*] (<0.0001)	42% [*45%*] (50%)
Secondary efficacy				
EFS (median)	48.4 months [*47.6 months*] (37.8 months)	NR [*NR*] (NR)	<0.0001 [*< 0.0001*] (< 0.0001)	39% [*42%*] (46%)
OS (median)	NR [*NR*] (NR)	NR [*NR*] (NR)	0.8959 [*0.9298*] (0.7246)	-2% [*-2%*] (11%)
TNLT (median)	71.0 months [*60.2 months*] (NR)	NR [*NR*] (NR)	<0.0001 [*<0.0001*] (0.0003)	37% [*39%*] (39%)
TNCT (median)	85.1 months [*NR*] (NR)	NR [*NR*] (NR)	0.0006 [*0.0006*] (0.0011)	30% [*34%*] (40%)
ORR*	60.7% [*60.7%*] (55.0%)	79.0% [*79.0%*] (74.0%)	<0.0001# [*<0.0001#*] (< 0.0001)	OR=2.43 [*OR=2.43*] (OR =2.33)
Complete Response (CR/CRu) rate*	52.7% [*52.7%*] (47.7%)	66.8% [*72.2%*] (66.8%)	<0.0001 [*<0.0001*] (< 0.0001)	OR=2.34 [*OR=2.34*] [(OR = 2.21)

*At end of maintenance/observation; # p values from chi-squared test
Main values correspond to 73 months median observation time, italicized values in brackets correspond to 48 months median observation time, and values in parentheses correspond to 25 months median observation time (primary analysis). PFS: progression-free survival; EFS: event-free survival; OS: overall survival; TNLT: time to next anti-lymphoma treatment; TNCT: time to next chemotherapy treatment; ORR: overall response rate; NR: not reached at time of clinical cut-off, OR: odds ratio.

MabThera maintenance treatment provided consistent benefit in all predefined subgroups tested: gender (male, female), age (<60 years, >= 60 years), FLIPI score (<=1, 2 or >= 3), induction therapy (R-CHOP, R-CVP or R-FCM) and regardless of the quality of response to induction treatment (CR, CRu or PR). Exploratory analyses of the benefit of maintenance treatment showed a less pronounced effect in elderly patients (> 70 years of age), however sample sizes were small.

Relapsed/Refractory follicular lymphoma

In a prospective, open label, international, multi-centre, phase III trial, 465 patients with relapsed/refractory follicular lymphoma were randomised in a first step to induction therapy with either CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) or MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). The two treatment groups were well balanced with regard to baseline characteristics and disease status. A total of 334 patients achieving a complete or partial remission following induction therapy were randomised in a second step to MabThera maintenance therapy (n=167) or observation (n=167). MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 3 months until disease progression or for a maximum period of two years.

The final efficacy analysis included all patients randomised to both parts of the study. After a median observation time of 31 months for patients randomised to the induction phase, R-CHOP significantly

improved the outcome of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma when compared to CHOP (see Table 6).

Table 6 Induction phase: overview of efficacy results for CHOP vs. R-CHOP (31 months median observation time)

	CHOP	R-CHOP	p-value	Risk Reduction[1)]
Primary efficacy				
ORR[2)]	74 %	87 %	0.0003	Na
CR[2)]	16 %	29 %	0.0005	Na
PR[2)]	58 %	58 %	0.9449	Na

[1)] Estimates were calculated by hazard ratios
[2)] Last tumour response as assessed by the investigator. The "primary" statistical test for "response" was the trend test of CR versus PR versus non-response ($p < 0.0001$)
Abbreviations: NA, not available; ORR: overall response rate; CR: complete response; PR: partial response

For patients randomised to the maintenance phase of the trial, the median observation time was 28 months from maintenance randomisation. Maintenance treatment with MabThera led to a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint, PFS, (time from maintenance randomisation to relapse, disease progression or death) when compared to observation alone ($p< 0.0001$ log-rank test).The median PFS was 42.2 months in the MabThera maintenance arm compared to 14.3 months in the observation arm. Using a cox regression analysis, the risk of experiencing progressive disease or death was reduced by 61 % with MabThera maintenance treatment when compared to observation (95 % CI; 45 %-72 %). Kaplan-Meier estimated progression-free rates at 12 months were 78 % in the MabThera maintenance group vs. 57 % in the observation group. An analysis of overall survival confirmed the significant benefit of MabThera maintenance over observation (p=0.0039 log-rank test). MabThera maintenance treatment reduced the risk of death by 56 % (95 % CI; 22 %-75 %).

Table 7 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation (28 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	Observation (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	*14.3*	*42.2*	*< 0.0001*	*61 %*
Overall survival	*NR*	*NR*	*0.0039*	*56 %*
Time to new lymphoma treatment	*20.1*	*38.8*	*< 0.0001*	*50 %*
Disease-free survival[a]	*16.5*	*53.7*	*0.0003*	*67 %*
Subgroup analysis PFS				
CHOP	*11.6*	*37.5*	*< 0.0001*	*71 %*
R-CHOP	*22.1*	*51.9*	*0.0071*	*46 %*
CR	*14.3*	*52.8*	*0.0008*	*64 %*
PR	*14.3*	*37.8*	*< 0.0001*	*54 %*
OS				
CHOP	*NR*	*NR*	*0.0348*	*55 %*
R-CHOP	*NR*	*NR*	*0.0482*	*56 %*

NR: not reached; [a]: only applicable to patients achieving a CR

The benefit of MabThera maintenance treatment was confirmed in all subgroups analysed, regardless of induction regimen (CHOP or R-CHOP) or quality of response to induction treatment (CR or PR) (table 7). MabThera maintenance treatment significantly prolonged median PFS in patients responding to CHOP induction therapy (median PFS 37.5 months vs. 11.6 months, p< 0.0001) as well as in those responding to R-CHOP induction (median PFS 51.9 months vs. 22.1 months, p=0.0071). Although subgroups were small, MabThera maintenance treatment provided a significant benefit in terms of overall survival for both patients responding to CHOP and patients responding to R-CHOP, although longer follow-up is required to confirm this observation.

Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma

In a randomised, open-label trial, a total of 399 previously untreated elderly patients (age 60 to 80 years) with diffuse large B cell lymphoma received standard CHOP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1-5) every 3 weeks for eight cycles, or MabThera 375 mg/m^2 plus CHOP (R-CHOP). MabThera was administered on the first day of the treatment cycle.

The final efficacy analysis included all randomised patients (197 CHOP, 202 R-CHOP), and had a median follow-up duration of approximately 31 months. The two treatment groups were well balanced in baseline disease characteristics and disease status. The final analysis confirmed that R-CHOP treatment was associated with a clinically relevant and statistically significant improvement in the duration of event-free survival (the primary efficacy parameter; where events were death, relapse or progression of lymphoma, or institution of a new anti-lymphoma treatment) (p = 0.0001). Kaplan Meier estimates of the median duration of event-free survival were 35 months in the R-CHOP arm compared to 13 months in the CHOP arm, representing a risk reduction of 41 %. At 24 months, estimates for overall survival were 68.2 % in the R-CHOP arm compared to 57.4 % in the CHOP arm. A subsequent analysis of the duration of overall survival, carried out with a median follow-up duration of 60 months, confirmed the benefit of R-CHOP over CHOP treatment (p=0.0071), representing a risk reduction of 32 %.

The analysis of all secondary parameters (response rates, progression-free survival, disease-free survival, duration of response) verified the treatment effect of R-CHOP compared to CHOP. The complete response rate after cycle 8 was 76.2 % in the R-CHOP group and 62.4 % in the CHOP group (p=0.0028). The risk of disease progression was reduced by 46 % and the risk of relapse by 51 %. In all patients subgroups (gender, age, age adjusted IPI, Ann Arbor stage, ECOG, β2 microglobulin, LDH, albumin, B symptoms, bulky disease, extranodal sites, bone marrow involvement), the risk ratios for event-free survival and overall survival (R-CHOP compared with CHOP) were less than 0.83 and 0.95 respectively. R-CHOP was associated with improvements in outcome for both high- and low-risk patients according to age adjusted IPI.

Clinical laboratory findings

Of 67 patients evaluated for human anti-mouse antibody (HAMA), no responses were noted. Of 356 patients evaluated for HACA, 1.1 % (4 patients) were positive.

Chronic lymphocytic leukaemia

In two open-label randomised trials, a total of 817 previously untreated patients and 552 patients with relapsed/refractory CLL were randomised to receive either FC chemotherapy (fludarabine 25 mg/m^2, cyclophosphamide 250 mg/m^2, days 1-3) every 4 weeks for 6 cycles or MabThera in combination with FC (R-FC). MabThera was administered at a dosage of 375 mg/m^2 during the first cycle one day prior to chemotherapy and at a dosage of 500 mg/m^2 on day 1 of each subsequent treatment cycle. Patients were excluded from the study in relapsed/refractory CLL if they had previously been treated with monoclonal antibodies or if they were refractory (defined as failure to achieve a partial remission for at least 6 months) to fludarabine or any nucleoside analogue. A total of 810 patients (403 R-FC, 407 FC) for the first-line study (Table 8a and Table 8b) and 552 patients (276 R-FC, 276 FC) for the relapsed/refractory study (Table 9) were analysed for efficacy.

In the first-line study, after a median observation time of 48.1 months, the median PFS was 55 months in the R-FC group and 33 months in the FC group (p < 0.0001, log-rank test). The analysis of overall survival showed a significant benefit of R-FC treatment over FC chemotherapy alone (p = 0.0319, log-rank test) (Table 8a). The benefit in terms of PFS was consistently observed in most patient subgroups analysed according to disease risk at baseline (i.e. Binet stages A-C) (Table 8b).

Table 8a First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia Overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone - 48.1 months median observation time

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Overall survival	NR	NR	0.0319	27%
Event free survival	31.3	51.8	<0.0001	44%
Response rate (CR, nPR, or PR)	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
CR rates	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
Duration of response*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Disease free survival (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Time to new treatment	47.2	69.7	<0.0001	42%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test. NR: not reached; n.a.: not applicable
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR
**: only applicable to patients achieving a CR

Table 8b First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia Hazard ratios of progression-free survival according to Binet stage (ITT) – 48.1 months median observation time

Progression-free survival (PFS)	Number of patients		Hazard Ratio (95% CI)	p-value (Wald test, not adjusted)
	FC	R-FC		
Binet stage A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stage B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stage C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Confidence Interval

In the relapsed/refractory study, the median progression-free survival (primary endpoint) was 30.6 months in the R-FC group and 20.6 months in the FC group (p=0.0002, log-rank test). The benefit in terms of PFS was observed in almost all patient subgroups analysed according to disease risk at baseline. A slight but not significant improvement in overall survival was reported in the R-FC compared to the FC arm.

Table 9 Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia - overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone (25.3 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35%
Overall survival	51.9	NR	0.2874	17%
Event free survival	19.3	28.7	0.0002	36%
Response rate (CR, nPR, or PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
CR rates	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Duration of response *	27.6	39.6	0.0252	31%
Disease free survival (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Time to new CLL treatment	34.2	NR	0.0024	35%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test.
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR; NR: not reached n.a. not applicable
**: only applicable to patients achieving a CR;

Results from other supportive studies using MabThera in combination with other chemotherapy regimens (including CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine and cladribine) for the treatment of previously untreated and/or relapsed/refractory CLL patients have also demonstrated high overall response rates with benefit in terms of PFS rates, albeit with modestly higher toxicity (especially myelotoxicity). These studies support the use of MabThera with any chemotherapy.

Data in approximately 180 patients pre-treated with MabThera have demonstrated clinical benefit (including CR) and are supportive for MabThera re-treatment.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabThera in all subsets of the paediatric population with follicular lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of MabThera in alleviating the symptoms and signs of rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors was demonstrated in a pivotal randomised, controlled, double-blind, multicenter trial (Trial 1).

Trial 1 evaluated 517 patients that had experienced an inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies. Eligible patients had active rheumatoid arthritis, diagnosed according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR). MabThera was administered as two IV infusions separated by an interval of 15 days. Patients received 2 x 1000 mg intravenous infusions of MabThera or placebo in combination with MTX. All patients received concomitant 60 mg oral prednisone on days 2-7 and 30 mg on days 8-14 following the first infusion. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24. Patients were followed beyond week 24 for long term endpoints, including radiographic assessment at 56 weeks and at 104 weeks. During this time, 81% of patients, from the original placebo group received MabThera between weeks 24 and 56, under an open label extension study protocol.

Studies of MabThera in patients with early arthritis (patients without prior methotrexate treatment and patients with an inadequate response to methotrexate, but not yet treated with TNF-alpha inhibitors) have met their primary endpoints. MabThera is not indicated for these patients, since the safety data about long-term MabThera treatment are insufficient, in particular concerning the risk of development of malignancies and PML.

Disease activity outcomes
MabThera in combination with methotrexate significantly increased the proportion of patients achieving at least a 20% improvement in ACR score compared with patients treated with methotrexate alone (Table 10). Across all development studies the treatment benefit was similar in patients independent of age, gender, body surface area, race, number of prior treatments or disease status.

Clinically and statistically significant improvement was also noted on all individual components of the ACR response (tender and swollen joint counts, patient and physician global assessment, disability index scores (HAQ), pain assessment and C-Reactive Proteins (mg/dl).

Table 10 Clinical response outcomes at primary endpoint in Trial 1 (ITT population)

	Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Trial 1		N= 201	N= 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18%) 11 (5%) 3 (1%)	153 (51%)*** 80 (27%)*** 37 (12%)***
	EULAR Response (Good/Moderate)	44 (22%)	193 (65%)***
	Mean change in DAS	-0.34	-1.83***

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo + MTX at the primary timepoint: ***p ≤0.0001

Patients treated with MabThera in combination with methotrexate had a significantly greater reduction in disease activity score (DAS28) than patients treated with methotrexate alone (Table 9). Similarly, in all studies a good to moderate European League Against Rheumatism (EULAR) response was achieved by significantly more MabThera treated patients treated with MabThera and methotrexate compared to patients treated with methotrexate alone (Table 10).

Radiographic response
Structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score.

In Trial 1, conducted in patients with inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies, receiving MabThera in combination with methotrexate demonstrated significantly less radiographic progression than patients originally receiving methotrexate alone at 56 weeks. Of the patients originally receiving methotrexate alone, 81 % received MabThera either as rescue between weeks 16-24 or in the extension trial, before week 56. A higher proportion of patients receiving the original MabThera/MTX treatment also had no erosive progression over 56 weeks (Table 11).

Table 11 Radiographic outcomes at 1 year (mITT population)

	Placebo+MTX	MabThera +MTX 2 × 1000 mg
Trial 1	(n = 184)	(n = 273)
Mean change from baseline:		
Modified total sharp score	2.30	1.01*
Erosion score	1.32	0.60*
Joint space narrowing score	0.98	0.41**
Proportion of patients with no radiographic change	46%	53%, NS
Proportion of patients with no erosive change	52%	60%, NS

150 patients originally randomised to placebo + MTX in Trial 1 received at least one course of RTX + MTX by one year
* p <0.05, ** p < 0.001. Abbreviation: NS, non siginficant

Inhibition of the rate of progressive joint damage was also observed long term. Radiographic analysis at 2 years in Trial 1 demonstrated significantly reduced progression of structural joint damage in patients receiving MabThera in combination with methotrexate compared to methotrexate alone as well as a significantly higher proportion of patients with no progression of joint damage over the 2 year period.

Physical function and quality of life outcomes
Significant reductions in disability index (HAQ-DI) and fatigue (FACIT-Fatigue) were observed in patients treated with MabThera compared to patients treated with methotrexate alone. The proportions of MabThera treated patients showing a minimal clinically important difference (MCID) in HAQ-DI (defined as an individual total score decrease of >0.22) was also higher than among patients receiving methotrexate alone (Table 12).

Significant improvement in health related quality of life was also demonstrated with significant improvement in both the physical health score (PHS) and mental health score (MHS) of the SF-36. Further, significantly higher proportion of patients achieved MCIDs for these scores (Table 12).

Table 12 Physical Function and Quality of Life outcomes at week 24 in Trial 1

Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX *(2 x 1000 mg)*
Mean change in HAQ-DI	n=201 0.1	n=298 -0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Mean change in FACIT-T	-0.5	-9.1***
Mean change in SF-36 PHS	n=197 0.9	n=294 5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Mean change in SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo at the primary time point: * p < 0.05, **p < 0.001 ***p ≤ 0.0001
MCID HAQ-DI ≥0.22, MCID SF-36 PHS >5.42, MCID SF-36 MHS >6.33

Efficacy in autoantibody (RF and or anti-CCP) seropositive patients
Patients seropositive to Rheumatoid Factor (RF) and/or anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) who were treated with MabThera in combination with methotrexate showed an enhanced response compared to patients negative to both.

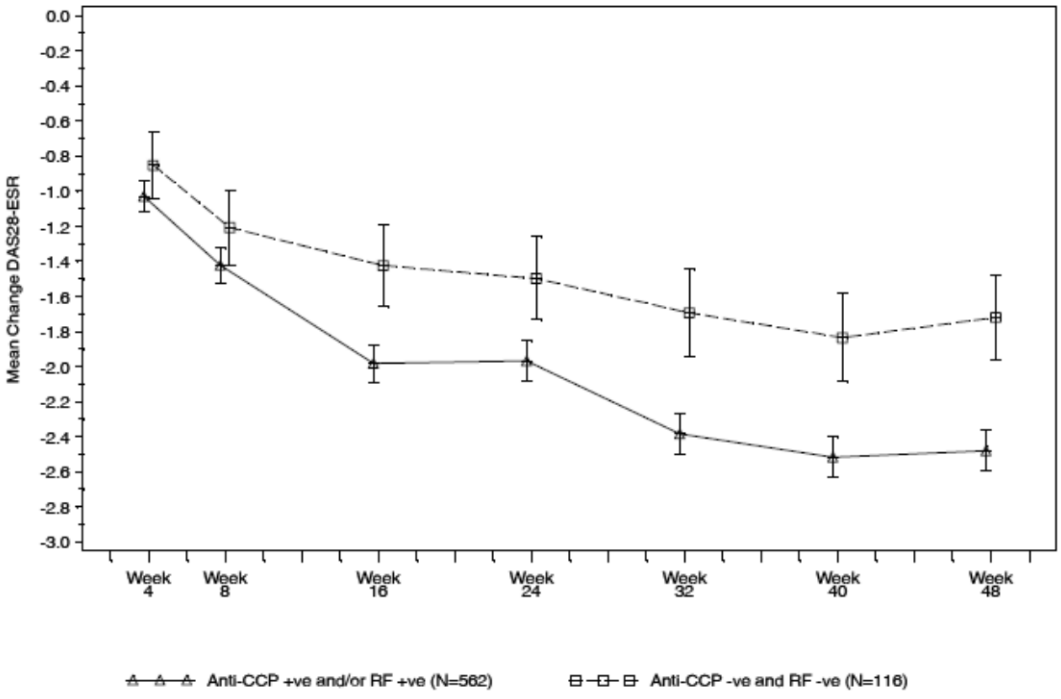
Efficacy outcomes in MabThera treated patients were analysed based on autoantibody status prior to commencing treatment. At Week 24, patients who were seropositive to RF and/or anti-CCP at baseline had a significantly increased probability of achieving ACR20 and 50 responses compared to seronegative patients (p=0.0312 and p=0.0096) (Table 13). These findings were replicated at Week 48, where autoantibody seropositivity also significantly increased the probability of achieving ACR70. At week 48 seropositive patients were 2-3 times more likely to achieve ACR responses compared to seronegative patients. Seropositive patients also had a significantly greater decrease in DAS28-ESR compared to seronegative patients (Figure 1).

Table 13 Summary of efficacy by baseline autoantibody status

	Week 24		Week 48	
	Seropositive (n=514)	**Seronegative (n=106)**	**Seropositive (n=506)**	**Seronegative (n=101)**
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71. 1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR Response (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Mean change DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

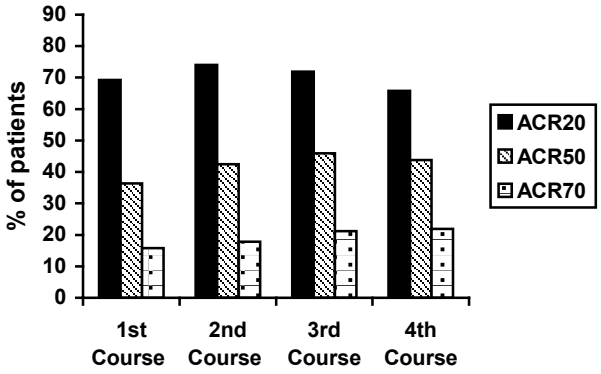
Significance levels were defined as * *p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001.*

Figure 1: Change from baseline of DAS28-ESR by baseline autoantibody status



Long-term efficacy with multiple course therapy
Treatment with MabThera in combination with methotrexate over multiple courses resulted in sustained improvements in the clinical signs and symptoms of RA, as indicated by ACR, DAS28-ESR and EULAR responses which was evident in all patient populations studied (Figure 2). Sustained improvement in physical function as indicated by the HAQ-DI score and the proportion of patients achieving MCID for HAQ-DI were observed.

Figure 2: ACR responses for 4 treatment courses (24 weeks after each course (within patient, within visit) in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors (n=146)



Clinical laboratory finding

A total of 392/3095 (12.7%) patients with rheumatoid arthritis tested positive for HACA in clinical studies following therapy with MabThera. The emergence of HACA was not associated with clinical deterioration or with an increased risk of reactions to subsequent infusions in the majority of patients. The presence of HACA may be associated with worsening of infusion or allergic reactions after the second infusion of subsequent courses.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabThera in all subsets of the paediatric population with autoimmune arthritis. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis

A total of 197 patients aged 15 years or older with severely, active granulomatosis with polyangiitis (75%) and microscopic polyangiitis (24%) were enrolled and treated in an active-comparator, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial.

Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either oral cyclophosphamide daily (2mg/kg/day) for 3-6 months or MabThera (375 mg/m^2) once weekly for 4 weeks. All patients in the cyclophosphamide arm received azathioprine maintenance therapy in during follow-up. Patients in both arms received 1000mg of pulse intravenous (IV) methylprednisolone (or another equivalent-dose glucocorticoid) per day for 1 to 3 days, followed by oral prednisone (1 mg/kg/day, not exceeding 80 mg/day). Prednisone tapering was to be completed by 6 months from the start of study treatment.

The primary outcome measure was achievement of complete remission at 6 months defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis (BVAS/WG) of 0, and off glucocorticoid therapy. The prespecified non-inferiority margin for the treatment difference was 20%. The trial demonstrated non-inferiority of MabThera to cyclophosphamide for complete remission (CR) at 6 months (Table 14).

Efficacy was observed both for patients with newly diagnosed disease and for patients with relapsing disease (Table 15).

Table 14 Percentage of patients who achieved complete remission at 6 months (Intent-to-treat population*)

	MabThera (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Treatment Difference (MabThera-Cyclophosphamide)
Rate	63.6%	53.1%	10.6% 95.1%[b] CI (−3.2%, 24.3%) [a]

– CI = confidence interval.
– * Worst case imputation
[a] Non-inferiority was demonstrated since the lower bound (– 3.2%) was higher than the pre-determined non-inferiority margin (– 20%).
[b] The 95.1% confidence level reflects an additional 0.001 alpha to account for an interim efficacy analysis.

Table 15 Complete remission at 6-months by disease status

	MabThera	Cyclophosphamide	Difference (CI 95%)
All patients **Newly diagnosed** **Relapsing**	n=99 n=48 n=51	n=98 n=48 n=50	
Complete remission			
All Patients	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Newly diagnosed	60.4%	64.6%	− 4.2% (− 23.6, 15.3)
Relapsing	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

Worst case imputation is applied for patients with missing data

Complete remission at 12 and 18 months
In the MabThera group, 48% of patients achieved CR at 12 months, and 39% of patients achieved CR at 18 months. In patients treated with cyclophosphamide (followed by azathioprine for maintenance of complete remission), 39% of patients achieved CR at 12 months, and 33% of patients achieved CR at 18 months. From month 12 to month 18, 8 relapses were observed in the MabThera group compared with four in the cyclophosphamide group.

Retreatment with MabThera
Based upon investigator judgment, 15 patients received a second course of MabThera therapy for treatment of relapse of disease activity which occurred between 6 and 18 months after the first course of MabThera. The limited data from the present trial preclude any conclusions regarding the efficacy of subsequent courses of MabThera in patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis.

Continued immunosuppressive therapy may be especially appropriate in patients at risk for relapses (i.e. with history of earlier relapses and granulomatosis with polyangiitis, or patients with reconstitution of B-lymphocytes in addition to PR3-ANCA at monitoring). When remission with MabThera has been achieved, continued immunosuppressive therapy may be considered to prevent relapse. The efficacy and safety of MabThera in maintenance therapy has not been established.

Laboratory evaluations

A total of 23/99 (23%) MabThera-treated patients in the trial tested positive for HACA by 18 months. None of the 99 MabThera-treated patients were HACA positive at screening. The clinical relevance of HACA formation in MabThera-treated patients is unclear.

5.2 Pharmacokinetic properties

Non-Hodgkin's lymphoma

Based on a population pharmacokinetic analysis in 298 NHL patients who received single or multiple infusions of MabThera as a single agent or in combination with CHOP therapy (applied MabThera doses ranged from 100 to 500 mg/m^2), the typical population estimates of nonspecific clearance (CL_1), specific clearance (CL_2) likely contributed by B cells or tumour burden, and central compartment volume of distribution (V_1) were 0.14 l/day, 0.59 l/day, and 2.7 l, respectively. The estimated median terminal elimination half-life of MabThera was 22 days (range, 6.1 to 52 days). Baseline CD19-positive cell counts and size of measurable tumour lesions contributed to some of the variability in CL_2 of MabThera in data from 161 patients given 375 mg/m^2 as an intravenous infusion for 4 weekly doses. Patients with higher CD19-positive cell counts or tumour lesions had a higher CL_2. However, a large component of inter-individual variability remained for CL_2 after correction for CD19-positive cell counts and tumour lesion size. V_1 varied by body surface area (BSA) and CHOP therapy. This variability in V_1 (27.1% and 19.0%) contributed by the range in BSA (1.53 to 2.32 m^2) and concurrent CHOP therapy, respectively, were relatively small. Age, gender and WHO performance status had no effect on the pharmacokinetics of MabThera. This analysis suggests that dose adjustment of MabThera with any of the tested covariates is not expected to result in a meaningful reduction in its pharmacokinetic variability.

MabThera, administered as an intravenous infusion at a dose of 375 mg/m^2 at weekly intervals for 4 doses to 203 patients with NHL naive to MabThera, yielded a mean C_{max} following the fourth infusion of 486 µg/mL (range, 77.5 to 996.6 µg/mL). Rituximab was detectable in the serum of patients 3 – 6 months after completion of last treatment.

Upon administration of MabThera at a dose of 375 mg/m^2 as an intravenous infusion at weekly intervals for 8 doses to 37 patients with NHL, the mean C_{max} increased with each successive infusion, spanning from a mean of 243 µg/mL (range, 16 – 582 µg/mL) after the first infusion to 550 µg/mL (range, 171 – 1177 µg/mL) after the eighth infusion.

The pharmacokinetic profile of MabThera when administered as 6 infusions of 375 mg/m^2 in combination with 6 cycles of CHOP chemotherapy was similar to that seen with MabThera alone.

Chronic lymphocytic leukaemia

MabThera was administered as an intravenous infusion at a first-cycle dose of 375 mg/m^2 increased to 500 mg/m^2 each cycle for 5 doses in combination with fludarabine and cyclophosphamide in CLL patients. The mean C_{max} (N=15) was 408 µg/mL (range, 97 – 764 µg/mL) after the fifth 500 mg/ m^2 infusion and the mean terminal half-life was 32 days (range, 14 – 62 days).

Rheumatoid arthritis

Following two intravenous infusions of MabThera at a dose of 1000 mg, two weeks apart, the mean terminal half-life was 20.8 days (range, 8.58 to 35.9 days), mean systemic clearance was 0.23 l/day (range, 0.091 to 0.67 l/day), and mean steady-state distribution volume was 4.6 l (range, 1.7 to 7.51 l). Population pharmacokinetic analysis of the same data gave similar mean values for systemic clearance and half-life, 0.26 l/day and 20.4 days, respectively. Population pharmacokinetic analysis revealed that BSA and gender were the most significant covariates to explain inter-individual variability in pharmacokinetic parameters. After adjusting for BSA, male subjects had a larger volume of distribution and a faster clearance than female subjects. The gender- related pharmacokinetic differences are not considered to be clinically relevant and dose adjustment is not required. No pharmacokinetic data are available in patients with hepatic or renal impairment.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two intravenous (IV) doses of 500 mg and 1000 mg on Days 1 and 15 in four studies. In all these studies, rituximab pharmacokinetics were dose proportional over the limited dose range studied. Mean C_{max} for serum rituximab following first

infusion ranged from 157 to 171 μg/mL for 2 x 500 mg dose and ranged from 298 to 341 μg/mL for 2 x 1000 mg dose. Following second infusion, mean C_{max} ranged from 183 to 198 μg/mL for the 2 × 500 mg dose and ranged from 355 to 404 μg/mL for the 2 × 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life ranged from 15 to 16 days for the 2 x 500 mg dose group and 17 to 21 days for the 2 × 1000 mg dose group. Mean C_{max} was 16 to 19% higher following second infusion compared to the first infusion for both doses.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two IV doses of 500 mg and 1000 mg upon re-treatment in the second course. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion was 170 to 175 μg/mL for 2 x 500 mg dose and 317 to 370 μg/mL for 2 x 1000 mg dose. C_{max} following second infusion, was 207 μg/mL for the 2 x 500 mg dose and ranged from 377 to 386 μg/mL for the 2 x 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life after the second infusion, following the second course, was 19 days for 2 x 500 mg dose and ranged from 21 to 22 days for the 2 x 1000 mg dose. PK parameters for rituximab were comparable over the two treatment courses.

The pharmacokinetic (PK) parameters in the anti-TNF inadequate responder population, following the same dosage regimen (2 x 1000 mg, IV, 2 weeks apart), were similar with a mean maximum serum concentration of 369 μg/mL and a mean terminal half-life of 19.2 days.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Based on the population pharmacokinetic analysis of data in 97 patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis who received 375 mg/m2 MabThera once weekly for four doses, the estimated median terminal elimination half-life was 23 days (range, 9 to 49 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0.313 L/day (range, 0.116 to 0.726 L/day) and 4.50 L (range 2.25 to 7.39 L) respectively. The PK parameters of rituximab in these patients appear similar to what has been observed in rheumatoid arthritis patients.

5.3 Preclinical safety data

Rituximab has shown to be highly specific to the CD20 antigen on B cells. Toxicity studies in cynomolgus monkeys have shown no other effect than the expected pharmacological depletion of B cells in peripheral blood and in lymphoid tissue.

Developmental toxicity studies have been performed in cynomolgus monkeys at doses up to 100 mg/kg (treatment on gestation days 20-50) and have revealed no evidence of toxicity to the foetus due to rituximab. However, dose-dependent pharmacologic depletion of B cells in the lymphoid organs of the foetuses was observed, which persisted post natally and was accompanied by a decrease in IgG level in the newborn animals affected. B cell counts returned to normal in these animals within 6 months of birth and did not compromise the reaction to immunisation.

Standard tests to investigate mutagenicity have not been carried out, since such tests are not relevant for this molecule. No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of rituximab. Specific studies to determine the effects of rituximab on fertility have not been performed. In general toxicity studies in cynomolgus monkeys no deleterious effects on reproductive organs in males or females were observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Polysorbate 80
Sodium chloride
Sodium hydroxide
Hydrochloric acid
Water for injections

6.2 Incompatibilities

No incompatibilities between MabThera and polyvinyl chloride or polyethylene bags or infusion sets have been observed.

6.3 Shelf life

Unopened vial
30 months

Diluted medicinal product
The prepared infusion solution of MabThera in 0.9% sodium chloride solution is physically and chemically stable for 7 days at 2 °C - 8 °C and subsequently for a further 24 hours at ≤ 30°C. The prepared infusion solution of MabThera in 5% D-glucose solution is physically and chemically stable for 24 hours at 2 °C - 8 °C and subsequently for a further 12 hours at room temperature.

From a microbiological point of view, the prepared infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C – 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear Type I glass vials with butyl rubber stopper containing 500 mg of rituximab in 50 mL. Pack of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

MabThera is provided in sterile, preservative-free, non-pyrogenic, single use vials.

Aseptically withdraw the necessary amount of MabThera, and dilute to a calculated concentration of 1 to 4 mg/mL rituximab into an infusion bag containing sterile, pyrogen-free sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5 % D-Glucose in water. For mixing the solution, gently invert the bag in order to avoid foaming. Care must be taken to ensure the sterility of prepared solutions. Since the medicinal product does not contain any anti-microbial preservative or bacteriostatic agents, aseptic technique must be observed. Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/98/067/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 2 June 1998
Date of latest renewal: 2 June 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) http://www.ema.europa.eu/

1　製品名

マブセラ 100 mg 注射液
マブセラ 500 mg 注射液

2　定性的及び定量的組成

1 mL 中にリツキシマブ 10 mg を含有。

マブセラ 100 mg 注射液：バイアル 1 瓶中に 100 mg のリツキシマブ含有
マブセラ 500 mg 注射液：バイアル 1 瓶中に 500 mg のリツキシマブ含有

リツキシマブは遺伝子組換え技術を用いて作製された、マウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 の定常部とマウスの軽鎖可変部領域と重鎖可変部領域をもつグリコシル化免疫グロブリンである。この抗体はほ乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）を用いた細胞培養法により生産され、ウイルス不活化及びウイルス除去操作を含むアフィニティークロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーにより精製される。

添加物及びその効果
マブセラ 100 mg 注射液：　この製剤は、10 mL バイアル中にナトリウムを 2.3 mmol（52.6 mg）を含有する。
マブセラ 500 mg 注射液：　この製剤は、50 mL バイアル中にナトリウムを 11.5 mmol（263.2 mg）を含有する。

全ての添加物の一覧は 6.1 を参照。

3　医薬品の形態

注射剤（用時溶剤に希釈して用いる液剤）

無色、透明な液

4　臨床的事項

4.1　適応症

マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。

非ホジキンリンパ腫 (NHL)
化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫患者に対する治療。

寛解導入療法に効果を示した濾胞性リンパ腫患者に対する維持療法。

マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫患者に対する治療。

CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。

慢性リンパ性白血病(CLL)

マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性の CLL 患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。

詳細情報は、5.1 を参照。

関節リウマチ

マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が効果不十分又は忍容性がない高度の疾患活動性を有する成人関節リウマチに対する治療。

マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X 線診断所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善効果が示されている。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎

マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入治療。

4.2　投与量及び投与方法

マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う（4.4 を参照）。

解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（例えばアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン）による前投薬を、各マブセラの投与前に必ず行うこと。

非ホジキンリンパ腫及び CLL 患者において、マブセラとの併用化学療法にステロイド剤が含まれない場合は、グルココルチコイドの前投薬を考慮する。
関節リウマチ患者において、infusion reaction の発現率と重症度を軽減させるために、メチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与による前投薬をマブセラ投与 30 分前に完了すること。

多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）又は顕微鏡的多発血管炎患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾロンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/日を投与すること（80 mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。

投与量

処方に従い、患者に投与される剤型（静脈注射又は皮下注射）であるか、医薬品ラベルを確認することが重要である。

非ホジキンリンパ腫

濾胞性非ホジキンリンパ腫

併用療法

化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m^2（体表面積）/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。

マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。

維持療法

・未治療濾胞性リンパ腫

寛解導入療法に効果を示した未治療の濾胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/m^2（体表面積）を 2 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 2 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する（合計 12 回投与）。

・再発／難治性濾胞性リンパ腫

寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/m^2（体表面積）を 3 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 3 ヵ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する（合計 8 回投与）。

単剤投与

・再発／難治性濾胞性リンパ腫

化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の成人濾胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法での投与推奨投与量： 375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合のマブセラの推奨投与量： 375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う（5.1 参照）。

びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

マブセラは CHOP 療法と併用する。マブセラの推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）で化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP 療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与し、これを 8 サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。

治療中の投与量調整

マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。

慢性リンパ性白血病（CLL）

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。リンパ球数が 25×10^9/L を超える CLL 患者の場合は、急性の infusion reactions 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現率及び重症度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。

未治療、及び再発／難治性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に 375 mg/m^2（体表面積）、第 2 サイクル以降は day 1 に 500 mg/m^2（体表面積）を投与し、合計 6 サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。

関節リウマチ

マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。

マブセラ治療コースは、1000 mg の静脈内投与 2 回で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回当たり 1000 mg の静脈内投与であり、1 回目投与から 2 週間後に 2 回目の静脈内投与を行う。

2 コース目以降の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性が再上昇するまで再投与を行わない。

これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常、最初の投与から 16～24 週の間に現れることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎

マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する寛解導入治療におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である（合計 4 回投与）。

ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PCP）に対する予防処置が、必要に応じて、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。

特別な患者集団

小児集団

18 歳未満の小児に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。データがない。

高齢患者

高齢患者（65 歳を超える）で投与量の調節は必要とされない。

投与方法

点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。静脈内への push 又は bolus 投与はしないこと。

投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現に十分注意すること（4.4 参照）。重症の反応、特に重症の呼吸困難、気管支痙攣又は低酸素状態の兆候を認めた場合は、直ちに投与を中断すること。非ホジキンリンパ腫患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の兆候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者において、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。再び重症の同じ副作用が発現した場合、投与中止の判断を患者毎に厳密に検討すること。

軽度及び中程度の infusion reaction（4.8）は、通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてもよい。

初回投与

投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

2 回目以降の投与

全ての適応症

2 回目以降のマブセラの投与は 100 mg/時で開始し、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

関節リウマチのみ

初回投与後に使用できる急速投与スケジュール

初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ 1000 mg を投与し、重篤な infusion reaction を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度（4 mg/mL で全量 250 mL）を使用して、急速投与ができる。250 mg/時で 30 分間投与した後、600 mg/時で 90 分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合、その後の投与は、この急速投与スケジュールで行うことができる。

不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキシマブによる過去の治療で重篤な infusion reaciton を認めた患者では、急速投与は行わない。

4.3　禁忌

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病に対する投与時の禁忌

有効成分、6.1 に示されている添加剤、又はマウスのタンパク質に過敏反応を示す患者
活動性の重症感染症を有する患者（4.4 参照）
重症の免疫不全状態の患者

関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する投与時の禁忌

有効成分、6.1 に示されている添加剤、又はマウスのタンパク質に過敏反応を示す患者
活動性の重症感染症を有する患者（4.4 参照）
重症の免疫不全状態の患者
重症の心不全（New York Heart Association Class IV）、重症かつ管理不良の心臓病（他の心血管系疾患に関して 4.4 を参照）を有する患者

4.4　特別な警告及び使用上の注意

生物学的医薬品の追跡可能性を改善するため、投与した医薬品の製品名及び製造番号を患者のカルテ（ファイル）へ、明確に記録（又は明記）する。

添加物：

マブセラ 100 mg 注射液：　この製剤は、10 mL バイアル中にナトリウムを 2.3 mmol（52.6 mg）を含有する。

マブセラ 500 mg 注射液：　この製剤は、50 mL バイアル中にナトリウムを 11.5 mmol（263.2 mg）を含有する。

ナトリウム調整ダイエット中の患者に対しては考慮すること。

進行性多巣性白質脳症

関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対してマブセラ治療を行った全ての患者に対し、各投与時に患者警告カードを渡すこと。警告カードは、進行性多巣性白質脳症（PML）を含む感染症の潜在的リスク増加に関して、患者に提供されるべき重要な安全性情報が含まれている。

非常にまれではあるが致死的な PML 発現がマブセラ使用後に報告されている。投与患者に対して、PML 発現を示唆する神経学的症状や兆候の新たな発現や悪化について定期的に観察を行うこと。PML が疑われる場合、PML の可能性が否定できるまで本薬の投与を中止する。神経学的異常を示す症状である場合、担当医は、PML 発現の可能性を示す症状であるか評価すること。必要に応じて神経科医に意見を求めること。

PML が疑われる場合、さらに評価を行う必要があり、MRI スキャン（対照比較が望ましい）、脳脊髄液中（CSF）の JC ウイルス DNA 量、及び神経学的評価を繰り返し実施することを考慮する。

担当医は、患者が気付かない PML を示唆する症状（例　認知、神経学的又は精神医学的症状）について特に警告すること。また、患者自身が気付かない症状について、患者の家族

や介護者が気付くことができるよう、患者が家族や介護者に治療の内容を伝えるよう助言すること。

患者が PML を発現した場合には、マブセラ投与を永久に中止する。

免疫不全患者に発現した PML において、免疫機能の回復に伴い転帰の安定又は改善が認められている。PML の早期発見に伴うマブセラ投与中止が転帰の安定又は改善につながるか不明である。

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病

Infusion reaction

マブセラはサイトカイン及び／又は他の化学伝達物質の放出に関連すると考えられる infusion reaction の発現に関連、する。サイトカイン放出症候群は、急性過敏反応とは、臨床的に異なると考えられる。

Infusion reaction には、以下に示すサイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群、アナフィラキシー様反応及び過敏反応が含まれる。これらは、マブセラの投与経路には関連せず、いずれの剤型においても認められる。

致死的な転帰をたどる重症の infusion reaction は、マブセラ静脈注射剤の製造販売後に報告されており、マブセラ投与開始後の 30 分から 2 時間以内に発現している。これらは、肺障害により特徴付けられ、ある患者では発熱、悪寒、低血圧、蕁麻疹、血管浮腫及びその他の症状に加え、急速な腫瘍崩壊と腫瘍崩壊症候群の特徴を認めた（4.8 参照）。

重症のサイトカイン放出症候群は、重症の呼吸困難の発現が特徴であり、多くの場合気管支攣縮や低酸素症を伴い、さらに、発熱、悪寒、蕁麻疹、血管浮腫を発現する。この症候群は、腫瘍崩壊症候群で認められる高尿酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高リン酸血症、急性腎不全、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇とも関連する可能性があり、急性呼吸不全や死亡に至る可能性もある。急性呼吸不全は、肺間質浸潤や肺水腫を伴い、胸部 X 線により確認される。この症候群は、多くの場合、初回投与開始後 1 時間から 2 時間以内に発現が認められる。肺機能不全の罹患歴がある患者、又は肺への腫瘍浸潤がある患者では、予後不良のリスクが高くなる可能性があることから、十分な注意をはらい治療を行うこと。重症のサイトカイン放出症候群を発現した患者では、直ちに投与を中断し（4.2 を参照）、積極的に対症療法を行うこと。これらの患者では、改善傾向を認めた後に悪化を認める場合があることから、腫瘍崩壊症候群及び肺浸潤が回復又は否定できるまで注意深く観察を行う。症状や兆候が完全に消失した後の患者に対して治療を再開した場合、まれに重症のサイトカイン放出症候群を再発する患者が認められる。

高腫瘍量患者又は CLL 患者のように末梢血の腫瘍細胞数（25×10^9 /L 以上）が多い患者では、特に重症のサイトカイン放出症候群発現リスクが高くなることから、最大限の注意をはらい治療を行うこと。このような患者では、初回投与中は特に注意深く観察を行うこと。また、このような患者においては、初回投与時の注入速度を遅くすることや、初回投与時及び第 2 サイクル以降でもリンパ球数が 25×10^9 /L を超える場合には 2 日間に分割して投与することを検討する。

マブセラによる治療を行った患者の 77%に何らかの infusion reaction が認められた（低血圧及び気管支痙攣を伴うサイトカイン放出症候群が 10%の患者に発現）（4.8 参照）。これらの症状は、マブセラの投与中断、解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤の投与により消失し、時には、必要に応じて酸素吸入、生理食塩液の静注や気管支拡張剤、グルココルチコイドの投与が行われる。上記の、重症のサイトカイン放出症候群を参照。

アナフィラキシー反応及び他の過敏反応の発現がタンパク製剤静注後に報告されている。サイトカイン放出症候群とは対照的に、実際の過敏反応は、通常、投与開始から数分以内に発現している。過敏反応に対する治療薬として、エピネフリン（アドレナリン）、抗ヒスタミン剤及びグルココルチコイド等があり、マブセラ投与中にアレルギー反応が認められた際に直ちに使用できるようにしておくこと。アナフィラキシー反応の臨床症状は、サイトカイン放出症候群の臨床症状（上述のとおり）と類似している。過敏反応による事象はサイトカイン放出による事象より報告数が少ない。

一部の患者で報告されている他の事象として、心筋梗塞、心房細動、肺水腫、急性の可逆性血小板減少症がある。

また、マブセラ投与中に低血圧を発現することがあるので、マブセラ投与前 12 時間から降圧剤の投与を中止すること。

心臓障害

狭心症、心房粗動や心房細動の不整脈、心不全、及び／又は心筋梗塞が、マブセラ治療を行った患者に発現している。よって、心臓病の罹患歴を持つ患者、及び／又は心毒性がある化学療法による治療歴を有する患者では注意深く観察を行うこと。

血液毒性

マブセラ単剤投与では骨髄抑制を発現しないが、好中球が 1.5×10^9 /L 未満及び/又は血小板数が 75×10^9 /L 未満の患者に治療を行う場合、このような患者での臨床経験が限定的であることを踏まえ、注意しながら治療を行うこと。マブセラは、自家骨髄移植を行った 21 例と、骨髄機能が低下していると考えられる他のリスク集団に対し、骨髄毒性を発現することなく使用が可能であった。

好中球数及び血小板数を含む通常の血球検査を、マブセラ治療中に実施すること。

感染症

死亡を含む重篤な感染症が、マブセラ治療中に発現する可能性がある（4.8 参照）。マブセラは、活動性の重症な感染症を発現している患者に投与してはならない（例　結核、敗血症及び日和見感染症、4.3 参照）。

感染症の再発歴や慢性の感染症を有する患者、又は、重篤な感染症に罹患しやすい状態の患者にマブセラを投与する際には、注意をはらうこと（4.8 参照）。

死亡に至った劇症肝炎を含む B 型肝炎再活性化が、マブセラ投与患者で報告されている。これらの患者の多くは、細胞傷害性化学療法も施行されていた。再発又は難治性 CLL 患者による 1 つの臨床試験からの限られた情報ではあるが、マブセラ治療により原発性の B 型肝炎感染症の予後が悪化する可能性がある。B 型肝炎ウイルス（HBV）のスクリーニングは、全ての患者に対し、マブセラ治療開始前に必ず行うこと。スクリーニングには、少なくとも

HBs 抗原及び HBc 抗体検査を含めること。また、各地域のガイドラインに従い、他の適切なマーカーを用いて補足することができる。活動性の B 型肝炎を有する患者に対してマブセラ治療を行ってはならない。血清学的に B 型肝炎が陽性（HBs 抗原又は HBc 抗体）の患者では、治療開始前に肝臓疾患の専門家に相談するとともに、患者を注意深く観察し、B 型肝炎再活性化を予防するため、各地域における標準的な医学的手法で管理すること。

非常にまれな例として、マブセラの製造販売後の NHL 及び CLL 患者に対する投与において、進行性多巣性白質脳症（PML）を発現したことが報告されている（4.8 参照）。これらの患者の多くは、化学療法との併用又は造血幹細胞移植時にマブセラが投与されていた。

予防接種

NHL 患者及び CLL 患者において、マブセラ治療後の生ウイルスワクチンによる予防接種の安全性は試験されていないことから、生ウイルスワクチンの接種は推奨しない。マブセラ治療を行う患者に対しては、生ワクチン以外の接種が考えられるが、反応性は減弱される可能性がある。非ランダム化試験において、マブセラ単剤治療を行った再発、低悪性度 NHL 患者について、健常人を対照として反応性を比較した場合、ワクチン接種の反応性は NHL 患者で低く、破傷風のリコール抗原の接種では 16% と 81%、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）ネオ抗原では 4%と 76%（抗体価が 2 倍超になる場合を評価）であった。CLL と NHL の疾患類似性を考慮した場合、臨床試験結果は得られていないが、CLL 患者でも同様の傾向であると想定できる。

抗原パネルに対する治療前の平均抗体価（肺炎レンサ球菌、インフルエンザ A 型、流行性耳下腺、風疹、水痘）は、マブセラ治療後 6 ヵ月以上の間、維持されていた。

皮膚反応

中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群のような重症で、致死的な場合もある皮膚反応が報告されている（4.8 参照）。これらの事象の発現とマブセラとの関連性が疑われる場合には、マブセラの投与を永久に中止する。

<u>関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</u>

関節リウマチ患者でメトトレキサート未治療集団

当該患者手段への投与を推奨するリスクとベネフィットの関連性が確立していないことから、メトトレキサート未治療患者に対するマブセラ投与は推奨しない。

Infusion reaction

マブセラはサイトカイン及び／又は他の化学伝達物質の放出に関連すると考えられる infusion reaction の発現に関連する。マブセラの各投与前に解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを実施すること。また、関節リウマチにおいて、infusion reaction の発現頻度及び重症度を軽減する目的で、マブセラの各投与前に、グルココルチコイドによるプレメディケーションも実施すること（4.2 及び 4.8 参照）。

死亡を含む重症の infusion reaction が、製造販売後の関節リウマチ患者に対するマブセラ投与において報告されている。関節リウマチに対する臨床試験において報告された輸注関連事象の多くは、軽度から中等度であった。症状は、ほとんどがアレルギー様反応であり、頭痛、掻痒、咽頭刺激感、潮紅、発疹、蕁麻疹、高血圧及び発熱であった。通常、infusion reaction を発現した患者は、初回治療コース又は再治療コースでも、第 2 回目投与に比較して第 1

回目投与で多かった。Infusion reaction の発現頻度は、再治療コースで減少した（4.8 参照）。報告された事象は、通常、マブセラ注入速度の減速又は投与中断、又は解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び、必要に応じて酸素吸入、生理食塩液静注、気管支拡張剤の投与、及びグルココルチコイドの投与により回復した。心疾患を合併する患者や心肺機能に関連する有害反応を発現したことがある患者に対しては、注意深く観察を行う。Infusion reaction の重症度及び必要となる対症療法の程度により、マブセラの投与を一時的又は永久に中止する。多くの場合では、症状が消失した後、注入速度を 50%に減速して投与が再開できる（例　100 mg/h から 50 mg/h）。

過敏反応に対する治療薬として、エピネフリン（アドレナリン）、抗ヒスタミン剤及びグルココルチコイド等があり、マブセラ投与中にアレルギー反応が認められた際には、直ちに使用できるようにしておくこと。

中等度以上の心不全（NYHA class III）又は重症でコントロール不能な心血管系疾患を有する患者に対するマブセラ投与の安全性データはない。治療前に心虚血状態が確認された患者で、マブセラによる治療を行った後、症候性の狭心症や心房細動及び心房粗動の症状が発現したことが報告されている。よって、心臓疾患の罹患歴がある患者や過去に心肺機能に関連する有害反応を発現した患者では、マブセラ治療開始にあたり infusion reaction による心血管系の事象を発現するリスクを考慮するとともに、投与中は注意深く観察を行うこと。また、マブセラ投与中に低血圧を発現することがあるので、マブセラ投与 12 時間前から降圧剤の投与を中止すること。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者における infusion reaction は、関節リウマチに対する臨床試験において報告された infusion reaction と同様であった（*4.8 参照*）。

心臓障害

狭心症、心房粗動や心房細動の不整脈、心不全、及び／又は心筋梗塞が、マブセラ治療を行った患者に発現している。よって、心臓病の罹患歴を有する患者については注意深く観察を行うこと（上述の infusion reaction を参照）。

感染症

マブセラの作用機序及び B 細胞が正常な免疫機能の維持に重要な役割を果たしていることから、マブセラ治療後に感染症リスクが増加する（5.1 参照）。死亡を含む重篤な感染症が、マブセラ治療中に発現する可能性がある（4.8 参照）。マブセラは、活動性の重症な感染症を発現している患者（例　結核、敗血症及び日和見感染症、4.3 参照）又は重症の免疫不全状態の患者（例　CD4 又は CD8 が非常に低値）に投与してはならない。感染症の再発歴や慢性の感染症を有する患者、又は、低ガンマグロブリン血症（4.8 参照）等を認め、重篤な感染症に罹患しやすい状態の患者にマブセラを投与する際には注意をはらうこと。マブセラ治療を開始する前に、免疫グロブリン値を確認することを推奨する。

マブセラ治療開始後に感染症の兆候や症状を認めた患者に対しては、直ちに適切に診断及び治療を行い、その後のマブセラ治療にあたっては、感染症の潜在的リスクを再度評価すること。

非常にまれな例として、関節リウマチ及び全身性エリテマトーデス（SLE）や血管炎を含む自己免疫疾患に対する治療において、マブセラ投与後に進行性多巣性白質脳症（PML）を発現したことが報告されている。

B 型肝炎感染

死亡を含む B 型肝炎再活性例が、マブセラを投与した関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者において報告されている。

B 型肝炎ウイルス（HBV）のスクリーニングは、全ての患者に対し、マブセラ治療開始前に必ず行うこと。スクリーニングには、少なくとも HBs 抗原及び HBc 抗体検査を含めること。また、各地域のガイドラインに従い、他の適切なマーカーを用いて補足することができる。活動性の B 型肝炎を有する患者に対してマブセラ治療を行ってはならない。血清学的に B 型肝炎が陽性（HBs 抗原又は HBc 抗体）の患者は、治療開始前に肝臓疾患の専門家に相談するとともに、患者を注意深く観察し、B 型肝炎再活性化を予防するため、各地域における標準的な医学的手法で管理する。

遅発性好中球減少症

マブセラの各治療コース開始前、及び治療終了後 6 ヵ月間は定期的に血中の好中球数を検査し、感染症の兆候や症状が認められた場合にも検査を行うこと（4.8 参照）。

皮膚反応

中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群のような重症で、致死的な場合もある皮膚反応が報告されている（4.8 参照）。これらの事象の発現とマブセラとの関連性が疑われる場合には、マブセラの投与を永久に中止する。

予防接種

マブセラ治療開始前に、患者の予防接種の実施状況を確認するとともに、最新の予防接種ガイドラインを参照すること。予防接種は、マブセラ初回投与の 4 週間以上前に完了すること。

マブセラ治療後の生ウイルスワクチンによる予防接種の安全性は試験されていない。マブセラ治療中又は末梢血 B 細胞枯渇中の生ウイルスワクチンの接種は推奨しない。

マブセラ治療を行う患者に対しては、生ワクチン以外のワクチン接種は可能と考えられる。しかし、生ワクチン以外を接種した場合でも反応性は減弱される可能性がある。関節リウマチ患者を対象とするランダム化試験において、マブセラとメトトレキサートの併用治療を行った患者と、メトトレキサート単剤治療を行った患者について比較した場合、マブセラ投与 6 ヵ月後の反応率は、破傷風のリコール抗原接種では同等（39% vs. 42%）であったが、肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（43% vs. 82%、肺炎球菌の 2 つ以上の血清型に対する応答）、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）ネオ抗原（47% vs. 93%）では、減弱される傾向にあった。マブセラ治療中に生ワクチン以外のワクチンを投与する必要性がある場合には、次回マブセラ治療コースの 4 週間以上前に予防接種を完了すること。

関節リウマチにおいてマブセラ投与を 1 年以上繰り返した場合の経験から、肺炎レンサ球菌、インフルエンザ、流行性耳下腺、風疹、水痘及び破傷風トキソイドに対する抗体価陽性の患者割合は、ベースラインと同様であった。

関節リウマチにおける他の DMARDs の併用又は逐次投与

関節リウマチに対する効能・効果に規定される薬剤以外の抗リウマチ治療とマブセラの併用は推奨されていない。

マブセラ治療後に、他の DMARDs（TNF 阻害剤及び他の生物学的製剤を含む）投与を行った場合の安全性評価について、臨床試験で得られているデータは限定的である（4.5 参照）。利用可能なデータでは、マブセラ治療後に DMARDs 治療を行った場合、臨床的に関連のある感染症の発現率は変わらないことが示されているが、マブセラ治療後に生物学的製剤及び／又は DMARDs を使用する場合には、感染症の兆候を注意深く観察すること。

悪性腫瘍

免疫調節薬は、悪性腫瘍の発現リスクを増加させる可能性がある。関節リウマチ患者へのマブセラ投与に関する限られた経験において（4.8 参照）、現時点でのデータでは、悪性腫瘍発現のリスク増加は示唆されていない。しかし、固形がんの発現リスクの可能性は現時点で除外できない。

4.5　他の医薬品との相互作用及び他の形態の相互作用

現時点において、マブセラとの相互作用をもつ可能性がある医薬品に関する情報は限定的である。

CLL 患者において、マブセラ併用時におけるフルダラビンとシクロホスファミドの薬物動態に影響は認められない。さらに、フルダラビンとシクロホスファミドがマブセラの薬物動態に明らかな影響を与えていない。

関節リウマチ患者において、メトトレキサートとの併用は、マブセラの薬物動態に影響を与えていない。

ヒト抗マウス抗体又はヒト抗キメラ抗体（HAMA/HACA）陽性の患者では、診断又は治療に用いられるモノクローナル抗体を投与した場合、アレルギー反応又は過敏反応を発現する可能性がある。

関節リウマチ患者において、283 例に対するマブセラ投与後、生物学的製剤の DMARD による治療を行った。これらの患者で、臨床的に関連のある感染症の発現は、マブセラ治療中は 6.01 人/100 人/年であり、生物学的製剤の DMARD 治療後は 4.97 人/100 人/年であった。

4.6　産婦、妊婦、授乳婦

男性及び女性の避妊

B 細胞が枯渇している患者ではリツキシマブが血中に長期間維持されることから、妊娠の可能性がある女性は、マブセラ治療中及び治療終了後 12 ヵ月間、効果的な避妊を行うこと。

妊婦

免疫グロブリン IgG が胎盤を通過することが知られている。

母体へのマブセラ曝露後の、ヒト新生児 B 細胞数については、臨床試験で確認されていない。妊婦による、十分かつ比較試験による検討結果ではないが、妊娠中にマブセラが曝露された母体から生まれた一部の乳児において、一時的な B 細胞枯渇とリンパ球減少症を認めたことが報告されている。同様の影響が動物実験で確認されている（5.3 参照）。これらの

理由から、マブセラは、期待される利益が潜在的なリスクを上回る場合を除き、妊婦に投与すべきではない。

授乳

ヒトの母乳にリツキシマブが分泌されるか不明である。しかし、母体由来の IgG が母乳に分泌され、授乳中のサルの母乳にリツキシマブが検出されたことから、マブセラ治療中及びマブセラ治療終了後 12 ヵ月間は授乳をしないこと。

生殖能

動物実験において、生殖能に対するリツキシマブの有害な影響は認められていない。

4.7　運転及び機械操作に及ぼす影響

運転及び機械操作に対するマブセラの影響について、試験は実施されていないが、これまでに報告されている薬理作用及び有害反応から、マブセラは運転及び機械操作能力に影響を与えない又は無視できる影響のみが示唆されている。

4.8　望ましくない影響

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病の経験

安全性プロファイルの概要

非ホジキンリンパ腫及び CLL の全体的な安全性プロファイルは、臨床試験及び製造販売後調査の患者データに基づいている。これらの患者は、マブセラ単剤（寛解導入療法、又は寛解導入療法後の維持療法）、又は化学療法との併用療法による治療を受けている。

マブセラ治療を行った患者で最も高頻度に発現した薬物有害反応（ADRs）は、infusion reaction であり、その多くは初回投与時に発現した。Infusion reaction の発現頻度は投与回数を重ねるごとに減少し、マブセラの 8 回目投与後では 1%未満であった。

NHL 患者を対象とした臨床試験において約 30～55%の患者が、また、CLL 患者を対象とした臨床試験において約 30～50%の患者が、感染症（主に、細菌及びウイルス）を発現した。

最も高頻度に報告又は確認された重篤な薬物有害反応は以下のとおり。

- Infusion reaction（サイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群）　4.4 参照
- 感染症　4.4 参照
- 心血管系の事象　4.4 参照

その他の重篤な ADRs として報告された事象は、B 型肝炎の再活性化及び PML である（4.4 参照）。

有害反応の一覧

マブセラ単剤又は化学療法との併用療法により報告された ADRs の頻度を表 1 に要約する。頻度毎にグループ化し、重篤度が高い事象から低い事象に並べた。発現頻度は、「非常に一

般的（very common）」が 1 例/10 例以上、「一般的（common）」が 1 例/100 例以上～1 例/10 例未満、「一般的ではない（uncommon）」が 1 例/1000 例以上～1 例/100 例未満、「まれ（rare）」が 1 例/10000 例以上～1 例/1000 例未満、「非常にまれ（very rare）」が 1 例/10000 例未満、不明（利用可能なデータから算出できない）とした。

製造販売後調査のみで報告された ADRs は発現頻度を算出できないため、「不明」に記載した。

表１　マブセラ単剤治療／維持療法又は化学療法との併用療法により治療を行ったNHL及びCLL患者の臨床試験又は製造販売後調査で報告されたADRs

器官別 大分類	非常に 一般的	一般的	一般的ではない	まれ	非常にまれ	不明
感染症および寄生虫症	細菌感染、ウイルス感染、+気管支炎	敗血症、+肺炎、+熱性感染症、+帯状疱疹、+気道感染、真菌感染、原因不明の感染、+急性気管支炎、+副鼻腔炎、B型肝炎[1]		重篤なウイルス感染[2]、ニューモシスチス・ジロベシ	PML	
血液およびリンパ系障害	好中球減少症、白血球減少症、+発熱性好中球減少症、+血小板減少症	貧血、+汎血球減少症、+顆粒球減少症	凝血異常、再生不良性貧血、溶血性貧血、リンパ節症		血清IgM値の一時的な上昇[3]	遅発性好中球減少症[3]
免疫系障害	infusion reaction[4]、血管浮腫	過敏症		アナフィラキシー	腫瘍崩壊症候群、サイトカイン放出症候群[4]、血清病	輸注関連急性可逆性血小板減少症[4]
代謝および栄養障害		高血糖、体重減少、末梢性浮腫、顔面浮腫、LDH上昇、低カルシウム血症				
精神障害			うつ病、神経過敏			
神経系障害		錯感覚、感覚鈍麻、激越、不眠症、血管拡張、不動性めまい、不安	味覚異常		末梢性ニューロパチー、顔面神経麻痺[5]	脳ニューロパチー、感覚喪失[5]
眼障害		流涙異常、結膜炎			重症の視力低下[5]	
耳および迷路障害		耳鳴、耳痛				聴覚喪失[5]
心臓障害		+心筋梗塞[4、6]、不整脈、+心房細動、頻脈、+心不全	+左室不全、+上室性頻脈、+心室性頻脈、+狭心症、+心筋虚血、徐脈	重症の心臓障害[4、6]	心不全[4、6]	
血管障害		高血圧、起立性低血圧、低血圧			血管炎（主に皮膚）、白血球破砕性血管炎	

器官別 大分類	非常に 一般的	一般的	一般的では ない	まれ	非常にまれ	不明
呼吸器、胸郭および縦隔障害		気管支痙攣[4]、呼吸器疾患、胸痛、呼吸困難、咳嗽増加、鼻炎	喘息、閉塞性細気管支炎、肺障害、低酸素症	間質性肺疾患[7]	呼吸障害[4]	肺浸潤
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、嚥下障害、口内炎、便秘、消化不良、食欲不振、咽頭刺激感	腹部膨満		消化管穿孔[7]	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、[+]脱毛症	蕁麻疹、発汗、盗汗、[+]皮膚障害			重症の水疱性皮膚反応、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（Lyell's 症候群）[7]	
筋骨格系および結合組織障害		筋緊張亢進、筋痛、関節痛、背部痛、頚部痛、疼痛				
腎および尿路障害					腎不全[4]	
一般全身症状および投与部位の状態	発熱、悪寒、無力症、頭痛	腫瘍痛、潮紅、倦怠感、風邪症候群、[+]疲労、[+]振戦、[+]多臓器不全	注入部位痛			
臨床検査	IgG 値低下					

各用語について、発現頻度は全ての grade（軽度から重症）を集計したが、「+」をつけた用語は重症な事象（共通毒性基準の grade 3 以上）のみを集計した。臨床試験のみで確認された最も高い発現頻度のみを報告した。

1　再活性化及び初回感染を含む;　再発又は難治性 CLL に対する R-FC 療法での発現頻度に基づく。
2　以下の感染症の項も参照。
3　以下の血液学的有害反応の項も参照。
4　以下の infusion reaction の項も参照。まれに死亡例が報告されている。
5　脳神経障害の兆候及び症状。マブセラ治療終了後数ヵ月間中に発現。
6　主に、心疾患を有する患者及び/又は心毒性を有する化学療法を行った患者で確認され、ほとんどの事象は infusion reaction と関連していた。
7　死亡例を含む。

臨床試験で有害事象として報告されたが、対照群と比較してマブセラ投与群の発現頻度が同等又は少なかった事象は、血液毒性、好中球減少を伴う感染症、尿路感染症、感覚障害、発熱であった。

Infusion reaction を示唆する兆候や症状は、臨床試験に登録された患者の 50%で報告され、初回投与中が最も多く、通常、投与開始後 1～2 時間で確認された。主な症状は、発熱、悪寒であった。この他に認められた症状は、潮紅、血管浮腫、気管支痙攣、嘔吐、悪心、発疹/蕁麻疹、疲労、頭痛、咽頭刺激感、鼻炎、そう痒症、疼痛、頻脈、高血圧、低血圧、呼吸困難、消化不良、無力症及び腫瘍崩壊症候群の症状であった。重症の infusion reaction（気管支痙攣や低血圧等）は最大 12%の患者に発現した。その他に数例で認められた事象として、心筋梗塞、心房細動、肺水腫、急性可逆性血小板減少がある。治療前から認められた狭心症、うっ血性心不全又は重症の心臓障害（心不全、心筋梗塞、心房細動）などの心疾患の増悪、肺水腫、多臓器不全、腫瘍崩壊症候群、サイトカイン放出症候群、腎不全及び呼吸障害が報告されているが、発現頻度は低い又は発現頻度不明であった。輸注関連症状の発現頻度は、投与回数を重ねるごとに減少し、マブセラ治療（併用療法を含む）の 8 回目投与での発現頻度は 1%未満である。

特定の有害反応の記述

感染症

マブセラは、70～80%の患者において B 細胞を枯渇するが、これは一部の患者において血清免疫グロブリン減少と関連していた。

帯状疱疹及び局所カンジダ感染症は、ランダム化試験のマブセラ治療群で高頻度に報告された。重症の感染症は、マブセラ単剤投与を行った患者の約 4%に報告されている。マブセラ維持療法の 2 年間と無治療観察を比較した場合、grade 3 又は 4 の感染症を含む全感染症の発現が維持療法で高かった。2 年間の治療期間において、感染症に関わる累積毒性はなかった。さらに、他の重篤なウイルス感染症の発現、再発又は増悪がマブセラ治療群で認められ、数例の死亡を認めた。これらの患者の多くは、マブセラと化学療法との併用療法又は造血幹細胞移植を受けていた。重篤なウイルス感染症の内容は、ヘルペスウイルス（サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス及び単純ヘルペスウイルス）、JC ウイルス（進行性多巣性白質脳症（PML））及び C 型肝炎である。再発／再燃に対する再治療後に致死的な PML を発現した患者が、臨床試験において報告されている。B 型肝炎が再活性化した患者が報告され、これらの患者の多くはマブセラと細胞傷害性化学療法の併用療法が施行されていた。再発又は難治性の CLL 患者において、grade 3 又は 4 の B 型肝炎発現頻度（再活性化及び初回感染）は、R-FC 療法群で 2%、FC 療法では 0%であった。治療開始前にカポジ肉腫に罹患していた患者において、マブセラ投与により、カポジ肉腫の増悪が認められた。本事象は適応外使用において発現し、多くの患者は HIV 陽性であった。

血液学的有害反応

マブセラ単剤を 4 週間投与する臨床試験において、血液学的異常が少数の患者に発現したが、多くは軽度で可逆性であった。重症（grade 3 又は 4）の好中球減少症が 4.2%、貧血が 1.1%、血小板減少症が 1.7%の患者に発現した。最長 2 年間のマブセラ維持療法期間中において、維持療法群と無治療観察群を比較した場合、白血球減少症（5% vs. 2%、grade 3 又は 4）及び好中球減少症（10% vs. 4%、grade 3 又は 4）の発現頻度が維持療法群で高かった。血小板減少症の発現頻度は低く、2 つの群間に差はなかった（1%未満、grade 3 又は 4）。マブセラと化学療法との併用療法に関する臨床試験において、化学療法のみの場合と比較し、治療中の grade 3 又は 4 の白血球減少症（R-CHOP 療法 88% vs. CHOP 療法 79%、R-FC 療法 23% vs. FC 療法 12%）、好中球減少症（R-CVP 療法 24% vs. CVP 療法 14%; R-CHOP 療法 97% vs. CHOP 療法 88%、未治療 CLL 患者に対する R-FC 療法 30% vs. FC 療法 19%）、汎血球減少症（未治療 CLL 患者に対する R-FC 療法 3% vs. FC 療法 1%）の発現頻度が、マ

ブセラと化学療法との併用療法において高かった。好中球減少症の発現が、化学療法のみの場合と比較し、マブセラと化学療法との併用療法で高かったが、感染症及び寄生虫症の発現頻度とは関連していなかった。また、未治療、及び再発又は難治性の CLL に関する臨床試験で、R-FC 療法で好中球減少症を発現した患者の 25%において、治療後、好中球減少症が長期間継続し（最終投与後 24 日目から 42 日目の間に好中球数が 1×10^9 /L 未満）、また、遅発性好中球減少症（好中球減少症が継続していない又は 42 日以前に回復した患者において、最終投与後 42 日目以降に好中球数が 1×10^9/L 未満）を発現した。貧血について発現頻度の差は報告されていない。一部の患者では、遅発性好中球減少がマブセラ投与終了 4 週以降に発現したことが報告されている。未治療 CLL 患者を対象とした臨床試験において、Binet 分類が C の患者では、FC 療法群と比較し R-FC 療法群において有害事象の発現が多かった（R-FC 療法 83% vs. FC 療法 71%）。再発又は難治性の CLL を対象とした臨床試験において、grade 3 又は 4 の血小板減少症が、FC 療法群（9%）と比較して、R-FC 療法群（11%）で多く報告された。

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症患者に対するマブセラの臨床試験において、治療開始後、過粘稠症候群に関連する一時的な血清 IgM 値上昇が確認された。この一時的な IgM 値上昇は、通常 4 ヵ月以内にベースラインまで回復した。

心血管系の有害反応

マブセラ単剤の臨床試験において、心血管系の事象が 18.8%の患者で報告されており、低血圧及び高血圧に関わる事象が多かった。Grade 3 又は 4 の不整脈（心室性、上室性頻脈を含む）を発現した患者及び投与中に狭心症を発現した患者が報告されている。維持療法期間中の grade 3 又は 4 の心臓障害の発現頻度は、無治療観察群と維持療法群で同等であった。心臓に関する事象は、重篤な有害事象（心房細動、心筋梗塞、左心室不全、心筋虚血）として報告され、維持療法群では 3%、無治療観察群では 1%未満であった。マブセラと化学療法の併用療法に関する臨床試験において、grade 3 又は 4 の不整脈の発現は、主に頻脈及び心房粗動／心房細動の上室性不整脈であり、発現頻度は CHOP 療法群（3 例、1.5%）と比較し、R-CHOP 群（14 例、6.9%）で高かった。これら全ての頻脈は、マブセラ投与に伴う、又は発熱、感染症、急性心筋梗塞のような病因状態、又は投与前より有する呼吸器及び心血管系疾患と関連していた。R-CHOP 療法群と CHOP 療法群との間で、grade 3 又は 4 の心不全、心筋症及び冠動脈疾患の症状を含む他の心臓障害の発現に差はなかった。CLL において、grade 3 又は 4 の心臓障害の発現頻度は、未治療例（R-FC 療法 4%、FC 療法 3%）及び再発又は難治性（R-FC 療法 4%、FC 療法 4%）を対象とした臨床試験で、いずれも低かった。

呼吸器系

間質性肺疾患の患者では、一部の患者で死亡が報告されている。

神経系障害

治療期間中（多くが R-CHOP 療法の 8 サイクルを行った寛解導入）、R-CHOP 療法で治療した心臓血管系のリスク因子を有する 4 例（2%）において、第 1 回目投与中に血栓塞栓性脳血管障害を発現した。他の血栓塞栓症の発現頻度について、治療群による差は無かった。一方で、CHOP 療法群で脳血管に関連する事象を発現した 3 例（1.5%）は、追跡期間中に事象を発現した。CLL における、grade 3 又は 4 の神経系障害の発現頻度は、未治療例（R-FC 療法 4%、FC 療法 4%）及び再発又は難治性（R-FC 療法 3%、FC 療法 3%）を対象とした臨床試験で、いずれも低かった。

可逆性後頭葉白質脳症（PRES）又は可逆性後白質脳症症候群（RPLS）を発現した患者が報告されている。兆候又は症状は、高血圧に関連ある又はないに関わらず、視覚障害、頭痛、発作、精神状態の変化である。PRES 又は RPLS の診断は、脳の画像診断による確定診断が必要である。報告があった患者では、PRES 又は RPLS のリスク因子と考えられている患者の基礎疾患、高血圧を認め、免疫抑制治療及び／又は化学療法が施行されていた。

胃腸障害

非ホジキンリンパ腫治療においてマブセラを投与した一部の患者で、死亡につながる消化管穿孔が認められた。これらの患者の多くは、マブセラを化学療法と併用していた。

IgG 値

再発又は難治性濾胞性リンパ腫を対象としたマブセラ維持療法に関する臨床試験において、無治療観察群及び維持療法群の IgG 中央値が、寛解導入療法後に正常値下限（LLN、7 g/L 未満）を下回った。その後、無治療観察群では、IgG 中央値が LLN を上回ったが、維持療法群では低値のまま変化を認めなかった。2 年間の治療期間中、維持療法群で IgG 値が LLN を下回った患者割合は 60%で、無治療観察群では改善する傾向にあった（2 年後に 36%）。

少数の自発報告及び文献によると、マブセラ治療を行った小児患者に低ガンマグロブリン血症が認められ、一部は重症例であり長期の免疫グロブリン補充療法が必要であった。小児患者における長期間の B 細胞枯渇の影響は不明である。

皮膚反応

致死的な場合もある中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、非常にまれに報告がある。

特定の患者集団 - マブセラ単剤治療

高齢患者（65 歳以上）:

全 grade 及び grade 3 又は 4 の ADRs の発現頻度は、高齢患者とそれ以外の患者（65 歳未満）で同様であった。

かさばり病変

かさばり病変がある患者では、かさばり病変がない患者と比べて、grade 3 又は 4 の ADRs 発現頻度が高かった（25.6% vs. 15.4%）。全 grade の ADRs 発現頻度は 2 つの患者集団で同様であった。

再投与

マブセラの追加投与による再治療で ADRs が報告された患者割合は、初回治療時に ADRs が報告された患者割合と同様であった（全 grade 及び grade 3 又は 4 の ADRs）。

特定の患者集団 – マブセラ併用療法

高齢患者（65 歳以上）:

未治療、あるいは再発又は難治性 CLL 患者において、 grade 3 又は 4 の血液及びリンパ系有害事象の発現頻度を高齢患者以外の患者（65 歳未満）と比較した場合、高齢患者で発現頻度が高かった。

関節リウマチの経験

安全性プロファイルの概要

関節リウマチにおけるマブセラの全安全性プロファイルは、臨床試験及び製造販売後調査の患者データに基づいている。

中等度及び重症の関節リウマチ患者（RA）に対するマブセラの安全性プロファイルを、以下に要約する。臨床試験では 3100 例超に対して 1 コース以上の治療が行われ、6 ヵ月から 5 年間の追跡が行われた。約 2400 例に対して、2 コース以上の治療が行われ、1000 例超に 5 回コース以上の治療が行われた。製造販売後の安全性情報は、マブセラの臨床試験から予測される有害反応を反映している（4.4 参照）。

患者に対しては、メトトレキサート（10～25 mg/週）と共にマブセラ 1000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した。マブセラは、メチルプレドニゾロン 100 mg 静注の後に投与し、さらに経口プレドニゾンを 15 日間投与した。

有害反応の一覧

発現した事象を表 2 にまとめた。発現頻度は、「非常に一般的（very common）」が 1 例/10 例以上、「一般的（common）」が 1 例/100 例以上～1 例/10 例未満、「一般的ではない（uncommon）」が 1 例/1000 例以上～1 例/100 例未満、「まれ（rare）」が 1 例/10000 例以上～1 例/1000 例未満、「非常にまれ（very rare）」を 1 例/10000 例未満とした。頻度毎にグループ化し、重篤度が高い事象から低い事象に並べた。

マブセラ投与による最も発現頻度が高い有害反応は、infusion reaction である。臨床試験における infusion reaction の発現頻度は、初回投与時が 23%であり、その後の投与では減少した。重篤な infusion reaction は一般的ではなく（uncommon、0.5%）、主に初回投与中に確認された。マブセラの関節リウマチを対象とした臨床試験で認められた有害反応に加えて、進行性多巣性白質脳症（PML）（4.4 参照）及び血清病様反応が、製造販売後に報告されている。

表２　関節リウマチに対してマブセラを投与した患者の臨床試験及び製造販売後調査において報告された薬物有害反応の要約

器官別大分類	非常に一般的	一般的	一般的ではない	まれ	非常にまれ
感染症および寄生虫症	上気道感染、尿路感染	気管支炎、副鼻腔炎、胃腸炎、足部白癬			PML、B 型肝炎再活性化
血液およびリンパ系障害		好中球減少症[1]		遅発性好中球減少症[2]	血清病様反応
心臓障害				狭心症、心房細動、心不全、心筋梗塞	心房粗動
免疫系障害 **一般全身症状および投与部位の状態**	[3]infusion reaction（高血圧、悪心、発疹、発熱、そう痒、蕁麻疹、咽頭刺激感、ほてり、低血圧、鼻炎、悪寒、頻脈、疲労、咽頭痛、末梢浮腫、紅斑）		[3]infusion reaction（全身性浮腫、気管支痙攣、喘鳴、喉頭浮腫、血管神経性浮腫、全身の掻痒、アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応）		
代謝および栄養障害		高コレステロール血症			
神経系障害	頭痛	錯感覚、片頭痛、浮動性めまい、坐骨神経痛			
皮膚及び皮下組織障害		脱毛			中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）、スティーブンス・ジョンソン症候群[5]
精神障害		うつ病、不安			
胃腸障害		消化不良、下痢、胃食道逆流、口腔内潰瘍形成、上腹部痛			
筋骨格系障害		関節痛 / 筋骨格痛、骨関節炎、滑液包炎			
臨床検査	IgM 値低下[4]	IgG 値低下[4]			

1　臨床試験で定期的な臨床検査で得られた検査値に基づく発現頻度。
2　製造販売後調査に基づく発現頻度。
3　投与中または投与開始 24 時間以内に発現した反応。以下の infusion reaction も参照。Infusion reaction は、過敏反応の結果として及び／又は作用機序に起因し発現すると考えられる。
4　定期的な臨床検査で得られた所見を含む。
5　死亡例を含む。

繰り返し治療

再治療コースの ADR プロファイルは、初回治療コースで認められたものと同様であった。初回マブセラ治療コースの全 ADRs 発現率は、初期 6 ヵ月間で最も高く、その後減少した。この傾向は、主に、治療開始 6 ヵ月間に高度に発現する infusion reaction（初回治療コース中に最も多く発現）、RA 増悪及び感染症に起因する。

Infusion reaction

臨床試験において、マブセラ投与後に最も高頻度に発現した ADRs は infusion reaction である（表 2 参照）。マブセラ治療を行った 3189 例において、1135 例（36%）が 1 件以上の infusion reaction を発現し、3189 例中 733 例（23%）では、マブセラ初回治療コースの初回投与において infusion reaction を発現した。その後の投与では、infusion reaction は減少した。臨床試験において、1%未満（17 例/3189 例）の患者で、重篤な infusion reaction を発現したが、CTC grade 4 及び infusion reaction に起因する死亡例は認めなかった。CTC grade 3 の事象の発現率、予定投与回数より少ない時点での治療中止につながる infusion reaction は、治療コースを繰り返す毎に減少し、3 コース目以降はまれであった。グルココルチコイド静注によるプレメディケーションは、infusion reaction の発現率及び重症度を有意に減少させた（4.2 及び 4.4 参照）。死亡につながる重症の infusion reaction が、製造販売後に報告されている。

マブセラの急速投与を評価するためにデザインされた試験において、中等度から重症の活動性の関節リウマチ患者で、初回投与中及び 24 時間以内に重篤な infusion reaction を認めなかった患者に対しマブセラ 2 時間投与の実施を可能とした。RA に対する生物学的製剤で重篤な infusion reaction を発現したことがある患者は試験から除外した。Infusion reaction の発現頻度、種類、重症度は、過去に認められたものと一致していた。重篤な infusion reaction は認めなかった。

特定の有害反応の記述

感染症

マブセラ治療患者での、感染症の発現率は 100 患者・年あたり約 94 であった。感染症の多くは軽度から中等度であり、上気道感染症及び尿路感染症であった。重篤又は抗生物質静注の処置が必要な感染症の発現率は 100 患者・年あたり約 4 であった。マブセラの繰り返し投与による重篤な感染症の発現上昇は認められていない。下気道感染症（肺炎を含む）が臨床試験において報告されており、マブセラ投与群と対照群で同様の発現頻度であった。

死亡につながる進行性多巣性白質脳症を発現した患者が、自己免疫疾患に対するマブセラ投与後に報告されている。対象疾患には、関節リウマチ、適応外使用での全身性エリテマトーデス（SLE）及び血管炎が含まれる。

非ホジキンリンパ腫に対して細胞傷害性化学療法とマブセラの併用療法による治療を行った患者で、B 型肝炎の再活性が報告されている（非ホジキンリンパ腫を参照）。B 型肝炎再活性化は、マブセラ投与を行った関節リウマチ患者において、極めてまれであるが報告されている（4.4 参照）。

心血管系有害反応

重篤な心臓の反応の発現は、マブセラ治療を行った患者では 100 患者・年あたり 1.3、プラセボにより治療を行った患者でも 100 患者・年あたり 1.3 と報告されている。心臓に関連する事象（全事象又は、重篤な事象）の発現頻度は、繰り返し投与により増加しなかった。

神経系

可逆性後頭葉白質脳症（PRES）又は可逆性後白質脳症症候群（RPLS）が報告されている。兆候及び症状は、高血圧に関連する又は関連しない、視覚障害、頭痛、発作、及び精神状態の変化である。PRES 又は RPLS の診断には、脳の画像診断による確定診断が必要である。報告があった患者では、PRES 又は RPLS のリスク因子と考えられている患者の基礎疾患、高血圧を認め、免疫抑制剤治療及び／又は化学療法が施行されていた。

好中球減少症

好中球減少症はマブセラ治療において認められ、その多くは一時的であり、重症度は軽度又は中等度であった。好中球減少症は、マブセラ投与の数ヵ月後にも発現する可能性がある（4.4 参照）。

臨床試験のプラセボ対照比較期間における重症の好中球減少症の発現は、マブセラ投与群が 0.94%（13 例/1382 例）であり、プラセボ群では 0.27%（2 例/731 例）であった。

重症の遅発性好中球減少症及び遷延性の好中球減少症を含む好中球減少症が、製造販売後に、まれではあるが報告されており、一部は致死的な感染症と関連していた。

皮膚反応

致死的な場合もある中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、非常にまれに報告がある。

臨床検査値異常

低ガンマグロブリン血症（IgG 又は IgM が正常値下限未満）が、マブセラ治療を行った関節リウマチ患者で確認されている。IgG 低値又は IgM 低値発現により、全ての感染症又は重篤な感染症の発現率は上昇しなかった（4.4 参照）。

少数の自発報告及び文献によると、マブセラ治療を行った小児患者に低ガンマグロブリン血症が認められ、一部は重篤例であり長期の免疫グロブリン補充療法が必要であった。小児患者における長期間の B 細胞枯渇の影響は不明である。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎の経験

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する臨床試験において、99 例に対してマブセラ（375 mg/m^2、週 1 回、4 週間投与）とグルココルチコイドによる治療が行われた（5.1 参照）。

有害反応の一覧

マブセラ投与群において 5%以上の頻度で発現した全ての有害事象を表 3 に示す。

表 3　枢軸臨床試験において、対照群と比較して発現が多く、マブセラを投与した患者の 5%以上において発現した薬物有害反応（6 ヵ月時点）

器官別	リツキシマブ（n=99）
血液およびリンパ系障害	
血小板減少	7%
胃腸障害	
下痢	18%
消化不良	6%
便秘	5%
一般全身症状および投与部位の状態	
末梢浮腫	16%
免疫系障害	
サイトカイン放出症候群	5%
感染症および寄生虫症	
尿路感染症	7%
気管支炎	5%
帯状疱疹	5%
鼻咽頭炎	5%
臨床検査	
ヘモグロビン減少	6%
代謝および栄養障害	
高カリウム血症	5%
筋骨格系障害および結合組織障害	
筋痙縮	18%
関節痛	15%
背部痛	10%
筋力低下	5%
筋骨格痛	5%
四肢痛	5%
神経系障害	
浮動性めまい	10%
振戦	10%
精神障害	
不眠症	14%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	12%
呼吸困難	11%
鼻出血	11%
鼻閉	6%
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	7%

器官別	リツキシマブ（n=99）
血管障害	
高血圧	12%
潮紅	5%

特定の薬物有害反応に関する情報

Infusion reaction

GPA 及び MPA に対する臨床試験での infusion reaction は、安全性解析対象集団において、投与 24 時間以内に発現した有害事象で医師が本薬投与に関連すると判断した有害事象と定義された。99 例にマブセラが投与され、12%に 1 件以上の infusion reaction が発現した。全ての infusion reaction は CTC grade の 1 又は 2 であった。発現頻度が高い infusion reaction はサイトカイン放出症候群、潮紅、咽頭刺激感、振戦であった。マブセラは、これらの事象の頻度及び重篤度を軽減する静注グルココルチコイドと併用して投与された。

感染症

マブセラを投与した 99 例において、感染症の発現率は、主要評価の 6 ヵ月時点で 100 患者・年あたり約 237（95% CI 197-285）であった。感染症の多くは、軽度から中等度であり、上気道感染症、帯状疱疹及び尿路感染症であった。重篤な感染症の発現率は 100 患者・年あたり約 25 であった。マブセラ投与群で最も多く報告された重篤な感染症は肺炎であり、発現率は 4%であった。

悪性腫瘍

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する臨床試験でマブセラが投与された患者における悪性腫瘍の発現頻度は、治験が全て終了した時点（最終症例の追跡期間終了時）で 100 患者・年あたり 2.00 であった。標準化した発現頻度において、悪性腫瘍の発現は、以前報告された ANCA 関連血管炎患者の発現頻度と同様であった。

心血管系有害反応

心臓に関連する事象は、主要評価の 6 ヵ月時点で、100 患者・年あたり約 273（95% CI 149-470）であった。重篤な事象は 100 患者・年あたり 2.1（95% CI 3-15）であった。最も多く報告された事象は、頻脈（4%）及び心房細動（3%）であった（4.4 参照）。

神経系

可逆性後頭葉白質脳症（PRES）又は可逆性後白質脳症症候群（RPLS）を発現した患者が報告されている。兆候又は症状は、高血圧に関連ある又はないに関わらず、視覚障害、頭痛、発作、精神状態の変化である。PRES 又は RPLS の診断は、脳の画像診断による確定診断が必要である。報告があった患者では、PRES 又は RPLS のリスク因子と考えられている患者の基礎疾患、高血圧を認め、免疫抑制治療及び／又は化学療法が施行されていた。

B 型肝炎再活性化

製造販売後に、マブセラを投与した多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者において、少数の B 型肝炎再活性化が報告され、一部は致死的であった。

低ガンマグロブリン血症

マブセラで治療を行った多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者において、低ガンマグロブリン血症（IgA、IgG 及び IgM が正常値下限未満）を認めた。多施設共同、二重盲検、実薬対照ランダム化比較非劣性試験の 6 ヵ月時点において、治療前の免疫グロブリン値が正常であったが、その後低ガンマグロブリン血症を認めた患者が、マブセラ投与群では、27%（IgA）、58%（IgG）及び 51%（IgM）であり、シクロホスファミド群では、25%（IgA）、50%（IgG）及び 46%（IgM）であった。IgA、IgG 及び IgM が低値の患者で、感染症及び重篤な感染症の発現率は増加しなかった。

好中球減少

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する多施設共同、二重盲検、実薬対照ランダム化比較非劣性試験において、マブセラ投与群患者の 24%（1 回目コース）、及びシクロホスファミド群患者の 23%で、CTC grade 3 以上の好中球減少を発現した。好中球減少症は、マブセラ治療患者における重篤な感染症の増加と関連しなかった。多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対してマブセラを複数コース実際した場合の好中球減少症発現に対する影響は、臨床試験で検討されていない。

皮膚反応

致死的な場合もある中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、非常にまれに報告がある。

有害反応が疑われる場合の報告

製造販売後の医薬品に有害反応が疑われる場合の報告は重要である。この報告により、医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的な追跡が可能となる。医学専門家は、付録 V に記載した国の報告システムにより、有害反応の疑いがある報告を確認できる。

4.9　過量投与

ヒトを対象とした臨床試験において、マブセラ静脈注射剤の承認投与量より高用量で投与された事例は限られている。マブセラを静脈内投与した場合の最高用量は、CLL 患者に対して投与された 5000 mg（2250 mg/m^2）である。安全性に関する兆候は確認されなかった。

過量投与が行われた患者では、直ちに投与を中止し、注意深く観察を行うこと。

製造販売後調査において、5 例に対しマブセラの過量投与が行われたことが報告されている。そのうち 3 例については有害事象の報告はなかった。2 件の有害事象の報告があり、その内容はリツキシマブ 1.8 g 投与例でのインフルエンザ様症状とリツキシマブ 2 g 投与例の致死的な呼吸器不全であった。

5　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬物療法群：抗悪性腫瘍剤、モノクローナル抗体、ATC code: L01X C02

CD20 抗原は、pre-B 細胞及び成熟 B 細胞に発現する、非糖付加型リンタンパク質の膜貫通抗原であり、リツキシマブは CD20 に特異的に結合する。この抗原は全 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の 95%超に発現している。

CD20 は、正常 B 細胞及び腫瘍 B 細胞の両方に発現するが、造血幹細胞、pro-B 細胞、正常形質細胞又は他の正常組織では発現していない。この抗原は、抗体結合により細胞内に内在化することなく、細胞表面から離脱することもない。また、CD20 が血流中を循環することもなく、遊離型 CD20 が抗体結合と競合することはない。

リツキシマブの Fab ドメインは B 細胞表面の CD20 に結合し、Fc ドメインは B 細胞溶解を介在する免疫エフェクターを誘導する。エフェクター介在細胞融解の推定作用機序は、C1q 結合による補体依存性細胞傷害作用（CDC）、及び顆粒球、マクロファージ及び NK 細胞上の 1 つ以上の Fcγ 受容体が関与する抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）である。B 細胞表面上の CD20 にリツキシマブが結合することで、アポトーシスによる細胞死誘導が確認されている。

末梢血 B 細胞数は、初回マブセラ投与後に正常値を下回る。血液腫瘍治療の患者において、B 細胞は治療後 6 ヵ月以内に回復しはじめ、通常、治療終了後 12 ヵ月以内に正常値に回復するが、一部の患者では、回復に長期間を要する（回復期間中央値が、寛解導入療法後 23 ヵ月）。関節リウマチ患者では、マブセラ 1000 mg を 14 日間隔で 2 回投与した場合、速やかな末梢血 B 細胞枯渇が認められた。マブセラ単剤治療又はメトトレキサートとの併用の如何に関わらず、末梢血 B 細胞数の回復は、24 週目からはじまり、多くの患者で 40 週目までに B 細胞の再構成が確認された。一部の少数の患者で、マブセラの最終投与後、末梢血 B 細胞の枯渇が 2 年以上継続した。多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者において、リツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回、2 回投与後に、末梢血 B 細胞が 10 細胞/μL 未満に減少し、その状態はほとんどの患者で 6 ヵ月間持続した。多くの患者（81%）で B 細胞の回復の兆候（10 細胞/μL 超）が 12 ヵ月目までに認められ、18 ヵ月までに 87%の患者で回復を認めた。

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病に関する臨床経験

濾胞性リンパ腫

単剤投与

初回治療、週 1 回、4 回投与

枢軸試験において、再発又は化学療法抵抗性の低悪性度又は濾胞性 B 細胞性 NHL 患者 166 例に対し、マブセラ 375 mg/m^2 静注を週 1 回、4 週間投与した。intent-to-treat（ITT）集団を対象とした全奏効率（ORR）は 48%（95%CI 41%-56%）、完全奏効（CR）率が 6%、部分奏効（PR）率が 42%であった。事前に規定した奏効例の無増悪期間（TTP）中央値は 13.0 ヵ月であった。サブグループ解析において、ORR は、IWF 組織学分類の A よりも、B、C 又は D で高く（58% vs. 12%）、病変が 5 cm 未満の患者が 7 cm を超える患者より高く（53% vs. 38%）、化学療法感受性がある再発例が、化学療法抵抗性（奏効期間 3 ヵ月未満）の患者と比較し高かった（50% vs. 22%）。先行治療として自家骨髄移植（ABMT）を行った患者の ORR は 78%で、ABMT を行っていない患者の 43%より高かった。その他の因子として年齢、性別、リンパ腫の grade、初回診断、かさばり病変の有無、LDH 値が正常又は高値、節外病変の存在について検討したが（Fisher's exact 検定）、マブセラ治療の効果に有意な影響は認

められなかった。なお、骨髄浸潤と奏効率の間に統計学的に有意な関連性が認められた。骨髄浸潤を有する患者の奏効率は 40%であったが、骨髄浸潤がない患者の奏効率は 59%であった（p=0.0186）。この結果は、組織型、登録時 bcl-2 陽性、最終化学療法に抵抗性及びかさばり病変を予後因子と同定した logistic regression 分析で支持されなかった。

初回治療、週 1 回、8 回投与

多施設共同、単一アーム試験において、再発又は化学療法抵抗性の低悪性度又は濾胞性 B 細胞性 NHL 患者 37 例に対し、マブセラ 375 mg/m^2 静注を週 1 回、8 回投与した。ORR は 57%（95%信頼区間（CI）41%–73%; CR 14%、PR 43%）であり、事前に規定した奏効例の TTP 中央値は 19.4 ヵ月（範囲 5.3～38.9 ヵ月）であった。

初回治療、かさばり病変、週 1 回、4 回投与

3 件の臨床試験のプールデータより、再発又は化学療法抵抗性のかさばり病変（1 つの病変が 10 cm 以上）を有する低悪性度又は濾胞性 B 細胞性 NHL 患者 39 例に対して、マブセラ 375 mg/m^2 静注を週 1 回、4 回投与した。ORR は 36%（95%CI 21%–51%; CR 3%、PR 33%）であり、奏効例の TTP 中央値は 9.6 ヵ月（範囲 4.5～26.8 ヵ月）であった。

再投与、週 1 回、4 回投与

多施設共同、単一アーム試験において、再発又は化学療法抵抗性の低悪性度又は濾胞性 B 細胞性 NHL 患者で、先行マブセラ治療により目的とする臨床効果が得られた患者 58 例に対し、マブセラ 375 mg/m^2 静注を週 1 回、4 回投与した。3 例で、登録前にマブセラ治療を 2 コース行っており、本試験で 3 コース目の治療を行った。2 例において、本試験中マブセラ治療を 2 コース行った。合計 60 回のマブセラ再治療が行われ、ORR は 38% (95% CI 26%–51%; CR 10%、PR 28%)、事前に設定した奏効例の TTP 中央値は 17.8 ヵ月（範囲 5.4～26.6 ヵ月）であった。TTP については、本試験治療前の TTP（12.4 ヵ月）と比較し延長された。

初回治療、化学療法との併用療法

オープンラベル、ランダム化試験において、未治療濾胞性患者 322 例を、CVP 療法（シクロホスファミド 750 mg/m^2 及びビンクリスチン 1.4 mg/m^2（最大 2 mg）を 1 日目に投与、プレドニゾロン 40 mg/m^2/日を 1 日目から 5 日目に投与）を 3 週間毎に 8 サイクル繰り返す群（CVP 療法群）と、CVP 療法にマブセラ 375 mg/m^2 を併用する群（R-CVP 療法群）にランダム化割付した。マブセラは、各治療サイクルの初日に投与した。321 例に対して治療が行われ（R-CVP 療法 162 例、CVP 療法 159 例）、有効性の評価が行われた。追跡期間中央値は 53 ヵ月であった。R-CVP 療法は、CVP 療法と比較し主要評価項目で有意な改善を示し、治療成功期間（time to treatment failure）は、それぞれ 27 ヵ月と 6.6 ヵ月であった（p<0.0001、log-rank 検定）。奏効（CR、CRu 及び PR）を示した患者の割合は CVP 療法群（57.2%）と比較し、R-CVP 療法群（80.9%）で有意に高かった（p<0.0001、χ^2 検定)。また、R-CVP 療法は、無増悪又は死亡までの期間（time to disease progression or death）を、CVP 療法と比較し有意に延長した（33.6 ヵ月 vs. 14.7 ヵ月、p<0.0001、log-rank 検定）。奏効期間中央値は R-CVP 療法群が 37.7 ヵ月、CVP 療法群が 13.5 ヵ月であった（p<0.0001、log-rank 検定）。

全生存期間に関わる両群間の差について、臨床的に有意な差が認められ（p=0.029、施設による層別 log-rank 検定）、追跡期間 53 ヵ月時点の生存率は、R-CVP 療法では 80.9%、CVP 療法では 71.1%であった。

CVP 療法以外の化学療法（CHOP 療法、MCP 療法、CHVP 療法/インターフェロン α）とマブセラの併用療法に関する他の 3 件のランダム化試験結果においても、奏効率、生存期間パラメータ、全生存期間に有意な改善が認められた。4 件の試験の主要な結果を表 4 に要約する。

表 4　濾胞性リンパ腫に対するマブセラと化学療法との併用療法の有用性を評価した 4 件の臨床第 III 相試験の主な成績の要約

試験	治療、例数	追跡期間中央値（月）	全奏効率（%）	完全奏効率（%）	TTF/PFS/ EFS 中央値（月）	全生存率（%）
M39021	CVP 療法、 159 例 R-CVP 療法、 162 例	53	57 81	10 41	TTP 中央値: 14.7 33.6 p <0.0001	53 ヵ月時点 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP 療法、 205 例 R-CHOP 療法、 223 例	18	90 96	17 20	TTF 中央値: 2.6 年 未到達 p <0.001	18 ヵ月時点 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP 療法、 96 例 R-MCP 療法、105 例	47	75 92	25 50	PFS 中央値: 28.8 未到達 p <0.0001	48 ヵ月時点 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN、 183 例 R-CHVP- IFN、 175 例	42	85 94	49 76	EFS 中央値: 36 未到達 p <0.0001	42 ヵ月時点 84 91 p = 0.029

EFS-無イベント生存期間。
TTP-無増悪又は死亡までの期間。
PFS-無増悪生存期間。
TTF-治療成功期間。
生存率-解析時点の生存率。

維持療法

未治療濾胞性リンパ腫

前方視的、オープンラベル、国際多施設共同、第 III 相臨床試験が実施され、未治療進行期濾胞性リンパ腫患者 1193 例に対し、寛解導入療法として、医師の選択により R-CHOP 療法（n=881）、R-CVP 療法（n=268）、R-FCM 療法（n=44）が施行された。寛解導入療法で効果が得られた 1078 例のうち、1018 例がマブセラ維持療法群（n=505）と無治療観察群（n=513）にランダム化割付された。登録時の患者背景及び疾患の状態について、両群間で偏りはなかった。マブセラ維持療法として、マブセラ単剤（375 mg/m^2）を 2 ヵ月毎に増悪を認めるまで、又は 2 年間投与した。

ランダム化割付からの追跡期間中央値 25 ヵ月後に評価が行われ、未治療濾胞性リンパ腫患者において、無治療観察と比較しマブセラ維持療法は、主要評価項目である担当医評価に基づく無増悪生存期間（PFS）を、臨床的及び統計学的に有意に改善した（表 5）。

マブセラ維持療法による有意な改善は、副次的評価項目である無イベント生存期間（EFS）、新たなリンパ腫治療開始までの期間（TNLT）、新たな化学療法開始までの期間（TNCT）、全奏効率（ORR）においても確認された（表 5）。主要な解析の結果は長期追跡（48 ヵ月及び 73 ヵ月）でも確認されており、追跡期間 25 ヵ月、48 ヵ月及び 73 ヵ月の成績の比較を表 5 に示す。

表 5　維持療法期間：追跡期間中央値 73 ヵ月時点のマブセラ維持療法と無治療観察の有効性の概要（追跡期間中央値 25 ヵ月時点及び 48 ヵ月時点の主要な解析結果との比較）

	無治療観察 N=513	**マブセラ N=505**	**Log-rank 検定 P 値**	**リスク低下**
主要評価項目				
PFS (中央値)	48.5 ヵ月 [48.4 ヵ月] （NR）	NR [NR] （NR）	<0.0001 [<0.0001] （<0.0001）	42% [45%] （50%）
副次的評価項目				
EFS (中央値)	48.4 ヵ月 [47.6 ヵ月] （37.8 ヵ月）	NR [NR] （NR）	<0.0001 [<0.0001] （<0.0001）	39% [42%] （46%）
OS (中央値)	NR [NR] （NR）	NR [NR] （NR）	0.8959 [0.9298] （0.7246）	-2% [-2%] （11%）
TNLT (中央値)	71.0 ヵ月 [60.2 ヵ月] （NR）	NR [NR] （NR）	<0.0001 [<0.0001] （0.0003）	37% [39%] （39%）
TNCT (中央値)	85.1 ヵ月 [NR] （NR）	NR [NR] （NR）	0.0006 [0.0006] （0.0011）	30% [34%] （40%）
全奏効率*	60.7% [60.7%] （55.0%）	79.0% [79.0%] （74.0%）	< 0.0001# [<0.0001#] （<0.0001）	OR=2.43 [OR=2.43] （OR=2.33）
完全奏効率（CR/CRu）*	52.7% [52.7%] （47.7%）	66.8% [72.2%] （66.8%）	<0.0001 [<0.0001] （<0.0001）	OR=2.34 [OR=2.34] （OR=2.21）

*維持療法又は無治療観察終了時点; # χ^2 検定による p 値。
数値は追跡期間中央値 73 ヵ月時点の結果、括弧内の数値は追跡期間中央値 48 ヵ月時点の結果、丸括弧内の数値は、追跡期間中央値 25 ヵ月時点の結果（主要解析）。
PFS: 無増悪生存期間; EFS: 無イベント生存期間; OS: 全生存期間; TNLT: 新たな抗リンパ腫治療開始までの期間; TNCT: 新たな化学療法開始までの期間; ORR: 全奏効率; NR: 臨床上の打ち切り時点で未到達; OR: オッズ比。

マブセラ維持療法は、事前に設定したサブグループ（性別（男性、女性）、年齢（60 歳未満、60 歳以上）、FLIPI（1 以下、2 又は 3 以上）、寛解導入療法（R-CHOP 療法、R-CVP 療法又は R-FCM 療法））について検討を行い、寛解導入療法の効果（CR、 CRu 又は PR）にかかわらず、全てにおいて一貫した有用性を示した。維持療法の有用性に関する探索的解析

を行ったところ、患者数が少数ではあるが、高齢患者（70 歳超）において効果が低下する傾向を認めた。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

前方視的、オープンラベル、国際多施設共同、第 III 相臨床試験が実施され、再発又は難治性濾胞性リンパ腫患者 465 例が、第 1 段階として CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン、n=231）又はマブセラと CHOP 療法の併用療法（R-CHOP 療法、n=234）にランダム化割付された。登録時の患者背景及び疾患の状態について、両群間で偏りはなかった。寛解導入療法後に完全奏効又は部分奏効が得られた 334 例について、第 2 段階として、マブセラ維持療法（n=167）と無治療観察（n=167）にランダム化割付した。マブセラ維持療法として、マブセラ単剤（375 mg/m^2）を 3 ヵ月毎に増悪を認めるまで、又は 2 年間投与した。

2 つの試験段階でランダム化割付された全ての患者を対象として最終有効性評価が行われた。寛解導入療法にランダム化割付された患者の追跡期間中央値 31 ヵ月後において、R-CHOP 療法は CHOP 療法と比較し、再発/難治性濾胞性リンパ腫患者の転帰を有意に改善した（表 6）。

表 6　寛解導入療法：CHOP 療法と R-CHOP 療法の有効性の概要（追跡期間中央値 31 ヵ月）

	CHOP 療法	R-CHOP 療法	P 値	リスク低下 1)
主要評価項目				
ORR 2)	74%	87%	0.0003	NA
CR 2)	16%	29%	0.0005	NA
PR 2)	58%	58%	0.9449	NA

1) ハザード比により算出。
2) 担当医による最終抗腫瘍効果判定。奏効に関する主要な統計学的解析は、CR vs. PR vs. 非奏効例の傾向検定 ($p < 0.0001$)。
略語：NA、 該当なし; ORR: 全奏効率; CR: 完全奏効; PR: 部分奏効。

維持療法段階にランダム化割付された患者の追跡期間中央値は、維持療法期間のランダム化割付から 28 ヵ月であった。マブセラ維持療法と無治療観察を比較した場合、マブセラ維持療法において主要評価項目である PFS（維持療法期間のランダム化割付から再発、増悪又は死亡までの期間）を、臨床的及び統計学的に有意に改善した（$p<0.0001$、log-rank 検定）。マブセラ維持療法群の PFS 中央値は 42.2 ヵ月であり、無治療観察群の PFS 中央値は 14.3 ヵ月であった。Cox 回帰分析による解析で、マブセラ維持療法は、無治療観察と比較し、増悪又は死亡のリスクを 61%低下させた（95% CI; 45%-72%）。Kaplan-Meier 法により推定した 12 ヵ月時点の無増悪率は、マブセラ維持療法群が 78%であり、無治療観察群が 57%であった。全生存期間に関する解析では、無治療観察と比較し、マブセラ維持療法で有意な改善が確認された（$p=0.0039$、log-rank 検定）。マブセラ維持療法は、死亡のリスクを 56%（95% CI; 22%-75%）低下させた。

表 7　維持療法期間：マブセラ維持療法と無治療観察の有効性の概要
（追跡期間中央値 28 ヵ月）

有効性評価項目	イベントまでの期間中央値に関する Kaplan-Meier 推定（月）			リスク低下
	無治療観察 (N = 167)	マブセラ (N = 167)	Log-rank 検定 P 値	
無増悪生存期間（PFS）	14.3	42.2	<0.0001	61%
全生存期間	NR	NR	0.0039	56%
新たなリンパ腫治療開始までの期間	20.1	38.8	<0.0001	50%
無病生存期間 [a]	16.5	53.7	0.0003	67%
サブグループ解析				
PFS				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
CR	14.3	52.8	0.0008	64%
PR	14.3	37.8	<0.0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56%

NR: 未到達; a: CR 例のみ。

マブセラ維持療法の有用性は、寛解導入療法（CHOP 療法又は R-CHOP 療法）や寛解導入療法での効果（CR 又は PR）にかかわらず、解析を行った全てのサブグループで確認された（表 7）。マブセラ維持療法は、R-CHOP 療法で効果が得られた患者と同様に（PFS 中央値 51.9 ヵ月 vs. 22.1 ヵ月、p=0.0071）、CHOP 療法で効果が得られた患者の PFS も有意に延長した（PFS 中央値 37.5 ヵ月 vs. 11.6 ヵ月、p<0.0001）。サブグループの患者数は少数だが、マブセラ維持療法は、CHOP 療法及び R-CHOP 療法で効果が得られた患者において全生存期間を有意に延長した。なお、この結果を確認するため、長期間の観察が必要である。

びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

ランダム化オープンラベル試験において、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の未治療高齢患者（60 歳～80 歳）399 例に対し、標準的 CHOP 化学療法（シクロホスファミド 750 mg/m^2、ドキソルビシン 50 mg/m^2 及びビンクリスチン 1.4 mg/m^2（最大 2 mg）を 1 日目に投与、プレドニゾン 40 mg/m^2/日を 1 日目から 5 日目まで投与）を 3 週間毎に 8 サイクル繰り返す治療と、CHOP 療法とマブセラ 375 mg/m^2 の併用療法を行った。マブセラは各治療サイクルの 1 日目に投与した。

有効性の最終解析は、ランダム化割付された全ての患者（CHOP 療法 197 例、R-CHOP 療法 202 例）を対象として実施し、追跡期間中央値は約 31 ヵ月であった。登録時の患者背景及び疾患の状態について、両群間で偏りはなかった。最終解析では、R-CHOP 療法が無イベント生存期間（主要評価項目；イベントは、死亡、リンパ腫の再発又は再燃、新たなリンパ腫治療の開始）を臨床的及び統計学的に有意に改善することが確認された（p=0.0001）。

Kaplan-Meier 法による無イベント生存期間中央値の推定では、R-CHOP 療法群が 35 ヵ月、CHOP 療法群が 13 ヵ月であり、リスク低下は 41%であった。24 ヵ月時点で、R-CHOP 療法群の推定全生存率は 68.2%、CHOP 療法は 57.4%であった。追跡期間中央値 60 ヵ月時点の全生存期間の解析で、CHOP 療法と比較し、R-CHOP 療法での有用性が確認され（p=0.0071）、リスク低下は 32%であった。

副次的評価項目に関する解析（奏効率、無増悪生存期間、無病生存期間、奏効期間）について、CHOP 療法と比較し、R-CHOP 療法の治療効果が検証された。8 サイクル終了後の完全奏効率は、R-CHOP 療法群が 76.2%、CHOP 療法群が 62.4%であった（p=0.0028）。増悪のリスクは 42%低下し、再発リスクは 51%低下した。

全てのサブグループ（性別、年齢、年齢調整 IPI、Ann Arbor による臨床病期、ECOG、β2 マイクログロブリン、LDH、アルブミン、B 症状、かさばり病変、節外病変、骨髄浸潤）において、R-CHOP 療法と CHOP 療法を比較した場合の無イベント生存期間及び全生存期間のリスク比は、0.83 未満及び 0.95 未満であった。R-CHOP 療法は、年齢調整 IPI による高リスク患者と低リスク患者のいずれにおいても転帰を改善した。

臨床検査所見

ヒト抗マウス抗体（HAMA）を評価した 67 例で、陽性例はなかった。HACA を評価した 356 例では、1.1%（4 例）が陽性であった。

慢性リンパ性白血病

2 件のオープンラベルランダム化試験において、未治療 CLL 患者 817 例と再発又は難治性 CLL 患者 552 例が FC 療法（フルダラビン 25 mg/m^2、シクロホスファミド 250 mg/m^2 を 1 日目から 3 日目まで投与）を 4 週間毎に 6 サイクル繰り返す群と FC 療法とマブセラを併用する群（R-FC 療法）にランダム化割付された。マブセラは、第 1 サイクルは化学療法開始 1 日前に 375 mg/m^2 を投与し、その後のサイクルは 500 mg/m^2 を各サイクルの 1 日目に投与した。過去にモノクローナル抗体による治療を受けた患者、フルダラビン又はヌクレオシドアナログに難治性を示す患者（6 ヵ月以内に部分奏効を得られない患者）は、再発又は難治性 CLL を対象とした試験から除外した。未治療 CLL 患者の 810 例（R-FC 療法 403 例、FC 療法 407 例）（表 8a 及び表 8b）と再発又は難治性の 552 例（R-FC 療法 276 例、FC 療法 276 例）（表 9）を対象に有効性の評価が行われた。

未治療例を対象とした試験において、追跡期間中央値 48.1 ヵ月後の R-FC 群の PFS 中央値は 55 ヵ月、FC 療法群の PFS は 33 ヵ月であった（p<0.0001、log-rank 検定）。全生存期間に関する解析では、FC 療法群と比較し、R-FC 療法群で有意な改善が認められた（p=0.0319、log-rank 検定）（表 8a）。PFS に関わる有用性は、登録時の疾患リスクで分類したサブグループのほとんどにおいて、一貫して認められた（例　Binet 分類 A～C 等）（表 8b）。

表 8a　慢性リンパ性白血病の初回治療
マブセラと FC 療法の併用療法と FC 療法の有効性の概要 - 追跡期間中央値 48.1 ヵ月

有効性評価項目	イベントまでの期間中央値に関する Kaplan-Meier 推定（月）			リスク低下
	FC 療法 (N = 409)	R-FC 療法 (N = 408)	Log-rank 検定 P 値	
無増悪生存期間（PFS）	32.8	55.3	<0.0001	45%
全生存期間	NR	NR	0.0319	27%
無イベント生存期間	31.3	51.8	<0.0001	44%
奏効率（CR、 nPR、 又は PR） CR 率	72.6% 16.9%	85.8% 36.0%	<0.0001 <0.0001	n.a. n.a.
奏効期間*	36.2	57.3	<0.0001	44%
無病生存期間（DFS）**	48.9	60.3	0.0520	31%
新たな治療までの期間	47.2	69.7	<0.0001	42%

奏効率及び CR 率は χ^2 検定で解析した。NR: 未到達; n.a.: 該当なし。
*: CR 例、 nPR 例、 PR 例のみ。
**: CR 例のみ。

表 8b　慢性リンパ性白血病の初回治療
Binet 分類（ITT）による無増悪生存期間のハザード比 - 追跡期間中央値 48.1 ヵ月

無増悪生存期間（PFS）	患者数		ハザード比 (95% CI)	p 値 (Wald 検定、未調整)
	FC 療法	R-FC 療法		
Binet stage A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stage B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stage C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI：信頼区間。

再発又は難治性 CLL 患者に対する試験において、無増悪生存期間中央値は（主要評価項目）は R-FC 療法群で 30.6 ヵ月、FC 療法群で 20.6 ヵ月であった（p=0.0002、 log-rank 検定）。PFS における有用性は、登録時の疾患リスクで分類したサブグループのほとんどにおいて認められた。全生存期間については、FC 群と比較した場合、R-FC 群において、有意差はみとめられなかったものの、わずかな改善が報告された。

表 9　再発又は難治性慢性リンパ性白血病の治療
マブセラと FC 療法の併用療法と FC 療法の有効性の概要（追跡期間中央値 25.3 ヵ月）

有効性評価項目	イベントまでの期間中央値に関する Kaplan-Meier 推定（月）			リスク低下
	FC 療法 (N = 276)	R-FC 療法 (N = 276)	Log-rank 検定 P 値	
無増悪生存期間（PFS）	20.6	30.6	0.0002	35%
全生存期間	51.9	NR	0.2874	17%
無イベント生存期間	19.3	28.7	0.0002	36%
奏効率（CR、 nPR、 又は PR） CR 率	58.0% 13.0%	69.9% 24.3%	0.0034 0.0007	n.a. n.a.
奏効期間* 無病生存期間（DFS）** 新たな CLL 治療開始までの期間	27.6 42.2 34.2	39.6 39.6 NR	0.0252 0.8842 0.0024	31% -6% 35%

奏効率及び CR 率は χ^2 検定で解析した。 NR: 未到達; n.a.: 該当なし。
*: CR 例、 nPR 例、 PR 例のみ。
**: CR 例のみ。

未治療及び／又は再発又は難治性 CLL 患者を対象とした、他の化学療法（CHOP 療法、FCM 療法、PC 療法、PCM 療法、ベンダムスチン及びクラドリビン）とマブセラの併用療法を検討した試験成績でも、若干毒性が高いものの（特に骨髄毒性）、PFS 率における有用性とともに高い全奏効率が確認されている。これらの試験結果は、マブセラがいずれの化学療法とも併用して使用できることを支持している。マブセラ治療歴がある約 180 例のデータにおいて、臨床的有用性（CR を含む）が認められており、マブセラ再治療を支持している。

小児患者

欧州医薬品庁は、濾胞性リンパ腫、及び慢性リンパ性白血病の小児患者による試験結果提出義務を免除している。小児への使用に関する情報は 4.2 を参照。

関節リウマチに関する臨床経験

TNF 阻害剤で十分な効果が得られない患者での、関節リウマチの症状や兆候の軽減に関するマブセラの有効性及び安全性は、多施設共同、二重盲検下のランダム化比較、枢軸試験において検証されている（試験 1）。

試験 1 では、1 種類以上の TNF 阻害剤治療で効果不十分又は忍容性がない患者 517 例を対象に評価を行った。適格患者は、American College of Rheumatology （ACR）の基準により診断され、活動性の関節リウマチを有する患者とした。マブセラは 15 日の投与間隔で 2 回静注した。メトトレキサートとの併用において、マブセラ 1000 mg 静注を 2 回又はプラセボを投与した。全ての患者に対し、初回投与後に、経口プレドニゾン 60 mg を 2 日目から 7 日目まで投与し、8 日目から 14 日は経口プレドニゾン 30 mg を投与した。主要評価項目は、24 週時点で ACR20 改善を認めた患者の割合とした。長期間の評価を行うため、24 週以降も追跡を行い、56 週時点及び 104 週時点において放射線診断を含む評価を行った。この期間

中に、プラセボ群にランダム化割付された患者の 81%が、オープンラベル長期投与試験プロトコールに従い、24 週目から 56 週目の間にマブセラが投与された。

早期関節炎患者（メトトレキサートによる治療歴がない患者、メトトレキサートにより十分な効果が得られない患者で TNFα 阻害剤による治療を行っていない患者）に対するマブセラの試験において、主要評価項目が達成された。マブセラは当該患者に対する承認は取得していない。これは、長期間のマブセラ治療に関する安全性データが不十分であり、特に腫瘍及び PML の発現リスクが懸念されることによる。

疾患活動性に関する成績

メトトレキサートとマブセラの併用療法は、メトトレキサート単剤治療と比較し、ACR スコアの 20%改善を認めた患者割合を有意に増加させた（表 10）。全ての開発試験において、治療効果は同様であり、年齢、性別、体表面積、人種、先行治療数又は疾患の状態に影響されなかった。

臨床的及び統計学的に有意な改善は、ACR 改善基準（疼痛・圧痛及び腫脹関節数、患者及び医師による疾患活動性の全般的評価、身体機能評価（HAQ）、疼痛評価及び C 反応性タンパク（mg/dL））の全ての要素において確認された。

表 10　試験 1 の主要評価項目に関する臨床効果成績（ITT 集団）

	評価項目†	プラセボ+MTX	マブセラ+MTX (2×1000 mg)
試験 1		N = 201	N = 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18%) 11 (5%) 3 (1%)	153 (51%)*** 80 (27%)*** 37 (12%)***
	EULAR 改善基準 (Good/Moderate)	44 (22%)	193 (65%)***
	DAS の平均変化	-0.34	-1.83***

† 24 週時の評価。
主要評価時においてプラセボ+MTX と比較し有意差がある: ***$p \leq 0.0001$。

マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者では、メトトレキサート単剤治療を行った患者と比較し、疾患活動性スコア（DAS28）が有意に低下した（表 10）。同様に、欧州リウマチ学会（EULAR）改善基準の good から moderate が得られた患者は、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、マブセラとメトトレキサートとの併用療法で治療を行った患者で有意に多かった（表 10）。

放射線診断による効果

構造的関節破壊について、放射線診断で評価を行い、modified Total Sharp Score（mTSS）による経時的変化とその要素である、びらんスコアと関節裂隙狭小化スコアの変化を明らかにした。

試験 1 では、1 種類以上の TNF 阻害剤治療で効果不十分又は忍容性がない患者を対象に試験を行い、56 週時点の評価において、メトトレキサート単剤治療の患者と比較して、マブセラとメトトレキサートの併用療法で治療を行った患者では、放射線診断上の関節破壊進

行が有意に抑制されていた。メトトレキサート単剤治療を行った患者の 81%が、56 週目以前に、16 週目から 24 週目における救済目的のマブセラ投与、又は長期追跡試験によるマブセラ投与が行われていた。マブセラとメトトレキサートの併用療法で治療を行った多くの患者では、56 週以降もびらんの進行は認められなかった（表 11）。

表 11　1 年時点の X 線診断による成績（mITT 集団）

	プラセボ+MTX	マブセラ+MTX 2×1000 mg
試験 1	(n = 184)	(n = 273)
登録時からの平均変化		
Modified Total Sharp スコア	2.30	1.01*
びらんスコア	1.32	0.60*
関節裂隙狭小化スコア	0.98	0.41**
放射線診断上変化が認められなかった患者の割合	46%	53%、 NS
びらんの変化が認められなかった患者の割合	52%	60%、 NS

試験 1 では、150 例がプラセボ+MTX 群にランダム化割付された後、1 年以内に RTX+MTX による治療を 1 回以上実施した。
* p <0.05、 ** p < 0.001。略語: NS、 有意差なし。

関節破壊進行の抑制は、長期間認められた。試験 1 における 2 年時点の放射線診断では、マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者では、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、構造的関節破壊の進行が有意に低下し、同様に 2 年後以降も関節破壊の進行がない患者の割合が有意に高かった。

身体機能及び生活の質に関する成績

マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者において、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、機能障害指数（HAQ-DI）及び疲労感スコア（FACIT-Fatigue）が有意に低下した。マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者では、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、HAQ-DI において臨床的に意義のある最小変化量（MCID）（各トータルスコアの低下が 0.22 超）を示した患者の割合が高かった（表 12）。

健康関連の生活の質（QOL）の有意な改善が検証され、SF-36 の physical health score (PHS) 及び mental health score（MHS）の両方について有意な改善を認めた。さらに、これらのスコアの MCID を達成した患者割合が有意に高かった（表 12）。

表 12　試験 1 の 24 週時点における身体機能及び生活の質に関する成績

評価項目†	プラセボ+MTX	マブセラ+MTX (2×1000 mg)
	n=201	n=298
HAQ-DI の平均変化	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
FACIT-T の平均変化	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
SF-36 PHS の平均変化	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
SF-36 MHS の平均変化	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† 24 週時点での評価。
主要評価時点においてプラセボと比較し有意差がある: * p < 0.05、**p < 0.001、***p ≤ 0.0001。
MCID HAQ-DI ≥0.22、CID SF-36 PHS >5.42、MCID SF-36 MHS >6.33。

自己抗体（RF 及び/又は抗 CCP）が血清学的に陽性の患者における有効性

マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者で、リウマチ因子（RF）及び／又は抗環状シトルリン化ペプチド（anti-CCP）が血清学的に陽性の患者は、これら 2 つが陰性の患者と比較し、治療効果が高いことが認められた。

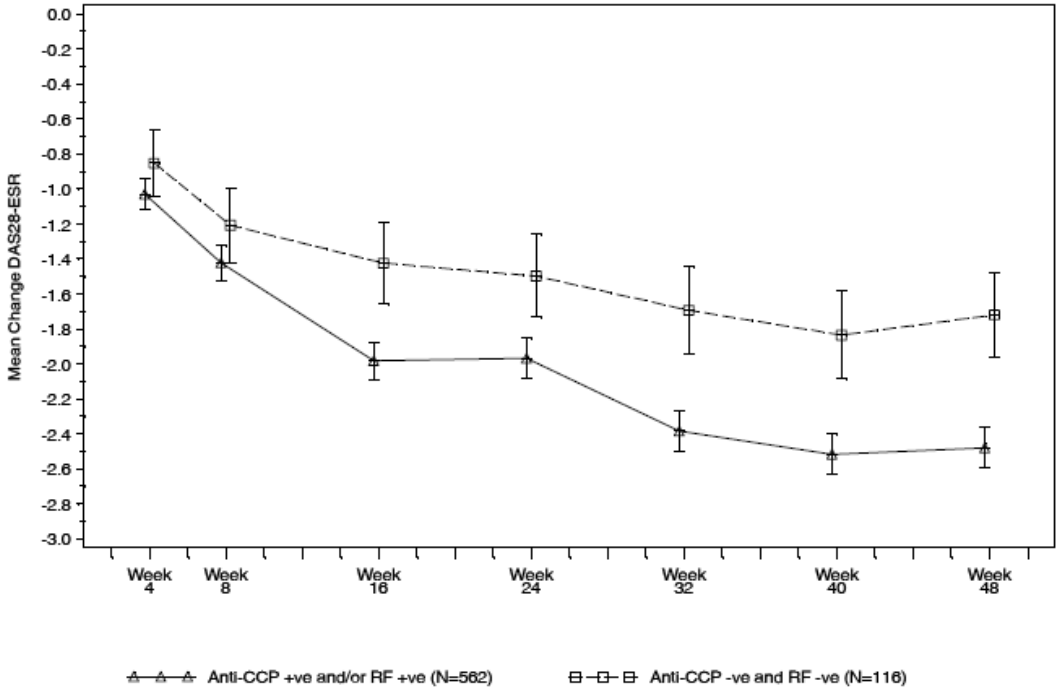
マブセラ治療患者の有効性について、治療開始前の自己抗体の産生状態を基に解析した。24 週時点において、登録時に RF 及び／又は anti-CCP が血清学的に陽性であった患者では、血清学的に陰性の患者と比較し、ACR20 改善及び ACR50 改善を認めた割合が有意に高かった（p = 0.0312 及び p = 0.0096）（表 13）。この結果は 48 週目でも確認され、血清学的に陽性の患者では、ACR70 改善を認めた患者の割合も有意に高かった。48 週時点では、血清学的に陽性の患者で ACR 改善に達する割合が、血清学的陰性の患者と比較し、2～3 倍高かった。血清学的に陽性の患者は、陰性の患者と比較し、DAS28-ESR が有意に低下した（図 1）。

表 13　登録時の自己抗体産生状態による有効性の概要

	24 週時点		**48 週時点**	
	血清学的陽性 (n=514)	**血清学的陰性 (n=106)**	**血清学的陽性 (n=506)**	**血清学的陰性 (n=101)**
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR 改善	74.8*	62.9	84.3*	72.3
DAS28-ESR 平均変化	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

有意差の定義：　* p<0.05、**p<0.001、***p<0.0001。

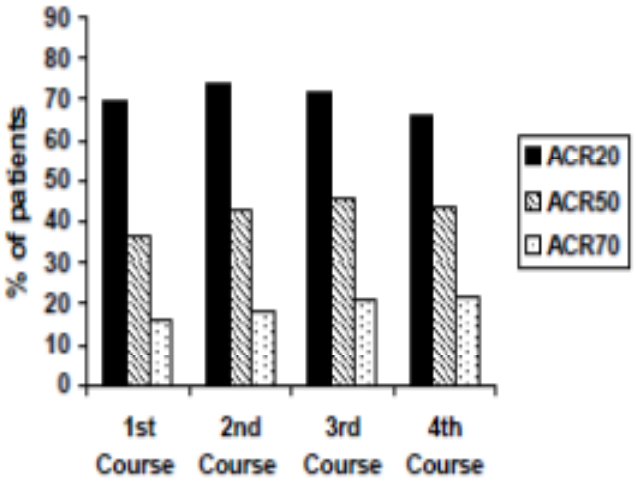
図 1　登録時の自己抗体産生状態毎の DAS28-ESR の登録時からの変化



繰り返し治療による長期間の有効性

マブセラとメトトレキサートの併用療法による治療を繰り返し行った場合、ACR、DAS28-ESR、EULAR 改善基準で評価される RA の臨床的兆候や症状の改善が持続し、これらの改善は試験に参加した全ての患者集団で明らかにされた（図 2）。HAQ-DI スコア及び、HAQ-DI の MCID 達成患者割合で示される身体機能の改善維持が確認された。

図 2　TNF 阻害剤で十分な効果が得られない患者（n=146）における 4 回治療コース後（各治療の 24 週後（患者間、通院時期間））の ACR 改善



臨床検査所見

マブセラ治療後の臨床試験において、関節リウマチ患者の 3095 例中 392 例（12.7%）で HACA が陽性となった。HACA 産生は、多くの患者において、臨床効果の低下又は以降の投与における有害反応リスクの上昇とは関連しなかった。HACA の存在は、その後の治療コースにおける 2 回目投与後の infusion reaction 又はアレルギー反応の悪化と関連している可能性がある。

小児患者

欧州医薬品庁は、自己免疫関節炎の全ての小児患者による試験結果提出義務を免除している。小児への使用に関する情報は 4.2 を参照。

多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎に関する臨床経験

15 歳以上の、重症で活動性の多発血管炎性肉芽腫症（75%）及び顕微鏡的多発血管炎（24%）患者を対象とした実薬対照、二重盲検ランダム化、多施設共同、非劣性試験に 197 例が登録された。

患者は、1:1 の割合で経口シクロホスファミドの連日投与（2 mg/kg/日）を 3～6 ヵ月間行う群と、マブセラ（375 mg/m^2）を週 1 回、4 週間投与する群にランダム化割付された。シクロホスファミド群の全患者に対し、追跡期間中はアザチオプリンの維持投与を行った。両群とも、メチルプレドニゾロン 1000 mg 静注（又はメチルプレドニゾロン 1000 mg 静注に相当する量のグルココルチコイド）を 1～3 日間投与するパルス療法を行い、その後、経口プレドニゾンを投与した（1 mg/kg/日、80 mg を超えない）。プレドニゾンは漸減し、試験治療開始から 6 ヵ月目までに終了した。

主要評価項目は、6 ヵ月時点の完全寛解達成率とし、完全寛解は Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis（BVAS/WG）が 0 及びグルココルチコイド治療が終了している場合と定義された。2 つの治療の差による非劣性マージンは 20%とした。本試験において、6 ヵ月時点の完全寛解（CR）達成率に関して、マブセラのシクロホスファミドに対する非劣性が検証された（表 14）。

有効性は、未治療患者及び再発患者のいずれにおいても認められた（表 15）。

表 14　6 ヵ月時点で完全寛解を達成した患者の割合（Intent-to-treat 集団*）

	マブセラ n=99	**シクロホスファミド n=98**	**差 (マブセラ-シクロホスファミド) (95%CI)**
割合	63.6%	53.1%	10.6% 95.1% CI[b] (-3.2%、 24.3%)[a]

CI = 信頼区間。
*ワーストケースインピュテーション。
a　下限値（-3.2%）が予め設定した非劣性マージン（-20%）を上回っており、非劣性が示された。
b　中間解析実施のため追加 0.001α を反映し 95.1%信頼区間とした。

表 15　疾患の状態による 6 ヵ月時点の完全寛解

	マブセラ	シクロホスファミド	差（95% CI）
全例	n=99	n=98	
未治療例	n=48	n=48	
再発例	n=51	n=50	
完全寛解			
全例	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2、 24.3)
未治療例	60.4%	64.6%	-4.2% (-23.6、 15.3)
再発例	66.7%	42.0%	24.7% (5.8、 43.6)

ワーストケースインピュテーションをデータが消失した患者に適用。

12 ヵ月及び18 ヵ月時点の完全寛解

マブセラ群では、48%の患者が 12 ヵ月時点で完全寛解であり、18 ヵ月時点で 39%の患者が完全寛解であった。シクロホスファミド群（完全寛解維持のためアザチオプリンを投与）では､39%の患者が 12 ヵ月時点で完全寛解､33%の患者が 18 ヵ月時点で完全寛解であった。12 ヵ月時点から 18 ヵ月時点にかけて、マブセラ群の 8 例で再発が認められ、シクロホスファミド群では 4 例に再発が認められた。

マブセラ再投与

マブセラの初回治療コース後 6～18 ヵ月の間に､疾患活動性の再発を認めた患者に対する治療として、医師の判断により、15 例に対しマブセラ治療の 2 コース目が行われた。多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対するマブセラ再投与の有効性について結論を得るためには、現在までの試験データでは限界がある。

継続的な免疫抑制治療は、再発リスクがある患者に対して特に有用である（例　多発血管炎性肉芽腫症の早期再発歴がある、観察中に PR3-ANCA に加え B リンパ球の再構成を認めた患者等)。マブセラにより寛解が得られた場合、継続的な免疫抑制治療は、再発を予防できると考えられる。マブセラ維持療法の有効性及び安全性は、確認されていない。

臨床検査

臨床試験でマブセラ治療を行った患者の 99 例中 23 例（23%）が、18 ヵ月時点において HACA が陽性であった。マブセラ治療を行った 99 例について、スクリーニング時は、HACA が陰性であった。マブセラ治療患者における HACA 産生と臨床的な影響については不明である。

5.2　薬物動態学的特性

<u>非ホジキンリンパ腫</u>

マブセラ単剤又は CHOP 療法との併用療法としてマブセラを単回又は複数回投与（マブセラ投与量は 100～500 mg/m^2）した NHL 患者 298 例の population pharmacokinetic analysis を基に、非特異的クリアランス（CL_1）、B 細胞数や腫瘍量が影響すると考えられる特異的クリアランス（CL_2）及び体循環（中心）コンパートメントの分布容積（V_1）を推計し、その

結果は、それぞれ、0.14 L/日、0.59 L/日及び 2.7 L であった。マブセラの推定最終消失半減期中央値は 22 日（範囲 6.1～52 日）であった。治療前の CD19 陽性細胞数及び測定可能病変のサイズは、375 mg/m^2 静注を週 1 回、4 回投与した 161 例のデータにおいて、マブセラの CL_2 の変動に少なからず影響した。CD19 陽性細胞数高値又は腫瘍量が多い患者では CL_2 が高かった。しかし、CD19 陽性細胞数及び腫瘍病変サイズで補正した後の CL_2 についても、個人間のばらつきが大きかった。V_1 は体表面積（BSA）及び CHOP 療法により変動した。この V_1 の変動（27.1%及び 19.0%）は、BSA の範囲（1.53～2.32 m^2）及び CHOP 療法同時投与に影響されるが、相対的に影響は小さかった。年齢、性別、WHO の全身状態は、マブセラの薬物動態に影響しなかった。この解析では、検討した共変量によりマブセラの投与量を調節したとしても、薬物動態の変動を小さくすることができるか推定できないことを示唆している。

マブセラの治療歴がない 203 例の NHL 患者に、マブセラ 375 mg/m^2 静注を週 1 回、4 回投与した場合、4 回投与後の C_{max} 平均値は 486 μg/mL（範囲 77.5～996.6 μg/mL）であった。リツキシマブは最終治療完了後 3～6 ヵ月間血清中に検出できる。

NHL 患者 37 例に対し、マブセラ 375 mg/m^2 静注を週 1 回、8 回投与した場合、投与毎に C_{max} 平均値は上昇し、1 回目投与後の C_{max} 平均値は 243 μg/mL（範囲 16～582 μg/mL）、8 回目投与後の C_{max} 平均値は 550 μg/mL（範囲 171～1177 μg/mL）であった。

マブセラ 375 mg/m^2 の 6 回投与を CHOP 療法の 6 サイクルに併用した場合の薬物動態プロファイルは、マブセラ単剤投与の場合と同様であった。

慢性リンパ性白血病

マブセラは、CLL 患者に対してフルダラビンとシクロホスファミドと併用される場合、第 1 サイクルは 375 mg/m^2 を静注し、第 2 サイクル以降は、各サイクルあたり 500 mg/m^2 に増量し、5 回投与した。500 mg/m^2 の 5 回目投与後の C_{max} 平均値（N=15）は 408 μg/mL（範囲 97～764 μg/mL）であり、平均最終消失半減期は 32 日（範囲 14～62 日）であった。

関節リウマチ

マブセラ 1000 mg を 2 週間隔で 2 回静注した後、平均消失半減期は 20.8 日（範囲 8.58～35.9 日）、平均全身クリアランスは 0.23 L/日（範囲 0.091～0.67 L/日）、定常状態の分布容積平均は 4.6 L（範囲 1.7～7.5 L)であった。同じデータを用いた population pharmacokinetic analysis では全身クリアランス（0.26 L/日）と半減期（20.4 日）は、同様の平均値を示した。Population pharmacokinetic analysis では、BSA 及び性別が、薬物動態パラメータの個人差に関連する最も有意な共変量であった。BSA で調整後、男性患者では、女性患者と比較し分布容積が大きくクリアランスが早かった。性別に関連する薬物動態の差は、臨床的に考慮する必要は無く、投与量の調整は不要である。肝臓障害や腎臓障害を有する患者の薬物動態データはない。

リツキシマブの薬物動態は、4 つの試験において 500 mg 及び 1000 mg を 1 日目と 15 日目に 2 回静注した後評価された。全ての試験で、リツキシマブの薬物動態は、検討が行われた限られた用量の範囲にわたって用量比例に増加した。血清リツキシマブの C_{max} 平均値は、500 mg の 2 回投与における 1 回目投与後の範囲は 157～171 μg/mL であり、1000 mg の 2 回投与における 1 回目投与後の範囲は 298～341 μg/mL であった。2 回目投与後の C_{max} 平均値

は､500 mg の 2 回目投与後では 183～198 μg/mL､1000 mg の 2 回目投与後では 355～404 μg/mL であった。平均最終消失半減期の範囲は、500 mg の 2 回投与群では 15～16 日、1000 mg の 2 回投与群では 17～21 日であった。C_{max} 平均値は、いずれの用量でも、1 回目投与後と比較し 2 回目投与後に 16～19%高くなった。

リツキシマブの薬物動態は、再治療時（2 コース目）に 500 mg 及び 1000 mg を 2 回静注した後に評価を行った。1 回目投与後の血清リツキシマブの C_{max} 平均値は、500 mg の 2 回投与では 170～175 μg/mL、1000 mg の 2 回投与では 317～370 μg/mL であった。2 回目投与後の C_{max} は 500 mg の 2 回投与では 207 μg/mL、1000 mg の 2 回投与では 377～386 μg/mL であった。2 コース目の、2 回目投与後の平均最終消失半減期は、500 mg の 2 回投与では 19 日、1000 mg の 2 回投与では 21～22 日であった。リツキシマブの薬物動態パラメータは、初回治療コースと 2 回目の治療コースにおいて同等であった。

TNF 阻害剤で十分な効果が得られない患者集団の薬物動態パラメータは、同じ用法・用量（1000 mg を 2 回、2 週間隔で静注）で検討され、平均最大血清濃度（369 μg/mL）及び平均最終消失半減期（19.2 日）は同様であった。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎

マブセラ 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間投与した、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者 97 例のデータによる population pharmacokinetic analysis の結果、推定最終消失半減期中央値は 23 日（範囲 9～49 日）であった。リツキシマブのクリアランス及び分布容積は、それぞれ、0.313 L/日（範囲 0.116～0.726 L/日）及び 4.50 L（範囲 2.25～7.39 L）であった。これらの患者のリツキシマブ薬物動態パラメータは、関節リウマチ患者で認められたものと同様であった。

5.3　非臨床試験における安全性データ

リツキシマブは B 細胞表面の CD20 に対し高度に特異性を示す。カニクイザルによる毒性試験では、あらかじめ推定された、末梢血及びリンパ組織における薬理学的な B 細胞枯渇以外の作用は認められなかった。

発生毒性試験は、カニクイザルに対して最大 100 mg/kg の用量で実施され（妊娠 20 日目～50 日目に治療)、胎児に対するリツキシマブの毒性の証拠は示されなかった。しかし、胎児のリンパ組織において、用量依存的に薬理学的な B 細胞枯渇が認められ、出生後も継続して影響を受けた胎児において、IgG 減少が認められた。これらの動物の B 細胞数は生後 6 ヵ月で正常に回復し、免疫反応は損なわれていなかった。

変異原性を調べる標準的試験は､本薬に対する試験として適切ではないことから実施されていない。リツキシマブのがん原性の可能性を確認する長期動物実験は実施されていない。
リツキシマブの生殖能に対する影響を確認するための試験は実施されていない。カニクイザルによる一般毒性試験において､男性又は女性の生殖能への有害な影響は認められていない。

6　薬剤の性状

6.1　添加剤の一覧

クエン酸ナトリウム
ポリソルベート 80
塩化ナトリウム
水酸化ナトリウム
塩酸
注射用水

6.2　配合変化

マブセラと、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンバッグ又は点滴セットとの間に配合変化は認められていない。

6.3　使用期限

未開封バイアル

30 ヵ月

希釈調製液

マブセラの 0.9%生理食塩液にて希釈調製された液剤は、2～8°C で 7 日間、物理的及び化学的に安定であり、さらに 30°C 以下で 24 時間安定である。マブセラの 5%ブドウ糖注射液にて希釈調製された液剤は、2～8°C で 24 時間、物理的及び化学的に安定であり、さらに室温で 12 時間安定である。

微生物学的な観点から、希釈調製された液は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、希釈が適切かつ有効な無菌操作のもとで行われたかにかかわらず、使用前の保管時間及び保管条件については使用者の責任のもとで判断するが、通常 2～8°C で 24 時間を超えないこと。

6.4　保管に関する注意事項

冷蔵保管（2～8°C）。光の影響を避けるためバイアルは外箱の中に入れておくこと。
希釈後の保管条件は、6.3 を参照。

6.5　容器の性状及び成分

マブセラ 100 mg 注射液：　容器は、透明タイプ I ガラスとブチルゴム製の栓であり、10 mL 中に 100 mg のリツキシマブを含む。1 箱に 2 バイアルを含む。

マブセラ 500 mg 注射液：　容器は、透明タイプ I ガラスとブチルゴム製の栓であり、50 mL 中に 500 mg のリツキシマブを含む。1 箱に 1 バイアルを含む。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する注意

マブセラは、単回使用バイアルにより、無菌かつ防腐剤及び発熱性物質を含まない状態で提供される。

マブセラは、無菌的に必要量を抜き取り、無菌かつ発熱性物資を含まない注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液又は 5% D-グルコース溶液を含む点滴バッグに注入し、リツキシマブの濃度を 1～4 mg/mL に調整する。泡立ちを避けるため、穏やかに点滴バッグを反転することにより混和する。希釈液の無菌性を担保するため注意をはらうこと。本薬は抗菌防腐剤又は静菌剤を含まないことから、無菌操作を遵守する。注射用剤について、異物や色の外観上の異常がないことを投与前に目視で確認すること。

未使用の薬剤又は廃棄物は現地の規制に従い廃棄すること。

7　製造販売業者

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8　製造販売承認番号

EU/1/98/067/001

9　製造販売承認年月日

初回承認日 1998 年 6 月 2 日
最新の製造販売承認事項一部変更承認日　2008 年 6 月 2 日

10 改訂日

本薬の詳細情報については、欧州医薬品庁のウェブから入手できる。
http://www.ema.europa.eu/

[redacted] Rituxan® [redacted]
Core Data Sheet Version. [redacted]

CORE DATA SHEET [redacted]

[redacted] RITUXAN®

Rituximab

[redacted]