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

1.7　同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書情報を参照のこと。

全薬工業株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

販売名	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	アーゼラ点滴静注液 100mg アーゼラ点滴静注液 1000mg	注射用エンドキサン 100mg 注射用エンドキサン 500mg	フルダラ静注用 50mg
一般名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	オファツムマブ（遺伝子組換え）	シクロホスファミド水和物	フルダラビンリン酸エステル
会社名	全薬工業株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	塩野義製薬株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 5. 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） 6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 7. 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 8. 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	再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病	1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性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、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫 2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法） 3. 褐色細胞腫 4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等） 5. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	・貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ・再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫 ・下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫
添付文書改訂日	20●●年●月改訂（第●版）（案）	2017 年 11 月改訂（第 5 版）	2015 年 6 月改訂（第 16 版）	2015 年 6 月改訂（第 20 版）

1.7　同種同効品一覧表（続き）

販売名	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	マブキャンパス点滴静注 30mg	イムブルビカカプセル 140mg	トレアキシン点滴静注用 25mg トレアキシン点滴静注用 100mg
一般名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	イブルチニブ	ベンダムスチン塩酸塩
会社名	全薬工業株式会社	サノフィ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	シンバイオ製薬株式会社
効能又は効果	1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 5. 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） 6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 7. 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 8. 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	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病	1) 慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 2) 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 2. 慢性リンパ性白血病
添付文書改訂日	20●●年●月改訂（第●版）（案）	2015 年 6 月改訂（第 2 版）	2018 年 7 月改訂（第 4 版）	2018 年 7 月改訂（第 8 版）

＊＊2017年11月改訂（第５版）
＊2015年11月改訂

日本標準商品分類番号	874291

貯法：
遮光し、凍結を避けて、２～８℃で保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗CD20モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

アーゼラ®点滴静注液100mg
アーゼラ®点滴静注液1000mg

Arzerra® for I.V. infusion

オファツムマブ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	100mg：22500AMX00879000 1000mg：22500AMX00880000
薬価収載	2013年５月
販売開始	2013年５月
国際誕生	2009年10月

NOVARTIS

【警告】

1．本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2．アナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降、徐脈、心筋梗塞、肺水腫等のinfusion reactionが認められている。Infusion reactionは投与回数にかかわらず投与開始後３時間以内に多く認められるが、それ以降でも発現が報告されている。また、infusion reactionにより本剤の投与を中断後に再開した場合にもinfusion reactionが再び認められているので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。
Infusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「２．重要な基本的注意」及び「４．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

3．B型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。本剤の治療期間中又は治療終了後は、肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「１．慎重投与」、「２．重要な基本的注意」及び「４．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

アーゼラ点滴静注液100mg	容量（１バイアル中）	５mL
	有効成分	オファツムマブ（遺伝子組換え）100mg
	添加物	酢酸ナトリウム水和物 34mg エデト酸ナトリウム水和物 0.095mg ポリソルベート80 １mg L-アルギニン 50mg その他、添加物としてpH調節剤及び等張化剤を含有する。
	性状	無色～微黄色の澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
	pH	5.3～5.7
	浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）

アーゼラ点滴静注液1000mg	容量（１バイアル中）	50mL
	有効成分	オファツムマブ（遺伝子組換え）1000mg
	添加物	酢酸ナトリウム水和物 340mg エデト酸ナトリウム水和物 0.95mg ポリソルベート80 10mg L-アルギニン 500mg その他、添加物としてpH調節剤及び等張化剤を含有する。
	性状	無色～微黄色の澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
	pH	5.3～5.7
	浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）

本剤はマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。
マスターセルバンクの培地成分としてウシ胎児血清を使用している。

【効能又は効果】

再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

【用法及び用量】

通常、成人には週１回、オファツムマブ（遺伝子組換え）として、初回は300mg、２回目以降は2000mgを点滴静注し、８回目まで投与を繰り返す。８回目の投与４～５週後から、４週間に１回2000mgを点滴静注し、12回目まで投与を繰り返す。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1．本剤投与時に発現するinfusion reaction（発熱、発疹、疼痛、咳嗽等）を軽減させるために、本剤投与の30分から２時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。なお、３回目以降の投与において、副腎皮質ホルモン剤の前投与は、患者の状態により適宜実施すること。（【警告】、「２．重要な基本的注意」及び「４．副作用(1)重大な副作用」の項参照）

2．本剤は生理食塩液を用い希釈後の総量として1000mLとなるよう、下記のとおり、用時希釈調製して使用すること。（「８．適用上の注意」の項参照）
(1) **初回投与時**：300mg/1000mL
(2) **２回目以降の投与時**：2000mg/1000mL

3．本剤は下記の投与速度で投与すること。
(1) **初回投与時**：12mL/時の投与速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を30分毎に上げることができるが、投与速度の上限は400mL/時とする。

時間	投与速度（mL/時）
０～30分	12
31～60分	25
61～90分	50
91～120分	100

®登録商標

10000000148155 JP

時間	投与速度（mL/時）
121～150分	200
151～180分	300
181分～	400

(2) **2回目以降の投与時**：直近の投与時に重度のinfusion reactionが発現しなかった場合には、25mL/時の投与速度で点滴静注を開始することができる。その後、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を30分毎に上げることができるが、投与速度の上限は400mL/時とする。

時間	投与速度（mL/時）
0～30分	25
31～60分	50
61～90分	100
91～120分	200
121分～	400

4．Infusion reactionが発現した場合には、直ちに投与を中断すること。投与を再開する場合には、患者の状態が安定した後に、下記のとおり、投与速度を変更すること。

(1) **軽度又は中等度のinfusion reactionが発現した場合**：
中断時の半分の投与速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。なお、中断時の投与速度が12mL/時の場合には、12mL/時の速度で投与を再開する。

(2) **重度のinfusion reactionが発現した場合**：
12mL/時の速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。

5．他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。〕

(2) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者〔B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。(【警告】、「2．重要な基本的注意」及び「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照)〕

(3) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。〕

(4) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〕

(5) 重篤な骨髄機能低下のある患者〔好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。〕

(6) 降圧剤による治療中の患者〔本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。〕

2．重要な基本的注意

(1) 本剤点滴静注時のinfusion reactionとして、発熱、発疹、疼痛、咳嗽等が高頻度に報告されており、約半数の患者で複数回のinfusion reactionが報告されている。また、2回目以降の投与時に初めてinfusion reactionが発現したとの報告がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。(【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重篤なinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。(【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療開始後及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。(【警告】、「1．慎重投与」及び「4．副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(4) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合には、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

(5) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、抗CD20モノクローナル抗体製剤の投与により、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたとの報告がある。このような症状が発現した場合には、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。

(6) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性があるので、患者の状態を十分観察すること。感染症が生じた場合には適切な治療を行うこと。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

4．副作用

国内第Ⅰ相試験、日本及び韓国で実施した第Ⅰ/Ⅱ相試験の日本人の評価症例15例中全例（100.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 15例（100.0%）、好中球減少、白血球減少各10例（66.7%）、血中乳酸脱水素酵素増加7例（46.7%）であった。（承認時）

海外で実施した第Ⅱ相試験の評価症例223例中149例（66.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 111例（49.8%）、感染症44例（19.7%）、好中球減少34例（15.2%）であった。（承認時）

副作用の頻度については、海外で実施した第Ⅱ相試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) **Infusion reaction**（49.8%）：アナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降、徐脈、心筋梗塞、肺水腫等を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、また海外では死亡に至った例も報告されている。患者の状態を十分に観察し、重篤なinfusion reactionが認められた場合には本剤の投与を直ち

に中止し、適切な処置を行うこと。(【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「2．重要な基本的注意」の項参照)

2)**腫瘍崩壊症候群**（0.4%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

3)**進行性多巣性白質脳症（PML）**（0.4%）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)**B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪**（頻度不明）：B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。(【警告】、「1．慎重投与」及び「2．重要な基本的注意」の項参照)

5)**肝機能障害、黄疸**（0.9%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)汎血球減少**（頻度不明）、**白血球減少**（2.2%）、**好中球減少（発熱性好中球減少症を含む）**（15.2%）、**貧血**（5.8%）、**血小板減少**（1.8%）：重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。

7)**感染症**（19.7%）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)**間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9)**心障害**（頻度不明）：心不全、心筋梗塞、肺水腫、心筋症等があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10)**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11)**腸閉塞**（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12)**重篤な腎障害**（頻度不明）：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13)**血圧下降**（頻度不明）：一過性の血圧下降があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

1)**消化管穿孔**：抗CD20モノクローナル抗体製剤を投与された患者で消化管穿孔が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状**：抗CD20モノクローナル抗体製剤を投与された患者で可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）が報告されている。また、治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

****(3) その他の副作用**

	2%以上	2%未満	頻度不明
過敏症	—	—	過敏症、アナフィラキシー反応（アナフィラキシーショックを含む）
循環器	—	頻脈	低血圧、高血圧、動悸
呼吸器	咳嗽	咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症	胸部不快感
消化器	下痢、腹痛	悪心、嘔吐	食欲減退
皮膚	—	発疹、そう痒症、ほてり	蕁麻疹、潮紅
神経系	—	—	頭痛
全身症状	疲労、発熱	悪寒、筋肉痛、無力症	多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛
その他	—	高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症	血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。〔本剤を用いた動物での出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていないが、サルを用いた胚胎児発生に関する試験においてオファツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児で末梢血B細胞数の減少及び脾臓重量の減少が認められている。〕

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。〕

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8．適用上の注意

(1) 調製時

1)目視による確認を行い、変色している場合は使用しないこと。

2)希釈液として生理食塩液以外は使用しないこと。

3)本剤はたん白製剤であるため、振盪しないこと。

4)希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 投与時
1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。
2) 他剤との混注はしないこと。
(3) 投与速度
1) **初回投与時**：〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の記載に従って、4.5時間以上かけて投与すること。
2) **２回目以降の投与時**：直近の投与時に重度の副作用が発現しなかった場合には、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の記載に従って、４時間以上かけて投与すること。

＊＊９．その他の注意
臨床試験で抗オファツムマブ抗体の陽性例が報告されている。

【薬 物 動 態】

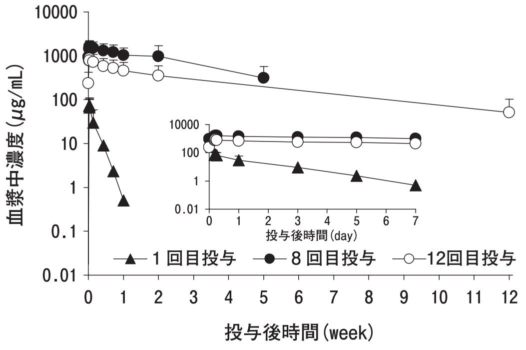
血中濃度＜日本人及び韓国人での成績＞
既治療の慢性リンパ性白血病患者を対象に日本及び韓国で実施した臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験でのオファツムマブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。なお、本治験では初回投与時に300mgを点滴静注後に１週間間隔で2000mgを７回点滴静注（第１～８回投与）した。さらに、その５週後から４週間間隔で2000mgを４回点滴静注（第９～12回投与）した。オファツムマブの血漿中濃度の投与前値は１週間間隔の投与（第２～８回投与）により上昇したが、４週間間隔で投与（第９～12回投与）した場合には投与回数の増加に伴う上昇は認められず、分布容積はヒト血漿容量（体重70kg：3000mL）と同程度の値を示した[1)]。

投与回数 投与量	n	Cmax （μg/mL）	$t_{1/2}$ （hr）	$AUC_{0-\infty}$ （μg･hr/mL）	CL （mL/hr）	Vss （mL）
１回目 （Day１） 300mg	8[a]	69 （62）	10 （90）	1506 （157）	199.2 （156.6）	3667.9 （58.9）
８回目 （Week７） 2000mg	8[a]	1670 （28）	331 （50）	716925 （91）	10.0 （45.5）	1333.8 （45.4）
12回目 （Week24） 2000mg	7[b]	865 （30）	300 （58）	302327 （126）	9.2 （78.4）	3069.2 （41.5）

幾何平均値［変動係数（%）］
a. 日本人n＝7、韓国人n＝1
b. 日本人n＝6、韓国人n＝1

投与回数	第２回[a]	第３回	第８回	第９回	第12回
Cmin（μg/mL）	2.2, 1.8	150±109	931±460	313±254	238±181

平均値±標準偏差（Cmin、投与前値）
a. 定量下限（0.1μg/mL）未満の６例を除外



既治療の日本人及び韓国人慢性リンパ性白血病患者に反復点滴静注したときのオファツムマブの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）
（日本人n＝7、韓国人n＝1）

【臨 床 成 績】

1．日韓共同臨床試験成績[1)]
再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象として、臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験を日本及び韓国で実施した。全被験者10例（日本人９例）において、独立評価判定により７例（日本人７例）が部分寛解と判定され、全被験者における奏効率は70%［95%信頼区間：34.8～93.3%］であった。

2．海外臨床試験成績[2)]
フルダラビン及びalemtuzumabに抵抗性の慢性リンパ性白血病患者（DR）又はフルダラビンに抵抗性で巨大リンパ節腫大（＞５cm）によりalemtuzumab治療が適切でないと判断された慢性リンパ性白血病患者（BFR）を対象に海外で実施した臨床第Ⅱ相試験での有効性は以下のとおりであった。

	DR （N＝95）	BFR （N＝112）
奏効：部分寛解以上		
奏効例（奏効率、%） （95.3%信頼区間）	47（49） （39, 60）	48（43） （33, 53）
全生存期間		
中央値、ヵ月 （95%信頼区間）	13.9 （9.9, 18.6）	17.4 （15.0, 24.0）
無増悪生存期間		
中央値、ヵ月 （95%信頼区間）	4.6 （3.9, 6.3）	5.5 （4.6, 6.4）

【薬 効 薬 理】

1．作用機序
オファツムマブはCD20の細胞外小ループ及び大ループに特異的に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性によりB細胞を溶解すると考えられる[3)]。

2．抗腫瘍活性
オファツムマブは、CD20を発現する慢性リンパ性白血病由来細胞（B-CLL細胞）に対してCDC活性及びADCC活性を示した[4)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オファツムマブ（遺伝子組換え）
Ofatumumab（Genetical Recombination）（JAN）
本　質：オファツムマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1である。
オファツムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。
オファツムマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）２分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）２分子で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

分子式：$C_{6480}H_{10022}N_{1742}O_{2020}S_{44}$（糖鎖部分を含まない）
分子量：約149,000

【承 認 条 件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包　　装】

アーゼラ点滴静注液100mg　5mL　3バイアル
アーゼラ点滴静注液1000mg　50mL　1バイアル

【主 要 文 献】

1）社内資料：日韓共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（OMB112758）〔20155737〕
2）社内資料：海外第Ⅱ相試験（OMB111773）〔20155738〕
3）Cheson BD.：J Clin Oncol, 28, 3525-3530(2010)〔20152211〕
4）社内資料：薬効薬理試験〔20155739〕

＊【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(03)

＊製造販売（輸入）
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1－23－1

＊＊2015年6月改訂（第16版，医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果，用法・用量の項等の改訂）
＊2015年3月改訂

日本標準商品分類番号
874211

貯　　法：2～8℃（冷蔵庫）で保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

アルキル化剤

劇薬，処方箋医薬品注1)

注射用エンドキサン® 100mg
注射用エンドキサン® 500mg

注射用シクロホスファミド水和物
Endoxan®

シオノギ製薬

	100mg	500mg
承認番号	21300AMY00054	14000AZY00518
薬価収載	2001年7月	1967年7月
販売開始	1962年8月	1966年7月
再評価結果	1982年8月	1982年8月
＊＊ 効能追加	2015年6月	2015年6月

【警告】

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。［外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1)]。］
2. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
3. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。

(1) 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
(2) 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので，下記につき十分注意すること。
　1) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
　2) 本剤投与後，患者の観察を十分に行い，感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。
(3) 「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項を参照し，慎重に投与すること。

4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. ペントスタチンを投与中の患者[1)]　［「相互作用」の項参照］
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を合併している患者［特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，感染症が増悪し致命的となることがある。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
成分・含量（1瓶中）	シクロホスファミド水和物106.9mg（無水物として100mgに相当）	シクロホスファミド水和物534.5mg（無水物として500mgに相当）

2. 性状

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）
pH	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液
浸透圧比〔生理食塩液に対する比〕	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液

【効能・効果】＊＊【用法・用量】＊＊

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性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，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回100mgを連日静脈内に注射し，患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。 総量3000～8000mgを投与するが，効果が認められたときは，できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は，2～3日おきに投与し，正常の1/2以下に減少したときは，一時休薬し，回復を待って再び継続投与する。 間欠的には，通常成人300～500mgを週1～2回静脈内に注射する。 必要に応じて筋肉内，胸腔内，腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。 また，病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200～1000mgを急速に，あるいは，持続的に点滴注入するか，体外循環を利用して1回1000～2000mgを局所灌流により投与してもよい。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 (2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。 悪性リンパ腫に用いる場合，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m²（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

効能・効果	用法・用量
2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）	(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
	(2) エピルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4～6クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
	(3) エピルビシン塩酸塩，フルオロウラシルとの併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4～6クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
3. 褐色細胞腫	ビンクリスチン硫酸塩，ダカルバジンとの併用において，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後，少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。 なお，患者の状態により適宜減量する。
4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血，Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）	**(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群の場合** 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与する。
	(2) 重症再生不良性貧血の場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。
	(3) 悪性リンパ腫の場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。 患者の状態，併用する薬剤により適宜減量すること。
	(4) 遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）の場合 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間又は1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与するが，疾患及び患者の状態により適宜減量する。 **Fanconi貧血に投与する場合**には，細胞の脆弱性により，移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので，総投与量40mg/kg（5～10mg/kgを4日間）を超えないこと。
5. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	**(1) 成人** 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500～1000mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	(2) 小児 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお，年齢，症状により適宜増減する。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には，それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。
(1) 肥満患者には，投与量が過多にならないように，標準体重から換算した投与量を考慮すること。
(2) 投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように，1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し，輸液の量を調節すること。
2. 褐色細胞腫患者において，本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから，本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。
3. 悪性リンパ腫に用いる場合，本剤の投与量，投与スケジュー

ル等については，関連学会のガイドライン等，最新の情報を参考に投与すること。

4. **注射液の調製法**

シクロホスファミド（無水物換算）100mg あたり 5mL の生理食塩液，注射用水等を加えて溶解する。

静脈内等へのワンショット投与の場合には，溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。

点滴静注の場合には，溶解後適当な補液で希釈すること。

【使用上の注意】*

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

(1) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］

(2) 腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］

(3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］

(4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］

(5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］

(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

(7) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，次の患者にも慎重に投与すること。

1) 膀胱に障害のある患者［膀胱の障害が悪化するおそれがある。］

2) Fanconi 貧血の患者［細胞の脆弱性が報告されており，副作用が強く発現するおそれがある。］

2. **重要な基本的注意**

(1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。

本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告[2]があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。

(2) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(3) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には，**肝中心静脈閉塞症**（hepatic veno-occlusive disease：VOD）の発現に注意すること。初期の症状として体重増加，肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので，体重，肝腫等に注意すること。（VOD の適切な治療法は確立されていない）

(4) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。

(5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，**性腺に対する影響**を考慮すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある[3]。

(6) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある[3]。

(7) 褐色細胞腫に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。

3. **相互作用**

本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) **併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン	造血幹細胞移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1]。

(2) **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. **副作用**

再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例（経口投与を含む）中，主なものは，白血球減少 1903 例（37.90％），悪心・嘔吐 1041 例（20.73％），脱毛 1221 例（24.32％）等であった。

また，急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中，主なものは悪心・嘔吐 61 例（91％），下痢，口内炎各 42 例（各 63％），脱毛 38 例（57％）であった。

(1) **重大な副作用**

（副作用の発現頻度は再評価結果の成績による）

造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，副作用の発現頻度が高くなり，重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，

血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2) **骨髄抑制（頻度不明）**：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。

3) **出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明※）**：出血性膀胱炎，排尿障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
〔※：造血幹細胞移植の前治療に，メスナ未使用で本剤を投与した場合，出血性膀胱炎の発現頻度が 35％（肉眼的血尿）であったとの報告がある[2]。〕［「重要な基本的注意」の項参照］

4) **イレウス，胃腸出血（5％未満）**：イレウス，胃腸出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **間質性肺炎，肺線維症（頻度不明）**：間質性肺炎，肺線維症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) **心筋障害，心不全（5％未満），心タンポナーデ，心膜炎（頻度不明）**：心筋障害，心不全，心タンポナーデ，心膜炎，心嚢液貯留があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は，十分に注意すること。

7) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

8) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

9) **肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) **急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) **横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

1) 再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類＼頻度	5％以上	5％未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常，黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿，浮腫	
消化器	悪心・嘔吐	口渇，潰瘍性口内炎，腹痛，便秘，下痢	食欲不振，味覚異常，胸やけ，おくび，腹部膨満感
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛，眩暈，不眠，運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫，鼻道刺激感
循環器		心電図異常，心悸亢進，低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症，卵巣機能不全
その他		発熱，注射時熱感，局所痛，CK（CPK）上昇	創傷の治癒遅延，高血糖，低ナトリウム血症

2) 造血幹細胞移植の前治療に対する第 2 相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類＼頻度	5％以上	5％未満
血液		血清 FDP 増加，AT-3 減少，播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ビリルビン値上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇，BUN 上昇
消化器	悪心・嘔吐，下痢，口内炎，便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒，色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常，不整脈
その他	発熱，感染，血清ナトリウム低下	咽頭炎，咽頭痛，疼痛，ウイルス性脳炎，血清カリウム上昇，血清クロール低下，血清総蛋白減少，血清マグネシウム低下

5. 高齢者への投与

高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。［催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤 2.5mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[4]。本剤 5.1mg/kg を投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[5]。］

(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］

7. 小児等への投与

(1) 自覚的並びに他覚的症状の緩解，乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法，造血幹細胞移植の前治療の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児，新生児に対しては使用経験がない。乳児，幼児に対しては使用経験が少ない。（「重要な基本的注意」の項参照）］

8. 適用上の注意

(1) **調製方法**：本剤は溶解後速やかに使用すること。

(2) **筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。

1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児には注意すること。

2) 神経走行部位を避けること。

3）注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること。
4）注射部位に疼痛，硬結をみることがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者8例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物（4-ヒドロキシシクロホスファミド＋アルドホスファミド）の薬物動態パラメータを表1に示す[6]。（外国人によるデータ）

表1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量[注1]（mg/kg）	*n*	Cmax（μg/mL）	AUC_{0-12}（μg・hr/mL）
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

注1：活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。
（測定法：蛍光法）（mean±S.D.）

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表2に示す。（外国人によるデータ）

表2 造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期（hr）		P値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p<0.0005	7)
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	8)
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	9)
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	10)

（mean±S.D.）

2. 分布

(1) 分布容積：0.763±0.161 L/kg（mean±S.D.）[11]（外国人によるデータ）
(2) （参考）
マウスに ^{14}C-標識シクロホスファミド500mg/kgを腹腔内投与又は皮下投与した際の組織内濃度は，血液，肝では投与後1時間で最高濃度を示し，腸を除く他の組織では，2時間まで増加し，その後減少した。腸では4時間で最高濃度を示した[12]。

3. 代謝

(1) 本剤は，主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6も本剤の代謝に関与していることが報告されている。（*in vitro*）[13]
(2) 代謝物[14]：4-ヒドロキシシクロホスファミド※，アルドホスファミド※，ホスファミドマスタード※，アクロレイン，4-ケトシクロホスファミド，カルボキシホスファミド
（※：活性代謝物）

4. 排泄

（外国人によるデータ）
(1) 各種の悪性腫瘍患者26例に，^{14}C-標識シクロホスファミド6.8～80mg/kg※を静脈内投与した場合，尿中には投与量の約62%が2日以内に，約68%が4日以内に排泄された。また，糞便中には投与量の約1.8%が4日以内に排泄され，呼気中には投与量の約0.9～1.4%が4日以内に排泄された[15]。（※：一部承認外の高用量を含む。）
(2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[14]，活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1%[6]，未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10%であった[16]。

5. その他

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド12～24%[14]（外国人によるデータ）

【臨床成績】

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

再評価結果における自覚的並びに他覚的症状の緩解による有効性評価対象例（本剤の単独投与例）4976例の疾患別有効率は，次のとおりであった。

表3 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）	疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膵癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	—	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

2. 造血幹細胞移植の前治療

(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，再生不良性貧血の有効性評価対象66例の患者に対して，他の前治療の併用下で，本剤1日50～60mg/kgを2～4日点滴静注し，その後造血幹細胞移植を実施し，前治療薬剤の評価を実施した。
(2) 本剤の骨髄抑制効果ありは98.5%（65例/66例），移植骨髄生着あり97.0%（64例/66例），前治療の総合効果は95.5%（63例/66例）で，すぐれた有効性を示した。
(3) 本剤は白血球数を速やかに減少（300/mm^{3}未満，平均7.5日）させ，その後白血球数1000/mm^{3}以上に比較的早く回復（移植後平均16.5日）させることから，造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果
(1) 動物移植性腫瘍に対する効果（*in vivo*）
マウスのEhrlich癌，Bashford癌，ラットの吉田肉腫，Walker癌，Jensen肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し，マウスL1210白血病，ラット腹水肝癌AH13等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている[17)～20)]。
(2) 細胞学的効果（*in vitro*）
ラット吉田肉腫の試験において，短時間内に分裂像の減少，異常分裂像がみられ，細胞の膨化，核の崩壊，細胞質の融解を認めた[21]。

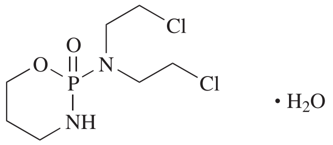
2. 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後，腫瘍細胞のDNA合成を阻害し，抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。
(1) マウスEhrlich癌（腹水型）に75mg/kgを腹腔内投与し，腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ，DNA及びRNAの合成を共に抑制したがDNAの方をより著明に抑制した[22]。
(2) マウスEhrlich癌（腹水型）に30，60，120mg/kgを腹腔内に投与した場合，いずれの投与量においても，腫瘍細胞分裂周期のG_2期（分裂前期）に作用し，M期（分裂期）への移行を遅らせ，その結果として細胞の増殖を抑制した。
なお，120mg/kg投与群においてはS期（DNA合成期）にも作用した[23]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：シクロホスファミド水和物（JAN）［日局］
Cyclophosphamide Hydrate
化学名：*N*,*N*-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-

oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate
分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$
分子量：279.10
化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく，エタノール（95），無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく，水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。
融点：45～53℃
分配係数：4.27［1-オクタノール/水］

【包装】

注射用エンドキサン 100mg：10 瓶
注射用エンドキサン 500mg：1 瓶

【主要文献】*

〔文献請求番号〕

1) Gryn, J. et al. ：Bone Marrow Transplantation, 1993, **12**, 217〔199302440〕
2) Hows, J. M. et al. ：Br. J. Cancer, 1984, **50**, 753〔198402851〕
3) Philibert, D. et al. ：Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, **4**(10), 550〔201101120〕
4) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床，1982, **16**(2), 517〔198200663〕
5) Trasler, J. M. et al. ：Nature, 1985, **316**, 144〔198503489〕
6) Wagner, T. et al. ：J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, **100**, 95〔198101631〕
7) Schuler, U. et al. ：Cancer Chemother. Pharmacol., 1987, **20**, 248〔198702539〕
8) Schuler, U. et al. ：Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991, **40**, 521〔200301577〕
9) Fasola, G. et al. ：Hemotologica, 1991, **76**, 120〔200301703〕
10) Ren, S. et al. ：Clin. Pharmacol. Ther., 1998, **64**, 289〔200301553〕
11) Wagner, T. et al. ：Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1984, **34**(1), Nr. 3, 313〔198402886〕
12) Rutman, R. J. ：Proc. 3rd. Bielafelder Symposium, 1962, 105〔196200093〕
13) Chang, T. K. H. et al. ：Cancer Res., 1993, **53**(23), 5629〔199302712〕
14) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態，1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社，大阪
15) Bagley, C. M. et al. ：Cancer Res., 1973, **33**, 226〔197300522〕
16) Wagner, T. et al. ：Contr. Oncol., 1987, **26**, 69〔198702357〕
17) Sugiura, K. et al. ：Cancer Res., 1961, **21**, 1412〔196100101〕
18) 山口健二ほか：基礎と臨床，1982, **16**(6), 2997〔198200661〕
19) 桜井欽夫ほか：最新医学，1961, **16**(6), 1729〔196100102〕
20) Venditti, J. M. et al. ：Cancer Res., 1959, **19**, 986〔195900062〕
21) 海老名敏明ほか：日本臨牀，1961, **19**(10), 1990〔196100005〕
22) Liss, E. et al. ：Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493〔196500117〕
23) Palme, G. et al. ：Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497〔196500116〕

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ　バクスター社提携

製造販売元
塩野義製薬株式会社
〒 541-0045　大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

Ⓡ：バクスター社登録商標

**2015年 6 月改訂(第20版)
*2013年 1 月改訂

日本標準商品分類番号
874229

承認番号	21700AMY00037
薬価収載	2005年 6 月
販売開始	2000年 4 月
国際誕生	1991年 4 月

0615-08403　D9001503

劇　薬
処方箋医薬品注)

抗悪性腫瘍剤

フルダラ® 静注用 50mg

Fludara®
フルダラビンリン酸エステル点滴静注用

【貯法】室温保存
【使用期限】包装に表示されている期限内に使用すること
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

(1)本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。
(2)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
(3)遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
(4)致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。
(5)放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。
(6)ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。[「禁忌」、「相互作用」の項参照]
なお、本剤使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること。[「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

(1)重篤な腎障害のある患者(クレアチニンクリアランス<24時間蓄尿により測定>が30mL/分未満の患者)[本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
(3)ペントスタチンを投与中の患者[「警告」、「相互作用」の項参照]
(4)フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことのある患者[重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。]
(5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(6)重症感染症を合併している患者[特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。]

【組成・性状】

販売名	フルダラ静注用50mg
成分・含量	1バイアル中、フルダラビンリン酸エステル50mg含有
添加物	D-マンニトール50mg、pH調整剤
色・性状	白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤
浸透圧比注)(生理食塩液に対する比)	約 2
pH注)	7.2～8.2

注)50mgを注射用水 1 mLに溶解したとき

【効能・効果】

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
●再発又は難治性の下記疾患
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
マントル細胞リンパ腫
●下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療
急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫

■効能・効果に関連する使用上の注意
慢性リンパ性白血病において、本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者(Rai分類でハイリスク群又はBinet分類でB又はC期)であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。

【用法・用量】

●**貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病**
●**再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫**

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m^2(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。

●**同種造血幹細胞移植の前治療**

フルダラビンリン酸エステルとして、1日量30mg/m^2(体表面積)を6日間連日点滴静注(約30分)する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

■用法・用量に関連する使用上の注意

(1)慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫において、腎機能が低下している患者(クレアチニンクリアランスが30〜70mL/分)では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

<減量の目安>

クレアチニンクリアランス(mL/分)	投与量(mg/m^2)
70	18
50	14
30	12

(2)慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫への本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量(最大25mg/m^2/日)を考慮する。
(3)同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。
(4)小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性及び安全性は確立していない。[使用経験が限られている。]
(5)本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し(フルダラビンリン酸エステル20mg/mL)、体表面積より計算した必要量をとり、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)腎機能が低下している患者(クレアチニンクリアランスが30〜70mL/分の患者)[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
(2)感染症を合併している患者[骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。]
(3)肝障害のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]

2.重要な基本的注意
(1)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[「その他の注意」の項参照]
(2)遷延性のリンパ球減少(特にCD4陽性リンパ球の減少)により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。
(3)生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[「その他の注意」の項参照]
(4)同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
1)本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
2)本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
**(5)B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

3.相互作用
(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン(コホリン)	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo*試験及び*in vitro*試験において、シタラビンの活性代謝物であるara-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。

4.副作用
慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中、40例(97.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な自他覚症状は発熱11件(26.8%)、悪心5件(12.2%)、疲労5件(12.2%)、脱力感5件(12.2%)、嘔吐3件(7.3%)等であった。
主な臨床検査値異常は好中球減少25件(61.0%)、血小板減少21件(51.2%)、ヘモグロビン減少15件(36.6%)、赤血球減少14件(34.1%)等であった。(承認時)
(1)**重大な副作用**
1)**骨髄抑制**(頻度不明):汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
2)**間質性肺炎**(頻度不明):間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかにX線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3) **精神神経障害**（頻度不明）：錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **腫瘍崩壊症候群**（頻度不明）：腫瘍崩壊症候群（初期症状：側腹部痛、血尿）があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（本剤の治療効果が投与開始後１週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること）。

5) **重症日和見感染（頻度不明）：敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。

6) **自己免疫性溶血性貧血**（頻度不明）：致命的な自己免疫性溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸血（放射線照射血）、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。

7) **自己免疫性血小板減少症**（頻度不明）：自己免疫性血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) **赤芽球癆**（頻度不明）：赤芽球癆があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9) **脳出血、肺出血、消化管出血**（頻度不明）：脳出血、肺出血、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **出血性膀胱炎**（頻度不明）：出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

11) **重篤な皮膚障害**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **心不全**（頻度不明）：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	５％以上※	0.1～５％未満※	頻度不明※※
呼吸器		咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素（症）	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良
精神神経系	脱力感	下肢知覚異常、手指感覚異常	視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）、錯感覚注)
循環器		不整脈、脈拍数増加	浮腫、動悸
代謝異常			代謝性アシドーシス、膵酵素変化
肝臓	LDH上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇	黄疸、ALP上昇、γ-GTP上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下	ウロビリン尿
皮膚		皮膚瘙痒症	発疹、表皮剥離
腎臓	BUN上昇、蛋白尿	クレアチニン上昇	高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症
泌尿器			尿中結晶
その他	発熱、疲労	疼痛、水痘、体重減少	悪寒、倦怠感、腰痛、CRP上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅、無力症注)、インフルエンザ様症状注)、末梢性浮腫注)、四肢痛注)、粘膜障害

※：慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度

※※：海外添付文書等で記載のある副作用のため頻度不明

注）外国の臨床試験で報告された有害事象

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

［妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。］

⑵授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験で乳汁中に移行することが認められている。］

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験が限られている。］

8.過量投与

徴候、症状：外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。

処置：本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。

9.適用上の注意

⑴**投与時**：調製後は速やかに使用し、残液は適切に廃棄すること。

⑵**調製方法**：

1)本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し(フルダラビンリン酸エステル20mg/mL)、体表面積より計算した必要量をとり、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。

2)他の薬剤との混注を避けること。［配合変化を起こす可能性がある。］

3)本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

10.その他の注意

⑴フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。

⑵本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。

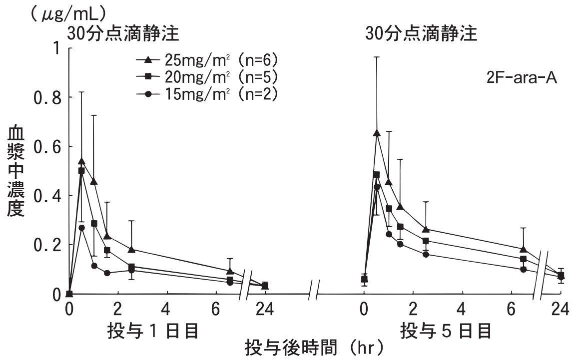
⑶固形腫瘍患者を対象とした外国の第Ⅰ相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間(中央値)は、13日(範囲：３～25日)であり、血小板については16日(範囲：２～32日)であった。

⑷動物実験(ラット、イヌ)において精巣毒性が認められ、４週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。また、男性において、本剤による治療中、精子のDNA損傷が認められたという報告がある。

【薬物動態】

1.薬物動態

日本人の慢性リンパ性白血病(CLL)及び成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)患者に本剤15、20、25mg/m^{2}を１日１回30分点滴静注５日間連日投与したとき、投与１日目の血漿中代謝物(2F-ara-A)濃度は半減期0.6～0.8時間及び11～20時間の２相性で消失した。最高血漿中濃度及びAUCは用量依存的に増加した。また、投与５日目のAUCは１日目の約２倍に増加した[1)]。



米国人白血病患者に本剤20～125mg/m^{2}を30分点滴静注したとき、白血病細胞内の活性代謝物(2F-ara-ATP)濃度は投与3.5時間後に最高値を示した後、半減期14～15時間で消失した[2)]。

2.蛋白結合

最終添加濃度0.2～５μg/mLでの2F-ara-Aのヒト血漿との蛋白結合率は19.3～29.4%であり、濃度によらずほぼ一定であった[3)]。また、2F-ara-A(最終添加濃度0.285μg/mL)のヒト血清アルブミンとの結合率は9.1%であった[4)]。

3.代謝・排泄

静脈内投与後血液中で速やかに2F-ara-Aに代謝され、2F-ara-Aとして主に尿中に排泄される。日本人のCLL及びATL患者に本剤15、20、25mg/m^{2}を１日１回30分点滴静注５日間連日投与したとき、投与１日後までに投与量の29～42%が2F-ara-Aとして尿中に排泄された。また、５日間連日投与したとき、2F-ara-Aの尿中排泄率は１日当りの投与量の29～64%であった[1)]。

4.腎機能低下患者における動態

腎機能低下患者(米国人癌患者、血清クレアチニン濃度≧1.5mg/dL又はクレアチニンクリアランス＜70mL/分)に本剤80～260mg/m^{2}を単回静脈内投与したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスは腎機能の正常な患者に比して低下した[5)]。さらに、腎機能低下患者(米国人白血病患者、クレアチニンクリアランス＜70mL/分)に５日間連日点滴静注したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスとクレアチニンクリアランスには正の相関関係が認められた。また、AUCは、腎機能低下度がより大きい患者では腎機能の正常な患者に比して最大約２倍まで増加した[6)]。

これらのことから、腎機能低下患者では、血漿中2F-ara-Aの曝露量を腎機能の正常な患者と等しくするために、腎機能の低下の程度(クレアチニンクリアランス：30～70mL/分)に応じて投与量を減量する必要があると考えられる。

［注：本剤の慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する承認用量は１日量20mg/m^2(体表面積)］

【臨床成績】

1.国内での臨床試験成績

慢性リンパ性白血病において、総症例25例を対象に本剤20mg/m^2/日５日間投与及び休薬23日間(計28日間)を１クールとして最大６クール実施する国内臨床試験が行われた。奏効率(完全寛解及び部分寛解)は40%(10/25例；95%信頼区間：20.2－59.4%)であった。

2.外国での臨床試験成績[注)]

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫において、総症例47例を対象に本剤25mg/m^2/日５日間投与及び休薬23日間(計28日間)を１クールとし、奏効後にさらに２クール繰り返して最大10クールを実施する外国臨床試験が行われた。奏効率(完全寛解及び部分寛解)は55.3%(26/47例；90%信頼区間：42.3－67.8%)であった。また、無増悪生存期間(治療開始から増悪が記録された日までの期間)の中央値は10.9ヵ月(95%信頼区間[8.8－19.3ヵ月])であった。

［注：本剤の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する承認用量は１日量20mg/m^2(体表面積)］

【薬効薬理】

1.作用機序

DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼなどを阻害し、DNA及びRNA合成並びにDNA修復を阻害することにより、増殖細胞及び静止細胞のいずれにも抗腫瘍効果を発揮する。また、リンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する[7~12)]。

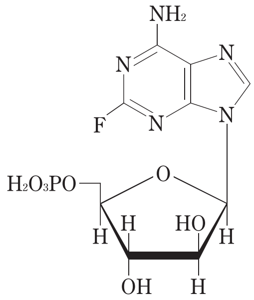
2.抗腫瘍効果

種々の培養ヒト白血病細胞株を用いた腫瘍選択性試験において、骨髄性白血病細胞に比べ慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病及び成人T細胞白血病・リンパ腫細胞で強い増殖阻害作用を示した[13)]。非ホジキンリンパ腫については、患者由来細胞及び株化細胞に対して増殖抑制作用を示し、マントル細胞リンパ腫患者から採取した細胞においてアポトーシス増強作用を示した[14~16)]。(*in vitro*)

マウスL1210白血病細胞又はヒトJOK-1白血病細胞を腹腔内移植したマウスにおいて、静脈内投与(L1210、JOK-1)、経口投与(JOK-1)ともに延命効果を示した[17~19)]。(*in vivo*)

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：フルダラビンリン酸エステル
(Fludarabine Phosphate)〔JAN〕

化学名：(+)-2-Fluoro-9-(5-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine

分子式：$C_{10}H_{13}FN_5O_7P$

分子量：365.21

性　状：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水又は0.1mol/L塩酸試液に溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
本品は吸湿性である。

【承認条件】

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

本剤の未治療例及び増量時の臨床的有効性及び安全性を確認するため、適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包　　装】

1バイアル

【主要文献】

1)有馬直道他：癌と化学療法 26：619(1999)［FDR0003］
2)Danhauser, L. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. 18：145(1986)［FDR0043］
3)社内資料（蛋白結合，1997）［FDR-06］
4)Reichelova, V. et al.：J. Liq. Chromatogr. 18：1123(1995)［FDR0026］
5)Malspeis, L. et al.：Semin. Oncol. 17：18(1990)［FDR0025］
6)Williams, G. et al.：Proceedings of the ASCO 17：219a abstract 845(1998)［FDR0024］
7)Huang, P. et al.：J. Biol. Chem. 265：16617(1990)［FDR0005］
8)Huang, P. et al.：Molecular Pharmacology 39：449(1991)［FDR0006］
9)Tseng, W. -C. et al.：Molecular Pharmacology 21：474(1982)［FDR0007］
10)Sandoval, A. et al.：Clin. Cancer Res. 2：1731(1996)［FDR0008］
11)Rao, V. et al.：Clin. Cancer Res. 9：3204(2003)［FDR0009］
12)Yamauchi, T. et al.：Clin. Cancer Res. 7：3580(2001)［FDR0010］
13)社内資料（*in vitro*抗腫瘍効果，1997）［FDR-02］
14)Clodi, K. et al.：Br. J. Haematol. 103：217(1998)［FDR0015］
15)Di Gaetano, N. et al.：Br. J. Haematol. 114：800(2001)［FDR0014］
16)Lathan, B. et al.：Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24：1891(1988)［FDR0013］
17)社内資料（*in vivo*抗腫瘍効果，1987）［FDR-03］
18)Bai, L. et al.：Oncol. Rep. 7：33(2000)［FDR0018］
19)社内資料（*in vivo*抗腫瘍効果，1998）［FDR-04］

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

*製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

＊2015年６月改訂（第２版）
2015年１月作成

貯　　法：２～８℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤／ヒト化抗CD52モノクローナル抗体

マブキャンパス®点滴静注30mg

MabCampath®

アレムツズマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号	
874291	
承認番号	22600AMX01312
薬価収載	2014年11月
販売開始	2015年１月
国際誕生	2001年５月

0615-10104　D0376904

SANOFI

【警　告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれ、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者を注意深くモニタリングし、重度のinfusion reactionが認められた場合は直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」及び「(1)重大な副作用」の項参照]
3. 本剤の投与により、末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続することなど、免疫抑制作用により、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫による感染症が生じる又は悪化する可能性がある。また、重篤な感染症により死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って感染症対策を講じるとともに、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「2. 重要な基本的注意」及び「(1)重大な副作用」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症を合併している患者
3. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人［「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】

販売名	マブキャンパス点滴静注30mg	
成　分		１バイアル（１mL）中の分量
有効成分	アレムツズマブ(遺伝子組換え)[注]	30mg
添加物	エデト酸ナトリウム水和物 塩化カリウム リン酸二水素カリウム リン酸水素二ナトリウム二水和物 ポリソルベート80 等張化剤、pH調節剤	0.0187mg 0.2mg 0.2mg 1.44mg 0.1mg
性　状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液	
pH	7.0～7.4	
浸透圧比	0.9～1.1（日局生理食塩液に対する比）	

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ血清由来成分（胎児血清及び血清アルブミン）を使用している。

【効能又は効果】

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

【用法及び用量】

通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として１日１回３mgの連日点滴静注から開始し、１日１回10mgを連日点滴静注した後、１日１回30mgを週３回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. １日１回３mg及び１日１回10mgの連日点滴静注において、Grade 3 以上のinfusion reactionが認められない場合、１日１回３mgでは１日１回10mgの連日点滴静注に、１日１回10mgでは１日１回30mgの週３回隔日点滴静注に、それぞれ増量することができる。(注：GradeはNCI CTCAEv3.0に準じる)
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. ベースライン時の好中球絶対数が500/μL以下の患者について、有効性及び安全性は確立していない。
4. infusion reactionを軽減するため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。さらに、本剤投与前に副腎皮質ステロイド剤を投与するとinfusion reactionが軽減されることがある。

5. 本剤の投与中に好中球数減少及び血小板数減少が認められた場合、下表を参考に本剤の用量を調節すること。

休薬、中止又は再開基準

ベースラインの好中球絶対数が500/μL超で治療を開始した患者において、好中球絶対数が250/μL未満となった場合、又はベースラインの血小板数が25,000/μL超で治療を開始した患者において、血小板数が25,000/μL以下となった場合	
初回発現時	休薬すること。好中球絶対数500/μL以上及び血小板数50,000/μL以上に回復した場合、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
2回目発現時	休薬すること。好中球絶対数500/μL以上及び血小板数50,000/μL以上に回復した場合、本剤1日1回10mg又は休薬時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
3回目発現時	本剤の投与を中止すること。
ベースラインの血小板数が25,000/μL以下で治療を開始した患者において、ベースラインの数値から50%以上減少した場合	
初回発現時	休薬すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
2回目発現時	休薬すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、本剤1日1回10mg又は休薬時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
3回目発現時	本剤の投与を中止すること。

6. 自己免疫性溶血性貧血又は自己免疫性血小板減少症が認められた場合、本剤の投与を中止すること。[「**2. 重要な基本的注意**」及び「**(1)重大な副作用**」の項参照]
7. 重篤な感染症が認められた場合、症状が回復するまで休薬すること。[「**2. 重要な基本的注意**」及び「**(1)重大な副作用**」の項参照]
8. 注射液の調製法及び点滴時間 [「**9. 適用上の注意**」の項参照]
   1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLで希釈して使用すること。
   2) 本剤は、いずれの用量も1日量を2時間以上かけて点滴静注すること。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[心不全等の心障害があらわれることがある。「**2. 重要な基本的注意**」及び「**(1)重大な副作用**」の項参照]
(2)降圧剤による治療を行っている患者[本剤投与中に一過性の低血圧があらわれることがある。「**2. 重要な基本的注意**」及び「**(1)重大な副作用**」の項参照]
(3)重篤な骨髄機能低下のある患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。「**2. 重要な基本的注意**」及び「**(1)重大な副作用**」の項参照]
(4)感染症を合併している患者[免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。「**2. 重要な基本的注意**」及び「**(1)重大な副作用**」の項参照]
(5)肝炎ウイルス、結核、ヒト免疫不全ウイルスの感染又は既往を有する患者[免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。「**2. 重要な基本的注意**」及び「**(1)重大な副作用**」の項参照]

2. 重要な基本的注意

(1)血小板減少、好中球減少等の重篤な血球減少があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。なお、血球減少は投与開始初期からあらわれることがある。[「**(1)重大な副作用**」の項参照]
(2)本剤の投与により、重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、感染症に対する予防投与を行うとともに、定期的にサイトメガロウイルス検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「**(1)重大な副作用**」の項参照]
(3)本剤投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionが発現する可能性がある。これらの症状は投与開始1週間以内に最も頻度が高いことが報告されている。infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[「**(1)重大な副作用**」の項参照]
(4)虚血性心疾患、狭心症等の心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者、及びアントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者に本剤を投与する際には、心機能検査(心電図、心エコー、心拍数等)を行う等患者の状態を十分に観察すること。[「**(1)重大な副作用**」の項参照]
*(5)本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化又はヒト免疫不全ウイルスが活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核、ヒト免疫不全ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「**(1)重大な副作用**」の項参照]
(6)錯乱、傾眠が発現することがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

4. 副作用

〈国内臨床試験成績〉

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験において安全性評価対象症例6例中6例（100％）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症6例（100％）、貧血、血小板減少症各5例（各83.3％）、悪心、嘔吐、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性各4例（各66.7％）であった。（承認時）

〈海外臨床試験成績〉

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験において安全性評価対象症例123例中122例（99.2％）に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒106例（86.2％）、発熱92例（74.8％）、悪心59例（48.0％）、嘔吐40例（32.5％）であった。（承認時）

副作用の発現頻度は再発又は難治性の慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験及び海外臨床試験における副作用集計に基づき算出した。なお、海外において他の臨床試験又は市販後に認められたものは頻度不明とした。

⑴重大な副作用

1）顆粒球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、単球減少（0.8％）、汎血球減少（3.9％）、好中球減少（14.7％）、白血球減少（1.6％）、血小板減少（8.5％）、貧血（7.0％）、骨髄機能不全（1.6％）…重篤な血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2）Infusion reaction（96.9％）…低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3）感染症（45.7％）…細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症が発現又は再活性化することがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4）免疫障害…自己免疫性溶血性貧血（0.8％）、自己免疫性血小板減少症（頻度不明）、再生不良性貧血（頻度不明）、ギラン･バレー症候群（頻度不明）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（頻度不明）、輸血後移植片対宿主病（頻度不明）等の免疫障害があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5）腫瘍崩壊症候群（頻度不明）…腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

6）心障害…うっ血性心不全（頻度不明）、心筋症（頻度不明）、駆出率低下（頻度不明）等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7）出血…頭蓋内出血（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）、粘膜出血（0.8％）、舌出血（0.8％）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8）進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）…進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊9）B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）…B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		肺炎、尿路感染、気管支炎、上気道感染、膿瘍	副鼻腔炎、鼻咽頭炎、感染	喉頭炎、鼻炎、咽頭炎、気管支肺炎
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	偽リンパ腫
血液及びリンパ系障害		発熱性好中球減少症	リンパ球減少症、紫斑、歯肉出血	播種性血管内凝固、溶血性貧血、リンパ節症
代謝及び栄養障害	食欲減退	低カルシウム血症、脱水、低アルブミン血症	低ナトリウム血症	口渇、低カリウム血症、糖尿病、高血糖
精神障害		不安、うつ病、傾眠	錯乱状態、不眠症、人格変化	離人症、思考異常、勃起不全、神経過敏
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、振戦、錯感覚、感覚鈍麻	歩行障害	運動過多、味覚消失、ジストニー、知覚過敏、末梢性ニューロパチー、味覚異常
眼障害			眼部腫脹、眼内炎	結膜炎
心臓障害		頻脈	心房細動、上室性頻脈、徐脈	動悸、洞性頻脈、洞性徐脈、狭心症、上室性不整脈、上室性期外収縮
血管障害	低血圧	高血圧、潮紅		血管痙攣、末梢性虚血、起立性低血圧、ほてり
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		喀血、咳嗽、喘鳴	鼻出血、咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症、しゃっくり、上気道性喘鳴	呼吸障害、発声障害
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢	口内炎、腹痛、消化不良、便秘	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、口内乾燥、腹部膨満、胃炎、腹部不快感	おくび、イレウス、口腔内不快感
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、蕁麻疹、発疹	多汗症、寝汗	皮膚障害、紅斑性皮疹、皮下出血、紅斑	水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚炎、斑状皮疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、背部痛、四肢痛	関節痛、筋緊張、骨痛、筋痙縮	筋骨格痛、筋骨格系胸痛
腎及び尿路障害			尿失禁	血尿、尿量減少、多尿、腎機能障害、排尿困難
一般・全身障害及び投与部位の状態	悪寒、発熱、疲労	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、倦怠感、疼痛、末梢性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感	急性肺水腫、浮腫、注射部位血腫、体温上昇、注射部位紅斑	口腔浮腫、注入部位反応、注入部位皮膚炎、注入部位疼痛、粘膜の炎症、粘膜潰瘍、限局性浮腫、注射部位浮腫
臨床検査		体重減少、体重増加、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加、総蛋白減少、AST(GOT)増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	ハプトグロビン減少、肝機能検査異常、ALT(GPT)増加、血中アルブミン減少	血液学的検査異常、心電図異常
その他		回転性めまい、高ビリルビン血症	耳鳴	難聴

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人及びパートナーに適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験（トランスジェニックマウス）において、受胎能の低下及び胚・胎児毒性が認められている。また、妊娠動物（トランスジェニックマウス）に投与した試験で、本剤の胎児への移行及び胎児のB細胞リンパ球減少が認められている。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合は、本剤投与中及び本剤の消失半減期を考慮し最終投与後一定期間は授乳を中止させること。[動物実験（トランスジェニックマウス）において、本剤の乳汁への移行が確認されている。【**薬物動態**】の項参照]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性及び有効性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

過量投与により、重度の発熱、低血圧、貧血等の発現頻度が高くなることが報告されている。なお、本剤を体外に除去する方法は知られていない。

9. 適用上の注意

(1)**調製方法**

1)**調製前**：本剤の調製は安全キャビネット内で行うことが望ましい。調製前に本剤の着色及びバイア

ル内に粒子が含まれていないか、目視検査し、異常があればそのバイアルは使用しないこと。

2) **調製時：**

①本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い生理食塩液又は５％ブドウ糖注射液100mLで希釈し、穏やかに転倒混和する。これらの溶液以外での希釈は行わないこと。

②本剤は振とうしないこと。

③本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

④本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は８時間以内に使用すること。なお、希釈後、やむをえず保存する場合は２～８℃で遮光して保存すること。

⑤未使用の調製後溶液及び注入後の残液は適切に廃棄すること。

(2)投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、急速静注は行わないこと。

(3)投与時

他の注射剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他剤を同時に投与しないこと。

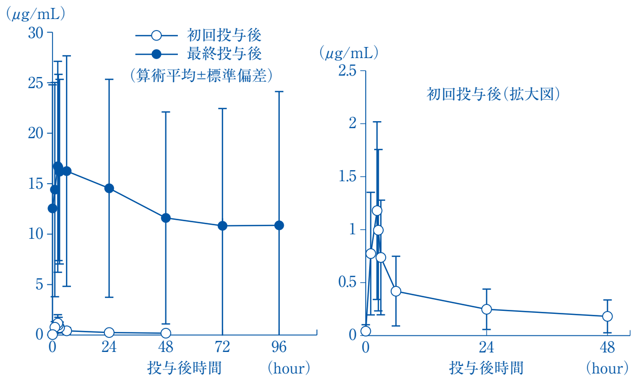
10. その他の注意

初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本薬群133例中11例（8.3%）で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち２例で中和抗体の発現が認められた。

【 薬物動態 】

1. 血清中濃度

日本人慢性リンパ性白血病患者に本剤３mgを開始用量として30mgまで増量した後、週３回隔日で30mgを12週間反復静脈内投与した時の、30mgの初回及び最終投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤30mgの初回投与時と最終投与時を比較するとC_{max}、$AUC_{0\text{-}\tau}$及び$t_{1/2z}$の増加、並びにCL及びV_{ss}の減少が認められた。



アレムツズマブ30mgの初回投与及び最終投与後の血清中濃度－時間プロット

アレムツズマブ30mgの薬物動態パラメータ

		C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
初回投与後	被験者数	5	5	6	6	5	5
	算術平均	1.2	2.23	14.4	35.47	1.241	33.13
	標準偏差	0.8	0.07	10.7	37.70	0.677	24.06
最終投与後	被験者数	4	4	4	4	4	4
	算術平均	17.8	3.40	773	0.93	0.155	185.2
	標準偏差	10.6	1.74	592	0.41	0.043	141.4

【 臨床成績 】

1. 国内臨床試験成績[1)]

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者※を対象に、国内第Ⅰ相試験を実施した。奏効率は33.3％（２/６例）であり、内訳は完全奏効が１例及び部分奏効が１例であった。

※：過去に受けた慢性リンパ性白血病に対する治療レジメン数が１～３レジメンである患者

2. 海外臨床試験成績

(1)フルダラビンリン酸エステルに抵抗性かつアルキル化剤による治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者を対象に、海外第Ⅱ相試験を実施した。奏効率は33.3％（31/93例）であり、内訳は完全奏効が２例（2.2％）及び部分奏効が29例（31.2％）であった[2)]。

(2)プリンアナログによる治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者を対象に海外第Ⅱ相試験を実施した。奏効率は33.3％（９/27例）であり、内訳は完全奏効が２例（7.4％）及び部分奏効が７例（25.9％）であった[3)]。

【 薬効薬理 】

本剤はCD52抗原に結合するヒト化モノクローナル抗体である。CD52抗原はB細胞、T細胞、単球、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞及び慢性リンパ性白血病（CLL）細胞に発現している。本剤は慢性リンパ性白血病細胞の表面のCD52抗原に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性と補体依存性細胞傷害（CDC）活性を介した細胞溶解を起こすと考えられている。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：アレムツズマブ（遺伝子組換え）
Alemtuzumab（Genetical Recombination）

本　質：アレムツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒトCD52抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。アレムツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アレムツズマブは、214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）２分子と450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ１鎖）２分子からなる糖タンパク質（分子量：約150,000）である。

【 承認条件 】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することによ

り、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包　装】

１mL×１バイアル

【主要文献】

1）社内資料：既治療慢性リンパ性白血病患者における国内臨床試験 ［CAM-01］
2）社内資料：フルダラビンリン酸エステルに抵抗性かつアルキル化剤による治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅱ相試験 ［CAM-02］
3）社内資料：プリンアナログによる治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅱ相試験 ［CAM-03］

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

FN
※※2018年 7月改訂（下線部分）（第4版）
※2018年 3月改訂
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤（ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤）

劇薬
処方箋医薬品*

イムブルビカ®カプセル140mg

IMBRUVICA® Capsules
イブルチニブカプセル

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

	承認番号	22800AMX00387000
	薬価収載	2016年 5月
	販売開始	2016年 5月
	国際誕生	2013年11月
※※	効能追加	2018年 7月

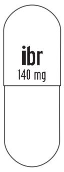
【警　　　告】

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2）中等度以上の肝機能障害のある患者［血中濃度が著しく上昇する（「薬物動態」の項参照）。］
3）ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
4）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組 成・性 状】

販売名	イムブルビカカプセル140mg
成分・含量（1カプセル中）	イブルチニブ140mg
添加物	（内容物）結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）酸化チタン、ゼラチン
色・剤形	白色不透明の0号硬カプセル
外形・大きさ	 長さ：21.7mm　直径：7.6mm　重量：426mg
識別記号	ibr 140mg

※※【効 能・効 果】

1）慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
2）再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

※※《効能・効果に関連する使用上の注意》
未治療の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

※※【用 法・用 量】

1）慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
通常、成人にはイブルチニブとして420mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
2）再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1）Grade 3注）以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。再開する場合には、以下の目安を参考に減量又は中止すること。
注）CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0に準じる。

用量調節の目安

発現回数	回復後の再開時投与量	
	慢性リンパ性白血病	マントル細胞リンパ腫
1回	1日1回420mg	1日1回560mg
2回	1日1回280mg	1日1回420mg
3回	1日1回140mg	1日1回280mg
4回	投与中止	

2）肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）
3）本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
※ 4）ボリコナゾールと併用する場合には、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、イブルチニブとして140mgを1日1回経口投与すること（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）抗凝固剤又は抗血小板剤を投与中の患者［出血のおそれがある。］
2）感染症を合併している患者［骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］
3）重篤な骨髄機能低下のある患者［血球減少を増悪させ重篤化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］
4）不整脈のある患者又はその既往歴のある患者［心房細動等の不整脈があらわれることがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］
5）重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。］
6）軽度の肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇する（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。］

2. 重要な基本的注意
1）本剤投与時に外科的処置に伴う大量出血が報告されていることから、本剤投与中に手術や侵襲的手技を実施する患者に対しては本剤の投与中断を考慮すること。
2）肺炎、敗血症等の重篤な感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
3）貧血、好中球減少症、血小板減少症等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行うこと。

4) 重篤な不整脈が発現又は悪化することがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行うこと。
5) 肝不全、ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に肝機能検査を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主に代謝酵素チトクロームP450(CYP)3Aにより代謝される。

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトコナゾール(経口剤:国内未発売) **イトラコナゾール** イトリゾール **クラリスロマイシン** クラリス、クラリシッド	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤 インジナビル ネルフィナビル リトナビル含有製剤 サキナビル コビシスタット含有製剤 アタザナビル ダルナビル ホスアンプレナビル テラプレビル ボリコナゾール フルコナゾール エリスロマイシン シプロフロキサシン ジルチアゼム ベラパミル アミオダロン アプレピタント	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A阻害作用を有する成分が含まれている。
CYP3A誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	食品中にCYP3A誘導作用を有する成分が含まれている。

※※4. 副作用

再発又は難治性の成熟B細胞性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ相試験において、本剤が投与された15例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症8例(53.3%)、貧血7例(46.7%)、発疹6例(40.0%)、血中ビリルビン増加6例(40.0%)、白血球減少症5例(33.3%)、下痢5例(33.3%)、口内炎5例(33.3%)等であった。(承認時)

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された195例中177例(90.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢70例(35.9%)、悪心35例(17.9%)、好中球減少症31例(15.9%)、関節痛28例(14.4%)、発疹24例(12.3%)等であった。(承認時)

未治療の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ相試験において、本剤が投与された8例全例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少6例(75.0%)、リンパ球数増加4例(50.0%)、肺炎3例(37.5%)、好中球数減少2例(25.0%)、貧血2例(25.0%)、下痢2例(25.0%)、関節痛2例(25.0%)等であった。(承認時)

未治療の慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された135例中114例(84.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢44例(32.6%)、悪心18例(13.3%)、好中球減少症16例(11.9%)、発疹14例(10.4%)等であった。(承認時)

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤が投与された16例中15例(93.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢5例(31.3%)、口内炎4例(25.0%)、貧血4例(25.0%)、血小板減少症3例(18.8%)、食欲減退3例(18.8%)、発疹3例(18.8%)、疲労3例(18.8%)等であった。(承認時)

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤が投与された139例中115例(82.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢27例(19.4%)、疲労22例(15.8%)、血小板減少症20例(14.4%)、好中球減少症18例(12.9%)、貧血15例(10.8%)、発疹14例(10.1%)、筋痙縮14例(10.1%)等であった。(承認時)

副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験の本剤群の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

※※1) 重大な副作用

(1) **出血**:脳出血(頻度不明)、消化管出血(0.2%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

(2) **白血球症(頻度不明)**:頭蓋内出血、嗜眠、不安定歩行、頭痛等を伴う白血球症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

(3) **感染症**:肺炎(8.5%)、敗血症(1.9%)等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス、結核、帯状疱疹等の再活性化があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

(4) **進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)**:進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(5) **骨髄抑制**:貧血(9.2%)、好中球減少症(13.9%)、血小板減少症(10.0%)等の重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

(6) **不整脈**:心房細動(2.6%)、心房粗動(0.6%)、心室性不整脈(頻度不明)等の重篤な不整脈があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に心機能検査(十二誘導心電図検査等)を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

(7) **腫瘍崩壊症候群(0.2%)**：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。なお、重篤な腫瘍崩壊症候群が遅発性にあらわれることがある。

(8) **過敏症(0.2%)**：アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(9) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)**：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(10) **肝不全、肝機能障害(頻度不明)**：肝不全、ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「用法･用量に関連する使用上の注意」の項参照)

(11) **間質性肺疾患(頻度不明)**：間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

※※2) その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			上気道感染、皮膚感染、尿路感染、副鼻腔炎	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			扁平上皮癌、基底細胞癌	前立腺癌、悪性黒色腫、リンパ腫、骨髄異形成症候群
血液およびリンパ系障害			白血球増加症、リンパ球増加症、発熱性好中球減少症	
代謝および栄養障害			食欲減退、高尿酸血症、脱水、低ナトリウム血症	
神経系障害		頭痛	浮動性めまい	
眼障害注)			眼乾燥、霧視、流涙増加、視力低下、結膜炎	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽	鼻出血、呼吸困難	
胃腸障害	下痢、悪心	口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患	
皮膚および皮下組織障害	発疹、挫傷	点状出血	そう痒症、爪破損、紅斑、蕁麻疹、血管浮腫	脂肪織炎
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋痙縮、筋骨格痛		関節障害
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫、無力症、硬膜下血腫	

注)眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなどの適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

海外臨床試験において、65歳以上の患者で、Grade 3注)以上の有害事象、肺炎、尿路感染、心房細動、白血球増加症等の発現率が高かった。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験で胚致死作用(ラット及びウサギ)、及び催奇形性(ラット：心血管系の奇形、ウサギ：胸骨分節の癒合)が報告されている。]

2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトにおける乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候・症状：

海外臨床試験において、1680mgを投与後にGrade 4注)の肝酵素上昇(AST(GOT)及びALT(GPT))が報告されている。また、本剤の推奨用量を超える用量を投与した際に、敗血症、ヘモグロビン減少、白血球数減少、疲労、下痢、悪心、便秘、消化不良、胃食道逆流性疾患、喀血、挫傷等が認められている。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、十分に観察を行い、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。

注)CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

イブルチニブの血中濃度の上昇に伴い、出血事象の発現率が高くなる傾向が認められたとの報告がある。

【薬 物 動 態】

1. 吸収・血漿中濃度

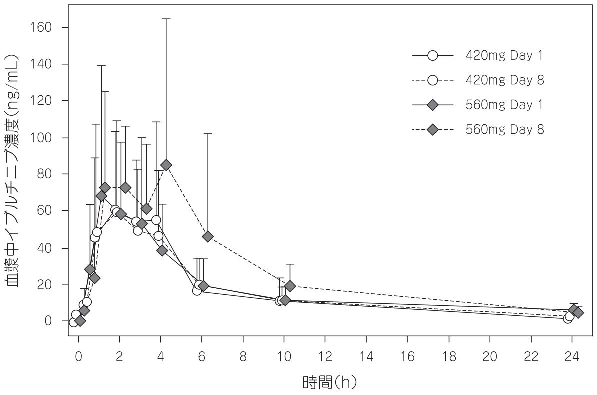
1) 単回及び反復投与[1)]

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ140mg注)～560mgを単回又は反復経口投与したとき、血漿中イブルチニブ濃度は用量によらず、投与後1～2時間(中央値)に最高濃度に達し、4～9時間(平均値)の消失半減期で消失した。血漿中イブルチニブのC_{max}及びAUCは個体間変動が大きいが、用量の増加に伴って増加した。反復経口投与による累積率は1.6未満であった。

再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

測定日	用量(mg)	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}*1 (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	140	3	42.53 ±23.74	2.02 (1.98, 3.95)	203.64 ±128.60	3.90 ±1.67
	280	3	68.47 ±14.09	1.82 (1.00, 1.97)	339.21 ±72.42	5.64 ±1.50
	420	9	87.33 ±62.15	1.97 (1.00, 3.98)	381.73 ±265.26	6.99*2 ±3.34
	560	6	94.57 ±65.43	1.48 (0.98, 3.92)	419.09 ±238.74	7.35、5.33*3
8日目	420	8	77.50 ±58.11	2.00 (0.95, 3.97)	383.17 ±189.61	4.60*2 ±1.86
	560	6	105.47 ±68.60	2.00 (0.97, 4.00)	638.96 ±476.16	6.39、4.23*3

算術平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=6、*3：個別値（n=2）



再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者にイブルチニブ420mg又は560mgを単回（Day 1）又は反復（Day 8）経口投与したときの血漿中イブルチニブ濃度推移（平均値+標準偏差）

2）絶対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響（外国人成績）

健康成人にイブルチニブ560mgを絶食時*及び食前30分に経口投与し、経口投与の2時間後に^{13}C-イブルチニブ（100μg）を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ、2.9%（90%CI：2.1～3.9%）及び7.6%（90%CI：6.4～9.0%）であった[2]。

健康成人にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及びAUC_{last}は、食前30分、食後30分又は食後2時間に投与したときと比較して絶食時*にはそれぞれ約30～40%及び約60%に低下した[3]。再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを経口投与したときのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、食事の30分以上前又は2時間以上後に経口投与（modified fasting投与）したときと比較して絶食時*にはそれぞれ約40%及び約60～70%に低下した[4]。

＊一晩絶食後にイブルチニブを経口投与し、その後4時間絶食

2. 分布（外国人成績）

イブルチニブのヒト血漿蛋白結合率は97.3%であり、検討された濃度域（*in vitro*、50～1000ng/mL）で概ね一定であった[5]。健康成人に^{13}C-イブルチニブ（100μg）を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は683L[2]、再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者にイブルチニブ420mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積（V_z/F）は10837Lであった[4]。

3. 代謝

イブルチニブは主にCYP3A4/5により代謝される（*in vitro*）[6),7)]。主な代謝物であるジヒドロジオール体は、ブルトンチロシン型キナーゼ（BTK）に対してイブルチニブの約1/15の阻害活性を示す[8]。ジヒドロジオール体の定常状態における曝露量は、イブルチニブと同程度であった[1]。

4. 排泄（外国人成績）

健康成人に^{14}C-イブルチニブ1480kBqを含むイブルチニブ140mg[注]を単回経口投与したとき、放射能の約90%が168時間以内に回収され、糞中では80%、尿中では10%以下であった。イブルチニブの回収率は、糞中で1%、尿中には認められなかった[9]。

健康成人に^{13}C-イブルチニブ（100μg）を静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ62及び76L/hであった[2]。健康成人にイブルチニブ560mgを経口投与したときのみかけの全身クリアランス（CL/F）は、絶食時及び食前30分においてそれぞれ1572及び875L/hであった[2]。

5. 肝機能障害患者（外国人成績）[10]

軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）患者6例、中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）患者10例及び重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）患者8例にイブルチニブ140mg[注]を単回経口投与したときのAUC_{last}の幾何平均値は正常肝機能被験者と比較して2.7、8.2及び9.8倍高かった。また、非結合分画も肝機能障害の程度に応じてわずかに増加し、非結合型イブルチニブのAUC_{last}はそれぞれ4.1、9.8及び13倍増加すると推定される。

※※**6. 相互作用**
※

＜ケトコナゾール＞（外国人成績）[11]

健康成人（18例）にCYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤：国内未発売）400mg（4～9日目に投与）とイブルチニブ120mg及び40mg[注]（それぞれ1日目及び7日目に投与）を併用投与（絶食時）したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約29及び24倍増加した。

＜ボリコナゾール＞（外国人成績）[12]

B細胞性腫瘍患者（26例）にCYP3Aの阻害作用を有するボリコナゾール200mg1日2回とイブルチニブ140mg1日1回[注]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約6.7及び5.7倍増加した。

＜エリスロマイシン＞（外国人成績）[12]

B細胞性腫瘍患者（25例）にCYP3Aの阻害作用を有するエリスロマイシン500mg1日3回とイブルチニブ140mg1日1回[注]を併用投与したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.4及び3.0倍増加した。

＜リファンピシン＞（外国人成績）[13]

健康成人（18例）にCYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600mg（4～13日目に投与）とイブルチニブ560mg（1日目及び11日目に投与）を併用投与（絶食時）したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約1/13及び1/10以下に減少した。

＜グレープフルーツジュース＞（外国人成績）[2]

健康成人（8例）にCYP3Aの阻害作用を有するグレープフルーツジュースとイブルチニブ140mg[注]を併用投与（非絶食時）したとき、イブルチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.6及び2.1倍増加した。

＜オメプラゾール＞（外国人成績）[14]

健康成人（20例）にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール40mg（3～7日目に投与）とイブルチニブ560mg（1日目及び7日目に投与）を併用投与（絶食時）したとき、イブルチニブのC_{max}は約38%に減少したが、AUCに顕著な変化は認められなかった。

＜生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション＞[15]

イブルチニブ140mg[注]とCYP3A阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン及びジルチアゼムを併用投与（非絶食時）した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約15、11及び4.4倍増加することが推定された。

イブルチニブ560mgとCYP3A阻害作用を有するフルボキサミン及びアジスロマイシンを併用投与（非絶食時）した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1.7及び1.5倍増加することが推定された。

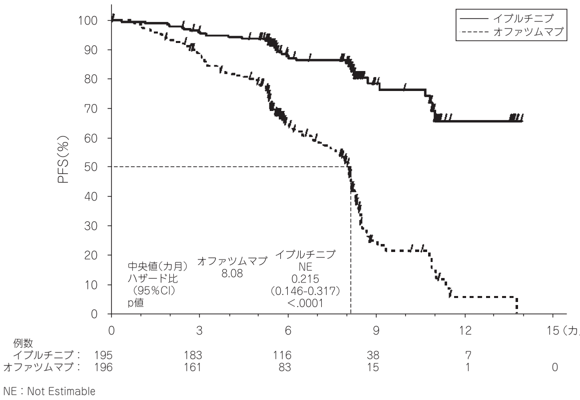
イブルチニブ560mgとCYP3A誘導作用を有するカルバマゼピン及びエファビレンツを併用投与（非絶食時）した場合、イブルチニブのAUCはそれぞれ、約1/6及び1/3に減少することが推定された。

注）本剤の承認された用法・用量は、「420mg又は560mgを1日1回経口投与する」である。

【臨　床　成　績】

1. 海外臨床試験成績（第Ⅲ相試験：PCYC-1112-CA試験）[16]

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者を対象とし、オファツムマブを対照として本剤420mgを1日1回、食事の30分以上前又は2時間以上後に投与（modified fasting投与）した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が185例、小リンパ球性リンパ腫患者が10例であった。



無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線

2. 国内臨床試験成績（第Ⅰ相試験：PCI-32765-JPN-101試験）[1]

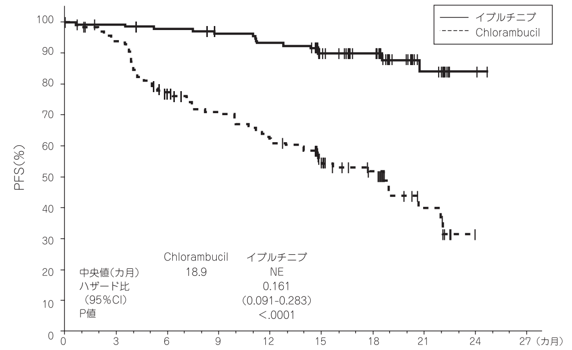
再発又は難治性成熟B細胞性腫瘍患者を対象とし、本剤を経口投与した。このうち本剤420mgを1日1回投与した慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者（8例）では、7例がカットオフ時点[注]で本剤の投与を継続していた。奏効率は62.5%（5/8例）で

あった(95%CI：24.5〜91.5%)。
注)最終登録患者が175日間の投与を完了した時点

※※3. 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCYC-1115-CA試験)[17)]

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注1)]を対象とし、chlorambucil[注2)]を対照として本剤420mgを1日1回投与した。有効性の成績は以下のとおりであった。なお、当該試験に組み入れられた患者の内訳は慢性リンパ性白血病患者が123例、小リンパ球性リンパ腫患者が13例であった。

注1)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リツキシマブ(遺伝子組換え)の併用投与の適応とならず、かつ17番染色体短腕欠失を有さない患者。
注2)本邦では、承認されていない。



例数

イブルチニブ：	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
Chlorambucil：	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

NE：Not Estimable

無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

※※4. 国内臨床試験成績(第Ⅰ相試験：54179060LEU1001試験)[18)]

未治療の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫患者[注)]を対象とし、本剤420mgを1日1回投与した。奏効率は75.0%(6/8例)であった(95%CI：34.9〜96.8%)。
注)フルダラビンリン酸エステル投与の適応とならない患者。

5. 海外臨床試験成績(第Ⅲ相試験：PCI-32765-MCL3001試験)[19)]

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、テムシロリムス[注)]を対照として本剤560mgを1日1回投与した。主要評価項目とされた独立評価委員会判定による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.6ヵ月(95%CI：10.4〜NE)、テムシロリムス群で6.2ヵ月(95%CI：4.2〜7.9)であり、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた(ハザード比0.43(95%CI：0.32〜0.58)、p<0.0001(層別log-rank検定)、2015年4月22日データカットオフ)。
注)本邦では、テムシロリムスはマントル細胞リンパ腫に関する適応で承認されていない。

6. 国内臨床試験成績(第Ⅱ相試験：PCI-32765-MCL2002試験)[20)]

1レジメン以上5レジメン以下の前治療歴を有する再発又は難治性マントル細胞リンパ腫患者を対象とし、本剤560mgを1日1回投与した。奏効率は87.5%(14/16例)であった(90%CI：65.6〜97.7%)。

【薬 効 薬 理】

1. 作用機序

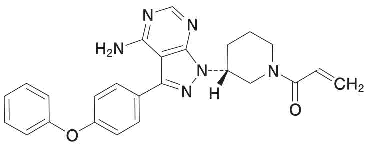
ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞性腫瘍の発症、増殖等に関与するB細胞受容体(BCR)、及びB細胞の遊走、接着等に関与するケモカイン受容体の下流に位置するシグナル分子である。イブルチニブは、BTKの活性部位にあるシステイン残基(Cys-481)と共有結合し、BTKのキナーゼ活性を阻害した。

2. 抗腫瘍効果

*In vitro*試験において、イブルチニブは、慢性リンパ性白血病(CLL)患者由来のCLL細胞及びヒトマントル細胞リンパ腫(MCL)由来細胞株(Mino、Jeko-1等)の増殖を抑制した[21),22)]。また、CLL患者由来のCLL細胞並びにヒトMCL由来細胞株(Mino及びJeko-1)の遊走及び接着を阻害した[22),23)]。
*In vivo*試験において、イブルチニブは、マウスCLL由来TCL1-192細胞を腹腔内移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにおいて、末梢血中のTCL1-192細胞の増殖を抑制した[21)]。また、Mino細胞株を静脈内に移植したSCIDマウスにおいて、Mino細胞数を減少させた[24)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イブルチニブ(JAN)、Ibrutinib (JAN)
化学名：1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one
分子式：$C_{25}H_{24}N_6O_2$
分子量：440.50
化学構造式：



性　状：白色の固体
溶解性：ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融　点：149〜158℃
分配係数：3.97(Log P, 1-オクタノール/pH7緩衝液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かないところに保管すること。

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜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)＞
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

＜再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫＞
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包　　　装】

イムブルビカカプセル140mg：14カプセル(14カプセル×1)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) イブルチニブの国内第Ⅰ相試験(社内資料PCI-32765-JPN-101)
2) イブルチニブのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討(社内資料PCI-32765CLL1011)
3) イブルチニブの食事の影響の検討(社内資料PCI-32765CLL1001)
4) イブルチニブの海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(社内資料PCYC-1102-CA)
5) イブルチニブの血漿蛋白結合率の検討(社内資料12-083-Hu-X-PB)
6) ヒトCYP発現系を用いたイブルチニブの代謝の検討(社内資料12-013-Hu-X-MT)
7) ヒト肝ミクロソーム及びCYP特異的阻害剤を用いたイブルチニブの代謝の検討(社内資料12-014-Hu-X-MT)
8) イブルチニブ代謝物の阻害活性の検討(社内資料13-047-Hu-X-ENZ)
9) イブルチニブのマスバランスの検討(社内資料PCI-32765CLL1004)
10) 肝機能障害被験者におけるイブルチニブの薬物動態の検討(社内資料PCI-32765CLL1006)
11) イブルチニブとケトコナゾールの薬物相互作用の検討(社内資料PCI-32765CLL1002)
※12) イブルチニブとボリコナゾール及びエリスロマイシンの薬物相互作用の検討(社内資料PCI-32765LYM1003)
13) イブルチニブとリファンピシンの薬物相互作用の検討(社内資料PCI-32765CLL1010)
※※14) イブルチニブとオメプラゾールの薬物相互作用の検討(社内資料PCI-32765CLL1005)
15) 生理学的薬物動態モデルによるイブルチニブの薬物相互作用の検討(社内資料)
16) Byrd, J. C., et al.：N. Engl. J. Med., **371**, 213, 2014
※※17) イブルチニブの海外第Ⅲ相試験(社内資料PCYC-1115-CA)
※※18) イブルチニブの国内第Ⅰ相試験(社内資料54179060LEU1001)
19) イブルチニブの海外第Ⅲ相試験(社内資料PCI-32765-MCL3001)
20) イブルチニブの国内第Ⅱ相試験(社内資料PCI-32765-MCL2002)
21) Ponader, S., et al.：Blood, **119**, 1182, 2012
22) ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対するイブルチニブの作用(社内資料)
23) de Rooij MFM., et al.：Blood, **119**, 2590, 2012
24) ヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株の異種移植マウスモデルに対するイブルチニブの作用(社内資料)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00〜17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

共同開発
Pharmacyclics LLC

JP503074FN

＊＊2018年７月改訂（第8版）
＊2016年12月改訂

日本標準商品分類番号
８７４２１９

	点滴静注用25mg	点滴静注用100mg
承認番号	22800AMX00700000	22200AMX00964000
薬価収載	2016年11月	2010年12月
販売開始	2017年１月	2010年12月
＊効能追加	2016年12月	
国際誕生	2010年７月	

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること。

劇薬、処方箋医薬品注1

抗悪性腫瘍剤

トレアキシン®点滴静注用25mg
トレアキシン®点滴静注用100mg

TREAKISYM® Injection　ベンダムスチン塩酸塩

注1：注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　　　告】
(1)　本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
(2)　骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁　　　忌】（次の患者には投与しないこと）
(1)　本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
(2)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。]

【組成・性状】

販売名	トレアキシン点滴静注用25mg	トレアキシン点滴静注用100mg
成分・含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25mg含有	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100mg含有
添加物	D-マンニトール 30mg	D-マンニトール 120mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
色・形状	白色の結晶性粉末又は塊	
pH	2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水 10mLに溶解したとき）	2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水 40mLに溶解したとき）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.9 [100mg製剤 1バイアルに注射用水 40mLを加えて内容物を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、250mLとした液（0.4mg/mL）]	

＊**【効能又は効果】**
1.低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

2.慢性リンパ性白血病

＊**《効能又は効果に関連する使用上の注意》**
未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病
「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

＊＊**【用法及び用量】**
1.低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
(1)　抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(2)　単独投与の場合(再発又は難治性の場合に限る)
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2.マントル細胞リンパ腫
(1)　未治療の場合
リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m^2(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(2)　再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m^2(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3.慢性リンパ性白血病
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m^2(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＊＊**《用法及び用量に関連する使用上の注意》**
(1)　抗CD20抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗CD20抗体の添付文書を熟読すること。
(2)　再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(3)　本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm^{3}以上 及び 血小板数 75,000/mm^{3}以上

<table>
<tr><th colspan="2">投与間隔又は投与量の調節</th><th>指標</th></tr>
<tr><td rowspan="5">減量又は中止</td><td colspan="2">治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。</td></tr>
<tr><td>低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合</td><td rowspan="4">好中球数
500/mm^3未満
又は
血小板数
25,000/mm^3未満</td></tr>
<tr><td>・前サイクル投与量 120mg/m^2の場合：　90mg/m^2に減量
・前サイクル投与量 90mg/m^2の場合：　60mg/m^2に減量
・前サイクル投与量 60mg/m^2の場合：　投与中止
なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。</td></tr>
<tr><td>慢性リンパ性白血病の場合</td></tr>
<tr><td>・前サイクル投与量 100mg/m^2の場合：　75mg/m^2に減量
・前サイクル投与量 75mg/m^2の場合：　50mg/m^2に減量
・前サイクル投与量 50mg/m^2の場合：　投与中止
なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。</td></tr>
</table>

(4) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

<table>
<tr><th colspan="2">投与間隔又は投与量の調節</th><th>指標</th></tr>
<tr><td>休薬</td><td>次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。</td><td>Grade 2[注2]以下の非血液毒性
総ビリルビン：
2.0mg/dL未満
血清クレアチニン：
2.0mg/dL未満</td></tr>
<tr><td rowspan="5">減量又は中止</td><td colspan="2">治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。</td></tr>
<tr><td>低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合</td><td rowspan="4">Grade 3[注2]以上の非血液毒性</td></tr>
<tr><td>・前サイクル投与量 120mg/m^2の場合：　90mg/m^2に減量
・前サイクル投与量 90mg/m^2の場合：　60mg/m^2に減量
・前サイクル投与量 60mg/m^2の場合：　投与中止
なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。</td></tr>
<tr><td>慢性リンパ性白血病の場合</td></tr>
<tr><td>・前サイクル投与量 100mg/m^2の場合：　75mg/m^2に減量
・前サイクル投与量 75mg/m^2の場合：　50mg/m^2に減量
・前サイクル投与量 50mg/m^2の場合：　投与中止
なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。</td></tr>
</table>

注2：NCI-CTCAE Version 4.0

(5) 1日用量の調製方法
100mg製剤の場合には1バイアルあたり 40mL、 25mg製剤の場合には1バイアルあたり 10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を 250mLに調製すること。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 骨髄抑制のある患者
［骨髄抑制が増強されるおそれがある。］

(2) 感染症を合併している患者
［骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］

(3) 心疾患（心筋梗塞、重度の不整脈等）を合併する又は既往歴のある患者
［心疾患を悪化させるおそれがある。］

(4) 肝障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］

(5) 腎障害のある患者
［副作用が強くあらわれるおそれがある。］

＊2．重要な基本的注意

(1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと［「警告」、「重大な副作用」の項参照］。

(2) 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあらわれ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。また、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること［「重大な副作用」の項参照］。

(3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］。

(4) 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

＊4．副作用

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78例中78例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状［30%以上を記載］は、悪心 85.9%（67例）、食欲不振 65.4%（51例）、便秘 47.4%（37例）、嘔吐 41.0%（32例）、疲労 39.7%（31例）、発疹 37.2%（29例）、発熱 34.6%（27例）、体重減少 33.3%（26例）、静脈炎 30.8%（24例)等であった。また、主な臨床検査値異常［30%以上を記載］は、リンパ球数減少 98.7%（77例）、白血球数減少 97.4%（76例)、好中球数減少 87.2%（68例）、血小板数減少 76.9%（60例)、CD4リンパ球減少 69.2%（54例）、ヘモグロビン減少 69.2%（54例）、赤血球数減少 69.2%（54例）、LDH増加 50.0%（39例）、C-反応性蛋白増加 47.4%（37例）、IgM低下 43.6%（34例）、AST(GOT)上昇 38.5%（30例）、ALT(GPT)上昇 35.9%（28例）、IgA低下 30.8%（24例)等であった。

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69例中69例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状［30%以上を記載］は悪心66.7%（46例）、便秘 62.3%（43例）、倦怠感 53.6%（37例）、食欲不振 43.5%（30例）、注入に伴う反応 40.6%（28例）、発疹 39.1%（27例）、貧血 34.8%（24例）、静脈炎 34.8%（24例）等であった。また、主な臨床検査値異常［30%以上を記載］は、白血球数減少 100%（69例）、リンパ球数減少 97.1%（67例）、好中球数減少 94.2%（65例）、CD4リンパ球減少 92.8%（64例）、血小板数減少 55.1%（38例）、低γグロブリン血症 52.2%（36例）、AST（GOT)上昇 31.9%（22例）、LDH増加 30.4%（21例)等であった。

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査（全例調査）の安全性評価対象例583例中565例（96.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。

主な自他覚症状［10%以上を記載］は、貧血19.7%（115例）、悪心 19.4%（113例）、発熱 11.0%（64例）等であった。また、主な臨床検査値異常［10%以上を記載］は、リンパ球数減少73.9%（431例）、好中球数減少61.4%（358例）、白血球数減少60.0%（350例）、血小板数減少42.7%（249例）、C-反応性蛋白増加12.3%（72例）等であった。

未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例（85.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状［10%以上を記載］は、発熱 23.6%（38例）、悪心 19.3%（31例）、貧血 18.6%（30例）、嘔吐 14.9%（24例）等であった。また、主な臨床検査値異常［10%以上を記載］は、好中球数減少 27.3%（44例）、血小板数減少 24.2%（39例）、白血球数減少 17.4%（28例）等であった。

慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例10例中10例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状［30%以上を記載］は、悪心 80.0%（8例）、便秘 70.0%（7例）、倦怠感 50.0%（5例）、食欲不振 50.0%（5例）、静脈炎 30.0%（3例）、そう痒症 30.0%（3例）、斑状丘疹状皮疹30.0%（3例）等であった。また、主な臨床検査値異常［30%以上を記載］は、CD4リンパ球減少 100%（10例）、好中球数減少 100%（10例）、リンパ球数減少 90.0%（9例）、血小板数減少 90.0%（9例）、白血球数減少 90.0%（9例）、低γグロブリン血症 50.0%（5例）、AST(GOT)上昇 30.0%（3例）等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78例」、「未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例10例」の計157例の結果に基づき記載した。

＊(1)　重大な副作用

1) 骨髄抑制

リンパ球減少（97.5%）、白血球減少（98.1%）、好中球減少(91.1%)、血小板減少（68.2%）、CD4リンパ球減少（81.5%）、ヘモグロビン減少（40.1%）、赤血球減少（41.4%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと［「警告」、「重要な基本的注意」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照］。

2) 感染症

肺炎（2.5%）、敗血症（頻度不明[注3]）等の重度の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと［「重要な基本的注意」の項参照］。

3) 間質性肺疾患（1.3%）

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 腫瘍崩壊症候群（1.9%）

腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎不全に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査（特に尿酸及びカリウム）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 重篤な皮膚症状（頻度不明[注3]）

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注3]）

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊(2)　その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明[注3]
血液	貧血、好酸球増加、イムノグロブリン(IgA、IgM、IgG)低下	CD4/CD8比低下、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、溶血性貧血、リンパ球数増加、単球数減少、好中球増加、網状赤血球数減少、白血球増加、CD4/CD8比上昇	無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少
心・血管障害	静脈炎、血管障害(血管痛)	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、心不全、心電図QT延長、心電図T波振幅減少、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、脈拍異常、静脈血栓症、左室機能不全、心電図ST-T部分異常、ほてり	循環虚脱、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心肺不全、出血
眼		結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、流涙増加、眼充血、閃輝暗点、強膜出血、眼そう痒症	
消化器	便秘、下痢、悪心、口内炎、嘔吐	胃不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、口唇炎、口内乾燥、消化不良、おくび、胃炎、胃食道逆流性疾患、舌炎、痔核、口腔内潰瘍形成、食道痛、舌障害、肛門出血、消化管運動過剰、びらん性十二指腸炎、口腔障害	胃腸出血、イレウス、潰瘍性食道炎
肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP上昇等の肝機能異常	胆石症、胆嚢ポリープ、血中ビリルビン減少	
感染症	鼻咽頭炎	蜂巣炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、真菌感染、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、リンパ節炎、口腔カンジダ症、爪囲炎、副鼻腔炎、皮膚感染、上気道感染、尿路感染、水痘、ウイルス性咽頭炎、外陰部炎、外陰部腟カンジダ症、口腔感染、好中球減少性感染、細菌感染	
代謝・栄養系	LDH上昇、総蛋白低下、ALP上昇、食欲不振	尿中ブドウ糖陽性、クロール上昇、高血糖、カリウム上昇、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、カリウム低下、ナトリウム低下、低リン酸血症、低比重リポ蛋白増加、ALP低下、高アミラーゼ血症	高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋肉痛、頚部痛、四肢痛、筋骨格硬直	

	10%以上	10%未満	頻度不明注3
精神神経系	味覚異常、頭痛、不眠症	無感情、浮動性めまい、体位性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、気分変化、末梢性ニューロパチー、錯感覚、嗅覚錯誤、感覚障害、回転性めまい	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、眠気
泌尿器	クレアチニン上昇	β2ミクログロブリン増加、BUN低下、BUN上昇、高尿酸血症、腎結石症、頻尿、蛋白尿、尿中ウロビリン陽性	腎機能障害
呼吸器		アレルギー性胞隔炎、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、しゃっくり、胸水、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
皮膚注4	そう痒症、発疹（36.3%）	脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、多汗症、皮膚疼痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、点状出血、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚乳頭腫、蕁麻疹、乾皮症、色素沈着障害	皮膚炎
注射部位	注射部位反応（発赤、疼痛、硬結等）	注射部位血管外漏出	
その他	C-反応性蛋白増加、疲労、倦怠感、発熱、体重減少、注入に伴う反応	無力症、胸痛、悪寒、耳管閉塞、熱感、尿潜血、過敏症、血清アルブミン低下、低体温、不規則月経、寝汗、浮腫、疼痛、サルコイドーシス、耳鳴、腫瘍疼痛、体重増加、ラクナ梗塞、節足動物刺傷アレルギー、外耳の炎症	無月経、不妊症、粘膜の炎症、多臓器不全

注3：国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した。

注4：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後3カ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤を投与されている男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与後6カ月までは避妊することが望ましい[妊娠動物（マウス及びラット）において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。また、動物（マウス及びラット）において受胎能の低下、精巣毒性及び優性致死試験で陽性結果が認められたとの報告がある]。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること[使用経験がない]。

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験がない]。

8．過量投与

国内外の臨床経験において、報告されている最高単回投与量は280mg/m²である。

(1) 徴候・症状

280mg/m²を投与した患者4例中3例で、投与後7及び21日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。この変化は、QT延長（1例）、洞性頻脈（1例）、ST及びT波の偏位（2例）、左脚前枝ブロック（1例）等であった。

(2) 処置

過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて支持療法を行うこと。

9．適用上の注意

(1) 調製時

1)本剤が体部に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。

2)本剤の溶解に際しては、必ず注射用水を使用し、溶解液の希釈に際しては、必ず生理食塩液を使用すること。

(2) 投与時

1)点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)調製後は、3時間以内に投与を終了すること。

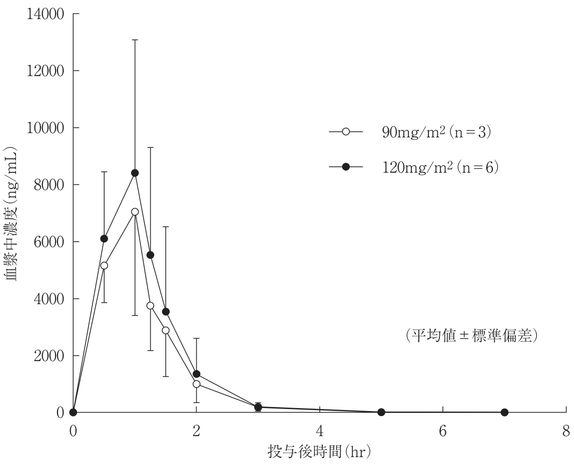
【薬物動態】

1．血漿中濃度[1)]

日本人患者に、本剤 90又は 120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

Dose (mg/m²)	例数	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	Vz (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120	6	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

（平均値±標準偏差）



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫患者にベンダムスチン塩酸塩 90又は 120mg/m²/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

2．分布[2)]

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約 94～96%であり、α1酸性糖蛋白（<6%）よりもアルブミン（80～92%）への結合率が高かった。

3．代謝

ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験において、本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-*des*-methylbendamustine[M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された[3)]。日本人患者に本剤 120mg/m²/日を点滴静注したとき、M3及びM4の平均AUCは、M3で未変化体の 6.3%、M4で 1.2%であった[1)]。

本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている[4,5)][本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

4．排泄[1)]

日本人患者に本剤 120mg/m²/日を点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の 1.6%、0.2%及び 0.1%であった[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

（参考）

ラットに[¹⁴C]ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中 36.5%、糞中 49.0%であり、イヌにおいては尿中 22.2%、糞中 66.4%であった。

5．肝機能又は腎機能障害者における薬物動態[6)]

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害（肝への浸潤・転移が 30%～70%）又は腎機能障害（クレアチニンクリアランスが60mL/min以下）がある場合を比較するために、本剤 120mg/m²/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった（海外データ）[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

	例数	T_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (hr·ng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6 ±7.2	10780 ±7024	28.2 ±15.9	11654 ±10590
肝機能障害[注5]	12	29.6 ±4.0	9893 ±3335	26.9 ±7.6	8868 ±4260
腎機能障害[注6]	12	31.3 ±10.0	9749 ±2542	26.4 ±6.4	8013 ±3404

（平均値±標準偏差）

注5：総ビリルビン 0.5～2.0mg/dLの患者
注6：透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが 9.05～35.73 mL/minの患者

**【臨 床 成 績】

(1) 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

＜国内臨床試験成績（2007002試験）[7)]＞

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で最大6サイクルまで投与された臨床成績は以下のとおりであった。

国内臨床試験（2007002試験）の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率（完全寛解+部分寛解/例数）	完全寛解率（完全寛解/例数）	1年無増悪生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58例	89.7%（52/58例）	65.5%（38/58例）	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11例	100%（11/11例）	72.7%（8/11例）	90.0%

(2) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

＜国内臨床試験成績（2011002試験）[8)]＞

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用にて（4週間を1サイクルとして、本剤 90mg/m^2をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ 375mg/m^2を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する）、最大6サイクルまで投与した結果、完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 67.8%（40/59例）及びマントル細胞リンパ腫 70.0%（7/10例）であった。

＜海外第3相臨床試験成績（NHL 1-2003試験）[9)]＞

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用[注7]とR-CHOP[注8]を比較した。

主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間（PFS）の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月（中央値）に対して、本剤群では61.4カ月（中央値）であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない。

海外第3相臨床試験（NHL 1-2003試験）の有効性成績の要約

	本剤群[注7] N=274	R-CHOP群[注8] N=275
PFS（医師判定）[注9] 中央値（月）（95%信頼区間）	61.4（45.3-NA）	31.3（25.4-40.7）
ハザード比（99%信頼区間） P値[注10]	0.607（0.43-0.86） p＜0.0001	
PFS（独立評価委員会判定）[注9] 中央値（月）（95%信頼区間）	N=182[注11] 30.6（23.6-33.3）	N=171[注11] 23.3（16.5-26.0）
ハザード比（99%信頼区間） P値[注10]	0.735（0.5-1.08） p=0.0420	
全生存期間 中央値（月）（95%信頼区間）	NA（NA-NA）	NA（NA-NA）
ハザード比（95%信頼区間） P値[注10]	0.846（0.61-1.17） p=0.3101	

NA：該当なし

注7：4週間を1サイクルとして、本剤1回 90mg/m^2をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ 375mg/m^2をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注8：3週間を1サイクルとして、リツキシマブ 375mg/m^2、シクロホスファミド 750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩 50mg/m^2及びビンクリスチン硫酸塩 1.4mg/m^2（最大 2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン（国内未承認）100mgをDay 1～5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注9：PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。

注10：優越性検定でのP値

注11：独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていなかった独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

(3) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

＜国際共同第3相臨床試験成績（GALLIUM試験）[10)]＞

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例（日本人129例を含む）を対象とした非盲検無作為化比較試験[注12]の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ（遺伝子組換え）と化学療法[注13]（CHOP[注14]、CVP[注15]又は本剤[注16]）との併用[注17]（オビヌツズマブ/化学療法群）とリツキシマブと化学療法との併用[注18]（対照群）を比較した。

濾胞性リンパ腫患者[注19]（1,202例、日本人123例を含む）において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.66［0.51～0.85］、［層別Log-rank検定：P=0.0012（有意水準両側0.012）］、2016年1月31日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］はオビヌツズマブ/化学療法群では未達［推定不能］、対照群では未達［47.1カ月～推定不能］であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比［95%信頼区間］は0.61［0.43～0.86］であった。

注12：導入療法期（最大8サイクル）と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。

注13：CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。

注14：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^2及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注15：21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m^2及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2（最大2mg）をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgをDay 1～5に経口投与。

注16：28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m^2をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与。

注17：CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注18：CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m^2を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m^2を2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注19：オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

(4) 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

＜海外第3相臨床試験成績（GADOLIN試験）[11)]＞

リツキシマブ治療抵抗性[注20]のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験[注21]の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用[注22]（本剤/オビヌツズマブ併用群）と本剤単独投与[注23]（対照群）を比較した[注19]。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.55［0.40～0.74］、［層別Log-rank検定：P=0.0001（有意水準両側0.015）］、2014年9月1日データカットオフ）、中央値［95%信頼区間］は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達［22.5カ月～推定不能］、対照群では14.9カ月［12.8～16.6カ月］であった。また、濾胞性リンパ腫患者[注19] 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比［95%信頼区間］は0.48［0.34～0.68］であった。

注20：リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者（直近のリツキシマブ療法（単剤療法か化学療法との併用のいずれか）に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者）が対象とされた。

注21：導入療法期（最大6サイクル）と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。

注22：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2～6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m^2を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾロン/プレドニゾン（国内未承認）/メチルプレドニゾロン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間間隔で最長2年間静脈内投与した。

注23：導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^2を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m^2を静脈内投与する」である（【用法及び用量】の項参照）。

(5) 慢性リンパ性白血病

＜海外第3相臨床試験成績（02CLL Ⅲ試験）[12)]＞

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤（100mg/m^2を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す）とクロラムブシル[注24]（0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す）を比較した。

奏効率はクロラムブシル群の 39.2%（49/125例）に対して、本剤群では67.6%（94/139例）であった。無増悪生存期間（PFS）ではクロラムブシル群の9.3カ月（中央値）に対して、本剤群では21.7カ月（中央値）であった。

海外第3相臨床試験（02CLL Ⅲ試験）の有効性成績の要約

	本剤群注26 N=139	クロラムブシル群注27 N=125
最良総合効果 奏効率注25	67.6%	39.2%
オッズ比 （95%信頼区間） P値注28	0.3005 （0.1799-0.5020） p＜0.0001	
PFS 中央値（月） （95%信頼区間）	21.7カ月 （18.7-25.9）	9.3カ月 （8.6-11.7）
P値注29	p＜0.0001	

注24：国内未承認
注25：NCI-WGの基準（CR＋PR）
注26：4週間を1サイクルとし、本剤 100mg/m^{2}をDay 1及びDay 2に静脈内投与
注27：4週間を1サイクルとし、クロラムブシル 0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与
注28：優越性検定でのP値
注29：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

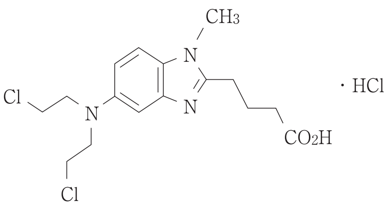
＊【薬 効 薬 理】

1．抗腫瘍作用[13),14)]
ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株（DOHH-2）、マントル細胞リンパ腫由来細胞株（Z-138、REC-1）、慢性リンパ性白血病由来細胞株（HG-3）及び前リンパ球性白血病由来細胞株（JVM-3）に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、SCID及びSCID-Beigeマウスの皮下に、それぞれDOHH-2及びHG-3細胞株を異種移植した*in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2．作用機序
ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し[15)]、p53依存性[16),17)]及び非依存性[18),19)]のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導[16)]といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベンダムスチン塩酸塩
（Bendamustine Hydrochloride）（JAN）
化学名：4-{5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl}butanoic acid monohydrochloride
構造式：



分子式：$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$・HCl
分子量：394.72
性　状：ベンダムスチン塩酸塩は、白色～灰白色の結晶性の粉末である。
メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
2. 調製時には、手袋を着用することが望ましい。

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　　装】

25mg：1包装あたり1バイアル
100mg：1包装あたり1バイアル

＊＊【主 要 文 献】

文献請求番号
1）社内資料：薬物動態〔国内第1相臨床試験（2006001試験）〕 TRA-0100
2）社内資料：薬物動態〔海外非臨床試験（KLG/06試験）〕 TRA-0002
3）社内資料：薬物動態〔海外非臨床試験（DM-2008-006試験）〕 TRA-0106
4）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos., 33, 984（2005） TRA-0058
5）Teichert J. et al.：Drug Metab. Dispos., 37, 292（2009） TRA-0075
6）社内資料：薬物動態〔海外臨床試験（98B03試験）〕 TRA-0003
7）Ohmachi K. et al.：Cancer Sci., 101, 2059（2010） TRA-0087
8）Ogura M. et al.：Int. J. Hematol., 105, 470（2017） TRA-0843
9）社内資料：海外第3相臨床試験（NHL 1-2003試験） TRA-0837
10）Marcus R. et al.：N. Engl. J. Med., 377, 1331（2017） TRA-0933
11）Sehn LH. et al.：Lancet Oncol., 17, 1081（2016） TRA-0785
12）社内資料：海外第3相臨床試験（02CLL Ⅲ試験） TRA-0793
13）社内資料：薬効薬理〔ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用〕 TRA-0099
14）社内資料：薬効薬理〔ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用〕 TRA-0794
15）Strumberg D. et al.：Anticancer Drugs, 7, 415（1996） TRA-0012
16）Leoni L. M. et al.：Clin. Cancer Res., 14, 309（2008） TRA-0010
17）Gaul L. et al.：J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245（2008） TRA-0013
18）Roue G. et al.：Clin. Cancer Res., 14, 6907（2008） TRA-0014
19）Alonso R. et al.：Blood, 114, 1563（2009） TRA-0015

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル：0120-419-497

製造販売元　シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門3-2-2

販　売　元　エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

CODE DI-T-TRA110
TRA-8-12-18G

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

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
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
FDP	fibrin degradation products	フィブリン分解産物
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HBc	hepatitis B core	―
HBs	hepatitis B surface	―
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症

略語	英名	和名及び定義
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (prednisolone)	リツキシマブ、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）
R-CVP	rituximab, cyclophosphamide, vincristine and prednisone	リツキシマブ、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）
R-FCM	rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone	リツキシマブ、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ミトキサントロン塩酸塩
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TSE	transmissible spongiform encephalopathy	伝達性海綿状脳症

目次

1.8　添付文書（案） 5
1.8.1　効能・効果、用法・用量の設定の根拠......6
1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由 6
1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由 7
1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定理由......9
1.8.3　参考文献 25

1.8　添付文書（案）

資料番号 1.8-02：添付文書（案）を参照。

1.8.1　効能・効果、用法・用量の設定の根拠

1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由

【効能・効果】
1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
2. CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患
4. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 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）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 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
8. 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

（下線部：変更箇所）

<設定根拠>

本一変申請の評価資料である､海外臨床第 III 相試験の ML17102 試験（以下､CLL8 試験）、BO17072 試験（以下、REACH 試験）及び国内臨床第 II 相試験の IDEC-C2B8-CL1 試験の対象患者は、いずれも CD20 陽性の慢性リンパ性白血病（Chronic Lymphocytic leukemia、以下、CLL）患者であり、本一変申請は、CD20 陽性の CLL に関する効能・効果及び用法・用量の追加を目的としている。

海外臨床第 III 相試験である CLL8 試験と REACH 試験は、それぞれ未治療 CLL 患者と既治療 CLL 患者を対象としており、いずれもフルダラビンリン酸エステル（以下、フルダラビン）とシクロホスファミド水和物（以下、シクロホスファミド）の併用療法（FC 療法）のみの群と比較して、FC 療法にリツキシマブ（以下、本薬）を加えた 3 剤併用療法（FCR 療法）を実施した群で、主要評価項目である無増悪生存期間（Progression free survival、以下、PFS）の延長が確認され、本薬の有効性が認められた。また、CLL8 試験、REACH 試験共に、新たな安全性シグナルは検出されず、海外 CLL 患者に対する FCR 療法の忍容性が認められている。

国内臨床第 II 相試験である IDEC-C2B8-CL1 試験は、未治療の日本人 CLL 患者を対象として、FCR 療法の忍容性と安全性、及び有効性を確認する目的で実施された。欧米と異なり、日本では CLL の発症率が低いことが知られており [1)]、国内患者数が少ないことからシングルアームでの試験とし、目標症例数は 6 例に設定された。最終的に 7 例が登録され、うち 5 例で奏効が認められた。また、未知で重篤な有害事象は発現せず、CLL8 試験と比較しても発現した有害事象の種類は類似しており、新たな安全性シグナルは検出されなかったことから、日本人においても、未治療 CLL 患者に対する FCR 療法の忍容性が認められた。

以上より、海外臨床第 III 相試験である CLL8 試験、REACH 試験の結果から、前治療の有無に係わらず、CLL 患者に対する本薬の有効性及び安全性が認められ、国内臨床第 II 相試験である IDEC-C2B8-CL1 試験の結果より日本人 CLL 患者に対する本薬の安全性が確認されたことから、本一変申請の効能・効果は「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」と設定した。

なお、平成 30 年 4 月 24 日付薬生薬審発 0424 第 1 号、薬生安発 0424 第 1 号「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」に基づき、本一変申請に合わせて「ヴェゲナ肉芽腫症」を「多発血管炎性肉芽腫症」に変更した。

1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由

【用法・用量】

1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。
<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。
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
<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）に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。
<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
<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に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

（下線部：今回の変更箇所）

<設定根拠>

本一変申請の評価資料である、海外臨床第 III 相試験の CLL8 試験、REACH 試験及び国内臨床第 II 相試験の IDEC-C2B8-CL1 試験では、いずれも同様に、FC 療法に本薬を併用し、第 1 サイクルの FC 療法投与開始前日に本薬を 375 mg/m^2、第 2 サイクル以降の FC 療法投与開始日に本薬を 500 mg/m^2 点滴静注し、28 日間隔で最大 6 サイクル施行した。

海外における CLL 患者に対する本薬の投与量は、用量漸増第 I 相試験[2)]の結果を元に設定されている。CLL は末梢血中に 5,000/µL を超える大量の B リンパ球が存在する疾患であるため、他の疾患に対する本薬の投与量（375 mg/m^2）よりも多く（500 mg/m^2）投与する必要があるが、第 1 サイクルにおいては、本薬の特徴的な薬物有害反応である infusion reaction が強く発現することが知られているため[3),4)]、第 1 サイクルのみ、投与量が 375 mg/m^2 に設定された。本投与量を用いた FCR 療法を未治療 CLL 患者[5), 6)]及び既治療 CLL 患者[7), 8)]に施行した臨床第 II 相試験の結果を踏まえ、CLL8 試験及び REACH 試験の用法・用量は設定された。

一方、日本においては、全身性エリテマトーデス患者を対象とした国内臨床試験（IDEC-C2B8-A1）[9]において、本薬 1000 mg/body の 2 週間間隔投与における忍容性が認められていることから、CLL8 試験及び REACH 試験と同様の用法・用量により、未治療の CLL 患者に対する FCR 療法の有効性及び安全性を検討することは可能と考え、国内第 II 相試験を実施した。なお、用法・用量に対する本薬の民族差の影響については、B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした本薬の臨床試験成績において、国内外で本薬の有効性及び安全性に大きな差異は認められていないこと、本薬 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回投与した場合の薬物動態について、日本人と外国人の間で大きな差異が認められていないこと、フルダラビンとシクロホスファミドの薬物動態及び安全性について民族差があることは報告されていないこと、及び CLL の診断基準及び病期分類は国内外で共通しており、診療方針及び評価方法は国内外で大きな差異はないと考えることから、FCR 療法の有効性及び安全性評価に民族差が影響する可能性は低いと考えられ、国内治験においても未治療 CLL 患者に対する有効性及び安全性が期待された。

これら CLL8 試験、REACH 試験及び IDEC-C2B8-CL1 試験の 3 つの臨床試験において、CLL 患者に対する本薬の有効性及び安全性が認められたことから、本薬の投与量は「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」と設定した。

なお、CLL 患者に対する本薬単剤治療では有効性が低いことが報告されている[10]ことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用が必須であると考える。本一変申請の評価資料である 3 つの臨床試験では、いずれも FC 療法と本薬を併用する FCR 療法が実施されたが、最新の海外 CLL 治療のガイドライン[11),12)]では FC 療法以外の抗悪性腫瘍剤と本薬の併用も推奨されている。CLL の診療方針は国内外で大きな差異はないと考えられることから、日本国内でも今後、FC 療法以外の抗悪性腫瘍剤との併用が臨床現場から要望されることが予想される。そのため、本一変申請では併用療法を FC 療法に限定せず、「通常、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、」及び「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。」と設定した。なお、投与回数については、最新の海外 CLL 治療のガイドラインで推奨されている抗悪性腫瘍剤と本薬の併用療法においても、ほとんどの治療で本薬の投与回数が 6 回であったため、「最大投与回数は 6 回とする。」と設定した。

なお、平成 30 年 4 月 24 日付薬生薬審発 0424 第 1 号、薬生安発 0424 第 1 号「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」に基づき、本一変申請に合わせて「ヴェゲナ肉芽腫症」を「多発血管炎性肉芽腫症」に変更した。

一変承認申請後、審査の結果を踏まえて再検討した結果、疾患の対象を明確化するため、下記の通り、用法・用量の記載に「成人には、」を追記し、表現を整備した。

【用法・用量】
＜CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合＞
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、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。

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定理由

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

（____部：変更・追加）

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。	警告の項 1. 現行のとおり
2. 本剤の投与開始後 30 分～2 時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後 24 時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL 以上）など腫瘍量の多い患者 (2) 脾腫を伴う患者 (3) 心機能、肺機能障害を有する患者	2. 現行のとおり
3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 Al-P 血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清	3. 記載整備 平成 29 年 3 月 14 日付事務連絡「「使用上の注意」における「急性腎障害」の用語について」に基づき、「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更した。

使用上の注意（案）	設定根拠
中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。	
4. B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。	4. 現行のとおり
5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。	5. 現行のとおり
6. ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリンインジウム（^{111}In）静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの添付文書についても熟読すること。	6. 現行のとおり
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者	禁忌の項 現行のとおり
<効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。	効能・効果に関連する使用上の注意の項 1. 現行のとおり
2. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。	2. 記載追加 慢性リンパ性白血病に対する投与の際にCD20抗原陽性を確認する必要があるため記載を追記した。
3. 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。	3. 記載整備 平成30年4月24日付薬生薬審発0424第1号、薬生安発0424第1号「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」に基

使用上の注意（案）	設定根拠
	づき、「ヴェゲナ肉芽腫症」を「多発血管炎性肉芽腫症」に変更した。
4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。	4. 現行のとおり
5. 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。	5. 現行のとおり
<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction（発熱、悪寒、頭痛等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。	用法・用量に関連する使用上の注意の項 1. 現行のとおり
2. 初回投与時は、最初の 30 分は 50 mg／時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を 30 分毎に 50 mg／時ずつ上げて、最大 400 mg／時まで速度を上げることができる。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg／時まで上げて開始し、その後 30 分毎に 100 mg／時ずつ上げて、最大 400 mg／時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。	2. 現行のとおり
3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及び ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25 mg／時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100 mg／時、その後は最大 200 mg／時までを目安とすること。また、2 回目以降の注入開始速	3. 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg／時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照）。	
4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。	4. 現行のとおり
5. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	5. 現行のとおり
6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。	6. 現行のとおり
7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。	7. 現行のとおり
8. ABO 血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。 投与時期については、下記を目安とする。 ・ ABO 血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術 2 週間前及び 1 日前に 2 回点滴静注する。 ・ ABO 血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術 2 週間以上前に 1 回点滴静注する。1 回投与で抗体価又は B 細胞数の減少が不十分な場合には、さらに 1 回追加投与する。	8. 現行のとおり
9. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【臨床成績】の項参照）。	9. 現行のとおり
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	使用上の注意の項 慎重投与の項

使用上の注意（案）	設定根拠
(1) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者［免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs 抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs 抗体が陰性の急性 B 型肝炎を発症した例が報告されている。］	(1) 現行のとおり
(2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］	(2) 現行のとおり
(3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照)。］	(3) 現行のとおり
(4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者［好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照)。］	(4) 現行のとおり
(5) 降圧剤による治療中の患者［本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。］	(5) 現行のとおり
(6) 薬物過敏症の既往歴のある患者	(6) 現行のとおり
(7) アレルギー素因のある患者	(7) 現行のとおり
2. 重要な基本的注意	重要な基本的注意の項
(1) 本剤の初回投与中又は投与開始後 24 時間以内に多くあらわれる infusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約 90%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。	(1) 現行のとおり
(2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	(2) 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
(3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。	(3) 現行のとおり
(4) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）で、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。	(4) 現行のとおり
(5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。	(5) 現行のとおり
(6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。	(6) 現行のとおり
(7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSE の潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投	(7) 現行のとおり

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

(8) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等[2)3)]）を熟読すること。

(9) 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合、本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。</td><td>(8) 現行のとおり

(9) 現行のとおり</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td><td>本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr><tr><td>不活化ワクチン</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td><td>Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</td></tr><tr><td>免疫抑制作用を有する薬剤
免疫抑制剤
副腎皮質ホルモン剤等</td><td>発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。</td><td>過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。</td></tr></table></td><td>相互作用の項
現行のとおり</td></tr>
<tr><td>4. 副作用
(1) 副作用の概要
1) 国内臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）
安全性評価症例157例中、副作用は93.6%に認められ、主な副作用は発熱（64.3%）、悪寒（34.4%）、そう痒（21.7%）、頭痛（21.0%）、ほ</td><td>副作用の項
(1) 副作用の概要
1) 現行のとおり</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
てり（20.4%）、血圧上昇（17.8%）、頻脈（17.2%）、多汗（15.9%）、発疹（14.0%）等であった。臨床検査値異常は白血球減少（47.8%、2,000/μL 未満の白血球減少 12.1%）、好中球減少（45.9%、1,000/μL 未満の好中球減少 18.5%）、血小板減少（10.2%、5 万/μL 未満の血小板減少 1.9%）、AST（GOT）上昇（10.8%）等であった（血液障害については【臨床成績】の項参照）。	
2) 国内臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時） R-CHOP レジメン（本剤、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ロンの併用）による寛解導入療法の安全性評価症例 62 例中、副作用は 98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（100%、2,000/μL 未満の白血球減少 82.3%）、好中球減少（95.2%、1,000/μL 未満の好中球減少 90.3%）等であった。維持療法が実施された 58 例中、副作用は 86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）、倦怠感（17.2%）、口内炎（15.5%）、低体温（10.3%）、感覚鈍麻（10.3%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL 未満の白血球減少 5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL 未満の好中球減少 17.2%）等であった。	2) 現行のとおり
3) 国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫承認時） 安全性評価症例 356 例中、主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は発熱（53%）、悪寒（33%）、感染症（31%）、虚脱/倦怠感（26%）、悪心（23%）、頭痛（19%）、発疹（15%）、寝汗（15%）等であり、臨床検査値異常は白血球減少（14%、2,000/μL 未満の白血球減少 4%）、好中球減少（14%、1,000/μL 未満の好中球減少 6%）、血小板減少（12%、5 万/μL 未満の血小板減少 2%）等であった。	3) 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
4) 国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA 試験） R-CHOP レジメン（本剤、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（国内未承認）の併用）、R-CVP レジメン（本剤、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（国内未承認）の併用）又は R-FCM レジメン（本剤、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ミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法時の安全性評価症例 1,193 例において、重篤な副作用は、R-CHOP レジメン（881 例）で 16.7%、R-CVP レジメン（268 例）で 14.9%、R-FCM レジメン（44 例）で 29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった。 維持療法群の安全性評価症例 501 例において、重篤な副作用、Grade 3 以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できない Grade 2 以上の感染症は 29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった。 5) 国外臨床試験成績（CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981 試験） R-CHOP レジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例 234 例において、副作用は 97.9%に認められた。CHOP レジメン（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（国内未承認）の併用）と比較して R-CHOP レジメンで発現率が 5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった。 維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例 332 例において、副作用は維持療法群（166 例）の 73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が 5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、	4) 現行のとおり 5) 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった。	
6) 国内臨床試験成績（CD20 陽性の慢性リンパ性白血病承認時） 安全性評価症例 7 例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心（28.6%）、発熱（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、低血圧（28.6%）、低酸素症（28.6%）、斑状丘疹状皮疹（28.6%）であった。臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL 未満の白血球減少 85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL 未満の好中球減少 85.7%）、血小板数減少（85.7%）、リンパ球数減少（71.4%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等であった。	6) 項目追加 未治療の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）で認められた副作用情報を追加した。
7) 国外臨床試験成績（CD20 陽性の慢性リンパ性白血病承認時、CLL8 試験） 安全性評価症例 800 例において、Grade 3 又は 4 の副作用は FCR レジメン（本剤、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の併用）群（402 例）の 70.9%に認められた。FC レジメン（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の併用）群（398 例）と比較して FCR レジメン群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 又は 4 の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった。	7) 項目追加 未治療の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する国外臨床試験（CLL8 試験）で認められた副作用情報を追加した。
8) 国外臨床試験成績（CD20 陽性の慢性リンパ性白血病承認時、REACH 試験） 安全性評価症例 546 例において、副作用は FCR レジメン群（274 例）の 95.6%に認められた。FC レジメン群（272 例）と比較して FCR レジメン群で発現率が 3%以上高かった副作用は、悪心（38.7%）、発熱（20.1%）、悪寒（15.0%）、下痢（9.9%）、便秘（9.9%）、低血圧（7.3%）、食欲減退（7.3%）、そう痒症（5.8%）、蕁麻疹（4.4%）であった。	8) 項目追加 再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する国外臨床試験（REACH 試験）で認められた副作用情報を追加した。
9) 国内臨床試験成績（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）承認時） 安全性評価症例 54 例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）、	9) 項目番号繰り下げ

使用上の注意（案）	設定根拠
湿疹（18.5%）、発熱（16.7%）、呼吸困難（14.8%）、尿酸値上昇（14.8%）、皮脂欠乏性湿疹（11.1%）、頭痛（11.1%）、そう痒（11.1%）、口腔咽頭不快感（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP 上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）、好中球減少（16.7%、1,000/µL 未満の好中球減少 11.1%）、白血球減少（16.7%、2,000/µL 未満の白血球減少 0%）であった。	
10) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時） 安全性評価症例 20 例中、副作用は 90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）、サイトメガロウイルス血症（15.0%）、尿路感染（15.0%）、悪寒（15.0%）、血圧上昇（15.0%）等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリン M 減少（85.0%）、免疫グロブリン G 減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/µL 未満の白血球減少 15.0%）、免疫グロブリン A 減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/µL 未満の好中球減少 25.0%）等であった。	10) 項目番号繰り下げ
11) 国内臨床試験成績（ABO 血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時） 承認時までに ABO 血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。	11) 項目番号繰り下げ
(2) 重大な副作用	重大な副作用の項
1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害（頻度不明注)）：低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある（【警告】欄参照）。 バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。	1) 現行のとおり
2) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明注)）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃	2) 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。	
3) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明[注)]）: B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。	3) 現行のとおり
4) 肝機能障害、黄疸（0.1～5%未満）: AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	4) 現行のとおり
5) 皮膚粘膜症状（頻度不明[注)]）: 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	5) 現行のとおり
6) 汎血球減少（頻度不明[注)]）、白血球減少(5～10%未満)、好中球減少（10%以上）、無顆粒球症（頻度不明[注)]）、血小板減少（5%未満）: 重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から 4 週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。	6) 現行のとおり
7) 感染症（頻度不明[注)]）: 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間	7) 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
8) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明注)）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	8) 現行のとおり
9) 間質性肺炎（頻度不明注)）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	9) 現行のとおり
10) 心障害（頻度不明注)）：心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	10) 現行のとおり
11) 腎障害（頻度不明注)）：透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	11) 現行のとおり
12) 消化管穿孔・閉塞（頻度不明注)）：消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちに X 線、CT 検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。	12) 現行のとおり
13) 血圧下降（頻度不明注)）：一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	13) 現行のとおり
14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明注)）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終	14) 現行のとおり

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>了後 6 ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。　　　（頻度不明は※）
<table>
<tr><th></th><th>5%以上又は頻度不明注)</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽喉頭炎（28.7%）、鼻炎（24.7%）、口腔咽頭不快感（15.3%）、咳、呼吸障害</td><td>喘鳴、鼻出血</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧上昇（17.3%）、頻脈（11.3%）、潮紅</td><td>動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心･嘔吐（23.0%）、腹痛（11.7%）、口内炎（11.7%）、食欲不振、下痢</td><td>口内乾燥、便秘、しぶり腹</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>発熱（47.3%）、悪寒（21.7%）、発疹（20.3%）、そう痒（19.3%）、ほてり（15.3%）、関節痛、蕁麻疹、血清病※</td><td>筋肉痛、インフルエンザ様症候群</td></tr>
<tr><td>全身状態</td><td>疼痛（39.3%）、倦怠感（23.7%）、虚脱感（22.7%）、頭痛（20.7%）、多汗（11.0%）、浮腫</td><td>胸痛、体重増加、無力症</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>異常感覚、しびれ感</td><td>眩暈、不眠症</td></tr>
<tr><td>血液・凝固</td><td>貧血（27.7%）、フィブリン分解産物[FDP、D ダイマー]増加※、血小板増加※</td><td>好酸球増多</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>電解質異常</td><td>BUN 上昇、クレアチニン上昇</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇（13.3%）、AST</td><td>総ビリルビン上昇</td></tr>
</table>
</td><td>

その他の副作用の項
国内で実施した未治療の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する臨床試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）の安全性データを反映し改訂した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td>（GOT）上昇（13.0%）、Al-P 上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>CRP 上昇（23.6%）、LDH 上昇（15.0%）、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮※</td><td>皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり</td></tr>
</table>
注）：自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。［ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。］

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。］

7. 小児等への投与
(1) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、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：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］
</td><td>

高齢者への投与の項
現行のとおり

妊婦・産婦・授乳婦等への投与の項
(1) 現行のとおり

(2) 現行のとおり

小児等への投与の項
(1) 記載追加及び記載整備
CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験（IDEC-C2B8-CL1 試験）及び国外臨床試験（CLL8 試験、REACH 試験）では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の症例が登録されなかったため、追記した。
また、平成 30 年 4 月 24 日付薬生薬審発 0424 第 1 号、薬生安発 0424 第 1 号「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」に基づき、「ヴェゲナ肉芽腫症」を「多発血管炎性肉芽腫症」に変更した。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験が少ない。］	(2) 現行のとおり
(3) 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）：低出生体重児、新生児、乳児及び 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	(3) 現行のとおり
(4) ABO 血液型不適合腎移植・肝移植：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験が少ない。］	(4) 現行のとおり
8. 適用上の注意	適用上の注意の項
調製時：	
(1) 希釈液として生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。	(1) 現行のとおり
(2) 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。	(2) 現行のとおり
(3) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。	(3) 現行のとおり
投与時：	
(1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。	(1) 現行のとおり
(2) 他剤との混注はしないこと。	(2) 現行のとおり
(3) タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。	(3) 現行のとおり
9. その他の注意	その他の注意の項
(1) 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある（【臨床成績】の項参照）。	(1) 現行のとおり
(2) 海外において、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者に投与した場合、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある。[4]	(2) 現行のとおり

1.8.3 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab Chimeric Anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose Treatment regimen. J. Clin. Oncol. 1998: 16(8); 2825-2833.
4) Tobinai K. Monoclonal antibody therapy for B-cell lymphoma: Clinical trials of an anti-CD20 monoclonal antibody for B-cell lymphoma in Japan. Int. J. Hematol. 2002; 76: 411-419.
5) 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.
6) 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.
7) 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.
8) 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.
9) 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.
10) Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol. 2003; 21(9): 1746-1751.
11) 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]
12) 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.

＊＊２０●●年●月改訂（第●版）
＊２０１８年６月改訂

生物由来製品
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：
凍結を避け冷所（2～8℃）に保存
使用期限：
瓶ラベル及び外箱に表示の使用期限内に使用すること

抗CD20モノクローナル抗体

リツキサン®点滴静注 100mg
リツキサン®点滴静注 500mg
Rituxan® Intravenous Infusion

リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号	
８７４２９１	

	承認番号	100mg：23000AMX00185 500mg：23000AMX00186
＊	薬価収載	2018 年 6 月
	販売開始	2001 年 9 月
＊＊	効能追加	20●●年●月

＊＊【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれる infusion reactionのうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
   (1) 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL 以上）など腫瘍量の多い患者
   (2) 脾腫を伴う患者
   (3) 心機能、肺機能障害を有する患者
3. ＊＊ 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 Al-P 血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。
4. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
5. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。
6. ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セットの添付文書についても熟読すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

【組成・性状】

		販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（１瓶中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ(遺伝子組換え)†	100mg	500mg
	添加物	ポリソルベート 80 塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム水和物 無水クエン酸 pH 調整剤	7mg 90mg 71.4mg 1.4mg 適量	35mg 450mg 357mg 7mg 適量
性状			無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH			6.5 ± 0.3	
浸透圧比			約 1（生理食塩液に対して）	

† 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

＊＊【効能・効果】

1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
2. ＊＊ CD20陽性の慢性リンパ性白血病
3. 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
4. ＊＊ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
5. 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）
6. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
7. 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
8. 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

※CD : cluster of differentiation

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. ＊＊ CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
3. ＊＊ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
4. 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。
5. 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

＊＊【用法・用量】

＊＊1. ＜CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合＞
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375

mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。
＜CD20陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合＞
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²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。
＜免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
＜多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合＞
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。
＜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）に用いる場合＞
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。
＜ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合＞
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
＜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に用いる場合＞
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reaction（発熱、悪寒、頭痛等）を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
2. 初回投与時は、最初の30分は50mg／時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30分毎に50mg／時ずつ上げて、最大400mg／時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg／時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg／時ずつ上げて、最大400mg／時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及びABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg／時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg／時、その後は最大200mg／時までを目安とすること。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg／時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照）。
4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
5. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
8. ABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。
   - ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。
   - ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。
9. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【臨床成績】の項参照）。

**【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者［免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。］
(2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］
(3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］
(4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者［好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］
(5) 降圧剤による治療中の患者［本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。］
(6) 薬物過敏症の既往歴のある患者
(7) アレルギー素因のある患者

2．重要な基本的注意

(1) 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、**通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、**異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
(2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。
(3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
(4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。
(5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
(6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
(7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしな

がら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

(8) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人)）」等[2),3)]）を熟読すること。

(9) 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合、本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

**4．副作用

**(1) 副作用の概要

1) 国内臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）

安全性評価症例157例中、副作用は93.6%に認められ、主な副作用は発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)、頭痛(21.0%)、ほてり(20.4%)、血圧上昇(17.8%)、頻脈(17.2%)、多汗(15.9%)、発疹(14.0%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(47.8%、2,000/μL未満の白血球減少12.1%）、好中球減少（45.9%、1,000/μL未満の好中球減少18.5%）、血小板減少（10.2%、5万/μL未満の血小板減少1.9%）、AST (GOT)上昇（10.8%）等であった（血液障害については【臨床成績】の項参照）。

2) 国内臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時）

R-CHOPレジメン（本剤、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ロンの併用）による寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球減少（95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%）等であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）、倦怠感（17.2%）、口内炎（15.5%）、低体温（10.3%）、感覚鈍麻（10.3%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）等であった。

3) 国外臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）

安全性評価症例356例中、主な有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）は発熱（53%）、悪寒（33%）、感染症（31%）、虚脱/倦怠感（26%）、悪心（23%）、頭痛（19%）、発疹（15%）、寝汗（15%）等であり、臨床検査値異常は白血球減少（14%、2,000/μL未満の白血球減少4%）、好中球減少（14%、1,000/μL未満の好中球減少6%）、血小板減少（12%、5万/μL未満の血小板減少2%）等であった。

4) 国外臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA試験）

R-CHOPレジメン（本剤、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（国内未承認）の併用)、R-CVPレジメン（本剤、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（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（本剤、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ミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症は29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった。

5) 国外臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981試験）

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメン（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（国内未承認）の併用）と比較してR-CHOPレジメンで発現率が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった。

**6) 国内臨床試験成績（CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時）

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心（28.6%）、発熱（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、低血圧（28.6%）、低酸素症（28.6%）、斑状丘疹状皮疹（28.6%）であった。臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%）、血小板数減少（85.7%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等であった。

**7) 国外臨床試験成績（CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時、CLL8試験）

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン（本剤、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の併用）群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン（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の併用）群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現率が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった。

**8) 国外臨床試験成績（CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時、REACH試験）

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群（274例）の95.6%に認められた。FCレジメン群（272例）と比較してFCRレジメン群で発現率が3%以上高かった副作用は、悪心（38.7%）、発熱（20.1%）、悪寒（15.0%）、下痢（9.9%）、便秘（9.9%）、低血圧（7.3%）、食欲減退（7.3%）、そう痒症（5.8%）、

蕁麻疹（4.4%）であった。

9) 国内臨床試験成績（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）承認時）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）、湿疹（18.5%）、発熱（16.7%）、呼吸困難（14.8%）、尿酸値上昇（14.8%）、皮脂欠乏性湿疹（11.1%）、頭痛（11.1%）、そう痒（11.1%）、口腔咽頭不快感（11.1%）等であり、臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT（GPT）上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）、好中球減少（16.7%、1,000/μL未満の好中球減少11.1%）、白血球減少（16.7%、2,000/μL未満の白血球減少0%）であった。

10) 国内臨床試験成績（ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）、サイトメガロウイルス血症（15.0%）、尿路感染（15.0%）、悪寒（15.0%）、血圧上昇（15.0%）等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%）、免疫グロブリンA減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）等であった。

11) 国内臨床試験成績（ABO血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時）

承認時までにABO血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。

（2）重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害（頻度不明[注]）：**低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等**がinfusion reactionの症状としてあらわれることがある（【警告】欄参照）。

バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

2) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明[注]）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

3) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明[注]）：B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

4) 肝機能障害、黄疸（0.1～5%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 皮膚粘膜症状（頻度不明[注]）：**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等**があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 汎血球減少（頻度不明[注]）、**白血球減少**（5～10%未満）、**好中球減少**（10%以上）、**無顆粒球症**（頻度不明[注]）、**血小板減少**（5%未満）：重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。

7) 感染症（頻度不明[注]）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明[注]）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 間質性肺炎（頻度不明[注]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 心障害（頻度不明[注]）：心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 腎障害（頻度不明[注]）：透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) 消化管穿孔・閉塞（頻度不明[注]）：消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。

13) 血圧下降（頻度不明[注]）：一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明[注]）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

** **（3）その他の副作用**

以下の副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（頻度不明は※）

		5%以上又は頻度不明[注]	5%未満
**	呼吸器	咽喉頭炎（28.7%）、鼻炎（24.7%）、口腔咽頭不快感（15.3%）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血
**	循環器	血圧上昇（17.3%）、頻脈（11.3%）、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈
**	消化器	悪心・嘔吐（23.0%）、腹痛（11.7%）、口内炎（11.7%）、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹
**	過敏症	発熱（47.3%）、悪寒（21.7%）、発疹（20.3%）、そう痒（19.3%）、ほてり（15.3%）、関節痛、蕁麻疹、血清病※	筋肉痛、インフルエンザ様症候群
**	全身状態	疼痛（39.3%）、倦怠感（23.7%）、虚脱感（22.7%）、頭痛（20.7%）、多汗（11.0%）、浮腫	胸痛、体重増加、無力症
	精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症

**	血液・凝固	貧血（27.7%）、フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加※、血小板増加※	好酸球増多
	腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇
**	肝臓	ALT（GPT）上昇（13.3%）、AST（GOT）上昇（13.0%）、Al-P上昇	総ビリルビン上昇
**	その他	CRP上昇（23.6%）、LDH上昇（15.0%）、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮※	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり

注）：自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。［ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。］

（2）授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。］

**7．小児等への投与

**（1）CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20陽性の慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、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：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

（2）免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験が少ない。］

（3）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）：低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

（4）ABO血液型不適合腎移植・肝移植：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験が少ない。］

8．適用上の注意

調製時：

（1）希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

（2）抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

（3）希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

投与時：

（1）本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。

（2）他剤との混注はしないこと。

（3）タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

9．その他の注意

（1）本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある（【臨床成績】の項参照）。

（2）海外において、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者に投与した場合、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある。[4]

**【薬物動態】

(1)血中動態＜CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者の成績＞[5]

国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、及び化学療法との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg･hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118,237 ±53,412

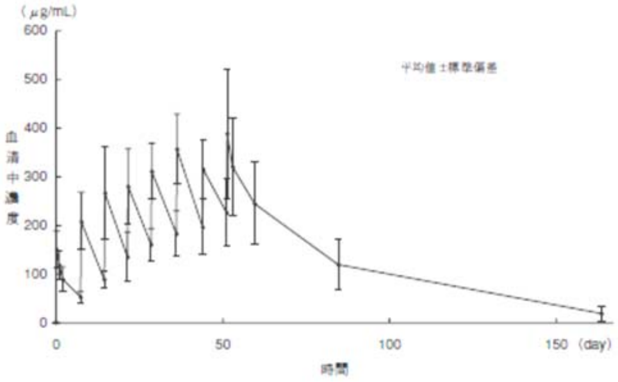
Mean±SD（n=8）

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg･hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502,147 ±174,273

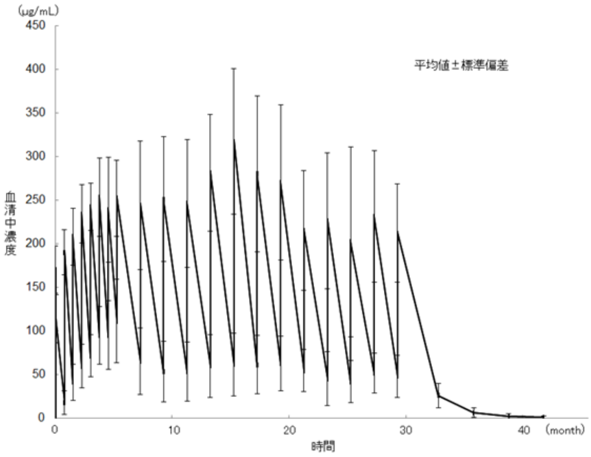
Mean±SD（n=15）

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg･hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3,370,000 ±714,000

Mean±SD（n=12）



図．週1回8回反復投与時の血清中濃度（n＝15）



図．化学療法併用後維持療法の血清中濃度（n＝12）

(2)腫瘍への移行＜外国人における成績（参考）＞[6]

国外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m^{2}を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7症例中6症例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例（$T_{1/2}$：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった。

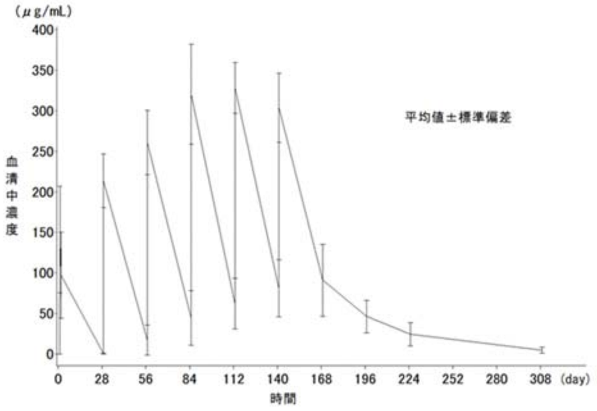
**(3)血中動態＜慢性リンパ性白血病患者の成績＞[7]

国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメンとの併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m^2、第2サイクル以降は本剤500mg/m^{2}を、28日毎に

6 サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2×1 回 500mg/m^2×5 回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804,000 ±155,000

Mean±SD（n=5）



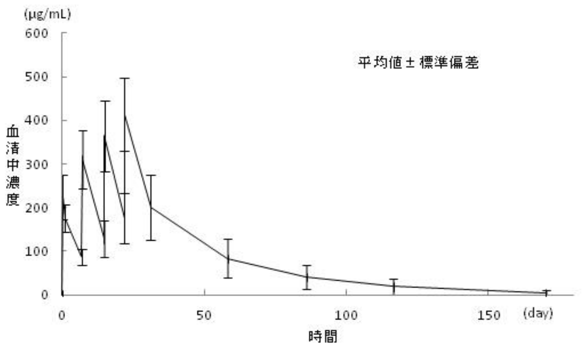
図．FC レジメンと併用投与時の血清中濃度（n＝5）

(4) 血中動態＜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）患者の成績＞ [8]

国内の臨床試験において、18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の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）の患者に、本剤 375mg/m^2（最大量 500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2 （500mg/回） ×4 週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366,000 ±110,000

Mean±SD（n=22）



図．週 1 回 4 回反復投与時の血清中濃度（n＝23）

(5) 血中動態＜ABO 血液型不適合腎移植患者の成績＞ [9]

国内の ABO 血液型不適合腎移植患者に、375mg/m^2 を移植術の 14 日前及び 1 日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量 (mg/ m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2 回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178,000 ±38,500

Mean±SD　(n=15)

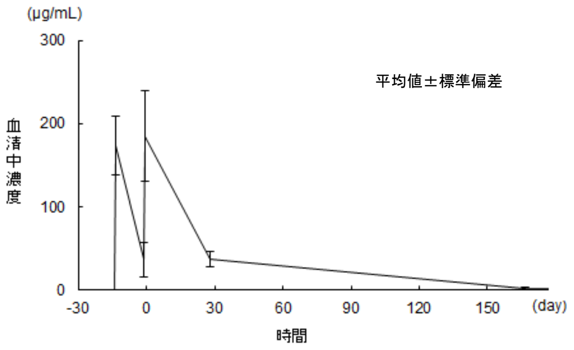


図. 移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n＝16）

**【臨床成績】

(1) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 [10) 11)]

国内で実施された、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験と、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に本剤1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験での有効性及び安全性（血液障害のみを示す）は以下のとおりであった。

1）有効性

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS 中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61%（47～73%）	245 日（189～337 日）
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46%（19～75%）	111日（50～146 日）
中・高悪性度リンパ腫※	57	7	14	37%（24～51%）	54 日（35～111 日）

protocol compatible 解析　　奏効率：部分寛解以上
PFS（progression-free survival：無増悪生存期間）
※：マントル細胞リンパ腫 5 例を含む。

2）安全性（血液障害）

副作用名	発現頻度	最低値（/μL）中央値（範囲）	最低値までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	47.8%	2,700（900～3,900）	14 日（1～266 日）	7 日（1～125 日）
好中球減少	45.9%	1,260（10～1,980）	32.5 日（1～266 日）	10 日（1～154 日）
血小板減少	10.2%	6.9 万（2 万～9.9 万）	2.5 日（0～201 日）	6 日（2～42 日）
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少	11.5%	9.95※（9.0～10.9）	20 日（1～178 日）	7 日（2～63 日）

※：「ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ減少」での単位は（g/dL）　（n＝157）

(2) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する再投与時の有効性と安全性 [11) 12)]

国内で実施された、CD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった。

1）有効性

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS 中央値 95%信頼区間
再投与症例※	13	0	5	38%（14～68%）	152 日（124～230 日）

※：低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫　　奏効率：部分寛解以上

また、国内で実施された、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験における再投与症例（適格症例）2 例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった。

2）安全性

国内で実施されたCD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において再投与された19例中、主な副作用は発熱（47.4%）、そう痒（36.8%）、血圧上昇（31.6%）、発疹（21.1%）、悪寒（10.5%）、頻脈（10.5%）等であった。臨床検査値異常は白血球減少（68.4%、2,000/μL未満の白血球減少15.8%）、好中球減少（68.4%、

1,000/μL未満の好中球減少15.8%）等であった。

(3)　CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

＜国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）における成績＞[11)]

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m^{2}を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった。寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率（95%信頼区間）は95.2%（86.5、99.0%）であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率（95%信頼区間）は69.8%（55.9、80.0%）であった。

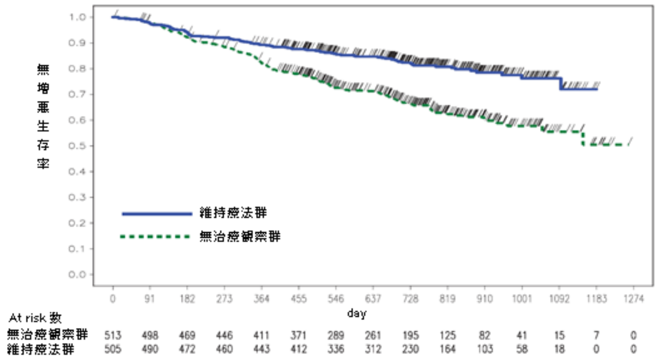
＜国外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）における成績＞[13)]

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m^{2}を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった。881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9、94.5%）、84.7%（79.8、88.8%）、75.0%（59.7、86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

治験責任医師判定によるPFS（2009年1月14日データカットオフ）

	維持療法群 （n=505）	無治療観察群 （n=513）
中央値（ヵ月） （95%信頼区間）	NE （NE、NE）	NE （34.5、NE）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.50 （0.39、0.64）	
p値 （log-rank検定）	p＜0.0001	

intent to treat解析
NE（not estimable:評価不能）



図．PFS の Kaplan-Meier 曲線（2009 年 1 月 14 日データカットオフ）

＜国外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）における成績＞[14)]

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であり、231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9、79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2、91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003、カイ二乗検定）。

＊＊(4) CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

＜国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）における成績＞[15)]

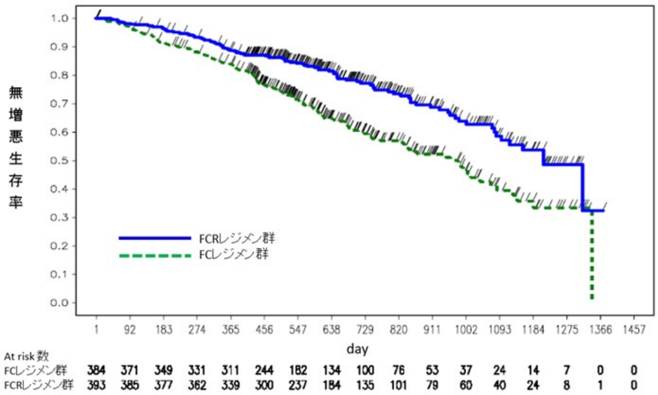
未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメンを実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった。

＜国外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）における成績＞[16)]

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

	FCレジメン群 （n=407）	FCRレジメン群 （n=403）
中央値（日） （95%信頼区間）	981 （835、1,069）	1,212 （1,098、NE）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.56 （0.43、0.72）	
p値（log-rank検定） （有意水準両側0.016）	p＜0.0001	

intent to treat解析
NE（not estimable:評価不能）



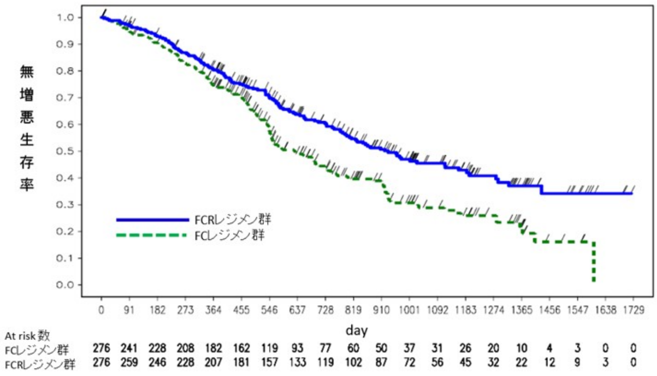
図．PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）

＜国外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）における成績＞[17)]

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

	FCレジメン群 （n=276）	FCRレジメン群 （n=276）
中央値（日） （95%信頼区間）	627 （550、731）	932 （792、1,161）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.65 （0.51、0.82）	
p値（log-rank検定） （有意水準両側0.045）	p=0.0002	

intent to treat解析



図．PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）

＊＊(5)　多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎[18)]

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤※と本剤375mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤※とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった。

※：静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body/日）を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン（1mg/kg/日、国内未承認）を連日投与し、寛解例においては適宜減量するこ

とと設定された。

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2 群間の有効率の差 （リツキシマブ群－シクロホスファミド群）
完全寛解率※ (95%信頼区間)	64% （54%、73%）	53% （43%、63%）	11%※※ （-3%、24%）

※:治療開始から 6 ヵ月後の BVAS/WG スコアが 0 となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

※※: 下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており（-3% ＞-20%）、非劣性が示された。

(6) 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）[19]

国内で実施された、18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の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）の患者に、本剤 1 回量 375mg/m^2（最大量 500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を 1 週間間隔で 4 回投与※した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった。

※:本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の 1 時間は 25mg/時とし、次の 1 時間は 100mg/時、その後は最大 200mg/時として投与した。また、2 回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。

	リツキシマブ群 （21 例）	プラセボ群 （21 例）
無再発期間※ （95%信頼区間）	234日 （170 日、358 日）	100日 （76 日、156 日）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.1917 （0.0728、0.5043）	
p値 （log-rank 検定）	p=0.00015	

intent to treat解析

※:登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

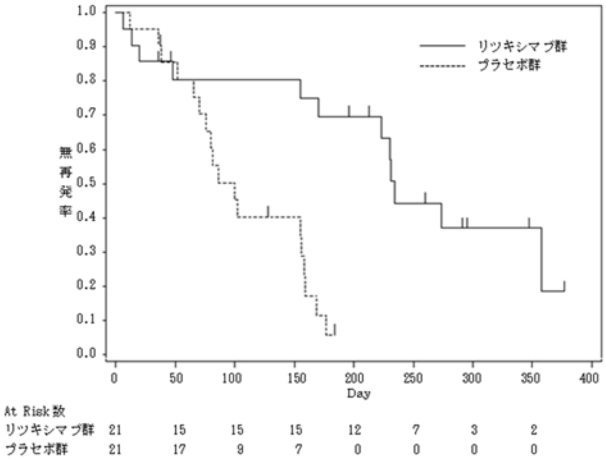


図. 無再発期間（リツキシマブ群 21 例、プラセボ群 21 例）

(7) ABO 血液型不適合腎移植[20]

国内の臨床試験において、ABO 血液型不適合腎移植前の脱感作療法※で、本剤 1 回量 375mg/m^2 を移植術 14 日前及び 1 日前に投与した後に移植が行われた適格症例 17 例の有効性は以下のとおりであった。

※:移植 28 日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与。移植 1 日前からシクロスポリンまたは移植 2 日前からタクロリムスを投与した。血漿交換を移植前に最大 4 回実施した。

例数	移植 4 週後の抗 A 抗 B 抗体関連型拒絶反応無発現率※ （95%信頼区間）	移植 48 週後の腎生着率 （95%信頼区間）	移植 48 週後の生存率 （95%信頼区間）
17	100% （80.5%、100%）	100% （80.5%、100%）	100% （80.5%、100%）

per protocol set 解析

※: 抗 A 抗 B 血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検による Banff 分類 2007 の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗 A 抗 B 抗体関連型拒絶反応発現とした。

(8) ABO 血液型不適合肝移植[21]

国内の ABO 血液型不適合肝移植成人患者 33 例において、移植前に本剤 375mg/m^2、500mg/回、300mg/回又は 100mg/回を、1 回又は 2 回投与した 1 年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は 91%、1 年時点の生存率は 82%であった。また、国内の ABO 血液型不適合肝移植小児患者 4 例では、移植前に本剤 375mg/m^2 を 1 回又は 100mg/m^2 を 2 回投与し、観察期間※における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ 100%であった。

※:観察期間の中央値 477.5 日（範囲：283～617 日）

****(9) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎、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）及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する再投与**

再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られている。

****(10) ヒト抗キメラ抗体の生成**

1）日本人の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績[10) 11) 12) 22)]

国内の臨床第 I 相試験及び第 II 相試験において測定された 140 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 4 例に検出された。

2）外国人の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）[23]

国外臨床試験において測定された 356 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 4 例に検出された。

****3）日本人の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績**[15]

国内の臨床第 II 相試験で本剤が投与された 7 例に、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

4）日本人の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）患者における成績[19]

国内臨床試験で本剤が投与された 54 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 7 例に検出された。

5）ABO 血液型不適合腎移植患者における成績[20]

国内臨床試験で本剤が投与された 20 例に、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

【薬効薬理】[24) 25)]

(1) CD20 抗原

ヒトCD20 抗原は、Pro-B 細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化した B リンパ球に発現している分化抗原（リンタンパク質）であり、Bリンパ球以外の細胞には発現していない。

(2) 薬理作用

1）*in vitro* CD20 抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20 抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型 CD20 モノクローナル抗体）は、既存の抗 CD20 抗体である B1 のヒト CD20 抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50}（50%阻害濃度）値は B1、Leu16（抗ヒト CD20 抗体）の 1/2～1/3 と、ヒト CD20 抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス－ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた。

2）*in vitro* B リンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血 B リンパ球やヒト低悪性度 B リンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった。

3）*in vivo* B リンパ球傷害作用

カニクイザルに週 1 回 4 週間及び 4 日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中の B リンパ球は著明に減少した。なお、T リンパ球には変化を認めなかった。

4）ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

(3) 作用機序

1）補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity, CDC）

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mL の濃度で SB 細胞（ヒト由来

CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。
また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった。

2）**抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用**（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC）
本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab（Genetical Recombination）（JAN）

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス－ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

分子量：144,510 Da　(daltons)

【承認条件】

(1)　医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)　CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

(3)　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）
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(4)　ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包　装】

リツキサン点滴静注100mg：10mL瓶×1
リツキサン点滴静注500mg：50mL瓶×1

**【主要文献】

1）日本小児腎臓病学会編　小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児））
4）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. **88**：239 (2009)
5）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
6）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（社内資料）
**7）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
8）「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）におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
9）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
10）Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. **13**：928（2002）
11）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験の概要」（社内資料）
12）Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. **73**：213（2001）
13）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
14）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）
**15）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
**16）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」（社内資料）
**17）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」（社内資料）
18）Stone J, et al.：N. Engl. J. Med. **363**：221（2010）
19）「IDEC-C2B8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）国内臨床試験の概要」（社内資料）
20）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（社内資料）
21）江川ら.：移植.**50**：62（2015）
22）Tobinai K, et al.：Ann. Oncol.　９：527（1998）
23）米国添付文書 2001
24）Reff ME, et al.：Blood **83**：435（1994）
25）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（社内資料）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

全薬工業株式会社　医薬情報部　営業学術課
〒112-8650　東京都文京区大塚　5-6-15
TEL　03-3946-1119
FAX　03-3946-1103

【製造販売元】

ZENYAKU
全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

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

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

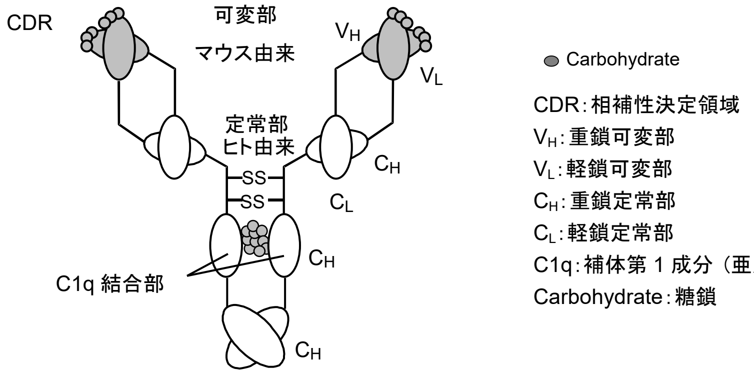
全薬工業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	ヒトーマウスモノクローナル IDEC-C2B8　κ 鎖とジスルフィド結合で結ばれた免疫グロブリン G1（抗ヒト CD20 抗原ヒトーマウスモノクローナル IDEC-C2B8　γ1 鎖、二量体）〔リツキシマブ（遺伝子組換え）〕（CAS 登録番号：174722-31-7）
構造式	分子式：C_{6426} H_{9900} N_{1700} O_{2008} S_{44} 分子量：144,510 daltons (1,328 アミノ酸残基) 
効能・効果	1.　CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2.　免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 3.　ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 4.　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） 5.　慢性特発性血小板減少性紫斑病 6.　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 7.　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
用法・用量	1.　<CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。 維持療法に用いる場合、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。 <免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合> 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 <ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 <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）

<table>
<tr><td></td><td>に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。
<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
<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に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。
2.　本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 10 倍に希釈調製し使用する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>生物由来製品、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：リツキシマブ（遺伝子組換え）
製剤：リツキサン点滴静注 100 mg、リツキサン点滴静注 500 mg</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>
<table>
<tr><td>急　性</td><td>LD50（mg/kg）</td><td>経口</td><td>皮下</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td></td><td>サル♂♀</td><td>———</td><td>———</td><td>> 100</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td>亜急性</td><td>動物種</td><td>投与期間（週）</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>サル♂♀</td><td>4
（週 1 回
4 回投与）</td><td>静脈内</td><td>0.25, 2.1, 16.8</td><td>> 16.8</td><td>リンパ球数減少</td></tr>
<tr><td></td><td>サル♂♀</td><td>4, 8
（週 1 回
4, 8 回投与）</td><td>静脈内</td><td>20</td><td>> 20</td><td>B リンパ球数減少
リンパろ胞萎縮
白脾髄萎縮</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
本薬単剤投与
<table>
<tr><td>副作用発現率　147/157=93.6%</td><td></td><td>臨床検査値異常発現率　124/157=79.0%</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数／評価例数（発現率）</td><td>臨床検査値異常</td><td>例数／評価例数（発現率）</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>101/157（64.3%）</td><td>白血球減少</td><td>75/157（47.8%、12.1%*）</td></tr>
<tr><td>悪寒</td><td>54/157（34.4%）</td><td>好中球減少</td><td>72/157（45.9%、18.5%*）</td></tr>
<tr><td>そう痒</td><td>34/157（21.7%）</td><td>ヘモグロビン減少</td><td>18/157（11.5%）</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>33/157（21.0%）</td><td>血小板減少</td><td>16/157（10.2%、 1.9%*）</td></tr>
<tr><td>ほてり</td><td>32/157（20.4%）</td><td>AST（GOT）上昇</td><td>17/157（10.8%）</td></tr>
<tr><td>血圧上昇</td><td>28/157（17.8%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>頻脈</td><td>27/157（17.2%）</td><td></td><td></td></tr>
</table>
*印は grade 3 以上の発現率

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
化学療法（CHOP 療法）との併用
<table>
<tr><td>副作用発現率　61/62 = 98.4%</td><td></td><td>臨床検査値異常発現率　62/62 =100%</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数／評価例数（発現率）</td><td>臨床検査値異常</td><td>例数／評価例数（発現率）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

鼻咽頭炎等の感染症	30/62（48.4%）	白血球減少	62/62（100%、82.3%*）
悪心	29/62（46.8%）	好中球減少	59/62（95.2%、90.3%*）
倦怠感	27/62（43.5%）	*印は grade 3 以上の発現率	
食欲減退	25/62（40.3%）		
口内炎	23/62（37.1%）		
味覚異常	22/62（35.5%）		
発熱	20/62（32.3%）		
口腔咽頭不快感	17/62（27.4%）		
嘔吐	16/62（25.8%）		

CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
本薬維持療法（国内試験）

副作用発現率　50/58 = 86.2%　　臨床検査値異常発現率　58/58 =100%

副作用の種類	例数／評価例数(発現率)	臨床検査値異常	例数／評価例数（発現率）
鼻咽頭炎等の感染症	40/58（69.0%）	白血球減少	37/58（63.8%、 5.2% *）
倦怠感	10/58（17.2%）	好中球減少	34/58（58.6%、17.2%*）
口内炎	9/58（15.5%）	*印は grade 3 以上の発現率	
低体温	6/58（10.3%）		
感覚鈍麻	6/58（10.3%）		

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）

副作用発現率　54/54=100%　　臨床検査値異常発現率　45/54=83.3%

副作用の種類	例数／評価例数(発現率)	臨床検査値異常	例数／評価例数(発現率)
感染症	49/54（90.7%）	CRP 上昇	22/54（40.7%）
結膜炎	12/54（22.2%）	ALT 上昇	14/54（25.9%、3.7%*）
血圧上昇	12/54（22.2%）	好酸球増多	11/54（20.4%）
湿疹	10/54（18.5%）	好中球減少	9/54（16.7%、11.1%*）
発熱	9/54（16.7%）	白血球減少	9/54（16.7%）
呼吸困難	8/54（14.8%）	*印は grade 3 以上の発現率	
尿酸値上昇	8/54（14.8%）		
皮脂欠乏性湿疹	6/54（11.1%）		
頭痛	6/54（11.1%）		
そう痒	6/54（11.1%）		
口腔咽頭不快感	6/54（11.1%）		

ABO 血液型不適合腎移植

副作用発現率　18/20 = 90.0%　　臨床検査値異常発現率　20/20 =100%

副作用の種類	例数／評価例数(発現率)	臨床検査値異常	例数／評価例数（発現率）
発熱	8/20（40.0%）	IgM 減少	17/20（85.0%）
CMV 感染	5/20（25.0%）	IgG 減少	17/20（85.0%）
CMV 血症	3/20（15.0%）	白血球減少	12/20（60.0%、15%*）
尿路感染	3/20（15.0%）	IgA 減少	11/20（55.0%）
悪寒	3/20（15.0%）	好中球減少	8/20（40.0%、25%*）
血圧上昇	3/20（15.0%）	*印は grade 3 以上の発現率	
嘔吐	2/20（10.0%）		
倦怠感	2/20（10.0%）		

	鼻咽頭炎	2/20（10.0%）		
	帯状疱疹	2/20（10.0%）		
	口腔咽頭不快感	2/20（10.0%）		
	上気道の炎症	2/20（10.0%）		
	ABO 血液型不適合肝移植			
	副作用発現率　19/37 = 51.4%		臨床検査値異常発現率　不明	
	副作用の種類	例数／評価例数（発現率）	臨床検査値異常	例数／評価例数（発現率）
	CMV 抗原血症陽性	11/37（29.7%）	血小板減少	3/37（8.1%、2.7%*）
	発熱	6/37（16.2%）	総ビリルビン上昇	1/37（2.7%、2.7%*）
	細菌感染症	6/37（16.2%）	白血球減少	1/37（2.7%）
	ほてり	3/37（8.1%）	血清クレアチニン上昇	1/37（2.7%）
	全身倦怠感(虚脱感, 無力感)	3/37（8.1%）	好中球減少	1/37（2.7%）
	血小板減少	3/37（8.1%）	BUN 上昇	1/37（2.7%）
	ウイルス感染症	3/37（8.1%）	CRP 上昇	1/37（2.7%）
	貧血	2/37（5.4%）	*印は grade 3 以上の発現率	
	悪寒	2/37（5.4%）		
会　社	全薬工業株式会社　　製剤：輸入			

（追加）

化学名・別名	
構造式	
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> 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　性	
副作用	CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 副作用発現率　7/7 = 100%　　臨床検査値異常発現率　7/7 =100% 副作用の種類 例数／評価例数（発現率） 悪心 2/7（28.6%） 発熱 2/7（28.6%） 鼻咽頭炎 2/7（28.6%） 低血圧 2/7（28.6%） 低酸素症 2/7（28.6%） 斑状丘疹状皮疹 2/7（28.6%） 臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 好中球数減少 6/7（85.7%、85.7%*） 白血球数減少 6/7（85.7%、85.7%*） 血小板数減少 6/7（85.7%、28.6%*） リンパ球数減少 5/7（71.4%、71.4%*） ヘモグロビン減少 5/7（71.4%、28.6%*） *印は grade 3 以上の発現率
会　社	全薬工業株式会社　　製剤：輸入

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.3　試験報告書及び関連資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	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.	F. Hoffmann La Roche社	2003年7月21日（最初の被験者のスクリーニング日）～2007年7月4日（データカットオフ日）	海外 190施設 11ヵ国	海外	－	評価資料
5.3.5.1-2	Clinical Study Report – First Annual Update, Protocol 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. 1036577 . April 2010.	F. Hoffmann La Roche社	2003年7月21日（最初の被験者のスクリーニング日）～2009年6月22日（データカットオフ日）	海外 190施設 11ヵ国	海外	－	参考資料
5.3.5.1-3	Clinical Study Report – Second Annual Update, Protocol 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. 1041350. February 2011.	F. Hoffmann La Roche社	2003年7月21日（最初の被験者のスクリーニング日）～2010年7月21日（データカットオフ日）	海外 190施設 11ヵ国	海外	－	参考資料
5.3.5.1-4	Final Clinical Study Report – Protocol 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 Leukemia. Report No. 1053895. January 2013.	F. Hoffmann La Roche社	2003年7月21日（最初の被験者のスクリーニング日）～2011年10月31日（最後の被験者の最終観察日）	海外 190施設 11ヵ国	海外	－	参考資料

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.3　試験報告書及び関連資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.1-5	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.	F. Hoffmann La Roche社	2003年7月18日（最初の被験者のスクリーニング日）～2008年7月23日（データカットオフ日）	海外 88施設 17ヵ国	海外	－	評価資料
5.3.5.1-6	CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM – 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) 21 April 2009.	Biogen Idec社	2003年7月18日（最初の被験者のスクリーニング日）～2008年7月23日（データカットオフ日）	海外 88施設 17ヵ国	海外	－	参考資料
5.3.5.1-7	Clinical Study Report – Overall Survival Update, December 2010 – Protocol 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. 1041246. December 2010.	F. Hoffmann La Roche社	2003年7月18日（最初の被験者のスクリーニング日）～2010年9月23日（データカットオフ日）	海外 88施設 17ヵ国	海外	－	参考資料
5.3.5.1-8	Final Clinical Study Report – Protocol 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 BCell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Report No. 1053896. January 2013.	F. Hoffmann La Roche社	2003年7月18日（最初の被験者のスクリーニング日）～2012年6月6日（最後の被験者の最終観察日）	海外 88施設 17ヵ国	海外	－	参考資料

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.3　試験報告書及び関連資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	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（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.	全薬工業株式会社	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察日）	日本 6施設	国内	—	評価資料
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	慢性リンパ性白血病に対するIDEC-C2B8 の臨床試験（IDEC-C2B8-CL1 試験、CLL8 試験及びREACH 試験）の事後解析 解析報告書. 2018年6月20日. 第1.0版.	全薬工業株式会社	—	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-2	CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM – 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. 20 April 2009.	Genentech社	2003年7月21日（最初の被験者のスクリーニング日）～2007年7月4日（データカットオフ日）	海外 190施設 11ヵ国	海外	—	参考資料
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report. Report No. 1090384. 11 Jan 2019.	F. Hoffmann La Roche社	Interval Covered by this Report: 18 November 2017 to 17 November 2018	—	海外	—	参考資料
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1-1	症例一覧表	全薬工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
5.3.7.2-1	有害事象一覧表	全薬工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表	全薬工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動症例一覧表	全薬工業株式会社	—	—	—	—	評価資料
5.3.7.5-1	臨床検査値変動図	全薬工業株式会社	—	—	—	—	評価資料

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-1	慢性リンパ性白血病の病因・病態と治療.	鈴宮淳司, 井上政弥, 熊野御堂慧.	日本臨牀. 2012; 70(2): 470-475.	1.5.11-2 2.5.7-3
5.4-2	Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma.	Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, et al.	World Health Organization Classification of Tumours: WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008: pp180-182.	1.5.11-3
5.4-3	Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®) - Health Professional Version.	National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ).	Available from: http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq [cited 2018 May 21]	1.5.11-4 2.5.7-1
5.4-4	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.	Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.	Blood. 2008; 111: 5446-5456.	1.5.11-5 2.5.7-2
5.4-5	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.	押味和夫.	三輪血液病学, 第3版. 東京: 文光堂; 2006: pp1475-1480.	1.5.11-6 1.8.3-1 2.5.7-4
5.4-6	慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫.	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	Available from: http://ganjoho.jp/public/cancer/CLL/index.html [cited 2018 May 21]	1.5.11-7 2.5.7-5
5.4-7	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）.	一般社団法人 日本血液学会	Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_5.html [cited 2018 May 21]	1.5.11-8 2.5.7-6 2.7.5-9
5.4-8	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」.	厚生労働省	Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167 [cited 2018 May 21]	1.5.11-9
5.4-9	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.	高松泰.	臨床腫瘍プラクティス. 2014; 10(1): 49-52.	1.5.11-10 2.5.7-22
5.4-10	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」.	厚生労働省	Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167 [cited 2018 May 21]	1.5.11-11 2.5.7-23

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-11	総務省統計局 人口推計 報道資料（平成29年4月14日）.	総務省	Available from: http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2016np/pdf/summary.pdf [cited 2018 May 21]	1.5.11-12 2.5.7-24
5.4-12	Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia.	O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al.	J Clin Oncol. 2001; 19(8): 2165-2170.	1.5.11-13 1.8.3-2 2.5.7-11 2.7.5-10
5.4-13	Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia.	Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al.	J Clin Oncol. 2005; 23(18): 4079-4088.	1.5.11-14 1.8.3-5 2.5.7-12
5.4-14	Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma.	Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al.	Cancer. 2006; 106(11): 2412-2420.	1.5.11-15 1.8.3-6 2.5.7-13
5.4-15	Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia.	Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al.	J Clin Oncol. 2005; 23(18): 4070-4078.	1.5.11-16 1.8.3-7 2.5.7-14
5.4-16	A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens.	Wierda W, O'brien S, Faderl S, et al.	Cancer. 2006; 106(2): 337-345.	1.5.11-17 1.8.3-8 2.5.7-15
5.4-17	Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial.	Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al.	Lancet. 2010; 376(9747): 1164-1174.	1.5.11-18 2.5.7-18
5.4-18	Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial.	Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al.	Blood. 2016; 127(2): 208-215.	1.5.11-19 2.5.7-28
5.4-19	Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia.	Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al.	J Clin Oncol. 2010; 28(10): 1756-1765.	1.5.11-21 2.5.7-29
5.4-20	A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus.	Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al.	Mod Rheumatol. 2007; 17(3): 191-197.	1.5.11-23 1.8.3-9 2.5.7-16
5.4-21	Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis.	Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al.	N Engl J Med. 2004; 350(25): 2572-2581.	1.5.11-24 2.5.7-17
5.4-22	Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment.	Hillmen P.	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 104-109.	1.5.11-25 2.5.7-19

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧
5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-23	Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al.	Annals of Oncology. 2015; 26(Supplement 5): v78-v84.	1.5.11-27 1.8.3-12 2.5.7-8 2.7.5-2
5.4-24	CLL Information, Age & Symptoms.	CLL Global Research Foundation.	Available from: http://cllglobal.org/cll-information/age/ [cited 2018 May 30]	1.5.11-28 2.5.7-9
5.4-25	NCCN Guidelines Version 5.2018, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.	National Comprehensive Cancer Network, Inc.	Available from: http://www.nccn.org/index.asp [cited 2018 May 30]	1.5.11-29 1.8.3-11 2.5.7-10 2.7.5-1
5.4-26	Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia:new frontline treatment strategies.	Hallek M.	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 138-150.	1.5.11-30 2.5.7-25
5.4-27	2 慢性白血病, 4 慢性リンパ性白血病と類縁疾患の治療.	押味和夫.	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.	1.5.11-31 2.5.7-26
5.4-28	3 慢性リンパ性白血病（CLL）の病態・診断・治療.	押味和夫.	血液フロンティア. 2004; 14(5): 701-712.	1.5.11-32 2.5.7-27
5.4-29	PhaseIII randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia.	Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al.	J Clin Oncol. 2009; 27(26): 4378-4384.	1.5.11-33
5.4-30	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.	Fischer K, Cramer P, Busch R, et al.	J Clin Oncol. 2012; 30(26): 3209-3216.	1.5.11-34 2.7.5-12
5.4-31	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.	Kolibaba KS, Sterchele JA, Joshi AD, et al.	Ther Adv Hematol. 2013; 4(3): 157-171.	1.5.11-35
5.4-32	Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study.	Iannitto E, Morabito F, Mancuso S, et al.	Br J Haematol. 2011; 153(3): 351-357.	1.5.11-36
5.4-33	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ーオファツムマブとアレムツズマブー.	青木定夫.	癌と化学療法. 2015; 42(5): 558-562.	1.5.11-37 2.5.7-30

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-34	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.	Lepretre S, Aurran T, Mahe B, et al.	Blood. 2012; 119(22): 5104-5110.	1.5.11-38
5.4-35	Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia.	Byrd JC, Brown JR, O'Brien S,et al.	N Engl J Med. 2014; 371(3) : 213-223.	1.5.11-39
5.4-36	The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia.	Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, et al.	Blood. 2015; 125(19): 2915-2922.	1.5.11-40
5.4-37	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.	Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F,et al.	Lancet Oncol. 2016; 17: 200-211.	1.5.11-41
5.4-38	慢性リンパ性白血病－発症進展の病態生理と最新治療－.	矢野尊啓.	臨床血液. 2017; 58(10): 1960-1972.	1.5.11-42 2.5.7-33
5.4-39	Rituximab Chimeric Anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose Treatment regimen.	McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al.	J. Clin. Oncol. 1998: 16(8); 2825-2833.	1.8.3-3
5.4-40	Monoclonal antibody therapy for B-cell lymphoma: Clinical trials of an anti-CD20 monoclonal antibody for B-cell lymphoma in Japan.	Tobinai K.	Int J Hematol. 2002; 76(5): 411-419.	1.8.3-4
5.4-41	Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network.	Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al.	J Clin Oncol. 2003; 21(9): 1746-1751.	1.8.3-10
5.4-42	Chronic lymphocytic leukemia.	Awan FT, Byrd JC.	Williams Hematology. 9th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2016. pp1527-1551.	2.5.7-7
5.4-43	National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment.	Cheson BD, Bennet JM, Grever M, et al.	Blood, 1996: 87; 4990-4997.	2.5.7-20
5.4-44	Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV.3)	European Medicines Agency	－	2.5.7-21

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-45	Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib.	Jain P, Keating M, Wierda W, et al.	Blood. 2015; 125(13): 2062-2067.	2.5.7-31
5.4-46	How I manage ibrutinib-refractory chronic lymphocytic leukemia.	Woyach JA.	Blood. 2017; 129(10): 1270-1274.	2.5.7-32
5.4-47	Chronic lymphocytic leukemia:	Greer JP, Arber DA, Glader B, et al.	Wintrobe’s Clinical Hematology, 13th edition. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014: pp1888-1928.	2.5.7-34
5.4-48	造血・リンパ組織の腫瘍, 5 慢性リンパ性白血病（CLL）と類縁疾患	日本臨床腫瘍学会編.	新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために, 改訂第4版. 東京: 南江堂; 2015: 43: pp547-550.	2.5.7-35
5.4-49	Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia.	Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al.	Leukemia. 2009; 23(10): 1779-1789.	2.7.5-3
5.4-50	Phase 1/2 study of lumiliximab combined with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia.	Byrd JC, Kipps TJ, Flinn IW, et al.	Blood. 2010; 115(3): 489-495.	2.7.5-4
5.4-51	A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia.	Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, et al.	Leuk Lymphoma. 2015; 56(10): 2826-2833.	2.7.5-5
5.4-52	再発・再燃又は治療抵抗性Indolent B細胞リンパ腫患者を対象としたIDEC-C2B8 単剤の臨床第II相試験 治験総括報告書	全薬工業株式会社	－	2.7.5-6
5.4-53	Reduced expression of CD20 antigen as a characteristic marker for chronic lymphocytic leukemia.	Almasri NM, Duque RE, Iturraspe J, et al.	Am J Hematol. 1992; 40: 259-263.	2.7.5-7
5.4-54	Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance.	Manshouri T, Do KA, Wang X, et al.	Blood. 2003; 101: 2507-2513.	2.7.5-8
5.4-55	Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group.	Fischer K, Cramer P, Busch R, et al.	J Clin Oncol. 2011; 29(26): 3559-3566.	2.7.5-11
5.4-56	First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial.	Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al.	Lancet Oncol. 2016; 17(7): 928-942.	2.7.5-13

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-57	Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study.	Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al.	Haematologica. 2018; 103(4): 698-706.	2.7.5-14
5.4-58	Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions.	Goede V, Fischer K, Busch R, et al.	N Engl J Med. 2014; 370(12): 1101-1110.	2.7.5-15
5.4-59	Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients.	Foà R, Del Giudice I, Cuneo A, et al.	Am J Hematol. 2014; 89(5): 480-486.	2.7.5-16
5.4-60	Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study.	Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al.	J Clin Oncol. 2014; 32(12): 1236-1241.	2.7.5-17
5.4-61	Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study.	Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al.	Lancet Oncol. 2016; 17(2): 200-211.	2.7.5-18
5.4-62	Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al.	Lancet Oncol. 2017; 18(3): 297-311.	2.7.5-19
5.4-63	Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study.	Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al.	Lancet Oncol. 2017; 18(2): 230-240.	2.7.5-20
5.4-64	Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.	Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al.	N Engl J Med. 2018; 378(12): 1107-1120.	2.7.5-21
5.4-65	A phase 1 study of lenalidomide and ibrutinib in combination with rituximab in relapsed and refractory CLL.	Ujjani C, Wang H, Skarbnik A, et al.	Blood Adv. 2018; 2(7): 762-768.	2.7.5-22
5.4-66	Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab is an Active, Well-Tolerated Regimen for Patients With Previously Ttreated Chronic Lymphocytic Leukemia.	Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al.	J Clin Oncol. 2006; 24(10): 1575-1581.	2.7.5-23
5.4-67	Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence.	Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al.	Cancer. 2010; 116(10): 2360-2365.	2.7.5-24

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-68	Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712).	Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al.	Blood. 2003; 101(1): 6-14.	2.7.5-25
5.4-69	Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features.	Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al.	Leuk Lymphoma. 2007; 48(12): 2412-2417.	2.7.5-26
5.4-70	Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia.	Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al.	N Engl J Med. 2014; 370(11): 997-1007.	2.7.5-27
5.4-71	Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia.	Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al.	J Clin Oncol. 2013; 31(5): 584-591.	2.7.5-28
5.4-72	Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia.	Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al.	Blood. 2007; 109(2): 405-411.	2.7.5-29
5.4-73	Rituximab Followed by Cladribine in the Treatment of Heavily Pretreated Patients with Indolent Lymphoid Malignancies.	Robak T, Smolewski P, Urbanska-Rys H, et al.	Leuk Lymphoma. 2004; 45(5): 937-944.	2.7.5-30
5.4-74	Rituximab Combined With Cladribine or With Cladribine and Cyclophosphamide in Heavily Pretreated Patients With Indolent Lymphoproliferative Disorders and Mantle Cell Lymphoma.	Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al.	Cancer. 2006; 107(7): 1542-1550.	2.7.5-31
5.4-75	Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia.	Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al.	Eur J Haematol. 2007; 79(2): 107-113.	2.7.5-32
5.4-76	Rituximab and subcutaneous cladribine in chronic lymphocytic leukemia for newly diagnosed and relapsed patients.	Bertazzoni P, Rabascio C, Gigli F, et al.	Leuk Lymphoma. 2010; 51(8): 1485-1493.	2.7.5-33
5.4-77	Rituximab, cladribine, and cyclophosphamide (RCC) induction with rituximab maintenance in chronic lymphocytic leukemia: PALG - CLL4 (ML21283) trial.	Robak T, Błoński J, Skotnicki AB, et al.	Eur J Haematol. 2018; 100(5): 465-474.	2.7.5-34
5.4-78	Results of the randomized phase IIB ARCTIC trial of low-dose rituximab in previously untreated CLL.	Howard DR, Munir T, McParland L, et al.	Leukemia. 2017; 31(11): 2416-2425.	2.7.5-35

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-79	Results of the randomized phase IIB ADMIRE trial of FCR with or without mitoxantrone in previously untreated CLL.	Munir T, Howard DR, McParland L, et al.	Leukemia. 2017; 31(10): 2085-2093.	2.7.5-36
5.4-80	Phase I-II Study of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Combination Therapy in patients with Richter's Syndrome or Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.	Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al.	J Clin Oncol. 2008; 26(2): 196-203.	2.7.5-37
5.4-81	Phase I-II Clinical Trial of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Therapy in Aggressive Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Richter Syndrome.	Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013; 13(5): 568-574.	2.7.5-38
5.4-82	A phase I/II study of rituximab and etanercept in patients with chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma.	Woyach JA, Lin TS, Lucas MS, et al.	Leukemia. 2009; 23(5): 912-918.	2.7.5-39
5.4-83	A randomized, open-label, multicentre, phase 2/3 study to evaluate the safety and efficacy of lumiliximab in combination with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab alone in subjects with relapsed chronic lymphocytic leukaemia.	Awan FT, Hillmen P, Hellmann A, et al.	Br J Haematol. 2014; 167(4): 466-477.	2.7.5-40
5.4-84	Phase II study of cenersen, an antisense inhibitor of p53, in combination with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for high-risk chronic lymphocytic leukemia.	Lanasa MC, Davis PH, Datto M, et al.	Leuk Lymphoma. 2012; 53(2): 218-224.	2.7.5-41
5.4-85	FCR and bevacizumab treatment in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia.	Jain P, Lee HJ, Qiao W, et al.	Cancer. 2014; 120(22): 3494-3501.	2.7.5-42
5.4-86	A randomized phase II trial comparing chemoimmunotherapy with or without bevacizumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia.	Kay NE, Strati P, LaPlant BR, et al.	Oncotarget. 2016; 7(48): 78269-78280.	2.7.5-43
5.4-87	Clinical study of the novel cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib in combination with rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patients.	Fabre C, Gobbi M, Ezzili C, et al.	Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 74(5): 1057-1064.	2.7.5-44
5.4-88	Early treatment of high risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab, rituximab and poly-(1-6)-beta-glucotriosyl-(1-3)-beta-glucopyranose beta-glucan is well tolerated and achieves high complete remission rates.	Zent CS, Call TG, Bowen DA, et al.	Leuk Lymphoma. 2015; 56(8): 2373-2378.	2.7.5-45

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-89	Phase 1 study of the safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of the BCL2 inhibitor navitoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory CD20+ lymphoid malignancies.	Roberts AW, Advani RH, Kahl BS, et al.	Br J Haematol. 2015; 170(5): 669-678.	2.7.5-46
5.4-90	Obatoclax in combination with fludarabine and rituximab is well-tolerated and shows promising clinical activity in relapsed chronic lymphocytic leukemia.	Brown JR, Tesar B, Yu L, et al.	Leuk Lymphoma. 2015; 56(12): 3336-3342.	2.7.5-47
5.4-91	Phase Ib trial of the PI3K/mTOR inhibitor voxtalisib (SAR245409) in combination with chemoimmunotherapy in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies.	Awan FT, Gore L, Gao L, et al.	Br J Haematol. 2016; 175(1): 55-65.	2.7.5-48
5.4-92	Akt inhibitor MK-2206 in combination with bendamustine and rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Results from the N1087 alliance study.	Larsen JT, Shanafelt TD, Leis JF, et al.	Am J Hematol. 2017; 92(8): 759-763.	2.7.5-49
5.4-93	CD5陰性慢性リンパ性白血病,非ホジキンリンパ腫に対するcladribineとrituximab併用療法—4例の使用経験—.	足立陽子.	新薬と臨床. 2005; 54(10): 1332-1341.	2.7.5-50
5.4-94	特異な臨床経過を示した若年発症慢性リンパ性白血病の一例.	頼晋也, 辰巳陽一, 口分田貴裕ら.	日本リンパ網内系学会会誌. 2010; 50: 123.	2.7.5-51
5.4-95	単クローン性γグロブリン血症を伴った慢性リンパ性白血病に対し,先行的にDFPPを行うことにより安全にBendamustine+ Rituximab(BR)療法を施行し得た一例.	甲斐恵子, 式田康人, 久野芳裕ら.	日本透析医学会雑誌. 2015; 48(Supplement 1): 487.	2.7.5-52

提出すべき資料がない項目

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
1.9　一般的名称に係る文書

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）
2.3　品質に関する概括資料
2.4　非臨床試験の概括評価
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

第5部（モジュール5）：
- 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
  - 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
  - 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
  - 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
  - 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
  - 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
  - 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
  - 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
- 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
  - 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
  - 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期容認性試験報告書
  - 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
  - 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
  - 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
  - 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
  - 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
  - 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書