



*2020年8月改訂（第3版）
2020年5月改訂

日本標準商品分類番号
87399

	カプセル100mg	カプセル150mg
承認番号	22700AMX00693000	22700AMX00694000
販売開始	2015年8月	

チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤

ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

貯法：25℃を超えるとところに
保存しないこと

有効期間：3年

オフェブ[®] カプセル100mg オフェブ[®] カプセル150mg Ofev[®] Capsules 100mg・150mg



® = 登録商標

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩120.4mg (ニンテダニブとして100mg)	1カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩180.6mg (ニンテダニブとして150mg)
添加剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ハードファット、大豆レシチン、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル150mg
剤形	うすい橙色不透明の軟カプセル剤	褐色不透明の軟カプセル剤
内容物	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液
外形		
長径	約16.3mm	約17.6mm
直径	約6.2mm	約7.1mm
重さ	約441.96mg	約626.76mg
識別コード	100	150

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
- 進行性線維化に伴う間質性肺疾患

5. 効能又は効果に関連する注意

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

5.1 皮膚病変等の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていない。

〈進行性線維化に伴う間質性肺疾患〉

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

7.1 下痢、悪心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえで、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

7.2 AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中断を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合には、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。[8.1、11.1.2参照]

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

7.3 シクロホスファミド、アザチオプリンとの併用時の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 AST、ALT、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、本剤投与開始前及び投与中は定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2参照]

8.2 血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

8.3 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者

血栓塞栓事象の発現を助長する可能性がある。

9.1.2 出血性素因のある患者、抗凝固剤治療を行っている患者

出血リスクを助長する可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度及び高度の肝機能障害(Child Pugh B、C)のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。使用する場合は、肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。また、中等度の肝機能障害(Child Pugh B)のある患者では血中濃度が上昇する。高度の肝機能障害(Child Pugh C)のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.2、8.1、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害(Child Pugh A)のある患者

肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。[7.2、8.1、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了の少なくとも3カ月後までは適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

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。動物(ラット、ウサギ)を用いた生殖発生毒性試験で催奇形性作用及び胎・胎児致死作用が認められている。[2.1、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

10.2 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
P-糖蛋白阻害剤 エリスロマイシン シクロスポリン等 [16.7.1参照]	P-糖蛋白阻害剤との併用時は観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与の中断、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。	P-糖蛋白の阻害により本剤の曝露が上昇する可能性がある。ケトコナゾールとの併用によりニンテダニブのAUCが約1.6倍、C _{max} が約1.8倍に上昇した。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 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)含有食品等 [16.7.2参照]	P-糖蛋白誘導剤との併用により、本剤の作用が減弱する可能性がある。P-糖蛋白誘導作用のない又は少ない薬剤の選択を検討すること。	P-糖蛋白の誘導により本剤の曝露が低下する可能性がある。リファンピシンとの併用によりニンテダニブのAUCが約50%、C _{max} が約60%まで減少した。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(3.0%)

下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中断を検討すること。これらの対症療法にもかかわらず持続するような重度の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないこと。[7.1参照]

11.1.2 肝機能障害(2.1%)

[7.2、8.1参照]

11.1.3 血栓塞栓症(静脈血栓塞栓(頻度不明)、動脈血栓塞栓(0.2%))

11.1.4 血小板減少(0.2%)

血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されている。[8.2参照]

11.1.5 消化管穿孔(0.1%)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎(頻度不明)

胸部画像検査や呼吸機能検査で急激な悪化等の薬剤性の間質性肺炎の徴候がみられる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* 11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満	1%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退、 体重減少		
血管障害			高血圧	
胃腸障害	下痢(56.1%)、 悪心(21.6%)、 嘔吐(11.0%)、 腹痛(10.9%)		便秘	虚血性大腸炎
肝胆道系障害	肝酵素上昇 (AST、ALT、 ALP、 γ -GTP 上昇等)(12.2%)			高ビリルビン血症

	10%以上	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症、脱毛症
神経障害			頭痛	
その他			出血	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔を起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。

14.1.2 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミピロー包装²⁾のまま調剤を行うことが望ましい。

注)1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 服薬を忘れた場合は、次の服薬スケジュール(朝又は夕方)から推奨用量で再開すること。

14.2.2 カプセルは噛まずにコップ一杯の水とともに服薬すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明確ではないが、本剤の癌を対象とした臨床試験において顎骨壊死が認められている。また、類薬[血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤]において、投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系薬剤を投与中又は投与経験のある患者であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験で、ラットでは出血及び壊死を伴う切歯の骨折が認められ、ラット及びサルでは、成長中の骨で骨端成長板の肥厚が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に1日2回経口投与(初回及び最終投与時は1日1回投与)した試験で得られたニンテダニブの血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。ニンテダニブの血漿中濃度は投与7日目までに定常状態に達した¹⁾。

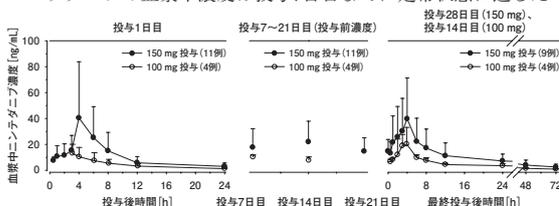


図1 日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での血漿中濃度(算術平均+標準偏差)

表1 日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]	150mg 11例	100mg 4例
初回投与後		
AUC ₀₋₁₂ [ng・h/mL]	152(60.6)	59.0(67.2)
C _{max} [ng/mL]	34.9(62.8)	13.2(66.9)
t _{max} [h]	3.90(1.00-6.00)	4.48(1.97-12.0)
最終投与時		
AUC _{τ,ss} [ng・h/mL]	218(58.3)	115(32.4)
C _{max,ss} [ng/mL]	39.7(68.1)	20.0(64.5)
t _{max,ss} [h]	3.87(1.00-3.97)	3.42(2.00-4.07)

幾何平均(幾何変動係数%)、t_{max(ss)}は中央値(最小値-最大値)

健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時²⁾の全身クリアランスは1390mL/min、定常状態での分布容積は1050Lであった²⁾(外国人データ)。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験で得られたニンテダニブの定常状態時の用量補正後のトラブ血漿中濃度を表2に示す³⁾。

表2 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験での用量補正後のトラフ血漿中濃度

	用量補正後トラフ血漿中濃度 [ng/mL/mg]
全体集団 (258例)	0.0555 (65.4)
日本人集団 (30例)	0.0763 (63.0)

幾何平均(幾何変動係数%)、用量補正後トラフ血漿中濃度は150mg及び100mg1日2回投与のデータを含む

進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験で得られたニンテダニブの定常状態時の用量補正後のトラフ血漿中濃度を表3に示す⁴⁾。

表3 進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験での用量補正後のトラフ血漿中濃度

	用量補正後トラフ血漿中濃度 [ng/mL/mg]
全体集団 (311例)	0.0767 (71.9)
日本人集団 (49例)	0.107 (60.5)

幾何平均(幾何変動係数%)、用量補正後トラフ血漿中濃度は150mg及び100mg1日2回投与のデータを含む

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人にニンテダニブ100mgを食後に単回経口投与及び6mgを静脈内単回投与³⁾した結果から、絶対バイオアベイラビリティは4.69%であった²⁾(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表4のとおりであった⁵⁾(外国人データ)。

表4 健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	空腹時 14例	食後 15例
AUC _{0-∞} [ng・h/mL]	98.4(33.0) ^{a)}	119(53.9)
C _{max} [ng/mL]	11.1(60.3)	13.2(61.6)
t _{max} [h]	2.00 (1.48-3.98)	3.98 (1.50-6.05)

幾何平均(幾何変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

a) 11例

16.3 分布

¹⁴C-ニンテダニブのヒト血漿蛋白結合率は97.8%であり、ヒト血液/血漿の濃度比は0.869であった⁶⁾(*in vitro*データ)。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いてニンテダニブの代謝を評価した結果、主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であった⁷⁾。加水分解産物であるBIBF 1202はさらにUGT1A1、1A7、1A8及び1A10によりBIBF 1202グルクロン酸抱合体に代謝された^{8)、9)}(*in vitro*データ)。

16.5 排泄

健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時³⁾の未変化体の尿中排泄率は、100mg経口投与後及び6mg静脈内投与後でそれぞれ投与量の0.05%及び1.4%であった²⁾(外国人データ)。

健康成人に¹⁴C-ニンテダニブ100mg溶液を単回経口投与したとき、投与放射能の0.649%が尿中に、93.4%が糞中に排泄された¹⁰⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝障害患者

肝障害患者に本剤100mgを単回経口投与した場合、健康成人に比べて軽度肝障害(Child Pugh A)を有する群ではC_{max}が2.2倍(90%信頼区間: 1.3~3.7)、AUCが2.2倍(90%信頼区間: 1.2~3.8)上昇し、また中等度肝障害(Child Pugh B)を有する群ではC_{max}が7.6倍(90%信頼区間: 4.4~13.2)、AUCが8.7倍(90%信頼区間: 5.7~13.1)上昇した(外国人データ)。

16.6.2 高齢者

特発性肺線維症患者での母集団薬物動態解析の結果、年齢が66歳(解析対象集団の中央値)の場合に比べてAUC_{0-∞}は79歳では13%高くなり、52歳では14%低くなると予測された¹¹⁾(日本人及び外国人の併合データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾールとの併用

健康成人(31例)にケトコナゾール(P-糖蛋白阻害剤)400mgを1日1回3日間反復投与し、ケトコナゾール投与開始後3日目にニンテダニブ50mgを単回併用投与¹²⁾した場合、ニンテダニブのAUC_{0-∞}は60.5%、C_{max}は79.6%上昇した¹²⁾(外国人データ)。

16.7.2 リファンピシンの併用

健康成人(26例)にリファンピシン(P-糖蛋白誘導剤)600mgを1日1回7日間反復投与し、リファンピシン投与開始後8日目にニンテダニブ150mgを単回投与した場合、ニンテダニブのAUC_{0-∞}は50.1%、C_{max}は59.8%まで低下した¹³⁾(外国人データ)。

16.7.3 ビルフェニドンとの併用

日本人の特発性肺線維症患者20例にビルフェニドンの併用/非併用下で本剤150mgを1日2回、28日間投与し、本剤及びビルフェニドンの薬物動態への影響を、それぞれ並行群間及び個体内比較で検討した。本剤

をビルフェニドンと併用した場合、非併用時に比べて本剤の曝露が低くなる傾向がみられた(並行群間比較)。一方でビルフェニドンの曝露に本剤による明らかな影響は認められなかった(個体内比較)¹⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は1回150mg、1日2回経口投与及び1回100mg、1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(特発性肺線維症)

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(1199.32試験)

特発性肺線維症患者513例(日本人55例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表1のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた¹⁴⁾。ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移を図1に示す。

表1 FVCの年間減少率(mL/年)

	1199.32試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} (例数)	-114.7 [-144.8、-84.5](309)	-239.9 [-276.7、-203.1](204)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)}	125.3 [77.7、172.8] p<0.0001	
ベースライン(mL)	2756.8±735.1(309)	2844.5±820.1(204)
投与52週時(mL)	2669.0±772.0(250)	2664.4±834.0(165)
変化量(mL)	-90.9±242.7(250)	-201.8±305.9(165)

平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期(数値変数)を変量効果としたランダム係数回帰モデル

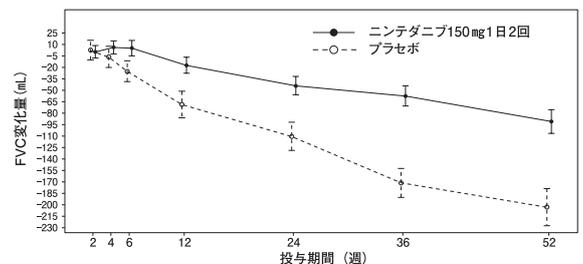


図1 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移(平均値±標準偏差)

本試験における副作用発現割合は73.8%(228/309例)であった。主な副作用は、下痢165例(53.4%)、悪心55例(17.8%)及び食欲減退25例(8.1%)であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(1199.34試験)

特発性肺線維症患者548例(日本人71例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表2のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた¹⁵⁾。ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移を図2に示す。

表2 FVCの年間減少率(mL/年)

	1199.34試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} (例数)	-113.6 [-144.5、-82.7](329)	-207.3 [-245.3、-169.4](219)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)}	93.7 [44.8、142.7] p=0.0002	
ベースライン(mL)	2672.8±776.0(329)	2619.0±787.3(219)
投与52週時(mL)	2637.3±811.8(269)	2512.5±821.4(180)
変化量(mL)	-86.9±283.4(269)	-204.0±280.5(180)

平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期(数値変数)を変量効果としたランダム係数回帰モデル

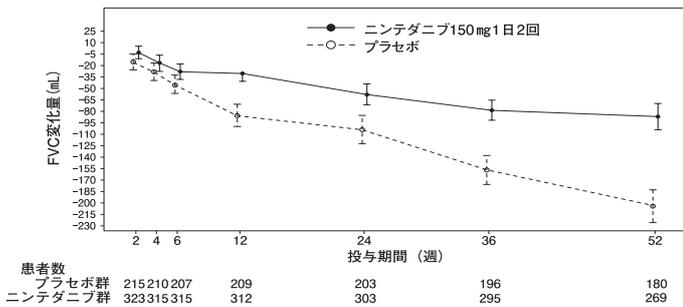


図2 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移(平均値±標準誤差)

本試験における副作用発現割合は69%(227/329例)であった。主な副作用は、下痢176例(53.5%)、悪心67例(20.4%)及び食欲不振29例(8.8%)であった。

(全身性強皮症に伴う間質性肺疾患)

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(1199.214試験)

全身性強皮症発症[†]から7年以内で、胸部HRCTで10%以上の線維化が認められる全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者576例(日本人70例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与[‡]した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表3のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた³⁾。ベースラインからのFVCの平均変化量の推移を図3に示す。

† 最初の非レイノー症状により定義

‡ 低用量ステロイドは、治験期間中も同一用量で併用可能とし、シクロホスファミド、アザチオプリン、中用量以上のステロイド等については併用不可と設定した。

表3 FVCの年間減少率(mL/年)

	1199.214試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} (例数)	-52.4 [-79.6, -25.2](287)	-93.3 [-120.0, -66.7](288)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)}	40.95 [2.88, 79.01] p=0.0350	
ベースライン(mL)	2458.5±735.9(288)	2541.0±815.5(288)
投与52週時(mL)	2436.7±755.3(241)	2450.3±809.4(257)
変化量(mL)	-42.7±219.8(241)	-104.8±228.9(257)

平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群、ATAの状態、性別をカテゴリカル変数の固定効果、時間、ベースライン時のFVC[mL]、年齢、身長、投与群×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を連続変数の固定効果としたランダム係数回帰モデル。ランダム効果として、患者個別の切片及び時間を含めた。

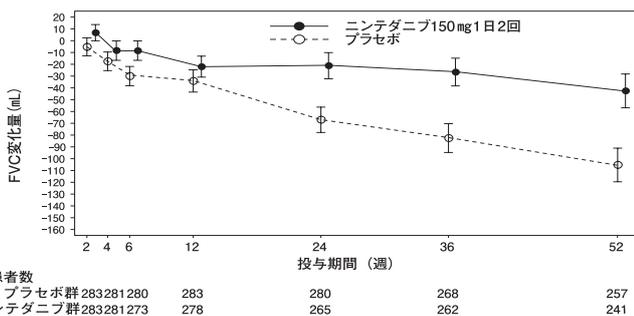


図3 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移(平均値±標準誤差)

本試験における副作用発現割合は82.6%(238/288例)であった。主な副作用は、下痢197例(68.4%)、悪心71例(24.7%)及び嘔吐51例(17.7%)であった。

(進行性線維化に伴う間質性肺疾患)

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(1199.247試験)

進行性線維化に伴う間質性肺疾患[†]患者663例(日本人108例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した。その結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表4のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた。⁴⁾ベースラインからのFVCの平均変化量の推移を図4に示す。

† 特発性肺線維症以外の間質性肺疾患と診断され、胸部HRCTでの線維化の広がり肺全野の10%超で確認され、かつ医師により適切と考えられた疾患管理を行ったにもかかわらずスクリーニング前の24か月以内において次のi)~iv)のいずれかの間質性肺疾患の進行性の基準を満たす患者を対象とした。

- i) %FVCの10%以上の減少(相対変化量)がみられる
- ii) %FVCの5%以上、10%未満の減少(相対変化量)がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある
- iii) %FVCの5%以上、10%未満の減少(相対変化量)がみられ、かつ、胸部画像上での線維化変化の増加がみられる
- iv) 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化変化の増加がみられる

表4 FVCの年間減少率(mL/年)

	1199.247試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} (例数)	-80.8 [-110.4, -51.2](332)	-187.8 [-216.9, -158.6](331)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)b)}	107.0 [65.4, 148.5] p<0.0001	
ベースライン(mL)	2340.1±740.2(332)	2321.1±728.0(331)
投与52週時(mL)	2271.8±783.0(265)	2157.8±733.0(274)
変化量(mL)	-75.1±250.8(265)	-181.1±220.0(274)

平均値±標準偏差(例数)

- a) 投与群、HRCTの画像パターン、ベースライン時のFVC(mL)、投与群と時間の交互作用及びベースライン時のFVCと時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル
- b) 有意水準両側5%、全体集団及びHRCTでUIP 様線維化パターンのみがみられる集団における本剤群とプラセボ群の比較についてHochberg法により仮説検定の多重性を調整

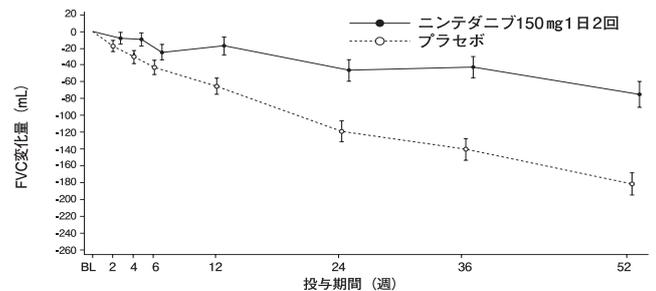


図4 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移(平均値±標準誤差)

本試験の最終解析時における副作用発現割合は81.9%(272/332例)であった。主な副作用は、下痢214例(64.5%)、悪心82例(24.7%)及び嘔吐44例(13.3%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニンテダニブは、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) α 、 β 及び線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)1、2、3及びVEGFRの各受容体においてアデノシン5'-三リン酸(ATP)結合ポケットを占拠する低分子チロシキナーゼ阻害剤であり、特発性肺線維症、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患及び進行性線維化に伴う間質性肺疾患の発症に関与すると報告されているシグナル伝達を阻害する^{16),17)}。

18.2 抗線維化作用

ニンテダニブは、ヒト末梢血単核球を用いた*in vitro*試験において、線維化の発症に関与すると考えられている線維化メディエーターの放出を抑制した^{18),19)}。さらに、ニンテダニブは*in vitro*試験において、PDGF、FGF及びVEGF刺激によって誘導される特発性肺線維症由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走、TGF- β 2によって誘導される線維芽細胞の形質転換を抑制した²⁰⁾。また、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者由来の肺線維芽細胞の増殖、遊走、筋線維芽細胞への形質転換及び細胞外マトリクスの発現を抑制した²¹⁾。マウス及びラットのプレオマイシン誘発肺線維症モデル、マウスのシロカ誘発肺線維症モデル、マウスの全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデル、及び慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた*in vivo*試験においてもニンテダニブは肺線維症に対する抗線維化効果を示した^{22),23),24)}。

18.3 抗炎症作用

ニンテダニブは、肺線維症モデルマウス、慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた*in vivo*試験において、肺組織に対する抗炎症作用を示した^{23),24)}。



19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称

ニンテダニブエタンスルホン酸塩 (Nintedanib Ethanesulfonate) (JAN)

化学名

Methyl(3Z)-3-[(4-[N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl)amino](phenyl)methylidene)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

分子式

C₃₁H₃₃N₅O₄ · C₂H₆O₃S

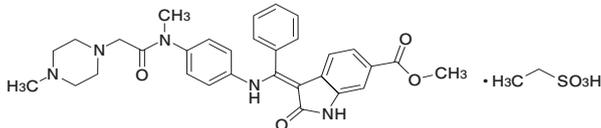
分子量

649.76

性状

あざやかな黄色の粉末

化学構造式



融点

305 ± 5°C

分配係数

log D=3.0(pH7.4)

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈特発性肺線維症〉

21.2 国内での治験症例に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。

22. 包装

〈オフェブカプセル100mg〉

28カプセル(14カプセル×2)PTP

〈オフェブカプセル150mg〉

28カプセル(14カプセル×2)PTP

23. 主要文献

- 社内資料：日本人患者での安全性及び薬物動態試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.1)
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1199.214試験)(2019年12月20日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.3)
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1199.247試験)(2020年5月29日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.3.2、2.7.4.2、2.7.6.1)
- 社内資料：食事の影響試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.1)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)(2015年7月3日承認、CTD 2.7.2.3)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(肝代謝)(2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：非臨床薬物動態試験(小腸代謝)(2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5)
- 社内資料：マスバランス試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：特発性肺線維症患者における母集団薬物動態解析(2015年7月3日承認、CTD 2.7.2.1)
- 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1199.32試験)(2015年7月3日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3)
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1199.34試験)(2015年7月3日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3)
- Hilberg F. et al. : Cancer Res. 2008 ; 68 : 4774-4782
- Hilberg F. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2018 ; 364 : 494-503
- 社内資料：薬効薬理試験(ヒト末梢血単核球細胞からのメデイエーター放出に対する作用)(2019年12月20日承認、CTD 2.6.2.2)
- 社内資料：薬効薬理試験(ヒトT細胞からのメデイエーター放出に対する作用)(2019年12月20日承認、CTD 2.6.2.2)
- Hostettler K.E. et al. : Respiratory Research. 2014 ; 15 : 157
- 社内資料：薬効薬理試験(肺線維芽細胞の増殖、遊走及び収縮に対する作用)(2019年12月20日承認、CTD 2.6.2.2)
- Huang J. et al. : Ann Rheum Dis. 2017 ; 76 : 1941-1948
- Wollin L. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 349 : 209-220

24) 社内資料：薬効薬理試験(慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルにおける作用)(2020年5月29日承認、CTD 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間)9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

10-00 ①

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））

全身性強皮症

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）

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）
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
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	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
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
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
SSc	systemic sclerosis	全身性強皮症
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）	4
1.8.1 効能又は効果、用法及び用量の設定の根拠	5
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由	5
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由	6
1.8.2 その他の使用上の注意（案）及びその設定理由	10
1.8.3 参考文献	22

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 効能又は効果、用法及び用量の設定の根拠

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の全身性強皮症（systemic sclerosis、以下、SSc）に関する効能又は効果、用法及び用量の案は、本一変申請の評価資料である国内で実施された「全身性強皮症に対する IDEC-C2B8（リツキシマブ）の医師主導による第 II 相二重盲検並行群間比較試験（治験実施計画書番号：IDEC-C2B8、以下、IDEC-C2B8 試験）」の結果を基に設定した。

1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 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
- 多発血管炎性肉芽腫症、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）
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 全身性強皮症
- 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
- インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) 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：今回の変更箇所）

<設定根拠>

本一変申請の評価資料として提出する国内臨床第 II 相試験の IDEC-C2B8 試験では、SSc 患者を対象として実施された。

対象患者の選択基準は、日本皮膚科学会による全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン（2016 年改訂版）¹⁾に定めた SSc の診断基準を満たし、modified Rodnan Total Skin Thickness Score（以下、mRTSS）による皮膚硬化の重症度が 2（moderate）以上の患者とされた。皮膚硬化の重症度 2（moderate）以上は、指定難病医療費助成の指標として用いられている基準でもあり、実臨床において治療介入が必要と判断されている。

IDEC-C2B8 試験の主要評価項目である、二重盲検期の治験薬投与開始後 24 週目における前観察期からの、mRTSS による皮膚硬化の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、最大の解析対象集団（full analysis set、以下、FAS）実薬投与群が -6.297 ± 0.883 、プラセボ投与群が 2.140 ± 0.917 で、両群間の差は -8.438 （ $-10.999 \sim -5.876$ ）（ $p < 0.001$ ）であり、プラセボ投与群と比較して、実薬投与群で統計学的に有意な皮膚硬化の改善が認められた。また、間質性肺炎有のみを部分集団として解析を行った結果、FAS において 24 週時の%努力性肺活量（forced vital capacity、以下、%FVC）の変化量（最小二乗平均±標準誤差）は、実薬投与群 0.091 ± 0.961 、プラセボ投与群 -2.868 ± 1.053 、両群間の差（95%信頼区間）は 2.959 （ $0.082 \sim 5.835$ ）（ $p = 0.044$ ）であり、プラセボ投与群と比較して実薬投与群で、統計学的に有意な改善が認められた。

IDEC-C2B8 試験において、本薬投与症例で確認された有害事象及び副作用は、これまで国内外で報告された本薬の有害事象及び副作用の範囲内にあり、新たな有害事象及び発現傾向については確認されず、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

以上より、IDEC-C2B8 試験の結果から、本薬の有効性及び忍容性が認められたことから、本一変申請の効能・効果は「全身性強皮症」と設定した。

なお、IDEC-C2B8 試験の臨床成績の内容を熟知して本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で本剤を使用すべきであることと、皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、審査の過程において、以下の効能又は効果に関連する使用上の注意が追記された。

5. 効能又は効果に関連する使用上の注意

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患〉

5.1 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。

5.2 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。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 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。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

5.4 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。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.5 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。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。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。

〈全身性強皮症〉

5.7 「17.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、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。

5.8 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

（下線部：今回の変更箇所）

1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法・用量

6. 用法及び用量

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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 375 mg/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。

〈慢性リンパ性白血病〉

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/m²、2 回目以降は 1 回量 500 mg/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 B 細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、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。

〈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、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

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 4 回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、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 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〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/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。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m² を 1 回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 1~4 mg/mL 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として提出する国内臨床第 II 相試験の IDEC-C2B8 試験では、SSc 患者に対して、本薬 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注したことから、本一変申請の用法・用量とした。

1.8.1.2.2 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction 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。[1.2、7.8、11.1.1 参照]

7.2 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。[1.2、11.1.1 参照]

7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・ B 細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の 30 分は 50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。
	2 回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・ 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、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。 ・ 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/ μ L 未満である場合、90 分間で投与（最初の 30 分で投与量の 20% を投与し、その後 60 分で投与量の 80% を投与）することができる。
<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性リンパ性白血病 ・ 免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ・ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・ 難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・ 慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・ <u>全身性強皮症</u> ・ イブリツモマブ チウキセタンの前投与 	初回投与	最初の 30 分は 50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。
	2 回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、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。
<ul style="list-style-type: none"> ・ 難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合） [17.1.5 参照] ・ ABO 血液型不適合腎移植・肝移植 	初回投与	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。
	2 回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

7.4 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ため、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。

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 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、「17. 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。[17.1.2 参照]

7.6 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。

7.7 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、「17. 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。[17.1.2 参照]

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤を 90 分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〉

7.9 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。

(下線部：今回の変更箇所)

<設定根拠>

本一変申請の評価資料として提出する国内臨床第 II 相試験の IDEC-C2B8 試験では、SSc 患者に対して、本薬の初回投与の注入速度は「投与開始速度は 50 mg/時とし、30 分を目処に 50 mg/時ずつ投与速度を上昇させ、最大 400 mg/時まで上昇させることができる。」とし、2 回目以降の注入速度は「前サイクルにおいて発現したアレルギー症状や infusion reaction 等の有害事象が軽微 (Grade 2^{注1} 以下) であった場合、第 2 サイクル以降の治験薬の投与は、100 mg/時から開始し、30 分を目処に 100 mg/時ずつ投与速度を上昇させ最大 400 mg/時まで上昇させることができる。」として実施したことから、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項の 7.3 項に、SSc の注入速度として設定した。

注1 Grade 2：治療又は点滴の中断が必要。ただし、症状に対する治療 (例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液) には反応する。

また、本一変申請の評価資料として提出する国内臨床第 II 相試験の IDEC-C2B8 試験では、治験薬の 1 回量 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する 4 週間の治療期間と、その後 20 週間の後観察期間を合わせた 24 週間を 1 クールとして実施された。二重盲検期では治験薬 (実薬又はプラセボ) を投与する 1 クールが施行され、二重盲検期に引き続く長期投与期では、実薬のみの投与を追加で 1 クール施行された。二重盲検期の実薬投与群で長期投与期に移行された症例が再投与に該当し、忍容性が確認されたが、有効性及び安全性に関して限られた情報であることから、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項の 7.4 項に、SSc の再投与に関して設定した。

1.8.2 その他の使用上の注意（案）及びその設定理由

効能又は効果、用法及び用量、及び用法及び用量に関連する注意以外の使用上の注意（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

（下線部：変更・追加）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 警告</p> <p>1.1 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、慢性特発性血小板減少性紫斑病、<u>後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症</u>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。</p> <p>1.2 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、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。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 脾腫を伴う患者 ・ 心機能、肺機能障害を有する患者 <p>1.3 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</p>	<p>1. 警告の項</p> <p>1.1 「全身性強皮症」を効能・効果として追加したため、当該疾患に本薬を用いる場合、特に注意を喚起すべきとして本項に追記した。</p> <p>1.2 現行のとおり</p> <p>1.3 現行のとおり</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。[8.2、11.1.2 参照]</p>	
<p>1.4 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。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]</p>	<p>1.4 現行のとおり</p>
<p>1.5 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。[11.1.5 参照]</p>	<p>1.5 現行のとおり</p>
<p>1.6 <u>間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9 参照]</u></p>	<p>1.6 自主臨床研究において本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されていることから、審査の過程において記載した。</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） <u>2.1 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の既往歴のある患者</u></p>	<p>2. 禁忌の項 2.1 項目番号を記載した。</p>
<p>〈全身性強皮症〉 <u>2.2 重度の間質性肺炎を有する患者 [症状が悪化するおそれがある] [1.6 参照]</u></p>	<p>2.2 重度の間質性肺炎を有する患者への本剤投与は症状が悪化するおそれがあることから、審査の過程において禁忌とした。</p>
<p>8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉</p>	<p>8. 重要な基本的注意の項</p>
<p>8.1 Infusion reaction があらわれることがあるので、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。[1.2、11.1.1 参照]</p>	<p>8.1 現行のとおり</p>
<p>8.2 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すること。[1.3、11.1.2 参照]</p>	<p>8.2 現行のとおり</p>
<p>8.3 本剤の投与により、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。本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の</p>	<p>8.3 現行のとおり</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]</p>	
<p>8.4 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患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]</p>	8.4 現行のとおり
<p>8.5 血球減少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。[9.1.5、11.1.6 参照]</p>	8.5 現行のとおり
<p>8.6 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。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。[9.1.4、11.1.7 参照]</p>	8.6 現行のとおり
<p>8.7 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うこと。[11.1.12 参照]</p>	8.7 現行のとおり
<p>8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）が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。</p>	8.8 現行のとおり
<p>〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 8.9 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。[15.1.2 参照]</p>	8.9 現行のとおり
<p>〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉 8.10 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</p>	8.10 現行のとおり

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>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。</p>	
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意の項</p>
<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者 (効能共通)</p>	
<p>9.1.1 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。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。 [11.1.10 参照]</p>	<p>9.1.1 現行のとおり</p>
<p>9.1.2 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血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。[1.2、11.1.1 参照]</p>	<p>9.1.2 現行のとおり</p>
<p>9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者 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。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劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、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。[1.4、8.3、11.1.3 参照]</p>	<p>9.1.3 現行のとおり</p>
<p>9.1.4 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。[8.6、11.1.7 参照]</p>	<p>9.1.4 現行のとおり</p>
<p>9.1.5 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。[8.5、11.1.6 参照]</p>	<p>9.1.5 現行のとおり</p>
<p>9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>9.1.6 現行のとおり</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9.1.7 アレルギー素因のある患者</p> <p>〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉</p> <p>9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者 病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、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。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。</p> <p>〈全身性強皮症〉</p> <p>9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者 <u>間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部 CT 検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]</u></p> <p>9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者 <u>臨床試験では除外されている。[5.7、17.1.6 参照]</u></p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。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。</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている⁴⁾。</p> <p>9.7 小児等 〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、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、後天性血栓性血小板減少性</p>	<p>9.1.7 現行のとおり</p> <p>9.1.8 現行のとおり</p> <p>9.1.9 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験（IDEC-C2B8 試験）で除外した患者は他の患者と比べて特に注意が必要な患者であるため、審査の過程において記載した。</p> <p>9.1.10 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験（IDEC-C2B8 試験）で除外した患者は他の患者と比べて特に注意が必要な患者であるため、審査の過程において記載した。</p> <p>9.5 現行のとおり</p> <p>9.6 現行のとおり</p> <p>9.7 現行のとおり</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠												
<p>紫斑病、全身性強皮症、イブリツモマブ チウキセタンの前投与)</p> <p>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>〈免疫抑制状態下の B 細胞性リンパ増殖性疾患、ABO 血液型不適合腎移植・肝移植〉</p> <p>9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>〈難治性のネフローゼ症候群〉</p> <p>9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。</p> <p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意 (併用に注意すること)</p>	<p>9.7.1 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験 (IDEC-C2B8 試験) で小児等は除外したため、記載した</p> <p>9.7.2 現行のとおり</p> <p>9.7.3 現行のとおり</p> <p>9.8 現行のとおり</p> <p>10. 相互作用の項</p> <p>10.2 現行のとおり</p>												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="177 1162 355 1193">薬剤名等</th> <th data-bbox="355 1162 628 1193">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="628 1162 852 1193">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="177 1193 355 1391">生ワクチン 又は弱毒生 ワクチン</td> <td data-bbox="355 1193 628 1391">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 data-bbox="628 1193 852 1391">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 data-bbox="177 1391 355 1588">不活化ワクチン</td> <td data-bbox="355 1391 628 1588">ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td> <td data-bbox="628 1391 852 1588">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 data-bbox="177 1588 355 1890">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 data-bbox="355 1588 628 1890">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 data-bbox="628 1588 852 1890">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> </tbody> </table>	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。	
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。											

使用上の注意 (案)			設定根拠
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降 があらわれること がある。	血圧下降を増 強させるおそ れがある。	
<p>11. 副作用 次の副作用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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 Infusion reaction (頻度不明)</p> <p>本剤の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、投与患者の約 90%に報告されており、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。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(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)があらわれることがある。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。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、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)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。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.2 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)</p> <p>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。[1.3、8.2 参照]</p> <p>11.1.3 B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪 (頻度不明)</p> <p>B 型肝炎ウイルスの再活性化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り、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を</p>			<p>11. 副作用の項 現行のとおり</p> <p>11.1.1 現行のとおり</p> <p>11.1.2 現行のとおり</p> <p>11.1.3 現行のとおり</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]</p>	
<p>11.1.4 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) AST 上昇 (10.5%)、ALT 上昇 (10.8%)、Al-P 上昇 (4.2%)、総ビリルビン上昇 (4.2%) 等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]</p>	<p>11.1.4 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験 (IDEC-C2B8 試験) の安全性データを反映し改訂した。</p>
<p>11.1.5 皮膚粘膜症状 (頻度不明) 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。[1.5 参照]</p>	<p>11.1.5 現行のとおり</p>
<p>11.1.6 血球減少 汎血球減少 (頻度不明)、白血球減少 (50.0%)、好中球減少 (48.2%)、無顆粒球症 (頻度不明)、血小板減少 (15.0%) があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。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。[8.5、9.1.5 参照]</p>	<p>11.1.6 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験 (IDEC-C2B8 試験) の安全性データを反映し改訂した。</p>
<p>11.1.7 感染症 (45.0%) 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。[8.6、9.1.4 参照]</p>	<p>11.1.7 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験 (IDEC-C2B8 試験) の安全性データを反映し改訂した。</p>
<p>11.1.8 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明) 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。</p>	<p>11.1.8 現行のとおり</p>
<p>11.1.9 間質性肺炎 (頻度不明)</p>	<p>11.1.9 現行のとおり</p>
<p>11.1.10 心障害 (12.6%) 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。[9.1.1 参照]</p>	<p>11.1.10 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験 (IDEC-C2B8 試験) の安全性データを反映し改訂した。</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠																				
<p>11.1.11 腎障害 (頻度不明) 血清クレアチニン上昇 (1.1%)、BUN 上昇 (2.9%) 等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。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。</p>	<p>11.1.11 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験 (IDEC-C2B8 試験) の安全性データを反映し改訂した。</p>																				
<p>11.1.12 消化管穿孔・閉塞 (頻度不明) 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。[8.7 参照]</p>	<p>11.1.12 現行のとおり</p>																				
<p>11.1.13 血圧下降 (7.1%) 一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]</p>	<p>11.1.13 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験 (IDEC-C2B8 試験) の安全性データを反映し改訂した。</p>																				
<p>11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状 (頻度不明) 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 ヶ月までの間に、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。</p>	<p>11.1.14 現行のとおり</p>																				
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="177 1234 855 1939"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咽喉頭炎 (30.3%)、 鼻炎 (20.3%)、口腔 咽頭不快感 (13.2%)、咳、呼吸 障害</td> <td>喘鳴、鼻出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>血圧上昇 (15.0%)、 頻脈、潮紅</td> <td>動悸、血管拡張、 徐脈、末梢性虚 血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐 (18.9%)、口内炎、 腹痛、食欲不振、下 痢</td> <td>口内乾燥、便秘、 しぶり腹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発熱 (38.2%)、悪寒 (17.1%)、そう痒 (17.1%)、発疹 (16.6%)、ほてり (12.4%)</td> <td>関節痛、蕁麻疹、 筋肉痛、インフ ルエンザ様症候 群</td> <td>血清病</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	5%未満	頻度不明	呼吸器	咽喉頭炎 (30.3%)、 鼻炎 (20.3%)、口腔 咽頭不快感 (13.2%)、咳、呼吸 障害	喘鳴、鼻出血		循環器	血圧上昇 (15.0%)、 頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、 徐脈、末梢性虚 血		消化器	悪心・嘔吐 (18.9%)、口内炎、 腹痛、食欲不振、下 痢	口内乾燥、便秘、 しぶり腹		過敏症	発熱 (38.2%)、悪寒 (17.1%)、そう痒 (17.1%)、発疹 (16.6%)、ほてり (12.4%)	関節痛、蕁麻疹、 筋肉痛、インフ ルエンザ様症候 群	血清病	<p>11.2 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験 (IDEC-C2B8 試験) の安全性データを反映し改訂した。</p>
	5%以上	5%未満	頻度不明																		
呼吸器	咽喉頭炎 (30.3%)、 鼻炎 (20.3%)、口腔 咽頭不快感 (13.2%)、咳、呼吸 障害	喘鳴、鼻出血																			
循環器	血圧上昇 (15.0%)、 頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、 徐脈、末梢性虚 血																			
消化器	悪心・嘔吐 (18.9%)、口内炎、 腹痛、食欲不振、下 痢	口内乾燥、便秘、 しぶり腹																			
過敏症	発熱 (38.2%)、悪寒 (17.1%)、そう痒 (17.1%)、発疹 (16.6%)、ほてり (12.4%)	関節痛、蕁麻疹、 筋肉痛、インフ ルエンザ様症候 群	血清病																		

使用上の注意 (案)				設定根拠
全身状態	疼痛 (32.1%)、倦怠感 (19.7%)、虚脱感 (18.9%)、頭痛 (16.8%)、多汗、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 (22.4%)	好酸球増多	フィブリン分解産物 [FDP、Dダイマー] 増加、血小板増加	
腎臓	電解質異常	BUN 上昇、クレアチニン上昇		
肝臓	ALT 上昇 (10.8%)、AST 上昇 (10.5%)	Al-P 上昇、総ビリルビン上昇		
その他	CRP 上昇 (20.0%)、LDH 上昇 (12.1%)	総蛋白減少、带状疱疹、尿酸値上昇、結膜炎、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	筋攣縮	
<p>注) 副作用の頻度は、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、<u>全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験</u>、ABO 血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。</p> <p>14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 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。 14.1.2 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。</p>				<p>14 適用上の注意の項 14.1 現行のとおり 14.1.1 現行のとおり 14.1.2 現行のとおり</p>

使用上の注意 (案)	設定根拠
14.1.3 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。	14.1.3 現行のとおり
14.1.4 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。	14.1.4 現行のとおり
14.2 薬剤投与時の注意 他剤との混注はしないこと。	14.2 現行のとおり
15. その他の注意	15. その他の注意の項
15.1 臨床使用に基づく情報	15.1 現行のとおり
〈効能共通〉	
15.1.1 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。 臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。	15.1.1 現行のとおり
(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	(1) 引用文献番号の繰り下げ
国内臨床第 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 ^{5) - 8)} 。	
(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)	(2) 引用文献番号の繰り下げ
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 ⁹⁾ 。	
(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	(3) 引用文献番号の繰り下げ
国内臨床第 II 相試験において測定された 7 例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった ¹⁰⁾ 。	
(4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績	(4) 引用文献番号の繰り下げ
国内臨床試験において測定された 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 ¹¹⁾ 。	
(5) <u>全身性強皮症患者における成績</u>	(5) 国内で実施した全身性強皮症患者を対象とした本薬の臨床試験 (IDEC-C2B8 試験) のヒト抗キメラ抗体の検出データを反映し改訂した。
国内臨床試験において測定された 48 例中、 <u>本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 9 例に検出された¹²⁾。</u>	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(6) ABO 血液型不適合腎移植患者における成績 国内臨床試験において測定された 20 例中、 本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出され なかった¹³⁾。</p> <p>〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 15.1.2 海外において、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¹⁴⁾。[8.9 参照]</p>	<p>(6) 引用文献番号の繰り下げ。</p> <p>15.1.2 引用文献番号の繰り下げ。</p>

1.8.3 参考文献

- 1) 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会 (編) : 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 日皮会誌 2016; 126: 1831-1896.

最新の添付文書を参照すること

* 2021年●月改訂（第5版、効能変更、再審査結果）
* 2021年4月改訂（第4版）

貯法：凍結を避け冷所（2～8℃）に保存
有効期間：36箇月

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤

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

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年9月	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- **
- 1.1 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、造血管腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症の治療、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。
- 1.2 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、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、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。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]
- ・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/ μ L以上）など腫瘍量の多い患者
 - ・脾腫を伴う患者
 - ・心機能、肺機能障害を有する患者
- 1.3 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ALP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。[8.2、11.1.2 参照]
- 1.4 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。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]
- 1.5 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。[11.1.5 参照]
- **
- 1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

- 2.1 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の既往歴のある患者
〈全身性強皮症〉
- 2.2 重度の間質性肺炎を有する患者〔症状が悪化するおそれがある〕[1.6 参照]

**

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		リツキシマブ 点滴静注 100mg	リツキシマブ 点滴静注 500mg	
容量（1バイアル中）		10mL	50mL	
成分・含量	有効成分	リツキシマブ （遺伝子組換え） ^{注)}	100mg 500mg	
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム水和物	71.4mg	357mg
		無水クエン酸	1.4mg	7mg
	pH調整剤	適量	適量	

注) 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。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキシマブ点滴静注 100mg	リツキシマブ点滴静注 500mg
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）	

** 4. 効能又は効果

- 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
- 多発血管炎性肉芽腫症、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）
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 全身性強皮症
- 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
- インジウム（¹¹¹In）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（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
- 5.1 本剤投与の適応となる造血管腫瘍の診断は、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。
- 5.2 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。
- 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
- 5.3 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。
- 〈難治性のネフローゼ症候群〉
- 5.4 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。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.5 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。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。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。

〈全身性強皮症〉

** 5.7 「17.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、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。

** 5.8 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

** 6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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。

〈慢性リンパ性白血病〉

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B細胞性リンパ増殖性疾患〉

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、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

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〉

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〉

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。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

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。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reaction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。[1.2、7.8、11.1.1 参照]

7.2 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。[1.2、11.1.1 参照]

** 7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・ B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・ 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、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。 ・ 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/ μ L未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・ 慢性リンパ性白血病 ・ 免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・ 難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・ 慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・ 全身性強皮症 ・ イブリツモマブ チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、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。
・ 難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合） [17.1.5 参照] ・ ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	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。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

** 7.4 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ため、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。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 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、「17. 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。

[17.1.2 参照]

- 7.6 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。
- 7.7 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、「17. 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。[17.1.2 参照]
- 7.8 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

- 7.9 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2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. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]
- 8.2 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すること。[1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 本剤の投与により、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。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。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]
- 8.4 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患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
- 8.5 血球減少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。[9.1.5、11.1.6 参照]
- 8.6 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。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。[9.1.4、11.1.7 参照]
- 8.7 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うこと。[11.1.12 参照]
- 8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）が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。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 8.9 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。[15.1.2 参照]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

- 8.10 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

- 9.1.1 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。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。[11.1.10 参照]

- 9.1.2 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血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。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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。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劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、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。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

- 9.1.4 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。[8.6、11.1.7 参照]

- 9.1.5 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。[8.5、11.1.6 参照]

- 9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

- 9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

- 9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、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。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。

〈全身性強皮症〉

- ** 9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者
間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

- ** 9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者
臨床試験では除外されている。[5.7、17.1.6 参照]

- 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。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。

- * 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている⁴⁾。

- ** 9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、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、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

- 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

- 9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

- 9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

- 9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 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
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。	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。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（頻度不明）

本剤の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、投与患者の約90%に報告されており、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。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（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、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）があらわれることがある。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。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、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）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。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、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の増悪による肝不全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。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。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

** 11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST上昇（10.5%）、ALT上昇（10.8%）、ALP上昇（4.2%）、総ビリルビン上昇（4.2%）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）

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。[1.5 参照]

** 11.1.6 血球減少

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（50.0%）、好中球減少（48.2%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（15.0%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。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。[8.5、9.1.5 参照]

** 11.1.7 感染症（45.0%）

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。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

** 11.1.10 心障害（12.6%）

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。[9.1.1 参照]

** 11.1.11 腎障害（頻度不明）

血清クレアチニン上昇（1.1%）、BUN上昇（2.9%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。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。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞（頻度不明）

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。[8.7 参照]

** 11.1.13 血圧下降（7.1%）

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
** 呼吸器	咽喉頭炎（30.3%）、鼻炎（20.3%）、口腔咽頭不快感（13.2%）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
** 循環器	血圧上昇（15.0%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
** 消化器	悪心・嘔吐（18.9%）、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
** 過敏症	発熱（38.2%）、悪寒（17.1%）、そう痒（17.1%）、発疹（16.6%）、ほてり（12.4%）	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
** 全身状態	疼痛（32.1%）、倦怠感（19.7%）、虚脱感（18.9%）、頭痛（16.8%）、多汗、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（22.4%）	好酸球増多	フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
** 肝臓	ALT上昇（10.8%）、AST上昇（10.5%）	ALP上昇、総ビリルビン上昇	

	5%以上	5%未満	頻度不明
** その他	CRP上昇 (20.0%)、 LDH上昇 (12.1%)	総蛋白減少、 带状疱疹、尿 酸値上昇、結 膜炎、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	筋攣縮

注) 副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

** 15.1.1 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。
臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(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

国内臨床第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⁵⁾⁻⁸⁾。

(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)

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⁹⁾。

(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

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった¹⁰⁾。

(4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された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¹¹⁾。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された¹²⁾。

(6) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった¹³⁾。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、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¹⁴⁾。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン (シクロホスファミド水和物、ドキシロピジン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾ

ロン) との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与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¹⁵⁾。

表16-1

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	194.3	387.8	517	118237
×4週	±58.3	±188.7	±248	±53412

Mean±SD (n=8)

表16-2

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	445.2	393.6	568	502147
×8週	±103.0	±185.2	±267	±174273

Mean±SD (n=15)

表16-3

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	367.0	344	496	337000
×20回	±78.9	±349	±504	±714000

Mean±SD (n=12)

表16-4

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	294.0	270	389	548000
×6回	±41.4	±46.1	±66.6	±93900
375	329.0	282	407	753000
×8回	±46.4	±64.1	±92.5	±119000

Mean±SD (6回:n=13、8回:n=8)

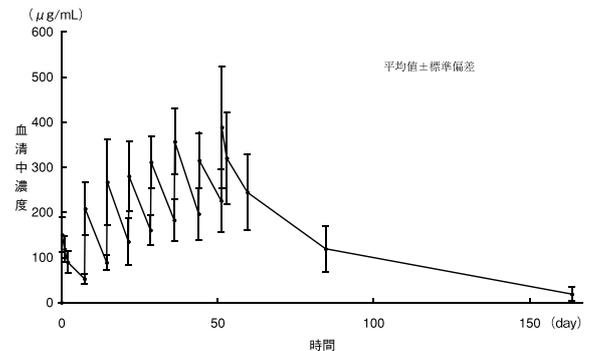


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度 (n=15)

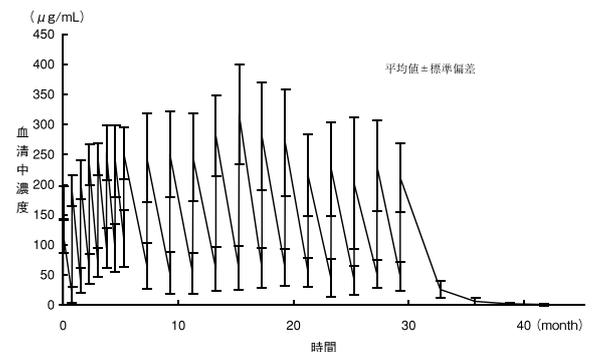


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度 (n=12)

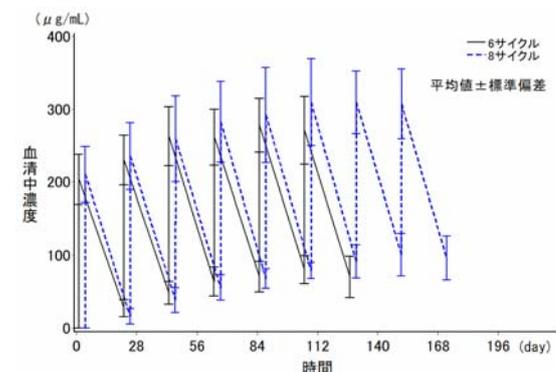


図16-3 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度 (6サイクル:n=13、8サイクル:n=8)

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 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（フルダラビリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²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¹⁰⁾。

表16-5

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	351	242	349	804000
500mg/m ² ×5回	±36.3	±237	±342	±155000

Mean±SD (n=5)

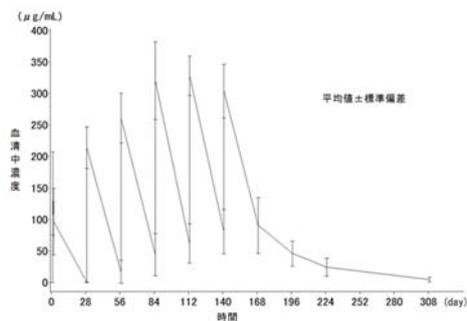


図16-4 FCレジメンと併用投与時の血清中濃度 (n=5)

〈難治性のネフローゼ症候群〉

16.1.3 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/m²（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¹²⁾。

表16-6

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	366000 ±110000

Mean±SD (n=22)

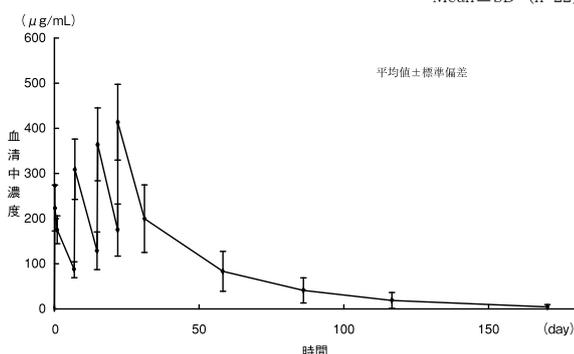


図16-5 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=23)

〈全身性強皮症〉

* 16.1.4 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回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¹⁸⁾。

表16-7

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	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

Mean±SD

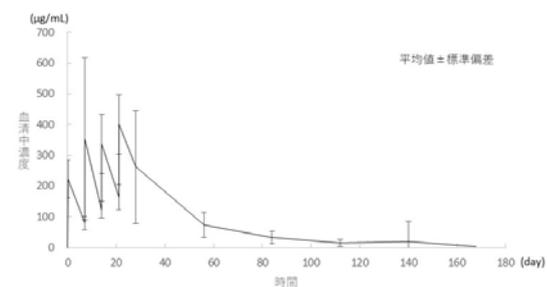


図16-6 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=28)

〈ABO血液型不適合腎移植〉

16.1.5 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²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¹⁹⁾。

表16-8

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 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD (n=15)

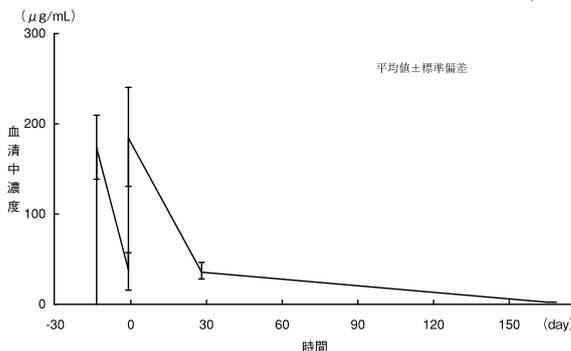


図16-7 移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度 (n=16)

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外の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/m²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例中6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²⁰⁾ (外国人データ)。
注) 承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-2試験)

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/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった^{5)・6)}。

表17-1

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日、337日)
マントル細胞 リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146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)

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱 (66.7%)、悪寒 (37.8%)、血圧上昇 (28.9%)、そう痒 (27.8%)、頻脈 (25.6%)、頭痛 (23.3%)、発疹 (21.1%)、ほてり (17.8%) で、血液障害は以下のとおりであった⁶⁾。

表17-2主な血液障害

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	55.6% (2,000/μL 未満:15.6%)	2,510 (900~3,900)	12.5日 (1~266日)	13日 (3~125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL 未満:20.0%)	1,370 (250~1,980)	29.5日 (1~266日)	14日 (3~154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL 未満:3.3%)	6.75万 (2万~9.9万)	2日 (0~201日)	5.5日 (2~42日)
ヘモグロビン 減少	20.0%	9.95 ^{注1)} (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

注1) 「ヘモグロビン減少」での単位は (g/dL)

n=90

また、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^{6)・7)}。

表17-3

	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 ⁽²²⁾	13	0	5	38% (14%, 68%)	152日 (124日、230日)

奏効率:部分寛解以上

注2) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱 (50.0%)、そう痒 (43.8%)、血圧上昇 (37.5%)、発疹 (25.0%)、悪寒 (12.5%)、頻脈 (12.5%) であった。主な臨床検査値異常は白血球減少 (68.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少6.3%)、好中球減少 (68.8%、1,000/ μ L未満の好中球減少6.3%) であった⁶⁾。

(2) 国内臨床第II相試験 (IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第II相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁶⁾。

表17-4

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
中・高悪性度リンパ腫 ⁽²³⁾	57	7	14	37% (24%, 51%)	54日 (35日、111日)

奏効率:部分寛解以上

protocol compatible解析

注3) マンツル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱 (61.2%)、悪寒 (29.9%)、ほてり (23.9%)、倦怠感 (20.9%)、頭痛 (17.9%)、疼痛 (16.4%)、発汗 (14.9%)、そう痒 (13.4%) で、血液障害は以下のとおりであった⁶⁾。

表17-5 主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間 中央値 (範囲)	回復までの期間 中央値 (範囲)
白血球減少	37.3% (2,000/ μ L未満:7.5%)	35日 (2~148日)	6日 (1~77日)
好中球減少	32.8% (1,000/ μ L未満:16.4%)	39日 (2~148日)	5日 (1~35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31~35日)	7日 (7~7日)

n=67

また、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⁶⁾。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少 (2例、2,000/ μ L未満の白血球減少2例)、好中球減少 (2例、1,000/ μ L未満の好中球減少2例) であった⁶⁾。

17.1.2 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

(1) 国内臨床第II相試験 (IDEC-C2B8-6試験)

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 (本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、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後、効果が認められた患者に本剤維持療法 (375mg/m²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⁶⁾。[7.5、7.7 参照]

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⁶⁾。

R-CHOPレジメン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。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 (100%、2,000/ μ L未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少 (95.2%、1,000/ μ L未満の好中球減少90.3%) 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%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少 (63.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少5.2%)、好中球減少 (58.6%、1,000/ μ L未満の好中球減少17.2%) であった⁶⁾。

(2) 国内臨床第II相試験 (IDEC-C2B8-L7試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者 (ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫) に、R-CHOPレジメン (本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、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を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction (NCI-CTCAEによる) 及び臨床的に重篤な心疾患 (Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は

心室性不整脈、及びNYHA分類グレードII以上) が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ Lを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375 mg/m²を全量として250mLに調製 (希釈濃度は1~4 mg/mL) して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0% (0/30例) であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率 (95%信頼区間) は、それぞれ100% (63.1%、100%) (8/8例)、91.7% (73.0%、99.0%) (22/24例) であった。

安全性評価症例 32 例中、副作用は 90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧 (15.6%)、そう痒症 (15.6%) であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少 (78.1%、1,000/ μ L 未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少 (68.8%、2,000/ μ L 未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症 (15.6%) であった⁶⁾。

(3) 国外臨床第III相試験 (PRIMA試験)

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 (本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、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後、効果が認められた患者に本剤維持療法 (375mg/m²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²⁾。[7.5、7.7 参照]

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、治療責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった²⁾。

表17-6 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 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (34.5ヵ月, 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)

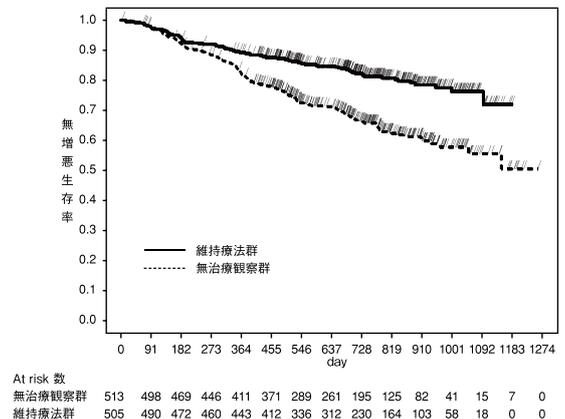


図17-1 PFSのKaplan-Meier曲線 (2009年1月14日データカットオフ) R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン (881例) で16.7%、R-CVPレジメン (268例) で14.9%、R-FCMレジメン (44例) で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症 (2.1%)、薬物過敏症 (1.2%)、肺炎 (1.2%)、発熱 (0.9%)、好中球減少症 (0.8%)、注入に伴う反応 (0.6%) 及び便秘 (0.6%) であった²⁾。

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以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが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²⁾。

(4) 国外臨床第III相試験 (EORTC20981試験)

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 (シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビン

クリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）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例であった²²⁾。[7.5、7.7 参照]

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）²²⁾。

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レジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が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²²⁾。

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頻度が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²²⁾。

(5) 国外臨床第Ⅲ相試験（RATE試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ泡性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン硫酸塩、ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）又は R-CVP レジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ピンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/ μ Lを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤（希釈濃度は1~4mg/mL）を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率（95%信頼区間）は、1.1%（0.3%、2.8%）（4/363例）であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労（12.0%）、悪心（9.9%）、悪寒（6.6%）、そう痒症（5.4%）であった。⁶⁾

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、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）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。治療期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった²³⁾。

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/ μ L未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/ μ L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²⁴⁾。

(2) 国外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、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）又は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）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療責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった²³⁾、²⁵⁾。

表17-7 治療責任医師判定によるPFS（2007年7月4日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、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)

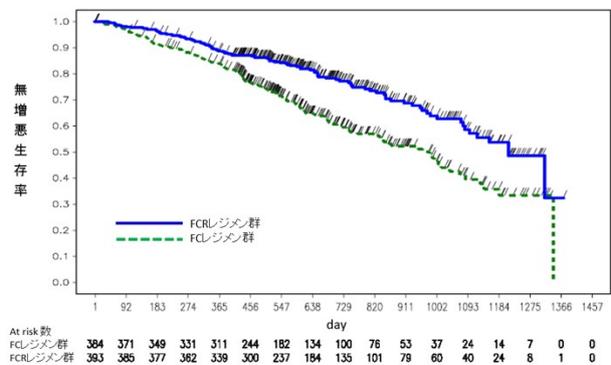


図17-2 PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が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²²⁾。

(3) 国外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）

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（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）又は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）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療責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった²³⁾、²⁶⁾。

表17-8 治療責任医師判定によるPFS（2008年7月23日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
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

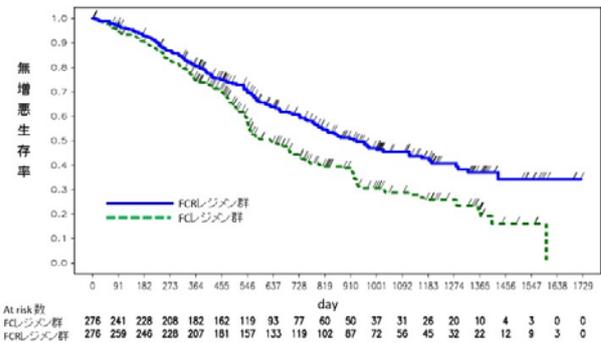


図17-3 PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）

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レジメン群で発現頻度が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²⁵⁾。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 国外臨床第Ⅲ相試験

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^(注4)と本剤375mg/m²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^(注4)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²⁷⁾。

注4) 静注メチルプレドニゾン（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。

表17-9

	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 ^(注5) (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11% ^(注6) (-3%、24%)

注5) 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。

注6) 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。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

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/m² (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^(注7) 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^(注8)、^(注9)。

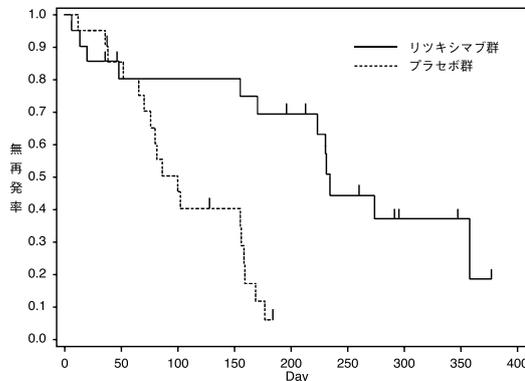
注7) 本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。[7.3 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間 ^(注8) (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

注8) 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。



At Risk 数	0	50	100	150	200	250	300	350	400
リツキシマブ群	21	15	15	15	12	7	3	2	2
プラセボ群	21	17	9	7	0	0	0	0	0

図17-4 無再発期間 (リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

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%) であり、主な臨床検査値異常は、CRP 上昇 (40.7%)、ALT 上昇 (25.9%)、好酸球増多 (20.4%) であった。また infusion reaction は 63.0% に認められた^(注9)。

〈全身性強皮症〉

** 17.1.6 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2 (moderate) 以上の全身性強皮症患者 (%VC60%未満又は%DLco40 %未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外) を対象に、本剤1回量375mg/m² (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 (第1クール) し^(注9)、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与 (第2クール) した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験^(注10)、^(注11) において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった^(注11)。

注9) アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止
注10) 第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。
注11) 罹病期間の中央値: 52ヵ月 (範囲: 0~268ヵ月)。

表17-11 mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7 (28)	15.7±5.5 (26)
投与24週時	8.3±4.0 (27)	18.2±8.7 (22)
ベースラインからの変化量 ^(注12)	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差 ^(注12) [95%信頼区間]	-8.4 [-11.0, -5.9]	
p値 ^(注12) 、 ^(注13)	< 0.001	

full analysis set解析

mRSS (modified Rodnan Total Skin Thickness Score)

平均値±標準偏差 (例数)、ベースラインからの変化量: 最小二乗平均値±標準誤差

注12) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹病期間 (6年以内/超) 及び間質性肺炎合併 (有/無) を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM (Mixed effect Model for Repeated Measures: 反復測定混合効果モデル解析)

注13) 有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎 (39.3%)、CRP 上昇 (10.7%)、好中球数減少 (10.7%)、白血球数減少 (10.7%) であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎 (42.3%) であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎 (40.0%) であった。また infusion reaction は1例に認められた^(注12)、^(注13)。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.7 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法^(注14) で、本剤1回量375mg/m²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^(注15)。

注14) 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した。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。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-12

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 ^(注15) (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

注15) 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。

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%) であった。主な臨床検査値異常は、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% であった。また infusion reaction は65.0%に認められた^(注15)、^(注16)。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.8 国内使用実態調査

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/m²、500mg/回^(注16)、300mg/回^(注16) 又は100mg/回^(注16) 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/m²を1回又は100mg/m²^(注16)を2回投与し、観察期間^(注17)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^(注17)。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性 (29.7%)、発熱 (16.2%)、細菌感染症 (16.2%)、ほてり (8.1%)、全身倦怠感 (虚脱感、無力感) (8.1%)、血小板減少 (8.1%)、ウイルス感染症 (8.1%) であった^(注17)。

注16) 承認用量は375mg/m²である。

注17) 観察期間の中央値477.5日 (範囲:283~617日)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用 (CDC) 及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC) により、B細胞を傷害する⁽⁹⁾。

18.2 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、2.2 μg/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⁽⁹⁾。

18.3 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、3.9 μg/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⁽⁹⁾。

18.4 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IC₅₀ (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²⁹⁾。

18.5 *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³⁰⁾。

18.6 *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³⁰⁾。

18.7 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³⁰⁾。

19. 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)

分子量：144,510 Da (daltons)

本質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20 (リントナパク質)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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.2 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ずること。

22. 包装

〈リツキシマブ点滴静注100mg〉

10mL [1バイアル]

〈リツキシマブ点滴静注500mg〉

50mL [1バイアル]

**23. 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 2020
- 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) Krysko KM, et al. : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 ; 7 (1) : e637
- 5) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. 2002;13:928-943
- 6) 「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及び国外臨床試験の概要」 (社内資料)
- 7) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 2001;73:213-221
- 8) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 1998;9:527-534
- 9) 米国添付文書 2001
- 10) 「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び国外臨床試験の概要」 (承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
- 11) 「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」 (承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 12) 「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」 (承認年月日：20●●年●●月●●日、CTD 2.7.2.2.3)
- 13) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」 (承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 14) Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. 2009;88:239-243
- 15) 「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)
- 16) 「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」 (承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
- 17) 「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」 (承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.1)

- 18) 「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」 (承認年月日：20●●年●●月●●日、CTD 2.7.2.2.1)
- 19) 「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」 (承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
- 20) 「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」 (承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要へ。吸収、分布、代謝、排泄)
- 21) 「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)
- 22) 「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)
- 23) 「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び国外臨床試験の概要」 (承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
- 24) 「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)
- 25) 「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)
- 26) 「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)
- 27) Stone J, et al. : N. Engl. J. Med. 2010;363:221-232
- 28) 「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」 (承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)
- 29) 「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 (RCRNS-01試験：中間解析) の概要」 (社内資料)
- 30) 「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」 (承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 31) 「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」 (社内資料)
- 32) 「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」 (承認年月日：20●●年●●月●●日、CTD 2.5.5.2.2)
- 33) 「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」 (承認年月日：20●●年●●月●●日、CTD 2.5.5.3.1)
- 34) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」 (承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1)
- 35) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」 (承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
- 36) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」 (承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
- 37) 江川ら. : 移植. 2015;50:62-77
- 38) Reff ME, et al. : Blood. 1994;83:435-445
- 39) 「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」 (社内資料)
- 40) 「マウス-ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」 (社内資料)
- 41) 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」 (承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要ニ、毒性)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



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))

全身性強皮症

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

全薬工業株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書	3
----------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

リツキサン点滴静注 100mg、及びリツキサン点滴静注 500mg は既承認医薬品なので、本一変申請に際しては、記載しない。

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))

全身性強皮症

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

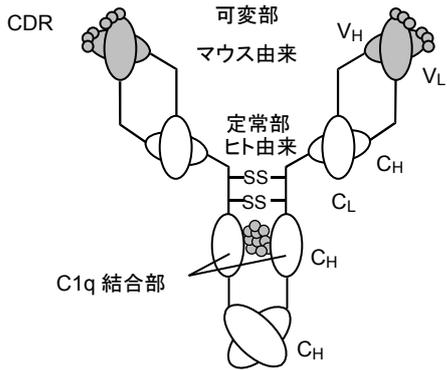
全薬工業株式会社

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)

<p>化学名・別名</p>	<p>ヒト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)</p>
<p>構造式</p>	<p>分子式: C₆₄₂₆ H₉₉₀₀ N₁₇₀₀ O₂₀₀₈ S₄₄ 分子量: 144,510 daltons (1,328 アミノ酸残基)</p>  <p>● Carbohydrate CDR: 相補性決定領域 V_H: 重鎖可変部 V_L: 軽鎖可変部 C_H: 重鎖定常部 C_L: 軽鎖定常部 C1q: 補体第 1 成分 (亜成分 q) Carbohydrate: 糖鎖</p>
<p>効能・効果</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 8. 全身性強皮症 9. 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 10. インジウム (¹¹¹In) 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 (⁹⁰Y) 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
<p>用法・用量</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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、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。 <p><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/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。</p> <p><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、後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症に用いる場合></p>

	<p>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4回点滴静注する。</p> <p><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></p> <p>通常、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。</p> <p><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></p> <p>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。</p> <p><インジウム（¹¹¹In）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（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与に用いる場合></p> <p>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250 mg/m²を1回、点滴静注する。</p> <p>2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1~4mg/mLに希釈調製し使用する。</p>																																				
劇薬等の指定	生物由来製品、処方箋医薬品																																				
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：リツキシマブ（遺伝子組換え）</p> <p>製剤：リツキサン点滴静注 100 mg、リツキサン点滴静注 500 mg</p>																																				
毒性	<table border="1"> <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 border="1"> <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>	急性	LD50 (mg/kg)	経口	皮下	静脈内		サル♂♀	——	——	> 100	亜急性	動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見		サル♂♀	4 (週1回4回投与)	静脈内	0.25, 2.1, 16.8	> 16.8	リンパ球数減少		サル♂♀	4, 8 (週1回4, 8回投与)	静脈内	20	> 20	Bリンパ球数減少 リンパろ胞萎縮 白脾髄萎縮					
急性	LD50 (mg/kg)	経口	皮下	静脈内																																	
	サル♂♀	——	——	> 100																																	
亜急性	動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																															
	サル♂♀	4 (週1回4回投与)	静脈内	0.25, 2.1, 16.8	> 16.8	リンパ球数減少																															
	サル♂♀	4, 8 (週1回4, 8回投与)	静脈内	20	> 20	Bリンパ球数減少 リンパろ胞萎縮 白脾髄萎縮																															
副作用	<p>CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>本薬単剤投与</p> <table border="1"> <tr> <td>副作用発現率</td> <td>147/157=93.6%</td> <td>臨床検査値異常発現率</td> <td>124/157=79.0%</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>少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ほてり</td> <td>32/157 (20.4%)</td> <td>血小板減少</td> <td>16/157 (10.2%、1.9%*)</td> </tr> <tr> <td>血圧上昇</td> <td>28/157 (17.8%)</td> <td>AST (GOT)</td> <td>17/157 (10.8%)</td> </tr> <tr> <td>頻脈</td> <td>27/157 (17.2%)</td> <td>上昇</td> <td></td> </tr> </table> <p>*印は grade 3 以上の発現率</p>	副作用発現率	147/157=93.6%	臨床検査値異常発現率	124/157=79.0%	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	101/157 (64.3%)	白血球減少	75/157 (47.8%、12.1%*)	悪寒	54/157 (34.4%)	好中球減少	72/157 (45.9%、18.5%*)	そう痒	34/157 (21.7%)	ヘモグロビン減少	18/157 (11.5%)	頭痛	33/157 (21.0%)	少		ほてり	32/157 (20.4%)	血小板減少	16/157 (10.2%、1.9%*)	血圧上昇	28/157 (17.8%)	AST (GOT)	17/157 (10.8%)	頻脈	27/157 (17.2%)	上昇	
副作用発現率	147/157=93.6%	臨床検査値異常発現率	124/157=79.0%																																		
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	101/157 (64.3%)	白血球減少	75/157 (47.8%、12.1%*)																																		
悪寒	54/157 (34.4%)	好中球減少	72/157 (45.9%、18.5%*)																																		
そう痒	34/157 (21.7%)	ヘモグロビン減少	18/157 (11.5%)																																		
頭痛	33/157 (21.0%)	少																																			
ほてり	32/157 (20.4%)	血小板減少	16/157 (10.2%、1.9%*)																																		
血圧上昇	28/157 (17.8%)	AST (GOT)	17/157 (10.8%)																																		
頻脈	27/157 (17.2%)	上昇																																			

<p>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</p>	
副作用発現率 61/62 = 98.4%	臨床検査値異常発現率 62/62 = 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 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%)	
<p>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)</p>	
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%)	
<p>CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 90 分間投与 (国内試験)</p>	
副作用発現率 29/32 = 90.6%	臨床検査値異常発現率 26/32 = 81.3%
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)
発熱性好中球減少症 5/32 (15.6%)	好中球数減少 25/32 (81.3%、81.3%*)
高血圧 5/32 (15.6%)	白血球数減少 22/32 (68.8%、68.8%*)
そう痒症 5/32 (15.6%)	リンパ球数減少 8/32 (25.0%、21.9%*)
	*印は grade 3 以上の発現率
<p>CD20 陽性の慢性リンパ性白血病</p>	
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)	臨床検査値異常 例数/評価例数 (発現率)
悪心 2/7 (28.6%)	好中球数減少 6/7 (85.7%、85.7%*)
発熱 2/7 (28.6%)	白血球数減少 6/7 (85.7%、85.7%*)
鼻咽頭炎 2/7 (28.6%)	血小板数減少 6/7 (85.7%、28.6%*)
低血圧 2/7 (28.6%)	リンパ球数減少 5/7 (71.4%、71.4%*)
低酸素症 2/7 (28.6%)	ヘモグロビン減少 5/7 (71.4%、28.6%*)
斑状丘疹状皮疹 2/7 (28.6%)	*印は grade 3 以上の発現率

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 1/37 (2.7%)
全身倦怠感（虚脱感、無力感） 3/37 (8.1%)	上昇
血小板減少 3/37 (8.1%)	好中球減少 1/37 (2.7%)
ウイルス感染症 3/37 (8.1%)	BUN 上昇 1/37 (2.7%)
貧血 2/37 (5.4%)	CRP 上昇 1/37 (2.7%)
悪寒 2/37 (5.4%)	*印は grade 3 以上の発現率
会社	全薬工業株式会社 製剤：輸入

	上咽頭炎	11/26 (42.3%)	血中免疫グロブリン	1/26 (3.8%)
	胃腸炎	1/26 (3.8%)	ンG減少	
	爪囲炎	1/26 (3.8%)	C-反応性蛋白増加	1/26 (3.8%)
	感染性皮膚嚢腫	1/26 (3.8%)		
	ざ瘡	1/26 (3.8%)		
	長期投与期 (1回量 375 mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注)			
	副作用発現率	12/20 = 60.0%	臨床検査値異常発現率	1/20 = 5.0%
	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)
	上咽頭炎	8/20 (40.0%)	血小板数減少	1/20 (5.0%)
	倦怠感	1/20 (5.0%)	白血球数減少	1/20 (5.0%)
	発熱	1/20 (5.0%)		
	蜂巣炎	1/20 (5.0%)		
	带状疱疹	1/20 (5.0%)		
	肺炎球菌性肺炎	1/20 (5.0%)		
	四肢膿瘍	1/20 (5.0%)		
	感染性皮膚嚢腫	1/20 (5.0%)		
	多汗症	1/20 (5.0%)		
会 社				

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	全身性強皮症に対するIDEC-C2B8(リツキシマブ)の医師主導による第II相二重盲検並行群間比較試験(治験実施計画書番号:IDEC-C2B8) 総括報告書(二重盲検期). 2021年8月17日. 第4.0版.	治験調整医師: 東京大学医学部附属病院 皮膚科 講師 吉崎 歩	2017年12月4日(最初の被験者の同意取得日)~ 2019年11月5日(長期投与期を終了する最後の被験者の最終評価日)	日本 4施設	国内	—	評価資料
5.3.5.1-2	全身性強皮症に対するIDEC-C2B8(リツキシマブ)の医師主導による第II相二重盲検並行群間比較試験(治験実施計画書番号:IDEC-C2B8) 総括報告書(長期投与期). 2021年6月25日. 第2.0版.	治験調整医師: 東京大学医学部附属病院 皮膚科 講師 吉崎 歩	2017年12月4日(最初の被験者の同意取得日)~ 2019年11月5日(長期投与期を終了する最後の被験者の最終評価日)	日本 4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	全身性強皮症に対するIDEC-C2B8(リツキシマブ)の医師主導による第II相二重盲検並行群間比較試験(治験実施計画書番号:IDEC-C2B8) 解析帳票(二重盲検期). 第3.0版.	—	—	—	—	—	評価資料
5.3.5.4-2	全身性強皮症に対するIDEC-C2B8(リツキシマブ)の医師主導による第II相二重盲検並行群間比較試験(治験実施計画書番号:IDEC-C2B8) 解析帳票(二重盲検期). 第2.0版.	—	—	—	—	—	評価資料
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. 1104188. 20██.	F. Hoffmann La Roche社	Interval Covered by this Report: 20██ to 20██	—	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
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.2-1	有害事象一覧表	治験調整医師： 東京大学医学部附属病院 皮膚科 講師 吉崎 歩	—	—	—	—	評価資料
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表	治験調整医師： 東京大学医学部附属病院 皮膚科 講師 吉崎 歩	—	—	—	—	評価資料
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動症例一覧表	治験調整医師： 東京大学医学部附属病院 皮膚科 講師 吉崎 歩	—	—	—	—	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	全身性強皮症の治療に関するEULAR recommendations.	白井悠一郎	リウマチ科 2018; 59: 374-380.	1.5.12-2 2.5.7-1
5.4-2	Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial.	Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al.	Arthritis Rheum 2000; 43: 2445-2454.	1.5.12-3 2.5.7-25
5.4-3	Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma.	Steen VD, Medsger TA Jr.	Arthritis Rheum 2000; 43: 2437-2444.	1.5.12-4 2.5.7-26
5.4-4	Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database.	Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al.	Ann Rheum Dis. 2007 Jun; 66 (6): 754-763.	1.5.12-5 2.5.7-27
5.4-5	1. 総論. よくわかる強皮症のすべて.	竹原和彦.	永井書店; 2004: pp3-5.	1.5.12-6 2.5.7-32
5.4-6	I 強皮症の概念・疾患名・疫学1. 強皮症とは. 強皮症の基礎と臨床 病態の解明から最新の診療まで(佐藤伸一 編).	竹原和彦.	医薬ジャーナル社; 2016: pp14-18.	1.5.12-7
5.4-7	難病情報センター 平成30年度特定医療費(指定難病)受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別.	—	Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354 [Cited 2020 October 5]	1.5.12-8
5.4-8	難病情報センター 全身性強皮症(指定難病51)	—	Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/4027 [Cited 2020 October 14]	1.5.12-9 2.5.7-34
5.4-9	Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo.	Tamaki T, Mori S, Takehara K.	Arch Dermatol Res 1991;283: 366-371.	1.5.12-10
5.4-10	難病情報センター 全身性強皮症(指定難病51).	—	Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/4026 [Cited 2020 October 14]	1.5.12-11
5.4-11	全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン.	全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会(編).	日皮会誌 2016; 126: 1831-1896.	1.5.12-12 1.8.3-1 2.5.7-23 2.7.5-15
5.4-12	Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002.	Steen VD, Medsger TA.	Ann Rheum Dis. 2007; 66(7): 940-944.	1.5.12-13 2.5.7-37
5.4-13	Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database.	Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al.	Ann Rheum Dis. 2010; 69(10): 1809-1815.	1.5.12-14 2.5.7-38

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.
5.4-14	Abnormal B lymphocyte activation and function in systemic sclerosis.	Yoshizaki A, Sato S.	Ann Dermatol 2015; 27: 1-9.	1.5.12-17 2.5.7-4
5.4-15	Altered B lymphocyte function induces systemic autoimmunity in systemic sclerosis.	Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, et al.	Mol Immunol 2004; 41: 1123-1133.	1.5.12-18 2.5.7-5
5.4-16	B lymphocytes in systemic sclerosis: Abnormalities and therapeutic targets.	Yoshizaki A.	J Dermatol 2016; 43: 39-45.	1.5.12-19 2.5.7-6
5.4-17	Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis.	Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, et al.	Arthritis Rheum 2004; 50: 4002-4007.	1.5.12-20 2.5.7-7
5.4-18	B細胞を中心とした全身性強皮症における免疫学的異常と治療戦略.	吉崎歩.	日本臨床免疫学会会誌 2016; 39: 197-206.	1.5.12-21 2.5.7-8
5.4-19	B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis.	Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, et al.	Am J Pathol 2006; 169: 954-966.	1.5.12-22 2.5.7-9
5.4-20	分子標的治療薬の新しい展開2 分子標的治療薬による全身性強皮症の新しい治療.	浅野善英.	皮膚アレルギーフロンティア 2012; 10: 81-86.	2.5.7-2
5.4-21	II 病因 3. B細胞. 強皮症の基礎と臨床 病態の解明から最新の治療まで(佐藤伸一 編)	築場広一.	医薬ジャーナル社, 2016: pp37-43.	2.5.7-3
5.4-22	B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis.	Lafyatis R, Kissin E, York M, et al.	Arthritis Rheum 2009; 60: 578-583.	2.5.7-10 2.7.5-1
5.4-23	B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial.	Bosello S, De Santis M, Lama G, et al.	Arthritis Res Ther 2010; 12: R54.	2.5.7-11 2.7.5-2
5.4-24	Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis.	Bosello S, Luca G D, Rucco M, et al.	Semin Arthritis Rheum 2015; 44: 428-436.	2.5.7-12 2.7.5-3
5.4-25	Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study.	Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al.	Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 271-280.	2.5.7-13 2.7.5-4
5.4-26	Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis.	Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al.	Clin Exp Rheumatol. 2012; 30(2 Suppl 71): S17-22.	2.5.7-14 2.7.5-5
5.4-27	Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study.	Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al.	Ann Rheum Dis 2010; 69: 193-197.	2.5.7-15 2.7.5-6
5.4-28	Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement.	Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al.	J Rheumatol 2013; 40: 52-57.	2.5.7-16 2.7.5-7

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.
5.4-29	Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group.	Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al.	Ann Rheum Dis 2015; 74: 1188-1194.	2.5.7-17 2.7.5-8
5.4-30	Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases Results of a lower dosage and shorter interval regimen.	Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Brickmann K, et al.	Scand J Rheumatol 2014; 43: 257-258.	2.5.7-18 2.7.5-9
5.4-31	Dosage of rituximab in systemic sclerosis: 2-year results of five cases.	Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Bodo K, et al.	Clin Exp Dermatol 2015; 40: 211-212.	2.5.7-19 2.7.5-10
5.4-32	Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature.	Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al.	Autoimmun Rev 2015; 14: 1072-1078.	2.5.7-20 2.7.5-11
5.4-33	Reduced type I collagen gene expression by skin fibroblasts of patients with systemic sclerosis after one treatment course with rituximab.	Fracicelli P, De Vita S, Franzolini N, et al.	Clin Exp Rheumatol 2015; 33(4 Suppl 91): S160-167.	2.5.7-21 2.7.5-12
5.4-34	A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al.	Semin Arthritis Rheum 2017; 46: 625-631.	2.5.7-22 2.7.5-13
5.4-35	治験薬概要書 別冊 第3.0版	研究責任医師： 東京大学医学部附属病院 皮膚科 吉崎 歩	—	2.5.7-24 2.7.5-14
5.4-36	Minimally important difference in diffuse systemic sclerosis: results from the D-penicillamine study.	Khanna D, Furst DE, Hays RD, et al.	Ann Rheum Dis. 2006 Oct; 65: 1325-1329.	2.5.7-28
5.4-37	Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease.	Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al.	N Engl J Med. 2016; 354: 2655-2666.	2.5.7-29
5.4-38	Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial.	Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al.	Lancet. 2016; 387: 2630-2640.	2.5.7-30
5.4-39	皮膚科セミナーリウム 第85回 膠原病3 全身性強皮症の治療.	藤本学.	日皮会誌 2012; 122: 1543-1548.	2.5.7-31
5.4-40	免疫抑制薬の臨床応用実践論 第53回 全身性強皮症.	桑名正隆.	炎症と免疫 2015;23:90-95.	2.5.7-33
5.4-41	誌上ワークショップ 強皮症の新たな治療概念.	桑名正隆.	臨床リウマチ 2015; 27: 281-287.	2.5.7-35
5.4-42	Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis.	Khanna D, Denton CP.	Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24: 387-400.	2.5.7-36

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

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書