リツキサン点滴静注100mg
リツキサン点滴静注500mg
に関する資料

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

全薬工業株式会社

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

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

全薬工業株式会社

略語一覧

略語	英名	和名及び定義
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
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）
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸　モフェチル
PDAI	Pemphigus Disease Area Index	天疱瘡重症度判定基準
PSL	Prednisolone	プレドニゾロン
QOL	Quality of Life	生活の質

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.2　天疱瘡の概要 7
1.5.2.1　天疱瘡の患者数 7
1.5.3　開発の経緯 8
1.5.4　申請製剤について 8
1.5.5　製剤開発及び品質に関する開発の経緯 9
1.5.6　非臨床試験に関する開発の経緯 9
1.5.7　臨床試験に関する開発の経緯 9
1.5.7.1　海外臨床試験 10
1.5.7.2　海外における承認 11
1.5.7.3　本邦における臨床開発 12
1.5.7.3.1　国内第 I 相試験 12
1.5.7.3.2　国内第 II 相試験 12
1.5.7.3.3　国内第 III 相試験 15
1.5.7.3.4　[redacted]相談の内容 15
1.5.8　その他の疾患に対する治験実施状況及び計画 15
1.5.9　希少疾病用医薬品指定 16
1.5.10 難治性天疱瘡に対する本薬の臨床的意義 16
1.5.11 参考文献 19

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

リツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、1991 年に米国 IDEC Pharmaceuticals 社において、遺伝子組換え技術により創製されたマウス（可変部領域）とヒト（定常部領域）のキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体（IgG1κ）であり、ヒト成熟 B 細胞の細胞表面に発現している CD20 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity）により標的細胞を傷害し、薬理作用を示す。非ホジキンリンパ腫に対する初めてのモノクローナル抗体として、1997 年 11 月に米国で承認された後、CD20 陽性の B 細胞が関連すると考えられる造血器腫瘍及び自己免疫疾患等の治療薬として、日本、米国、欧州を含め約 140 ヵ国で承認されており、全世界で延べ約 724 万人に投与されている（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）[1)]。

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

その後、本薬の「低悪性度又はろ胞性の B-NHL に対する維持療法」について、2008 年 12 月より国内での治験を開始し、また、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと評価され、2012 年 4 月に開発要請を受けた。国内で実施された治験結果と海外で実施された臨床第 III 相試験成績を用いて 2014 年 9 月に本薬維持療法及び他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する用法及び用量追加のための製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）を行い、2015 年 5 月 26 日に承認された。

また、本薬の「CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の 90 分間投与」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと評価され、2015 年 8 月に開発要請を受け、2017 年 8 月より国内での治験を開始した。国内で実施された治験結果と海外で実施された臨床第 III 相試験成績を用いて 2020 年 3 月に、本薬の希釈濃度を 10 倍希釈（1 mg/mL）から 1～4 mg/mL に変更した上で、CD20 陽性の B-NHL に対する本薬の 90 分間投与を用法及び用量に関連する使用上の注意に追加するための一変申請を行い、2020 年 12 月 25 日に承認された。

本薬の B-NHL 以外の効能又は効果については、以下のとおりである。

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

2012 年 12 月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患」及び「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」の公知申請の該当性が妥当と判断され、その後薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 25 年 1 月 31 日付け薬食審査発 0131 第 5 号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け事務連絡）に基づく一変申請を行い、2013 年 6 月 14 日に承認された。

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

「ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2010年12月13日に「ABO 血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制」について開発要請を受けた。2011年12月から2014年5月まで「ABO 血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関する一般臨床試験」を実施し、本臨床試験データ、ABO 血液型不適合肝移植の使用実態調査に関する文献及び関連資料をもとに、2015年6月26日に効能又は効果追加の一変申請を行い、2016年2月29日に承認された。

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

「CD20陽性の慢性リンパ性白血病」については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2012年4月6日に開発要請を受けた。国内で実施された治験結果と海外で実施された臨床第III相試験成績を用いて、2018年8月3日に効能又は効果追加の一変申請を行い、2019年3月26日に承認された。

2019年5月には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬の「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」の公知申請の該当性が妥当と判断され、その後薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会の事前評価において公知申請を行っても差し支えないとの判断がなされたことから、公知申請への該当性に係る報告書（案）が了承され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和元年8月1日付け薬生薬審発0801第4号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付け事務連絡）に基づく一変申請を行い、2020年2月21日に承認された。

「全身性強皮症」に対する本薬の有効性及び安全性を確認する目的で2017年12月から2019年11月まで実施された医師主導治験のデータ及び関連資料をもとに2020年12月25日に「全身性強皮症」に係る効能又は効果追加の一変申請を行い、2021年9月27日に承認された。

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

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

申請日	申請内容	承認状況
2002年5月10日	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫への適応拡大。	2003年9月19日承認

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

申請日	申請内容	承認状況
2006 年 6 月 23 日	インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与（ゼヴァリン併用療法）の効能又は効果追加。	2008 年 1 月 25 日承認
2013 年 2 月 20 日	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に係る公知申請。 ・免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ・ヴェゲナ肉芽腫症[*1]、顕微鏡的多発血管炎	2013 年 6 月 14 日承認
2013 年 12 月 26 日	難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の効能又は効果追加。	2014 年 8 月 29 日承認
2014 年 9 月 26 日	CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫維持療法の用法及び用量追加、及び他の抗悪性腫瘍剤との併用時の用法及び用量追加。	2015 年 5 月 26 日承認
2015 年 6 月 26 日	ABO 血液型不適合の腎移植及び肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制の効能又は効果追加。	2016 年 2 月 29 日承認
2017 年 3 月 24 日	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に係る公知申請。 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病	2017 年 6 月 26 日承認
2018 年 8 月 3 日	CD20 陽性の慢性リンパ性白血病の効能又は効果追加。	2019 年 3 月 26 日承認
2019 年 8 月 27 日	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬に係る公知申請。 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病	2020 年 2 月 21 日承認
2020 年 3 月 27 日	CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する 90 分間投与の用法及び用量追加。	2020 年 12 月 25 日承認
2020 年 12 月 25 日	全身性強皮症の効能又は効果追加。	2021 年 9 月 27 日承認
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]

[*1] 申請当時の名称を記載。「CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」承認時に、多発血管炎性肉芽腫症へ名称変更。

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

1.5.2　天疱瘡の概要

天疱瘡は皮膚や粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、棘融解による表皮内水疱形成を認め、表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織（表皮角化細胞表面）に沈着する又は循環血中に認められることを特徴とする疾患である[2)]。天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の 3 型に大別される[2)]。その他としては腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡等が知られている[2)]。年齢分布は 60 歳代、発症年齢は 50 歳代が最も多く、性比は男:女＝1:1.5 と女性に多い[2)]。病型は尋常性天疱瘡（65%）が最も多く、ついで落葉状天疱瘡（23%）である[2)]。最も頻度の高い尋常性天疱瘡の臨床的特徴は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらんや潰瘍であり、重症例では摂食不良となる[2)]。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膣等の重層扁平上皮が侵され、約半数の症例では皮膚（頭部、腋窩、鼠径部、上背部、臀部等）にも弛緩性水疱やびらんを生じ、有痛性のびらんが融合した大きな局面を形成することがある[2)]。落葉状天疱瘡では、皮膚（頭部、顔面、胸、背等）に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。脂漏部位に好発し、口腔等粘膜病変はほとんどない[2)]。まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある[2)]。

現在、本邦における天疱瘡治療は、ステロイド内服が中心となっている。ステロイド内服単独で効果不十分な場合は、ステロイド内服に加え、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫グロブリン静注療法（以下、IVIG）、免疫抑制剤（アザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサート、ミゾリビン等）の併用等が挙げられる[3)]。現在、病因の解明に伴い免疫抑制剤併用の頻度が増加し、重症患者では治療初期から免疫抑制剤の併用が病勢の早期コントロールにつながる可能性も示唆されている[3)]。一方、日常診療では、上記複数の治療法の組み合わせを用いてもなお難治な症例が存在する[3)]。このため、ステロイドや免疫抑制剤以外の治療薬の開発が求められている。

1.5.2.1　天疱瘡の患者数

天疱瘡は本邦において厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患に認定されており、特定疾患医療受給者証交付件数に基づいて患者数の推計が可能である。厚生労働省大臣官房統計情報部による平成 29 年患者調査（総患者数、傷病基本分類別）によれば、本邦における天疱瘡患者の総数[*1]は約 6000 人と報告されている[4)]。

また、特定医療費受給者証所持者数に基づいた患者数の推計も可能である。平成 27 年度から平成 30 年度までの天疱瘡特定疾患医療費受給者証所持数の推移はやや減少傾向であり、各年度で 5777 人、5693 人、3347 人、3152 人と報告されている[5)]。

既存治療抵抗症例数について現時点で正確な統計データはないが、「第 IV 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」で提出された、既存治療で効果不十分な天疱瘡に対する開発要望[6)]を参考にすると、天疱瘡患者の 10%～20%が既存治療抵抗性を呈すると推定されており、平成 30 年度末時点の天疱瘡特定疾患医療受給者証所持数（3152 人）から、ステロイド治療で十分な効果が得られない難治性天疱瘡の患者は 500 人程度と推測される。

[*1]「尋常性天疱瘡」、「落葉状天疱瘡」、「紅斑性天疱瘡」、「その他の天疱瘡」、及び「天疱瘡、詳細不明」の総患者数

1.5.3　開発の経緯

海外では 2002 年から治療抵抗性の天疱瘡に対する本薬の奏効例が報告されており、本薬の天疱瘡に対する開発は海外で先行して進められた。

一方、本邦では、難治性の天疱瘡に対して本薬が使用された症例報告は見られるものの、保険適応外薬であることから、本薬は天疱瘡に対し日常の臨床現場でほとんど使用されていない。このような背景の下、2009 年より厚生労働省の稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究の一環として、ステロイド抵抗性の天疱瘡及び類天疱瘡、後天性表皮水疱症の症例を対象に本薬の効果・安全性の探索的研究（UMIN000004428）が実施された。当該研究では国内 4 施設で 9 例の難治性の天疱瘡症例に本薬が投与され、全例で有効性及び安全性が認められた。当該結果を受けて、ステロイド治療抵抗性の難治性天疱瘡患者を対象とした本薬の有効性及び安全性を評価するための医師主導治験が計画され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本薬の「ステロイド治療で効果不十分な天疱瘡」における[redacted]相談（[redacted]）が実施された[redacted]であり、[redacted]国内医師主導治験（UMIN000024265）（以下、KCTR-D006 試験）を実施し、[redacted]との見解が独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より得られたことから、2016 年 10 月から 2019 年 3 月の間に KCTR-D006 試験を実施した。図 1.5.3-1 に本薬の「難治性の天疱瘡」に対する開発の経緯図を示す。

		[redacted]
薬理試験	―	
吸収，分布，代謝，排泄	―	
毒性試験	―	
臨床試験	第 I 相臨床試験	
	第 II 相臨床試験（国内治験）	
	第 III 相臨床試験（国内治験）	

図 1.5.3-1　難治性の天疱瘡に対する国内開発の経緯図

1.5.4　申請製剤について

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

なお、国内第 II 相試験で使用した製剤は、市販品と同一製剤である。

1.5.5　製剤開発及び品質に関する開発の経緯

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

なお、国内第 II 相試験で使用した製剤は、市販品と同一製剤である。

1.5.6　非臨床試験に関する開発の経緯

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

1.5.7　臨床試験に関する開発の経緯

海外における本薬の天疱瘡を対象とした開発は、2002 年から治療抵抗性の天疱瘡に対する本薬の奏効例が報告されており[3)]、欧州の天疱瘡治療ガイドラインでは、10 mg/日以上のプレドニゾロン（以下、PSL）又はプレドニゾンに免疫抑制剤の追加投与を必要とする難治性天疱瘡に対する標準的な治療法として位置付けられるようになった[7)]。その後、2010 年には仏国の Dr. Joly らにより未治療の尋常性天疱瘡患者及び落葉状天疱瘡患者を対象とした本薬+ステロイド併用群とステロイド単剤治療群とのランダム化比較試験（NCT00784589）（以下、Ritux 3 試験）[8)]が開始され、2015 年には F. Hoffmann-La Roche 社により中等症～重症の尋常性天疱瘡患者を対象とした本薬と MMF を比較する PEMPHIX 試験が開始された。天疱瘡の治療導入期において、ステロイドに既存の免疫抑制剤を追加した場合もステロイド単剤の寛解率を上回ることはなかったが[9)]、Ritux 3 試験にてステロイド単剤を凌駕する本薬の治療効果が得られたことが報告された。この結果から、海外ガイドライン[9)10)]では、中等症～重症の患者に対して、ステロイド＋本薬併用が第一選択療法に位置付けられており（ただし、海外ガイドライン[10)]において、どの程度の疾患活動性に対してステロイド＋本薬併用を使用すべきか等については更に検討の余地があるとしている）、Ritux 3 試験で得られた試験結果に基づき、米国（2018 年承認）及び欧州（2019 年承認）にてそれぞれ尋常性天疱瘡の治療薬として本薬が承認されている。

本邦では、難治性の天疱瘡に対して本薬による治療を行った症例報告は見られるものの、天疱瘡に対する使用は保険適用外のため、本薬による治療はほとんど行われていない[3)]。天疱瘡の治療の第一選択はステロイド療法であり、最小限のステロイド内服（PSL 0.2 mg/kg/日又は PSL 10 mg/日以下）単独又は必要最小限の免疫抑制剤併用で皮疹が出現しない状態（寛解）を目標にステロイド内服量を漸減していく。ステロイド減量中に再燃又は再発し、寛解に至らない症例はステロイド治療抵抗性と判断され、このような症例に対しては、併用療法である免疫抑制剤、血漿交換療法、IVIG 等を追加しながら PSL の減量を試みることが多い。しかしながら、既存の治療法のみでは寛解に至らない症例が存在し、このような症例に対する新たな治療法の確立が求められている。このような背景から、先述のとおり、2009 年より厚生労働省の稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究の一環として、ステロイド抵抗性の天疱瘡・類天疱瘡の症例を対象に本薬の効果・安全性の探索的研究が実施された。当該研究で本薬が投与された 9 例全例で本薬の有効性及び安全性が認められたことから、ステロイド治療抵抗性の難治性天疱瘡患者を対象とした本薬の有効性及び安全性を評価するための医師主導治験が計画され、KCTR-D006 試験が実施された。[redacted]

[redacted]であったことから、[redacted]。

したがって、本申請は、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験を評価資料として、本薬の「効能又は効果」に「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」を追加し、「用法及び用量」に「1 回量 1000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する」を追加することを目的としている。

1.5.7.1　海外臨床試験

海外においては、2010 年から 2012 年の間に仏国の Dr. Joly らにより Ritux 3 試験[8)]が実施され、2015 年から 2019 年の間に F. Hoffmann-La Roche 社により PEMPHIX 試験が実施された。米国及び欧州では、Ritux 3 試験[8)]で得られた天疱瘡に対する本薬の有効性及び安全性のデータを根拠として、米国では 2018 年に、欧州では 2019 年にそれぞれ尋常性天疱瘡に対する本薬の承認が取得された。

以下に、海外において実施されたこれらの試験の概要について示す。

1. Ritux 3 試験[8)]：

本薬＋短期プレドニゾン併用療法が、プレドニゾン単剤療法と比較して長期完全寛解（off-therapy）に至る可能性を高めること、及び累積プレドニゾン量を減少させ重度の有害事象を減少させることを確認するために仏国にて実施された多施設共同ランダム化オープンラベル臨床第 III 相試験

天疱瘡の新規診断例で、天疱瘡に対する初回治療となる症例をステロイドのレジメンに関する以下の 2 グループにランダム化し、3 年間観察した。プレドニゾン単剤療法群は初期投与量 1.0 mg/kg/日（中等症症例）又は 1.5 mg/kg/日（重症症例）で投与を開始し、12 ヵ月間（中等症症例）又は 18 ヵ月間（重症症例）で漸減し、その後投与を中止した。本薬＋プレドニゾン併用療法群は本薬 1 回当たり 1000 mg/body を Day 0 及び Day 14 に合計 2 回投与し、その後 12 ヵ月及び 18 ヵ月後に 1 回当たり 500 mg/body を投与した。プレドニゾンは初期投与量 0.5 mg/kg/日（中等症症例）又は 1.0 mg/kg/日（重症症例）で投与を開始し、3 ヵ月間（中等症症例）又は 6 ヵ月間（重症症例）で漸減し、その後投与を中止した。主要評価項目は、24 ヵ月時点の治療離脱の完全寛解（off-therapy：ステロイドを 2 ヵ月以上使用せずとも病変が認められない）の割合とした。本薬＋短期プレドニゾン併用療法群に割り付けられた尋常性天疱瘡患者の 34 例/38 例（89%）が治療開始 24 ヵ月時点で治療離脱の完全寛解（off-therapy）に到達したのに対し、プレドニゾン単剤療法群では 10 例/36 例（28%）であった（$p < 0.0001$）。また、治療開始 24 ヵ月時点で活動性病変を有する又は 10 mg/日以上のステロイド投与が継続していた症例数は、本薬＋短期プレドニゾン併用療法群で 5 例/46 例（11%）であったのに対し、プレドニゾン単剤療法群では 28 例/44 例（64%）であった（$p < 0.0001$）。治療離脱の完全寛解（off-therapy）までの遅延期間中央値は、本薬＋短期プレドニゾン併用療法群で 277 日であったのに対しプレドニゾン単剤療法群では 677 日であった（$p < 0.0001$）。試験期間中の完全寛解・治療離脱（off-therapy）累積到達期間は、本薬＋短期プレドニゾン併用療法群で 446 日であったのに対しプレドニゾン単剤療法群では 62 日であった（$p < 0.0001$）。治療開始 24 ヵ月時点での再発率は、本薬＋短期プレドニゾン併用療法群で 11 例/46 例（24%）であったのに対し、プレドニゾン単剤療法群では 20 例/44 例（45%）であった。本薬＋短期プレドニゾン併用療法群ではプレドニゾン単剤療法群と比較して The Dermatology Quality of Life Index 及び Skindex Quality of Life scores が著明に改善した。

安全性について、grade 3 及び grade 4 の重度の有害事象はプレドニゾン単剤療法群で 29 例/44 例に 53 件（1 例当たり 1.20 件）認められたのに対し、本薬＋短期プレドニゾン併用療法群で 16 例/46 例に 27 件（1 例当たり 0.59 件）認められた（p = 0.0021）。2 群間で共通した有害事象のうち最も多く発現した事象は、糖尿病、内分泌障害、筋炎及び骨障害であった。試験中に死亡例は認められなかった。

以上より、本薬＋短期プレドニゾン併用療法はプレドニゾン単剤療法と比較して未治療天疱瘡患者に対する治療においてより有効性が高く、また有害事象の発現も少ないことが確認された。

2.　PEMPHIX 試験：

中等症～重症の尋常性天疱瘡患者を対象として、本薬と MMF の有効性を比較することを目的とした国際共同、多施設共同、ランダム化、並行群間比較臨床第 III 相試験（PEMPHIX 試験）

本薬と MMF プラセボを投与する群（以下、RTX 群）と本薬プラセボと MMF を投与する群（以下、MMF 群）に 1：1 でランダム化し、52 週間にわたって治療を継続した。また、両群ともに治療開始時より 60 mg 又は 80 mg の経口プレドニゾンを併用し、24 週までに計画的に漸減させ投与を終了した。本薬（又はプラセボ）は 1 回当たり 1000 mg を 1 コース目として Day 1 及び Day 15 に静注投与し、Day 168 及び Day 182 に 2 コース目の投与を行った。MMF（又はプラセボ）は 1 日当たり 2 g（Day 1 に 1 g/日で投与開始し、Week 2 までに 2 g/日に増量）を経口投与した。

主要評価項目は 52 週時点で完全寛解を持続している症例の割合とし、完全寛解持続の定義は、プレドニゾンの併用なく、天疱瘡による新生病変を認めず（Pemphigus Disease Area Index（以下、PDAI）=0）、かつ既存病変の治癒を認める状態を 16 週間持続した場合とした。目標症例数を 132 例として、10 ヵ国、49 施設で、2015 年 5 月から 2019 年 10 月 29 日まで実施した。135 例が登録され、RTX 群に 67 例、MMF 群に 68 例が割り付けられた。

治験開始 52 週時点において、プレドニゾンの併用なく 16 週間以上にわたり完全寛解を持続した症例の割合は、MMF 群と比較して RTX 群で統計学的に有意に高かった（RTX 群 40.3% vs. MMF 群 9.5%; p < 0.0001）。また、ステロイドの投与量（中央値）は MMF 群と比較して RTX 群で統計学的に有意に少なかった（RTX 群 2775.0 mg vs. MMF 群 4005.0 mg; p = 0.0005）。

重篤な有害事象は RTX 群の 15 例/67 例（22.4%）、MMF 群の 10 例/68 例（14.7%）に発現し、grade 3 以上の有害事象は本薬群の 17 例/67 例（25.4%）、MMF 群の 14 例/68 例（20.6%）に発現した。RTX 群の 1 例/67 例（1.5%）と MMF 群の 3 例/68 例（4.4%）が有害事象による治験中止に至った。重篤な感染症が RTX 群の 6 例/67 例（9.0%）、MMF 群の 4 例/68 例（5.9%）に発現した。本薬投与による infusion reaction が 15 例/67 例（22.4%）に発現し、3 例/67 例（4.5%）で重篤な事象が認められた。RTX 群での死亡例はなく、MMF 群では小細胞肺がんによる死亡例が認められた。

以上より、尋常性天疱瘡において本薬は忍容性があり、効果的な治療方法になると考えられた。

1.5.7.2　海外における承認

本薬の「中等症及び重症の尋常性天疱瘡」については、海外において、Ritux 3 試験の成績を用いて、米国（2018 年承認）及び欧州（2019 年承認）にて承認されている。なお、米国・欧州におけるその他の承認内容は「1.6.1.1 米国における使用状況」、「1.6.1.2 欧州における使用状況」に記載した。

1.5.7.3　本邦における臨床開発

難治性天疱瘡患者を対象とした IDEC-C2B8（本薬の開発コード）の臨床第 II 相試験（KCTR-D006 試験）を実施した。

1.5.7.3.1　国内第 I 相試験

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

1.5.7.3.2　国内第 II 相試験

日本国内においては、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本薬[redacted]における[redacted]相談（[redacted]）が実施され、KCTR-D006 試験が実施された。以下に、[redacted]相談（[redacted]）での相談者と機構の見解の概略について示す。

＜相談事項 1：[redacted]について＞

[redacted]について、以下の点に対する機構の意見を確認したい。

a. [redacted]について
b. [redacted]について
c. [redacted]について
d. [redacted]について

表 1.5.7.3.2-1　計画中の国内治験の概要

試験デザイン	[redacted]
用法・用量	[redacted]
対象	[redacted]
主な選択基準	[redacted]
主要評価項目	[redacted]
[redacted]の併用規定	[redacted]
観察期間	[redacted]
目標例数	[redacted]例

なお、[redacted]と考えている。[redacted]であり、[redacted]から、[redacted]と考えた。

＜相談事項 1 に対する機構見解＞

[redacted]ものの、[redacted]おらず、また[redacted]から、[redacted]と考える。平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け[redacted]のとおり、[redacted]であること、及び[redacted]を鑑みると、[redacted]と考える。また、[redacted]でも、[redacted]と考えるが、[redacted]を考慮して、[redacted]は受入れ可能と考える。なお、[redacted]

[redacted]と考えるが[redacted]と考える。

※ [redacted]：[redacted]について説明してください。
相談者回答：[redacted]

＜機構の意見に対する相談者の回答及び対面助言における議論等＞
相談者は[redacted]から、[redacted]と述べた。
機構は、以下のように述べた。
[redacted]であり、[redacted]と考える。また、[redacted]であることから[redacted]と考える。したがって、[redacted]ではないが、[redacted]は可能と考える。相談者は、機構の意見を理解したと述べた。また[redacted]と述べた。
機構は、[redacted]において、相談事項 1 の a～d に対する以下の機構の意見を提示すると述べた。

a. [redacted]について
上述のとおり、[redacted]を考慮し、[redacted]は受入れ可能と考える。

b. [redacted]について
提示された[redacted]は受入れ可能と考える。

c. [redacted]について
[redacted]を考慮すると、[redacted]と考える。ただし、上述のとおり、[redacted]ことから、[redacted]と考える。したがって、[redacted]と考える。

d. [redacted]について
[redacted]との相談者の説明（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け[redacted]）を踏まえると、[redacted]

[redacted]と考える。なお、将来的に、[redacted]がある場合には、[redacted]と考える。

1.5.7.3.3　国内第 III 相試験

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

1.5.7.3.4　[redacted]相談の内容

本一変申請に際し、申請者（全薬工業株式会社）により 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに機構との[redacted]相談（[redacted]）が実施され、以下の助言を得た。

【相談事項に対する機構の意見】
[redacted]は可能と考える。また、[redacted]と考える。なお、最終的な効能又は効果、用法及び用量については、審査時に判断されることに留意すること。
これらの結果を踏まえ、以下の効能又は効果、用法及び用量にて承認申請を行うこととした。

効能又は効果
難治性の下記疾患
尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡

用法及び用量
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 1000 mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。

1.5.8　その他の疾患に対する治験実施状況及び計画

本薬について、天疱瘡を除くその他の疾患において本邦で現在進行中及び計画中の治験及び開発計画を以下に示す（表 1.5.8-1）。

表 1.5.8-1　本邦で現在進行中及び計画中の治験及び開発計画

対象疾患	治験期間	状況
視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）	2014 年 5 月～2019 年 2 月（医師主導治験）	治験終了 [redacted]
[redacted]		

1.5.9　希少疾病用医薬品指定

本薬について、希少疾病用医薬品指定状況を以下に示す（表 1.5.9-1）。

表 1.5.9-1　本薬の希少疾病用医薬品指定状況

指定年月日	指定番号	指定を受けた、予定される効能又は効果又は対象疾病
1998 年 11 月 27 日	（10 薬 A）第 114 号	B 細胞性非ホジキンリンパ腫（ただし、腫瘍細胞表面に分化抗原 CD20 が確認されたものに限る。）
2012 年 9 月 13 日	（24 薬）第 282 号	難治性ネフローゼ症候群
2015 年 5 月 25 日	（27 薬）第 361 号	下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植
2018 年 3 月 20 日	（30 薬）第 413 号	CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
2020 年 3 月 17 日	（R2 薬）第 460 号	全身性強皮症
	（R2 薬）第 461 号	難治性の下記疾患 尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡
2020 年 6 月 5 日	（R2 薬）第 466 号	視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患

1.5.10　難治性天疱瘡に対する本薬の臨床的意義

本一変申請は、本薬の効能又は効果に難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を追加することを目的としている。

天疱瘡は国指定の難病であり、表皮細胞同士の接着に関与するデスモグレインに対する自己抗体によって皮膚・粘膜に水疱・びらんを生じる自己免疫疾患である。厚生労働省大臣官

房統計情報部による平成 29 年患者調査（総患者数、傷病基本分類別）によれば、本邦における天疱瘡患者の総数は約 6000 人と報告されている [4)]。

天疱瘡の治療の主体は、ステロイド内服を中心とした免疫抑制療法である。一般的な治療方針として、2010 年に厚生労働省・稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班により作成された天疱瘡診療ガイドラインの治療アルゴリズムを図 1.5.10-1 に示す [2)]。

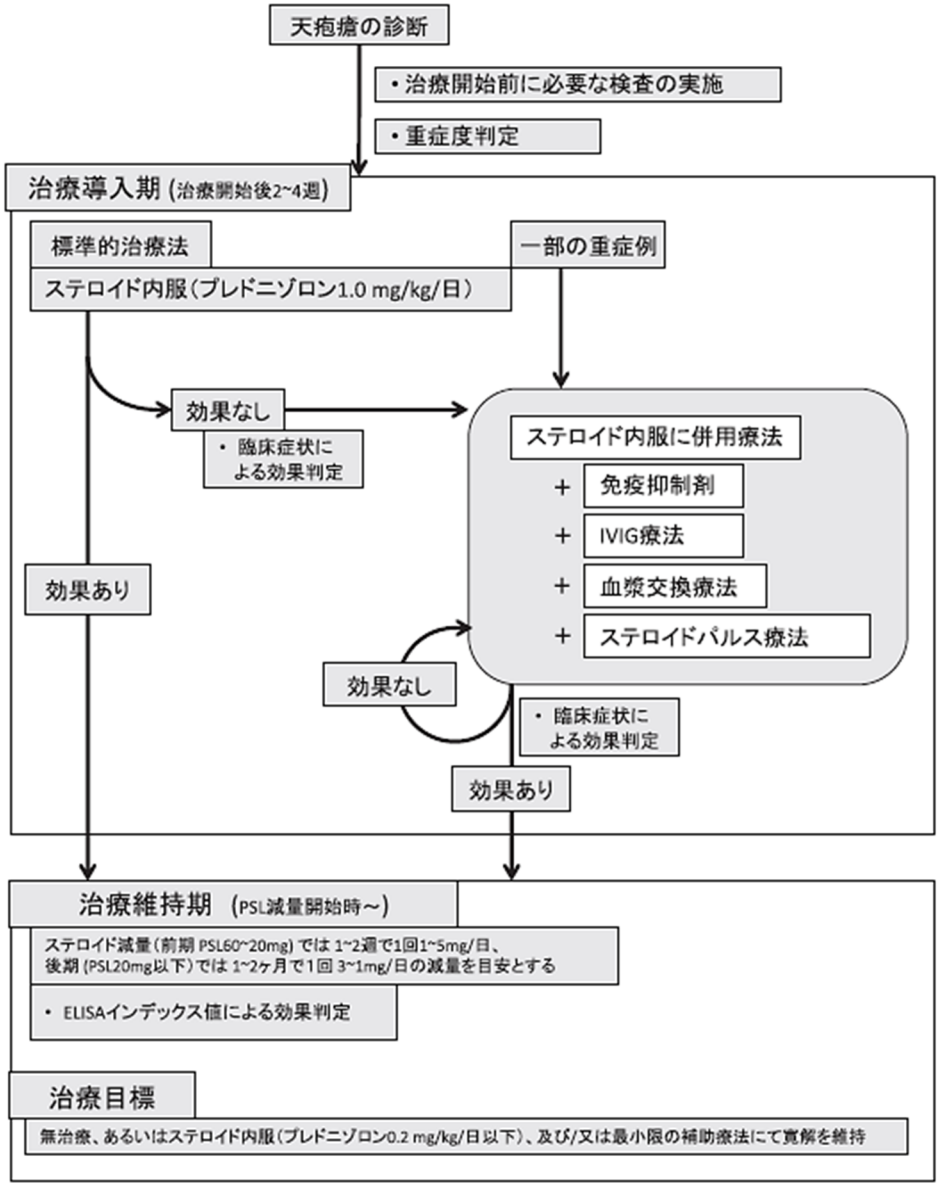


図 1.5.10-1　天疱瘡診療ガイドラインの治療アルゴリズム

国内の天疱瘡診療ガイドラインによると、天疱瘡の治療は治療導入期と治療維持期からなる。治療導入期では病勢のコントロールを主目的として、集中的かつ十分な治療が必要であり、経口ステロイド薬による治療が中心となるが、2 週間ほど継続して効果不十分と判断される場合には、免疫抑制剤、IVIG、血漿交換療法、ステロイドパルス療法が追加される [2)]。重症例では最初から免疫抑制剤を併用することもあり、アザチオプリンやシクロスポリンといった免疫抑制剤は、ステロイド減量の補助効果及び再燃予防効果を期待して、特に理由がない限り治療開始時より併用することが多い [11)]。

初期治療で病勢がコントロールできた場合には治療維持期へ移行する。治療維持期ではステロイドを減量しながら病勢コントロールを維持することが目的であり、無治療又は最小限の経口ステロイド治療（PSL 0.2 mg/kg 以下）を目標とする。なお、ステロイドと免疫抑制剤を併用している場合には、ステロイドの減量を先行させ、再燃が認められないことを確認し、免疫抑制剤を漸減する戦略がとられる[2)]。

しかしながら、治療導入期においてステロイド及び免疫抑制剤の併用でも寛解導入（PSL 0.2 mg/kg/日又は PSL 10 mg/日以下のステロイド単独又は必要最小限の免疫抑制剤併用で皮疹が出現しない状態に到達）が困難な疾患活動性の高い中等症～重症の患者や、治療維持期においてステロイド漸減中に再燃又は再発をきたすステロイド治療抵抗例が存在し、現在のところこのような難治性の天疱瘡患者に対して有効とされる治療法が確立されていないことが課題である。

このような状況下、海外では 2002 年から治療抵抗性の天疱瘡に対する本薬の奏効例が報告されており[3)]、欧州の天疱瘡治療ガイドラインでは難治例に対する標準的な治療法として位置付けられるようになった[7)]。

仏国においては未治療の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした Ritux 3 試験が実施され[8)]、その後、尋常性天疱瘡を対象とした PEMPHIX 試験が実施された。Ritux 3 試験にて本薬により治療離脱の完全寛解（off-therapy）に至った症例の割合が多かったことが示されたことから、海外ガイドライン[9)10)]では中等症～重症の患者に対して、ステロイド＋本薬併用が第一選択療法に位置付けられ、欧米では尋常性天疱瘡に対する治療薬として本薬が承認されている。

一方、本邦では、治療維持期におけるステロイド減量中に再燃又は再発し、免疫抑制剤等の追加治療を必要とする難治性天疱瘡に対する新たな治療法の確立が求められていること、また、このような難治性天疱瘡に対する本薬の臨床使用時の有効性及び安全性に関する報告が散見されていたことから、本薬の難治性天疱瘡における明確なエビデンスを構築する目的で KCTR-D006 試験が実施された。[redacted]であったことから、[redacted]られた。

KCTR-D006 試験では、主要評価項目である投与 24 週後の寛解割合（完全寛解及び部分寛解）について、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡症例（合計 20 例）で 75.0%［95%信頼区間：50.9, 91.3］であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値有効率である 5%を上回った。また、海外の尋常性天疱瘡を対象に実施された PEMPHIX 試験では、主要評価項目である投与 52 週後までに treatment failure の発現がなく完全寛解を維持した症例の割合は、RTX 群（62 例）で 40.3%、対照の MMF 群（63 例）で 9.5%であり、RTX 群と対照群との比較において、統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

KCTR-D006 試験及び PEMPHIX 試験の副次評価項目である、PDAI スコア及び天疱瘡自己抗体価（抗デスモグレイン 1 抗体及び抗デスモグレイン 3 抗体）は、いずれの試験でも本薬投与後に経時的な減少傾向が示唆され、両試験において本薬による死亡例は認められず、本薬の安全性プロファイルは既承認効能又は効果で認められているものと同様であった。

以上より、寛解導入期においてステロイド及び免疫抑制剤の併用でも寛解導入が困難な疾患活動性の高い中等症～重症の患者や、治療維持期においてステロイド漸減中に再燃又は再発をきたすステロイド抵抗例難治性の天疱瘡患者を対象とした治療における本薬の臨床的意義は大きく、医療上の必要性は高いと考えられる。

1.5.11　参考文献

1) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report. Report No. 1104188. [redacted] 20[redacted]
2) 天谷雅行, 谷川瑛子, 清水智子ら. 天疱瘡ガイドライン. 日皮会誌. 2010; 120(7): 1443-1460.
3) 谷川瑛子. 自己免疫疾患としての水疱症 III.水疱症の新しい治療法. アレルギー・免疫. 2014; 21(10): 38-45.
4) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 29 年　患者調査(総患者数､傷病基本分類別). Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803&stat_infid=000031790842&tclass3val=0 [Cited 2020 December 16]
5) 難病情報センター. 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354 [Cited 2021 January 5]
6) 第 IV 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬開発要望（要望番号 IV-7）. Available from: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000112749.pdf [Cited 2021 March 5]
7) Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 guideline for diagnosis and treatment-guided by European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(3): 405-414.
8) Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet 2017; 389(10083): 2031-2040.
9) Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. Br J Dermatol 2017; 177(5): 1170-1201.
10) Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations of an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(3): 575-585.
11) 山上淳. 第 113 回日本皮膚科学会総会⑤ 教育講演 15-1. 天疱瘡の治療～難治例の治療戦略における IVIG～. Available from: http://medical.radionikkei.jp/maruho_hifuka/maruho_hifuka_pdf/maruho_hifuka-141218.pdf [Cited 2021 January 5]

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））

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

全薬工業株式会社

略語一覧

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

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 4
1.6.1　外国における状況 4
1.6.1.1　米国における使用状況 4
1.6.1.2　欧州（英国含む）における使用状況 5
1.6.1.3　カナダにおける使用状況 5
1.6.1.4　オーストラリアにおける使用状況 5
1.6.1.5　世界各国における承認状況 6
1.6.2　米国添付文書 7
1.6.3　米国添付文書（和訳） 8
1.6.4　欧州製品情報 9
1.6.5　欧州製品情報（和訳） 10
1.6.6　企業中核データシート（CDS） 11
1.6.7　参考文献 12

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における状況

1.6.1.1　米国における使用状況

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

その後、2006 年 2 月には、未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞非ホジキンリンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、以下、DLBCL）に対して、シクロホスファミド水和物（以下、シクロホスファミド)、ドキソルビシン塩酸塩（以下、ドキソルビシン)、ビンクリスチン硫酸塩（以下、ビンクリスチン）及びプレドニゾンの併用療法（以下、CHOP 療法）もしくはアントラサイクリンを含む多剤併用化学療法との併用において、本薬 375 mg/m^2/回を化学療法の各サイクルの初日に併用し 3 週ごとに最大 8 サイクルまで投与する効能又は効果及び用法及び用量が承認され、更に、2006 年 9 月には、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾンの併用療法（以下、CVP 療法）との併用による未治療の低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性 B-NHL に対する寛解導入、及び CVP 療法後の本薬投与について承認を取得している。2011 年 1 月には、未治療ろ胞性リンパ腫（follicular lymphoma、以下、FL）患者のうち本薬と化学療法を併用した寛解導入で効果が認められた症例に対し、本薬を 2 ヵ月ごとに最大 12 回投与する維持療法が承認され、更に、2012 年 10 月に副腎皮質ホルモン剤を含む化学療法と本薬の併用療法で、第 1 サイクルに grade 3 又は 4 の infusion reaction の発現を認めなかった未治療の FL 並びに DLBCL 患者に対して、第 2 サイクル以降に本薬を 90 分間で投与する用法及び用量が承認されている。

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

一方、自己免疫疾患に対しては、2006 年 2 月にメトトレキサートとの併用により腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor、以下、TNF）阻害剤の効果が不十分な中等度～高度の関節リウマチ（rheumatoid arthritis、以下、RA）患者へ、本薬 1000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与する効能・効果及び用法・用量が承認され、更に、2011 年 4 月に副腎皮質ホルモン剤との併用によりヴェゲナ肉芽腫症〔wegener's granulomatosis、以下、WG、2012 年に疾患名を、granulomatosis with polyangiitis（多発血管炎性肉芽腫症、以下、GPA）に変更〕及び顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis、以下、MPA)、2018 年 6 月に尋常性天疱瘡に対して承認されている。

1.6.1.2　欧州（英国含む）における使用状況

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

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

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

自己免疫疾患に対しては、米国の臨床試験成績に基づき TNF 阻害剤に治療抵抗性を示す RA への適応拡大が 2006 年 7 月に承認され、2014 年 5 月には RA 患者に対する 120 分間投与が認められている。また、WG（GPA）及び MPA に対して 2013 年 3 月に、尋常性天疱瘡に対して 2019 年 3 月に承認を得ている。

1.6.1.3　カナダにおける使用状況

F. Hoffmann La Roche 社が、本薬の開発、製造販売を行っている。再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性 CD20 陽性の B-NHL を適応症とし、2000 年 3 月にカナダ保健省（Health Canada）より承認を得ている。また、CLL を対象とした開発も進められ、2010 年 2 月に未治療又は既治療の CLL 患者に対して、化学療法との併用療法として本薬投与が承認されている。2011 年 7 月には、未治療ろ胞性リンパ腫 FL 患者のうち本薬と化学療法を併用した寛解導入で効果が認められた症例に対し、維持療法が承認された。2016 年 9 月には B-NHL、2018 年 3 月には CLL において皮下注製剤が承認されている。

一方、自己免疫疾患に対しては、2010 年 7 月にメトトレキサートとの併用により TNF 阻害剤の効果が不十分な中等度～高度の RA 患者において承認され、更に、2011 年 7 月に副腎皮質ホルモン剤との併用により GPA 及び MPA において承認されている。なお、天疱瘡に対する承認は得られていない。

1.6.1.4　オーストラリアにおける使用状況

F. Hoffmann La Roche 社が、本薬の開発、製造販売を行っている。1998 年 8 月に、未治療 III/IV 期 FL、又は、再発又は難治性の低悪性度の FL、化学療法との併用での DLBCL を効能又は効果とし、オーストラリア医療製品管理局（Australian Register of Therapeutic Goods）より承認を得ている。また、CLL の併用療法として開発が行われ、2009 年 8 月に承認を取

得した。2014 年 3 月には B-NHL、2016 年 12 月には CLL において皮下注射製剤が承認されている。

自己免疫疾患に対しては、メトトレキサートとの併用により TNF 阻害剤の効果が不十分な中等度～高度の RA 患者において 2006 年 11 月に承認された。また、WG（GPA）及び MPA に対して 2013 年 3 月に承認を得ている。なお、天疱瘡に対する承認は得られていない。

1.6.1.5　世界各国における承認状況

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告[1)]（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report、以下、PBRER）によると、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点において、本薬は全世界で延べ約 724 万人に投与されている。販売名は米国及びカナダが Rituxan、日本がリツキサン、米国、カナダ、日本以外は MabThera であり、その他の 15 ヵ国において、Ristova、Rituxim、Rituxera、Ikgdar 又は MabThera-i の名称でも販売されている[1)]。

本薬の承認国数は約 140 ヵ国であり、適応症別の承認国数は以下のとおりである（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）。

- B-NHL に対する適応を取得した国：135 ヵ国
- CLL に対する適応を取得した国：125 ヵ国
- RA に対する適応を取得した国：132 ヵ国
- WG（GPA）及び MPA、又は、抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody、ANCA）関連血管炎に対する適応を取得した国：118 ヵ国
- 天疱瘡に対する適応を取得した国：41 ヵ国
- B 細胞性リンパ増殖性疾患に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- ネフローゼ症候群に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- ABO 血液型不適合腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- ABO 血液型不適合肝移植の抗体関連型拒絶反応抑制に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- ゼヴァリン併用療法（前投与）に対する適応を取得した国：1 ヵ国（日本のみ）
- 適応症の記載はないが、医薬品として承認されている国：3 ヵ国

1.6.2　米国添付文書

資料番号 1.6-02：米国添付文書を参照。

1.6.3　米国添付文書（和訳）

資料番号 1.6-03：米国添付文書（和訳）を参照。

1.6.4　欧州製品情報

資料番号 1.6-04：欧州製品情報を参照。

1.6.5　欧州製品情報（和訳）

資料番号 1.6-05：欧州製品情報（和訳）を参照。

1.6.6　企業中核データシート（CDS）

資料番号 1.6-06：企業中核データシート（CDS）を参照。

1.6.7　参考文献

1) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report. Report No. 1104188. [redacted]
20[redacted]

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

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

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

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

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Dosage and Administration, Administration and Storage (2.9) 06/2021

----------INDICATIONS AND USAGE----------
RITUXAN (rituximab) is a CD20-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of:
- Adult patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) (1.1).
  - Relapsed or refractory, low grade or follicular, CD20-positive B-cell NHL as a single agent.
  - Previously untreated follicular, CD20-positive, B-cell NHL in combination with first line chemotherapy and, in patients achieving a complete or partial response to a rituximab product in combination with chemotherapy, as single-agent maintenance therapy.
  - Non-progressing (including stable disease), low-grade, CD20-positive, B-cell NHL as a single agent after first-line cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CVP) chemotherapy.
  - Previously untreated diffuse large B-cell, CD20-positive NHL in combination with (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) (CHOP) or other anthracycline-based chemotherapy regimens.
- Adult patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (1.2).
  - Previously untreated and previously treated CD20-positive CLL in combination with fludarabine and cyclophosphamide (FC).
- Rheumatoid Arthritis (RA) in combination with methotrexate in adult patients with moderately-to severely-active RA who have inadequate response to one or more TNF antagonist therapies (1.3).
- Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA) in adult and pediatric patients 2 years of age and older in combination with glucocorticoids (1.4).
- Moderate to severe Pemphigus Vulgaris (PV) in adult patients (1.5).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- **Administer only as an intravenous infusion (2.1).**
- Do not administer as an intravenous push or bolus (2.1).
- RITUXAN should only be administered by a healthcare professional with appropriate medical support to manage severe infusion-related reactions that can be fatal if they occur. (2.1).
- The dose for NHL is 375 mg/m^2 (2.2).
- The dose for CLL is 375 mg/m^2 in the first cycle and 500 mg/m^2 in cycles 2–6, in combination with FC, administered every 28 days (2.3).
- The dose as a component of Zevalin® (ibritumomab tiuxetan) Therapeutic Regimen is 250 mg/m^2 (2.4).
- The dose for RA in combination with methotrexate is two-1,000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks (one course) every 24 weeks or based on clinical evaluation, but not sooner than every 16 weeks. Methylprednisolone 100 mg intravenous or equivalent glucocorticoid is recommended 30 minutes prior to each infusion (2.5).
- The induction dose for adult patients with active GPA and MPA in combination with glucocorticoids is 375 mg/m^2 once weekly for 4 weeks. The follow up dose for adult patients with GPA and MPA who have achieved disease control with induction treatment, in combination with glucocorticoids is two 500 mg intravenous infusions separated by two weeks, followed by a 500 mg intravenous infusion every 6 months thereafter based on clinical evaluation (2.6).
- The induction dose for pediatric patients with GPA and MPA in combination with glucocorticoids is 375 mg/m^2 once weekly for 4 weeks. The follow up dose for pediatric patients with GPA and MPA who have achieved disease control with induction treatment, in combination with glucocorticoids is two 250 mg/m^2 intravenous infusions separated by two weeks, followed by a 250 mg/m^2 intravenous infusion every 6 months thereafter based on clinical evaluation (2.6).
- The dose for PV is two-1,000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks in combination with a tapering course of glucocorticoids, then a 500 mg intravenous infusion at Month 12 and every 6 months thereafter or based on clinical evaluation. Dose upon relapse is a 1,000 mg intravenous infusion with considerations to resume or increase the glucocorticoid dose based on clinical evaluation. Subsequent infusions may be no sooner than 16 weeks after the previous infusion (2.7). Methylprednisolone 100 mg intravenous or equivalent glucocorticoid is recommended 30 minutes prior to each infusion (2.8).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- Injection: 100 mg/10 mL (10 mg/mL) and 500 mg/50 mL (10 mg/mL) solution in single-dose vials (3)

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

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

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions in clinical trials were:
- NHL (≥25%): infusion-related reactions, fever, lymphopenia, chills, infection and asthenia (6.1).
- CLL (≥25%): infusion-related reactions and neutropenia (6.1).
- RA (≥10%): upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, urinary tract infection, and bronchitis (other important adverse reactions include infusion-related reactions, serious infections, and cardiovascular events) (6.1).
- GPA and MPA (≥15 %): infections, nausea, diarrhea, headache, muscle spasms, anemia, peripheral edema, infusion-related reactions (6.1).
- PV (≥15%): infusion-related reactions, depression, upper respiratory tract infection/ nasopharyngitis, headache (other important adverse reactions include infections) (6.1).

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

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

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

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 6/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

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

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

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

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

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

11 DESCRIPTION

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

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

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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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

Infusion-Related Reactions

RITUXAN administration can result in serious, including fatal, infusion-related reactions. Deaths within 24 hours of RITUXAN infusion have occurred. Approximately 80% of fatal infusion reactions occurred in association with the first infusion. Monitor patients closely. Discontinue RITUXAN infusion for severe reactions and provide medical treatment for Grade 3 or 4 infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)]*.

Severe Mucocutaneous Reactions

Severe, including fatal, mucocutaneous reactions can occur in patients receiving RITUXAN *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation

HBV reactivation can occur in patients treated with RITUXAN, in some cases resulting in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death. Screen all patients for HBV infection before treatment initiation, and monitor patients during and after treatment with RITUXAN. Discontinue RITUXAN and concomitant medications in the event of HBV reactivation *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML), including fatal PML, can occur in patients receiving RITUXAN *[see Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Non–Hodgkin's Lymphoma (NHL)

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

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

1.2 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

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

1.3 Rheumatoid Arthritis (RA)

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

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

RITUXAN, in combination with glucocorticoids, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 2 years of age and older with Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA).

1.5 Pemphigus Vulgaris (PV)

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing Information

Administer only as an Intravenous Infusion *[see Dosage and Administration (2.8)]*. Do not administer as an intravenous push or bolus.

RITUXAN should only be administered by a healthcare professional with appropriate medical support to manage severe infusion-related reactions that can be fatal if they occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Premedicate before each infusion *[see Dosage and Administration (2.8)]*.

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

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

- **First Infusion**: Initiate infusion at a rate of 50 mg/hr. In the absence of infusion toxicity, increase infusion rate by 50 mg/hr increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/hr.
- **Subsequent Infusions**:
  Standard Infusion: Initiate infusion at a rate of 100 mg/hr. In the absence of infusion toxicity, increase rate by 100 mg/hr increments at 30-minute intervals, to a maximum of 400 mg/hr.
  For Previously Untreated Follicular NHL and DLBCL patients:
  If patients did not experience a Grade 3 or 4 infusion-related adverse event during Cycle 1, a 90-minute infusion can be administered in Cycle 2 with a glucocorticoid-containing chemotherapy regimen.
  Initiate at a rate of 20% of the total dose given in the first 30 minutes and the remaining 80% of the total dose given over the next 60 minutes. If the 90-minute infusion is tolerated in Cycle 2, the same rate can be used when administering the remainder of the treatment regimen (through Cycle 6 or 8).
  Patients who have clinically significant cardiovascular disease or who have a circulating lymphocyte count $\geq 5{,}000/mm^3$ before Cycle 2 should not be administered the 90-minute infusion *[see Clinical Studies (14.4)]*.
- Interrupt the infusion or slow the infusion rate for infusion-related reactions *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*. Continue the infusion at one-half the previous rate upon improvement of symptoms.

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

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

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

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

2.3 Recommended Dose for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

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

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

- When used as part of the Zevalin therapeutic regimen, infuse 250 mg/m^2 in accordance with the Zevalin package insert. Refer to the Zevalin package insert for full prescribing information regarding the Zevalin therapeutic regimen.

2.5 Recommended Dose for Rheumatoid Arthritis (RA)

- Administer RITUXAN as two-1,000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks.
- Glucocorticoids administered as methylprednisolone 100 mg intravenous or its equivalent 30 minutes prior to each infusion are recommended to reduce the incidence and severity of infusion-related reactions.
- Subsequent courses should be administered every 24 weeks or based on clinical evaluation, but not sooner than every 16 weeks.
- RITUXAN is given in combination with methotrexate.

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

Induction Treatment of Adult Patients with Active GPA/MPA

- Administer RITUXAN as a 375 mg/m^2 intravenous infusion once weekly for 4 weeks for patients with active GPA or MPA.
- Glucocorticoids administered as methylprednisolone 1,000 mg intravenously per day for 1 to 3 days followed by oral prednisone as per clinical practice. This regimen should begin within 14 days prior to or with the initiation of RITUXAN and may continue during and after the 4 week induction course of RITUXAN treatment.

Follow up Treatment of Adult Patients with GPA/MPA who have achieved disease control with induction treatment

- Administer RITUXAN as two 500 mg intravenous infusions separated by two weeks, followed by a 500 mg intravenous infusion every 6 months thereafter based on clinical evaluation.
- If induction treatment of active disease was with a rituximab product, initiate follow up treatment with RITUXAN within 24 weeks after the last induction infusion with a rituximab product or based on clinical evaluation, but no sooner than 16 weeks after the last induction infusion with a rituximab product.

- If induction treatment of active disease was with other standard of care immunosuppressants, initiate RITUXAN follow up treatment within the 4 week period that follows achievement of disease control.

Induction treatment of Pediatric Patients with Active GPA/MPA

- Administer RITUXAN as a 375 mg/m^2 intravenous infusion once weekly for 4 weeks.
- Prior to the first RITUXAN infusion, administer intravenous methylprednisolone 30 mg/kg (not to exceed 1g/day) once daily for 3 days.
- Following intravenous methylprednisolone administration, oral steroids should be continued per clinical practice.

Follow up Treatment of Pediatric Patients with GPA/MPA who have achieved disease control with induction treatment

- Administer RITUXAN as two 250 mg/m^2 intravenous infusions separated by two weeks, followed by a 250 mg/m^2 intravenous infusion every 6 months thereafter based on clinical evaluation.
- If induction treatment of active disease was with a rituximab product, initiate follow up treatment with RITUXAN within 24 weeks after the last induction infusion with a rituximab product or based on clinical evaluation, but no sooner than 16 weeks after the last induction infusion with a rituximab product.
- If induction treatment of active disease was with other standard of care immunosuppressants, initiate RITUXAN follow up treatment within the 4 week period following achievement of disease control.

2.7 Recommended Dose for Pemphigus Vulgaris (PV)

- Administer RITUXAN as two-1,000 mg intravenous infusions separated by 2 weeks in combination with a tapering course of glucocorticoids.
- **Maintenance treatment**
  Administer RITUXAN as a 500 mg intravenous infusion at Month 12 and every 6 months thereafter or based on clinical evaluation.
- **Treatment of relapse**
  Administer RITUXAN as a 1,000 mg intravenous infusion on relapse, and consider resuming or increasing the glucocorticoid dose based on clinical evaluation.

Subsequent infusions of RITUXAN may be administered no sooner than 16 weeks following the previous infusion.

2.8 Recommended Dose for Premedication and Prophylactic Medications

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

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

Provide prophylaxis treatment for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) and herpes virus infections for patients with CLL during treatment and for up to 12 months following treatment as appropriate *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

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

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

2.9 Administration and Storage

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

Administration

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

Storage

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: RITUXAN is a colorless, clear solution for intravenous infusion:

- 100 mg/10 mL (10 mg/mL) in a single-dose vial
- 500 mg/50 mL (10 mg/mL) in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion-Related Reactions

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

Premedicate patients with an antihistamine and acetaminophen prior to dosing. For RA, GPA and MPA, and PV patients, methylprednisolone 100 mg intravenously or its equivalent is recommended 30 minutes prior to each infusion. Institute medical management (e.g. glucocorticoids, epinephrine, bronchodilators, or oxygen) for infusion-related reactions as needed. Depending on the severity of the infusion-related reaction and the required interventions, temporarily or permanently discontinue RITUXAN. Resume infusion at a minimum 50% reduction in rate after symptoms have resolved. Closely monitor the following patients: those with pre-existing cardiac or pulmonary conditions, those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions, and those with high numbers of circulating malignant cells ($\geq$25,000/mm^3) *[see Warnings and Precautions (5.7), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.2 Severe Mucocutaneous Reactions

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

5.3 Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation

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

resolved hepatitis B infection (i.e., HBsAg negative, anti-HBc positive and hepatitis B surface antibody [anti-HBs] positive).

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

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

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

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

5.4 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

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

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

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

5.5 Tumor Lysis Syndrome (TLS)

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

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

5.6 Infections

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

5.7 Cardiovascular Adverse Reactions

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

5.8 Renal Toxicity

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

5.9 Bowel Obstruction and Perforation

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

5.10 Immunization

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

For patients treated with RITUXAN, physicians should review the patient's vaccination status and patients should, if possible, be brought up-to-date with all immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating RITUXAN and administer non live vaccines at least 4 weeks prior to a course of RITUXAN.

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

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

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

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

5.11 Embryo-Fetal Toxicity

Based on human data, RITUXAN can cause fetal harm due to B-cell lymphocytopenia in infants exposed to rituximab in-utero. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception while receiving RITUXAN and for 12 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

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

Limited data are available on the safety of the use of biologic agents or disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) other than methotrexate in RA patients exhibiting peripheral B-cell depletion following treatment with rituximab. Observe patients closely for signs of infection if

biologic agents and/or DMARDs are used concomitantly. Use of concomitant immunosuppressants other than corticosteroids has not been studied in GPA or MPA or PV patients exhibiting peripheral B-cell depletion following treatment with RITUXAN.

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

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Severe mucocutaneous reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hepatitis B reactivation with fulminant hepatitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Progressive multifocal leukoencephalopathy *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Tumor lysis syndrome *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Cardiovascular adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Renal toxicity *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Bowel obstruction and perforation *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Summary of Clinical Trials Experience in Lymphoid Malignancies

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

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

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

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

Infusion-Related Reactions

In the majority of patients with NHL, infusion-related reactions consisting of fever, chills/rigors, nausea, pruritus, angioedema, hypotension, headache, bronchospasm, urticaria, rash, vomiting, myalgia, dizziness, or hypertension occurred during the first RITUXAN infusion. Infusion-related reactions typically occurred within 30 to 120 minutes of beginning the first infusion and resolved with slowing or interruption of the RITUXAN infusion and with supportive care (diphenhydramine,

acetaminophen, and intravenous saline). The incidence of infusion-related reactions was highest during the first infusion (77%) and decreased with each subsequent infusion. *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. In patients with previously untreated follicular NHL or previously untreated DLBCL, who did not experience a Grade 3 or 4 infusion-related reaction in Cycle 1 and received a 90-minute infusion of RITUXAN at Cycle 2, the incidence of Grade 3-4 infusion reactions on the day of, or day after the infusion was 1.1% (95% CI [0.3%, 2.8%]). For Cycles 2-8, the incidence of Grade 3-4 infusion-related reactions on the day of or day after the 90-minute infusion, was 2.8% (95% CI [1.3%, 5.0%]). *[see Warnings and Precautions (5.1), Clinical Studies (14.4)]*.

Infections

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

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

Cytopenias and hypogammaglobulinemia

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

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

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

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

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

Relapsed or Refractory, Low-Grade NHL

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

Table 1

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

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

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

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

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

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

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

Previously Untreated, Low-Grade or Follicular, NHL

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

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

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

DLBCL

In NHL Studies 7 (NCT00003150) and 8, *[see Clinical Studies (14.3)]*, the following adverse reactions, regardless of severity, were reported more frequently (≥5%) in patients age ≥60 years receiving R-CHOP as compared to CHOP alone: pyrexia (56% vs. 46%), lung disorder (31% vs. 24%), cardiac disorder (29% vs. 21%), and chills (13% vs. 4%). Detailed safety data collection in these studies was primarily limited to Grade 3 and 4 adverse reactions and serious adverse reactions.

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

The following Grade 3 or 4 adverse reactions occurred more frequently among patients in the R-CHOP arm compared with those in the CHOP arm: thrombocytopenia (9% vs. 7%) and lung disorder (6% vs. 3%). Other Grade 3 or 4 adverse reactions occurring more frequently among patients receiving R-CHOP were viral infection (NHL Study 8), neutropenia (NHL Studies 8 and 9 (NCT00064116)), and anemia (NHL Study 9).

CLL

The data below reflect exposure to RITUXAN in combination with fludarabine and cyclophosphamide in 676 patients with CLL in CLL Study 1 (NCT00281918) or CLL Study 2 (NCT00090051) *[see Clinical Studies (14.5)]*. The age range was 30–83 years and 71% were men. Detailed safety data collection in CLL Study 1 was limited to Grade 3 and 4 adverse reactions and serious adverse reactions.

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

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

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

Summary of Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis

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

The data presented below reflect the experience in 2578 RA patients treated with RITUXAN in controlled and long-term studies[1] with a total exposure of 5014 patient-years.

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

In placebo-controlled studies, patients received 2 x 500 mg or 2 x 1,000 mg intravenous infusions of RITUXAN or placebo, in combination with methotrexate, during a 24-week period. From these studies, 938 patients treated with RITUXAN (2 x 1,000 mg) or placebo have been pooled (see Table 2). Adverse reactions reported in ≥ 5% of patients were hypertension, nausea, upper respiratory tract infection, arthralgia, pyrexia and pruritus (see Table 2). The rates and types of adverse reactions in patients who received RITUXAN 2 x 500 mg were similar to those observed in patients who received RITUXAN 2 x 1,000 mg.

[1]Pooled studies: NCT00074438, NCT00422383, NCT00468546, NCT00299130, NCT00282308, NCT00266227, NCT02693210, NCT02093026 and NCT02097745.

Table 2*

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

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

*These data are based on 938 patients treated in Phase 2 and 3 studies of RITUXAN (2 × 1,000 mg) or placebo administered in combination with methotrexate.

**Coded using MedDRA.

Infusion-Related Reactions

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

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

Infections

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

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

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

Cardiovascular Adverse Reactions

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

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

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

Hypophosphatemia and hyperuricemia

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

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

Retreatment in Patients with RA

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

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

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

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

Induction Treatment of Adult Patients with Active GPA/MPA (GPA/MPA Study 1)

The data presented below from GPA/MPA Study 1 (NCT00104299) reflect the experience in 197 adult patients with active GPA and MPA treated with RITUXAN or cyclophosphamide in a single controlled study, which was conducted in two phases: a 6 month randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled remission induction phase and an additional 12 month remission maintenance phase *[see Clinical Studies (14.7)]*. In the 6-month remission induction phase, 197 patients with GPA and MPA were randomized to either RITUXAN 375 mg/ m^2 once weekly for 4 weeks plus glucocorticoids, or oral cyclophosphamide 2 mg/kg daily (adjusted for renal function, white blood cell count, and other factors) plus glucocorticoids to induce remission. Once remission was achieved or at the end of the 6 month remission induction period, the cyclophosphamide group received azathioprine to maintain remission. The RITUXAN group did not receive additional therapy to maintain remission. The primary analysis was at the end of the 6 month remission induction period and the safety results for this period are described below.

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

Table 3
Incidence of All Adverse Reactions
Occurring in ≥ 10% of RITUXAN-treated Patients with
active GPA and MPA in the GPA/MPA Study 1 Up to
Month 6*

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

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

Infusion-Related Reactions

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

Infections

In GPA/MPA Study 1, 62% (61/99) of patients in the RITUXAN group experienced an infection of any type compared to 47% (46/98) patients in the cyclophosphamide group by Month 6. The most common infections in the RITUXAN group were upper respiratory tract infections, urinary tract infections, and herpes zoster.

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

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemia (IgA, IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in patients with GPA and MPA treated with RITUXAN in GPA/MPA Study 1. At 6 months, in the RITUXAN group, 27%, 58% and 51% of patients with normal immunoglobulin levels at baseline, had low IgA, IgG and IgM levels, respectively compared to 25%, 50% and 46% in the cyclophosphamide group.

Follow up Treatment of Adult Patients with GPA/MPA who have Achieved Disease Control with Induction Treatment (GPA/MPA Study 2)

In GPA/MPA Study 2 (NCT00748644), an open-label, controlled, clinical study *[See Clinical Studies (14.7)]*, evaluating the efficacy and safety of non-U.S.-licensed rituximab versus azathioprine as follow up treatment in adult patients with GPA, MPA or renal-limited ANCA-associated vasculitis who had achieved disease control after induction treatment with cyclophosphamide, a total of 57 GPA and MPA patients in disease remission received follow up treatment with two 500 mg intravenous infusions of non-U.S.-licensed rituximab, separated by two weeks on Day 1 and Day 15, followed by a 500 mg intravenous infusion every 6 months for 18 months.

The safety profile was consistent with the safety profile for RITUXAN in RA and GPA and MPA.

Infusion-Related Reactions

In GPA/MPA Study 2, 7/57 (12%) patients in the non-U.S.-licensed rituximab arm reported infusion-related reactions. The incidence of IRR symptoms was highest during or after the first infusion (9%) and decreased with subsequent infusions (<4%). One patient had two serious IRRs, two IRRs led to a dose modification, and no IRRs were severe, fatal, or led to withdrawal from the study.

Infections

In GPA/MPA Study 2, 30/57 (53%) patients in the non-U.S.-licensed rituximab arm and 33/58 (57%) in the azathioprine arm reported infections. The incidence of all grade infections was similar between the arms. The incidence of serious infections was similar in both arms (12%). The most commonly reported serious infection in the group was mild or moderate bronchitis.

Long-term, Observational Study with RITUXAN in Patients with GPA/MPA (GPA/MPA Study 3)

In a long-term observational safety study (NCT01613599), 97 patients with GPA or MPA received treatment with RITUXAN (mean of 8 infusions [range 1-28]) for up to 4 years, according to physician standard practice and discretion. Majority of patients received doses ranging from 500 mg to 1,000 mg, approximately every 6 months. The safety profile was consistent with the safety profile for RITUXAN in RA and GPA and MPA.

Treatment of Pediatric Patients with GPA/MPA (GPA/MPA Study 4)

An open-label, single arm study (NCT01750697) was conducted in 25 pediatric patients 6 years to 17 years of age with active GPA or MPA. The overall study period consisted of a 6-month remission induction phase and a minimum 12-month follow-up phase, up to 54 months. During the remission induction phase, patients received RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab. During the follow-up phase, RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab were given at the discretion of the investigator (17 out of 25 patients received this additional treatment). Concomitant treatment with other immunosuppressive therapy was permitted *[see Clinical Studies (14.7)]*.

The safety profile in pediatric GPA and MPA patients was consistent in type, nature and severity with the known safety profile of RITUXAN in adult patients with RA, GPA and MPA, and PV.

Infusion-Related Reactions

In GPA/MPA Study 4, the proportion of patients experiencing an IRR was 32%, 20%, 12%, and 8% following the first, second, third, and fourth infusions, respectively. The observed symptoms of IRRs were similar to those in adult GPA and MPA patients treated with RITUXAN. *[see Warning and Precautions (5.1)]*.

Serious Infections

Serious infections were reported in 7 patients (28%), and included influenza (2 patients [8%]) and lower respiratory tract infection (2 patients [8%]) as the most frequently reported events.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemia (IgG or IgM below the lower limit of normal), including prolonged hypogammaglobulinemia (defined as Ig levels below lower limit of normal for at least 4 months) was observed in GPA/MPA Study 4. During the overall study period, 18/25 patients (72%) had prolonged low IgG levels, including 15 patients who also had prolonged low IgM. Three patients received treatment with intravenous immunoglobulin.

Summary of Clinical Trials Experience in Pemphigus Vulgaris (PV)

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

PV Study 1

PV Study 1 (NCT00784589), a randomized, controlled, multicenter open-label study, evaluated the efficacy and safety of non-U.S.-licensed rituximab in combination with short-term prednisone compared to prednisone monotherapy in 90 patients (74 Pemphigus Vulgaris [PV] patients and 16 Pemphigus Foliaceus [PF] patients) *[see Clinical Studies (14.8)]*. Safety results for the PV patient population during the 24-month treatment period are described below.

The safety profile of the non-U.S.-licensed rituximab in patients with PV was consistent with that observed in patients with RITUXAN-treated RA and GPA and MPA *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Adverse reactions from PV Study 1 are presented below in Table 4 and were adverse events which occurred at a rate ≥5% among PV patients treated with non-U.S.-licensed rituximab and with at least 2% absolute difference in incidence between the group treated with non-U.S.-licensed rituximab and the prednisone monotherapy group up to Month 24. No patients in the group treated with non-U.S.-licensed rituximab withdrew due to adverse reactions. The clinical study did not include sufficient number of patients to allow for direct comparison of adverse reaction rates between treatment groups.

Table 4

Incidence of All Adverse Reactions Occurring in ≥ 5% Among PV Patients Treated with Non-U.S.-licensed Rituximab and with at Least 2% Absolute Difference in Incidence Between the Group Treated with Non-U.S.-licensed Rituximab with Short-term Prednisone and the Group Treated with Prednisone Monotherapy in PV Study 1 (Up to Month 24)

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

N/A = not applicable

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

Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions were the most commonly reported adverse drug reactions (58%, 22 patients). All infusion-related reactions were mild to moderate (Grade 1 or 2) except one Grade 3 serious infusion-related reaction (arthralgia) associated with the Month 12 maintenance infusion. The proportion of patients experiencing an infusion-related reaction was 29% (11 patients), 40% (15 patients), 13% (5 patients), and 10% (4 patients) following the first, second, third, and fourth infusions, respectively. No patients were withdrawn from treatment due to infusion-related reactions. Symptoms of infusion-related reactions were similar in type and severity to those seen in RA and GPA and MPA patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Infections

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

PV Study 2

In PV Study 2 (NCT02383589), a randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, multicenter study evaluating the efficacy and safety of RITUXAN compared to mycophenolate mofetil (MMF) in patients with moderate-to-severe PV requiring oral corticosteroids, 67 PV patients received treatment with RITUXAN (initial 1,000 mg IV on Study Day 1 and a second 1,000 mg IV on Study Day 15 repeated at Weeks 24 and 26) for up to 52 weeks *[see Clinical Studies (14.8)]*.

In PV Study 2, ADR defined as adverse events occurring in ≥5% of patients in the RITUXAN arms and assessed as related are shown in Table 5,

Table 5 Incidence of All Adverse Reactions occurring in ≥ 5% of RITUXAN-treated Pemphigus Vulgaris Patients (N=67) from PV Study 2 (up to Week 52)

Adverse Reactions	**RITUXAN (N=67)**
Infusion-related reactions	15 (22%)*
Upper respiratory tract infection/ Nasopharyngitis	11 (16%)
Headache	10 (15%)
Asthenia/Fatigue	9 (13%)
Oral candidiasis	6 (9%)
Arthralgia	6 (9%)
Back pain	6 (9%)
Urinary tract infection	5 (8%)
Dizziness	4 (6%)
*The most common infusion-related reaction symptoms/Preferred Terms for PV Study 2 in the RITUXAN arm were dyspnoea, erythema, hyperhidrosis, flushing/hot flush, hypotension/low blood pressure and rash/rash pruritic	

Infusion-Related Reactions

In PV Study 2, IRRs occurred primarily at the first infusion and the frequency of IRRs decreased with subsequent infusions: 17.9%, 4.7%, 3.5% and 3.5% of patients experienced IRRs at the first, second, third, and fourth infusions, respectively. In 11/15 patients who experienced at least one IRR, the IRRs were Grade 1 or 2. In 4/15 patients, Grade ≥3 IRRs were reported and led to discontinuation of RITUXAN treatment; three of the four patients experienced serious [life-threatening] IRRs. Serious IRRs occurred at the first (2 patients) or second (1 patient) infusion and resolved with symptomatic treatment.

Infections

In PV Study 2, 42/67 patients (62.7%) in the RITUXAN arm experienced infections. The most common infections in the RITUXAN arm were upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, oral candidiasis and urinary tract infection. Six patients (9%) in the RITUXAN arm experienced serious infections.

Laboratory Abnormalities

In PV Study 2, in the RITUXAN arm, transient decreases in T-cell lymphocytes and phosphorus level were very commonly observed post-infusion. In some cases, treatment of hypophosphatemia was required.

Hypogammaglobulinemia (IgG or IgM below the lower limit of normal), including prolonged hypogammaglobulinemia (defined as Ig levels below lower limit of normal for at least 4 months) was observed in PV Study 2. Based on levels < LLN measured at Week 16, Week 24, Week 40, and Week 52, 16.4% (11/67) of patients with normal baseline immunoglobulins had prolonged hypogammaglobulinemia (10 patients – IgM, 1 patient – both IgG and IgM) after treatment with RITUXAN.

6.2 Immunogenicity

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

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

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

A total of 23/99 (23%) RITUXAN-treated adult patients with GPA and MPA developed anti-rituximab antibodies by 18 months in GPA/MPA Study 1. The clinical relevance of anti-rituximab antibody formation in RITUXAN-treated adult patients is unclear. In GPA/MPA Study 4, a total of 4/21 (19%) RITUXAN-treated pediatric patients with GPA and MPA developed anti-rituximab antibodies during the overall study period (assessed at Month 18).

Using a new ELISA assay, a total of 19/34 (56%) patients with PV, who were treated with non-U.S.-licensed rituximab, tested positive for anti-rituximab antibodies by 18 months in PV Study 1. In PV Study 2, a total of 20/63 (32%) RITUXAN- treated PV patients tested positive for ADA by week 52 (19 patients had treatment-inducted ADA and 1 patient had treatment-enhanced ADA). The clinical relevance of anti-rituximab antibody formation in RITUXAN-treated PV patients is unclear.

6.3 Postmarketing Experience

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

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

7 DRUG INTERACTIONS

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

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

Data

Human data

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

Animal Data

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed on pregnant cynomolgus monkeys. Pregnant animals received rituximab via the intravenous route during early gestation (organogenesis period; post coitum days 20 through 50). Rituximab was administered as loading doses on post coitum (PC) Days 20, 21 and 22, at 15, 37.5 or 75 mg/kg/day, and then weekly on PC Days 29, 36, 43 and 50, at 20, 50 or 100 mg/kg/week. The 100 mg/kg/week dose resulted in 80% of the exposure (based on AUC) of those achieved following a dose of 2 grams in humans. Rituximab crosses the monkey placenta. Exposed offspring did not exhibit any teratogenic effects but did have decreased lymphoid tissue B cells.

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

8.2 Lactation

There are limited data on the presence of rituximab in human milk and the effect on the breastfed child, and there are no data on the effect on milk production. Rituximab is detected in the milk of lactating cynomolgus monkeys, and maternal IgG is present in human breast milk. Rituximab has also been reported to be excreted at low concentrations in human breast milk. Given that the clinical significance of this finding for children is not known, advise women not to breastfeed during

treatment with RITUXAN and for 6 months after the last dose due to the potential of serious adverse reactions in breastfed children.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

RITUXAN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating RITUXAN.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RITUXAN and for 12 months after the last dose.

8.4 Pediatric Use

RITUXAN is indicated for the treatment of GPA and MPA in pediatric patients 2 years of age and older with GPA and MPA. RITUXAN is not indicated in pediatric patients less than 2 years of age with GPA or MPA.

The use of RITUXAN for the treatment of pediatric patients with GPA and MPA 6 years of age and older is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of RITUXAN in adults with GPA and MPA; a trial in pediatric patients 6 years of age and older with active GPA and MPA; and population pharmacokinetic (PK) analyses showing similar drug exposure levels in adults and pediatric patients 6 years to 17 years of age. The use of RITUXAN for the treatment of pediatric patients with GPA and MPA ages 2 to less than 6 years of age is supported by PK modeling in patients 2 years of age and older and safety data from pediatric patients less than 6 years of age treated with rituximab.

The pediatric trial was a multicenter, open-label, single arm study (GPA/MPA Study 4) to evaluate the safety, PK and exploratory efficacy of RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab in 25 pediatric patients (6 patients 6 years to less than 12 years of age and 19 patients 12 years to 17 years of age) with active GPA and MPA over a 6-month remission induction phase and minimum 12-month follow-up phase, up to 54 months *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.7)]*.

The safety and effectiveness of RITUXAN have not been established in pediatric patients with NHL, CLL, PV, or RA.

Rituxan was not studied in pediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA) due to concerns regarding the potential for prolonged immunosuppression as a result of B-cell depletion in the developing juvenile immune system.

8.5 Geriatric Use

Diffuse Large B-Cell NHL

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

Low-Grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma

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

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

Chronic Lymphocytic Leukemia

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

In exploratory analyses defined by age, there was no observed benefit from the addition of RITUXAN to fludarabine and cyclophosphamide among patients 70 years of age or older in CLL Study 1 or in CLL Study 2; there was also no observed benefit from the addition of RITUXAN to fludarabine and cyclophosphamide among patients 65 years of age or older in CLL Study 2 *[see Clinical Studies (14.5)]*. Patients 70 years or older received lower dose intensity of fludarabine and cyclophosphamide compared to younger patients, regardless of the addition of RITUXAN. In CLL Study 1, the dose intensity of RITUXAN was similar in older and younger patients, however in CLL Study 2 older patients received a lower dose intensity of RITUXAN.

The incidence of Grade 3 and 4 adverse reactions was higher among patients receiving R-FC who were 70 years or older compared to younger patients for neutropenia [44% vs. 31% (CLL Study 1); 56% vs. 39% (CLL Study 2)], febrile neutropenia [16% vs. 6% (NHL Study 10 (NCT00719472)], anemia [5% vs. 2% (CLL Study 1); 21% vs. 10% (CLL Study 2)], thrombocytopenia [19% vs. 8% (CLL Study 2)], pancytopenia [7% vs. 2% (CLL Study 1); 7% vs. 2% (CLL Study 2)] and infections [30% vs. 14% (CLL Study 2)].

Rheumatoid Arthritis

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

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

Of the 99 RITUXAN-treated GPA and MPA patients in GPA/MPA Study 1, 36 (36%) were 65 years old and over, while 8 (8%) were 75 years and over. No overall differences in efficacy were observed between patients that were 65 years old and over and younger patients. The overall incidence and rate of all serious adverse events was higher in patients 65 years old and over. The clinical study did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

In GPA/MPA Study 2, 30 (26%) of the enrolled patients were at least 65 years old, of which 12 patients were exposed to non-U.S.-licensed rituximab and 18 were exposed to azathioprine. The clinical study did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Pemphigus Vulgaris

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

11 DESCRIPTION

Rituximab is a genetically engineered chimeric murine/human monoclonal IgG_1 kappa antibody directed against the CD20 antigen. Rituximab has an approximate molecular weight of 145 kD.

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

RITUXAN (rituximab) injection is a sterile, preservative-free, clear, colorless solution for intravenous infusion. RITUXAN is supplied at a concentration of 10 mg/mL in either 100 mg/10 mL or 500 mg/50 mL single-dose vials. Each mL of solution contains 10 mg rituximab,

polysorbate 80 (0.7 mg), sodium chloride (9 mg), sodium citrate dihydrate (7.35 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 6.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

12.2 Pharmacodynamics

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

In NHL patients, administration of RITUXAN resulted in depletion of circulating and tissue-based B cells. Among 166 patients in NHL Study 1 (NCT000168740), circulating CD19-positive B cells were depleted within the first three weeks with sustained depletion for up to 6 to 9 months post treatment in 83% of patients. B-cell recovery began at approximately 6 months and median B-cell levels returned to normal by 12 months following completion of treatment.

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

Rheumatoid Arthritis

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

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

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

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

In GPA and MPA patients in GPA/MPA Study 1, peripheral blood CD19 B-cells depleted to less than 10 cells/μl following the first two infusions of RITUXAN, and remained at that level in most (84%) patients through Month 6. By Month 12, the majority of patients (81%) showed signs of B-cell return with counts >10 cells/μL. By Month 18, most patients (87%) had counts >10 cells/μL.

In GPA/MPA Study 2 where patients received non-U.S.-licensed rituximab as two 500 mg intravenous infusions separated by two weeks, followed by a 500 mg intravenous infusion at Month 6, 12, and 18, 70% (30 out of 43) of the rituximab-treated patients with CD19+ peripheral B cells

evaluated post-baseline had undetectable CD19+ peripheral B cells at Month 24. At Month 24, all 37 patients with evaluable baseline CD19+ peripheral B cells and Month 24 measurements had lower CD19+ B cells relative to baseline.

12.3 Pharmacokinetics

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

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

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

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

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

Rheumatoid Arthritis

Following administration of 2 doses of RITUXAN in patients with RA, the mean (± S.D.; % CV) concentrations after the first infusion (Cmax first) and second infusion (Cmax second) were 157 (± 46; 29%) and 183 (± 55; 30%) mcg/mL, and 318 (± 86; 27%) and 381 (± 98; 26%) mcg/mL for the 2 × 500 mg and 2 × 1,000 mg doses, respectively.

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

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

The PK parameters in adult and pediatric patients 6 years to 17 years of age with GPA/MPA receiving 375 mg/m^2 intravenous RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab once weekly for four doses are summarized in Table 6.

Table 6

Population PK in pediatric patients (GPA/MPA Study 4) and adult patients (GPA/MPA Study 1) with GPA/MPA

Parameter	Statistic	Study	
		Pediatric GPA/MPA (GPA/MPA Study 4)	Adult GPA/MPA (GPA/MPA Study 1)
N	Number of Patients	25	97
Terminal Half-life (days)	Median (Range)	22 (11 to 42)	25 (11 to 52)
$AUC_{0\text{-}180d}$ (µg/mL*day)	Median (Range)	9787 (4838 to 20446)	10302 (3653 to 21874)
Clearance	Median	0.222	0.279

(L/day)	(Range)	(0.0996 to 0.381)	(0.113 to 0.653)
Volume of Distribution (L)	Median (Range)	2.28 (1.43 to 3.17)	3.12 (2.42 to 3.91)

Based on a population PK analysis in pediatric patients with GPA and MPA, the PK parameters of rituximab were similar to those in adults with GPA and MPA, once taking into account the BSA effect on clearance and volume of distribution parameters. The population PK analysis in adults with GPA and MPA showed that male patients and patients with higher BSA or positive anti-rituximab antibody levels have higher clearance. However, further dose adjustment based on gender or anti-rituximab antibody status is not necessary.

Pemphigus Vulgaris

The PK parameters in adult PV patients receiving 1,000 mg IV infusion of RITUXAN at Days 1, 15, 168, and 182 are summarized in Table 7.

Table 7 Population PK in adult PV patients from PV Study 2

Parameter	**Infusion Cycle**	
	1st cycle of 1,000 mg Day 1 and Day 15 N=67	2nd cycle of 1,000 mg Day 168 and Day 182 N=67
Terminal Half-life (days) Median (Range)	21.1 (9.3 to 36.2)	26.2 (16.4 to 42.8)
Clearance (L/day) Median (Range)	0.30 (0.16 to 1.51)	0.24 (0.13 to 0.45)
Central Volume of Distribution (L) Median (Range)	3.49 (2.48 to 5.22)	3.49 (2.48 to 5.22)

Following the first cycle of rituximab administration, the PK parameters of rituximab in patients with PV were similar to those in patients with RA and in patients with GPA/MPA. Following the 2nd cycle of rituximab administration, rituximab clearance decreased by 22% assuming Pemphigus Disease Area Index (PDAI) activity score of 0 at the start of both cycles, while the central volume of distribution remained unchanged. The presence of anti-rituximab antibodies was associated with a higher clearance resulting in lower rituximab concentrations.

Specific Populations

The pharmacokinetics of rituximab have been studied in pediatric patients 6 years of age and older with active GPA and MPA (GPA/MPA Study 4). The effect of body surface area on the pharmacokinetics of rituximab was assessed in a population pharmacokinetic analysis which included 6 patients 6 years to less than 12 years of age and 19 patients 12 years to 17 years of age with GPA and MPA. BSA was a significant covariate on rituximab pharmacokinetics. The median $AUC_{0\text{-}180d}$ in patients 2 years to 5 years of age (BSA of 0.5 m^2) was estimated to be 10100

(μg/mL*day) and is comparable to that in adults. For follow up treatment of pediatric patients with GPA/MPA, the 250 mg/m^2 dose is estimated to provide pediatric GPA and MPA patients with exposure comparable to that observed in adults *[see Use in Special Populations (8.4) and Clinical Studies (14.7)]*.

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

Drug Interaction Studies

Formal drug interaction studies have not been performed with RITUXAN.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

14 CLINICAL STUDIES

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

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

NHL Study 1

A multicenter, open-label, single-arm study was conducted in 166 patients with relapsed or refractory, low-grade or follicular, B-cell NHL who received 375 mg/m^2 of RITUXAN given as an intravenous infusion weekly for 4 doses. Patients with tumor masses > 10 cm or with > 5,000 lymphocytes/μL in the peripheral blood were excluded from the study.

Results are summarized in Table 8. The median time to onset of response was 50 days. Disease-related signs and symptoms (including B-symptoms) resolved in 64% (25/39) of those patients with such symptoms at study entry.

NHL Study 2

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

NHL Study 3

In a multicenter, single-arm study, 60 patients received 375 mg/m^2 of RITUXAN weekly for 4 doses. All patients had relapsed or refractory, low-grade or follicular, B-cell NHL and had achieved an objective clinical response to RITUXAN administered 3.8–35.6 months (median 14.5 months) prior to retreatment with RITUXAN. Of these 60 patients, 5 received more than one additional course of RITUXAN. Results are summarized in Table 8.

Bulky Disease

In pooled data from studies 1 and 3, 39 patients with bulky (single lesion > 10 cm in diameter) and relapsed or refractory, low-grade NHL received RITUXAN 375 mg/m^2 weekly for 4 doses. Results are summarized in Table 8.

Table 8
Summary of RITUXAN Efficacy Data in NHL by Schedule and Clinical Setting

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

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

[b] Kaplan-Meier projected with observed range.

[c] "+" indicates an ongoing response.

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

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

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

NHL Study 4

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

Twenty-six percent of the study population was >60 years of age, 99% had Stage III or IV disease, and 50% had an International Prognostic Index (IPI) score ≥2. The results for PFS as determined by a blinded, independent assessment of progression are presented in Table 9. The point estimates may be influenced by the presence of informative censoring. The PFS results based on investigator assessment of progression were similar to those obtained by the independent review assessment.

Table 9
Efficacy Results in NHL Study 4

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

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

[b] Estimates of Cox regression stratified by center.

NHL Study 5

An open-label, multicenter, randomized (1:1) study was conducted in 1,018 patients with previously untreated follicular NHL who achieved a response (CR or PR) to RITUXAN in combination with chemotherapy. Patients were randomized to RITUXAN as single-agent maintenance therapy, 375 mg/m^2 every 8 weeks for up to 12 doses or to observation. RITUXAN

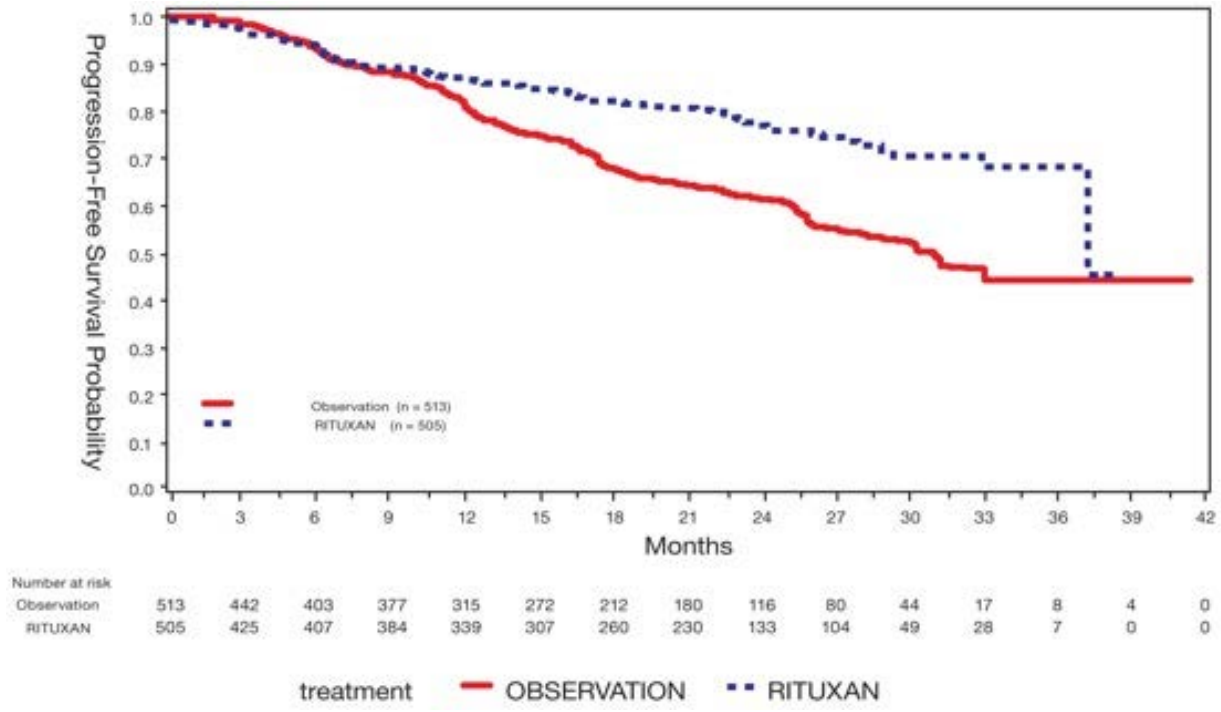
was initiated at 8 weeks following completion of chemotherapy. The main outcome measure of the study was progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization in the maintenance/observation phase to progression, relapse, or death, as determined by independent review.

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

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

Figure 1

Kaplan-Meier Plot of IRC Assessed PFS in NHL Study 5



NHL Study 6

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

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

14.3 Diffuse Large B-Cell NHL (DLBCL)

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

NHL Study 7

A total of 632 patients age ≥ 60 years with DLBCL (including primary mediastinal B-cell lymphoma) were randomized in a 1:1 ratio to treatment with CHOP or R-CHOP. Patients received 6 or 8 cycles of CHOP, each cycle lasting 21 days. All patients in the R-CHOP arm received 4 doses of RITUXAN 375 mg/m^2 on Days –7 and –3 (prior to Cycle 1) and 48–72 hours prior to Cycles 3 and 5. Patients who received 8 cycles of CHOP also received RITUXAN prior to Cycle 7. The main outcome measure of the study was progression-free survival, defined as the time from

randomization to the first of progression, relapse, or death. Responding patients underwent a second randomization to receive RITUXAN or no further therapy.

Among all enrolled patients, 62% had centrally confirmed DLBCL histology, 73% had Stage III–IV disease, 56% had IPI scores ≥ 2, 86% had ECOG performance status of < 2, 57% had elevated LDH levels, and 30% had two or more extranodal disease sites involved. Efficacy results are presented in Table 10. These results reflect a statistical approach which allows for an evaluation of RITUXAN administered in the induction setting that excludes any potential impact of RITUXAN given after the second randomization.

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

NHL Study 8

A total of 399 patients with DLBCL, age ≥ 60 years, were randomized in a 1:1 ratio to receive CHOP or R-CHOP. All patients received up to eight 3-week cycles of CHOP induction; patients in the R-CHOP arm received RITUXAN 375 mg/m^2 on Day 1 of each cycle. The main outcome measure of the study was event-free survival, defined as the time from randomization to relapse, progression, change in therapy, or death from any cause. Among all enrolled patients, 80% had Stage III or IV disease, 60% of patients had an age-adjusted IPI ≥ 2, 80% had ECOG performance status scores < 2, 66% had elevated LDH levels, and 52% had extranodal involvement in at least two sites. Efficacy results are presented in Table 10.

NHL Study 9

A total of 823 patients with DLBCL, aged 18–60 years, were randomized in a 1:1 ratio to receive an anthracycline-containing chemotherapy regimen alone or in combination with RITUXAN. The main outcome measure of the study was time to treatment failure, defined as time from randomization to the earliest of progressive disease, failure to achieve a complete response, relapse, or death. Among all enrolled patients, 28% had Stage III–IV disease, 100% had IPI scores of ≤ 1, 99% had ECOG performance status of < 2, 29% had elevated LDH levels, 49% had bulky disease, and 34% had extranodal involvement. Efficacy results are presented in Table 10.

Table 10
Efficacy Results in NHL Studies 7, 8, and 9

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

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

[b] NE = Not reliably estimable.

[c] Kaplan-Meier estimates.

[d] R-CHOP vs. CHOP.

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

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

In NHL Study 10, a total of 363 patients with previously untreated follicular NHL (n=113) or DLBCL (n=250) were evaluated in a prospective, open-label, multi-center, single-arm trial for the safety of 90-minute rituximab infusions. Patients with follicular NHL received rituximab 375 mg/m^2 plus CVP chemotherapy. Patients with DLBCL received rituximab 375 mg/m^2 plus CHOP chemotherapy. Patients with clinically significant cardiovascular disease were excluded from the study. Patients were eligible for a 90-minute infusion at Cycle 2 if they did not experience a Grade 3-4 infusion-related adverse event with Cycle 1 and had a circulating lymphocyte count $\leq$ 5,000/mm^3 before Cycle 2. All patients were pre-medicated with acetaminophen and an antihistamine and received the glucocorticoid component of their chemotherapy prior to RITUXAN infusion. The main outcome measure was the development of Grade 3-4 infusion-related reactions on the day of, or day after, the 90-minute infusion at Cycle 2 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

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

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

14.5 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

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

In CLL Study 1, 30% of patients were 65 years or older, 31% were Binet stage C, 45% had B symptoms, more than 99% had ECOG performance status (PS) 0–1, 74% were male, and 100% were White. In CLL Study 2, 44% of patients were 65 years or older, 28% had B symptoms, 82% received a prior alkylating drug, 18% received prior fludarabine, 100% had ECOG PS 0–1, 67% were male and 98% were White.

The main outcome measure in both studies was progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization to progression, relapse, or death, as determined by investigators (CLL Study 1) or an independent review committee (CLL Study 2). The investigator assessed results in CLL Study 2 were supportive of those obtained by the independent review committee. Efficacy results are presented in Table 11.

Table 11
Efficacy Results in CLL Studies 1 and 2

	Study 1* (Previously untreated)		Study 2* (Previously treated)	
	R-FC N=408	FC N=409	R-FC N=276	FC N=276
Median PFS (months)	39.8	31.5	26.7	21.7
Hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.43, 0.71)		0.76 (0.6, 0.96)	
P value (Log-Rank test)	<0.01		0.02	
Response rate (95% CI)	86% (82, 89)	73% (68, 77)	54% (48, 60)	45% (37, 51)

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

Across both studies, 243 of 676 RITUXAN-treated patients (36%) were 65 years of age or older and 100 RITUXAN-treated patients (15%) were 70 years of age or older. The results of exploratory subset analyses in elderly patients are presented in Table 12.

Table 12
Efficacy Results in CLL Studies 1 and 2 in Subgroups Defined by Age[a]

	Study 1		Study 2	
Age subgroup	Number of Patients	Hazard Ratio for PFS (95% CI)	Number of Patients	Hazard Ratio for PFS (95% CI)
Age < 65 yrs	572	0.52 (0.39, 0.70)	313	0.61 (0.45, 0.84)
Age ≥ 65 yrs	245	0.62 (0.39, 0.99)	233	0.99 (0.70, 1.40)
Age < 70 yrs	736	0.51 (0.39, 0.67)	438	0.67 (0.51, 0.87)
Age ≥ 70 yrs	81	1.17 (0.51, 2.66)	108	1.22 (0.73, 2.04)

[a] From exploratory analyses.

14.6 Rheumatoid Arthritis (RA)

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

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

In RA Study 1 (NCT00468546), patients were randomized to receive either RITUXAN 2×1,000 mg+MTX or placebo+MTX for 24 weeks. Further courses of RITUXAN 2×1,000 mg+MTX were administered in an open label extension study at a frequency determined by clinical evaluation, but no sooner than 16 weeks after the preceding course of RITUXAN. In addition to the intravenous premedication, glucocorticoids were administered orally on a tapering schedule from baseline through Day 14. The proportions of patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses at Week 24 of the placebo-controlled period are shown in Table 13.

In RA Study 2 (NCT00266227), all patients received the first course of RITUXAN 2 × 1,000 mg + MTX. Patients who experienced ongoing disease activity were randomized to receive a second course of either RITUXAN 2 × 1,000 mg + MTX or placebo + MTX, the majority

between Weeks 24–28. The proportions of patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses at Week 24, before the re-treatment course, and at Week 48, after retreatment, are shown in Table 13.

Table 13
ACR Responses in RA Study 1 and RA Study 2 (Percent of Patients)
(Modified Intent-to-Treat Population)

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

[a] In RA Study 2, all patients received a first course of RITUXAN 2 x 1,000 mg. Patients who experienced ongoing disease activity were randomized to receive a second course of either RITUXAN 2 x 1,000 mg + MTX or placebo + MTX at or after Week 24.

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

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

Improvement was also noted for all components of ACR response following treatment with RITUXAN, as shown in Table 14.

Table 14
Components of ACR Response at Week 24 in RA Study 1
(Modified Intent-to-Treat Population)

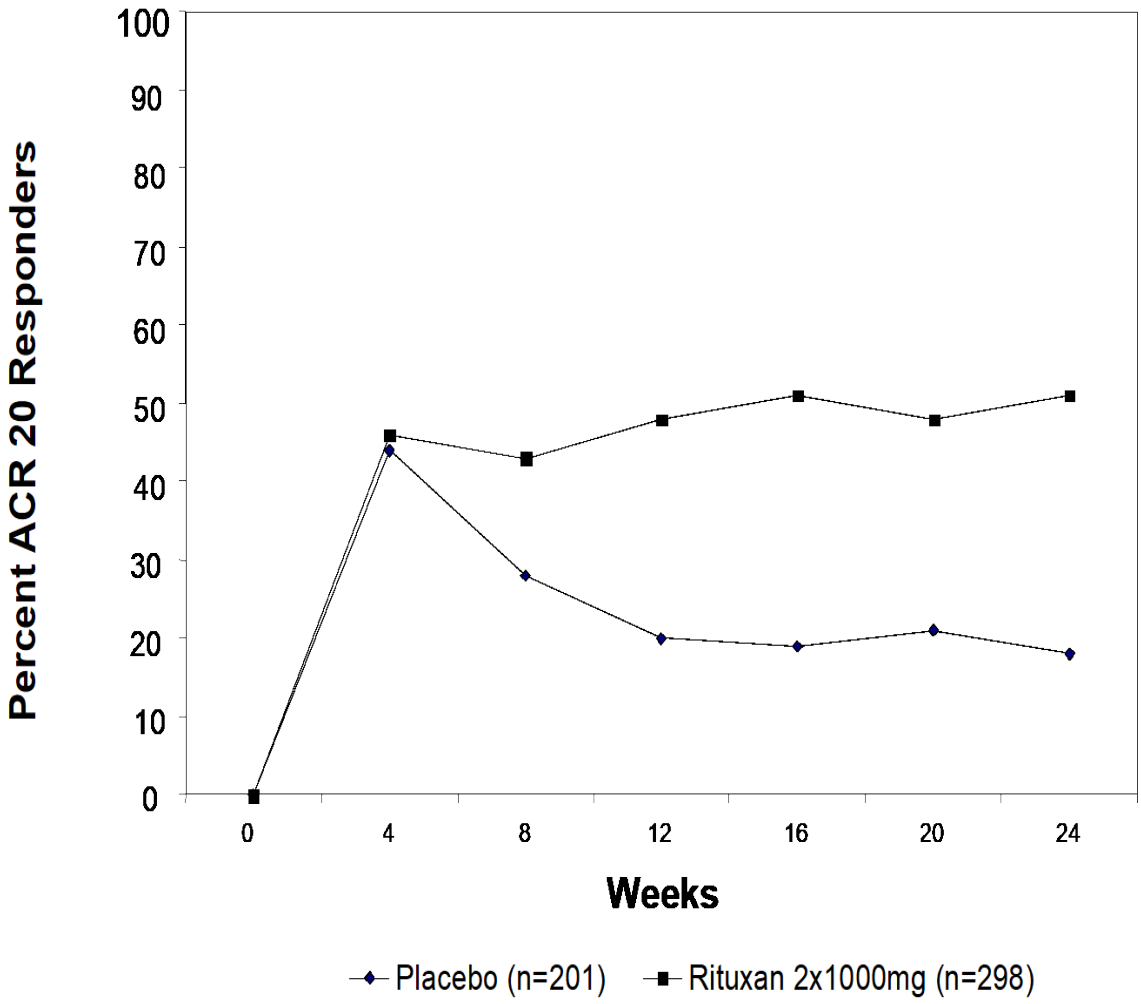
Inadequate Response to TNF Antagonists				
Parameter (median)	Placebo + MTX (n = 201)		RITUXAN + MTX (n = 298)	
	Baseline	Wk 24	Baseline	Wk 24
Tender Joint Count	31.0	27.0	33.0	13.0
Swollen Joint Count	20.0	19.0	21.0	9.5
Physician Global Assessment[a]	71.0	69.0	71.0	36.0
Patient Global Assessment[a]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

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

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

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

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



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

Radiographic Response

In RA Study 1, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as changes in Genant-modified Total Sharp Score (TSS) and its components, the erosion score (ES) and the joint space narrowing (JSN) score. RITUXAN + MTX slowed the progression of structural damage compared to placebo +MTX after 1 year as shown in Table 15.

Table 15

Mean Radiographic Change From Baseline to 104 Weeks in RA Study 1

Inadequate Response to TNF Antagonists				
Parameter	RITUXAN 2 × 1,000 mg + MTX[b]	Placebo + MTX[c]	Treatment Difference (Placebo – RITUXAN)	95% CI
Change during First Year				
TSS	0.66	1.77	1.11	(0.47, 1.75)
ES	0.44	1.19	0.75	(0.32, 1.19)
JSN Score	0.22	0.58	0.36	(0.10, 0.62)
Change during Second Year[a]				
TSS	0.48	1.04	—	—
ES	0.28	0.62	—	—
JSN Score	0.20	0.42	—	—

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

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

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

In RA Study 1 and its open-label extension, 70% of patients initially randomized to RITUXAN + MTX and 72% of patients initially randomized to placebo + MTX were evaluated radiographically at Year 2. As shown in Table 15, progression of structural damage in RITUXAN + MTX patients was further reduced in the second year of treatment.

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

Lesser Efficacy of 500 Vs. 1,000 mg Treatment Courses for Radiographic Outcomes

RA Study 3 (NCT00299104) is a randomized, double-blind, placebo-controlled study which evaluated the effect of placebo + MTX compared to RITUXAN 2 x 500 mg + MTX and RITUXAN 2 × 1,000 mg + MTX treatment courses in MTX-naïve RA patients with moderately to severely active disease. Patients received a first course of two infusions of rituximab or placebo on Days 1 and 15. MTX was initiated at 7.5 mg/week and escalated up to 20 mg/week by Week 8 in all three treatment arms. After a minimum of 24 weeks, patients with ongoing disease activity were eligible to receive re-treatment with additional courses of their assigned treatment. After one year of treatment, the proportion of patients achieving ACR 20/50/70 responses were similar in both RITUXAN dose groups and were higher than in the placebo group. However, with respect to radiographic scores, only the RITUXAN 1,000 mg treatment group demonstrated a statistically significant reduction in TSS: a change of 0.36 units compared to 1.08 units for the placebo group, a 67% reduction.

Physical Function Response

RA Study 4 (NCT00299130) is a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult RA patients with moderately to severely active disease with inadequate response to MTX. Patients were

randomized to receive an initial course of RITUXAN 500 mg, RITUXAN 1,000 mg, or placebo in addition to background MTX.

Physical function was assessed at Weeks 24 and 48 using the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). From baseline to Week 24, a greater proportion of RITUXAN-treated patients had an improvement in HAQ-DI of at least 0.22 (a minimal clinically important difference) and a greater mean HAQ-DI improvement compared to placebo, as shown in Table 16. HAQ-DI results for the RITUXAN 500 mg treatment group were similar to the RITUXAN 1,000 mg treatment group; however radiographic responses were not assessed (see Dosing Precaution in the Radiographic Responses section above). These improvements were maintained at 48 weeks.

Table 16

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

	Placebo + MTX n = 172	RITUXAN 2 × 1,000 mg + MTX n = 170	Treatment Difference (RITUXAN – Placebo)[b] (95% CI)
Mean Improvement from Baseline	0.19	0.42	0.23 (0.11, 0.34)
Percent of patients with "Improved" score (Change from Baseline ≥ MCID)[a]	48%	58%	11% (0%, 21%)

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

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

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

Induction Treatment of Adult Patients with Active Disease (GPA/MPA Study 1)

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

Patients in both arms received 1,000 mg of pulse intravenous methylprednisolone per day for 1 to 3 days within 14 days prior to initial infusion. Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either RITUXAN 375 mg/m^2 once weekly for 4 weeks or oral cyclophosphamide 2 mg/kg daily for 3 to 6 months in the remission induction phase. Patients were pre-medicated with antihistamine and acetaminophen prior to RITUXAN infusion. Following intravenous corticosteroid administration, all patients received oral prednisone (1 mg/kg/day, not exceeding 80 mg/day) with pre-specified tapering. Once remission was achieved or at the end of the 6 month remission induction period, the cyclophosphamide group received azathioprine to maintain remission. The RITUXAN group did not receive additional therapy to maintain remission. The main outcome measure for both GPA and MPA patients was achievement of complete remission at 6 months defined as a BVAS/GPA of 0, and off glucocorticoid therapy. The pre-specified non-inferiority margin was a treatment difference of 20%. As shown in Table 17, the study demonstrated non-inferiority of RITUXAN to cyclophosphamide for complete remission at 6 months.

Table 17
Percentage of Patients with GPA/MPA Who Achieved
Complete Remission at 6 Months (Intent-to-Treat Population)

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

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

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

Complete Remission (CR) at 12 and 18 months

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

Retreatment of Flares with RITUXAN

Based upon investigator judgment, 15 patients received a second course of RITUXAN therapy for treatment of relapse of disease activity which occurred between 8 and 17 months after the induction treatment course of RITUXAN.

Follow up Treatment of Adult Patients with GPA/MPA who have achieved disease control with other Immunosuppressant (GPA/MPA Study 2)

A total of 115 patients (86 with GPA, 24 with MPA, and 5 with renal-limited ANCA-associated vasculitis) in disease remission were randomized to receive azathioprine (58 patients) or non-U.S.-licensed rituximab (57 patients) in this open-label, prospective, multi-center, randomized, active-controlled study. Eligible patients were 21 years and older and had either newly diagnosed (80%) or relapsing disease (20%). A majority of the patients were ANCA-positive. Remission of active disease was achieved using a combination of glucocorticoids and cyclophosphamide. Within a maximum of 1 month after the last cyclophosphamide dose, eligible patients (based on BVAS of 0), were randomized in a 1:1 ratio to receive either non-U.S.-licensed rituximab or azathioprine.

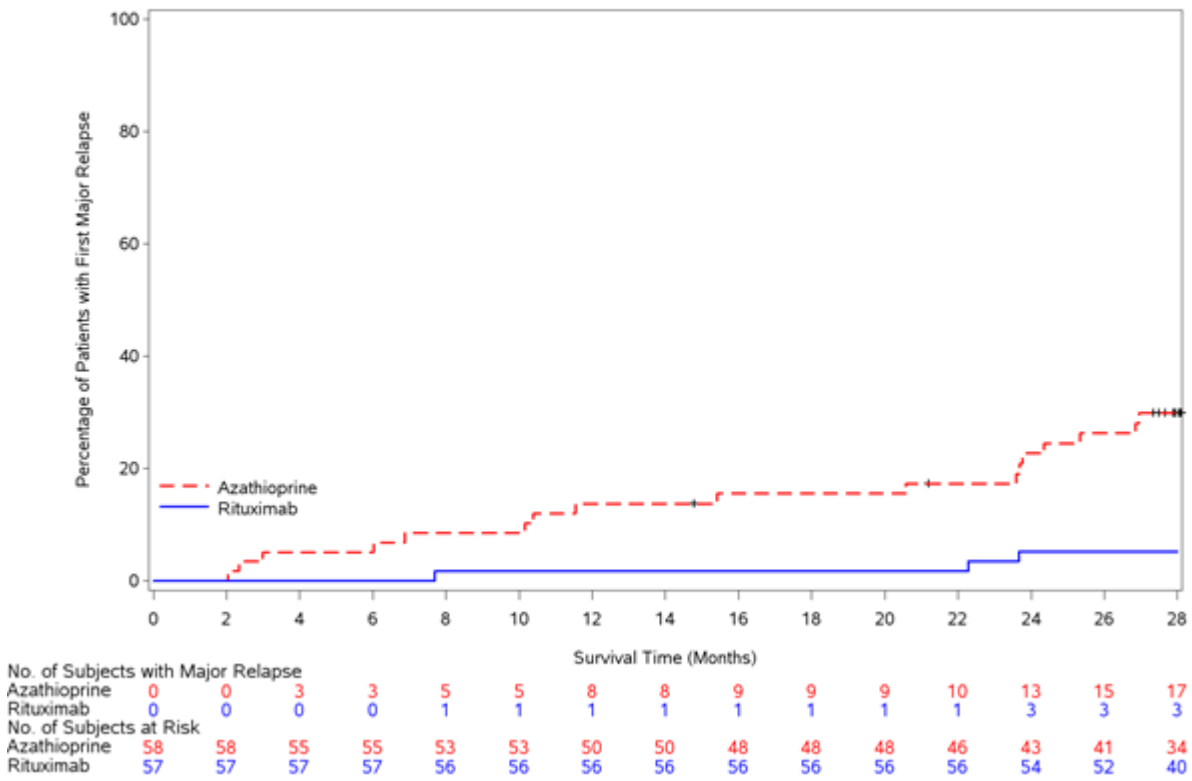
The non-U.S.-licensed rituximab was administered as two 500 mg intravenous infusions separated by two weeks (on Day 1 and Day 15) followed by a 500 mg intravenous infusion every 6 months for 18 months. Azathioprine was administered orally at a dose of 2 mg/kg/day for 12 months, then 1.5 mg/kg/day for 6 months, and finally 1 mg/kg/day for 4 months; treatment was discontinued after 22 months. Prednisone treatment was tapered and then kept at a low dose (approximately 5 mg per day) for at least 18 months after randomization. Prednisone dose tapering and the decision to stop prednisone treatment after month 18 were left at the investigator's discretion.

Planned follow-up was until month 28 (10 or 6 months, respectively, after the last non-U.S.-licensed rituximab infusion or azathioprine dose). The primary endpoint was the occurrence of major relapse (defined by the reappearance of clinical and/or laboratory signs of vasculitis activity that could lead to organ failure or damage, or could be life threatening) through month 28.

By month 28, major relapse occurred in 3 patients (5%) in the non-U.S.-licensed rituximab group and 17 patients (29%) in the azathioprine group.

The observed cumulative incidence rate of first major relapse during the 28 months was lower in patients on non-U.S.-licensed rituximab relative to azathioprine (Figure 3).

Figure 3
Cumulative Incidence Over Time of First Major Relapse in Patients with GPA/MPA



Patients were censored at the last follow-up dates if they had no event

Treatment of Pediatric Patients (GPA/MPA Study 4)

The study design consisted of an initial 6-month remission induction phase, and a minimum 12-month follow-up phase up to a maximum of 54 months (4.5 years) in pediatric patients 2 years to 17 years of age with GPA and MPA. Patients were to receive a minimum of 3 doses of intravenous methylprednisolone (30 mg/kg/day, not exceeding 1g/day) prior to the first RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab intravenous infusion. If clinically indicated, additional daily doses (up to three), of intravenous methylprednisolone could be given. The remission induction regimen consisted of four once weekly intravenous infusions of RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab at a dose of 375 mg/m^2 BSA, on study days 1, 8, 15 and 22 in combination with oral prednisolone or prednisone at 1 mg/kg/day (max 60 mg/day) tapered to 0.2 mg/kg/day minimum (max 10 mg/day) by Month 6. After the remission induction phase, patients could receive subsequent RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab intravenous infusions on or after Month 6 to maintain remission and control disease activity.

The primary objectives of this study were to evaluate safety and PK parameters in pediatric GPA and MPA patients (2 years to 17 years of age). The efficacy objectives of the study were exploratory and principally assessed using the Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS).

A total of 25 pediatric patients 6 years to 17 years of age with active GPA and MPA were treated with RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab in a multicenter, open-label, single-arm, uncontrolled study **(**NCT01750697). The median age of patients in the study was 14 years and the majority of patients (20/25 [80%]) were female. A total of 19 patients (76%) had GPA and 6 patients (24%) had MPA at baseline. Eighteen patients (72%) had newly diagnosed disease upon study entry (13 patients with GPA and 5 patients with MPA) and 7 patients had relapsing disease (6 patients with GPA and 1 patient with MPA).

All 25 patients completed all four once weekly intravenous infusions for the 6-month remission induction phase. A total of 24 out of 25 patients completed at least 18 months from Day 1 (baseline).

The exploratory efficacy using the PVAS is described in Table 18.

Table 18

Percentage of Patients Who Achieved PVAS Remission by Month 6, 12 and 18 (*GPA/MPA Study 4)*

	Time to Follow Up Since Day 1		
	Month 6 n=25	Month 12 n = 25	Month 18 n = 25
Response rate	56%	92%	100%
95% CI[α]	(34.9%, 75.6%)	(74.0%, 99.0%)	(86.3%, 100.0%)

*PVAS remission is defined by a PVAS of 0 and achieved glucocorticoid taper to 0.2 mg/kg/day (or 10 mg/day, whichever is lower), or a PVAS of 0 on two consecutive readings ≥4 weeks apart irrespective of glucocorticoid dose

[α]The efficacy results are exploratory and no formal statistical testing was performed for these endpoints

Follow-Up Treatment

After the 6-month remission induction phase, patients who had not achieved remission or who had progressive disease or flare that could not be controlled by glucocorticoids alone received additional treatment for GPA and MPA, that could include RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab and/or other therapies, at the discretion of the investigator. Planned follow-up was until Month 18 (from Day 1).

Fourteen out of 25 patients (56%) received additional RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab treatment at or post Month 6, up to Month 18. Five of these patients received four once weekly doses (375 mg/m^2) of intravenous RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab approximately every 6 months; 5 of these patients received a single dose (375 mg/m^2) of RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab every 6 months, and 4 of these patients received various other RITUXAN or non-U.S.-licensed rituximab doses/regimens according to investigator. Of the 14 patients who received follow-up treatment between Month 6 and Month 18, 4 patients first achieved remission between Months 6 and 12 and 1 patient first achieved remission between Months 12 and 18. Nine of these 14 patients achieved PVAS remission by Month 6 but required additional follow-up treatment after Month 6.

14.8 Pemphigus Vulgaris (PV)

PV Study 1 (NCT00784589)

Non-U.S.-licensed rituximab in combination with short-term prednisone was compared to prednisone monotherapy as first-line treatment in 90 newly diagnosed adult patients with moderate to severe pemphigus (74 Pemphigus Vulgaris [PV] and 16 Pemphigus Foliaceus [PF]) in this randomized, open-label, controlled, multicenter study (PV Study 1). Patients were between 19 and 79 years of age and had not received prior therapies for pemphigus. In the PV population, 5 (13%) patients in the group treated with non-U.S.-licensed rituximab and 3 (8%) patients in the prednisone

group had moderate disease and 33 (87%) patients in the group treated with non-U.S.-licensed rituximab and 33 (92%) patients in the prednisone group had severe disease according to disease severity defined by Harman's criteria.

Patients were stratified by baseline disease severity (moderate or severe) and randomized 1:1 to receive either the non-U.S.-licensed rituximab and short-term prednisone or long-term prednisone monotherapy. Patients were pre-medicated with antihistamine, acetaminophen and methylprednisolone prior to infusion of the non-U.S.-licensed rituximab. Patients randomized to the group treated with non-U.S.-licensed rituximab received an initial intravenous infusion of 1,000 mg non-U.S.-licensed rituximab on Study Day 1 in combination with a short-term regimen of 0.5 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 3 months if they had moderate disease or 1 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 6 months if they had severe disease. All patients received a second intravenous infusion of 1,000 mg non-U.S.-licensed rituximab on Study Day 15. Maintenance infusions of 500 mg non-U.S.-licensed rituximab were administered at Months 12 and 18. Patients randomized to the prednisone monotherapy group received an initial 1 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 12 months if they had moderate disease or 1.5 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 18 months if they had severe disease. Patients in the group treated with non-U.S.-licensed rituximab who relapsed could receive an additional infusion of 1,000 mg non-U.S.-licensed rituximab in combination with reintroduced or escalated prednisone dose. Maintenance and relapse infusions were administered no sooner than 16 weeks following the previous infusion.

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

The results of the trial are presented in Table 19.

Table 19

Percentage of Pemphigus Patients in Complete Remission Off Corticosteroid Therapy for Two Months or More (CRoff ≥ 2 months) at Month 24, PV Study 1 (Intent-to-Treat Population)

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

PV Study 2 (NCT02383589)

In a randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, multicenter study, the efficacy and safety of RITUXAN compared to mycophenolate mofetil (MMF) were evaluated in patients with moderate-to-severe PV receiving 60-120 mg/day oral prednisone or equivalent (1.0-1.5 mg/kg/day) at study entry and tapered to reach a dose of 60 or 80 mg/day by Day 1. Patients had a confirmed diagnosis of PV within the previous 24 months and evidence of moderate-to-severe disease defined as a total Pemphigus Disease Area Index (PDAI) activity score of ≥ 15. The study consisted of a screening period of up to 28 days, a 52-week double-blind treatment period, and a 48-week safety follow up period.

One hundred and thirty-five patients were randomized to treatment with RITUXAN 1,000 mg administered on Day 1, Day 15, Week 24 and Week 26 or oral MMF 2 g/day (starting at 1 g/day on Day 1 and titrated to achieve a goal of 2 g/day by Week 2) for 52 weeks in combination with an

initial dose of 60 or 80 mg oral prednisone with the aim of tapering to 0 mg/day by Week 24. Randomization was stratified by duration of PV (within the 1 year prior to screening or greater than 1 year) and geographical region. A dual-assessor approach was used during the study for efficacy and safety evaluations to prevent potential unblinding.

One hundred and twenty-five patients (excluding exploratory data from ten telemedicine patients) were analyzed for efficacy (Modified Intent-to-Treat Population). The primary efficacy endpoint for this study was the proportion of subjects achieving sustained complete remission defined as achieving healing of lesions with no new active lesions (i.e., PDAI activity score of 0) while on 0 mg/day prednisone or equivalent, and maintaining this response for at least 16 consecutive weeks, during the 52-week treatment period.

Secondary endpoints included cumulative oral corticosteroid dose and the total number of disease flares.

The results of the trial are presented in Table 20.

Table 20 Percentage of PV Patients Who Achieved Sustained Complete Remission Off Corticosteroid Therapy for 16 Weeks or More at Week 52 (Modified Intent-to-Treat Population)

	RITUXAN (N=62)	MMF (N=63)	Difference (95% CI)
Number of responders (response rate [%])	25 (40.3%)	6 (9.5%)	30.80% (14.70%, 45.15%)

MMF = Mycophenolate mofetil. CI = Confidence Interval.

Glucocorticoid exposure

The median (min, max) cumulative oral prednisone dose at Week 52 was 2775 mg (450, 22180) in the RITUXAN group compared to 4005 mg (900, 19920) in the MMF group. Topical corticosteroid use and pre-infusion IV methylprednisolone were not included in this analysis. Prior to each infusion, the RITUXAN group received IV methylprednisolone 100 mg and the MMF group received IV saline solution.

Disease flare

Disease flare was defined as an appearance of 3 or more new lesions a month that do not heal spontaneously within 1 week or by the extension of established lesions in a patient who has achieved disease control. The total number of disease flares was lower in patients treated with RITUXAN compared to MMF (6 vs. 44).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

RITUXAN (rituximab) injection is a sterile, preservative-free, clear, colorless solution for intravenous infusion supplied as follows:

Carton contents	NDC number
One 100 mg/10 mL (10 mg/mL) single-dose vial	NDC 50242-051-21
Ten 100 mg/10 mL (10 mg/mL) single-dose vials	NDC 50242-051-10
One 500 mg/50 mL (10 mg/mL) single-dose vial	NDC 50242-053-06

Store RITUXAN vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). RITUXAN vials should be protected from direct sunlight. Do not freeze or shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Infusion-Related Reactions

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

Severe Mucocutaneous Reactions

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

Hepatitis B Virus Reactivation

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

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs and symptoms of PML, including new or changes in neurological symptoms such as confusion, dizziness or loss of balance, difficulty talking or walking, decreased strength or weakness on one side of the body, or vision problems *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Tumor Lysis Syndrome (TLS)

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

Infections

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

Cardiovascular Adverse Reactions

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

Renal Toxicity

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

Bowel Obstruction and Perforation

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

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.11) and Use in Specific Populations (8.1)]*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RITUXAN and for 12 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

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

RITUXAN® [rituximab]

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

RITUXAN® is a registered trademark of Biogen.
Jointly marketed by Biogen and Genentech USA, Inc.
©2021 Biogen and Genentech, Inc.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

What is RITUXAN?

RITUXAN is a prescription medicine used to treat:

- Adults with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): alone or with other chemotherapy medicines.
- Adults with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): with the chemotherapy medicines fludarabine and cyclophosphamide.
- Adults with Rheumatoid Arthritis (RA): with another prescription medicine called methotrexate, to reduce the signs and symptoms of moderate to severe active RA in adults, after treatment with at least one other medicine called a Tumor Necrosis Factor (TNF) antagonist has been used and did not work well enough.
- People with Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) (Wegener's Granulomatosis) and Microscopic Polyangiitis (MPA) ages 2 years and above: with glucocorticoids, to treat GPA and MPA.
- Adults with Pemphigus Vulgaris (PV): to treat moderate to severe PV.

RITUXAN is not indicated in children less than 2 years of age with GPA or MPA or in children with conditions other than GPA or MPA.

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

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

  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test to see if you are pregnant before starting RITUXAN.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment with RITUXAN and for **12 months** after your last dose of RITUXAN. Talk to your healthcare provider about effective birth control.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think that you are pregnant during treatment with RITUXAN.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. RITUXAN may pass into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for **6 months** after your last dose of RITUXAN.

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

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

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

How will I receive RITUXAN?

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

What are the possible side effects of RITUXAN?
RITUXAN can cause serious side effects, including:

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

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

  Tell your healthcare provider right away if you have any of the following signs or symptoms of TLS:
  - o nausea
  - o vomiting
  - o diarrhea
  - o lack of energy
- **Serious infections**. Serious infections can happen during and after treatment with RITUXAN, and can lead to death. RITUXAN can increase your risk of getting infections and can lower the ability of your immune system to fight infections. Types of serious infections that can happen with RITUXAN include bacterial, fungal, and viral infections. After receiving RITUXAN, some people have developed low levels of certain antibodies in their blood for a long period of time (longer than 11 months). Some of these people with low antibody levels developed infections. People with serious infections should not receive RITUXAN. Tell your healthcare provider right away if you have any symptoms of infection:
  - o fever
  - o cold symptoms, such as runny nose or sore throat that do not go away
  - o flu symptoms, such as cough, tiredness, and body aches
  - o earache or headache
  - o pain during urination
  - o cold sores in the mouth or throat
  - o cuts, scrapes or incisions that are red, warm, swollen or painful
- **Heart problems**. RITUXAN may cause chest pain, irregular heartbeats, and heart attack. Your healthcare provider may monitor your heart during and after treatment with RITUXAN if you have symptoms of heart problems or have a history of heart problems. Tell your healthcare provider right away if you have chest pain or irregular heartbeats during treatment with RITUXAN.
- **Kidney problems**, especially if you are receiving RITUXAN for NHL. RITUXAN can cause severe kidney problems that lead to death. Your healthcare provider should do blood tests to check how well your kidneys are working.
- **Stomach and Serious bowel problems that can sometimes lead to death**. Bowel problems, including blockage or tears in the bowel can happen if you receive RITUXAN with chemotherapy medicines. Tell your healthcare provider right away if you have any severe stomach-area (abdomen) pain or repeated vomiting during treatment with RITUXAN.

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

The most common side effects of RITUXAN include:

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

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

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

Other side effects with RITUXAN include:

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

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

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

General information about the safe and effective use of RITUXAN.

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

What are the ingredients in RITUXAN?

Active ingredient: rituximab

Inactive ingredients: polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, and Water for Injection, USP.

Manufactured by: Genentech, Inc., A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
Jointly Marketed by Biogen and Genentech USA, Inc.
U.S. License Number: 1048
RITUXAN® is a registered trademark of Biogen. ©2021 Biogen and Genentech, Inc.
For more information, go to www.RITUXAN.com or call 1-877-474-8892.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 6/2021

処方情報全文

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

Infusion-related reaction

リツキサンの投与により、致死的な反応を含む重篤な infusion-related reaction が生じる可能性がある。リツキサン投与開始から 24 時間以内の死亡が報告されている。これらの致死的な反応の約 80%が、初回投与時に発現している。投与中は、注意深く患者を観察すること。重症の infusion-related reaction が発現した場合は、リツキサンの投与を中止して grade 3 又は 4 の infusion-related reaction に対する治療を行うこと [*警告及び事前注意（5.1）、有害反応（6.1）参照*]。

重症の皮膚粘膜反応

リツキサン治療を行った患者において、致死的な場合を含む重症の皮膚粘膜反応を発現する可能性がある [*警告及び事前注意（5.2）参照*]。

B 型肝炎（HBV）再活性化

リツキサン治療患者で HBV 再活性化が発現する可能性があり、場合によっては、劇症肝炎、肝不全及び死亡に至る場合がある。全ての患者に対し、治療開始前に HBV 感染のスクリーニングを行い、リツキサン治療中及び治療後は患者を観察すること。HBV 再活性化を認めた場合、リツキサン及び併用療法を中止する [*警告及び事前注意（5.3）参照*]。

リツキサン治療を行った患者において、致死的な場合を含む進行性多巣性白質脳症（PML）を発現する可能性がある [*警告及び事前注意（5.4）、有害反応（6.1）参照*]。

1　適応症と用法

1.1　非ホジキンリンパ腫（NHL）

リツキサン（リツキシマブ）は、以下の成人患者の治療に使用される。

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

1.2　慢性リンパ性白血病（CLL）

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

1.3　関節リウマチ（RA）

リツキサンは、1 つ以上の TNF 阻害剤による治療効果が不十分な中等度～重症の活動性の成人関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。

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

リツキサンは、グルココルチコイドとの併用により、成人及び 2 歳以上の小児の多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）患者及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）患者の治療に使用される。

1.5　尋常性天疱瘡（PV）

リツキサンは、中程度～重症の成人尋常性天疱瘡患者の治療に使用される。

2　投与量と投与法

2.1　重要な投与の情報

投薬は静脈内投与のみとすること [*投与量と投与法（2.8）参照*]。
静脈内への push や bolus での投与はしないこと。
リツキサンは、重症の infusion-related reaction が発現し死に至る場合もあることから、適切な医学的処置が行える医学専門家のみによって投与されること [*警告及び事前注意（5.1）参照*]。
各投与時にはプレメディケーションを実施すること [*投与量と投与法（2.8）参照*]。

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

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

- **初回投与：**50 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。
- **二回目以降の投与：**
  *標準投与：*100 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。
- **未治療のろ胞性 NHL 及び DLBCL に対する投与：**
  第 1 サイクルに grade 3/4 の infusion-related reaction の発現を認めなかった患者においては、グルココルチコイド含有治療とリツキサンの併用療法において、第 2 サイクルは 90 分投与による投与ができる。

投与開始から最初の 30 分間で総投与量の 20%を投与し、残りの 80%を 60 分間で投与する。第 2 サイクルでの 90 分間投与で忍容性が認められた患者は、以降のサイクル（第 6 又は第 8 サイクルまで）で 90 分間投与を行うことができる。
臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者や、第 2 サイクル施行前の末梢血中リンパ球数が 5,000/mm^3 を超える患者には、90 分間投与は行わないこと [*臨床試験（14.4）参照*]。

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

2.2　非ホジキンリンパ腫（NHL）への推奨投与量

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

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

2.3　慢性リンパ性白血病（CLL）への推奨投与量

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

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

- Zevalin 療法の前投与で使用する場合は、Zevalin の添付文書に沿って、250 mg/m^2 を投与する。Zevalin 療法に関しては Zevalin の添付文書の処方情報全文を参照のこと。

2.5　関節リウマチ（RA）に使用する場合の推奨投与量

- 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与する。
- Infusion-related reaction の発現頻度及び重症度を軽減するために、メチルプレドニゾロン 100 mg 又はメチルプレドニゾロン 100 mg に相当する量のグルココルチコイドを各投与時の 30 分前に静注することが推奨される。
- 再治療は、24 週毎又は臨床評価に基づき行うことができるが、前治療から 16 週間以内に行ってはならない。
- リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。

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

成人の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法

- 活動性 GPA 又は MPA に対し、375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。
- メチルプレドニゾロン 1,000 mg/回を 1 日～3 日間投与し、その後、経口プレドニゾンを各施設のクリニカルパスに従って投与する。この治療は、リツキサン投与開始前の 14 日以内、又はリツキサン投与開始と同時に開始し、リツキサン投与中及び 4 週間の寛解導入終了後も継続する。

寛解導入療法で疾病コントロール達成後の成人 GPA/MPA の継続治療

- 500 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 500 mg を 6 ヵ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。
- 活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。
- 活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制剤での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。

小児の活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法

- 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間静脈内に投与する。
- リツキサン初回投与の前に、メチルプレドニゾロン 30 mg/kg（静注）（但し 1 g/日を超えない）を 1 日 1 回 3 日間投与する。
- 以降のメチルプレドニゾロン（静注）及びステロイド薬（経口）の投与は、各施設のクリニカルパスに従って実施する。

寛解導入療法で疾病コントロール達成後の小児 GPA/MPA の継続治療

- 250 mg/m^2 を 2 週間間隔で 2 回静脈内に投与し、続いて 250 mg/m^2 を 6 ヵ月毎に静脈内に投与する。以降臨床評価に基づき、同用量を投与する。
- 活動性疾患に対する寛解導入療法がリツキシマブ製剤による治療である場合には、リツキサンによる継続治療はリツキシマブ製剤による寛解導入療法終了後から 24 週間以内又は臨床評価に基づき行うことができるが、寛解導入療法終了後から 16 週間以内に行ってはならない。
- 活動性疾患に対する寛解導入療法が他の免疫抑制剤での標準治療である場合には、疾病コントロール達成後 4 週間以内にリツキサン継続治療を開始することができる。

2.7　尋常性天疱瘡（PV）に使用する場合の推奨投与量

- グルココルチコイドの漸減コースとの組み合わせで 1,000 mg を 2 週間隔週で 2 回静脈内に投与する。
- 維持療法
  12 ヵ月後及びその後 6 ヵ月毎に、又は臨床評価に基づき、500 mg を静脈内に投与する。
- 再発時の投与
  再発時に 1,000 mg を静脈内に投与する。臨床評価に基づき、グルココルチコイドの再開又は増量を考慮すること。

二回目以降の投与は前回の投与から 16 週間後以降に投与する。

2.8　推奨されるプレメディケーション及び予防治療

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

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

CLL 患者では、治療中及び必要に応じて治療終了 12 ヵ月後まで、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PCP）及びヘルペスウイルスに対する予防措置を行うこと [*警告及び事前注意（5.6）参照*]。

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

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

2.9　投与及び保管

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

投与

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

保管

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

3　供給形態と濃度

注射：リツキサンは無色透明の点滴静注用液剤である：

- 100 mg/10 mL（10 mg/mL）単回用量バイアル
- 500 mg/50 mL（10 mg/mL）単回用量バイアル

4　禁忌

なし

5　警告及び事前注意

5.1　Infusion-related reaction

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

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

5.2　重症の皮膚粘膜反応

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

5.3　B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化

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

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

リツキサン治療開始前に、HBs 抗原及び HBc 抗体検査による HBV 感染のスクリーニングを全患者に行うこと。過去に B 型肝炎感染症を認めた患者（抗体の検査結果にかかわらず HBs 抗原陽性、又は HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性）は、B 型肝炎治療の専門家に相談し、注意深く観察を行い、リツキサン治療前及び/又は治療期間中の HBV に対する抗ウイルス治療を考慮すること。

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

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

5.4　進行性多巣性白質脳症（PML）

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

けていた。PML を発現したほとんどの患者は、リツキサンの最終投与から 12 ヵ月以内に PML と診断された。

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

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

5.5　腫瘍崩壊症候群（TLS）

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

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

5.6　感染症

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

5.7　心血管系有害反応

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

5.8　腎臓毒性

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

5.9　腸の閉塞及び穿孔

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

5.10　予防接種

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

患者にリツキサンを投与する際、医師は患者の予防接種歴を確認し、可能であれば、患者は現在の予防接種ガイドラインに従い、全ての予防接種をリツキサン治療前に行うこと。また、不活化ワクチンはリツキサンの治療コース開始の 4 週以上前に投与すること。

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

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

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

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

5.11　胚、胎児毒性

ヒト試験データによると、リツキサンは子宮内曝露により胎児毒性を引き起こし、幼児の B 細胞性リンパ球減少症を引き起こすことがある。妊婦に対しては、胎児へのリスクを情報提供すること。妊娠可能な女性は、リツキサン治療中及びリツキサン最終投与後 12 ヵ月間は効果的な避妊を行うべきである [*特定の患者への使用（8.1, 8.3）参照*]。

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

リツキサン投与後に B 細胞数減少を認めている RA 患者に対し、メトトレキサート以外の生物学的製剤又は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）を投与した場合の安全性に関するデータは限られている。生物学的製剤及び／又は DMARDs を同時に使用する場合には、感染の徴候について十分に患者を観察すること。リツキサン投与後に B 細胞数減少を認めている GPA 又は MPA 又は PV 患者に対して、コルチコステロイド以外の免疫抑制剤を併用した試験は実施されていない。

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

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

6　有害反応

以下の重篤な有害反応は他の項において詳細に検討されている。

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

6.1　臨床試験での使用経験

リンパ系腫瘍に対する臨床試験での使用経験の概要

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

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

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

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

Infusion-related reaction

リツキサン初回投与時に、多くのNHL患者でinfusion-related reactionを発現し、それは、発熱、悪寒／戦慄、悪心、そう痒、血管浮腫、低血圧、頭痛、気管支痙攣、蕁麻疹、発疹、嘔吐、筋肉痛、めまい又は高血圧であった。Infusion-related reactionは、通常、初回投与開始後30～120分以内に発現し、注入速度の減速又は投与を中断し、支持療法（ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及び静注の生理食塩液の投与）により軽快している。Infusion-related reactionの発現割合は、初回投与時が最も高く（77%）、その後の投与では減少した [*警告と事前注意（5.1）参照*]。未治療ろ胞性NHL又は未治療DLBCL患者で、第1サイクルでgrade 3/4のinfusion-related reactionを発現せず、第2サイクルで90分投与を行った患者の投与当日又は投与翌日のgrade 3/4のinfusion-related reaction発現割合は1.1%（95%信頼区間: 0.3%、2.8%）であった。第2サイクルから第8サイクルにおける90分投与当日又は投与翌日のgrade 3/4のinfusion-related reactionの発現割合は2.8%（95%信頼区間: 1.3%、5.0%）であった[*警告と事前注意（5.1）、臨床試験（14.4） 参照*]。

感染症

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

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

血球減少症及び低ガンマグロブリン血症

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

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

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

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

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

再発又は難治性、低悪性度 NHL

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

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

	全 grade（%）	Grade 3 及び 4（%）
有害反応	99	57
一般的全身障害	86	10
発熱	53	1
悪寒	33	3
感染症	31	4
無力症	26	1
頭痛	19	1
腹痛	14	1

	全 grade（%）	Grade 3 及び 4（%）
疼痛	12	1
背部痛	10	1
喉頭刺激感	9	0
潮紅	5	0
血液及びリンパ系障害	67	48
リンパ球減少症	48	40
白血球減少症	14	4
好中球減少症	14	6
血小板減少症	12	2
貧血	8	3
皮膚及び付属器系	44	2
盗汗	15	1
湿疹	15	1
そう痒	14	1
蕁麻疹	8	1
呼吸器系	38	4
咳の増加	13	1
鼻炎	12	1
気管支痙攣	8	1
呼吸困難	7	1
副鼻腔炎	6	0
代謝及び栄養障害	38	3
血管浮腫	11	1
高血糖	9	1
末梢浮腫	8	0
LDH 上昇	7	0
消化器系	37	2
悪心	23	1
下痢	10	1
嘔吐	10	1
神経系	32	1
めまい	10	1
不安	5	1
筋骨格系	26	3
筋肉痛	10	1
関節痛	10	1
心・血管系	25	3
低血圧	10	1
高血圧	6	1

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

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

未治療の低悪性度又はろ胞性 NHL

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

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

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

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫　（DLBCL）

NHL 試験 7（NCT00003150）及び 8 において [*臨床試験（14.3）参照*]、重症度にかかわらず、以下の有害反応が、CHOP 療法のみと比較し、R-CHOP 療法で治療した 60 歳以上の患者で発現が高かった（5%以上）：発熱（56% vs. 46%）、肺障害（31% vs. 24%）、心臓障害（29% vs. 21%）及び悪寒（13% vs. 4%）。これらの試験における詳細な安全性データの収集は、主に grade 3 及び 4 と重篤な有害反応に限定されていた。

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

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

慢性リンパ性白血病

以下に示すデータは、CLL 試験 1（NCT00281918）又は CLL 試験 2（NCT00090051）で、フルダラビンとシクロホスファミドとの併用でリツキサンが投与された CLL 患者 676 例の成績である [*臨床試験（14.5）参照*]。年齢の範囲は 30～83 歳、71%が男性患者であった。CLL 試験 1 における詳細な安全性データの収集は、主に grade 3 及び 4 の有害反応と重篤な有害反応に限定された。

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

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

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

関節リウマチにおける臨床試験での使用経験の概要

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

以下に示すデータは、比較試験及び長期投与試験 [1] において、リツキサンで治療された2578 例の RA 患者のものであり、合計曝露期間は 5014 患者・年であった。

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

プラセボ対照比較試験において、患者はリツキサン 500 mg の 2 回又はリツキサン 1,000 mg の 2 回静脈投与、あるいはプラセボが、メトトレキサートの 24 週間投与に併用された。これらの試験において、リツキサン（1,000 mg × 2 回）又はプラセボが投与された 938 例の患者が集積された [表 2 参照]。患者の 5%以上に報告された有害反応は、高血圧、悪心、上気道感染症、関節痛、発熱及びそう痒であった [表 2 参照]。リツキサン 500 mg を 2 回投与された患者に認められた有害反応の発現割合と種類は、リツキサン 1,000 mg を 2 回投与された患者と同様であった。

表 2*

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

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

* これらのデータは、リツキサン（1,000 mg を 2 回投与）又はプラセボをメトトレキサートと併用し投与された臨床第 2 相試験及び臨床第 3 相試験で治療された 938 例のデータに基づいている。

** MedDRA により読み替えた。

1 NCT00074438, NCT00422383, NCT00468546, NCT00299130, NCT00282308, NCT00266227, NCT02693210, NCT02093026 及び NCT02097745 の試験データを統合

Infusion-related reaction

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

感染症

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

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

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

心血管系有害反応

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

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

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

低リン酸血症及び高尿酸血症

プールされたプラセボ対照比較試験において、低リン酸血症（2.0 mg/dL 未満）の新規発現が、リツキサン投与患者の 12%（67/540）、プラセボ投与患者の 10%（39/398）に認められ

た。低リン酸血症は、コルチコステロイドが投与された患者により多く認められた。高尿酸血症（10 mg/dL 超）の新規発現が、リツキサン投与患者の 1.5%（8/540）、プラセボ投与患者の 0.3%（1/398）に認められた。

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

RA 患者に対する再投与

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

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

多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）における臨床試験での使用経験の概要

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

活動性 GPA/MPA に対する寛解導入療法（GPA/MPA 試験 1）

以下に示す GPA/MPA 試験 1（NCT00104299）のデータは、1 つの比較試験において、シクロホスファミド又はリツキサンで治療した活動性 GPA 又は MPA 患者 197 例の成績である。この試験は、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照比較を行う 6 ヵ月間の寛解導入段階と、その後 12 ヵ月間の寛解維持段階の 2 つで構成されている [*臨床試験（14.7）参照*]。6 ヵ月の寛解導入では、グルココルチコイドとの併用でリツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与する群と、グルココルチコイドとの併用で経口シクロホスファミドを 1 日あたり 2 mg/kg（腎機能、白血球数及びその他の要因により調整）投与する群にランダム化割付した。寛解が得られた時点又は 6 ヵ月間の寛解導入期間が終了した後、シクロホスファミド群では寛解維持を目的にシクロホスファミドをアザチオプリンに切り替え、リツキサン群では寛解維持のための治療は行わなかった。主要な解析が 6 ヵ月間の寛解導入終了時に行われ、この期間の安全性の成績を以下に示す。

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

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

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

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

Infusion-related reaction

GPA/MPA 試験 1 での infusion-related reaction は、投与 24 時間以内に発現し、担当医が投与との関連があるとした有害事象と定義された。リツキサンを投与した 99 例のうち 12%で 1 件以上の infusion-related reaction を発現し、シクロホスファミドを投与した 98 例では 11%であった。Infusion-related reaction は、サイトカイン放出症候群や潮紅、喉頭刺激感、及び振戦であった。リツキサン群の infusion-related reaction 発現割合は、1 回目投与時が 12%、2 回目投与時が 5%、3 回目投与時が 4%、4 回目投与時が 1%であった。各リツキサン投与の前に、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンによるプレメディケーションを行ったが、患者の背景に infusion-related reaction の軽減やマスクになるコルチコステロイドの経口摂取があることから、プレメディケーションによる infusion-related reaction の発現割合及び重篤度の軽減効果について、情報が十分ではない。

感染症

GPA/MPA 試験 1 では、6 ヵ月間までに、リツキサン群の 62%（61/99）であらゆるタイプの感染症を経験したのに対し、シクロホスファミド群では 47%（46/98）であった。リツキサン群で発現割合が高かった感染症は、上気道感染症、尿路感染症及び帯状疱疹であった。

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

低ガンマグロブリン血症

リツキサンで治療した GPA 及び MPA 患者で、低ガンマグロブリン血症（IgA、IgG 又は IgM が正常値下限未満へ低下）が認められた。6 ヵ月時点において IgA、IgG 及び IgM が正

常値下限未満へ低下した患者の割合は、リツキサン群でそれぞれ 27%、58%及び 51%であり、シクロホスファミド群でそれぞれ 25%、50%及び 46%であった。

寛解導入療法で疾病コントロール達成後の GPA/MPA の継続治療（GPA/MPA 試験 2）

GPA、MPA、又は腎限局型の ANCA 関連血管炎に対するシクロホスファミドの寛解導入治療後、病勢コントロールに達した患者を対象とした、米国未承認のリツキシマブとアザチオプリンの有効性及び安全性を評価し、寛解に至った 57 例の GPA 及び MPA 患者に、米国未承認のリツキシマブ 500 mg を 1 日目及び 15 日目の 2 回静脈内投与し、その後 6 ヵ月毎に 18 ヵ月間、500 mg を静脈内投与した。

安全性プロファイルは、RA、GPA 及び MPA に対する安全性プロファイルと一致していた。

Infusion-related reaction

GPA/MPA 試験 2 で、米国未承認のリツキシマブで治療された群の症例の 7 例/57 例（12%）で infusion-related reaction が認められた。Infusion-related reaction の症状の発現割合は、初回投与中又は初回投与後に最も高く（9%）、その後の投与では低下した（＜4%）。1 例で重篤な infusion-related reaction を 2 件発現し、それらの infusion-related reaction により投与量が調整されたが、致死的な infusion-related reaction 及び試験中止に至る infusion-related reaction は認められなかった。

感染症

GPA/MPA 試験 2 では、米国未承認のリツキシマブで治療された群の 30 例/57 例（53%）、アザチオプリンで治療された群の 33 例/58 例（57%）で感染症が認められた。全 grade の感染症発現割合は、両群間で同等であった。重篤な感染症の発現割合は、両群間で同等であった（12%）。最も多く報告された重篤な感染症は、軽症又は中等症の気管支炎であった。

GPA/MPA 患者に対するリツキサンの長期観察試験（GPA/MPA 試験 3）

長期観察安全性試験（NCT01613599）では、GPA 又は MPA の患者 97 例がリツキサン治療（平均投与回数 8 回 [範囲 1-28 回]）を医師の標準診療及び裁量において最長 4 年実施した。ほとんどの患者は 500 mg から 1,000 mg を、約 6 ヵ月毎に投与していた。安全性プロファイルは、RA、GPA 及び MPA に対する安全性プロファイルと一致していた。

小児 GPA/MPA 患者の治療（GPA/MPA 試験 4）

オープンラベル、シングルアーム試験（NCT01750697）は、6 歳から 17 歳の活動性 GPA/MPA 患者 25 例を対象に実施された。試験期間は、6 ヵ月間の寛解導入期間と、最短 12 ヵ月から最長 54 ヵ月の観察期間で構成された。寛解導入期間中、患者はリツキサン又は未承認のリツキシマブを投与された。観察期間中、リツキサン又は未承認のリツキシマブは責任医師の判断で投与された（25 例中 17 例が追加投与を受けた）。他の免疫抑制療法による併用治療は許可された [*臨床試験（14.7）参照*]。

小児 GPA/MPA 患者の安全性プロファイルは、成人の RA、GPA/MPA、PV 患者に対する既知の安全性プロファイルと種類、特性、重症度が一致していた。

Infusion-related reaction

GPA/MPA 試験 4 において、infusion-related reaction は 1 回目投与時に 32%、2 回目投与時に 20%、3 回目投与時に 12%、4 回目投与時に 8%認められた。Infusion-related reaction で認められた症状は、成人の GPA/MPA 患者に対するリツキサンの治療で認められたものと同様であった [*警告と事前注意（5.1）参照*]。

重篤な感染症

重篤な感染症は 7 例（28%）で認められ、最も多く認められた事象はインフルエンザ（2 例 [8%]）及び下気道感染（2 例 [8%]）であった。

低ガンマグロブリン血症

遷延性低ガンマグロブリン血症（正常下限を下回る Ig 値が 4 ヵ月以上継続と定義）を含む低ガンマグロブリン血症（正常下限を下回る IgG 又は IgM）が GPA/MPA 試験 4 で認められた。全試験期間中、18/25 例（72%）が遷延性の IgG 値減少を認め、うち 15 例は遷延性の IgM 値減少も認めた。3 例は免疫グロブリン静注療法を受けた。

尋常性天疱瘡における臨床試験での使用経験の概要

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

PV 試験 1

ランダム化多施設共同非盲検対照試験である PV 試験 1（NCT00784589）において、90 例の患者（尋常性天疱瘡 [PV] 患者 74 例と落葉状天疱瘡 [PF] 患者 16 例）に対するプレドニゾン単剤治療と比較した米国未承認のリツキシマブと短期プレドニゾンの併用療法の有効性と安全性が評価された [*臨床試験(14.8)参照*]。24 ヵ月間の PV 患者集団における安全性の結果を以下に示す。

PV 患者に対する米国未承認のリツキシマブの安全性プロファイルは、リツキサンで治療された RA 患者、GPA 患者及び MPA 患者で観察された安全性プロファイルと一致していた [*副作用(6.1)参照*]。

PV 試験 1 における副作用を表 4 に示した。表 4 は、米国未承認のリツキシマブで治療された PV 患者の 5%以上の割合で発生した有害事象であり、かつ 24 ヵ月目までの、プレドニゾン単剤治療群との発現割合に 2%以上の差がある有害事象である。米国未承認のリツキシマブで治療された群では、副作用のために治療を中止した患者はいなかった。本臨床試験では、治療群間の副作用発現割合を直接比較するための十分な患者数は含まれていなかった。

表 4
米国未承認のリツキシマブで治療された PV 患者における
発生率が 5%以上の副作用で、米国未承認のリツキシマブ及び
短期間のプレドニゾンで治療された群とプレドニゾン単独療法で治療された群の間で、
24 ヵ月までの PV 試験 1 における発生率の差が 2%以上のもの

副作用	米国未承認のリツキシマブ+ 短期間のプレドニゾン N=38 n (%)	プレドニゾン N=36 n (%)
Infusion-related reaction*	22 (58%)	N/A
うつ病	7 (18%)	4 (11%)
単純ヘルペス	5 (13%)	1 (3%)
脱毛症	5 (13%)	0 (0%)
疲労	3 (8%)	2 (6%)
上腹部痛	2 (5%)	1 (3%)
結膜炎	2 (5%)	0 (0%)
浮動性めまい	2 (5%)	0 (0%)
頭痛	2 (5%)	1 (3%)
帯状疱疹	2 (5%)	1 (3%)

副作用	米国未承認のリツキシマブ+短期間のプレドニゾン N=38 n (%)	プレドニゾン N=36 n (%)
易刺激性	2 (5%)	0 (0%)
筋骨格痛	2 (5%)	0 (0%)
そう痒症	2 (5%)	0 (0%)
発熱	2 (5%)	0 (0%)
皮膚障害	2 (5%)	0 (0%)
皮膚乳頭腫	2 (5%)	0 (0%)
頻脈	2 (5%)	0 (0%)
蕁麻疹	2 (5%)	0 (0%)

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

Infusion-related reaction

Infusion-related reaction は最も多く報告された副作用であった（58%、22 例）。12 ヵ月目の維持療法に関連した grade 3 の重篤な infusion-related reaction（関節痛）が 1 件認められた以外は、全ての infusion-related reaction は軽度から中等度（grade 1 又は 2）であった。Infusion-related reaction を発現した患者の割合は、初回が 29%（11 例）、2 回目が 40%（15 例）、3 回目が 13%（5 例）、4 回目が 10%（4 例）であった。Infusion-related reaction により治療を中止した患者はいなかった。Infusion-related reaction の症状は、RA 患者、GPA 患者及び MPA 患者で観察されたものと種類、重症度が類似していた [*副作用（6.1）参照*]。

感染症

治療に関連する感染症を経験した症例は、米国未承認のリツキシマブで治療された群の 14 例（37%）に対し、プレドニゾン群では 15 例（42%）であった。米国未承認のリツキシマブで治療された群で最も多かった感染症は、単純疱疹、帯状疱疹、気管支炎、尿路感染症、真菌性感染及び結膜炎であった。米国未承認のリツキシマブで治療された群の 3 例（8%）に 5 件の重篤な感染症（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、感染性血栓症、椎間板炎、肺感染症、ブドウ球菌性敗血症）が認められ、プレドニゾン群の 1 例（3%）に 1 件の重篤な感染症（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）が認められた。

PV 試験 2

PV 試験 2（NCT02383589）では、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬比較の多施設共同試験により、経口コルチコステロイド投与を必要とする中等症から重症の尋常性天疱瘡患者を対象としてミコフェノール酸　モフェチルに対するリツキサンの有効性と安全性を評価し、67 例の尋常性天疱瘡患者が、52 週目までリツキサンによる治療（試験 1 日目に初回の 1,000 mg 静脈内投与、試験 15 日目に 2 回目の 1,000 mg 静脈内投与）を受け、その後 24 週目と 26 週目に繰り返した [*臨床試験(14.8)参照*]。

PV 試験 2 において、リツキサン群の患者の 5%以上で発生し、関連性ありと評価された有害事象と定義された副作用を表 5 に示した。

表 5
PV 試験 2（52 週目まで）のリツキサンで治療された
尋常性天疱瘡患者（N = 67）の 5%以上で発生する全ての副作用の発生率

副作用	リツキサン N=67 n (%)
Infusion-related reaction*	15 (22%)
上気道感染症/ 上咽頭炎	11 (16%)
頭痛	10 (15%)
無力症/疲労	9 (13%)
口腔カンジダ症	6 (9%)
関節痛	6 (9%)
背部痛	6 (9%)
尿路感染症	5 (8%)
めまい	4 (6%)

*リツキサン群における最も一般的な投与時反応の症状は、呼吸困難、紅斑、多汗症、潮紅/ほてり、低血圧症/低血圧及び発疹/発疹掻痒症だった。

Infusion-related reaction

PV 試験 2 では、infusion-related reaction は主に初回投与時に発現し、その後の投与で減少した：初回投与で 17.9%、2 回目投与で 4.7%、3 回目投与で 3.5%、4 回目投与で 3.5%であった。15 例中 11 例が少なくとも 1 度の grade 1、2 の infusion-related reaction を経験していた。15 例中 4 例が grade 3 以上の infusion-related reaction を経験しており、リツキサン投与中止となった；4 例中 3 例が重篤な [命に関わる] infusion-related reaction を経験した。重篤な infusion-related reaction は初回（2 例）又は 2 回目投与（1 例）で発生し、対症療法で解決した。

感染症

PV 試験 2 では、リツキサン群の 67 例中 42 例（62.7%）が感染症を経験した。リツキサン群で一般的だった感染症は、上気道感染症、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症及び尿路感染症だった。リツキサン群の 6 例の患者（9%）が重篤な感染症を経験した。

検査異常

PV 試験 2 では、リツキサン群において、投与後に T 細胞とリン濃度の一時的な減少が多く認められた。いくつかの症例において、低リン血症の治療が必要となった。

遷延性の低ガンマグロブリン血症（少なくとも 4 ヵ月間 Ig 値が正常下限値を下回ると定義される）を含む低ガンマグロブリン血症（正常下限値を下回る IgG 又は IgM）が PV 試験 2 で観察された。16 週目、24 週目、40 週目及び 52 週目の免疫グロブリン値が正常下限未満であることを基準にすると、ベースラインでの免疫グロブリン値が正常であった症例の 16.4%（11 例/67 例）が、リツキサンによる治療後に遷延性の低ガンマグロブリン血症（10 例は IgM のみ、1 例は IgG と IgM の両方）を発現していたことが示された。

6.2　免疫原性

リツキサンには、治療に用いる他の全てのタンパク質製剤と同様に免疫原性がある。抗体産生の検出は検査の感度、及び特異性に強く影響を受ける。さらに測定において抗体（中和

抗体を含む）が陽性となる頻度は、測定方法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用療法及び原疾患等を含む様々な要因に影響を受ける可能性がある。これらの理由により、以下に示す試験におけるリツキサンに対する抗体発現割合を他の試験、又は他のタンパク質製剤に対する抗体の発現割合と比較することは、間違った解釈をする可能性がある。

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

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

GPA/MPA 試験 1 において、リツキサンを投与した GPA 及び MPA の成人患者 99 例中 23 例（23%）で、18 ヵ月までに抗リツキシマブ抗体が発現した。リツキサン投与と抗リツキシマブ抗体発現の臨床的な関連性は不明である。GPA/MPA 試験 4 において、リツキサンを投与した GPA 及び MPA の小児患者 21 例中 4 例（19%）で、試験期間中（18 ヵ月時点で評価）に抗リツキシマブ抗体が発現した。

PV 試験 1 において、新規 ELISA 法により、米国未承認のリツキシマブで治療された PV 患者 34 例中 19 例（56%）で、18 ヵ月までに抗リツキシマブ抗体が陽性となった。PV 試験 2 において、リツキサン群の 63 例中 20 例（32%）は、52 週までに抗リツキシマブ抗体陽性と診断された（19 例が治療により誘発された抗リツキシマブ抗体、1 例が治療により増強された抗リツキシマブ抗体）。リツキサン投与と PV 患者における抗リツキシマブ抗体発現の臨床的な関連性は不明である。

6.3　市販後の使用経験

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

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

7　薬物相互作用

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

8　特定の患者への使用

8.1　妊婦

リスクの概要

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

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

臨床的検討

胎児／新生児の有害反応

新生児及び乳児は、感染症の徴候を観察し、適切に管理すること。

データ

ヒト試験データ

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

動物試験データ

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

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

8.2　授乳

ヒト母乳中におけるリツキシマブの存在及び母乳で育てられた子への影響に関するデータは限られており、母乳産生に対する影響に関するデータはない。リツキシマブは授乳中のカニクイザルの母乳中で検出され、母親の IgG はヒト母乳中に存在する。リツキシマブはヒト母乳中に低濃度で移行することも報告されている。子に対するこの知見の臨床的意義については不明であるが、子に対する重篤な有害反応が生じるリスクがあることから、授乳婦に対しては、リツキサンの治療中及び最終投与から 6 ヵ月間は授乳しないよう情報提供すべきである。

8.3　生殖能のある女性及び男性

リツキシマブは妊婦に投与すると胎児毒性を引き起こす可能性がある [*特定の患者への使用（8.1）参照*]。

妊娠検査

妊娠可能な女性は、リツキサン投与前に妊娠の有無を確認すること。

避妊

女性

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

8.4　小児への使用

リツキサンは 2 歳以上の小児 GPA/MPA 患者に対し投与される。また、2 歳未満の小児 GPA/MPA 患者に対する使用は認められていない。

6 歳以上の小児 GPA/MPA 患者に対するリツキサンの投与については、成人 GPA/MPA 患者を対象としたコントロール試験、6 歳以上の小児活動性 GPA/MPA を対象とした試験からエビデンスが得られているほか、ポピュレーション薬物動態（PK）解析にて成人と 6 歳から 17 歳の小児での薬物曝露量が同程度であることが示唆されている。2 歳から 6 歳未満の小児 GPA/MPA 患者に対するリツキサンの使用については、2 歳以上の小児における薬物動態モデル及び 6 歳未満の小児を対象とした安全性データにより支持されている。

小児を対象とした試験は、リツキサン又は米国にて未承認のリツキシマブの安全性、薬物動態及び探索的有効性について検討するため、多施設共同、オープンラベル、シングルアーム試験（GPA/MPA 試験 4）が 25 例の小児活動性 GPA/MPA 患者（6 歳から 12 歳未満が 6 例、12 歳から 17 歳未満が 19 例）を対象に、寛解導入期間 6 ヵ月及び追跡期間最短 12 ヵ月～最大 54 ヵ月の期間で実施された *[有害反応（6.1）、臨床薬理（12.3）、臨床試験（14.7）参照]*。

リツキサンの小児 NHL、CLL、PV 又は RA 患者に対する安全性と有効性は確立していない。

免疫機能が発達過程にある小児においては、B 細胞の枯渇により免疫抑制が遷延化する可能性が懸念されたため、小児の多関節性若年性突発性関節炎（PJIA）に対する試験を実施していない。

8.5　高齢者への使用

びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL

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

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫

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

慢性リンパ性白血病

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

年齢に関する探索的解析で、CLL 試験 1 又は CLL 試験 2 では、70 歳以上の患者に対してリツキサンをフルダラビンとシクロホスファミドに併用するベネフィットは認められなかった。また、CLL 試験 2 で、65 歳以上の患者でも、リツキサンをフルダラビンとシクロホスファミドに併用するベネフィットは認められなかった [*臨床試験（14.5）参照*]。リツキサンの併用にかかわらず、70 歳以上の患者では、若年患者よりもフルダラビンとシクロホスファミドの投与量が少なかった。CLL 試験 1 において、リツキサンの投与量は、高齢患者と若年患者の間で差がなかったが、CLL 試験 2 では高齢患者でリツキサンの投与量が少なかった。

Grade 3 及び 4 の有害反応について、R-FC 療法で治療を行った 70 歳以上の患者で、若年患者と比較し以下の発現割合が高かった：好中球減少症［44% vs. 31%（CLL 試験 1）、56% vs. 39%（CLL 試験 2）］、発熱性好中球減少症［16% vs. 6%（NHL 試験 10 (NCT00719472)）］、貧血［5% vs. 2%（CLL 試験 1）; 21% vs. 10%（CLL 試験 2）］、血小板減少症［19% vs. 8%（CLL 試験 2）］、汎血球減少症［7% vs. 2%（CLL 試験 1）; 7% vs. 2%（CLL 試験 2）］及び感染症［30% vs. 14%（CLL 試験 2）］。

関節リウマチ

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

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

GPA/MPA 試験 1 のリツキサンで治療した GPA 及び MPA 患者 99 例において、65 歳以上の患者は 36 例（36%）であり、75 歳以上の患者は 8 例（8%）であった。65 歳以上の患者と若年患者との間に、有効性の差はなかった。全有害事象の発現頻度及び重篤な有害事象の発現割合は、65 歳以上の患者で高かった。本臨床試験では、若年患者との有効性の差を検討するに十分な数の 65 歳以上の患者が登録されなかった。

GPA/MPA 試験 2 に登録された患者のうち 30 例（26%）は 65 歳以上であり、このうち 12 例は米国未承認のリツキシマブが、18 例はアザチオプリンが投与された。本臨床試験では、若年患者との有効性の差を検討するに十分な数の 65 歳以上の患者が登録されなかった。

尋常性天疱瘡

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

11 組成

リツキシマブは、遺伝子組換え技術により作製された CD20 抗原に結合するマウス／ヒトキメラ型モノクローナル抗体である。リツキシマブの分子量は約 145 kD である。

リツキシマブは、ほ乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）を抗生物質ゲンタマイシン含有培地で浮遊培養することにより産生される。ゲンタマイシンは最終製品中には検出されない。

リツキサン（リツキシマブ）注射液は、静脈内投与用の無菌で防腐剤の使用されていない、無色澄明の液体である。リツキサンは、10 mg/mL の濃度で 100 mg/10 mL と 500 mg/50 mL の単回用量バイアルとして供給される。各製品は 1 mL あたり、静脈内投与用として、10 mg のリツキシマブ、ポリソルベート 80（0.7 mg）、塩化ナトリウム（9 mg）、クエン酸ナトリウム二水和物（7.35 mg）、及び注射用水(USP 規格)を含有している。pH は 6.5 に調整されている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

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

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

12.2 薬力学

非ホジキンリンパ腫（NHL）

NHL 患者において、リツキサン投与により末梢血中 B 細胞及び組織中の B 細胞が消失した。166 例の患者を対象とした NHL 試験 1（NCT000168740）の 83%の患者で、治療開始の 3 週間以内に末梢血中の CD19 陽性 B 細胞が減少し、その状態が治療後 6～9 ヵ月まで持続した。B 細胞数の回復は治療終了約 6 ヵ月後から始まり、治療終了後 12 ヵ月目までに B 細胞中央値が正常値範囲に回復した。

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

関節リウマチ

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

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

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

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎

GPA/MPA 試験 1 の GPA 及び MPA 患者において、末梢血中 CD19 陽性 B 細胞は、リツキサンの最初の 2 回の投与後に 10 細胞/μL 未満に低下し、多くの患者（84%）で 6 ヵ月間 B 細胞の低下が継続した。12 ヵ月目までに、81%の患者で B 細胞が 10 細胞/μL を超え、回復傾向が認められ、18 ヵ月目までに 87%の患者で 10 細胞/μL を超えた。

米国未承認のリツキシマブ 500 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した後、500 mg を 6、12、18 ヵ月時点で投与した GPA/MPA 試験 2 において、CD19 陽性末梢血 B 細胞を有し、リツキシマブ治療を受けた患者の 70%（43 例中 30 例）で、24 ヵ月時点の CD19 陽性末梢血 B 細胞が検出されなかった。24 ヵ月時点において、ベースラインで CD19 陽性末梢血 B 細胞を有していた 37 例全例で、ベースラインと比較して CD19 陽性 B 細胞の減少を認めた。

12.3　薬物動態

非ホジキンリンパ腫（NHL）

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

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

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

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

関節リウマチ

RA 患者にリツキサンを 2 回投与した後、初回投与後（First C_{max}）と 2 回目投与後（Second C_{max}）の平均血中濃度（±SD;%CV）は、投与量が 500 mg の場合にはそれぞれ 157（±46; 29%）と 183（±55; 30%）μg/mL であり、投与量が 1,000 mg の場合には 318（±86; 27%）と 381（±98; 26%）μg/mL であった。

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

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎

リツキサン又は米国未承認のリツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間点滴静注した成人及び 6 歳から 17 歳の小児 GPA/MPA 患者における薬物動態を表 6 に示した。

表 6
小児 GPA/MPA 患者（GPA/MPA 試験 4）及び成人 GPA/MPA 患者（GPA/MPA 試験 1）におけるポピュレーション PK

パラメータ	統計量	試験	
		小児 GPA/MPA（GPA/MPA 試験 4）	成人 GPA/MPA（GPA/MPA 試験 1）
N	患者数	25	97
消失半減期（日）	中央値（範囲）	22（11～42）	25（11～52）
$AUC_{0\text{-}180d}$（μg/mL*day）	中央値（範囲）	9787（4838～20446）	10302（3653～21874）
クリアランス（L/日）	中央値（範囲）	0.222（0.0996～0.381）	0.279（0.113～0.653）
分布容積（L）	中央値（範囲）	2.28（1.43～3.17）	3.12（2.42～3.91）

GPA/MPA の小児患者を対象としたポピュレーション PK 解析に基づくと、リツキシマブの PK パラメータは、クリアランス及び分布容積に対する体表面積（BSA）の影響を考慮すると、GPA/MPA の成人患者と同等であった。成人 GPA/MPA 患者におけるポピュレーション PK 解析では、男性患者又は BSA が大きい患者、又は抗リツキシマブ抗体陽性患者でクリアランスが高かった。しかし、性別又は抗リツキシマブ抗体の有無による投与量の調整は必要なかった。

尋常性天疱瘡

1、15、168、及び 182 日目にリツキサンを 1,000 mg 静注した成人 PV 患者の PK パラメータを表 7 にまとめた。

表 7
PV 試験 2 の成人 PV 患者におけるポピュレーション PK

パラメータ	投与サイクル	
	第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目 N=67	第 2 サイクル 168 日目及び 182 日目 N=67
消失半減期 (日数) 中央値 (範囲)	21.1 (9.3～36.2)	26.2 (16.4～42.8)
クリアランス(L/日) 中央値 (範囲)	0.30 (0.16～1.51)	0.24 (0.13～0.45)
分布容積 (L) 中央値 (範囲)	3.49 (2.48～5.22)	3.49 (2.48～5.22)

リツキシマブ投与の最初のサイクル後、PV 患者におけるリツキシマブの PK パラメータは、RA 患者及び GPA / MPA 患者におけるそれと同程度であった。両サイクルの開始時に Pemphigus Disease Area Index（PDAI）活動スコアが 0 と仮定すると、リツキシマブの 2nd サ

イクルに続き、リツキシマブのクリアランスは22%減少した。一方、分布容積の中央値は変化なかった。抗リツキシマブ抗体の存在が、高クリアランスと相関しており、その結果としてリツキシマブ濃度は低くなった。

特定の患者集団

リツキシマブの薬物動態は、6 歳以上の小児 GPA/MPA 患者（GPA/MPA 試験 4）で確認されている。リツキシマブの薬物動態における BSA の影響は、6 歳以上 12 歳未満の GPA/MPA 患者 6 例と、12 歳から 17 歳の GPA/MPA 患者 19 例で検討された。BSA はリツキシマブの薬物動態に対する重要な共変量であった。2 歳から 5 歳の GPA/MPA 患者（BSA 0.5 m^2）における $AUC_{0\text{-}180d}$ の中央値は、10100（μg/mL*day）と推定され、成人 GPA/MPA 患者のそれと同等である。小児 GPA/MPA 患者の維持療法の用量は、成人 GPA/MPA 患者の曝露量から推定して 250 mg/m^2 と算出される *[特定の患者への使用 (8.4) 及び臨床試験 (14.7) を参照]*。

リツキシマブの薬物動態について、腎臓や肝臓に障害がある患者に対する公式な試験は実施されていない。

薬物間相互作用試験

リツキサンに関する公式な薬物間相互作用試験は実施されていない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖障害

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

14 臨床試験

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

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

NHL 試験 1

多施設共同のオープンラベル、シングルアーム試験において、166 例の再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者に、リツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与した。腫瘍の大きさが 10 cm を超える患者や末梢血液中のリンパ球数が 5,000 細胞/μL を超える患者はこの試験からは除外された。

試験成績を表 8 に要約した。効果発現までの期間の中央値は 50 日であった。登録時点で原疾患に関連する症状や徴候（含 B 症状）を認めた患者の 64%（25/39）で改善を認めた。

NHL 試験 2

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

NHL 試験 3

多施設共同のシングルアーム試験において、60 例の患者にリツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与された。全ての患者は、再発又は難治性の低悪性度又はろ胞性の B 細胞性 NHL であり、先行リツキサン療法が奏効した患者であり、リツキサンの初回投与から再投与までの期間は 3.8～35.6 ヵ月（中央値: 14.5 ヵ月）であった。この 60 例の患者のうち、5 例は再投与を 2 回以上行った患者であった。試験成績を表 8 に示した。

かさばり病変を有する患者

試験 1 と試験 3 のプールデータにおいて、リツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与されたかさばり病変（単一病変として直径 10 cm を超える）を有する再発又は難治性の低悪性度 NHL 患者 39 例に関する成績を表 8 に示した。

表 8
臨床試験及び投与スケジュール別のリツキサンの有効性に関する要約

	試験 1	試験 2	試験 1、試験 3 かさばり病変	試験 3 再投与
投与回数	週 1 回 4 回	週 1 回 8 回	週 1 回 4 回	週 1 回 4 回
	N=166	N=37	N=39[a]	N=60
全奏効率	48%	57%	36%	38%
完全奏効率	6%	14%	3%	10%
奏効期間中央値[b、c、d]（月）	11.2	13.4	6.9	15.0
[範囲]	[1.9～42.1+]	[2.5～36.5+]	[2.8～25.0+]	[3.0～25.1+]

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

14.2　未治療の低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性 B 細胞性 NHL

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

NHL 試験 4

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

患者の 26%が 60 歳を超えており、99%が臨床病期 III 又は IV であった。また、50%の患者の国際予後因子（IPI）スコアが 2 以上であった。盲検下で、独立した増悪の評価により PFS が算出され、結果を表 9 に示した。点推定値は、打ち切りの影響を受けている可能性がある。医師による評価結果は、独立評価委員会の評価結果と同様であった。

表 9
NHL 試験 4 の有効性の結果

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

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

NHL 試験 5

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

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

PFS は、リツキサン単剤による維持療法群で延長された（HR: 0.54、95%CI: 0.42、 0.70）。医師による PFS 評価は、独立評価委員会の評価結果と同様であった。

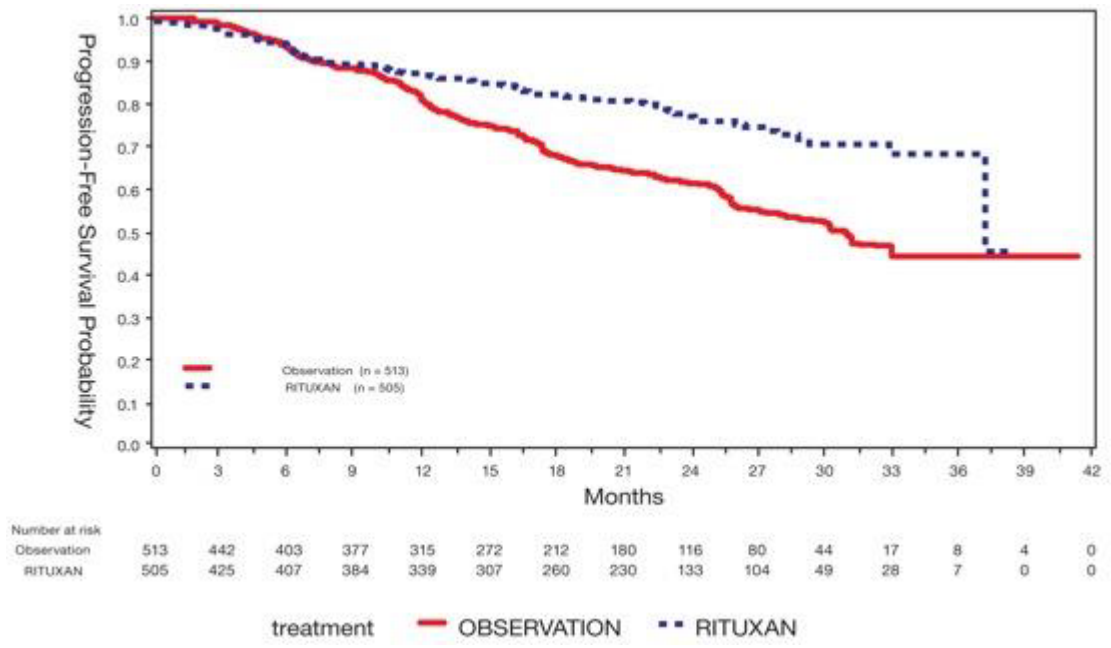


図 1
NHL 試験 5 における独立評価委員会による PFS の Kaplan-Meier プロット

NHL 試験 6

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

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

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

14.3　びまん性大細胞型 B 細胞性 NHL（DLBCL）

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

NHL 試験 7

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

患者の 62%は中央判定により DLBCL であると確認され、73%が臨床病期 III～IV、56%で IPI スコアが 2 以上、86%で ECOG の PS が 2 未満、57%で LDH 高値、30%で節外病変を 2 つ以上認めた。本試験の有効性を表 10 に示した。これらの結果は、2 回目のランダム化割付後のリツキサンの影響を除外し、寛解導入時のリツキサン投与の評価を可能とする統計学的手法により解析した。

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

NHL 試験 8

年齢が 60 歳以上の DLBCL 患者 399 例が、1:1 の割合で CHOP 療法又は R-CHOP 療法にランダム化割付された。CHOP 療法は 3 週間間隔で最大 8 サイクル施行され、R-CHOP 療法群では、CHOP 療法の各サイクルの 1 日目にリツキサン 375 mg/m^2 を投与した。本試験の主要評価項目は無イベント生存期間（EFS）であり、EFS はランダム化割付日から、再発、増悪、治療の変更、又はあらゆる原因による死亡を最初に認めた日までの期間と定義された。患者の 80%が臨床病期 III~IV、60%で年齢補正 IPI スコアが 2 以上、80%で ECOG の PS が 2 未満、66%が LDH 高値であり、52%で 2 つ以上の節外病変を認めた。本試験における有効性を表 10 に示した。

NHL 試験 9

年齢が 18～60 歳の DLBCL 患者 823 例を 1:1 の割合で、アントラサイクリンを含む化学療法のみの群又はリツキサンを併用する群にランダム化割付した。本試験の主要評価項目は、治療成功期間とした。治療成功期間は、ランダム化割付日から、増悪、完全奏効が得られない、再発又は死亡を最初に認めた日までの期間と定義された。患者の 28%が臨床病期 III~IV、全患者（100%）が IPI スコアが 1 以下、99%で ECOG の PS が 2 未満、29%で LDH 高値、49%にかさばり病変を認め、34%に節外病変を認めた。本試験における有効性を表 10 に示した。

表 10
NHL 試験 7、8 及び 9 における有効性の成績

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

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

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

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

NHL 試験 10 は、リツキシマブの 90 分投与の安全性検討を目的とした前方視的、オープンラベル、多施設共同、シングルアーム試験であり、未治療のろ胞性 NHL（n=113）又は DLBCL（n=250）患者 363 例を対象として実施された。ろ胞性 NHL 患者に対して、リツキシマブ 375 mg/m^2 と CVP 療法の併用療法が施行され、DLBCL 患者に対してはリツキシマブ 375 mg/m^2 と CHOP 療法の併用療法が施行された。臨床的に注意を要する心血管系の疾患を合併する患者は、本試験から除外されている。1 サイクル目に grade 3/4 の infusion-related reaction を発現せず、第 2 サイクル施行前の末梢血リンパ球数が 5,000 /mm^3 以下の場合、2 サイクル目のリツキシマブ投与を 90 分間で行った。リツキサンの投与前にアセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤及び化学療法に含まれるグルココルチコイド成分によるプレメディケーションを行った。主要評価項目は 2 サイクル目の 90 分間投与実施日及び翌日における grade 3/4 の infusion-related reaction の発現とした [*有害反応（6.1）参照*]。

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

2 サイクル目のリツキサン 90 分間投与による grade 3/4 の infusion-related reaction 発現割合は R-CVP 療法治療患者で 3.5%（95%CI: 1.0%、8.8%）、R-CHOP 療法治療患者で 0.0%（95%CI: 0.0%、1.5%）であり、全体として 1.1%（95%CI: 0.3%、2.8%）であった。2 サイクル目から 8 サイクル目の grade 3/4 の infusion-related reaction 発現割合は 2.8%（95%CI: 1.3%、5.0%）であった。急性の致死的な infusion-related reaction は観察されなかった。

14.5　慢性リンパ性白血病（CLL）

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

CLL 試験 1 では、患者の 30%が 65 歳以上であり、31%が Binet 臨床病期の C、45%で B 症状を認め、99%以上の患者で ECOG 全身状態（PS）が 0～1、74%が男性、白人が 100%であった。CLL 試験 2 では、患者の 44%が 65 歳以上、28%で B 症状を認め、82%でアルキル化剤の投与歴があり、18%でフルダラビン投与歴があり、全例（100%）で ECOG PS が 0～1、67%が男性、白人が 98%であった。

2 つの試験の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であり、ランダム化割付日から、最初の増悪、再発又は死亡を認めた日までの期間と定義され、CLL 試験 1 では医師の評価に基づく PFS、CLL 試験 2 では独立評価委員会の評価に基づく PFS が採用された。CLL 試験 2 の医師の評価による PFS は、独立評価委員会の評価をサポートするデータとされた。2 つの試験の有効性を表 11 に示した。

表 11
CLL 試験 1 及び CLL2 の有効性の成績

	試験 1*（未治療例）		試験 2*（既治療例）	
	R-FC N=408	FC N=409	R-FC N=276	FC N=276
PFS 中央値（月）	39.8	31.5	26.7	21.7
ハザード比（95%CI）	0.56（0.43、 0.71）		0.76（0.6、 0.96）	
p 値（Log-rank test）	<0.01		0.02	
奏効率（95%CI）	86%（82、 89）	73%（68、 77）	54%（48、 60）	45%（37、 51）

*1996 年の国立がん研究所ワーキンググループ ガイドラインによる

2 つの試験を通して、リツキサンを投与した 676 例中 243 例（36%）が 65 歳以上であり、100 例（15%）が 70 歳以上であった。高齢患者に関する探索的なサブセット解析結果を表 12 に示した。

表 12
CLL 試験 1 と CLL 試験 2 における年齢サブグループ毎の有効性 [a]

年齢サブグループ	試験 1		試験 2	
	患者数	PFS のハザード比（95%CI）	患者数	PFS のハザード比（95%CI）
65 歳未満	572	0.52（0.39、 0.70）	313	0.61（0.45、 0.84）
65 歳以上	245	0.62（0.39、 0.99）	233	0.99（0.70、 1.40）
70 歳未満	736	0.51（0.39、 0.67）	438	0.67（0.51、 0.87）
70 歳以上	81	1.17（0.51、 2.66）	108	1.22（0.73、 2.04）

a 探索的解析

14.6　関節リウマチ（RA）

徴候と症状の軽減:　初回治療コースと再治療コース

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

RA 試験 1（NCT00468546）では、24 週の間にリツキサン 1,000 mg を 2 回投与と MTX の併用、又はプラセボと MTX の併用のいずれかの治療を行う群にランダム化割付した。リツキサンによる再治療を行うオープンラベル長期投与試験が行われ、臨床評価に基づき再治療が必要と判断した場合にリツキサン 1,000 mg の 2 回投与と MTX の併用により治療を行ったが、先行するリツキサン治療コース後 16 週間以内に再治療は行わなかった。グルココルチコイド静注によるプレメディケーションに加え、ベースラインから 14 日目までの漸減スケジュールにより経口グルココルチコイドが投与された。プラセボ対照比較試験期間である 24 週時点の ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 達成患者割合を表 13 に示した。

RA 試験 2（NCT00266227）では、全ての患者に対し、初回治療コースとしてリツキサン 1,000 mg の 2 回投与と MTX が投与された。疾患活動性が認められる患者は、2 回目の治療コースとして、リツキサン 1,000 mg の 2 回投与と MTX の併用、又はプラセボと MTX の併用による治療群にランダム化割付された。ほとんどの場合、24 週目～48 週目の間にランダム化割付が行われた。再治療コース開始前の 24 週時点、及び再治療後の 48 週時点の ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 達成患者割合を表 13 に示した。

表 13
RA 試験 1 及び RA 試験 2 における ACR 評価（患者のパーセント）（modified ITT）

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

P：プラセボ、R：リツキサン

a RA 試験 2 において全患者に対し初回治療コースでリツキサン 1,000 mg を 2 回投与した。疾患活動性が認められる患者は、24 週目以降に 2 回目の治療コースにランダム化割付され、リツキサン 1,000 mg の 2 回投与と MTX 又はプラセボと MTX が投与された。

b 全患者が初回治療コースでリツキサンを投与しているため、24 週目ではプラセボと MTX、リツキサンと MTX の比較はしていない。

c RA 試験 1、 地域（米国、その他の国）及びベースラインにおけるリウマチ因子（RF）の状態（陽性 : 20 IU/mL 超、陰性 20 IU/mL 未満）で層別化した加重差。試験 2、 ベースラインにおける RF の状態及びベースラインと比較し 24 週目における SJC 及び TJC の 20%以上の改善で層別化した加重差。

リツキサン投与後、ACR 基準を構成する全ての要素で改善が認められ、表 14 に示した。

表 14
RA 試験 1 の 24 週時点における ACR 基準構成要素に関する効果
（modified ITT）

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

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

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

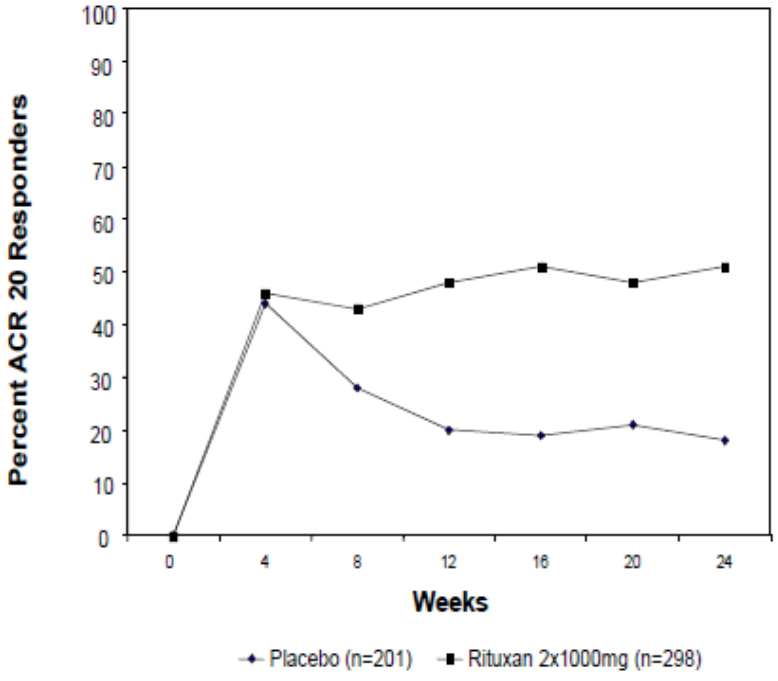


図 2
来院時に ACR 20 改善を認めた患者の割合*
試験 1（TNF 阻害剤で効果不十分な患者）
*それぞれの評価時点において同一患者で改善を認めていない可能性がある。

放射線診断での効果

RA 試験 1 において関節の構造的損傷が放射線診断により評価され、Genant-modified Total Sharp Score（TSS）の変化、及びその構成要素である、びらん摩耗スコア（ES）及び関節隙狭小化（JSN）スコアとして示された。リツキサンと MTX の併用は、表 15 に示したとおり、1 年経過後にプラセボと MTX の併用と比べて関節傷害の進行を遅らせた。

表 15
RA 試験 1 のベースラインから 104 週目までの放射線診断の変化の平均値

TNF 阻害剤が効果不十分な症例				
パラメータ	リツキサン 2×1,000 mg+MTX[b]	プラセボ+MTX[c]	差（P-R）	95%CI
1 年目の変化				
TSS	0.66	1.77	1.11	（0.47、 1.75）
ES	0.44	1.19	0.75	（0.32、 1.19）
JSN スコア	0.22	0.58	0.36	（0.10、 0.62）
2 年目の変化 [a]				
TSS	0.48	1.04	—	—
ES	0.28	0.62	—	—
JSN スコア	0.20	0.42	—	—

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

RA 試験 1 及びオープンラベル、長期投与試験において、最初にリツキサンと MTX の併用群にランダム化割付された患者の 70%、また、最初にプラセボと MTX の群にランダム化割付された 72%の患者が 2 年時点において放射線診断により評価された。表 15 に示したとおり、リツキサンと MTX が投与された患者における関節の構造的損傷の進行は、2 年目治療によりさらに軽減した。

リツキサンと MTX による 2 年間の治療後、57%の患者で関節の構造的損傷が進行しなかった。治療の 1 年目では、リツキサンと MTX を投与した患者の 60%で、ベースラインに比べて 0 以下の変化で定義される TSS の悪化が認められなかったが、プラセボと MTX が投与された患者では 46%であった。リツキサンと MTX を投与した患者において、2 年目は 1 年目と比べると、より多くの患者で悪化が認められなかった（68% vs. 60%）。また、リツキサンと MTX を投与した患者で 1 年目に悪化を認めなかった患者の 87%が 2 年目にも悪化を認めなかった。

放射線診断において 500 mg 投与が 1,000 mg 投与よりも効果が低い

RA 試験 3（NCT00299104）は、MTX 投与歴がない中等度～重症の RA を対象として、プラセボと MTX、リツキサン 500 mg を 2 回投与と MTX の併用、及びリツキサン 1,000 mg を 2 回投与と MTX の併用の効果を比較する二重盲検、プラセボ対照ランダム化比較試験である。初回治療コースとしてリツキシマブ又はプラセボを 1 日目と 15 日目に投与した。いずれの治療群でも、MTX は 7.5 mg/週で開始され 8 週目までに 20 mg/週に増量した。少なくとも 24 週後まで疾患活動性が継続している患者は、割り付けられた治療による再治療が施行できた。治療開始から 1 年後に ACR 20/50/70 を達成した患者の割合は、いずれのリツキサン投与群においても同様に認められ、プラセボ投与群よりも高かった。しかしながら、放射線診断によるスコアは、1,000 mg 投与群のみに統計学的に有意な TSS 減少が認められ、プラセボ群が 1.08 units に対して 0.36 units であり、67%の減少を認めた。

身体機能に関する効果

RA 試験 4（NCT00299130）は、MTX によって十分な効果が得られない中等度～重度の成人 RA を対象とした二重盲検、プラセボ対照ランダム化比較試験である。MTX に併用してリツキサン 500 mg、1,000 mg、又はプラセボが投与された。

身体機能は、24 週目及び 48 週目における Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）により評価した。表 16 に示したとおり、ベースラインから 24 週目の評価で、リツキサンが投与された多くの患者で、0.22 以上（臨床的に重要な最小の変化）の HAQ-DI の改善、及びプラセボよりも大きな HAQ-DI 平均値の改善が認められた。リツキサン 500 mg を投与した患者の HAQ-DI 改善は、リツキサン 1,000 mg を投与した患者と同程度であったが、放射線診断による評価は行われていない（上記放射線診断での効果の項の投与量に関する事前注意を参照）。これらの改善は 48 週時点でも維持されていた。

表 16
RA 試験 4 の 24 週目における Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）のベースラインからの改善

	プラセボ+MTX n=172	リツキサン 2×1,000 mg +MTX n=170	差（リツキサン-プラセボ）[b]（95%CI）
ベースラインからの平均改善度	0.19	0.42	0.23（0.11、0.34）
「改善」スコアが得られた患者割合（ベースラインからの変化≥MCID）[a]	48%	58%	11%（0%、21%）

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

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

活動性疾患を有する患者に対する寛解導入療法（GPA/MPA 試験 1）

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

全例に対して、各試験薬（リツキサン又はシクロホスファミド）の投与開始前 14 日以内にメチルプレドニゾロン 1,000 mg/body/日静注を 1～3 日間行うパルス療法を行った。患者は 1:1 の割合で、寛解導入としてリツキサンを週 1 回、4 週間投与する群と、シクロホスファミド 2 mg/kg/日を 3～6 ヵ月間投与する群にランダム化割付した。リツキサンの投与前に、抗ヒスタミン剤とアセトアミノフェンによるプレメディケーションを行った。コルチコステロイド静注後、プレドニゾンの経口投与（1 mg/kg/日、80 mg/日を超えない）を行い、あらかじめ規定した方法で漸減した。寛解を認めた場合、又は 6 ヵ月間の寛解導入期間終了時に、シクロホスファミド投与群では、寛解維持のため、シクロホスファミドをアザチオプリ

ンに切り替えた。リツキサン群では寛解維持のための治療を行わなかった。GPA 及び MPA に対する治療の主要評価項目は、6 ヵ月時点の完全寛解が得られた患者の割合とし、完全寛解は BVAS/GPA が 0 及びグルココルチコイド治療の終了と定義された。あらかじめ規定された非劣性マージンは 20%とされた。表 17 に示したとおり、本試験では、6 ヵ月時点の完全寛解において、リツキサンのシクロホスファミドに対する非劣性が確認された。

表 17
6 ヵ月時点で完全寛解が得られた GPA/MPA 患者の割合（ITT）

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

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

12 ヵ月時点及び 18 ヵ月時点の完全寛解（CR）

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

再燃に対するリツキサン再投与

リツキサンの寛解導入療法施行後 8～17 ヵ月の間に疾患活動性の再発を認めた 15 例に対し、医師の判断でリツキサンが再投与された。

他の免疫抑制療法により疾病コントロール達成後の成人 GPA/MPA 患者に対する継続治療（GPA/MPA 試験 2）

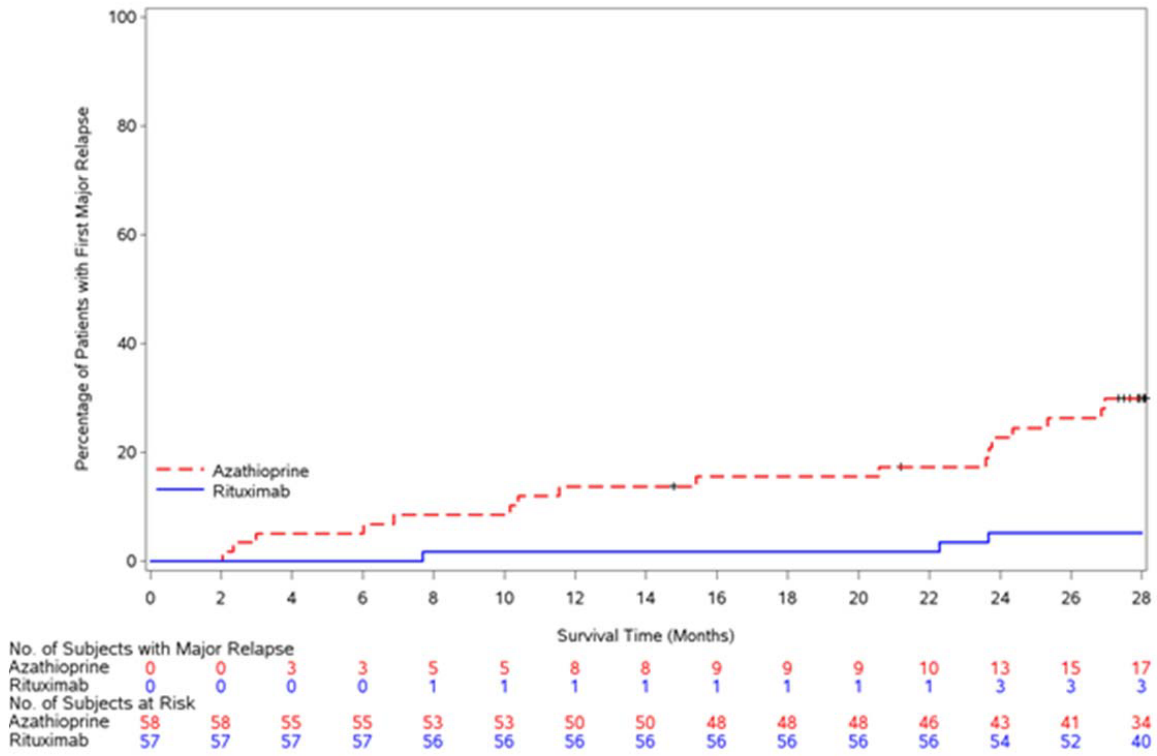
オープンラベル、前方視的、多施設共同、ランダム化、比較試験において、寛解に達した 115 例の患者（GPA 患者 86 例、MPA 患者 24 例、腎限局型の ANCA 関連血管炎 5 例）が、アザチオプリン治療（58 例）又は米国未承認のリツキシマブ治療（57 例）にランダム化された。対象患者は、21 歳以上の初発（80%）又は再発（20%）の患者とした。患者の多くは ANCA 陽性であった。活動性疾患の寛解は、グルココルチコイドとシクロホスファミドの併用により達成された。シクロホスファミドの最終投与から 1 ヵ月以内に、適格患者（BVAS が 0 の患者）は、米国未承認のリツキシマブで治療する群とアザチオプリンで治療する群に 1: 1 の割合でランダム化された。

米国未承認のリツキシマブは、500 mg を 2 週間間隔（1、15 日目）で 2 回点滴静注され、その後 6 ヵ月毎に 18 ヵ月間、500 mg 点滴静注された。アザチオプリンは、2 mg/kg/日を 12 ヵ月間、その後 1.5 mg/kg/日を 6 ヵ月間、最後に 1 mg/kg/日を 4 ヵ月間、経口投与され、22 ヵ月後に終了した。プレドニゾン治療は漸減され、ランダム化から 18 ヵ月以内に低用量（約 5 mg/日）に維持された。プレドニゾンの漸減方法及び 18 ヵ月後以降のプレドニゾン治療の中止の決定は、医師の判断に委ねられた。

観察期間は 28 ヵ月間（米国未承認のリツキシマブの最終投与の 10 ヵ月後、又はアザチオプリン最終投与の 6 ヵ月後まで）と計画された。主要評価項目は、28 ヵ月までの深刻な再発（臓器不全又は臓器障害に至る、又は生命を脅かし得る、臨床的及び/又は検査での血管炎の活動性徴候により定義された）の発生とした。

28 ヵ月までに、米国未承認のリツキシマブで治療された群の 3 例（5%）、アザチオプリンで治療された群の 17 例（29%）で深刻な再発が発生した。

28 ヵ月間に観察された初回の深刻な再発の累積発生率は、アザチオプリンで治療された群と比較して、米国未承認のリツキシマブで治療された群が低かった（図 3）。



イベントの発生しなかった症例は、最終観察日に打ち切りとした。

図 3
GPA/MPA 患者における初回の深刻な再発の経時的な累積発生率

小児 GPA/MPA 患者に対する治療（GPA/MPA 試験 4）

本試験は、2 歳から 17 歳の小児 GPA/MPA 患者を対象とし、寛解導入期間 6 ヵ月及び追跡期間最小 12 ヵ月～最大 54 ヵ月（4.5 年）の試験デザインであった。患者はリツキサン又は米国未承認のリツキシマブの初回投与前に少なくとも 3 回のメチルプレドニゾロン（静注）（30 mg/kg/日、1 g/日を超えない）を投与した。メチルプレドニゾロンは臨床症状に応じて最大 3 回の追加投与も可能とした。寛解導入療法では、リツキサン又は米国未承認のリツキシマブ 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回、day 1、day 8、day 15 及び day 22 に点滴静注し、プレドニゾロン又はプレドニゾン 1 mg/kg/日（最大 60 mg/日、経口）を治療開始 6 ヵ月後までに 0.2 mg/kg/日（最大 10 mg/日）まで漸減しながら併用した。寛解導入期間後の寛解維持又は疾患の活動性制御を目的として、患者はリツキサン又は米国未承認のリツキシマブを治療開始 6 ヵ月時点又はそれ以降に投与した。

本試験の主目的は、小児 GPA/MPA 患者（2 歳から 17 歳）に対するリツキサンの安全性及び薬物動態を評価することであった。有効性の目的は探索的であり、Pediatric Vasculitis Activity Score（PVAS）を用いて評価された。

多施設共同、オープンラベル、シングルアーム、非盲検試験（NCT01750697）において、6 歳から 17 歳までの 25 例の小児活動性 GPA/MPA 患者がリツキサン又は米国未承認のリツキシマブで治療された。患者の年齢中央値は 14 歳で、多数が女児であった（20/25 [80%]）。19 例（76%）が GPA で、6 例（24%）が MPA であった。18 例（72%）が試験登録時に新たに ANCA 関連血管炎と診断され（GPA 13 例、MPA 5 例）、7 例は再発症例（GPA 6 例、MPA 1 例）であった。

25 例全例が、リツキサン 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与する 6 ヵ月間の寛解導入期間を完遂した。25 例中 24 例が day 1 から 18 ヵ月間以上の治療を完了した。

PVAS による有効性の探索的評価の結果を表 18 に示した。

表 18
治療開始 6 ヵ月、12 ヵ月及び 18 ヵ月時点における、PVAS 評価で寛解に至った患者の割合（GPA/MPA 試験 4）

	Day 1 からの観察期間		
	6 ヵ月時点 n=25	12 ヵ月時点 n=25	18 ヵ月時点 n=25
奏効率	56%	92%	100%
95%信頼限界 α	（34.9%、75.6%）	（74.0%、99.0%）	（86.3%、100.0%）

*　PVAS による寛解の定義は、「PVAS=0 かつグルココルチコイドが 0.2 mg/kg/日（又は 10 mg/日のいずれか少ない方）まで漸減された場合、又はグルココルチコイドの投与量に関係なく 4 週以上間隔の空いた連続する 2 ポイントで PVAS=0 と評価された場合」とした。
α　有効性の評価は探索的であり、正式な検定は実施していない。

追跡期間の治療

6 ヵ月の寛解導入療法後、寛解に至らなかった患者又はグルココルチコイド単剤では制御できない疾患の増悪又は再燃が認められた患者に対するリツキサン又は米国未承認のリツキシマブ及び／又は他剤による追加療法については、医師の判断に委ねた。予定された追跡期間は治療開始 18 ヵ月時点までとした。

25 例中 14 例（56%）が 6 ヵ月時点又はそれ以降、最大 18 ヵ月時点までリツキサン又は米国未承認のリツキシマブの追加投与を受けた。14 例のうち、約 6 ヵ月毎にリツキサン又は米国未承認のリツキシマブ 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回投与した症例が 5 例、6 ヵ月毎にリツキサン又は米国未承認のリツキシマブ 375 mg/m^2 を単回投与した症例が 5 例、また他の 4 例については医師の判断で用量及びレジメンが決定された。追跡期間に治療を受けた 14 例のうち、4 例は 12 ヵ月までに初回寛解に至り、1 例は 12 ヵ月時点から 18 ヵ月時点の間に初回寛解に至った。14 例中 9 例は寛解導入期間中に PVAS 評価による寛解に至ったが、6 ヵ月以降には追加治療を必要とした。

14.8　尋常性天疱瘡（PV）

PV 試験 1（NCT00784589）

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

認のリツキシマブで治療された群の 33 名（87%）及びプレドニゾン単剤治療群で 33 名（92%）の患者が重度疾患を有した。

患者をベースラインの疾患重症度（中等度又は重度）により層別化し、米国未承認のリツキシマブと短期プレドニゾンの併用療法又は長期プレドニゾン単剤治療のいずれかに 1:1 の割合でランダム化割付した。米国未承認のリツキシマブを投与する前に、患者に抗ヒスタミン剤、アセトアミノフェン及びメチルプレドニゾロンによるプレメディケーションを行った。米国未承認のリツキシマブで治療された群にランダム化割付された患者には、試験 1 日目に 1 回目の米国未承認のリツキシマブ 1,000 mg を投与し、中等度の疾患であれば 0.5 mg/kg/日の経口プレドニゾンを 3 ヵ月以上かけて漸減し、重度の疾患であれば 1 mg/kg/日の経口プレドニゾンを 6 ヵ月以上かけて漸減した。全患者に、試験 15 日目に 2 回目の米国未承認のリツキシマブ 1,000 mg を投与した。12 ヵ月後及び 18 ヵ月後に米国未承認のリツキシマブ 500 mg を維持投与した。プレドニゾン単剤治療群にランダム化割付された患者には、中等度の疾患がある場合は 1 mg/kg/日の経口プレドニゾンを 12 ヵ月以上かけて漸減し、重症の場合は 1.5 mg/kg/日の経口プレドニゾンを 18 ヵ月以上かけて漸減した。

米国未承認のリツキシマブで治療された群の再発患者には、再導入又は増量したプレドニゾンと組み合わせた米国未承認のリツキシマブ 1,000 mg の追加投与を可能とした。維持療法及び再発投与は、前回の投与から 16 週間以上期間を空けて行われた。

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

試験の結果を表 19 に示した。

表 19
24 ヵ月目におけるコルチコステロイド治療を 2 ヵ月以上使用せず（CRoff ≥ 2 ヵ月）完全寛解が得られた天疱瘡患者の割合（ITT）

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

PV 試験 2 (NCT02383589)

ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬比較の多施設共同試験において、試験開始時に 60-120 mg /日の経口プレドニゾン又は同等品（1.0-1.5 mg / kg /日）を投与し、1 日目までに 60 又は 80 mg/日の用量に到達するように漸減した中等症から重症の尋常性天疱瘡患者に対するリツキサンとミコフェノール酸モフェチルの有効性及び安全性を比較した。患者は、過去 24 ヵ月以内に PV の確定診断があり、天疱瘡重症度判定基準（PDAI）活動スコアが 15 以上の中等症から重症であった。試験期間は、最大、28 日間のスクリーニング期間、52 週間の二重盲検治療期間、及び 48 週間の安全性追跡期間で構成された。

135 例をランダム化割付し、24 週までに 0 mg/日まで漸減することを目的とした 60 又は 80 mg の経口プレドニゾンの初期用量と併用し、1 日目、15 日目、24 週目、26 週目にリツキサン 1,000 mg を投与するか、あるいは経口 MMF を 2 g/日（1 日目に 1 g/日から開始し、用量設定して 2 週目までに 2 g/日の達成を目標）を 52 週間投与した。ランダム化は、PV の

期間（スクリーニング前の 1 年以内又は 1 年以上）と地理的地域によって層別化された。潜在的な非盲検を避けるために、二重盲検法が有効性と安全性の評価のために本試験に用いられた。

125 例（10 例の遠隔医療患者からの探索的データを除く）の有効性が解析された（modified Intent-to-Treat 集団）。この試験の主要な有効性評価項目は、52 週間の治療期間中、プレドニゾンの投与量が 0 mg/日又は同等のまま、病変が回復し、新規活動性病変が認められない状態（すなわち、PDAI スコアが 0）が少なくとも 16 週間連続することと定義した完全寛解に達した患者の割合とした。

副次評価項目には、コルチコステロイドの累積的な経口投与量と再燃の総数を含めた。

本試験の結果を表 20 に示す。

表 20
52 週目で 16 週間以上持続的にコルチコステロイド療法なしで
完全寛解に達した尋常性天疱瘡患者の割合（modified ITT）

	リツキサン N=62	MMF N=63	Difference (95% CI)
奏効例数（奏効率 [%]）	25（40.3%）	6（9.5%）	30.80%（14.70%,45.15%）
MMF=ミコフェノール酸　モフェチル. CI= Confidence Interval			

グルココルチコイド曝露

52 週目の累積経口プレドニゾン用量の中央値（最小値、最大値）は、MMF 群の 4005 mg（900、19920）と比較して、リツキサン群は 2775 mg（450、22180）であった。局所的なコルチコステロイドの使用及び静注メチルプレドニゾロンの前投与は、本解析に含めなかった。各投与前に、リツキサン群はメチルプレドニゾロン 100 mg を静注し、MMF 群は生理食塩液を静注した。

再燃

再燃は 1 週間以内に自然治癒しない、月に 3 つ以上の新しい病変の出現、又は、疾患コントロールが達成できている患者において病変拡大した場合と定義した。再燃の総数は、MMF 群と比較してリツキサン群において減少していた（6 vs. 44）。

16 供給／保管／取扱方法

リツキサン（リツキシマブ）注射液は、静脈内投与用の無菌で防腐剤の使用されていない、無色澄明の液体であり、以下のとおり供給される：

カートン容量	NDC 番号
100 mg/10 mL（10 mg/mL）単回用量バイアル 1 バイアル	NDC 50242-051-21
100 mg/10 mL（10 mg/mL）単回用量バイアル 10 バイアル	NDC 50242-051-10
500 mg/50 mL（10 mg/mL）単回用量バイアル 1 バイアル	NDC 50242-053-06

リツキサンバイアルは、2°C～8°C（36° F～46° F）の冷蔵下で保管する。リツキサンバイアルは直射日光を避けること。凍結や振盪はしないこと。

17 患者への提供情報

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

Infusion-related reaction

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

重症の皮膚粘膜反応

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

B型肝炎ウイルス再活性化

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

進行性多巣性白質脳症（PML）

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

腫瘍崩壊症候群（TLS）

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

感染症

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

心血管系有害反応

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

腎臓毒性

腎臓毒性のリスクを患者に情報提供すること。医療関係者が腎機能を観察する必要があることを患者に情報提供すること [*警告及び事前警告（5.8）参照*]。

腸の閉塞及び穿孔

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

胚、胎児毒性

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

授乳

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

改訂：2021 年 6 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion
MabThera 500 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion

Each mL contains 10 mg of rituximab.
Each 10 mL vial contains 100 mg of rituximab.

MabThera 500 mg concentrate for solution for infusion

Each mL contains 10 mg of rituximab.
Each 50 mL vial contains 500 mg of rituximab.

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

Excipients with known effects

Each 10 mL vial contains 2.3 mmol (52.6 mg) sodium.
Each 50 mL vial contains 11.5 mmol (263.2 mg) sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless liquid with pH of 6.2 – 6.8 and osmolality of 324 - 396 mOsmol/kg .

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

MabThera is indicated in adults for the following indications:

Non-Hodgkin’s lymphoma (NHL)

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

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

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

MabThera is indicated for the treatment of adult patients with CD20 positive diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma in combination with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) chemotherapy.
MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of paediatric patients (aged ≥ 6 months to < 18 years old) with previously untreated advanced stage CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Burkitt lymphoma (BL)/Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia) (BAL) or Burkitt-like lymphoma (BLL).

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)

MabThera in combination with chemotherapy is indicated for the treatment of patients with previously untreated and relapsed/refractory CLL. Only limited data are available on efficacy and safety for patients previously treated with monoclonal antibodies including MabThera or patients refractory to previous MabThera plus chemotherapy.

See section 5.1 for further information.

Rheumatoid arthritis

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

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

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

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

MabThera, in combination with glucocorticoids, is indicated for the induction of remission in paediatric patients (aged ≥ 2 to < 18 years old) with severe, active GPA (Wegener's) and MPA.

Pemphigus vulgaris

MabThera is indicated for the treatment of patients with moderate to severe pemphigus vulgaris (PV).

4.2 Posology and method of administration

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

Premedication and prophylactic medications

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

In adult patients with non-Hodgkin's lymphoma and CLL, premedication with glucocorticoids should be considered if MabThera is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy.

In paediatric patients with non Hodgkin's lymphoma, premedication with paracetamol and H1 antihistamine (= diphenhydramine or equivalent) should be administered 30 to 60 minutes before the start of the infusion of MabThera. In addition, prednisone should be given as indicated in Table 1.

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

In patients with rheumatoid arthritis, GPA or MPA or pemphigus vulgaris, premedication with 100 mg intravenous methylprednisolone should be completed 30 minutes prior to each infusion of MabThera to decrease the incidence and severity of infusion related reactions (IRRs).

In adult patients with GPA or MPA, methylprednisolone given intravenously for 1 to 3 days at a dose of 1000 mg per day is recommended prior to the first infusion of MabThera (the last dose of methylprednisolone may be given on the same day as the first infusion of MabThera). This should be followed by oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 80 mg/day, and tapered as rapidly as possible based on clinical need) during and after the 4 week induction course of MabThera treatment.

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) prophylaxis is recommended for adult patients with GPA/MPA or PV during and following MabThera treatment, as appropriate according to local clinical practice guidelines.

Paediatric population
In paediatric patients with GPA or MPA, prior to the first MabThera IV infusion, methylprednisolone should be given IV for three daily doses of 30 mg/kg/day (not to exceed 1 g/day) to treat severe vasculitis symptoms. Up to three additional daily doses of 30 mg/kg IV methylprednisolone can be given prior to the first MabThera infusion.

Following completion of IV methylprednisolone administration, patients should receive oral prednisone 1 mg/kg/day (not to exceed 60 mg/day) and tapered as rapidly as possible per clinical need (see section 5.1).

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) prophylaxis is recommended for paediatric patients with GPA or MPA during and following MabThera treatment, as appropriate.

Posology

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

Non-Hodgkin’s lymphoma

Follicular non-Hodgkin's lymphoma

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

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

Maintenance therapy

- Previously untreated follicular lymphoma

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

- Relapsed/refractory follicular lymphoma

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

Monotherapy

- Relapsed/refractory follicular lymphoma

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

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

Adult Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma

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

Dose adjustments during treatment

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

Chronic lymphocytic leukaemia

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

Rheumatoid arthritis

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

A course of MabThera consists of two 1000 mg intravenous infusions. The recommended dosage of MabThera is 1000 mg by intravenous infusion followed by a second 1000 mg intravenous infusion two weeks later.

The need for further courses should be evaluated 24 weeks following the previous course. Retreatment should be given at that time if residual disease activity remains, otherwise retreatment should be delayed until disease activity returns.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 16 - 24 weeks of an initial treatment course. Continued therapy should be carefully reconsidered in patients who show no evidence of therapeutic benefit within this time period.

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

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

Adult induction of remission
The recommended dosage of MabThera for induction of remission therapy in adult patients with GPA and MPA is 375 mg/m^2 body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks (four infusions in total).

Adult maintenance treatment
Following induction of remission with MabThera, maintenance treatment in adult patients with GPA and MPA should be initiated no sooner than 16 weeks after the last MabThera infusion.

Following induction of remission with other standard of care immunosuppressants, MabThera maintenance treatment should be initiated during the 4 week period that follows disease remission.

MabThera should be administered as two 500 mg IV infusions separated by two weeks, followed by a 500 mg IV infusion every 6 months thereafter. Patients should receive MabThera for at least 24 months after achievement of remission (absence of clinical signs and symptoms). For patients who may be at higher risk for relapse, physicians should consider a longer duration of MabThera maintenance therapy, up to 5 years.

Pemphigus vulgaris

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

The recommended dosage of MabThera for the treatment of pemphigus vulgaris is 1000 mg administered as an IV infusion followed two weeks later by a second 1000 mg IV infusion in combination with a tapering course of glucocorticoids.

Maintenance treatment
A maintenance infusion of 500 mg IV should be administered at months 12 and 18, and then every 6 months thereafter if needed, based on clinical evaluation.

Treatment of relapse
In the event of relapse, patients may receive 1000 mg IV. The healthcare provider should also consider resuming or increasing the patient's glucocorticoid dose based on clinical evaluation.

Subsequent infusions may be administered no sooner than 16 weeks following the previous infusion.

Special populations

Paediatric population

Non-Hodgkin's lymphoma

In paediatric patients from ≥ 6 months to < 18 years of age with previously untreated, advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL, MabThera should be used in combination with systemic Lymphome Malin B (LMB) chemotherapy (see Tables 1 and 2). The recommended dosage of MabThera is 375mg/m2 BSA, administered as an IV infusion. No MabThera dose adjustments, other than by BSA, are required.

The safety and efficacy of MabThera paediatric patients ≥ 6 months to < 18 years of age has not been established in indications other than previously untreated advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL. Only limited data are available for patients under 3 years of age. See section 5.1 for further information.

MabThera should not be used in paediatric patients from birth to < 6 months of age with CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma (see section 5.1)

Table 1 Posology of MabThera administration for Non-Hodgkin's lymphoma paediatric patients

Cycle	**Day of treatment**	**Administration details**
Prephase (COP)	No MabThera given	-
Induction course 1 (COPDAM1)	Day -2 (corresponding to day 6 of the prephase) 1st MabThera infusion	During the 1st induction course, prednisone is given as part of the chemotherapy course, and should be administered prior to MabThera.
	Day 1 2nd MabThera infusion	MabThera will be given 48 hours after thefirst infusion of MabThera.
Induction course 2 (COPDAM2)	Day -2 3rd MabThera infusion	In the 2nd induction course, prednisone is not given at the time of MabThera administration.
	Day 1 4th MabThera infusion	MabThera will be given 48 hours after the third infusion of MabThera.
Consolidation course 1 (CYM/CYVE)	Day 1 5th MabThera infusion	Prednisone is not given at the time of MabThera administration.
Consolidation course 2 (CYM/CYVE)	Day 1 6th MabThera infusion	Prednisone is not given at the time of MabThera administration.
Maintenance course 1 (M1)	Day 25 to 28 of consolidation course 2 (CYVE) No MabThera given	Starts when peripheral counts have recovered from consolidation course 2 (CYVE) with ANC> 1.0 x 10^9/l and platelets > 100 x 10^9/l
Maintenance course 2 (M2)	Day 28 of maintenance course 1 (M1) No MabThera given	-

ANC = Absolute Neutrophil Count; COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)

Table 2 Treatment Plan for Non-Hodgkin's lymphoma paediatric patients: Concomitant Chemotherapy with MabThera

Treatment Plan	Patient Staging	Administration details
Group B	Stage III with high LDH level (> N x 2), Stage IV CNS negative	Prephase followed by 4 courses: 2 induction courses (COPADM) with HDMTX 3g/m^2 and 2 consolidation courses (CYM)
Group C	Group C1: B- AL CNS negative, Stage IV & BAL CNS positive and CSF negative	Prephase followed by 6 courses: 2 induction courses (COPADM) with HDMTX 8g/m², 2 consolidation courses (CYVE) and 2 maintenance courses (M1 and M2)
	Group C3: BAL CSF positive, Stage IV CSF positive	
Consecutive courses should be given as soon as blood count recovery and patient's condition allows except for the maintenance courses which are given at 28 day intervals		
BAL = Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia); CSF = Cerebrospinal Fluid; CNS = Central Nervous System; HDMTX = High-dose Methotrexate; LDH = Lactic Acid Dehydrogenase		

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Induction of remission

The recommended dosage of MabThera for induction of remission therapy in paediatric patients with severe, active GPA or MPA is 375 mg/m^2 BSA, administered as an IV infusion once weekly for 4 weeks.

The safety and efficacy of MabThera in paediatric patients (≥ 2 to < 18 years of age) has not been established in indications other than severe, active GPA or MPA.
MabThera should not be used in paediatric patients less than 2 years of age with severe, active GPA or MPA as there is a possibility of an inadequate immune response towards childhood vaccinations against common, vaccine preventable childhood diseases (e.g. measles, mumps, rubella, and poliomyelitis) (see section 5.1).

Elderly

No dose adjustment is required in elderly patients (aged >65 years).

Method of administration

The prepared MabThera solution should be administered as an intravenous infusion through a dedicated line. It should not be administered as an intravenous push or bolus.

Patients should be closely monitored for the onset of cytokine release syndrome (see section 4.4). Patients who develop evidence of severe reactions, especially severe dyspnoea, bronchospasm or hypoxia should have the infusion interrupted immediately. Patients with non-Hodgkin's lymphoma should then be evaluated for evidence of tumour lysis syndrome including appropriate laboratory tests and, for pulmonary infiltration, with a chest X-ray. In all patients, the infusion should not be restarted until complete resolution of all symptoms, and normalisation of laboratory values and chest X-ray findings. At this time, the infusion can be initially resumed at not more than one-half the previous rate. If the same severe adverse reactions occur for a second time, the decision to stop the treatment should be seriously considered on a case by case basis.

Mild or moderate infusion-related reactions (IRR) (section 4.8) usually respond to a reduction in the rate of infusion. The infusion rate may be increased upon improvement of symptoms.

First infusion

The recommended initial rate for infusion is 50 mg/h; after the first 30 minutes, it can be escalated in 50 mg/h increments every 30 minutes, to a maximum of 400 mg/h.

Subsequent infusions

All indications

Subsequent doses of MabThera can be infused at an initial rate of 100 mg/h, and increased by 100 mg/h increments at 30 minute intervals, to a maximum of 400 mg/h.

Paediatric patients – non-Hodgkin's lymphoma

First infusion

The recommended initial rate for infusion is 0.5 mg/kg/h (maximum 50 mg/h); it can be escalated by 0.5 mg/kg/h every 30 minutes if there is no hypersensitivity or infusion-related reactions, to a maximum of 400 mg/h.

Subsequent infusions

Subsequent doses of MabThera can be infused at an initial rate of 1 mg/kg/h (maximum 50 mg/h); it can be increased by 1 mg/kg/h every 30 minutes to a maximum of 400 mg/h.

Rheumatoid arthritis only

Alternative subsequent, faster, infusion schedule

If patients did not experience a serious infusion-related reaction with their first or subsequent infusions of a dose of 1000 mg MabThera administered over the standard infusion schedule, a more rapid infusion can be administered for second and subsequent infusions using the same concentration as in previous infusions (4 mg/mL in a 250 mL volume). Initiate at a rate of 250 mg/hour for the first 30 minutes and then 600 mg/hour for the next 90 minutes. If the more rapid infusion is tolerated, this infusion schedule can be used when administering subsequent infusions.

Patients who have clinically significant cardiovascular disease, including arrhythmias, or previous serious infusion reactions to any prior biologic therapy or to rituximab, should not be administered the more rapid infusion.

4.3 Contraindications

Contraindications for use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Hypersensitivity to the active substance or to murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state.

Contraindications for use in rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and pemphigus vulgaris

Hypersensitivity to the active substance or to murine proteins, or to any of the other excipients listed in section 6.1.

Active, severe infections (see section 4.4).

Patients in a severely immunocompromised state.

Severe heart failure (New York Heart Association Class IV) or severe, uncontrolled cardiac disease (see section 4.4 regarding other cardiovascular diseases).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability
In order to improve traceability of biological medicinal products, the tradename and batch number of the administered product should be clearly recorded.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

All patients treated with MabThera for rheumatoid arthritis, GPA, MPA or pemphigus vulgaris must be given the patient alert card with each infusion. The alert card contains important safety information for patients regarding potential increased risk of infections, including progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

Very rare cases of fatal PML have been reported following use of MabThera. Patients must be monitored at regular intervals for any new or worsening neurological symptoms or signs that may be suggestive of PML. If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded. The clinician should evaluate the patient to determine if the symptoms are indicative of neurological dysfunction, and if so, whether these symptoms are possibly suggestive of PML. Consultation with a Neurologist should be considered as clinically indicated.

If any doubt exists, further evaluation, including MRI scan preferably with contrast, cerebrospinal fluid (CSF) testing for JC Viral DNA and repeat neurological assessments, should be considered.

The physician should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that the patient may not notice (e.g. cognitive, neurological or psychiatric symptoms). Patients should also be advised to inform their partner or caregivers about their treatment, since they may notice symptoms that the patient is not aware of.

If a patient develops PML, the dosing of MabThera must be permanently discontinued.

Following reconstitution of the immune system in immunocompromised patients with PML, stabilisation or improved outcome has been seen. It remains unknown if early detection of PML and suspension of MabThera therapy may lead to similar stabilisation or improved outcome.

Non-Hodgkin’s lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia

Infusion-related reactions
MabThera is associated with infusion-related reactions, which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators. Cytokine release syndrome may be clinically indistinguishable from acute hypersensitivity reactions.

This set of reactions which includes syndrome of cytokine release, tumour lysis syndrome and anaphylactic and hypersensitivity reactions are described below. They are not specifically related to the route of administration of MabThera and can be observed with both formulations.

Severe infusion-related reactions with fatal outcome have been reported during post-marketing use of the MabThera intravenous formulation, with an onset ranging within 30 minutes to 2 hours after starting the first MabThera intravenous infusion. They were characterised by pulmonary events and in some cases included rapid tumour lysis and features of tumour lysis syndrome in addition to fever, chills, rigors, hypotension, urticaria, angioedema and other symptoms (see section 4.8).

Severe cytokine release syndrome is characterised by severe dyspnoea, often accompanied by bronchospasm and hypoxia, in addition to fever, chills, rigors, urticaria, and angioedema. This syndrome may be associated with some features of tumour lysis syndrome such as hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia, acute renal failure, elevated lactate dehydrogenase (LDH) and may be associated with acute respiratory failure and death. The acute respiratory failure may be accompanied by events such as pulmonary interstitial infiltration or oedema, visible on a chest X-ray. The syndrome frequently manifests itself within one or two hours of initiating the first infusion. Patients with a history of pulmonary insufficiency or those with pulmonary tumour infiltration may be at greater risk of poor outcome and should be treated with increased caution. Patients who develop severe cytokine release syndrome should have their infusion interrupted immediately (see section 4.2) and should receive aggressive symptomatic treatment. Since initial improvement of clinical symptoms may be followed by deterioration, these patients should be closely monitored until tumour lysis syndrome and pulmonary infiltration have been resolved or ruled out. Further treatment of patients after complete resolution of signs and symptoms has rarely resulted in repeated severe cytokine release syndrome.

Patients with a high tumour burden or with a high number ($\geq 25 \times 10^9$/L) of circulating malignant cells such as patients with CLL, who may be at higher risk of especially severe cytokine release syndrome, should be treated with extreme caution. These patients should be very closely monitored throughout the first infusion. Consideration should be given to the use of a reduced infusion rate for the first infusion in these patients or a split dosing over two days during the first cycle and any subsequent cycles if the lymphocyte count is still $>25 \times 10^9$/L.

Infusion-related adverse reactions of all kinds have been observed in 77% of patients treated with MabThera (including cytokine release syndrome accompanied by hypotension and bronchospasm in 10% of patients) see section 4.8. These symptoms are usually reversible with interruption of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistaminic and occasionally oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Please see cytokine release syndrome above for severe reactions.

Anaphylactic and other hypersensitivity reactions have been reported following the intravenous administration of proteins to patients. In contrast to cytokine release syndrome, true hypersensitivity reactions typically occur within minutes after starting infusion. Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g. epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera. Clinical manifestations of anaphylaxis may appear similar to clinical manifestations of the cytokine release syndrome (described above). Reactions attributed to hypersensitivity have been reported less frequently than those attributed to cytokine release.

Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia.

Since hypotension may occur during MabThera administration, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medicines 12 hours prior to the MabThera infusion.

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore patients with a history of cardiac disease and/or cardiotoxic chemotherapy should be monitored closely.

Haematological toxicities
Although MabThera is not myelosuppressive in monotherapy, caution should be exercised when considering treatment of patients with neutrophils $< 1.5 \times 10^9$/L and/or platelet counts $< 75 \times 10^9$/L as clinical experience in this population is limited. MabThera has been used in 21 patients who underwent autologous bone marrow transplantation and other risk groups with a presumable reduced bone marrow function without inducing myelotoxicity.

Regular full blood counts, including neutrophil and platelet counts, should be performed during MabThera therapy.

Infections
Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3).

Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious infection (see section 4.8).

Cases of hepatitis B reactivation have been reported in subjects receiving MabThera including fulminant hepatitis with fatal outcome. The majority of these subjects were also exposed to cytotoxic chemotherapy. Limited information from one study in relapsed/refractory CLL patients suggests that MabThera treatment may also worsen the outcome of primary hepatitis B infections. Hepatitis B virus (HBV) screening should be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera. Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

Very rare cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported during post-marketing use of MabThera in NHL and CLL (see section 4.8). The majority of patients had received MabThera in combination with chemotherapy or as part of a hematopoietic stem cell transplant.

Immunisations
The safety of immunisation with live viral vaccines, following MabThera therapy has not been studied for NHL and CLL patients and vaccination with live virus vaccines is not recommended. Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations; however, with non-live vaccines response rates may be reduced. In a non-randomised study, adult patients with relapsed low-grade NHL who received MabThera monotherapy when compared to healthy untreated controls had a lower rate of response to vaccination with tetanus recall antigen (16% vs. 81%) and Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) neoantigen (4% vs. 76% when assessed for >2-fold increase in antibody titer). For CLL patients, similar results are assumable considering similarities between both diseases but that has not been investigated in clinical trials.

Mean pre-therapeutic antibody titres against a panel of antigens (Streptococcus pneumoniae, influenza A, mumps, rubella, varicella) were maintained for at least 6 months after treatment with MabThera.

Skin reactions
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event, with a suspected relationship to MabThera, treatment should be permanently discontinued.

Paediatric population
Only limited data are available for patients under 3 years of age. See section 5.1 for further information.

Rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA), and pemphigus vulgaris

Methotrexate (MTX) naïve populations with rheumatoid arthritis
The use of MabThera is not recommended in MTX-naïve patients since a favourable benefit risk relationship has not been established.

Infusion-related reactions
MabThera is associated with infusion related reactions (IRRs), which may be related to release of cytokines and/or other chemical mediators.

Severe IRRs with fatal outcome have been reported in rheumatoid arthritis patients in the post-marketing setting. In rheumatoid arthritis most infusion-related events reported in clinical trials were mild to moderate in severity. The most common symptoms were allergic reactions like headache, pruritus, throat irritation, flushing, rash, urticaria, hypertension, and pyrexia. In general, the proportion of patients experiencing any infusion reaction was higher following the first infusion than following the second infusion of any treatment course. The incidence of IRR decreased with subsequent courses (see section 4.8). The reactions reported were usually reversible with a reduction in rate, or interruption, of MabThera infusion and administration of an anti-pyretic, an antihistamine, and, occasionally, oxygen, intravenous saline or bronchodilators, and glucocorticoids if required. Closely monitor patients with pre-existing cardiac conditions and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions. Depending on the severity of the IRR and the required interventions, temporarily or permanently discontinue MabThera. In most cases, the infusion can be resumed at a 50% reduction in rate (e.g. from 100 mg/h to 50 mg/h) when symptoms have completely resolved.

Medicinal products for the treatment of hypersensitivity reactions, e.g. epinephrine (adrenaline), antihistamines and glucocorticoids, should be available for immediate use in the event of an allergic reaction during administration of MabThera.

There are no data on the safety of MabThera in patients with moderate heart failure (NYHA class III) or severe, uncontrolled cardiovascular disease. In patients treated with MabThera, the occurrence of pre-existing ischemic cardiac conditions becoming symptomatic, such as angina pectoris, has been observed, as well as atrial fibrillation and flutter. Therefore, in patients with a known cardiac history, and those who experienced prior cardiopulmonary adverse reactions, the risk of cardiovascular complications resulting from infusion reactions should be considered before treatment with MabThera and patients closely monitored during administration. Since hypotension may occur during MabThera infusion, consideration should be given to withholding anti-hypertensive medications 12 hours prior to the MabThera infusion.

IRRs in patients with GPA, MPA and pemphigus vulgaris were consistent with those seen for rheumatoid arthritis patients in clinical trials and in the post-marketing setting (see section 4.8).

Cardiac disorders
Angina pectoris, cardiac arrhythmias such as atrial flutter and fibrillation, heart failure and/or myocardial infarction have occurred in patients treated with MabThera. Therefore, patients with a history of cardiac disease should be monitored closely (see Infusion-related reactions, above).

Infections
Based on the mechanism of action of MabThera and the knowledge that B cells play an important role in maintaining normal immune response, patients have an increased risk of infection following MabThera therapy (see section 5.1). Serious infections, including fatalities, can occur during therapy with MabThera (see section 4.8). MabThera should not be administered to patients with an active, severe infection (e.g. tuberculosis, sepsis and opportunistic infections, see section 4.3) or severely immunocompromised patients (e.g. where levels of CD4 or CD8 are very low). Physicians should exercise caution when considering the use of MabThera in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions which may further predispose patients to serious

infection, e.g. hypogammaglobulinaemia (see section 4.8). It is recommended that immunoglobulin levels are determined prior to initiating treatment with MabThera.

Patients reporting signs and symptoms of infection following MabThera therapy should be promptly evaluated and treated appropriately. Before giving a subsequent course of MabThera treatment, patients should be re-evaluated for any potential risk for infections.

Very rare cases of fatal progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported following use of MabThera for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmune diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and vasculitis.

Hepatitis B Infections
Cases of hepatitis B reactivation, including those with a fatal outcome, have been reported in rheumatoid arthritis, GPA and MPA patients receiving MabThera.

Hepatitis B virus (HBV) screening should be performed in all patients before initiation of treatment with MabThera. At minimum this should include HBsAg-status and HBcAb-status. These can be complemented with other appropriate markers as per local guidelines. Patients with active hepatitis B disease should not be treated with MabThera. Patients with positive hepatitis B serology (either HBsAg or HBcAb) should consult liver disease experts before start of treatment and should be monitored and managed following local medical standards to prevent hepatitis B reactivation.

Late neutropenia
Measure blood neutrophils prior to each course of MabThera, and regularly up to 6-months after cessation of treatment, and upon signs or symptoms of infection (see section 4.8).

Skin reactions
Severe skin reactions such as Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported (see section 4.8). In case of such an event with a suspected relationship to MabThera, treatment should be permanently discontinued.

Immunisation
Physicians should review the patient's vaccination status and patients should, if possible, be brought up-to-date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating MabThera therapy. Vaccination should be completed at least 4 weeks prior to first administration of MabThera.

The safety of immunisation with live viral vaccines following MabThera therapy has not been studied. Therefore vaccination with live virus vaccines is not recommended whilst on MabThera or whilst peripherally B cell depleted.

Patients treated with MabThera may receive non-live vaccinations; however, response rates to non-live vaccines may be reduced. In a randomised trial, patients with rheumatoid arthritis treated with MabThera and methotrexate had comparable response rates to tetanus recall antigen (39% vs. 42%), reduced rates to pneumococcal polysaccharide vaccine (43% vs. 82% to at least 2 pneumococcal antibody serotypes), and KLH neoantigen (47% vs. 93%), when given 6 months after MabThera as compared to patients only receiving methotrexate. Should non-live vaccinations be required whilst receiving MabThera therapy, these should be completed at least 4 weeks prior to commencing the next course of MabThera.

In the overall experience of MabThera repeat treatment over one year in rheumatoid arthritis, the proportions of patients with positive antibody titres against S. pneumoniae, influenza, mumps, rubella, varicella and tetanus toxoid were generally similar to the proportions at baseline.

Concomitant/sequential use of other DMARDs in rheumatoid arthritis
The concomitant use of MabThera and anti-rheumatic therapies other than those specified under the rheumatoid arthritis indication and posology is not recommended.

There are limited data from clinical trials to fully assess the safety of the sequential use of other DMARDs (including TNF inhibitors and other biologics) following MabThera (see section 4.5). The available data indicate that the rate of clinically relevant infection is unchanged when such therapies are used in patients previously treated with MabThera, however patients should be closely observed for signs of infection if biologic agents and/or DMARDs are used following MabThera therapy.

Malignancy
Immunomodulatory drugs may increase the risk of malignancy. However, available data do not suggest an increased risk of malignancy for rituximab used in autoimmune indications beyond the malignancy risk already associated with the underlying autoimmune condition.

Excipients
This medicinal product contains 2.3 mmol (or 52.6 mg) sodium per 10 mL vial and 11.5 mmol (or 263.2 mg) sodium per 50 mL vial, equivalent to 2.6% (for 10ml vial) and 13.2% (for 50ml vial) of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Currently, there are limited data on possible drug interactions with MabThera.

In CLL patients, co-administration with MabThera did not appear to have an effect on the pharmacokinetics of fludarabine or cyclophosphamide. In addition, there was no apparent effect of fludarabine and cyclophosphamide on the pharmacokinetics of MabThera.

Co-administration with methotrexate had no effect on the pharmacokinetics of MabThera in rheumatoid arthritis patients.

Patients with human anti-mouse antibody (HAMA) or anti-drug antibody (ADA) titres may have allergic or hypersensitivity reactions when treated with other diagnostic or therapeutic monoclonal antibodies.

In patients with rheumatoid arthritis, 283 patients received subsequent therapy with a biologic DMARD following MabThera. In these patients the rate of clinically relevant infection while on MabThera was 6.01 per 100 patient years compared to 4.97 per 100 patient years following treatment with the biologic DMARD.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females

Due to the long retention time of rituximab in B cell depleted patients, women of childbearing potential should use effective contraceptive methods during and for 12 months following treatment with MabThera.

Pregnancy

IgG immunoglobulins are known to cross the placental barrier.

B cell levels in human neonates following maternal exposure to MabThera have not been studied in clinical trials. There are no adequate and well-controlled data from studies in pregnant women, however transient B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in some infants born to mothers exposed to MabThera during pregnancy. Similar effects have been observed in animal studies (see section 5.3). For these reasons MabThera should not be administered to pregnant women unless the possible benefit outweighs the potential risk.

Breast-feeding

Limited data on rituximab excretion into breast milk suggest very low milk levels (relative infant dose less than 0.4%). Few cases of follow-up of breastfed infants describe normal growth and development up to 1.5 years. However, as these data are limited and the long-term outcomes of breastfed infants remain unknown, breastfeeding is not recommended while being treated with rituximab and optimally for 12 months following rituximab treatment.

Fertility

Animal studies did not reveal deleterious effects of rituximab on reproductive organs.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of MabThera on the ability to drive and use machines have been performed, although the pharmacological activity and adverse reactions reported to date suggest that MabThera would have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Experience from non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia in adults

Summary of the safety profile

The overall safety profile of MabThera in non-Hodgkin's lymphoma and CLL is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance. These patients were treated either with MabThera monotherapy (as induction treatment or maintenance treatment following induction treatment) or in combination with chemotherapy.

The most frequently observed adverse reactions (ADRs) in patients receiving MabThera were IRRs which occurred in the majority of patients during the first infusion. The incidence of infusion-related symptoms decreases substantially with subsequent infusions and is less than 1% after eight doses of MabThera.

Infectious events (predominantly bacterial and viral) occurred in approximately 30-55% of patients during clinical trials in patients with NHL and in 30-50% of patients during clinical trials in patients with CLL.

The most frequently reported or observed serious adverse reactions were:

- IRRs (including cytokine-release syndrome, tumour-lysis syndrome), see section 4.4.
- Infections, see section 4.4.
- Cardiovascular events, see section 4.4.

Other serious ADRs reported include hepatitis B reactivation and PML (see section 4.4.).

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of ADRs reported with MabThera alone or in combination with chemotherapy are summarised in Table 3. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in the order of decreasing seriousness.

The ADRs identified only during post-marketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under "not known".

Table 3 ADRs reported in clinical trials or during postmarketing surveillance in patients with NHL and CLL disease treated with MabThera monotherapy/maintenance or in combination with chemotherapy

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Infections and infestations	bacterial infections, viral infections, +bronchitis	sepsis, +pneumonia, +febrile infection, +herpes zoster, +respiratory tract infection, fungal infections, infections of unknown aetiology, +acute bronchitis, +sinusitis, hepatitis B[1]		serious viral infection[2] Pneumocystis jirovecii	PML	
Blood and lymphatic system disorders	neutropenia, leucopenia, +febrile neutropenia, +thrombocytopenia	anaemia, +pancytopenia, +granulocytopenia	coagulation disorders, aplastic anaemia, haemolytic anaemia, lymphadenopathy		transient increase in serum IgM levels[3]	late neutropenia [3]
Immune system disorders	infusion-related reactions[4], angioedema	hypersensitivity		anaphylaxis	tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome[4], serum sickness	infusion-related acute reversible thrombocytopenia[4]
Metabolism and nutrition disorders		hyperglycaemia, weight decrease, peripheral oedema, face oedema, increased LDH, hypocalcaemia				
Psychiatric disorders			depression, nervousness			
Nervous system disorders		paraesthesia, hypoaesthesia, agitation, insomnia, vasodilatation, dizziness, anxiety	dysgeusia		peripheral neuropathy, facial nerve palsy[5]	cranial neuropathy, loss of other senses[5]
Eye disorders		lacrimation disorder, conjunctivitis			severe vision loss[5]	
Ear and labyrinth disorders		tinnitus, ear pain				hearing loss[5]
Cardiac disorders		+myocardial infarction[4 and 6], arrhythmia, +atrial fibrillation, tachycardia, +cardiac disorder	+left ventricular failure, +supraventricular tachycardia, +ventricular tachycardia, +angina, +myocardial ischaemia, bradycardia	severe cardiac disorders [4 and 6]	heart failure[4 and 6]	
Vascular disorders		hypertension, orthostatic hypotension, hypotension			vasculitis (predominately cutaneous), leukocytoclastic vasculitis	

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Not known
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Bronchospasm[4], respiratory disease, chest pain, dyspnoea, increased cough, rhinitis	asthma, bronchiolitis obliterans, lung disorder, hypoxia	interstitial lung disease[7]	respiratory failure[4]	lung infiltration
Gastrointestinal disorders	nausea	vomiting, diarrhoea, abdominal pain, dysphagia, stomatitis, constipation, dyspepsia, anorexia, throat irritation	abdominal enlargement		gastro-intestinal perforation[7]	
Skin and subcutaneous tissue disorders	pruritus, rash, [+]alopecia	urticaria, sweating, night sweats, [+]skin disorder			severe bullous skin reactions, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) [7]	
Musculoskeletal, connective tissue disorders		hypertonia, myalgia, arthralgia, back pain, neck pain, pain				
Renal and urinary disorders					renal failure[4]	
General disorders and administration site conditions	fever, chills, asthenia, headache	tumour pain, flushing, malaise, cold syndrome, [+]fatigue, [+]shivering, [+]multi-organ failure[4]	infusion site pain			
Investigations	decreased IgG levels					

For each term, the frequency count was based on reactions of all grades (from mild to severe), except for terms marked with "+" where the frequency count was based only on severe (≥ grade 3 NCI common toxicity criteria) reactions. Only the highest frequency observed in the trials is reported

[1] includes reactivation and primary infections; frequency based on R-FC regimen in relapsed/refractory CLL

[2] see also section infection below

[3] see also section haematologic adverse reactions below

[4] see also section infusionrelated reactions below. Rarely fatal cases reported

[5] signs and symptoms of cranial neuropathy. Occurred at various times up to several months after completion of MabThera therapy

[6] observed mainly in patients with prior cardiac condition and/or cardiotoxic chemotherapy and were mostly associated with infusion-related reactions

[7] includes fatal cases

The following terms have been reported as adverse events during clinical trials, however, were reported at a similar or lower incidence in the MabThera arms compared to control arms: haematotoxicity, neutropenic infection, urinary tract infection, sensory disturbance, pyrexia.

Signs and symptoms suggestive of an infusion-related reaction were reported in more than 50% of patients in clinical trials, and were predominantly seen during the first infusion, usually in the first one to two hours. These symptoms mainly comprised fever, chills and rigors. Other symptoms included flushing, angioedema, bronchospasm, vomiting, nausea, urticaria/rash, fatigue, headache, throat irritation, rhinitis, pruritus, pain, tachycardia, hypertension, hypotension, dyspnoea, dyspepsia,

asthenia and features of tumour lysis syndrome. Severe infusion-related reactions (such as bronchospasm, hypotension) occurred in up to 12% of the cases.

Additional reactions reported in some cases were myocardial infarction, atrial fibrillation, pulmonary oedema and acute reversible thrombocytopenia. Exacerbations of pre-existing cardiac conditions such as angina pectoris or congestive heart failure or severe cardiac disorders (heart failure, myocardial infarction, atrial fibrillation), pulmonary oedema, multi-organ failure, tumour lysis syndrome, cytokine release syndrome, renal failure, and respiratory failure were reported at lower or unknown frequencies. The incidence of infusion-related symptoms decreased substantially with subsequent infusions and is <1% of patients by the eighth cycle of MabThera (containing) treatment.

Description of selected adverse reactions

Infections
MabThera induces B-cell depletion in about 70-80% of patients, but was associated with decreased serum immunoglobulins only in a minority of patients.

Localised candida infections as well as Herpes zoster were reported at a higher incidence in the MabThera-containing arm of randomised studies. Severe infections were reported in about 4% of patients treated with MabThera monotherapy. Higher frequencies of infections overall, including grade 3 or 4 infections, were observed during MabThera maintenance treatment up to 2 years when compared to observation. There was no cumulative toxicity in terms of infections reported over a 2-year treatment period. In addition, other serious viral infections either new, reactivated or exacerbated, some of which were fatal, have been reported with MabThera treatment. The majority of patients had received MabThera in combination with chemotherapy or as part of a haematopoetic stem cell transplant. Examples of these serious viral infections are infections caused by the herpes viruses (Cytomegalovirus, Varicella Zoster Virus and Herpes Simplex Virus), JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) and hepatitis C virus. Cases of fatal PML that occurred after disease progression and retreatment have also been reported in clinical trials. Cases of hepatitis B reactivation, have been reported, the majority of which were in patients receiving MabThera in combination with cytotoxic chemotherapy. In patients with relapsed/refractory CLL, the incidence of grade 3/4 hepatitis B infection (reactivation and primary infection) was 2% in R-FC vs 0% FC. Progression of Kaposi's sarcoma has been observed in MabThera-exposed patients with pre-existing Kaposi's sarcoma. These cases occurred in non-approved indications and the majority of patients were HIV positive.

Haematologic adverse reactions
In clinical trials with MabThera monotherapy given for 4 weeks, haematological abnormalities occurred in a minority of patients and were usually mild and reversible. Severe (grade 3/4) neutropenia was reported in 4.2%, anaemia in 1.1% and thrombocytopenia in 1.7% of the patients. During MabThera maintenance treatment for up to 2 years, leucopenia (5% vs. 2%, grade 3/4) and neutropenia (10% vs. 4%, grade 3/4) were reported at a higher incidence when compared to observation. The incidence of thrombocytopenia was low (<1%, grade 3/4) and was not different between treatment arms. During the treatment course in studies with MabThera in combination with chemotherapy, grade 3/4 leucopenia (R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% vs. CVP 14%; R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, R-FC 30% vs. FC 19% in previously untreated CLL), pancytopenia (R-FC 3% vs. FC 1% in previously untreated CLL) were usually reported with higher frequencies when compared to chemotherapy alone. However, the higher incidence of neutropenia in patients treated with MabThera and chemotherapy was not associated with a higher incidence of infections and infestations compared to patients treated with chemotherapy alone. Studies in previously untreated and relapsed/refractory CLL have established that in up to 25% of patients treated with R-FC neutropenia was prolonged (defined as neutrophil count remaining below $1x10^9$/L between day 24 and 42 after the last dose) or occurred with a late onset (defined as neutrophil count below $1x10^9$/L later than 42 days after last dose in patients with no previous prolonged neutropenia or who recovered prior to day 42) following treatment with MabThera plus FC. There were no differences reported for the incidence of anaemia. Some cases of late neutropenia occurring more than four weeks after the last infusion of MabThera were reported. In the CLL first-line study, Binet stage C patients experienced more adverse events in the R-FC arm compared to

the FC arm (R-FC 83% vs. FC 71%). In the relapsed/refractory CLL study grade 3/4 thrombocytopenia was reported in 11% of patients in the R-FC group compared to 9% of patients in the FC group.

In studies of MabThera in patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia, transient increases in serum IgM levels have been observed following treatment initiation, which may be associated with hyperviscosity and related symptoms. The transient IgM increase usually returned to at least baseline level within 4 months.

Cardiovascular adverse reactions
Cardiovascular reactions during clinical trials with MabThera monotherapy were reported in 18.8% of patients with the most frequently reported events being hypotension and hypertension. Cases of grade 3 or 4 arrhythmia (including ventricular and supraventricular tachycardia) and angina pectoris during infusion were reported. During maintenance treatment, the incidence of grade 3/4 cardiac disorders was comparable between patients treated with MabThera and observation. Cardiac events were reported as serious adverse events (including atrial fibrillation, myocardial infarction, left ventricular failure, myocardial ischaemia) in 3% of patients treated with MabThera compared to <1% on observation. In studies evaluating MabThera in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3 and 4 cardiac arrhythmias, predominantly supraventricular arrhythmias such as tachycardia and atrial flutter/fibrillation, was higher in the R-CHOP group (14 patients, 6.9%) as compared to the CHOP group (3 patients, 1.5%). All of these arrhythmias either occurred in the context of a MabThera infusion or were associated with predisposing conditions such as fever, infection, acute myocardial infarction or pre-existing respiratory and cardiovascular disease. No difference between the R-CHOP and CHOP group was observed in the incidence of other grade 3 and 4 cardiac events including heart failure, myocardial disease and manifestations of coronary artery disease. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 cardiac disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 3% FC) and in the relapsed/refractory study (4% R-FC, 4% FC).

Respiratory system
Cases of interstitial lung disease, some with fatal outcome have been reported.

Neurologic disorders
During the treatment period (induction treatment phase comprising of R-CHOP for at most eight cycles), four patients (2%) treated with R-CHOP, all with cardiovascular risk factors, experienced thromboembolic cerebrovascular accidents during the first treatment cycle. There was no difference between the treatment groups in the incidence of other thromboembolic events. In contrast, three patients (1.5%) had cerebrovascular events in the CHOP group, all of which occurred during the follow-up period. In CLL, the overall incidence of grade 3 or 4 nervous system disorders was low both in the first-line study (4% R-FC, 4% FC) and in the relapsed/refractory study (3% R-FC, 3% FC).

Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal perforation in some cases leading to death has been observed in patients receiving MabThera for treatment of non-Hodgkin lymphoma. In the majority of these cases, MabThera was administered with chemotherapy.

IgG levels
In the clinical trial evaluating MabThera maintenance treatment in relapsed/refractory follicular lymphoma, median IgG levels were below the lower limit of normal (LLN) (< 7 g/L) after induction treatment in both the observation and the MabThera groups. In the observation group, the median IgG level subsequently increased to above the LLN, but remained constant in the MabThera group. The

proportion of patients with IgG levels below the LLN was about 60% in the MabThera group throughout the 2 year treatment period, while it decreased in the observation group (36% after 2 years).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in paediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Patient subpopulations - MabThera monotherapy
Elderly (≥ 65 years):
The incidence of ADRs of all grades and grade 3/4 ADR was similar in elderly patients compared to younger patients (<65 years).

Bulky disease
There was a higher incidence of grade 3/4 ADRs in patients with bulky disease than in patients without bulky disease (25.6% vs. 15.4%). The incidence of ADRs of any grade was similar in these two groups.

Re-treatment
The percentage of patients reporting ADRs upon re-treatment with further courses of MabThera was similar to the percentage of patients reporting ADRs upon initial exposure (any grade and grade 3/4 ADRs).

Patient subpopulations - MabThera combination therapy
Elderly (≥ 65 years)
The incidence of grade 3/4 blood and lymphatic adverse events was higher in elderly patients compared to younger patients (<65 years), with previously untreated or relapsed/refractory CLL.

Experience from paediatric DLBCL/BL/BAL/BLL

Summary of safety profile

A multicenter, open-label randomized study of Lymphome Malin B chemotherapy (LMB) with or without MabThera was conducted in paediatric patients (aged ≥ 6 months to < 18 years old) with previously untreated advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL.

A total of 309 paediatric patients received MabThera and were included in the safety analysis population. Paediatric patients randomized to the LMB chemotherapy arm with MabThera, or enrolled in the single arm part of the study, were administered MabThera at a dose of 375mg/m2 BSA and received a total of six IV infusions of MabThera (two during each of the two induction courses and one during each of the two consolidation courses of the LMB scheme).

The safety profile of MabThera in paediatric patients (aged ≥ 6 months to < 18 years old) with previously untreated advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL was generally consistent in type, nature and severity with the known safety profile in adult NHL and CLL patients. Addition of MabThera to chemotherapy did result in an increased risk of some events including infections (including sepsis) compared to chemotherapy only.

Experience from rheumatoid arthritis

Summary of the safety profile

The overall safety profile of MabThera in rheumatoid arthritis is based on data from patients from clinical trials and from post-marketing surveillance.

The safety profile of MabThera in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) is summarised in the sections below. In clinical trials more than 3100 patients received at least one treatment course and were followed for periods ranging from 6 months to over 5 years; approximately 2400 patients received two or more courses of treatment with over 1000 having received 5 or more courses. The safety information collected during post marketing experience reflects the expected adverse reaction profile as seen in clinical trials for MabThera (see section 4.4).

Patients received 2 x 1000 mg of MabThera separated by an interval of two weeks; in addition to methotrexate (10-25 mg/week). MabThera infusions were administered after an intravenous infusion of 100 mg methylprednisolone; patients also received treatment with oral prednisone for 15 days.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed in Table 4. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), and very rare (<1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

The most frequent adverse reactions considered due to receipt of MabThera were IRRs. The overall incidence of IRRs in clinical trials was 23% with the first infusion and decreased with subsequent infusions. Serious IRRs were uncommon (0.5% of patients) and were predominantly seen during the initial course. In addition to adverse reactions seen in RA clinical trials for MabThera, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (see section 4.4) and serum sickness-like reaction have been reported during post marketing experience.

Table 4 Summary of adverse reactions reported in clinical trials or during postmarketing surveillance occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving MabThera

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Infections and infestations	upper respiratory tract infection, urinary tract infections	bronchitis, sinusitis, gastroenteritis, tinea pedispedís			PML, reactivation of hepatitis B
Blood and lymphatic system disorders		neutropenia[1]		late neutropenia[2]	serum sickness-like reaction
Immune system disorders	[3]infusion-related reactions (hypertension, nausea, rash, pyrexia, pruritus, urticaria, throat irritation, hot flush, hypotension, rhinitis, rigors, tachycardia, fatigue, oropharyngeal pain, peripheral oedema, erythema)		[3]infusion related reactions (generalized oedema, bronchospasm, wheezing, laryngeal oedema, angioneurotic oedema, generalized pruritus, anaphylaxis, anaphylactoid reaction)		
General disorders and administration site conditions					
Metabolism and nutrition disorders		Hypercholesterolemia			
Psychiatric disorders		depression, anxiety			
Nervous system disorders	headache	paraesthesia, migraine, dizziness, sciatica			

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Cardiac disorders				angina pectoris, atrial fibrillation, heart failure, myocardial infarction	atrial flutter
Gastrointestinal disorders		dyspepsia, diarrhoea, gastro-oesophageal reflux, mouth ulceration, upper abdominal pain			
Skin and subcutaneous tissue disorders		alopecia			toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome), Stevens-Johnson syndrome[5]
Musculo skeletal disorders and connective tissue disorders		arthralgia / musculoskeletal pain, osteoarthritis, bursitis			
Investigations	decreased IgM levels[4]	decreased IgG levels[4]			

[1] Frequency category derived from laboratory values collected as part of routine laboratory monitoring in clinical trials
[2] Frequency category derived from post-marketing data.
[3] Reactions occurring during or within 24 hours of infusion. See also infusion-related reactions below. IRRs may occur as a result of hypersensitivity and/or to the mechanism of action.
[4] Includes observations collected as part of routine laboratory monitoring.
[5] Includes fatal cases

Multiple courses
Multiple courses of treatment are associated with a similar ADR profile to that observed following first exposure. The rate of all ADRs following first MabThera exposure was highest during the first 6 months and declined thereafter. This is mostly accounted for by IRRs (most frequent during the first treatment course), RA exacerbation and infections, all of which were more frequent in the first 6 months of treatment.

Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions
The most frequent ADRs following receipt of MabThera in clinical studies were IRRs (refer to Table 4). Among the 3189 patients treated with MabThera, 1135 (36%) experienced at least one IRR with 733/3189 (23%) of patients experiencing an IRR following first infusion of the first exposure to MabThera. The incidence of IRRs declined with subsequent infusions. In clinical trials fewer than 1% (17/3189) of patients experienced a serious IRR. There were no CTC Grade 4 IRRs and no deaths due to IRRs in the clinical trials. The proportion of CTC Grade 3 events and of IRRs leading to withdrawal decreased by course and were rare from course 3 onwards. Premedication with intravenous glucocorticoid significantly reduced the incidence and severity of IRRs (see sections 4.2 and 4.4). Severe IRRs with fatal outcome have been reported in the post-marketing setting.

In a trial designed to evaluate the safety of a more rapid MabThera infusion in patients with rheumatoid arthritis, patients with moderate-to-severe active RA who did not experience a serious IRR during or within 24 hours of their first studied infusion were allowed to receive a 2-hour intravenous infusion of MabThera. Patients with a history of a serious infusion reaction to a biologic therapy for RA were excluded from entry. The incidence, types and severity of IRRs were consistent with that observed historically. No serious IRRs were observed.

Infections
The overall rate of infection was approximately 94 per 100 patient years in MabThera treated patients. The infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections and urinary tract infections. The incidence of infections that were serious or required IV antibiotics was approximately 4 per 100 patient years. The rate of serious infections did not show any significant increase following multiple courses of MabThera. Lower respiratory tract infections (including pneumonia) have been reported during clinical trials, at a similar incidence in the MabThera arms compared to control arms.

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy with fatal outcome have been reported following use of MabThera for the treatment of autoimmune diseases. This includes rheumatoid arthritis and off-label autoimmune diseases, including Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and vasculitis.

In patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving MabThera in combination with cytotoxic chemotherapy, cases of hepatitis B reactivation have been reported (see non-Hodgkin's lymphoma). Reactivation of hepatitis B infection has also been very rarely reported in RA patients receiving MabThera (see Section 4.4).

Cardiovascular adverse reactions
Serious cardiac reactions were reported at a rate of 1.3 per 100 patient years in the MabThera treated patients compared to 1.3 per 100 patient years in placebo treated patients. The proportions of patients experiencing cardiac reactions (all or serious) did not increase over multiple courses.

Neurologic events
Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Neutropenia
Events of neutropenia were observed with MabThera treatment, the majority of which were transient and mild or moderate in severity. Neutropenia can occur several months after the administration of MabThera (see section 4.4).

In placebo-controlled periods of clinical trials, 0.94% (13/1382) of MabThera treated patients and 0.27% (2/731) of placebo patients developed severe neutropenia.

Neutropenic events, including severe late onset and persistent neutropenia, have been rarely reported in the post-marketing setting, some of which were associated with fatal infections.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Laboratory abnormalities
Hypogammaglobulinaemia (IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in RA patients treated with MabThera. There was no increased rate in overall infections or serious infections after the development of low IgG or IgM (see section 4.4).

A small number of spontaneous and literature cases of hypogammaglobulinaemia have been observed in paediatric patients treated with MabThera, in some cases severe and requiring long-term immunoglobulin substitution therapy. The consequences of long-term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Experience from granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Adult induction of remission (GPA/MPA Study 1)
In GPA/MPA Study 1, 99 adult patients were treated for induction of remission of GPA and MPA with MabThera (375 mg/m^2, once weekly for 4 weeks) and glucocorticoids (see section 5.1*).*

The ADRs listed in Table 5 were all adverse events which occurred at an incidence of ≥ 5% in the MabThera group and at a higher frequency than the comparator group.

Table 5 Adverse reactions occurring at 6-months in ≥ 5% of adult patients receiving MabThera in GPA/MPA Study 1, and at a higher frequency than the comparator group.

MedDRA System organ class **Adverse reaction**	**Rituximab (n=99)**
Infections and infestations	
Urinary tract infection	7%
Bronchitis	5%
Herpes zoster	5%
Nasopharyngitis	5%
Blood and lymphatic system disorder	
Thrombocytopenia	7%
Immune system disorders	
Cytokine release syndrome	5%
Metabolism and nutrition disorders	
Hyperkalaemia	5%
Psychiatric disorders	
Insomnia	14%
Nervous system disorders	
Dizziness	10%
Tremor	10%
Vascular disorders	
Hypertension	12%
Flushing	5%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Cough	12%
Dyspnoea	11%
Epistaxis	11%
Nasal congestion	6%
Gastrointestinal disorders	
Diarrhoea	18%
Dyspepsia	6%
Constipation	5%
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Acne	7%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Muscle spasms	18%
Arthralgia	15%

MedDRA System organ class Adverse reaction	Rituximab (n=99)
Back pain	10%
Muscle weakness	5%
Musculoskeletal pain	5%
Pain in extremities	5%
General disorders and administration site conditions	
Peripheral oedema	16%
Investigations	
Decreased haemoglobin	6%

Adult maintenance treatment (GPA/MPA Study 2)
In GPA/MPA Study 2, a total of 57 adult patients with severe, active GPA and MPA were treated with MabThera for the maintenance of remission (see section 5.1).

Table 6 Adverse reactions occurring in ≥ 5% of adult patients receiving MabThera in GPA/MPA Study 2, and at a higher frequency than the comparator group

MedDRA System Organ Class Adverse reaction	Rituximab (n=57)
Infections and infestations	
Bronchitis	14%
Rhinitis	5%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Dyspnoea	9%
Gastrointestinal disorders	
Diarrhoea	7%
General disorders and administration site conditions	
Pyrexia	9%
Influenza-like illness	5%
Oedema peripheral	5%
Injury, poisoning and procedural complications	
Infusion-related reactions[1]	12%
[1]Details on infusion related reactions are provided in the description of selected adverse reactions section.	

The overall safety profile was consistent with the well-established safety profile for MabThera in approved autoimmune indications, including GPA/MPA. Overall, 4% of patients in the MabThera arm experienced adverse events leading to discontinuation. Most adverse events in the MabThera arm were mild or moderate in intensity. No patients in the MabThera arm had fatal adverse events.

The most commonly reported events considered as ADRs were infusion-related reactions and infections.

Long-term follow-up (GPA/MPA Study 3)
In a long-term observational safety study, 97 GPA/MPA patients received treatment with MabThera (mean of 8 infusions [range 1-28]) for up to 4 years, according to their physician's standard practice and discretion. The overall safety profile was consistent with the well-established safety profile of MabThera in RA and GPA/MPA and no new adverse reactions were reported.

Paediatric population
An open-label, single arm study was conducted in 25 paediatric patients with severe, active GPA or MPA. The overall study period consisted of a 6-month remission induction phase with a minimum 18-month follow-up, up to 4.5 years overall. During the follow-up phase, MabThera was given at the discretion of the investigator (17 out of 25 patients received additional MabThera treatment). Concomitant treatment with other immunosuppressive therapy was permitted (see section 5.1).

ADRs were considered as adverse events that occurred at an incidence of ≥ 10%. These included: infections (17 patients [68%] in the remission induction phase; 23 patients [92%] in the overall study period), IRRs (15 patients [60%] in the remission induction phase; 17 patients [68%] in the overall study period), and nausea (4 patients [16%] in the remission induction phase; 5 patients [20%] in the overall study period).

During the overall study period, the safety profile of MabThera was consistent with that reported during the remission induction phase.

The safety profile of MabThera in paediatric GPA or MPA patients was consistent in type, nature and severity with the known safety profile in adult patients in the approved autoimmune indications, including adult GPA or MPA.

Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions
In GPA/MPA Study 1 (adult induction of remission study), IRRs were defined as any adverse event occurring within 24 hours of an infusion and considered to be infusion-related by investigators in the safety population. Of the 99 patients treated with MabThera, 12 (12%) experienced at least one IRR. All IRRs were CTC Grade 1 or 2. The most common IRRs included cytokine release syndrome, flushing, throat irritation, and tremor. MabThera was given in combination with intravenous glucocorticoids which may reduce the incidence and severity of these events.

In GPA/MPA Study 2 (adult maintenance study), 7/57 (12%) patients in the MabThera arm experienced at least one infusion-related reaction. The incidence of IRR symptoms was highest during or after the first infusion (9%) and decreased with subsequent infusions (<4%). All IRR symptoms were mild or moderate and most of them were reported from the SOCs Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders and Skin and Subcutaneous Tissue disorders.

In the clinical trial in paediatric patients with GPA or MPA, the reported IRRs were predominantly seen with the first infusion (8 patients [32%]), and then decreased over time with the number of MabThera infusions (20% with the second infusion, 12% with the third infusion and 8% with the fourth infusion). The most common IRR symptoms reported during the remission induction phase were: headache, rash, rhinorrhea and pyrexia (8%, for each symptom). The observed symptoms of IRRs were similar to those known in adult GPA or MPA patients treated with MabThera. The majority of IRRs were Grade 1 and Grade 2, there were two non-serious Grade 3 IRRs, and no Grade 4 or 5 IRRs reported. One serious Grade 2 IRR (generalized oedema which resolved with treatment) was reported in one patient (see section 4.4).

Infections
In GPA/MPA Study 1, the overall rate of infection was approximately 237 per 100 patient years (95% CI 197 - 285) at the 6-month primary endpoint. Infections were predominately mild to moderate and consisted mostly of upper respiratory tract infections, herpes zoster and urinary tract infections. The rate of serious infections was approximately 25 per 100 patient years. The most frequently reported serious infection in the MabThera group was pneumonia at a frequency of 4%.

In GPA/MPA Study 2, 30/57 (53%) patients in the MabThera arm experienced infections. The incidence of all grade infections was similar between the arms. Infections were predominately mild to moderate. The most common infections in the MabThera arm included upper respiratory tract infections, gastroenteritis, urinary tract infections and herpes zoster. The incidence of serious

infections was similar in both arms (approximately 12%). The most commonly reported serious infection in the MabThera group was mild or moderate bronchitis.

In the clinical trial in paediatric patients with severe, active GPA and MPA, 91% of reported infections were non-serious and 90% were mild to moderate.

The most common infections in the overall phase were: upper respiratory tract infections (URTIs) (48%), influenza (24%), conjunctivitis (20%), nasopharyngitis (20%), lower respiratory tract infections (16%), sinusitis (16%), viral URTIs (16%), ear infection (12%), gastroenteritis (12%), pharyngitis (12%), urinary tract infection (12%). Serious infections were reported in 7 patients (28%), and included: influenza (2 patients [8%]) and lower respiratory tract infection (2 patients [8%]) as the most frequently reported events.

Malignancies
In GPA/MPA Study 1, the incidence of malignancy in MabThera treated patients in the GPA and MPA clinical study was 2.00 per 100 patient years at the study common closing date (when the final patient had completed the follow-up period). On the basis of standardised incidence ratios, the incidence of malignancies appears to be similar to that previously reported in patients with ANCA-associated vasculitis.

In the paediatric clinical trial, no malignancies were reported with a follow-up period of up to 54 months.

Cardiovascular adverse reactions
In GPA/MPA Study 1, cardiac events occurred at a rate of approximately 273 per 100 patient years (95% CI 149-470) at the 6-month primary endpoint. The rate of serious cardiac events was 2.1 per 100 patient years (95% CI 3 -15). The most frequently reported events were tachycardia (4%) and atrial fibrillation (3%) (see section 4.4).

Neurologic events
Cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) have been reported in autoimmune conditions. Signs and symptoms included visual disturbance, headache, seizures and altered mental status, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES/RPLS requires confirmation by brain imaging. The reported cases had recognised risk factors for PRES/RPLS, including the patients' underlying disease, hypertension, immunosuppressive therapy and/or chemotherapy.

Hepatitis-B reactivation
A small number of cases of hepatitis-B reactivation, some with fatal outcome, have been reported in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis patients receiving MabThera in the postmarketing setting.

Hypogammaglobulinaemia
Hypogammaglobulinaemia (IgA, IgG or IgM below the lower limit of normal) has been observed in adult and pediatric GPA and MPA patients treated with MabThera.

In GPA/MPA Study 1, at 6 months, in the MabThera group, 27%, 58% and 51% of patients with normal immunoglobulin levels at baseline had low IgA, IgG and IgM levels, respectively, compared to 25%, 50% and 46% in the cyclophosphamide group. The rate of overall infections and serious infections was not increased after the development of low IgA, IgG or IgM.

In GPA/MPA Study 2, no clinically meaningful differences between the two treatment arms or decreases in total immunoglobulin, IgG, IgM or IgA levels were observed throughout the trial.

In the paediatric clinical trial, during the overall study period, 3/25 (12%) patients reported an event of hypogammaglobulinaemia, 18 patients (72%) had prolonged (defined as Ig levels below lower limit of normal for at least 4 months) low IgG levels (of whom 15 patients also had prolonged low IgM).

Three patients received treatment with intravenous immunoglobulin (IV-IG). Based on limited data, no firm conclusions can be drawn regarding whether prolonged low IgG and IgM led to an increased risk of serious infection in these patients. The consequences of long term B cell depletion in paediatric patients are unknown.

Neutropenia
In GPA/MPA Study 1, 24% of patients in the MabThera group (single course) and 23% of patients in the cyclophosphamide group developed CTC grade 3 or greater neutropenia. Neutropenia was not associated with an observed increase in serious infection in MabThera-treated patients.

In GPA/MPA Study 2, the incidence of all-grade neutropenia was 0% for MabThera-treated patients vs 5% for azathioprine treated patients.

Skin and subcutaneous tissue disorders
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) and Stevens-Johnson syndrome, some with fatal outcome, have been reported very rarely.

Experience from pemphigus vulgaris

Summary of the safety profile in PV Study 1 (Study ML22196) and PV Study 2 (Study WA29330)
The safety profile of MabThera in combination with short-term, low-dose glucocorticoids in the treatment of patients with pemphigus vulgaris was studied in a Phase 3, randomised, controlled, multicenter, open-label study in pemphigus patients that included 38 pemphigus vulgaris (PV) patients randomised to the MabThera group (PV Study 1). Patients randomised to the MabThera group received an initial 1000 mg IV on Study Day 1 and a second 1000 mg IV on Study Day 15. Maintenance doses of 500 mg IV were administered at months 12 and 18. Patients could receive 1000 mg IV at the time of relapse (see section 5.1).

In PV Study 2, a randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, multicenter study evaluating the efficacy and safety of MabThera compared with mycophenolate mofetil (MMF) in patients with moderate-to-severe PV requiring oral corticosteroids, 67 PV patients received treatment with MabThera (initial 1000 mg IV on Study Day 1 and a second 1000 mg IV on Study Day 15 repeated at Weeks 24 and 26) for up to 52 weeks (see section 5.1).

The safety profile of MabThera in PV was consistent with the established safety profile in other approved autoimmune indications.

Tabulated list of adverse reactions for PV Studies 1 and 2
Adverse reactions from PV Studies 1 and 2 are presented in Table 7. In PV Study 1, ADRs were defined as adverse events which occurred at a rate of ≥ 5% among MabThera-treated PV patients, with a ≥ 2% absolute difference in incidence between the MabThera-treated group and the standard-dose prednisone group up to month 24. No patients were withdrawn due to ADRs in Study 1. In PV Study 2, ADRs were defined as adverse events occurring in ≥5% of patients in the MabThera arm and assessed as related.

Table 7 Adverse reactions in MabThera-treated pemphigus vulgaris patients in PV Study 1 (up to Month 24) and PV Study 2 (up to Week 52)

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	Herpes virus infection Herpes zoster Oral herpes Conjunctivitis Nasopharyngitis Oral candidiasis Urinary tract infection
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl cysts and polyps)		Skin papilloma
Psychiatric disorders	Persistent depressive disorder	Major depression Irritability
Nervous system disorders	Headache	Dizziness
Cardiac disorders		Tachycardia
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain upper
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	Pruritus Urticaria Skin disorder
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		Musculoskeletal pain Arthralgia Back pain
General disorders and administration site conditions		Fatigue Asthenia Pyrexia
Injury, Poisoning and Procedural Complications	Infusion-related reactions*	

*Infusion-related reactions for PV Study 1 included symptoms collected on the next scheduled visit after each infusion, and adverse events occurring on the day of or one day after the infusion. The most common infusion-related reaction symptoms/Preferred Terms for PV Study 1 included headaches, chills, high blood pressure, nausea, asthenia and pain.

The most common infusion-related reaction symptoms/Preferred Terms for PV Study 2 were dyspnoea, erythema, hyperhidrosis, flushing/hot flush, hypotension/low blood pressure and rash/rash pruritic.

Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions

In PV Study 1, infusion-related reactions were common (58%). Nearly all infusion-related reactions were mild to moderate. The proportion of patients experiencing an infusion- related reaction was 29% (11 patients), 40% (15 patients), 13% (5 patients), and 10% (4 patients) following the first, second, third, and fourth infusions, respectively. No patients were withdrawn from treatment due to infusion-related reactions. Symptoms of infusion-related reactions were similar in type and severity to those seen in RA and GPA/MPA patients.

In PV Study 2, IRRs occurred primarily at the first infusion and the frequency of IRRs decreased with subsequent infusions: 17.9%, 4.5%, 3% and 3% of patients experienced IRRs at the first, second, third, and fourth infusions, respectively. In 11/15 patients who experienced at least one IRR, the IRRs were Grade 1 or 2. In 4/15 patients, Grade ≥3 IRRs were reported and led to discontinuation of MabThera treatment; three of the four patients experienced serious (life-threatening) IRRs. Serious IRRs occurred at the first (2 patients) or second (1 patient) infusion and resolved with symptomatic treatment.

Infections
In PV Study 1, 14 patients (37%) in the MabThera group experienced treatment-related infections compared to 15 patients (42%) in the standard-dose prednisone group. The most common infections in the MabThera group were herpes simplex and zoster infections, bronchitis, urinary tract infection, fungal infection and conjunctivitis. Three patients (8%) in the MabThera group experienced a total of 5 serious infections (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, infective thrombosis, intervertebral discitis, lung infection, *Staphylococcal* sepsis) and one patient (3%) in the standard-dose prednisone group experienced a serious infection (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia).

In PV Study 2, 42 patients (62.7%) in the MabThera arm experienced infections. The most common infections in the MabThera group were upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, oral candidiasis and urinary tract infection. Six patients (9%) in the MabThera arm experienced serious infections.

Laboratory abnormalities
PV Study 2, in the MabThera arm, transient decreases in lymphocyte count, driven by decreases in the peripheral T-cell populations, as well as a transient decrease in phosphorus level were very commonly observed post-infusion. These were considered to be induced by IV methylprednisolone premedication infusion.

In PV Study 2, low IgG levels were commonly observed and low IgM levels were very commonly observed; however, there was no evidence of an increased risk of serious infections after the development of low IgG or IgM.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Limited experience with doses higher than the approved dose of intravenous MabThera formulation is available from clinical trials in humans. The highest intravenous dose of MabThera tested in humans to date is 5000 mg (2250 mg/m^2), tested in a dose escalation study in patients with CLL. No additional safety signals were identified.

Patients who experience overdose should have immediate interruption of their infusion and be closely monitored.

In the postmarketing setting five cases of MabThera overdose have been reported. Three cases had no reported adverse event. The two adverse events that were reported were flu-like symptoms, with a dose of 1.8 g of rituximab and fatal respiratory failure, with a dose of 2 g of rituximab.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01X C02

Rituximab binds specifically to the transmembrane antigen, CD20, a non-glycosylated phosphoprotein, located on pre-B and mature B lymphocytes. The antigen is expressed on >95 % of all B cell non-Hodgkin’s lymphomas.

CD20 is found on both normal and malignant B cells, but not on haematopoietic stem cells, pro-B cells, normal plasma cells or other normal tissue. This antigen does not internalise upon antibody binding and is not shed from the cell surface. CD20 does not circulate in the plasma as a free antigen and, thus, does not compete for antibody binding.

The Fab domain of rituximab binds to the CD20 antigen on B lymphocytes and the Fc domain can recruit immune effector functions to mediate B cell lysis. Possible mechanisms of effector-mediated cell lysis include complement-dependent cytotoxicity (CDC) resulting from C1q binding, and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mediated by one or more of the Fcγ receptors on the surface of granulocytes, macrophages and NK cells. Rituximab binding to CD 20 antigen on B lymphocytes has also been demonstrated to induce cell death via apoptosis.

Peripheral B cell counts declined below normal following completion of the first dose of MabThera. In patients treated for haematological malignancies, B cell recovery began within 6 months of treatment and generally returned to normal levels within 12 months after completion of therapy, although in some patients this may take longer (up to a median recovery time of 23 months post-induction therapy). In rheumatoid arthritis patients, immediate depletion of B cells in the peripheral blood was observed following two infusions of 1000 mg MabThera separated by a 14-day interval. Peripheral blood B cell counts begin to increase from week 24 and evidence for repopulation is observed in the majority of patients by week 40, whether MabThera was administered as monotherapy or in combination with methotrexate. A small proportion of patients had prolonged peripheral B cell depletion lasting 2 years or more after their last dose of MabThera. In patients with GPA or MPA, the number of peripheral blood B cells decreased to <10 cells/µL after two weekly infusions of rituximab 375 mg/m^2, and remained at that level in most patients up to the 6 month timepoint. The majority of patients (81%) showed signs of B cell return, with counts >10 cells/µL by month 12, increasing to 87% of patients by month 18.

Clinical experience in Non-Hodgkin's lymphoma and in chronic lymphocytic leukaemia

Follicular lymphoma

Monotherapy

Initial treatment, weekly for 4 doses
In the pivotal trial, 166 patients with relapsed or chemoresistant low-grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as an intravenous infusion once weekly for four weeks. The overall response rate (ORR) in the intent-to-treat (ITT) population was 48 % (CI_{95}% 41% - 56%) with a 6% complete response (CR) and a 42 % partial response (PR) rate. The projected median time to progression (TTP) for responding patients was 13.0 months. In a subgroup analysis, the ORR was higher in patients with IWF B, C, and D histological subtypes as compared to IWF A subtype (58 % vs. 12%), higher in patients whose largest lesion was < 5 cm vs. > 7 cm in greatest diameter (53% vs. 38%), and higher in patients with chemosensitive relapse as compared to chemoresistant (defined as duration of response < 3 months) relapse (50% vs. 22%). ORR in patients previously treated with autologous bone marrow transplant (ABMT) was 78% versus 43% in patients with no ABMT. Neither age, sex, lymphoma grade, initial diagnosis, presence or absence of bulky disease, normal or high LDH nor presence of extranodal disease had a statistically significant effect (Fisher's exact test) on response to MabThera. A statistically significant correlation was noted between response rates and bone marrow involvement. 40% of patients with bone marrow involvement responded compared to 59% of patients with no bone marrow involvement (p=0.0186). This finding was not supported by a stepwise logistic regression analysis in which the following factors were identified as prognostic factors: histological type, bcl-2 positivity at baseline, resistance to last chemotherapy and bulky disease.

Initial treatment, weekly for 8 doses
In a multi-centre, single-arm trial, 37 patients with relapsed or chemoresistant, low grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for eight doses. The ORR was 57% (95% Confidence interval (CI); 41% – 73%; CR 14%, PR 43%) with a projected median TTP for responding patients of 19.4 months (range 5.3 to 38.9 months).

Initial treatment, bulky disease, weekly for 4 doses
In pooled data from three trials, 39 patients with relapsed or chemoresistant, bulky disease (single lesion ≥ 10 cm in diameter), low grade or follicular B cell NHL received 375 mg/m2 of MabThera as intravenous infusion weekly for four doses. The ORR was 36 % (CI_{95}% 21% – 51%; CR 3%, PR 33%) with a median TTP for responding patients of 9.6 months (range 4.5 to 26.8 months).

Re-treatment, weekly for 4 doses
In a multi-centre, single-arm trial, 58 patients with relapsed or chemoresistant low grade or follicular B cell NHL, who had achieved an objective clinical response to a prior course of MabThera, were re-treated with 375 mg/m^2 of MabThera as intravenous infusion weekly for four doses. Three of the patients had received two courses of MabThera before enrolment and thus were given a third course in the study. Two patients were re-treated twice in the study. For the 60 re-treatments on study, the ORR was 38% (CI_{95}% 26% – 51%; 10% CR, 28% PR) with a projected median TTP for responding patients of 17.8 months (range 5.4 – 26.6). This compares favourably with the TTP achieved after the prior course of MabThera (12.4 months).

Initial treatment, in combination with chemotherapy

In an open-label randomised trial, a total of 322 previously untreated patients with follicular lymphoma were randomised to receive either CVP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1 -5) every 3 weeks for 8 cycles or MabThera 375 mg/m^2 in combination with CVP (R-CVP). MabThera was administered on the first day of each treatment cycle. A total of 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) received therapy and were analysed for efficacy. The median follow-up of patients was 53 months. R-CVP led to a significant benefit over CVP for the primary endpoint, time to treatment failure (27 months vs. 6.6 months, $p < 0.0001$, log-rank test). The proportion of patients with a tumour response (CR, CRu, PR) was significantly higher ($p< 0.0001$ Chi-Square test) in the R-CVP group (80.9%) than the CVP group (57.2%). Treatment with R-CVP significantly prolonged the time to disease progression or death compared to CVP, 33.6 months and 14.7 months, respectively ($p < 0.0001$, log-rank test). The median duration of response was 37.7 months in the R-CVP group and was 13.5 months in the CVP group ($p < 0.0001$, log-rank test).

The difference between the treatment groups with respect to overall survival showed a significant clinical difference (p=0.029, log-rank test stratified by centre): survival rates at 53 months were 80.9% for patients in the R-CVP group compared to 71.1% for patients in the CVP group.

Results from three other randomised trials using MabThera in combination with chemotherapy regimen other than CVP (CHOP, MCP, CHVP/Interferon-α) have also demonstrated significant improvements in response rates, time-dependent parameters as well as in overall survival. Key results from all four studies are summarised in Table 8.

Table 8 Summary of key results from four phase III randomised studies evaluating the benefit of MabThera with different chemotherapy regimens in follicular lymphoma

Study	Treatment, N	Median FU, months	ORR, %	CR, %	Median TTF/PFS/ EFS, months	OS rates, %
M39021	CVP, 159 R-CVP, 162	53	57 81	10 41	Median TTP: 14.7 33.6 P<0.0001	53-months 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP, 205 R-CHOP, 223	18	90 96	17 20	Median TTF: 2.6 years Not reached p < 0.001	18-months 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP, 96 R-MCP, 105	47	75 92	25 50	Median PFS: 28.8 Not reached p < 0.0001	48-months 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN, 183 R-CHVP-IFN, 175	42	85 94	49 76	Median EFS: 36 Not reached p < 0.0001	42-months 84 91 p = 0.029

EFS – Event Free Survival
TTP – Time to progression or death
PFS – Progression-Free Survival
TTF – Time to Treatment Failure
OS rates – survival rates at the time of the analyses

Maintenance therapy

Previously untreated follicular lymphoma
In a prospective, open label, international, multi-centre, phase III trial 1193 patients with previously untreated advanced follicular lymphoma received induction therapy with R-CHOP (n=881), R-CVP (n=268) or R-FCM (n=44), according to the investigators' choice. A total of 1078 patients responded to induction therapy, of which 1018 were randomised to MabThera maintenance therapy (n=505) or observation (n=513). The two treatment groups were well balanced with regards to baseline characteristics and disease status. MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 2 months until disease progression or for a maximum period of two years.

The pre-specified primary analysis was conducted at a median observation time of 25 months from randomization, maintenance therapy with MabThera resulted in a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint of investigator assessed progression-free survival (PFS) as compared to observation in patients with previously untreated follicular lymphoma (Table 9).

Significant benefit from maintenance treatment with MabThera was also seen for the secondary endpoints event-free survival (EFS), time to next anti-lymphoma treatment (TNLT) time to next chemotherapy (TNCT) and overall response rate (ORR) in the primary analysis (Table 9).

Data from extended follow-up of patients in the study (median follow-up 9 years) confirmed the long-term benefit of MabThera maintenance therapy in terms of PFS, EFS, TNLT and TNCT (Table 9).

Table 9 Overview of efficacy results for MabThera maintenance vs. observation at the protocol-defined primary analysis and after 9 years median follow-up (final analysis)

	Primary analysis (median FU: 25 months)		Final analysis (median FU: 9.0 years)	
	Observation N=513	**MabThera N=505**	**Observation N=513**	**MabThera N=505**
Primary efficacy				
Progression-free survival (median)	NR	NR	4.06 years	10.49 years
log-rank p value	<0.0001		<0.0001	
hazard ratio (95% CI)	0.50 (0.39, 0.64)		0.61 (0.52, 0.73)	
risk reduction	50%		39%	
Secondary efficacy				
Overall survival (median)	NR	NR	NR	NR
log-rank p value	0.7246		0.7948	
hazard ratio (95% CI)	0.89 (0.45, 1.74)		1.04 (0.77, 1.40)	
risk reduction	11%		-6%	
Event-free survival (median)	38 months	NR	4.04 years	9.25 years
log-rank p value	<0.0001		<0.0001	
hazard ratio (95% CI)	0.54 (0.43, 0.69)		0.64 (0.54, 0.76)	
risk reduction	46%		36%	
TNLT (median)	NR	NR	6.11 years	NR
log-rank p value	0.0003		<0.0001	
hazard ratio (95% CI)	0.61 (0.46, 0.80)		0.66 (0.55, 0.78)	
risk reduction	39%		34%	
TNCT (median)	NR	NR	9.32 years	NR
log-rank p value	0.0011		0.0004	
hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.44, 0.82)		0.71 (0.59, 0.86)	
risk reduction	40%		39%	
Overall response rate*	55%	74%	61%	79%
chi-squared test p value	<0.0001		<0.0001	
odds ratio (95% CI)	2.33 (1.73, 3.15)		2.43 (1.84, 3.22)	
Complete response (CR/CRu) rate*	48%	67%	53%	67%
chi-squared test p value	<0.0001		<0.0001	
odds ratio (95% CI)	2.21 (1.65, 2.94)		2.34 (1.80, 3.03)	

* at end of maintenance/observation; final analysis results based on median follow-up of 73 months.
FU: follow-up; NR: not reached at time of clinical cut off, TNCT: time to next chemotherapy treatment; TNLT: time to next anti lymphoma treatment.

MabThera maintenance treatment provided consistent benefit in all predefined subgroups tested: gender (male, female), age (< 60 years, >= 60 years), FLIPI score (<=1, 2 or >= 3), induction therapy (R-CHOP, R-CVP or R-FCM) and regardless of the quality of response to induction treatment (CR, CRu or PR). Exploratory analyses of the benefit of maintenance treatment showed a less pronounced effect in elderly patients (> 70 years of age), however sample sizes were small.

Relapsed/Refractory follicular lymphoma

In a prospective, open label, international, multi-centre, phase III trial, 465 patients with relapsed/refractory follicular lymphoma were randomised in a first step to induction therapy with either CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; n=231) or MabThera plus CHOP (R-CHOP, n=234). The two treatment groups were well balanced with regard to baseline characteristics and disease status. A total of 334 patients achieving a complete or partial remission following induction therapy were randomised in a second step to MabThera maintenance therapy (n=167) or observation (n=167). MabThera maintenance treatment consisted of a single infusion of MabThera at 375 mg/m^2 body surface area given every 3 months until disease progression or for a maximum period of two years.

The final efficacy analysis included all patients randomised to both parts of the study. After a median observation time of 31 months for patients randomised to the induction phase, R-CHOP significantly improved the outcome of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma when compared to CHOP (see Table 10).

Table 10 Induction phase: overview of efficacy results for CHOP vs. R-CHOP (31 months median observation time)

	CHOP	R-CHOP	p-value	Risk Reduction[1)]
Primary efficacy				
ORR[2)]	74 %	87 %	0.0003	Na
CR[2)]	16 %	29 %	0.0005	Na
PR[2)]	58 %	58 %	0.9449	Na

[1)] Estimates were calculated by hazard ratios
[2)] Last tumour response as assessed by the investigator. The "primary" statistical test for "response" was the trend test of CR versus PR versus non-response ($p < 0.0001$)
Abbreviations: NA, not available; ORR: overall response rate; CR: complete response; PR: partial response

For patients randomised to the maintenance phase of the trial, the median observation time was 28 months from maintenance randomisation. Maintenance treatment with MabThera led to a clinically relevant and statistically significant improvement in the primary endpoint, PFS, (time from maintenance randomisation to relapse, disease progression or death) when compared to observation alone ($p< 0.0001$ log-rank test). The median PFS was 42.2 months in the MabThera maintenance arm compared to 14.3 months in the observation arm. Using a cox regression analysis, the risk of experiencing progressive disease or death was reduced by 61% with MabThera maintenance treatment when compared to observation (95% CI; 45%-72%). Kaplan-Meier estimated progression-free rates at 12 months were 78% in the MabThera maintenance group vs. 57 % in the observation group. An analysis of overall survival confirmed the significant benefit of MabThera maintenance over observation ($p=0.0039$ log-rank test). MabThera maintenance treatment reduced the risk of death by 56% (95% CI; 22%-75%).

Table 11 Maintenance phase: overview of efficacy results MabThera vs. observation (28 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	Observation (N = 167)	MabThera (N=167)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	14.3	42.2	< 0.0001	61 %
Overall survival	NR	NR	0.0039	56 %
Time to new lymphoma treatment	20.1	38.8	< 0.0001	50 %
Disease-free survival[a]	16.5	53.7	0.0003	67 %
Subgroup analysis PFS				
CHOP	11.6	37.5	< 0.0001	71 %
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46 %
CR	14.3	52.8	0.0008	64 %
PR	14.3	37.8	< 0.0001	54 %
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55 %
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56 %

NR: not reached; [a]: only applicable to patients achieving a CR

The benefit of MabThera maintenance treatment was confirmed in all subgroups analysed, regardless of induction regimen (CHOP or R-CHOP) or quality of response to induction treatment (CR or PR) (Table 11). MabThera maintenance treatment significantly prolonged median PFS in patients responding to CHOP induction therapy (median PFS 37.5 months vs. 11.6 months, $p< 0.0001$) as well as in those responding to R-CHOP induction (median PFS 51.9 months vs. 22.1 months, $p=0.0071$). Although subgroups were small, MabThera maintenance treatment provided a significant benefit in terms of overall survival for both patients responding to CHOP and patients responding to R-CHOP, although longer follow-up is required to confirm this observation.

Adult Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma

In a randomised, open-label trial, a total of 399 previously untreated elderly patients (age 60 to 80 years) with diffuse large B cell lymphoma received standard CHOP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2, vincristine 1.4 mg/m^2 up to a maximum of 2 mg on day 1, and prednisolone 40 mg/m^2/day on days 1-5) every 3 weeks for eight cycles, or MabThera 375 mg/m^2 plus CHOP (R-CHOP). MabThera was administered on the first day of the treatment cycle.

The final efficacy analysis included all randomised patients (197 CHOP, 202 R-CHOP), and had a median follow-up duration of approximately 31 months. The two treatment groups were well balanced in baseline disease characteristics and disease status. The final analysis confirmed that R-CHOP treatment was associated with a clinically relevant and statistically significant improvement in the duration of event-free survival (the primary efficacy parameter; where events were death, relapse or progression of lymphoma, or institution of a new anti-lymphoma treatment) ($p=0.0001$). Kaplan Meier estimates of the median duration of event-free survival were 35 months in the R-CHOP arm compared to 13 months in the CHOP arm, representing a risk reduction of 41%. At 24 months, estimates for overall survival were 68.2% in the R-CHOP arm compared to 57.4% in the CHOP arm. A subsequent analysis of the duration of overall survival, carried out with a median follow-up duration of 60 months, confirmed the benefit of R-CHOP over CHOP treatment ($p=0.0071$), representing a risk reduction of 32%.

The analysis of all secondary parameters (response rates, progression-free survival, disease-free survival, duration of response) verified the treatment effect of R-CHOP compared to CHOP. The complete response rate after cycle 8 was 76.2% in the R-CHOP group and 62.4% in the CHOP group ($p=0.0028$). The risk of disease progression was reduced by 46% and the risk of relapse by 51%. In all patient subgroups (gender, age, age adjusted IPI, Ann Arbor stage, ECOG, β2 microglobulin, LDH, albumin, B symptoms, bulky disease, extranodal sites, bone marrow involvement), the risk ratios for event-free survival and overall survival (R-CHOP compared with CHOP) were less than 0.83 and 0.95 respectively. R-CHOP was associated with improvements in outcome for both high- and low-risk patients according to age adjusted IPI.

Clinical laboratory findings

Of 67 patients evaluated for human anti-mouse antibody (HAMA), no responses were noted. Of 356 patients evaluated for anti-drug antibody (ADA), 1.1 % (4 patients) were positive.

Chronic lymphocytic leukaemia

In two open-label randomised trials, a total of 817 previously untreated patients and 552 patients with relapsed/refractory CLL were randomised to receive either FC chemotherapy (fludarabine 25 mg/m^2, cyclophosphamide 250 mg/m^2, days 1-3) every 4 weeks for 6 cycles or MabThera in combination with FC (R-FC). MabThera was administered at a dosage of 375 mg/m^2 during the first cycle one day prior to chemotherapy and at a dosage of 500 mg/m^2 on day 1 of each subsequent treatment cycle. Patients were excluded from the study in relapsed/refractory CLL if they had previously been treated with monoclonal antibodies or if they were refractory (defined as failure to achieve a partial remission for at least 6 months) to fludarabine or any nucleoside analogue. A total of 810 patients (403 R-FC, 407 FC) for the first-line study (Table 12a and Table 12b) and 552 patients (276 R-FC, 276 FC) for the relapsed/refractory study (Table 13) were analysed for efficacy.

In the first-line study, after a median observation time of 48.1 months, the median PFS was 55 months in the R-FC group and 33 months in the FC group ($p < 0.0001$, log-rank test). The analysis of overall survival showed a significant benefit of R-FC treatment over FC chemotherapy alone ($p = 0.0319$, log-rank test) (Table 12a). The benefit in terms of PFS was consistently observed in most patient subgroups analysed according to disease risk at baseline (i.e. Binet stages A-C) (Table 12b).

Table 12a First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia
Overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone - 48.1 months median observation time

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 409)	R-FC (N=408)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	32.8	55.3	<0.0001	45%
Overall survival	NR	NR	0.0319	27%
Event free survival	31.3	51.8	<0.0001	44%
Response rate (CR, nPR, or PR)	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
CR rates	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
Duration of response*	36.2	57.3	<0.0001	44%
Disease free survival (DFS)**	48.9	60.3	0.0520	31%
Time to new treatment	47.2	69.7	<0.0001	42%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test. NR: not reached; n.a.: not applicable
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR
**: only applicable to patients achieving a CR

Table 12b First-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia
Hazard ratios of progression-free survival according to Binet stage (ITT) – 48.1 months median observation time

Progression-free survival (PFS)	Number of patients		Hazard Ratio (95% CI)	p-value (Wald test, not adjusted)
	FC	R-FC		
Binet stage A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stage B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stage C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI: Confidence Interval

In the relapsed/refractory study, the median progression-free survival (primary endpoint) was 30.6 months in the R-FC group and 20.6 months in the FC group ($p=0.0002$, log-rank test). The benefit in terms of PFS was observed in almost all patient subgroups analysed according to disease risk at baseline. A slight but not significant improvement in overall survival was reported in the R-FC compared to the FC arm.

Table 13 Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia - overview of efficacy results for MabThera plus FC vs. FC alone (25.3 months median observation time)

Efficacy Parameter	Kaplan-Meier Estimate of Median Time to Event (Months)			Risk Reduction
	FC (N = 276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
Progression-free survival (PFS)	20.6	30.6	0.0002	35%
Overall survival	51.9	NR	0.2874	17%
Event free survival	19.3	28.7	0.0002	36%
Response rate (CR, nPR, or PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
CR rates	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
Duration of response *	27.6	39.6	0.0252	31%
Disease free survival (DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
Time to new CLL treatment	34.2	NR	0.0024	35%

Response rate and CR rates analysed using Chi-squared Test.
*: only applicable to patients achieving a CR, nPR, PR; NR: not reached n.a. not applicable
**: only applicable to patients achieving a CR;

Results from other supportive studies using MabThera in combination with other chemotherapy regimens (including CHOP, FCM, PC, PCM, bendamustine and cladribine) for the treatment of previously untreated and/or relapsed/refractory CLL patients have also demonstrated high overall response rates with benefit in terms of PFS rates, albeit with modestly higher toxicity (especially myelotoxicity). These studies support the use of MabThera with any chemotherapy.
Data in approximately 180 patients pre-treated with MabThera have demonstrated clinical benefit (including CR) and are supportive for MabThera re-treatment.

Paediatric population

A multicenter, open-label, randomized study of Lymphome Malin B (LMB) chemotherapy (corticosteroids, vincristine, cyclophosphamide, high-dose methotrexate, cytarabine, doxorubicin, etoposide and triple drug [methotrexate/cytarabine/ corticosteroid] intrathecal therapy) alone or in combination with MabThera was conducted in paediatric patients with previously untreated advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL. Advanced stage is defined as Stage III with elevated LDH level ("B-high"), [LDH > twice the institutional upper limit of the adult normal values (> Nx2)] or any stage IV or BAL. Patients were randomized to receive either LMB chemotherapy or six IV infusions of MabThera at a dose of 375mg/m^2 BSA in combination with LMB chemotherapy (two during each of the two induction courses and one during each of the two consolidation courses) as per the LMB scheme. A total of 328 randomized patients were included in the efficacy analyses, of which one patient under 3 years of age received MabThera in combination with LMB chemotherapy.

The two treatment arms, LMB (LMB chemotherapy) and R-LMB (LMB chemotherapy with MabThera), were well balanced with regards to baseline characteristics. Patients had a median age of 7 and 8 years in the LMB arm and R-LMB arm, respectively. Approximately half of patients were in Group B (50.6% in the LMB arm and 49.4% in the R-LMB arm), 39.6% in Group C1 in both arms, and 9.8% and 11.0% were in Group C3 in the LMB and R-LMB arms, respectively. Based on Murphy staging, most patients were either BL stage III (45.7% in the LMB arm and 43.3% in the R-LMB arm) or BAL, CNS negative (21.3% in the LMB arm and 24.4% in the R-LMB arm). Less than half of the patients (45.1% in both arms) had bone marrow involvement, and most patients (72.6% in the LMB arm and 73.2% in the R-LMB arm) had no CNS involvement. The primary efficacy endpoint was

EFS, where an event was defined as occurrence of progressive disease, relapse, second malignancy, death from any cause, or non-response as evidenced by detection of viable cells in residue after the second CYVE course, whichever occurs first. The secondary efficacy endpoints were OS and CR (complete remission).

At the pre-specified interim analysis with approximately 1 year of median follow-up, clinically relevant improvement in the primary endpoint of EFS was observed, with 1-year rate estimates of 94.2% (95% CI, 88.5% - 97.2%) in the R-LMB arm vs. 81.5% (95% CI, 73.0% - 87.8%) in the LMB arm, and adjusted Cox HR 0.33 (95% CI, 0.14 – 0.79). Upon IDMC (independent data monitoring committee) recommendation based on this result, the randomization was halted and patients in the LMB arm were allowed to cross over to receive MabThera.

Primary efficacy analyses were performed in 328 randomized patients with a median follow-up of 3.1 years. The results are described in Table 14.

Table 14: Overview of Primary Efficacy Results (ITT population)

Analysis	**LMB (N = 164)**	**R-LMB (N=164)**
EFS	28 events	10 events
	One-sided log-rank test p-value 0.0006	
	Adjusted Cox HR 0.32 (90% CI: 0.17, 0.58)	
3-year EFS rates	82.3% (95% CI: 75.7%, 87.5%)	93.9% (95% CI: 89.1%, 96.7%)
OS	20 deaths	8 deaths
	One-sided log-rank test p-value 0.0061	
	Adjusted Cox model HR 0.36 (95% CI: 0.16; 0.81)	
3-year OS rates	87.3% (95% CI: 81.2%, 91.6%)	95.1% (95% CI: 90.5%, 97.5%)
CR rate	93.6% (95% CI: 88.2%; 97.0%)	94.0% (95% CI: 88.8%, 97.2%)

The primary efficacy analysis showed an EFS benefit of MabThera addition to LMB chemotherapy over LMB chemotherapy alone, with an EFS HR 0.32 (90% CI 0.17 - 0.58) from a Cox regression analysis adjusting for national group, histology, and therapeutic group. While no major differences in numbers of patients achieving CR was observed between the two treatment groups, the benefit of MabThera addition to LMB chemotherapy was also shown in the secondary endpoint of OS, with the OS HR of 0.36 (95% CI, 0.16 – 0.81).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabThera in all subsets of the paediatric population with follicular lymphoma and CLL, and in the paediatric population from birth to < 6 months of age in CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of MabThera in alleviating the symptoms and signs of rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors was demonstrated in a pivotal randomised, controlled, double-blind, multicenter trial (Trial 1).

Trial 1 evaluated 517 patients that had experienced an inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies. Eligible patients had active rheumatoid arthritis, diagnosed according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR). MabThera was administered as two IV infusions separated by an interval of 15 days. Patients received 2 x 1000 mg intravenous infusions of MabThera or placebo in combination with MTX. All patients received concomitant 60 mg oral prednisone on days 2-7 and 30 mg on days 8-14 following the first infusion. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at week 24. Patients were followed beyond week 24 for long term endpoints, including radiographic assessment at 56 weeks and at 104 weeks. During this time, 81% of patients, from the original placebo group received MabThera between weeks 24 and 56, under an open label extension study protocol.

Trials of MabThera in patients with early arthritis (patients without prior methotrexate treatment and patients with an inadequate response to methotrexate, but not yet treated with TNF-alpha inhibitors) have met their primary endpoints. MabThera is not indicated for these patients, since the safety data about long-term MabThera treatment are insufficient, in particular concerning the risk of development of malignancies and PML.

Disease activity outcomes
MabThera in combination with methotrexate significantly increased the proportion of patients achieving at least a 20 % improvement in ACR score compared with patients treated with methotrexate alone (Table 15). Across all development studies the treatment benefit was similar in patients independent of age, gender, body surface area, race, number of prior treatments or disease status.

Clinically and statistically significant improvement was also noted on all individual components of the ACR response (tender and swollen joint counts, patient and physician global assessment, disability index scores (HAQ), pain assessment and C-Reactive Proteins (mg/dL).

Table 15 Clinical response outcomes at primary endpoint in Trial 1(ITT population)

	Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX (2 x 1000 mg)
Trial 1		N= 201	N= 298
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18%) 11 (5%) 3 (1%)	153 (51%)*** 80 (27%)*** 37 (12%)***
	EULAR Response (Good/Moderate)	44 (22%)	193 (65%)***
	Mean change in DAS	-0.34	-1.83***

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo + MTX at the primary timepoint: ***$p \leq 0.0001$

Patients treated with MabThera in combination with methotrexate had a significantly greater reduction in disease activity score (DAS28) than patients treated with methotrexate alone (Table 15). Similarly, a good to moderate European League Against Rheumatism (EULAR) response was achieved by significantly more MabThera treated patients treated with MabThera and methotrexate compared to patients treated with methotrexate alone (Table 15).

Radiographic response
Structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score.

In Trial 1, conducted in patients with inadequate response or intolerance to one or more TNF inhibitor therapies, receiving MabThera in combination with methotrexate demonstrated significantly less radiographic progression than patients originally receiving methotrexate alone at 56 weeks. Of the patients originally receiving methotrexate alone, 81 % received MabThera either as rescue between

weeks 16-24 or in the extension trial, before week 56. A higher proportion of patients receiving the original MabThera/MTX treatment also had no erosive progression over 56 weeks (Table 16).

Table 16 Radiographic outcomes at 1 year (mITT population)

	Placebo+MTX	MabThera+MTX 2 × 1000 mg
Trial 1	(n = 184)	(n = 273)
Mean change from baseline:		
Modified total sharp score	2.30	1.01*
Erosion score	1.32	0.60*
Joint space narrowing score	0.98	0.41**
Proportion of patients with no radiographic change	46%	53%, NS
Proportion of patients with no erosive change	52%	60%, NS

150 patients originally randomised to placebo + MTX in Trial 1 received at least one course of RTX + MTX by one year
* p <0.05, ** p < 0.001. Abbreviation: NS, non significant

Inhibition of the rate of progressive joint damage was also observed long term. Radiographic analysis at 2 years in Trial 1 demonstrated significantly reduced progression of structural joint damage in patients receiving MabThera in combination with methotrexate compared to methotrexate alone as well as a significantly higher proportion of patients with no progression of joint damage over the 2-year period.

Physical function and quality of life outcomes
Significant reductions in disability index (HAQ-DI) and fatigue (FACIT-Fatigue) scores were observed in patients treated with MabThera compared to patients treated with methotrexate alone. The proportions of MabThera treated patients showing a minimal clinically important difference (MCID) in HAQ-DI (defined as an individual total score decrease of >0.22) was also higher than among patients receiving methotrexate alone (Table 17).

Significant improvement in health-related quality of life was also demonstrated with significant improvement in both the physical health score (PHS) and mental health score (MHS) of the SF-36. Further, a significantly higher proportion of patients achieved MCIDs for these scores (Table 17).

Table 17 Physical function and quality of life outcomes at week 24 in Trial 1

Outcome†	Placebo+MTX	MabThera+MTX *(2 x 1000 mg)*
	n=201	n=298
Mean change in HAQ-DI	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
Mean change in FACIT-T	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
Mean Change in SF-36 PHS	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
Mean change in SF-36 MHS	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† Outcome at 24 weeks
Significant difference from placebo at the primary time point: * p < 0.05, **p < 0.001 ***p ≤ 0.0001
MCID HAQ-DI ≥0.22, MCID SF-36 PHS >5.42, MCID SF-36 MHS >6.33

Efficacy in autoantibody (RF and or anti-CCP) seropositive patients
Patients seropositive to Rheumatoid Factor (RF) and/or anti- Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) who were treated with MabThera in combination with methotrexate showed an enhanced response compared to patients negative to both.

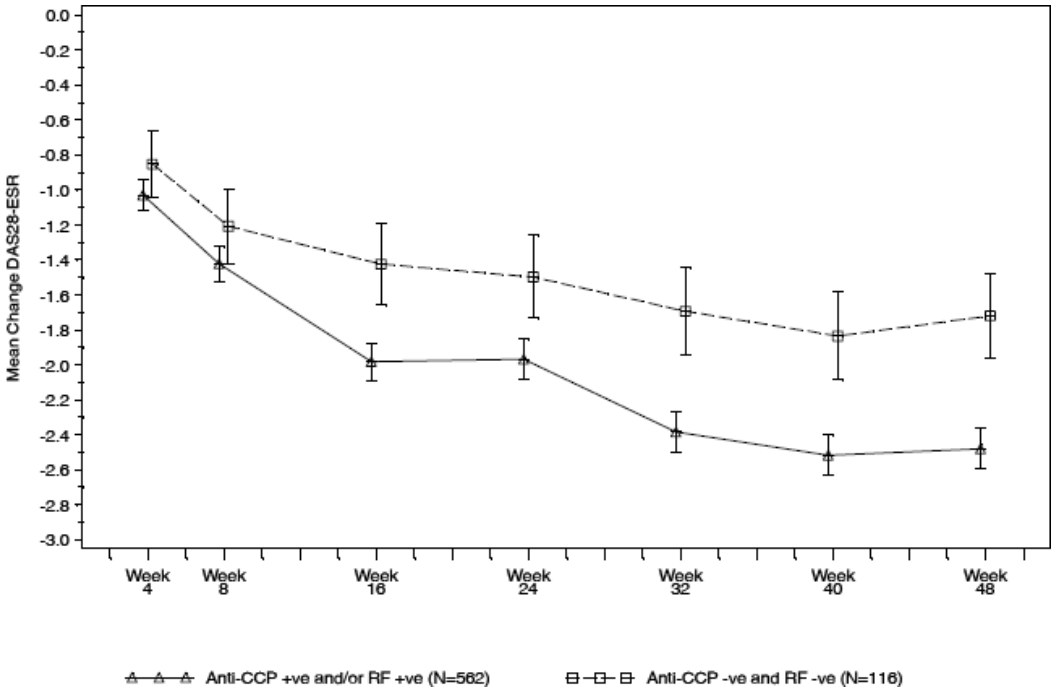
Efficacy outcomes in MabThera treated patients were analysed based on autoantibody status prior to commencing treatment. At Week 24, patients who were seropositive to RF and/or anti-CCP at baseline had a significantly increased probability of achieving ACR20 and 50 responses compared to seronegative patients (p=0.0312 and p=0.0096) (Table 18). These findings were replicated at Week 48, where autoantibody seropositivity also significantly increased the probability of achieving ACR70. At week 48 seropositive patients were 2-3 times more likely to achieve ACR responses compared to seronegative patients. Seropositive patients also had a significantly greater decrease in DAS28-ESR compared to seronegative patients (Figure 1).

Table 18 Summary of efficacy by baseline autoantibody status

	Week 24		Week 48	
	Seropositive (n=514)	**Seronegative (n=106)**	**Seropositive (n=506)**	**Seronegative (n=101)**
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71. 1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR response (%)	74.8*	62.9	84.3*	72.3
Mean change DAS28-ESR	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

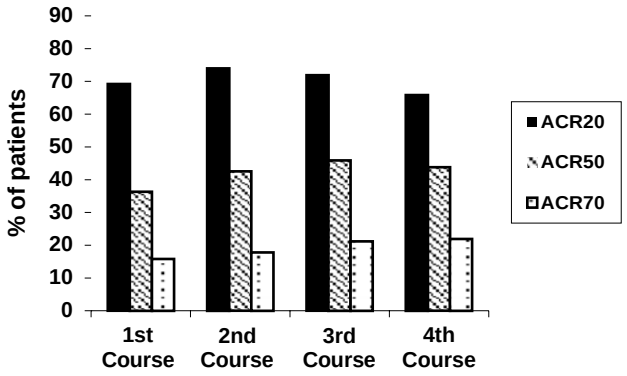
Significance levels were defined as * *p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001.*

Figure 1: Change from baseline of DAS28-ESR by baseline autoantibody status



Long-term efficacy with multiple course therapy
Treatment with MabThera in combination with methotrexate over multiple courses resulted in sustained improvements in the clinical signs and symptoms of RA, as indicated by ACR, DAS28-ESR and EULAR responses which was evident in all patient populations studied (Figure 2). Sustained improvement in physical function as indicated by the HAQ-DI score and the proportion of patients achieving MCID for HAQ-DI were observed.

Figure 2: ACR responses for 4 treatment courses (24 weeks after each course (within patient, within visit) in patients with an inadequate response to TNF-inhibitors (n=146)



Clinical laboratory findings

A total of 392/3095 (12.7%) patients with rheumatoid arthritis tested positive for ADAin clinical studies following therapy with MabThera. The emergence of ADAwas not associated with clinical deterioration or with an increased risk of reactions to subsequent infusions in the majority of patients. The presence of ADA may be associated with worsening of infusion or allergic reactions after the second infusion of subsequent courses.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabThera in all subsets of the paediatric population with autoimmune arthritis. See Section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Adult induction of remission
In GPA/MPA Study 1, a total of 197 patients aged 15 years or older with severe active GPA (75%) and MPA (24%) were enrolled and treated in an active-comparator, randomised, double-blind, multicenter, non-inferiority trial.

Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either oral cyclophosphamide daily (2 mg/kg/day) for 3-6 months or MabThera (375 mg/m^2) once weekly for 4 weeks. All patients in the cyclophosphamide arm received azathioprine maintenance therapy in during follow-up. Patients in both arms received 1000 mg of pulse intravenous (IV) methylprednisolone (or another equivalent-dose glucocorticoid) per day for 1 to 3 days, followed by oral prednisone (1 mg/kg/day, not exceeding 80 mg/day). Prednisone tapering was to be completed by 6 months from the start of trial treatment.

The primary outcome measure was achievement of complete remission at 6 months defined as a Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis (BVAS/WG) of 0, and off glucocorticoid therapy. The prespecified non-inferiority margin for the treatment difference was 20%. The trial demonstrated non-inferiority of MabThera to cyclophosphamide for complete remission (CR) at 6 months (Table 19).

Efficacy was observed both for patients with newly diagnosed disease and for patients with relapsing disease (Table 20).

Table 19 Percentage of adult patients who achieved complete remission at 6 months (Intent-to-treat population*)

	MabThera (n = 99)	Cyclophosphamide (n = 98)	Treatment Difference (MabThera- Cyclophosphamide)
Rate	63.6%	53.1%	10.6% 95.1%[b] CI (–3.2%, 24.3%) [a]

– CI = confidence interval.
– * Worst case imputation
[a] Non-inferiority was demonstrated since the lower bound (– 3.2%) was higher than the pre-determined non-inferiority margin (– 20%).
[b] The 95.1% confidence level reflects an additional 0.001 alpha to account for an interim efficacy analysis.

Table 20 Complete remission at 6-months by disease status

	MabThera	Cyclophosphamide	Difference (CI 95%)
All patients **Newly diagnosed** **Relapsing**	n=99 n=48 n=51	n=98 n=48 n=50	
Complete remission			
All Patients	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2, 24.3)
Newly diagnosed	60.4%	64.6%	− 4.2% (− 23.6, 15.3)
Relapsing	66.7%	42.0%	24.7% (5.8, 43.6)

Worst case imputation is applied for patients with missing data

Complete remission at 12 and 18 months
In the MabThera group, 48% of patients achieved CR at 12 months, and 39% of patients achieved CR at 18 months. In patients treated with cyclophosphamide (followed by azathioprine for maintenance of complete remission), 39% of patients achieved CR at 12 months, and 33% of patients achieved CR at 18 months. From month 12 to month 18, 8 relapses were observed in the MabThera group compared with four in the cyclophosphamide group.

Laboratory evaluations
A total of 23/99 (23%) MabThera-treated patients from the induction of remission trial tested positive for ADA by 18 months. None of the 99 MabThera-treated patients were ADA positive at screening. There was no apparent trend or negative impact of the presence of ADA on safety or efficacy in the induction of remission trial.

Adult maintenance treatment
A total of 117 patients (88 with GPA, 24 with MPA, and 5 with renal-limited ANCA-associated vasculitis) in disease remission were randomized to receive azathioprine (59 patients) or MabThera (58 patients) in a prospective, multi-center, controlled, open-label study. Included patients were 21 to 75 years of age and had newly diagnosed or relapsing disease in complete remission after combined treatment with glucocorticoids and pulse cyclophosphamide. The majority of patients were ANCA-positive at diagnosis or during the course of their disease; had histologically confirmed necrotizing small-vessel vasculitis with a clinical phenotype of GPA or MPA, or renal limited ANCA-associated vasculitis; or both.

Remission-induction therapy included IV prednisone, administered as per the investigator's discretion, preceded in some patients by methylprednisolone pulses, and pulse cyclophosphamide until remission was attained after 4 to 6 months. At that time, and within a maximum of 1 month after the last cyclophosphamide pulse, patients were randomly assigned to receive either MabThera (two 500 mg IV infusions separated by two weeks (on Day 1 and Day 15) followed by 500 mg IV every 6 months for 18

months) or azathioprine (administered orally at a dose of 2 mg/kg/day for 12 months, then 1.5 mg/kg/day for 6 months, and finally 1 mg/kg/day for 4 months (treatment discontinuation after these 22 months)). Prednisone treatment was tapered and then kept at a low dose (approximately 5 mg per day) for at least 18 months after randomization. Prednisone dose tapering and the decision to stop prednisone treatment after month 18 were left at the investigator's discretion.

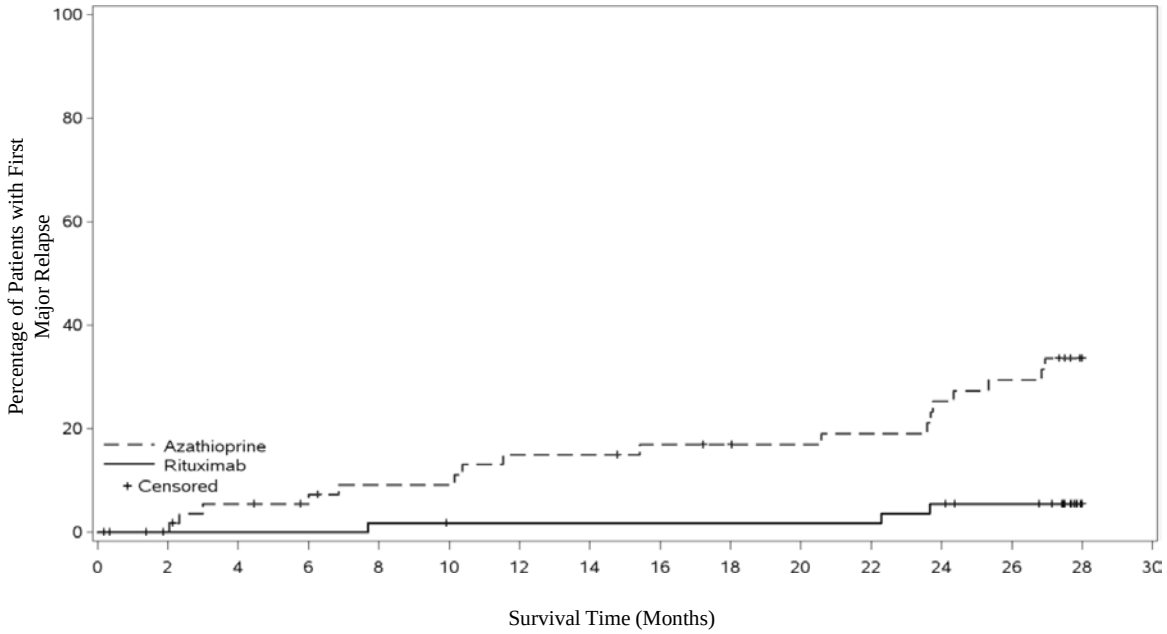
All patients were followed until month 28 (10 or 6 months, respectively, after the last MabThera infusion or azathioprine dose). *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis was required for all patients with CD4+ T-lymphocyte counts less than 250 per cubic millimeter.

The primary outcome measure was the rate of major relapse at month 28.

Results
At month 28, major relapse (defined by the reappearance of clinical and/or laboratory signs of vasculitis activity ([BVAS] > 0) that could lead to organ failure or damage or could be life threatening) occurred in 3 patients (5%) in the MabThera group and 17 patients (29%) in the azathioprine group (p=0.0007). Minor relapses (not life threatening and not involving major organ damage) occurred in seven patients in the MabThera group (12%) and eight patients in the azathioprine group (14%).

The cumulative incidence rate curves showed that time to first major relapse was longer in patients with MabThera starting from month 2 and was maintained up to month 28 (Figure 3).

Figure 3: Cumulative incidence over time of first major relapse



Number of Subjects with Major Relapse															
Azathioprine	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Number of subjects at risk															
Azathioprine	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

Note: Patients were censored at month 28 if they had no event.

Laboratory evaluations
A total of 6/34 (18%) of MabThera treated patients from the maintenance therapy clinical trial developed ADA. There was no apparent trend or negative impact of the presence of ADA on safety or efficacy in the maintenance therapy clinical trial.

Paediatric population

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Study WA25615 (PePRS) was a multicenter, open-label, single-arm, uncontrolled study in 25 paediatric patients (≥ 2 to < 18 years old) with severe, active GPA or MPA. The median age of patients in the study was: 14 years (range: 6-17 years) and the majority of patients (20/25 [80%]) were female. A total of 19 patients (76%) had GPA and 6 patients (24%) had MPA at baseline. Eighteen patients (72%) had newly diagnosed disease upon study entry (13 patients with GPA and 5 patients with MPA) and 7 patients had relapsing disease (6 patients with GPA and 1 patient with MPA).

The study design consisted of an initial 6-month remission induction phase, with a minimum 18-month follow-up, up to a maximum of 54 months (4.5 years) overall. Patients were to receive a minimum of 3 doses of IV methylprednisolone (30 mg/kg/day, not exceeding 1 g/day) prior to the first MabThera IV infusion. If clinically indicated, additional daily doses (up to three), of IV methylprednisolone could be given. The remission induction regimen consisted of four once weekly IV infusions of MabThera at a dose of 375 mg/m2 BSA, on study days 1, 8, 15 and 22 in combination with oral prednisolone or prednisone at 1 mg/kg/day (max 60 mg/day) tapered to 0.2 mg/kg/day minimum (max 10 mg/day) by Month 6. After the remission induction phase, patients could, at the discretion of the investigator, receive subsequent MabThera infusions on or after Month 6 to maintain PVAS remission and control disease activity (including progressive disease or flare) or to achieve first remission.

All 25 patients completed all four once weekly IV infusions for the 6-month remission induction phase. A total of 24 out of 25 patients completed at least 18 months of follow-up.

The objectives of this study were to evaluate safety, PK parameters, and efficacy of MabThera in paediatric GPA and MPA patients (≥ 2 to < 18 years old). The efficacy objectives of the study were exploratory and principally assessed using the Pediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) (Table 21).

Cumulative Glucocorticoid dose (IV and Oral) by Month 6:
Twenty-four out of 25 patients (96%) in Study WA25615 achieved oral glucocorticoid taper to 0.2 mg/kg/day (or less than or equal to 10 mg/day, whichever was lower) at or by Month 6 during the protocol-defined oral steroid taper.

A decrease in median overall oral glucocorticoid use was observed from Week 1 (median = 45 mg prednisone equivalent dose [IQR: 35 – 60]) to Month 6 (median = 7.5 mg [IQR: 4-10]), which was subsequently maintained at Month 12 (median = 5 mg [IQR: 2-10]) and M~~m~~onth 18 (median =5 mg [IQR: 1-5]).

Follow-Up Treatment
During the Overall Study Period, patients received between 4 and 28 infusions of MabThera (up to 4.5 yrs [53.8 months]). Patients received up to 375 mg/m^2 x 4 of MabThera, approximately every 6 months at the discretion of the investigator. In total, 17 out of 25 patients (68%) received additional rituximab treatment at or post Month 6 until the Common Close Out, 14 out of these 17 patients received additional rituximab treatment between Month 6 and Month 18.

Table 21: Study WA25615 (PePRS) - PVAS Remission at Month 1, 2, 4, 6, 12 and 18

Study visit	Number of Responders in PVAS Remission* (response rate [%]) n=25	95% CI[α]
Month 1	0	0.0%, 13.7%
Month 2	1 (4.0%)	0.1%, 20.4%
Month 4	5 (20.0%)	6.8%, 40.7%
Month 6	13 (52.0%)	31.3%, 72.2%
Month 12	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%
Month 18	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%

* PVAS of 0 and achieved glucocorticoid taper to 0.2 mg/kg/day (or 10 mg/day, whichever is lower) at theassessment time-point.
[α]the efficacy results are exploratory and no formal statistical testing was performed for these endpoints
MabThera, treatment (375 mg/m^2 x 4 infusions) up to Month 6 was identical for all patients. Follow-up treatment post Month 6 was at the discretion of the investigator.

Laboratory evaluations
A total of 4/25 patients (16%) developed ADA during the overall study period. Limited data shows there was no trend observed in the adverse reactions reported in ADA positive patients.

There was no apparent trend or negative impact of the presence of ADA on safety or efficacy in the paediatric GPA and MPA clinical trials.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with MabThera in paediatric population < 2 years of age in severe, active GPA or MPA. See section 4.2 for information on paediatric use.

Clinical experience in pemphigus vulgaris

PV Study 1 (Study ML22196)
The efficacy and safety of MabThera in combination with short-term, low-dose glucocorticoid (prednisone) therapy were evaluated in newly diagnosed patients with moderate to severe pemphigus (74 pemphigus vulgaris [PV] and 16 pemphigus foliaceus [PF]) in this randomised, open-label, controlled, multicenter study. Patients were between 19 and 79 years of age and had not received prior therapies for pemphigus. In the PV population, 5 (13%) patients in the MabThera group and 3 (8%) patients in the standard prednisone group had moderate disease and 33 (87%) patients in the MabThera group and 33 (92%) patients in the standard-dose prednisone group had severe disease according to disease severity defined by Harman's criteria.

Patients were stratified by baseline disease severity (moderate or severe) and randomised 1:1 to receive either MabThera and low-dose prednisone or standard-dose prednisone. Patients randomised to the MabThera group received an initial intravenous infusion of 1000 mg MabThera on Study Day 1 in combination with 0.5 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 3 months if they had moderate disease or 1 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 6 months if they had severe disease, and a second intravenous infusion of 1000 mg on Study Day 15. Maintenance infusions of MabThera 500 mg were administered at months 12 and 18. Patients randomised to the standard-dose prednisone group received an initial 1 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 12 months if they had moderate disease or 1.5 mg/kg/day oral prednisone tapered off over 18 months if they had severe disease. Patients in the MabThera group who relapsed could receive an additional infusion of MabThera 1000 mg in combination with reintroduced or escalated prednisone dose. Maintenance and relapse infusions were administered no sooner than 16 weeks following the previous infusion.

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

PV Study 1 Results

The study showed statistically significant results of MabThera and low-dose prednisone over standard-dose prednisone in achieving CRoff ≥ 2 months at month 24 in PV patients (see Table 22).

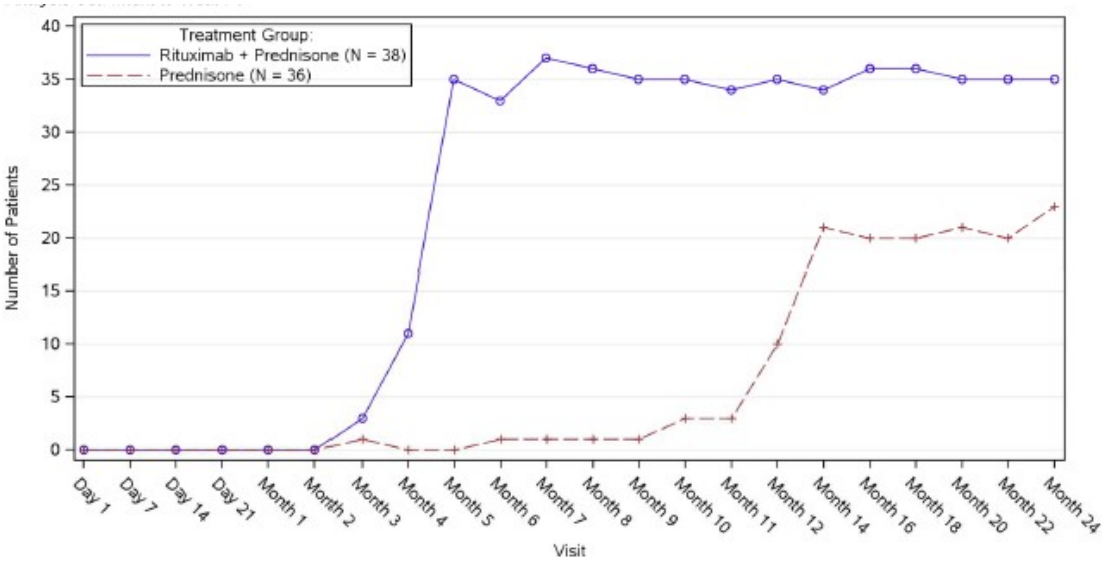
Table 22 Percentage of PV patients who achieved complete remission off corticosteroid therapy for two months or more at month 24 (Intent-to-Treat Population - PV)

	Rituximab + Prednisone N=38	Prednisone N=36	p-value [a]	95% CI[b]
Number of responders (response rate [%])	34 (89.5%)	10 (27.8%)	<0.0001	61.7% (38.4, 76.5)

[a]p-value is from Fisher's exact test with mid-p correction
[b] 95% confidence interval is corrected Newcombe interval

The number of rituximab plus low-dose prednisone patients off prednisone therapy or on minimal therapy (prednisone dose of 10 mg or less per day) compared to standard-dose prednisone patients over the 24-month treatment period shows a steroid-sparing effect of MabThera (Figure 4).

Figure 4: Number of patients who were off or on minimal corticosteroid (≤10mg/day) therapy over time



Post-hoc retrospective laboratory evaluation

A total of 19/34 (56%) patients with PV, who were treated with MabThera, tested positive for ADA antibodies by 18 months. The clinical relevance of ADA formation in MabThera-treated PV patients is unclear.

PV Study 2 (Study WA29330)

In a randomized, double-blind, double-dummy, active-comparator, multicenter study, the efficacy and safety of MabThera compared with mycophenolate mofetil (MMF) were evaluated in patients with moderate-to-severe PV receiving 60-120 mg/day oral prednisone or equivalent (1.0-1.5 mg/kg/day) at study entry and tapered to reach a dose of 60 or 80 mg/day by Day 1. Patients had a confirmed diagnosis of PV within the previous 24 months and evidence of moderate-to-severe disease (defined as a total Pemphigus Disease Area Index, PDAI, activity score of ≥ 15).

One hundred and thirty-five patients were randomized to treatment with MabThera 1000 mg administered on Day 1, Day 15, Week 24 and Week 26 or oral MMF 2 g/day for 52 weeks in combination with 60 or 80 mg oral prednisone with the aim of tapering to 0 mg/day prednisone by Week 24.

The primary efficacy objective for this study was to evaluate at week 52, the efficacy of MabThera compared with MMF in achieving sustained complete remission defined as achieving healing of lesions with no new active lesions (i.e., PDAI activity score of 0) while on 0 mg/day prednisone or equivalent, and maintaining this response for at least 16 consecutive weeks, during the 52-week treatment period.

PV Study 2 Results

The study demonstrated the superiority of MabThera over MMF in combination with a tapering course of oral corticosteroids in achieving CRoff corticosteroid ≥ 16 weeks at Week 52 in PV patients (Table 23).The majority of patients in the mITT population were newly diagnosed (74%) and 26% of patients had established disease (duration of illness ≥ 6 months and received prior treatment for PV).

Table 23 Percentage of PV Patients Who Achieved Sustained Complete Remission Off Corticosteroid Therapy for 16 Weeks or More at Week 52 (Modified Intent-to-Treat Population)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Difference (95% CI)	p-value
Number of responders (response rate [%])	25 (40.3%)	6 (9.5%)	30.80% (14.70%, 45.15%)	<0.0001
Newly diagnosed patients	19 (39.6%)	4 (9.1%)		
Patients with established disease	6 (42.9%)	2 (10.5%)		
MMF = Mycophenolate mofetil. CI = Confidence Interval. Newly diagnosed patients = duration of illness < 6 months or no prior treatment for PV. Patients with established disease = duration of illness ≥ 6 months and received prior treatment for PV. Cochran-Mantel-Haenszel test is used for p-value.				

The analysis of all secondary parameters (including cumulative oral corticosteroid dose, the total number of disease flares, and change in health-related quality of life, as measured by the Dermatology Life Quality Index) verified the statistically significant results of MabThera compared to MMF. Testing of secondary endpoints were controlled for multiplicity.

Glucocorticoid exposure

The cumulative oral corticosteroid dose was significantly lower in patients treated with MabThera. The median (min, max) cumulative prednisone dose at Week 52 was 2775 mg (450, 22180) in the MabThera group compared to 4005 mg (900, 19920) in the MMF group (p=0.0005).

Disease flare

The total number of disease flares was significantly lower in patients treated with MabThera compared to MMF (6 vs. 44, p<0.0001) and there were fewer patients who had at least one disease flare (8.1% vs. 41.3%).

Laboratory evaluations
By week 52, a total of 20/63 (31.7%) (19 treatment-induced and 1 treatment-enhanced) MabThera - treated PV patients tested positive for ADA. There was no apparent negative impact of the presence of ADA on safety or efficacy in PV Study 2.

5.2 Pharmacokinetic properties

Adult Non-Hodgkin's lymphoma

Based on a population pharmacokinetic analysis in 298 NHL patients who received single or multiple infusions of MabThera as a single agent or in combination with CHOP therapy (applied MabThera doses ranged from 100 to 500 mg/m^2), the typical population estimates of nonspecific clearance (CL_1), specific clearance (CL_2) likely contributed by B cells or tumour burden, and central compartment volume of distribution (V_1) were 0.14 L/day, 0.59 L/day, and 2.7 L, respectively. The estimated median terminal elimination half-life of MabThera was 22 days (range, 6.1 to 52 days). Baseline CD19-positive cell counts and size of measurable tumour lesions contributed to some of the variability in CL_2 of MabThera in data from 161 patients given 375 mg/m^2 as an intravenous infusion for 4 weekly doses. Patients with higher CD19-positive cell counts or tumour lesions had a higher CL_2. However, a large component of inter-individual variability remained for CL_2 after correction for CD19-positive cell counts and tumour lesion size. V_1 varied by body surface area (BSA) and CHOP therapy. This variability in V_1 (27.1% and 19.0%) contributed by the range in BSA (1.53 to 2.32 m^2) and concurrent CHOP therapy, respectively, were relatively small. Age, gender and WHO performance status had no effect on the pharmacokinetics of MabThera. This analysis suggests that dose adjustment of MabThera with any of the tested covariates is not expected to result in a meaningful reduction in its pharmacokinetic variability.

MabThera, administered as an intravenous infusion at a dose of 375 mg/m^2 at weekly intervals for 4 doses to 203 patients with NHL naive to MabThera, yielded a mean C_{max} following the fourth infusion of 486 µg/mL (range, 77.5 to 996.6 µg/mL). Rituximab was detectable in the serum of patients 3 – 6 months after completion of last treatment.

Upon administration of MabThera at a dose of 375 mg/m^2 as an intravenous infusion at weekly intervals for 8 doses to 37 patients with NHL, the mean C_{max} increased with each successive infusion, spanning from a mean of 243 µg/mL (range, 16 – 582 µg/mL) after the first infusion to 550 µg/mL (range, 171 – 1177 µg/mL) after the eighth infusion.

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

Paediatric DLBCL/BL/BAL/BLL

In the clinical trial studying paediatric DLBCL/BL/BAL/BLL, the PK was studied in a subset of 35 patients aged 3 years and older. The PK was comparable between the two age groups (≥3 to <12 years vs. ≥12 to <18 years). After two MabThera IV infusions of 375 mg/m^2 in each of the two induction cycles (cycle 1 and 2) followed by one MabThera IV infusion of 375 mg/m^2 in each of the consolidation cycles (cycle 3 and 4) the maximum concentration was highest after the fourth infusion (cycle 2) with a geometric mean of 347 µg/mL followed by lower geometric mean maximum concentrations thereafter (Cycle 4: 247 µg/mL). With this dose regimen, trough levels were sustained (geometric means: 41.8 µg/mL (pre-dose Cycle 2; after 1 cycle), 67.7 µg/mL (pre-dose Cycle 3, after 2 cycles) and 58.5 µg/mL (pre-dose Cycle 4, after 3 cycles)). The median elimination half-life in paediatric patients aged 3 years and older was 26 days.

The PK characteristics of MabThera in paediatric patients with DLBCL/BL/BAL/BLL were similar to what has been observed in adult NHL patients.

No PK data are available in the ≥ 6 months to < 3 years age group, however, population PK prediction supports comparable systemic exposure (AUC, Ctrough) in this age group compared to ≥ 3 years (Table 24). Smaller baseline tumor size is related to higher exposure due to lower time dependent clearance, however, systemic exposures impacted by different tumor sizes remain in the range of exposure that was efficacious and had an acceptable safety profile.

Table 24: Predicted PK Parameters following the Rituximab Dosing Regimen in Paediatric DLBCL/BL/BAL/BLL

Age group	**≥ 6 mo to < 3 years**	**≥ 3 to < 12 years**	**≥ 12 to < 18 years**
C_{trough} (µg/mL)	47.5 (0.01-179)	51.4 (0.00-182)	44.1 (0.00-149)
$AUC_{1\text{-}4\ cycles}$ (µg*day/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

Results are presented as median (min – max); C_{trough} is pre-dose Cycle 4.

Chronic lymphocytic leukaemia

MabThera was administered as an intravenous infusion at a first-cycle dose of 375 mg/m^2 increased to 500 mg/m^2 each cycle for 5 doses in combination with fludarabine and cyclophosphamide in CLL patients. The mean C_{max} (N=15) was 408 µg/mL (range, 97 – 764 µg/mL) after the fifth 500 mg/m^2 infusion and the mean terminal half-life was 32 days (range, 14 – 62 days).

Rheumatoid arthritis

Following two intravenous infusions of MabThera at a dose of 1000 mg, two weeks apart, the mean terminal half-life was 20.8 days (range, 8.58 to 35.9 days), mean systemic clearance was 0.23 L/day (range, 0.091 to 0.67 L/day), and mean steady-state distribution volume was 4.6 l (range, 1.7 to 7.51 L). Population pharmacokinetic analysis of the same data gave similar mean values for systemic clearance and half-life, 0.26 L/day and 20.4 days, respectively. Population pharmacokinetic analysis revealed that BSA and gender were the most significant covariates to explain inter-individual variability in pharmacokinetic parameters. After adjusting for BSA, male subjects had a larger volume of distribution and a faster clearance than female subjects. The gender- related pharmacokinetic differences are not considered to be clinically relevant and dose adjustment is not required. No pharmacokinetic data are available in patients with hepatic or renal impairment.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two intravenous (IV) doses of 500 mg and 1000 mg on Days 1 and 15 in four studies. In all these studies, rituximab pharmacokinetics were dose proportional over the limited dose range studied. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion ranged from 157 to 171 µg/mL for 2 x 500 mg dose and ranged from 298 to 341 µg/mL for 2 x 1000 mg dose. Following second infusion, mean C_{max} ranged from 183 to 198 µg/mL for the 2 × 500 mg dose and ranged from 355 to 404 µg/mL for the 2 × 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life ranged from 15 to 16 days for the 2 x 500 mg dose group and 17 to 21 days for the 2 × 1000 mg dose group. Mean C_{max} was 16 to 19% higher following second infusion compared to the first infusion for both doses.

The pharmacokinetics of rituximab were assessed following two IV doses of 500 mg and 1000 mg upon re-treatment in the second course. Mean C_{max} for serum rituximab following first infusion was 170 to 175 µg/mL for 2 x 500 mg dose and 317 to 370 µg/mL for 2 x 1000 mg dose. C_{max} following second infusion, was 207 µg/mL for the 2 x 500 mg dose and ranged from 377 to 386 µg/mL for the 2 x 1000 mg dose. Mean terminal elimination half-life after the second infusion, following the second course, was 19 days for 2 x 500 mg dose and ranged from 21 to 22 days for the 2 x 1000 mg dose. PK parameters for rituximab were comparable over the two treatment courses.

The pharmacokinetic (PK) parameters in the anti-TNF inadequate responder population, following the same dosage regimen (2 x 1000 mg, IV, 2 weeks apart), were similar with a mean maximum serum concentration of 369 µg/mL and a mean terminal half-life of 19.2 days.

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)

Adult Population

Based on the population pharmacokinetic analysis of data in 97 patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis who received 375 mg/m^2 MabThera once weekly for four doses, the estimated median terminal elimination half-life was 23 days (range, 9 to 49 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0.313 L/day (range, 0.116 to 0.726 L/day) and 4.50 L (range 2.25 to 7.39 L) respectively. Maximum concentration during the first 180 days (C_{max}), minimum concentration at Day 180 (C180) and Cumulative area under the curve over 180 days (AUC180) were (median [range]) 372.6 (252.3-533.5) µg/mL, 2.1 (0-29.3) µg/mL and 10302 (3653-21874)µg/mL*days, respectively. The PK parameters of rituximab in adult GPA and MPA patients appear similar to what has been observed in rheumatoid arthritis patients.

Paediatric Population

Based on the population pharmacokinetic analysis of 25 children (6-17 years old) with GPA and MPA who received 375 mg/m^2 MabThera once weekly for four doses, the estimated median terminal elimination half-life was 22 days (range, 11 to 42 days). Rituximab mean clearance and volume of distribution were 0.221 L/day (range, 0. 0996 to 0.381 L/day) and 2.27 L (range 1.43 to 3.17 L) respectively. Maximum concentration during the first 180 days (C_{max}), minimum concentration at Day 180 (C180) and Cumulative area under the curve over 180 days (AUC180) were (median [range]) 382.8 (270.6-513.6) µg/mL, 0.9 (0-17.7) µg/mL and 9787 (4838-20446) µg/mL*day, respectively.The PK parameters of rituximab in paediatric patients with GPA or MPA were similar to those in adults with GPA or MPA, once taking into account the BSA effect on clearance and volume of distribution parameters.

Pemphigus vulgaris

The PK parameters in adult PV patients receiving MabThera 1000 mg at Days 1, 15, 168, and 182 are summarized in Table 25.

Table 25 Population PK in adult PV patients from PV Study 2

Parameter	Infusion Cycle	
	1st cycle of 1000 mg Day 1 and Day 15 N=67	2nd cycle of 1000 mg Day 168 and Day 182 N=67
Terminal Half-life (days) Median (Range)	21.0 (9.3-36.2)	26.5 (16.4-42.8)
Clearance (L/day) Mean (Range)	391 (159-1510)	247 (128-454)
Central Volume of Distribution (L) Mean (Range)	3.52 (2.48-5.22)	3.52 (2.48-5.22)

Following the first two rituximab administrations (at day 1 and 15, corresponding to cycle 1), the PK parameters of rituximab in patients with PV were similar to those in patients with GPA/MPA and patients with RA. Following the last two administrations (at day 168 and 182, corresponding to cycle 2), rituximab clearance decreased while the central volume of distribution remained unchanged.

5.3 Preclinical safety data

Rituximab has shown to be highly specific to the CD20 antigen on B cells. Toxicity studies in cynomolgus monkeys have shown no other effect than the expected pharmacological depletion of B cells in peripheral blood and in lymphoid tissue.

Developmental toxicity studies have been performed in cynomolgus monkeys at doses up to 100 mg/kg (treatment on gestation days 20-50) and have revealed no evidence of toxicity to the foetus due to rituximab. However, dose-dependent pharmacologic depletion of B cells in the lymphoid organs of the foetuses was observed, which persisted post natally and was accompanied by a decrease in IgG level in the newborn animals affected. B cell counts returned to normal in these animals within 6 months of birth and did not compromise the reaction to immunisation.

Standard tests to investigate mutagenicity have not been carried out, since such tests are not relevant for this molecule. No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of rituximab.
Specific studies to determine the effects of rituximab on fertility have not been performed. In general toxicity studies in cynomolgus monkeys no deleterious effects on reproductive organs in males or females were observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate (E331)
Polysorbate 80 (E433)
Sodium chloride
Sodium hydroxide (for pH adjustment) (E524)
Hydrochloric acid (for pH adjustment) (E507)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

No incompatibilities between MabThera and polyvinyl chloride or polyethylene bags or infusion sets have been observed.

6.3 Shelf life

Unopened vial
36 months

Diluted medicinal product

- After aseptic dilution in sodium chloride solution

The prepared infusion solution of MabThera in 0.9% sodium chloride solution is physically and chemically stable for 30 days at 2 °C - 8 °C plus an additional 24 hours at ≤ 30 °C.

- After aseptic dilution in D-glucose solution

The prepared infusion solution of MabThera in 5% D-glucose solution is physically and chemically stable for 24 hours at 2 °C - 8 °C plus an additional 12 hours at room temperature.

From a microbiological point of view, the prepared infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C – 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion
Clear Type I glass vials with butyl rubber stopper containing 100 mg of rituximab in 10 mL. Pack of 2 vials.

MabThera 500 mg concentrate for solution for infusion
Clear Type I glass vials with butyl rubber stopper containing 500 mg of rituximab in 50 mL. Pack of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

MabThera is provided in sterile, preservative-free, non-pyrogenic, single use vials.

Use sterile needle and syringe to prepare MabThera. Aseptically withdraw the necessary amount of MabThera, and dilute to a calculated concentration of 1 to 4 mg/mL rituximab into an infusion bag containing sterile, pyrogen-free sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5% D-Glucose in water. For mixing the solution, gently invert the bag in order to avoid foaming. Care must be taken to ensure the sterility of prepared solutions. Since the medicinal product does not contain any anti-microbial preservative or bacteriostatic agents, aseptic technique must be observed. Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion
EU/1/98/067/001

MabThera 500 mg concentrate for solution for infusion
EU/1/98/067/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 2 June 1998
Date of latest renewal: 2 June 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) http://www.ema.europa.eu/

1. 製品名

マブセラ 100 mg 注射液
マブセラ 500 mg 注射液

2. 定性的及び定量的組成

マブセラ 100 mg 注射液
1 mL 中にリツキシマブ 10 mg を含有。
10 mL バイアル 1 瓶中に 100 mg のリツキシマブ含有

マブセラ 500 mg 注射液
1 mL 中にリツキシマブ 10 mg を含有。
50 mL バイアル 1 瓶中に 500 mg のリツキシマブ含有

リツキシマブは遺伝子組換え技術を用いて作製された、マウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、ヒト IgG1 の定常部とマウスの軽鎖可変部領域と重鎖可変部領域を持つグリコシル化免疫グロブリンである。この抗体はほ乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）を用いた細胞培養法により生産され、ウイルス不活化及びウイルス除去操作を含むアフィニティークロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーにより精製される。

添加物及びその効果
10 mL バイアル中にナトリウムを 2.3 mmol（52.6 mg）含有する。
50 mL バイアル中にナトリウムを 11.5 mmol（263.2 mg）含有する。

全ての添加物の一覧は 6.1 を参照。

3. 医薬品の形態

注射剤（用時溶剤に希釈して用いる液剤）

pH 6.2～6.8 かつ 324～396 mOsmol/kg の無色、透明な液

4. 臨床的事項

4.1　適応症

マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。

非ホジキンリンパ腫 (NHL)
化学療法との併用で､未治療の臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。

寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫成人患者に対する維持療法。

マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV のろ胞性リンパ腫成人患者に対する治療。

CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫成人患者に対する治療。

マブセラと化学療法併用療法として、未治療の進行性の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）、バーキットリンパ腫（BL）/バーキット白血病（成熟 B 細胞性急性白血病）（BAL）又はバーキット様リンパ腫（BLL）の小児（6 ヵ月齢以上 18 歳未満）の患者に対する治療。

慢性リンパ性白血病(CLL)

マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性の CLL 患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、又はマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。

詳細情報は、5.1 を参照。

関節リウマチ

マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が効果不十分又は忍容性がない高度の疾患活動性を有する成人関節リウマチに対する治療。

マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X 線診断所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善効果が示されている。

多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎

マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な疾患活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する治療。

マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な疾患活動性の GPA（ヴェゲナ肉芽腫症）及び MPA の小児患者（2 歳以上 18 歳未満）に対する寛解導入療法。

尋常性天疱瘡

マブセラは、中等度及び重度の尋常性天疱瘡患者（PV）の治療に使用される。

4.2　投与量及び投与方法

マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う（4.4 を参照）。

プレメディケーション及び予防的治療

解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（例えばパラセタモール及びジフェンヒドラミン）による前投薬を、各マブセラの投与前に必ず行うこと。

成人の非ホジキンリンパ腫及び CLL 患者において、マブセラとの併用化学療法にグルココルチコイドが含まれない場合は、グルココルチコイドの前投薬を考慮する。

小児の非ホジキンリンパ腫患者に対して、マブセラ投与の 30～60 分前に前投薬としてパラセタモール及びH1 抗ヒスタミン薬(ジフェンヒドラミン又は同等品)の投薬を行うこと。さらに、表 1 に従いプレドニゾンの投与を行うこと。

CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。リンパ球数が 25×10^9/L を超える CLL 患者の場合は、急性の infusion reactions 及び／又はサイトカイン放出症候群の発現割合及び重症度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン／プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。

関節リウマチ患者、寛解導入中の GPA 又は MPA、又は尋常性天疱瘡患者において、infusion-related reaction の発現割合と重症度を軽減させるために、メチルプレドニゾロン 100 mg の静脈内投与による前投薬を各マブセラ投与 30 分前に完了すること。

成人の GPA 患者又は MPA 患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾロンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び 4 週間の寛解導入治療後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/日を投与すること（80 mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。

成人の GPA/MPA 患者又は PV 患者において、マブセラ治療中及び治療後に、地域の臨床診療ガイドラインに沿った適切なニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PJP）の予防が推奨される。

小児集団

小児の GPA/MPA 患者において、重篤な血管炎症状の治療のため、初回のマブセラ静脈内投与前にメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/日（1 g/日を超えない）を 3 日間、静脈内投与すること。初回のマブセラ静脈内投与前に投与するメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/日は、さらに 3 日間まで追加可能である。

メチルプレドニゾロンの静脈内投与の完遂後、1 mg/kg/日（60 mg/日を超えない）の経口プレドニゾロンを内服し、可能な限り臨床的必要性に応じて速やかに漸減する（5.1 参照）。

マブセラ治療中、及び治療後の小児の GPA/MPA 患者において、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（PJP）の適切な予防が推奨されている。

<u>投与量</u>

処方に従い、患者に投与される剤型（静脈注射又は皮下注射）であるか、医薬品ラベルを確認することが重要である。

<u>非ホジキンリンパ腫</u>

ろ胞性非ホジキンリンパ腫

併用療法

化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m^2（体表面積）/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。

マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。

維持療法

・未治療ろ胞性リンパ腫

寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量： 375 mg/m^2（体表面積）を 2 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 2 ヵ月後に開始)、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する（合計 12 回投与)。

・再発／難治性ろ胞性リンパ腫

寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m^2（体表面積）を 3 ヵ月毎に（寛解導入療法の最終投与から 3 ヵ月後に開始)、疾患の増悪を認めるまで、又は最大 2 年間継続する（合計 8 回投与)。

単剤投与

・再発／難治性ろ胞性リンパ腫

化学療法抵抗性又は化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III～IV の成人ろ胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法での投与推奨投与量:375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う。

再発又は難治性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間行う（5.1 参照)。

成人のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

マブセラは CHOP 療法と併用する。マブセラの推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）で化学療法による各治療サイクルの day 1 において、CHOP 療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与し、これを 8 サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。

治療中の投与量調整

マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。

慢性リンパ性白血病（CLL）

未治療、及び再発／難治性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に 375 mg/m^2（体表面積)、第 2 サイクル以降は day 1 に 500 mg/m^2（体表面積）を投与し、合計 6 サイクル繰り返す。化学療法はマブセラ投与後に施行する。

関節リウマチ

マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。

マブセラ治療コースは、1000 mg の静脈内投与 2 回で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回当たり 1000 mg の静脈内投与であり、1 回目投与から 2 週間後に 2 回目の静脈内投与を行う。

2 コース目以降の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性が再上昇するまで再投与を行わない。

これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常、最初の投与から 16～24 週の間に現れることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）

マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。

成人の寛解導入療法

成人の GPA 及び MPA 患者に対する寛解導入治療におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である（合計 4 回投与）。

成人の維持療法

マブセラによる寛解導入後、成人の GPA 及び MPA 患者には最後のマブセラ投与から 16 週間以上後に維持療法を開始すべきである。

他の標準的な免疫抑制薬による寛解導入後は、マブセラによる維持療法は寛解後 4 週間以内に開始すべきである。

マブセラは 500 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与し、その後、500 mg を 6 ヵ月毎に静脈内投与すべきである。寛解に至った（臨床症状、徴候のない）患者も、少なくとも 24 ヵ月間マブセラを投与されるべきである。再発リスクの高い患者に対しては、医師は最高 5 年間まで、マブセラ維持療法の延長を考慮すべきである。

尋常性天疱瘡

マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者警告カードを渡す。

尋常性天疱瘡患者に対するマブセラの推奨投与量は 1 回当たり 1000 mg の静脈内投与であり、グルココルチコイドの漸減コースと組み合わせ、2 週間間隔で 2 回静脈内投与を行う。

維持療法

12、18 ヵ月に 500 mg の維持投与を行い、その後は臨床評価に基づき、必要に応じて 6 ヵ月毎に投与する。

再発の治療

再発時は、1000 mg を静脈内投与する。医師は、臨床評価に基づき、グルココルチコイドの投与量の維持又は増量も考慮すべきである。

その後の投与は、前回の投与から 16 週間以上間隔を空ける。

特別な患者集団

小児集団

非ホジキンリンパ腫

6 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児の未治療進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL 患者において、マブセラは全身性の Lymphome Malin B（LMB）化学療法と併用して投与すること（表 1、2 参照）。マブセラの推奨投与量は 375 mg/m^2（体表面積）で、投与方法は静脈内投与とする。BSA 以外を用いた用量調整は実施しないこと。

未治療進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL 以外の疾患における、6 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。なお、3 歳以下の患者に関するデータは限られている。詳細については 5.1 の項を参照。誕生から 6 ヵ月齢未満の小児の CD20 陽性 DLBCL 患者に対しては使用を控えること（5.1 参照）。

表 1　非ホジキンリンパ腫小児患者に対するマブセラ投与量

サイクル	治療日	投与詳細
前段階（COP）	マブセラ未投与	—
導入コース 1（COPDAM1）	Day -2 （前段階の 6 日目に対応） 初回マブセラ投与	初回導入コース期間中、マブセラ投与前にプレドニゾンを化学療法コースの一部として投与する。
	Day 1 2 回目のマブセラ投与	初回のマブセラ投与から 48 時間後にマブセラを投与する。
導入コース 2（COPDAM2）	Day -2 3 回目のマブセラ投与	2 回目の導入コースにおいて、マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
	Day 1 4 回目のマブセラ投与	3 回目のマブセラ投与の 48 時間後にマブセラを投与する。
地固めコース 1（CYM/CYVE）	Day 1 5 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
地固めコース 2（CYM/CYVE）	Day 1 6 回目のマブセラ投与	マブセラ投与時にプレドニゾンを投与しない。
維持コース 1（M1）	地固めコース 2（CYVE）の Day 25～28 マブセラ未投与	地固めコース 2（CYVE）以降に、ANC＞1.0×10^9/L と血小板＞100×10^9/L の血球数が回復した時に開始。

表 1　非ホジキンリンパ腫小児患者に対するマブセラ投与量（続き）

サイクル	治療日	投与詳細
維持コース 2 （M2）	維持期 1（M1）の Day 28 マブセラ未投与	―
ANC = Absolute Neutrophil Count; COP = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone; COPDAM = Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, Doxorubicin, Methotrexate; CYM = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), Methotrexate; CYVE = CYtarabine (Aracytine, Ara-C), VEposide (VP16)		

表 2　非ホジキンリンパ腫小児患者に対する治療計画：化学療法とマブセラの併用

治療計画	患者のステージ	投与詳細
グループ B	ステージ III 高 LDH 値（＞N×2） ステージ IV CNS 陰性	前段階後に 4 コース：HDMTX 3g/m^2 と導入療法（COPADM）2 コースと地固め療法（CYM）2 コース
グループ C	グループ C1： B-AL CNS 陰性 ステージ IV/BAL CNS 陽性 CSF 陰性	前段階後に 6 コース：HDMTX 8 g/m^2 と導入療法（COPADM）2 コースと地固め療法（CYVE）2 コースと維持療法（M1 と M2）2 コース
	グループ C3： BAL CSF 陽性 ステージ IV CSF 陽性	
継続的なコースは血球数回復し、患者の同意が得られたらすぐに実施すること。ただし、28 日間間隔の維持コースは除く。		
BAL = Burkitt leukaemia (mature B-cell acute leukaemia); CSF = Cerebrospinal Fluid; CNS = Central Nervous System; HDMTX = High-dose Methotrexate; LDH = Lactic Acid Dehydrogenase		

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）

寛解導入

小児の重篤な、活動性の GPA 又は MPA 患者において、マブセラの推奨用量は 375 mg/m^2 BSA、を週 1 回、4 週間静脈内投与である。

重篤な、活動性の GPA 又は MPA 以外の適応症において、小児（2 歳以上 18 歳未満）患者に対するマブセラの有効性、安全性は確立していない。

2 歳未満の小児の重篤な、活動性の GPA 患者又は MPA 患者に対しては、一般的なワクチン（麻疹、おたふく風邪、風疹、ポリオの予防に有効なワクチン）に対する免疫反応が不十分となる可能性があるため、マブセラの使用は控えること（5.1 参照）。

高齢患者

高齢患者（65 歳を超える）で投与量の調節は必要とされない。

投与方法

点滴静注用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。静脈内への push 又は bolus 投与はしないこと。

投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現に十分注意すること（4.4 参照）。重症の反応、特に重症の呼吸困難、気管支痙攣又は低酸素状態の徴候を認めた場合は、直ちに

投与を中断すること。非ホジキンリンパ腫患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の徴候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者において、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。再び重症の同じ副作用が発現した場合、投与中止の判断を患者毎に厳密に検討すること。

軽度及び中程度の infusion-related reaction（IRR）（4.8）は、通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてもよい。

初回投与

投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分毎に 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

2 回目以降の投与

全ての適応症

2 回目以降のマブセラの投与は 100 mg/時で開始し、30 分毎に 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。

小児患者―非ホジキンリンパ腫

初回投与

推奨される最初の注入速度は 0.5 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；過敏症又は infusion-related reaction の発現がない場合には、30 分毎に 0.5 mg/kg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を増加させる。

2 回目以降の投与

マブセラの 2 回目以降の投与時の最初の注入速度は 1 mg/kg/時（最大で 50 mg/時）；30 分毎に 1 mg/kg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を増加できる。

関節リウマチのみ

初回投与後に使用できる急速投与スケジュール

初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ 1000 mg を投与し、重篤な infusion-related reaction を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度（4 mg/mL で全量 250 mL）を使用して、急速投与ができる。250 mg/時で 30 分間投与した後、600 mg/時で 90 分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合、その後の投与は、この急速投与スケジュールで行うことができる。

不整脈を含む臨床的に注意が必要な心血管障害を有する患者や、生物学的製剤やリツキシマブによる過去の治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、急速投与は行わない。

4.3　禁忌

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病に対する投与時の禁忌

有効成分又はマウスのタンパク質、又は 6.1 に示されている添加剤に過敏反応を示す患者
活動性の重症感染症を有する患者（4.4 参照）
重症の免疫不全状態の患者

関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び尋常性天疱瘡に対する投与時の禁忌

有効成分又はマウスのタンパク質、又は 6.1 に示されている添加剤に過敏反応を示す患者
活動性の重症感染症を有する患者（4.4 参照）
重症の免疫不全状態の患者
重症の心不全（New York Heart Association class IV）又は重症かつ管理不良の心臓病（他の心血管系疾患に関して 4.4 を参照）を有する患者

4.4　特別な警告及び使用上の注意

追跡可能性

生物学的医薬品の追跡可能性を改善するため、投与した医薬品の製品名及び製造番号を明確に記録すること。

進行性多巣性白質脳症

関節リウマチ、GPA、MPA 又は尋常性天疱瘡に対してマブセラ治療を行った全ての患者に対し、各投与時に患者警告カードを渡すこと。警告カードは、進行性多巣性白質脳症（PML）を含む感染症の潜在的リスク増加に関して、患者に提供されるべき重要な安全性情報が含まれている。

非常にまれではあるが致死的な PML 発現がマブセラ使用後に報告されている。投与患者に対して、PML 発現を示唆する神経学的症状や徴候の新たな発現や悪化について定期的に観察を行うこと。PML が疑われる場合、PML の可能性が否定できるまで本薬の投与を中止する。神経学的異常を示す症状である場合、担当医は、PML 発現の可能性を示す症状であるか評価すること。必要に応じて神経科医に意見を求めること。

PML が疑われる場合、さらに評価を行う必要があり、MRI スキャン（対照比較が望ましい）、脳脊髄液中（CSF）の JC ウイルス DNA 量、及び神経学的評価を繰り返し実施することを考慮する。

担当医は、患者が気付かない PML を示唆する症状（例　認知、神経学的又は精神医学的症状）について特に警告すること。また、患者自身が気付かない症状について、患者の家族や介護者が気付くことができるよう、患者が家族や介護者に治療の内容を伝えるよう助言すること。

患者が PML を発現した場合には、マブセラ投与を永久に中止する。

免疫不全患者に発現した PML において、免疫機能の回復に伴い転帰の安定又は改善が認められている。PML の早期発見に伴うマブセラ投与中止が転帰の安定又は改善につながるか不明である。

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病

Infusion-related reaction

マブセラはサイトカイン及び／又は他の化学伝達物質の放出に関連すると考えられる infusion-related reaction の発現に関連する。サイトカイン放出症候群は、急性過敏反応とは、臨床的に区別できないことがある。

Infusion-related reaction には、以下に示すサイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群、アナフィラキシー様反応及び過敏反応が含まれる。これらは、マブセラの投与経路には関連せず、いずれの剤型においても認められる。

致命的な転帰をたどる重症の infusion-related reaction は、マブセラ静脈注射剤の製造販売後に報告されており、マブセラ投与開始後の 30 分から 2 時間以内に発現している。これらは、肺障害により特徴付けられ、ある患者では発熱、悪寒、低血圧、蕁麻疹、血管浮腫及びその他の症状に加え、急速な腫瘍崩壊と腫瘍崩壊症候群の特徴を認めた（4.8 参照）。

重症のサイトカイン放出症候群は、重症の呼吸困難の発現が特徴であり、多くの場合気管支攣縮や低酸素症を伴い、さらに、発熱、悪寒、蕁麻疹、血管浮腫を発現する。この症候群は、腫瘍崩壊症候群で認められる高尿酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高リン酸血症、急性腎不全、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇とも関連する可能性があり、急性呼吸不全や死亡に至る可能性もある。急性呼吸不全は、肺間質浸潤や肺水腫を伴い、胸部 X 線により確認される。この症候群は、多くの場合、初回投与開始後 1 時間から 2 時間以内に発現が認められる。肺機能不全の罹患歴がある患者、又は肺への腫瘍浸潤がある患者では、予後不良のリスクが高くなる可能性があることから、十分な注意をはらい治療を行うこと。重症のサイトカイン放出症候群を発現した患者では、直ちに投与を中断し（4.2 参照）、積極的に対症療法を行うこと。これらの患者では、改善傾向を認めた後に悪化を認める場合があることから、腫瘍崩壊症候群及び肺浸潤が回復又は否定できるまで注意深く観察を行うこと。症状や徴候が完全に消失した後の患者に対して治療を再開した場合、まれに重症のサイトカイン放出症候群を再発する患者が認められる。

高腫瘍量患者又は CLL 患者のように末梢血の腫瘍細胞数（25×10^9/L 以上）が多い患者では、特に重症のサイトカイン放出症候群発現リスクが高くなることから、最大限の注意をはらい治療を行うこと。このような患者では、初回投与中は特に注意深く観察を行うこと。また、このような患者においては、初回投与時の注入速度を遅くすることや、初回投与時及び第 2 サイクル以降でもリンパ球数が 25×10^9/L を超える場合には 2 日間に分割して投与することを検討する。

マブセラによる治療を行った患者の 77%に何らかの infusion-related reaction が認められた（低血圧及び気管支痙攣を伴うサイトカイン放出症候群が 10%の患者に発現）（4.8 参照）。これらの症状は、マブセラの投与中断、解熱鎮痛剤や抗ヒスタミン剤の投与により消失し、時には、必要に応じて酸素吸入、生理食塩液の静脈内投与や気管支拡張剤、グルココルチコイドの投与が行われる。上記の、重症のサイトカイン放出症候群を参照。

アナフィラキシー反応及び他の過敏反応の発現がタンパク製剤静脈内投与後に報告されている。サイトカイン放出症候群とは対照的に、実際の過敏反応は、通常、投与開始から数分以内に発現している。過敏反応に対する治療薬として、エピネフリン（アドレナリン）、抗ヒスタミン剤及びグルココルチコイド等があり、マブセラ投与中にアレルギー反応が認められた際に直ちに使用できるようにしておくこと。アナフィラキシー反応の臨床症状は、サイトカイン放出症候群の臨床症状（上述のとおり）と類似している。過敏反応による事象はサイトカイン放出による事象より報告数が少ない。

一部の患者で報告されている他の事象として、心筋梗塞、心房細動、肺水腫、急性の可逆性血小板減少症がある。

また、マブセラ投与中に低血圧を発現することがあるので、マブセラ投与 12 時間前から降圧剤の投与を中止すること。

心臓障害

狭心症、心房粗動や心房細動の不整脈、心不全、及び／又は心筋梗塞が、マブセラ治療を行った患者に発現している。よって、心臓病の罹患歴を持つ患者、及び／又は心毒性がある化学療法による治療歴を有する患者では注意深く観察を行うこと。

血液毒性

マブセラ単剤投与では骨髄抑制を発現しないが、好中球が 1.5×10^9/L 未満及び/又は血小板数が 75×10^9/L 未満の患者に治療を行う場合、このような患者での臨床経験が限定的であることを踏まえ、注意しながら治療を行うこと。マブセラは、自家骨髄移植を行った 21 例と、骨髄機能が低下していると考えられる他のリスク集団に対し、骨髄毒性を発現することなく使用が可能であった。

好中球数及び血小板数を含む通常の血球検査を、マブセラ治療中に実施すること。

感染症

死亡を含む重篤な感染症が、マブセラ治療中に発現する可能性がある（4.8 参照）。マブセラは、活動性の重症な感染症を発現している患者に投与してはならない（例　結核、敗血症及び日和見感染症、4.3 参照）。

感染症の再発歴や慢性の感染症を有する患者、又は、重篤な感染症に罹患しやすい状態の患者にマブセラを投与する際には、注意をはらうこと（4.8 参照）。

死亡に至った劇症肝炎を含む B 型肝炎再活性化が、マブセラ投与患者で報告されている。これらの患者の多くは、細胞傷害性化学療法も施行されていた。再発又は難治性 CLL 患者による 1 つの臨床試験からの限られた情報ではあるが、マブセラ治療により原発性の B 型肝炎感染症の予後が悪化する可能性がある。B 型肝炎ウイルス（HBV）のスクリーニングは、全ての患者に対し、マブセラ治療開始前に必ず行うこと。スクリーニングには、少なくとも HBs 抗原及び HBc 抗体検査を含めること。また、各地域のガイドラインに従い、他の適切なマーカーを用いて補足することができる。活動性の B 型肝炎を有する患者に対してマブセラ治療を行ってはならない。血清学的に B 型肝炎が陽性（HBs 抗原又は HBc 抗体）の患者では、治療開始前に肝臓疾患の専門家に相談するとともに、患者を注意深く観察し、B 型肝炎再活性化を予防するため、各地域における標準的な医学的手法で管理すること。

非常にまれな例として、マブセラの製造販売後の NHL 及び CLL 患者に対する投与において、進行性多巣性白質脳症（PML）を発現したことが報告されている（4.8 参照）。これらの患者の多くは、化学療法との併用又は造血幹細胞移植時にマブセラが投与されていた。

予防接種

NHL 患者及び CLL 患者において、マブセラ治療後の生ウイルスワクチンによる予防接種の安全性は試験されていないことから、生ウイルスワクチンの接種は推奨しない。マブセラ治療を行う患者に対しては、生ワクチン以外の接種が考えられるが、反応性は減弱される可能性がある。非ランダム化試験において、マブセラ単剤治療を行った成人の再発、低悪性度 NHL 患者について、健常人を対照として反応性を比較した場合、ワクチン接種の反応性は NHL 患者で低く、破傷風のリコール抗原の接種では 16% と 81%、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）ネオ抗原では 4%と 76%（抗体価が 2 倍超になる場合を評価）であった。CLL と NHL の疾患類似性を考慮した場合、臨床試験結果は得られていないが、CLL 患者でも同様の傾向であると想定できる。

抗原パネルに対する治療前の平均抗体価（肺炎レンサ球菌、インフルエンザ A 型、流行性耳下腺炎、風疹、水痘）は、マブセラ治療後 6 ヵ月以上の間、維持されていた。

皮膚反応

中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群のような重症で、致命的な転帰を伴う皮膚反応が報告されている（4.8 参照）。これらの事象の発現とマブセラとの関連性が疑われる場合には、マブセラの投与を永久に中止する。

小児集団

3 歳未満の患者に対するデータは限られている。より詳細な情報については 5.1 参照。

<u>関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）及び尋常性天疱瘡</u>

関節リウマチ患者でメトトレキサート未治療集団

当該患者集団への投与を推奨するリスクとベネフィットの関連性が確立していないことから、メトトレキサート未治療患者に対するマブセラ投与は推奨しない。

Infusion-related reaction

マブセラはサイトカイン及び／又は他の化学伝達物質の放出に関連すると考えられる infusion-related reaction の発現に関連する。

死亡を含む重症の infusion-related reaction が、製造販売後の関節リウマチ患者に対するマブセラ投与において報告されている。関節リウマチに対する臨床試験において報告された輸注関連事象の多くは、軽度から中等度であった。症状は、ほとんどがアレルギー様反応であり、頭痛、掻痒、咽頭刺激感、潮紅、発疹、蕁麻疹、高血圧及び発熱であった。通常、infusion-related reaction を発現した患者は、初回治療コース又は再治療コースでも、2 回目投与に比較して 1 回目投与で多かった。Infusion-related reaction の発現頻度は、再治療コースで減少した（4.8 参照）。報告された事象は、通常、マブセラ注入速度の減速又は投与中断、又は解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、及び、必要に応じて酸素吸入、生理食塩液静脈内投与、気管支拡張剤の投与、及びグルココルチコイドの投与により回復した。心疾患を合併する患者や心肺機能に関連する有害反応を発現したことがある患者に対しては、注意深く観察を行う。Infusion-related reaction の重症度及び必要となる対症療法の程度により、マブセラの投与を

一時的又は永久に中止する。多くの場合では、症状が消失した後、注入速度を 50%に減速して投与が再開できる（例　100 mg/時から 50 mg/時）。

過敏反応に対する治療薬として、エピネフリン（アドレナリン）、抗ヒスタミン剤及びグルココルチコイド等があり、マブセラ投与中にアレルギー反応が認められた際には、直ちに使用できるようにしておくこと。

中等度以上の心不全（NYHA class III）又は重症でコントロール不能な心血管系疾患を有する患者に対するマブセラ投与の安全性データはない。治療前に心虚血状態が確認された患者で、マブセラによる治療を行った後、症候性の狭心症や心房細動及び心房粗動の症状が発現したことが報告されている。よって、心臓疾患の罹患歴がある患者や過去に心肺機能に関連する有害反応を発現した患者では、マブセラ治療開始にあたり infusion-related reaction による心血管系の事象を発現するリスクを考慮するとともに、投与中は注意深く観察を行うこと。また、マブセラ投与中に低血圧を発現することがあるので、マブセラ投与 12 時間前から降圧剤の投与を中止すること。

GPA、MPA 患者及び尋常性天疱瘡患者における infusion-related reaction は、関節リウマチに対する臨床試験及び製造販売後の状況において報告された infusion-related reaction と一致していた（4.8 参照）。

心臓障害

狭心症、心房粗動や心房細動の不整脈、心不全、及び／又は心筋梗塞が、マブセラ治療を行った患者に発現している。よって、心臓病の罹患歴を有する患者については注意深く観察を行うこと（上述の infusion-related reaction を参照）。

感染症

マブセラの作用機序及び B 細胞が正常な免疫機能の維持に重要な役割を果たしていることから、マブセラ治療後に感染症リスクが増加する（5.1 参照）。死亡を含む重篤な感染症が、マブセラ治療中に発現する可能性がある（4.8 参照）。マブセラは、活動性の重症な感染症を発現している患者（例　結核、敗血症及び日和見感染症、4.3 参照）又は重症の免疫不全状態の患者（例　CD4 又は CD8 が非常に低値）に投与してはならない。感染症の再発歴や慢性の感染症を有する患者、又は、低ガンマグロブリン血症（4.8 参照）等を認め、重篤な感染症に罹患しやすい状態の患者にマブセラを投与する際には注意をはらうこと。マブセラ治療を開始する前に、免疫グロブリン値を確認することを推奨する。

マブセラ治療開始後に感染症の徴候や症状を認めた患者に対しては、直ちに適切に診断及び治療を行い、その後のマブセラ治療にあたっては、感染症の潜在的リスクを再度評価すること。

非常にまれな例として、関節リウマチ及び全身性エリテマトーデス（SLE）や血管炎を含む自己免疫疾患に対する治療において、マブセラ投与後に進行性多巣性白質脳症（PML）を発現したことが報告されている。

B 型肝炎感染

死亡を含む B 型肝炎再活性例が、マブセラを投与した関節リウマチ、GPA 及び MPA 患者において報告されている。

B 型肝炎ウイルス（HBV）のスクリーニングは、全ての患者に対し、マブセラ治療開始前に必ず行うこと。スクリーニングには、少なくとも HBs 抗原及び HBc 抗体検査を含めること。また、各地域のガイドラインに従い、他の適切なマーカーを用いて補足することができる。活動性の B 型肝炎を有する患者に対してマブセラ治療を行ってはならない。血清学的に B 型肝炎が陽性（HBs 抗原又は HBc 抗体）の患者は、治療開始前に肝臓疾患の専門家に相談するとともに、患者を注意深く観察し、B 型肝炎再活性化を予防するため、各地域における標準的な医学的手法で管理すること。

遅発性好中球減少症

マブセラの各治療コース開始前、及び治療終了後 6 ヵ月間は定期的に血中の好中球数を検査し、感染症の徴候や症状が認められた場合にも検査を行うこと（4.8 参照）。

皮膚反応

中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群のような重症で、致命的な転帰を伴う皮膚反応が報告されている（4.8 参照）。これらの事象の発現とマブセラとの関連性が疑われる場合には、マブセラの投与を永久に中止すること。

予防接種

マブセラ治療開始前に、医師は患者の予防接種の実施状況を確認し、患者は、可能であれば、最新の予防接種ガイドラインに従って、全ての予防接種を受け最新の状態にすること。予防接種は、マブセラ初回投与の 4 週間以上前に完了すること。

マブセラ治療後の生ウイルスワクチンによる予防接種の安全性は試験されていない。マブセラ治療中又は末梢血 B 細胞枯渇中の生ウイルスワクチンの接種は推奨しない。

マブセラ治療を行う患者に対しては、生ワクチン以外のワクチン接種は可能と考えられる。しかし、生ワクチン以外を接種した場合でも反応性は減弱される可能性がある。関節リウマチ患者を対象とするランダム化試験において、マブセラとメトトレキサートの併用治療を行った患者と、メトトレキサート単剤治療を行った患者について比較した場合、マブセラ投与 6 ヵ月後の反応率は、破傷風のリコール抗原接種では同等（39% vs. 42%）であったが、肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（43% vs. 82%、肺炎球菌の 2 つ以上の血清型に対する応答）、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）ネオ抗原（47% vs. 93%）では、減弱される傾向にあった。マブセラ治療中に生ワクチン以外のワクチンを投与する必要性がある場合には、次回マブセラ治療コースの 4 週間以上前に予防接種を完了すること。

関節リウマチにおいてマブセラ投与を 1 年以上繰り返した場合の経験から、肺炎レンサ球菌、インフルエンザ、流行性耳下腺炎、風疹、水痘及び破傷風トキソイドに対する抗体価陽性の患者割合は、ベースラインと同様であった。

関節リウマチにおける他の DMARDs の併用又は逐次投与

関節リウマチに対する効能・効果に規定される薬剤以外の抗リウマチ治療とマブセラの併用は推奨されていない。

マブセラ治療後に、他の DMARDs（TNF 阻害剤及び他の生物学的製剤を含む）投与を行った場合の安全性評価について、臨床試験で得られているデータは限定的である（4.5 参照）。利用可能なデータでは、マブセラ治療後に DMARDs 治療を行った場合、臨床的に関連のある感染症の発現割合は変わらないことが示されているが、マブセラ治療後に生物学的製剤及び／又は DMARDs を使用する場合には、感染症の徴候を注意深く観察すること。

悪性腫瘍

免疫調節薬は、悪性腫瘍の発現リスクを増加させる可能性がある。関節リウマチ患者へのマブセラ投与に関する限られた経験において（4.8 参照）、現時点でのデータでは、悪性腫瘍発現のリスク増加は示唆されていない。しかし、固形がんの発現リスクの可能性は現時点で除外できない。

賦形物

この製剤は、10 mL バイアル中にナトリウム 2.3 mmol（52.6 mg）を、50 mL バイアル中にナトリウム 11.5 mmol（263.2 mg）を含有し、WHO が推奨する成人の 1 日最大摂取量 2 g のナトリウムの 2.6 %（10 mL バイアル）及び 13.2 %（50 mL バイアル）に相当する。

4.5　他の医薬品との相互作用及び他の形態の相互作用

現時点において、マブセラとの相互作用を持つ可能性がある医薬品に関する情報は限定的である。

CLL 患者において、マブセラ併用時におけるフルダラビンとシクロホスファミドの薬物動態に影響は認められない。さらに、フルダラビンとシクロホスファミドがマブセラの薬物動態に明らかな影響を与えていない。

関節リウマチ患者において、メトトレキサートとの併用は、マブセラの薬物動態に影響を与えていない。

ヒト抗マウス抗体（HAMA）又は抗薬物抗体（ADA）陽性の患者では、診断又は治療に用いられるモノクローナル抗体を投与した場合、アレルギー反応又は過敏反応を発現する可能性がある。

関節リウマチ患者において、283 例に対するマブセラ投与後、生物学的製剤の DMARD による治療を行った。これらの患者で、臨床的に関連のある感染症の発現は、マブセラ治療中は 6.01 人/100 人/年であり、生物学的製剤の DMARD 治療後は 4.97 人/100 人/年であった。

4.6　産婦、妊婦、授乳婦

男性及び女性の避妊

B 細胞が枯渇している患者ではリツキシマブが血中に長期間維持されることから、妊娠の可能性がある女性は、マブセラ治療中及び治療終了後 12 ヵ月間、効果的な避妊を行うこと。

妊婦

免疫グロブリン IgG が胎盤を通過することが知られている。

母体へのマブセラ曝露後の、ヒト新生児 B 細胞数については、臨床試験で確認されていない。妊婦による、十分かつ比較試験による検討結果ではないが、妊娠中にマブセラが曝露された母体から生まれた一部の乳児において、一時的な B 細胞枯渇とリンパ球減少症を認めたことが報告されている。同様の影響が動物実験で確認されている（5.3 参照）。これらの理由から、マブセラは、期待される利益が潜在的なリスクを上回る場合を除き、妊婦に投与すべきではない。

授乳

ヒトの母乳にリツキシマブが分泌されるか不明である。しかし、母体由来の IgG が母乳に分泌され、授乳中のサルの母乳にリツキシマブが検出されたことから、マブセラ治療中及びマブセラ治療終了後 12 ヵ月間は授乳をしないこと。

生殖能

動物実験において、生殖能に対するリツキシマブの有害な影響は認められていない。

4.7　運転及び機械操作に及ぼす影響

運転及び機械操作に対するマブセラの影響について、試験は実施されていないが、これまでに報告されている薬理作用及び有害反応から、マブセラは運転及び機械操作能力に影響を与えない又は無視できる影響のみが示唆されている。

4.8　望ましくない影響

成人における非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病の経験

安全性プロファイルの概要

非ホジキンリンパ腫及び CLL の全体的な安全性プロファイルは、臨床試験及び製造販売後調査の患者データに基づいている。これらの患者は、マブセラ単剤（寛解導入療法、又は寛解導入療法後の維持療法）、又は化学療法との併用療法による治療を受けている。

マブセラ治療を行った患者で最も高頻度に発現した薬物有害反応（ADRs）は、infusion-related reaction であり、その多くは初回投与時に発現した。輸注関連症状の発現頻度は投与回数を重ねるごとに減少し、マブセラの 8 回目投与後では 1%未満であった。

NHL 患者を対象とした臨床試験において約 30～55%の患者が、また、CLL 患者を対象とした臨床試験において約 30～50%の患者が、感染症（主に、細菌及びウイルス）を発現した。

最も高頻度に報告又は確認された重篤な薬物有害反応は以下のとおり。

- Infusion-related reaction（サイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群を含む）　4.4 参照
- 感染症　4.4 参照
- 心血管系の事象　4.4 参照

その他の重篤な ADRs として報告された事象は、B 型肝炎の再活性化及び PML である（4.4 参照）。

有害反応の一覧

マブセラ単剤又は化学療法との併用療法により報告された ADRs の頻度を表 3 に要約する。発現頻度は、「非常に一般的（very common）」が 1 例/10 例以上、「一般的（common）」が 1 例/100 例以上～1 例/10 例未満、「一般的ではない（uncommon）」が 1 例/1000 例以上～1 例/100 例未満、「まれ（rare）」が 1 例/10000 例以上～1 例/1000 例未満、「非常にまれ（very

rare)」が 1 例/10000 例未満、不明（利用可能なデータから算出できない）と定義した。頻度毎にグループ化し、重篤度が高い事象から低い事象に並べた。

製造販売後調査のみで報告された ADRs は発現頻度を算出できないため、「不明」に記載した。

表 3　マブセラ単剤治療／維持療法又は化学療法との併用療法により治療を行った NHL 及び CLL 患者の臨床試験又は製造販売後調査で報告された ADRs

器官別 大分類	非常に 一般的	一般的	一般的ではない	まれ	非常にまれ	不明
感染症および寄生虫症	細菌感染、ウイルス感染、+気管支炎	敗血症、+肺炎、+熱性感染症、+帯状疱疹、+気道感染、真菌感染、原因不明の感染、+急性気管支炎、+副鼻腔炎、B 型肝炎[1]		重篤なウイルス感染[2]、ニューモシスチス・イロベチイ	PML	
血液およびリンパ系障害	好中球減少症、白血球減少症、+発熱性好中球減少症、+血小板減少症	貧血、+汎血球減少症、+顆粒球減少症	凝血異常、再生不良性貧血、溶血性貧血、リンパ節症		血清 IgM 値の一時的な上昇[3]	遅発性好中球減少症[3]
免疫系障害	infusion-related reaction[4]、血管浮腫	過敏症		アナフィラキシー	腫瘍崩壊症候群、サイトカイン放出症候群[4]、血清病	輸注関連急性可逆性血小板減少症[4]
代謝および栄養障害		高血糖、体重減少、末梢性浮腫、顔面浮腫、LDH 上昇、低カルシウム血症				

表 3　マブセラ単剤治療／維持療法又は化学療法との併用療法により治療を行った NHL 及び CLL 患者の臨床試験又は製造販売後調査で報告された ADRs（続き）

器官別 大分類	非常に 一般的	一般的	一般的ではない	まれ	非常にまれ	不明
精神障害			うつ病、神経過敏			
神経系障害		錯感覚、感覚鈍麻、激越、不眠症、血管拡張、不動性めまい、不安	味覚異常		末梢性ニューロパチー、顔面神経麻痺[5]	脳ニューロパチー、感覚喪失[5]
眼障害		流涙異常、結膜炎			重症の視力低下[5]	
耳および迷路障害		耳鳴、耳痛				聴覚喪失[5]
心臓障害		+心筋梗塞[4、6]、不整脈、+心房細動、頻脈、+心不全	+左室不全、+上室性頻脈、+心室性頻脈、+狭心症、+心筋虚血、徐脈	重症の心臓障害[4、6]	心不全[4、6]	
血管障害		高血圧、起立性低血圧、低血圧			血管炎（主に皮膚）、白血球破砕性血管炎	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		気管支痙攣[4]、呼吸器疾患、胸痛、呼吸困難、咳嗽増加、鼻炎	喘息、閉塞性細気管支炎、肺障害、低酸素症	間質性肺疾患[7]	呼吸障害[4]	肺浸潤
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、嚥下障害、口内炎、便秘、消化不良、食欲不振、咽頭刺激感	腹部膨満		消化管穿孔[7]	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、+脱毛症	蕁麻疹、発汗、盗汗、+皮膚障害			重症の水疱性皮膚反応、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（Lyell's 症候群）[7]	
筋骨格系および結合組織障害		筋緊張亢進、筋痛、関節痛、背部痛、頚部痛、疼痛				

表 3　マブセラ単剤治療／維持療法又は化学療法との併用療法により治療を行った NHL 及び CLL 患者の臨床試験又は製造販売後調査で報告された ADRs（続き）

器官別 大分類	非常に 一般的	一般的	一般的では ない	まれ	非常にまれ	不明
腎および尿路障害					腎不全[4]	
一般全身症状および投与部位の状態	発熱、悪寒、無力症、頭痛	腫瘍痛、潮紅、倦怠感、風邪症候群、[+]疲労、[+]振戦、[+]多臓器不全	注入部位痛			
臨床検査	IgG 値低下					

各用語について、発現頻度は全ての grade（軽度から重症）を集計したが、「+」をつけた用語は重症な事象（共通毒性基準の grade 3 以上）のみを集計した。臨床試験のみで確認された最も高い発現頻度のみを報告した。

1　再活性化及び初回感染を含む;　再発又は難治性 CLL に対する R-FC 療法での発現頻度に基づく。
2　以下の感染症の項も参照。
3　以下の血液学的有害反応の項も参照。
4　以下の infusion-related reaction の項も参照。まれに死亡例が報告されている。
5　脳神経障害の徴候及び症状。マブセラ治療終了後数ヵ月間中に発現。
6　主に、心疾患を有する患者及び/又は心毒性を有する化学療法を行った患者で確認され、ほとんどの事象は infusion-related reaction と関連していた。
7　死亡例を含む。

臨床試験で有害事象として報告されたが、対照群と比較してマブセラ投与群の発現頻度が同等又は少なかった事象は、血液毒性、好中球減少を伴う感染症、尿路感染症、感覚障害、発熱であった。

Infusion-related reaction を示唆する徴候や症状は、臨床試験に登録された患者の 50%で報告され、初回投与中が最も多く、通常、投与開始後 1～2 時間で確認された。主な症状は、発熱、悪寒であった。この他に認められた症状は、潮紅、血管浮腫、気管支痙攣、嘔吐、悪心、発疹/蕁麻疹、疲労、頭痛、咽頭刺激感、鼻炎、そう痒症、疼痛、頻脈、高血圧、低血圧、呼吸困難、消化不良、無力症及び腫瘍崩壊症候群の症状であった。重症の infusion-related reaction（気管支痙攣や低血圧等）は最大 12%の患者に発現した。

その他に数例で認められた事象として、心筋梗塞、心房細動、肺水腫、急性可逆性血小板減少がある。治療前から認められた狭心症、うっ血性心不全又は重症の心臓障害（心不全、心筋梗塞、心房細動）などの心疾患の増悪、肺水腫、多臓器不全、腫瘍崩壊症候群、サイトカイン放出症候群、腎不全及び呼吸障害が報告されているが、発現頻度は低い又は発現頻度不明であった。輸注関連症状の発現頻度は、投与回数を重ねるごとに減少し、マブセラ治療（併用療法を含む）の 8 回目投与での発現頻度は 1%未満である。

特定の有害反応の記述

感染症

マブセラは、70～80%の患者において B 細胞を枯渇するが、これは一部の患者において血清免疫グロブリン減少と関連していた。

帯状疱疹及び局所カンジダ感染症は、ランダム化試験のマブセラ治療群で高頻度に報告された。重症の感染症は、マブセラ単剤投与を行った患者の約 4%に報告されている。マブセラ維持療法の 2 年間と無治療観察を比較した場合、grade 3 又は 4 の感染症を含む全感染症の発現が維持療法で高かった。2 年間の治療期間において、感染症に関わる累積毒性はなかった。さらに、他の重篤なウイルス感染症の発現、再発又は増悪がマブセラ治療群で認められ、数例の死亡を認めた。これらの患者の多くは、マブセラと化学療法との併用療法又は造血幹細胞移植を受けていた。重篤なウイルス感染症の内容は、ヘルペスウイルス（サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス及び単純ヘルペスウイルス）、JC ウイルス（進行性多巣性白質脳症（PML））及び C 型肝炎である。再発／再燃に対する再治療後に致死的な PML を発現した患者が、臨床試験において報告されている。B 型肝炎が再活性化した患者が報告され、これらの患者の多くはマブセラと細胞傷害性化学療法の併用療法が施行されていた。再発又は難治性の CLL 患者において、grade 3 又は 4 の B 型肝炎発現頻度（再活性化及び初回感染）は、R-FC 療法群で 2%、FC 療法では 0%であった。治療開始前にカポジ肉腫に罹患していた患者において、マブセラ投与により、カポジ肉腫の増悪が認められた。本事象は適応外使用において発現し、多くの患者は HIV 陽性であった。

血液学的有害反応

マブセラ単剤を 4 週間投与する臨床試験において、血液学的異常が少数の患者に発現したが、多くは軽度で可逆性であった。重症（grade 3 又は 4）の好中球減少症が 4.2%、貧血が 1.1%、血小板減少症が 1.7%の患者に発現した。最長 2 年間のマブセラ維持療法期間中において、維持療法群と無治療観察群を比較した場合、白血球減少症（5% vs. 2%、grade 3 又は 4）及び好中球減少症（10% vs. 4%、grade 3 又は 4）の発現頻度が維持療法群で高かった。血小板減少症の発現頻度は低く、2 つの群間に差はなかった（1%未満、grade 3 又は 4）。マブセラと化学療法との併用療法に関する臨床試験において、化学療法のみの場合と比較し、治療中の grade 3 又は 4 の白血球減少症（R-CHOP 療法 88% vs. CHOP 療法 79%、R-FC 療法 23% vs. FC 療法 12%）、好中球減少症（R-CVP 療法 24% vs. CVP 療法 14%; R-CHOP 療法 97% vs. CHOP 療法 88%、未治療 CLL 患者に対する R-FC 療法 30% vs. FC 療法 19%）、汎血球減少症（未治療 CLL 患者に対する R-FC 療法 3% vs. FC 療法 1%）の発現頻度が、マブセラと化学療法との併用療法において高かった。好中球減少症の発現が、化学療法のみの場合と比較し、マブセラと化学療法との併用療法で高かったが、感染症及び寄生虫症の発現頻度とは関連していなかった。また、未治療、及び再発又は難治性の CLL に関する臨床試験で、R-FC 療法で好中球減少症を発現した患者の 25%において、治療後、好中球減少症が長期間継続し（最終投与後 24 日目から 48 日目の間に好中球数が 1×10^9/L 未満）、また、遅発性好中球減少症（好中球減少症が継続していない又は 42 日以前に回復した患者において、最終投与後 42 日目以降に好中球数が 1×10^9/L 未満）を発現した。貧血について発現頻度の差は報告されていない。一部の患者では、遅発性好中球減少がマブセラ投与終了 4 週以降に発現したことが報告されている。未治療 CLL 患者を対象とした臨床試験において、Binet 分類が C の患者では、FC 療法群と比較し R-FC 療法群において有害事象の発現が多かった（R-FC 療法 83% vs. FC 療法 71%）。再発又は難治性の CLL を対象とした臨床試験において、grade 3 又は 4 の血小板減少症が、FC 療法群（9%）と比較して、R-FC 療法群（11%）で多く報告された。

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症患者に対するマブセラの臨床試験において、治療開始後、過粘稠症候群に関連する一時的な血清 IgM 値上昇が確認された。この一時的な IgM 値上昇は、通常 4 ヵ月以内にベースラインまで回復した。

心血管系の有害反応

マブセラ単剤の臨床試験において、心血管系の事象が 18.8%の患者で報告されており、低血圧及び高血圧に関わる事象が多かった。Grade 3 又は 4 の不整脈（心室性、上室性頻脈を含む）を発現した患者及び投与中に狭心症を発現した患者が報告されている。維持療法期間中の grade 3 又は 4 の心臓障害の発現頻度は、無治療観察群と維持療法群で同等であった。心臓に関する事象は、重篤な有害事象（心房細動、心筋梗塞、左心室不全、心筋虚血）として報告され、維持療法群では 3%、無治療観察群では 1%未満であった。マブセラと化学療法の併用療法に関する臨床試験において、grade 3 又は 4 の不整脈の発現は、主に頻脈及び心房粗動／心房細動の上室性不整脈であり、発現頻度は CHOP 療法群（3 例、1.5%）と比較し、R-CHOP 群（14 例、6.9%）で高かった。これら全ての頻脈は、マブセラ投与に伴う、又は発熱、感染症、急性心筋梗塞のような病因状態、又は投与前より有する呼吸器及び心血管系疾患と関連していた。R-CHOP 療法群と CHOP 療法群との間で、grade 3 又は 4 の心不全、心筋症及び冠動脈疾患の症状を含む他の心臓障害の発現に差はなかった。CLL において、grade 3 又は 4 の心臓障害の発現頻度は、未治療例（R-FC 療法 4%、FC 療法 3%）及び再発又は難治性（R-FC 療法 4%、FC 療法 4%）を対象とした臨床試験で、いずれも低かった。

呼吸器系

間質性肺疾患の患者では、一部の患者で死亡が報告されている。

神経系障害

治療期間中（多くが R-CHOP 療法の 8 サイクルを行った寛解導入）、R-CHOP 療法で治療した心臓血管系のリスク因子を有する 4 例（2%）において、1 回目投与中に血栓塞栓性脳血管障害を発現した。他の血栓塞栓症の発現頻度について、治療群による差はなかった。一方で、CHOP 療法群で脳血管に関連する事象を発現した 3 例（1.5%）は、追跡期間中に事象を発現した。CLL における、grade 3 又は 4 の神経系障害の発現頻度は、未治療例（R-FC 療法 4%、FC 療法 4%）及び再発又は難治性（R-FC 療法 3%、FC 療法 3%）を対象とした臨床試験で、いずれも低かった。

可逆性後白質脳症症候群（PRES/RPLS）を発現した患者が報告されている。徴候又は症状は、高血圧に関連ある又はないにかかわらず、視覚障害、頭痛、発作、精神状態の変化である。PRES 又は RPLS の診断は、脳の画像診断による確定診断が必要である。報告があった患者では、PRES 又は RPLS のリスク因子と考えられている患者の基礎疾患、高血圧を認め、免疫抑制治療及び／又は化学療法が施行されていた。

胃腸障害

非ホジキンリンパ腫治療においてマブセラを投与した一部の患者で、死亡につながる消化管穿孔が認められた。これらの患者の多くは、マブセラを化学療法と併用していた。

IgG 値

再発又は難治性のろ胞性リンパ腫を対象としたマブセラ維持療法に関する臨床試験において、無治療観察群及び維持療法群の IgG 中央値が、寛解導入療法後に正常値下限（LLN、7 g/L 未満）を下回った。その後、無治療観察群では、IgG 中央値が LLN を上回ったが、維持療法群では低値のまま変化を認めなかった。2 年間の治療期間中、維持療法群で IgG 値が LLN を下回った患者割合は 60%で、無治療観察群では改善する傾向にあった（2 年後に 36%）。

少数の自発報告及び文献によると、マブセラ治療を行った小児患者に低ガンマグロブリン血症が認められ、一部は重症例であり長期の免疫グロブリン補充療法が必要であった。小児患者における長期間の B 細胞枯渇の影響は不明である。

皮膚反応

致命的な転帰を伴う中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、非常にまれに報告がある。

特定の患者集団 - マブセラ単剤治療

高齢患者（65 歳以上）:

全 grade 及び grade 3 又は 4 の ADRs の発現頻度は、高齢患者とそれ以外の患者（65 歳未満）で同様であった。

かさばり病変

かさばり病変がある患者では、かさばり病変がない患者と比べて、grade 3 又は 4 の ADRs 発現頻度が高かった（25.6% vs. 15.4%）。全 grade の ADRs 発現頻度は 2 つの患者集団で同様であった。

再投与

マブセラの追加投与による再治療で ADRs が報告された患者割合は、初回治療時に ADRs が報告された患者割合と同様であった（全 grade 及び grade 3 又は 4 の ADRs）。

特定の患者集団 – マブセラ併用療法

高齢患者（65 歳以上）:

未治療、あるいは再発又は難治性 CLL 患者において、grade 3 又は 4 の血液及びリンパ系有害事象の発現頻度を高齢患者以外の患者（65 歳未満）と比較した場合、高齢患者で発現頻度が高かった。

DLBCL/BL/BAL/BLL の経験

安全性プロファイルの概要

未治療の進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL の小児患者（6 ヵ月以上 18 歳未満）に対して実施された多施設共同、オープンラベル、ランダム化、Lymphome Malin B chemotherapy (LMB) とマブセラの併用あり又は併用なしの試験が実施された。

マブセラを投与された小児患者 309 例が安全性解析対象集団に含められた。LMB 化学療法とマブセラ併用群にランダム化された、又は単群パートで登録された小児患者は 375 mg/m^2 BSA の用量で計 6 回、マブセラが静脈内投与された（LMB スキームの 2 つの導入コースのそれぞれに 2 回、及び 2 つの地固めコースのそれぞれに 1 回）。

未治療の進行性 CD20 陽性 DLBCL/BL/BAL/BLL の小児患者（6 ヵ月以上 18 歳未満）のマブセラの安全性プロファイルは、成人の NHL、CLL 患者における既知の安全性プロファイルと種類、特性、重症度が一致していた。化学療法に加えマブセラを併用した場合、化学療法単独と比較して、感染症（敗血症を含む）を含むイベントのリスク増加をもたらした。

関節リウマチの経験

安全性プロファイルの概要

関節リウマチにおけるマブセラの全安全性プロファイルは、臨床試験及び製造販売後調査の患者データに基づいている。

中等度及び重度の関節リウマチ患者（RA）に対するマブセラの安全性プロファイルを、以下に要約する。臨床試験では 3100 例超に対して 1 コース以上の治療が行われ、6 ヵ月から 5 年間の追跡が行われた。約 2400 例に対して、2 コース以上の治療が行われ、1000 例超に 5 回コース以上の治療が行われた。製造販売後の安全性情報は、マブセラの臨床試験から予測される有害反応を反映している（4.4 参照）。

患者に対しては、メトトレキサート（10～25 mg/週）と共にマブセラ 1000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与した。マブセラは、メチルプレドニゾロン 100 mg 静脈内投与の後に投与し、さらに経口プレドニゾンを 15 日間投与した。

有害反応の一覧

発現した事象を表 4 にまとめた。発現頻度は、「非常に一般的（very common）」が 1 例/10 例以上、「一般的（common）」が 1 例/100 例以上～1 例/10 例未満、「一般的ではない（uncommon）」が 1 例/1000 例以上～1 例/100 例未満、「まれ（rare）」が 1 例/10000 例以上～1 例/1000 例未満、「非常にまれ（very rare）」を 1 例/10000 例未満とした。頻度毎にグループ化し、重篤度が高い事象から低い事象に並べた。

マブセラ投与による最も発現頻度が高い有害反応は、infusion-related reaction である。臨床試験における infusion-related reaction の発現頻度は、初回投与時が 23%であり、その後の投与では減少した。重篤な infusion-related reaction は一般的ではなく（患者の 0.5%）、主に初回投与中に確認された。マブセラの関節リウマチを対象とした臨床試験で認められた有害反応に加えて、進行性多巣性白質脳症（PML）（4.4 参照）及び血清病様反応が、製造販売後に報告されている。

表 4　関節リウマチに対してマブセラを投与した患者の臨床試験及び製造販売後調査において報告された薬物有害反応の要約

器官別大分類	非常に一般的	一般的	一般的ではない	まれ	非常にまれ
感染症および寄生虫症	上気道感染、尿路感染	気管支炎、副鼻腔炎、胃腸炎、足部白癬			PML、B 型肝炎再活性化
血液およびリンパ系障害		好中球減少症[1]		遅発性好中球減少症[2]	血清病様反応
免疫系障害 **一般全身症状および投与部位の状態**	[3]infusion-related reaction（高血圧、悪心、発疹、発熱、そう痒、蕁麻疹、咽頭刺激感、ほてり、低血圧、鼻炎、悪寒、頻脈、疲労、咽頭痛、末梢浮腫、紅斑）		[3]infusion-related reaction（全身性浮腫、気管支痙攣、喘鳴、喉頭浮腫、血管神経性浮腫、全身の掻痒、アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応）		
代謝および栄養障害		高コレステロール血症			
精神障害		うつ病、不安			
神経系障害	頭痛	錯感覚、片頭痛、浮動性めまい、坐骨神経痛			
心臓障害				狭心症、心房細動、心不全、心筋梗塞	心房粗動
胃腸障害		消化不良、下痢、胃食道逆流、口腔内潰瘍形成、上腹部痛			
皮膚及び皮下組織障害		脱毛			中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）、スティーブンス・ジョンソン症候群[5]
筋骨格系障害		関節痛 / 筋骨格痛、骨関節炎、滑液包炎			
臨床検査	IgM 値低下[4]	IgG 値低下[4]			

1　臨床試験で定期的な臨床検査で得られた検査値に基づく発現頻度。
2　製造販売後調査に基づく発現頻度。
3　投与中又は投与開始 24 時間以内に発現した反応。以下の infusion-related reaction も参照。Infusion-related reaction は、過敏反応の結果として及び／又は作用機序に起因し発現すると考えられる。
4　定期的な臨床検査で得られた所見を含む。
5　死亡例を含む。

繰り返し治療

再治療コースの ADR プロファイルは、初回治療コースで認められたものと同様であった。初回マブセラ治療コースの全 ADRs 発現割合は、初期 6 ヵ月間で最も高く、その後減少した。この傾向は、主に、治療開始 6 ヵ月間に高度に発現する infusion-related reaction（初回治療コース中に最も多く発現）、RA 増悪及び感染症に起因する。

特定の有害反応の記述

Infusion-related reaction

臨床試験において、マブセラ投与後に最も高頻度に発現した ADR は infusion-related reaction である（表 4 参照）。マブセラ治療を行った 3189 例において、1135 例（36%）が 1 件以上の infusion-related reaction を発現し、3189 例中 733 例（23%）では、マブセラ初回治療コースの初回投与において infusion-related reaction を発現した。その後の投与では、infusion-related reaction は減少した。臨床試験において、1%未満（17 例/3189 例）の患者で、重篤な infusion-related reaction を発現したが、CTC grade 4 及び infusion-related reaction に起因する死亡例は認めなかった。CTC grade 3 の事象の発現割合、予定投与回数より少ない時点での治療中止につながる infusion-related reaction は、治療コースを繰り返す毎に減少し、3 コース目以降はまれであった。グルココルチコイド静脈内投与によるプレメディケーションは、infusion-related reaction の発現割合及び重症度を有意に減少させた（4.2 及び 4.4 参照）。死亡につながる重症の infusion-related reaction が、製造販売後に報告されている。

マブセラの急速投与を評価するためにデザインされた試験において、中等度から重度の活動性の関節リウマチ患者で、初回投与中及び 24 時間以内に重篤な infusion-related reaction を認めなかった患者に対しマブセラ 2 時間投与の実施を可能とした。RA に対する生物学的製剤で重篤な infusion-related reaction を発現したことがある患者は試験から除外した。Infusion-related reaction の発現頻度、種類、重症度は、過去に認められたものと一致していた。重篤な infusion-related reaction は認めなかった。

感染症

マブセラ治療患者での、感染症の発現割合は 100 患者・年あたり約 94 であった。感染症の多くは軽度から中等度であり、上気道感染症及び尿路感染症であった。重篤又は抗生物質静脈内投与の処置が必要な感染症の発現割合は 100 患者・年あたり約 4 であった。マブセラの繰り返し投与による重篤な感染症の発現上昇は認められていない。下気道感染症（肺炎を含む）が臨床試験において報告されており、マブセラ投与群と対照群で同様の発現頻度であった。

死亡につながる進行性多巣性白質脳症を発現した患者が、自己免疫疾患に対するマブセラ投与後に報告されている。対象疾患には、関節リウマチ、適応外使用での全身性エリテマトーデス（SLE）及び血管炎が含まれる。

非ホジキンリンパ腫に対して細胞傷害性化学療法とマブセラの併用療法による治療を行った患者で、B 型肝炎の再活性が報告されている（非ホジキンリンパ腫を参照）。B 型肝炎再活性化は、マブセラ投与を行った関節リウマチ患者において、極めてまれであるが報告されている（4.4 参照）。

心血管系有害反応

重篤な心臓の反応の発現は、マブセラ治療を行った患者では 100 患者・年あたり 1.3、プラセボにより治療を行った患者でも 100 患者・年あたり 1.3 と報告されている。心臓に関連する事象（全事象又は、重篤な事象）の発現頻度は、繰り返し投与により増加しなかった。

神経系

可逆性後頭葉白質脳症（PRES）又は可逆性後白質脳症症候群（RPLS）が報告されている。徴候及び症状は、視覚障害、頭痛、発作、及び精神状態の変化が含まれ、高血圧を伴うか否かは問わない。PRES 又は RPLS の診断には、脳の画像診断による確定診断が必要である。報告された患者では、PRES 又は RPLS のリスク因子と考えられている患者の基礎疾患、高血圧を認め、免疫抑制剤治療及び／又は化学療法が施行されていた。

好中球減少症

好中球減少症はマブセラ治療において認められ、その多くは一時的であり、かつ、重症度は軽度又は中等度であった。好中球減少症は、マブセラ投与の数ヵ月後にも発現する可能性がある（4.4 参照）。

臨床試験のプラセボ対照比較期間における重症の好中球減少症の発現は、マブセラ投与群が 0.94%（13 例/1382 例）であり、プラセボ群では 0.27%（2 例/731 例）であった。

重症の遅発性好中球減少症及び遷延性の好中球減少症を含む好中球減少症が、製造販売後に、まれではあるが報告されており、一部は致命的な転帰を伴う感染症と関連していた。

皮膚及び皮下組織障害

致命的な転帰を伴う中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、非常にまれに報告がある。

臨床検査値異常

低ガンマグロブリン血症（IgG 又は IgM が正常値下限未満）が、マブセラ治療を行った関節リウマチ患者で確認されている。IgG 低値又は IgM 低値発現による全ての感染症又は重篤な感染症の発現割合の上昇はなかった（4.4 参照）。

少数の自発報告及び文献によると、マブセラ治療を行った小児患者に低ガンマグロブリン血症が認められ、一部は重篤例であり長期の免疫グロブリン補充療法が必要であった。小児患者における長期間の B 細胞枯渇の影響は不明である。

<u>多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の経験</u>

成人における寛解導入療法（GPA/MPA 試験 1）

GPA/MPA 試験 1 において、GPA 及び MPA に対する寛解導入療法として、成人 99 例がマブセラ（375 mg/m^2、週 1 回、4 週間投与）とグルココルチコイドによる治療を受けた（5.1 参照）。

マブセラ投与群において 5%以上の頻度で発現し、対照群よりも発現頻度の高かった有害事象を表 5 に示す。

表 5　GPA/MPA 試験 1 において、マブセラを投与した成人患者の 5%以上において発現した薬物有害反応、及び対照群と比較して多く発現した薬物有害反応（6 ヵ月時点）

器官別大分類 有害事象	リツキシマブ （n=99）
感染症および寄生虫症	
尿路感染症	7%
気管支炎	5%
帯状疱疹	5%
鼻咽頭炎	5%
血液およびリンパ系障害	
血小板減少	7%
免疫系障害	
サイトカイン放出症候群	5%
代謝および栄養障害	
高カリウム血症	5%
精神障害	
不眠症	14%
神経系障害	
浮動性めまい	10%
振戦	10%
血管障害	
高血圧	12%
潮紅	5%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	12%
呼吸困難	11%
鼻出血	11%
鼻閉	6%
胃腸障害	
下痢	18%
消化不良	6%
便秘	5%
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	7%
筋骨格系障害および結合組織障害	
筋痙縮	18%
関節痛	15%
背部痛	10%
筋力低下	5%
筋骨格痛	5%
四肢痛	5%

表 5　GPA/MPA 試験 1 において、マブセラを投与した成人患者の 5%以上において発現した薬物有害反応、及び対照群と比較して多く発現した薬物有害反応（6 ヵ月時点）（続き）

器官別大分類 有害事象	リツキシマブ (n=99)
一般全身症状および投与部位の状態	
末梢浮腫	16%
臨床検査	
ヘモグロビン減少	6%

成人における維持療法（GPA/MPA 試験 2）

GPA/MPA 試験 2 において、重篤な活動性 GPA 及び MPA の成人患者 57 例が、寛解維持療法としてマブセラを投与された（5.1 参照）。

表 6　GPA/MPA 試験 2 において、マブセラを投与した成人患者の 5%以上において発現した薬物有害反応、及び対照群と比較して多く発現した薬物有害反応

器官別大分類 薬物有害反応 [1]	リツキシマブ (n=57)
感染症および寄生虫症	
気管支炎	14%
鼻炎	5%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
呼吸困難	9%
胃腸障害	
下痢	7%
一般全身症状および投与部位の状態	
発熱	9%
インフルエンザ様疾患	5%
末梢性浮腫	5%
傷害、中毒および処置合併症	
Infusion-related reactions[1]	12%
1　Infusion-related reactions の詳細は、「特定の薬物有害反応に関する情報」参照。	

全体的な安全性プロファイルは、GPA 及び MPA を含む自己免疫疾患に対して確立されているマブセラの安全性プロファイルと一致した。マブセラ群の 4%が中止に至る有害事象を発現した。マブセラ群の有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。マブセラ群で致死的な有害事象は認められなかった。

薬物有害反応と判断された主な事象は、infusion-related reaction 及び感染症であった。

長期観察（GPA/MPA 試験 3）

長期安全性観察試験において、GPA 及び MPA 患者 97 例が、医師の標準的診療及び判断に基づき、最長 4 年間マブセラによる治療を受けた（平均 8 回投与[範囲 1～28 回]）。全体

的な安全性プロファイルは、RA 及び GPA 及び MPA に対して確立されているマブセラの安全性プロファイルと一致しており、新規の薬物有害反応は認められなかった。

小児集団

重篤な活動性 GPA 又は MPA 患者 25 例においてオープンラベル、単群試験が実施された。全体の試験期間は、6 ヵ月の寛解導入期と最短 18 ヵ月の観察期間で、最長 4.5 年間で構成された。観察期間中、医師の裁量でマブセラが投与された（25 例中 17 例がマブセラの追加投与）。他の免疫抑制療法や併用治療の使用が許容された（5.1 参照）。

発現割合が 10%以上の有害事象が薬物有害反応とみなされた。薬物有害反応には、以下の事象が含まれた：感染症（寛解導入期に 17 例（68%）、試験期間全体に 23 例（92%））、infusion-related reaction（寛解導入期に 15 例（60%）、試験期間全体に 17 例（68%））、及び悪心（寛解導入期に 4 例（16%）、試験期間全体に 5 例（20%））。

全試験期間中、マブセラの安全性プロファイルは、寛解導入期に報告されたものと一致していた。

小児の GPA 又は MPA 患者におけるマブセラの安全性プロファイルは、成人の GPA 又は MPA を含む承認された自己免疫疾患の適応症における既知の安全性プロファイルと種類、特性、重症度が一致していた。

特定の薬物有害反応に関する情報

Infusion-related reaction

GPA/MPA 試験 1（成人患者に対する寛解導入療法の臨床試験）で、infusion-related reaction は、安全性解析対象集団において、投与 24 時間以内に発現した有害事象で医師が本薬投与に関連すると判断した有害事象と定義された。マブセラが投与された 99 例のうち、12 例（12%）に 1 件以上の infusion-related reaction が発現した。全ての infusion-related reaction は CTC grade の 1 又は 2 であった。発現頻度が高い infusion-related reaction はサイトカイン放出症候群、潮紅、咽頭刺激感、振戦であった。マブセラは、これらの事象の頻度及び重篤度を軽減する静注グルココルチコイドと併用して投与された。

GPA/MPA 試験 2（成人患者における維持療法の臨床試験）で、マブセラ群の患者の 7 例/57 例（12%）が少なくとも 1 件以上の infusion-related reaction を発現した。Infusion-related reaction の症状の発現割合は、初回投与中、又は初回投与後に最も高く（9%）、その後の投与時は低下した（<4%）。全ての infusion-related reaction の症状は軽度又は中等度であり、ほとんどの事象が器官別大分類は呼吸器、胸郭および縦隔障害、及び皮膚および皮下組織障害であった。

GPA 又は MPA の小児患者を対象とした臨床試験において、報告された infusion-related reaction は主に初回投与で認められ（8 例（32%））、その後、マブセラ投与の回数と時間経過と共に減少した（2 回目投与 20%、3 回目投与 12%、4 回目投与 8%）。寛解導入期に報告された最も一般的な infusion-related reaction の症状は、頭痛、発疹、鼻漏及び発熱（各症状 8%）であった。観察された infusion-related reaction の症状は、マブセラで治療された成人 GPA 又は MPA 患者で知られている症状と類似していた。infusion-related reaction の大半は grade 1 及び grade 2 であり、重篤ではない grade 3 の infusion-related reaction が 2 件認められ、grade 4 又は grade 5 の infusion-related reaction は報告されなかった。重篤な grade 2 の infusion-related reaction（治療により消失した全身性浮腫）が 1 例報告された（4.4 参照）。

感染症

GPA/MPA 試験 1 において、感染症の発現割合は、主要評価の 6 ヵ月時点で 100 患者・年あたり約 237（95% CI 197-285）であった。感染症の多くは、軽度から中等度であり、上気道感染症、帯状疱疹及び尿路感染症であった。重篤な感染症の発現割合は 100 患者・年あたり約 25 であった。マブセラ投与群で最も多く報告された重篤な感染症は肺炎であり、発現割合は 4%であった。

GPA/MPA 試験 2 において、マブセラ群の患者の 30 例/57 例（53%）が感染症を発現した。全 grade の感染症の発現割合は、両群間で同等であった。感染症の重症度は主に軽度又は中等度であった。マブセラ群の主な感染症は、上気道感染、胃腸炎、尿路感染、及び帯状疱疹であった。重篤な感染症の発現割合は、両群間で同等であった（約 12%）。マブセラ群における重篤な感染症のほとんどは軽度又は中等度の気管支炎であった。

小児の重篤な活動性の GPA 及び MPA 患者を対象とした臨床試験では、報告された感染の 91%は重篤ではなく、90%は軽度から中等度だった。

全期間で最も一般的だった感染症は次のとおりである：上気道感染症（URTI）（48%）、インフルエンザ（24%）、結膜炎（20%）、鼻咽頭炎（20%）、下気道感染症（16%）、副鼻腔炎（16%）、ウイルス性 URTI（16%）、耳の感染症（12%）、胃腸炎（12%）、咽頭炎（12%）、尿路感染症（12%）。重篤な感染は 7 例の患者（28%）で報告され、インフルエンザ（2 例の患者（8%））及び下気道感染（2 例の患者（8%））が最も頻繁に報告されたイベントとして含まれていた。

悪性腫瘍

GPA/MPA 試験 1 において、GMP 及び MPA に対してマブセラが投与された成人患者における悪性腫瘍の発現頻度は、治験が全て終了した時点（最終症例の追跡期間終了時）で 100 患者・年あたり 2.00 であった。標準化した発現頻度において、悪性腫瘍の発現は、以前報告された ANCA 関連血管炎患者の発現頻度と同様であった。

小児の臨床試験において、最大 54 ヵ月までの観察期間において悪性腫瘍は報告されていない。

心血管系有害反応

GPA/MPA 試験 1 において、心臓に関連する事象は、主要評価の 6 ヵ月時点で、100 患者・年あたり約 273（95% CI 149-470）であった。重篤な事象は 100 患者・年あたり 2.1（95% CI 3-15）であった。最も多く報告された事象は、頻脈（4%）及び心房細動（3%）であった（4.4 参照）。

神経系

自己免疫症状において、可逆性後頭葉白質脳症（PRES）又は可逆性後白質脳症症候群（RPLS）を発現した患者が報告されている。徴候及び症状は、視覚障害、頭痛、発作、精神状態の変化が含まれ、高血圧を伴うか否かは問わない。PRES 又は RPLS の診断は、脳の画像診断による確定診断が必要である。報告された患者では、PRES 又は RPLS のリスク因子と考えられている患者の基礎疾患、高血圧を認め、免疫抑制治療及び／又は化学療法が施行されていた。

B 型肝炎再活性化

製造販売後に、マブセラを投与した多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者において、少数の B 型肝炎再活性化が報告され、一部は致命的な転帰を伴うものであった。

低ガンマグロブリン血症

マブセラで治療を行った GPA 及び MPA の成人及び小児患者において、低ガンマグロブリン血症（IgA、IgG 及び IgM が正常値下限未満）を認めた。

GPA/MPA 試験 1 において、治療前の免疫グロブリン値が正常であった患者のうち、6 ヵ月時点で低ガンマグロブリン血症を認めた患者が、マブセラ投与群では、27%（IgA）、58%（IgG）及び 51%（IgM）であり、シクロホスファミド群では、25%（IgA）、50%（IgG）及び 46%（IgM）であった。感染症及び重度の感染症の割合は IgA、IgG 又は IgM 低値後でも増加しなかった。

GPA/MPA 試験 2 において、試験期間を通じて、2 群間で臨床的に有意義な差、又は全免疫グロブリン、IgG、IgM 又は IgA 量の減少は認められなかった。

小児の臨床試験では、試験期間中、25 例中 3 例（12%）に低ガンマグロブリン血症が報告され、18 例（72%）は遷延性（少なくとも 4 ヵ月間、Ig レベルが正常を下回っていると定義された）の IgG 低値（うち 15 例が IgM 低値延長）が認められた。3 例は静注免疫グロブリン（IV-IG）の治療を受けた。データが限られるため、遷延性の IgG 及び IgM の減少がこれらの患者で重篤な感染症のリスクを増加させるかどうかについては、結論づけることはできない。小児患者において、長期的な B 細胞枯渇が及ぼす影響は不明である。

好中球減少

GPA/MPA 試験 1 において、マブセラ投与群患者の 24%（1 回目コース）、及びシクロホスファミド群患者の 23%で、CTC grade 3 以上の好中球減少を発現した。好中球減少症は、マブセラ治療患者における重篤な感染症の増加と関連しなかった。

GPA/MPA 試験 2 において、全 grade の好中球減少の発現割合は、マブセラ治療患者で 0%、アザチオプリン治療患者で 5%であった。

皮膚及び皮下組織障害

致命的な転帰を伴う中毒性皮膚壊死融解症（Lyell's 症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群は、非常にまれに報告がある。

尋常性天疱瘡の経験

PV 試験 1（ML22196 試験）及び PV 試験 2（WA29330 試験）における安全性プロファイルの概要

尋常性天疱瘡患者に対する治療における、短期間、低用量のグルココルチコイドとの併用のマブセラの安全性プロファイルは、マブセラ群に 38 例の尋常性天疱瘡（PV）患者がランダム化された、尋常性天疱瘡に対する第 III 相、ランダム化、比較、多施設共同、オープンラベル試験で検討された（PV 試験 1）。マブセラ群にランダム化された患者は、初回投与は Day 1 に 1000 mg 静注され、2 回目の投与は Day 15 に 1000 mg 静注された。維持投与は、12 ヵ月及び 18 ヵ月の時点で 500 mg 静注された。再発時は、1000 mg 静注された（5.1 参照）。

経口コルチコステロイドを必要とする中等度から重度の PV 患者に対するマブセラの有効性及び安全性をミコフェノール酸　モフェチルと比較するランダム化、二重盲検、ダブル

ダミー、実薬対象多施設共同試験である PV 試験 2 において、67 例の PV 患者がマブセラを投与され（初回投与は Day 1 に 1000 mg 静注、2 回目の投与は Day 15 に 1000 mg 静注、その後 24 週、26 週時点で繰り返す）、52 週まで観察された（5.1 参照）。

PV 患者に対するマブセラの安全性プロファイルは、承認されている他の自己免疫疾患で確立された安全性プロファイルと一致した。

PV 試験 1 及び PV 試験 2 の有害反応の一覧

PV 試験 1 及び PV 試験 2 における有害反応を表 7 に示した。PV 試験 1 において、薬物有害反応は、マブセラを投与された PV 患者での発現割合が≧5%であり、24 ヵ月時点までで、マブセラ治療群と標準用量プレドニゾン群の間で発現割合の差が≧2%であった有害事象と定義された。PV 試験 1 において、薬物有害反応により中止となった患者はいなかった。PV 試験 2 において、薬物有害反応は、マブセラ群で発現割合が≧5%であり、関連があると評価された有害事象と定義された。

表 7　PV 試験 1（24 ヵ月時点まで）及び PV 試験 2（52 週時点まで）において、マブセラを投与された尋常性天疱瘡患者に認められた薬物有害反応

器官別大分類	非常に一般的	一般的
感染症および寄生虫症	上気道感染	ヘルペスウイルス感染 帯状疱疹 口腔ヘルペス 結膜炎 上咽頭炎 口腔カンジダ症 尿路感染
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		皮膚乳頭腫
精神障害	持続性抑うつ障害	大うつ病 易刺激性
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
心臓障害		頻脈
胃腸障害		上腹部痛
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	そう痒症 蕁麻疹 皮膚障害
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛 関節痛 背部痛
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労 無力症 発熱

表 7　PV 試験 1（24 ヵ月時点まで）及び PV 試験 2（52 週時点まで）において、マブセラを投与された尋常性天疱瘡患者に認められた薬物有害反応（続き）

器官別大分類	非常に一般的	一般的
傷害、中毒および処置合併症	Infusion-related reactions*	

* PV 試験 1 の infusion-related reaction は、各投与の次の規定 visit で収集された症状で、投与日又は投与翌日に発現した有害事象を含めた。PV 試験 1 での主な infusion-related reaction の症状（基本語）は、頭痛、悪寒、高血圧、悪心、無力症及び疼痛を含む。

PV 試験 2 での主な infusion-related reaction の症状（基本語）は、呼吸困難、紅斑、多汗症、潮紅/ほてり、低血圧、及び発疹/そう痒性皮疹であった。

特定の薬物有害反応に関する情報

Infusion-related reaction

PV 試験 1 において、infusion-related reaction は多く（58%）認められた。ほぼ全ての infusion-related reaction の重症度は軽度又は中等度であった。投与回毎の infusion-related reaction 発現割合は、1 回目が 29%（11 例）2 回目が 40%（15 例）、3 回目が 13%（5 例）、4 回目が 10%（4 例）であった。Infusion-related reaction により治療を中止した患者はいなかった。Infusion-related reaction の症状は、RA 及び GPA/MPA 患者で認められた種類、重症度と同等であった。

PV 試験 2 において、infusion-related reaction は主に初回投与時に発現し、infusion-related reaction の発現割合はその後の投与時は減少した：初回、2 回目、3 回目、4 回目の投与時の infusion-related reaction 発現割合は、それぞれ 17.9%、4.5%、3%、3%であった。少なくとも 1 回の infusion-related reaction を認めた 15 例中 11 例で、infusion-related reaction は grade 1 又は grade 2 であった。15 例中 4 例において、grade 3 以上の infusion-related reaction が認められ、マブセラ治療が中断された ; 4 例中 3 例は重篤な（生命を脅かす）infusion-related reaction を経験した。重篤な infusion-related reaction は初回（2 例）又は 2 回目（1 例）の投与時に発現し、対症療法により回復した。

感染症

PV 試験 1 において、標準用量プレドニゾン群の 15 例（42%）と比較して、マブセラ投与群の 14 例（37%）で治療関連感染症が認められた。マブセラ群で認められた主な感染症は、単純ヘルペス及び帯状疱疹、気管支炎、尿路感染、真菌感染及び結膜炎であった。マブセラ群の 3 例（8%）に合計 5 件（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、感染性血栓症、椎間板炎、肺感染、ブドウ球菌性敗血症）及び標準用量プレドニゾン群の 1 例（3%）に 1 件（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）の重篤な感染症が認められた。

PV 試験 2 において、マブセラ群の 42 例（62.7%）で感染症が認められた。マブセラ群の主な感染症は、上気道感染、上咽頭炎、口腔カンジダ症、及び尿路感染であった。マブセラ群の 6 例（9%）で重篤な感染症が認められた。

臨床検査値異常

PV 試験 2 のマブセラ群において、末梢血中 T 細胞の減少に伴うリンパ球数の一時的な減少が認められ、また、リンの一時的な減少も投与後に頻繁に認められた。これらは、静注メチルプレドニゾロンの前投与によるものと考えられた。

PV 試験 2 において、IgG 及び IgM の減少が多く認められたが、IgG 及び IgM の減少により重篤な感染症のリスクが増加する証拠は得られていなかった。

有害反応が疑われる場合の報告

製造販売後の医薬品に有害反応が疑われる場合の報告は重要である。この報告により、医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的な追跡が可能となる。医学専門家は、有害反応の疑いがある報告を確認できる（Appendix V を参照）。

4.9　過量投与

ヒトを対象とした臨床試験において、マブセラ静脈注射剤の承認投与量より高用量で投与された事例は限られている。マブセラを静脈内投与した場合の最高用量は、CLL 患者に対して投与された 5000 mg（2250 mg/m^2）である。安全性に関する徴候は確認されなかった。

過量投与が行われた患者では、直ちに投与を中止し、注意深く観察を行うこと。

製造販売後調査において、5 例に対しマブセラの過量投与が行われたことが報告されている。そのうち 3 例については有害事象の報告はなかった。2 件の有害事象の報告があり、その内容はリツキシマブ 1.8 g 投与例でのインフルエンザ様症状とリツキシマブ 2 g 投与例の致死的な呼吸器不全であった。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬物療法群：抗悪性腫瘍剤、モノクローナル抗体、ATC code: L01X C02

CD20 抗原は、pre-B 細胞及び成熟 B 細胞に発現する、非糖付加型リンタンパク質の膜貫通抗原であり、リツキシマブは CD20 抗原に特異的に結合する。この抗原は全 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の 95%超に発現している。

CD20 抗原は、正常 B 細胞及び腫瘍 B 細胞の両方に発現するが、造血幹細胞、pro-B 細胞、正常形質細胞又は他の正常組織では発現していない。この抗原は、抗体結合により細胞内に内在化することなく、細胞表面から離脱することもない。また、CD20 抗原が遊離型抗原のように血流中を循環することもないので、CD20 抗原が抗体結合と競合することはない。

リツキシマブの Fab ドメインは B 細胞表面の CD20 抗原に結合し、Fc ドメインは B 細胞溶解を介在する免疫エフェクターを誘導する。エフェクター介在細胞融解の推定作用機序は、C1q 結合による補体依存性細胞傷害作用（CDC）、及び顆粒球、マクロファージ及び NK 細胞表面上の 1 つ以上の Fcγ 受容体が関与する抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）である。B 細胞表面上の CD20 抗原にリツキシマブが結合することで、アポトーシスによる細胞死が誘導されることが確認されている。

末梢 B 細胞数は、初回マブセラ投与後に正常値を下回る。血液腫瘍治療の患者において、B 細胞は治療後 6 ヵ月以内に回復しはじめ、通常、治療終了後 12 ヵ月以内に正常値に回復

するが、一部の患者では、回復に長期間を要する（回復期間中央値が、寛解導入療法後 23 ヵ月）。関節リウマチ患者では、マブセラ 1000 mg を 14 日間間隔で 2 回投与した場合、速やかな末梢血 B 細胞枯渇が認められた。マブセラ単剤治療又はメトトレキサートとの併用の如何にかかわらず、末梢血 B 細胞数の回復は、24 週目からはじまり、多くの患者で 40 週目までに B 細胞の再構成が確認された。一部の少数の患者で、マブセラの最終投与後、末梢血 B 細胞の枯渇が 2 年以上継続した。GPA 及び MPA 患者において、リツキシマブ 375 mg/m^2 を週 1 回、2 回投与後に、末梢血 B 細胞が 10 細胞/μL 未満に減少し、その状態はほとんどの患者で 6 ヵ月間持続した。多くの患者（81%）で B 細胞の回復の徴候（10 細胞/μL 超）が 12 ヵ月目までに認められ、18 ヵ月までに 87%の患者で回復を認めた。

非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病に関する臨床経験

ろ胞性リンパ腫

単剤投与

初回治療、週 1 回、4 回投与

ピボタル試験において、再発又は化学療法抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者 166 例に対し、マブセラ 375 mg/m^2 静脈内投与を週 1 回、4 週間投与した。Intent-to-treat（ITT）集団を対象とした全奏効率（ORR）は 48%（95%CI 41%-56%）、完全奏効（CR）率が 6%、部分奏効（PR）率が 42%であった。事前に規定した奏効例の無増悪期間（TTP）中央値は 13.0 ヵ月であった。サブグループ解析において、ORR は、IWF 組織学分類の A よりも、B、C 又は D で高く（58% vs. 12%）、病変が 5 cm 未満の患者が 7 cm を超える患者より高く（53% vs. 38%）、化学療法感受性がある再発例が、化学療法抵抗性（奏効期間 3 ヵ月未満）の患者と比較し高かった（50% vs. 22%）。先行治療として自家骨髄移植（ABMT）を行った患者の ORR は 78%で、ABMT を行っていない患者の 43%より高かった。その他の因子として年齢、性別、リンパ腫の grade、初回診断、かさばり病変の有無、LDH 値が正常又は高値、節外病変の存在について検討したが（Fisher's exact 検定）、マブセラ治療の効果に有意な影響は認められなかった。なお、骨髄浸潤と奏効率の間に統計学的に有意な関連性が認められた。骨髄浸潤を有する患者の奏効率は 40%であったが、骨髄浸潤がない患者の奏効率は 59%であった（p=0.0186）。この結果は、組織型、登録時 bcl-2 陽性、最終化学療法に抵抗性及びかさばり病変を予後因子と同定した logistic regression 分析で支持されなかった。

初回治療、週 1 回、8 回投与

多施設共同シングルアーム試験において、再発又は化学療法抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者 37 例に対し、マブセラ 375 mg/m^2 静脈内投与を週 1 回、8 回投与した。ORR は 57%（95%信頼区間（CI）41%-73%; CR 14%、PR 43%）であり、事前に規定した奏効例の TTP 中央値は 19.4 ヵ月（範囲 5.3～38.9 ヵ月）であった。

初回治療、かさばり病変、週 1 回、4 回投与

3 件の臨床試験のプールデータより、再発又は化学療法抵抗性のかさばり病変（1 つの病変が 10 cm 以上）を有する低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者 39 例に対して、マブセラ 375 mg/m^2 静脈内投与を週 1 回、4 回投与した。ORR は 36%（95%CI 21%-51%; CR 3%、PR 33%）であり、奏効例の TTP 中央値は 9.6 ヵ月（範囲 4.5～26.8 ヵ月）であった。

再投与、週 1 回、4 回投与

多施設共同シングルアーム試験において、再発又は化学療法抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性 NHL 患者で、先行マブセラ治療により目的とする臨床効果が得られた患者 58 例

に対し、マブセラ 375 mg/m^2 静脈内投与を週 1 回、4 回投与した。3 例で、登録前にマブセラ治療を 2 コース行っており、本試験で 3 コース目の治療を行った。2 例において、本試験中マブセラ治療を 2 コース行った。合計 60 回のマブセラ再治療が行われ、ORR は 38% (95% CI 26%–51%; CR 10%、PR 28%)、事前に設定した奏効例の TTP 中央値は 17.8 ヵ月（範囲 5.4～26.6 ヵ月）であった。TTP については、本試験治療前の TTP（12.4 ヵ月）と比較し延長された。

初回治療、化学療法との併用療法

オープンラベル、ランダム化試験において、未治療のろ胞性患者 322 例を、CVP 療法（シクロホスファミド 750 mg/m^2 及びビンクリスチン 1.4 mg/m^2（最大 2 mg）を 1 日目に投与、プレドニゾロン 40 mg/m^2/日を 1 日目から 5 日目に投与）を 3 週間毎に 8 サイクル繰り返す群（CVP 療法群）と、CVP 療法にマブセラ 375 mg/m^2 を併用する群（R-CVP 療法群）にランダム化割付した。マブセラは、各治療サイクルの初日に投与した。321 例に対して治療が行われ（R-CVP 療法 162 例、CVP 療法 159 例）、有効性の評価が行われた。追跡期間中央値は 53 ヵ月であった。R-CVP 療法は、CVP 療法と比較し主要評価項目で有意な改善を示し、治療成功期間（time to treatment failure）は、それぞれ 27 ヵ月と 6.6 ヵ月であった（$p < 0.0001$、log-rank 検定）。奏効（CR、CRu 及び PR）を示した患者の割合は CVP 療法群（57.2%）と比較し、R-CVP 療法群（80.9%）で有意に高かった（$p < 0.0001$、χ^2 検定）。また、R-CVP 療法は、無増悪又は死亡までの期間（time to disease progression or death）を、CVP 療法と比較し有意に延長した（33.6 ヵ月 vs. 14.7 ヵ月、$p < 0.0001$、log-rank 検定）。奏効期間中央値は R-CVP 療法群が 37.7 ヵ月、CVP 療法群が 13.5 ヵ月であった（$p < 0.0001$、log-rank 検定）。

全生存期間に関わる両群間の差について、臨床的に有意な差が認められ（$p = 0.029$、施設による層別 log-rank 検定）、追跡期間 53 ヵ月時点の生存率は、R-CVP 療法では 80.9%、CVP 療法では 71.1%であった。

CVP 療法以外の化学療法（CHOP 療法、MCP 療法、CHVP 療法/インターフェロン α）とマブセラの併用療法に関する他の 3 件のランダム化試験結果においても、奏効率、生存期間パラメータ、全生存期間に有意な改善が認められた。4 件の試験の主要な結果を表 8 に要約する。

表 8　ろ胞性リンパ腫に対するマブセラと化学療法との併用療法の有用性を評価した 4 件の臨床第 III 相試験の主な成績の要約

試験	治療、例数	追跡期間中央値（月）	全奏効率（%）	完全奏効率（%）	TTF/PFS/ EFS 中央値（月）	全生存率（%）
M39021	CVP 療法、159 例 R-CVP 療法、162 例	53	57 81	10 41	TTP 中央値: 14.7 33.6 p < 0.0001	53 ヵ月時点 71.1 80.9 p=0.029
GLSG'00	CHOP 療法、205 例 R-CHOP 療法、223 例	18	90 96	17 20	TTF 中央値: 2.6 年 未到達 p < 0.001	18 ヵ月時点 90 95 p = 0.016
OSHO-39	MCP 療法、96 例 R-MCP 療法、105 例	47	75 92	25 50	PFS 中央値: 28.8 未到達 p < 0.0001	48 ヵ月時点 74 87 p = 0.0096
FL2000	CHVP-IFN、183 例 R-CHVP- IFN、175 例	42	85 94	49 76	EFS 中央値: 36 未到達 p < 0.0001	42 ヵ月時点 84 91 p = 0.029

EFS-無イベント生存期間。
TTP-無増悪又は死亡までの期間。
PFS-無増悪生存期間。
TTF-治療成功期間。
生存率-解析時点の生存率。

維持療法

未治療ろ胞性リンパ腫

前方視的、オープンラベル、国際多施設共同、第 III 相臨床試験が実施され、未治療進行性ろ胞性リンパ腫患者 1193 例に対し、寛解導入療法として、医師の選択により R-CHOP 療法（n=881）、R-CVP 療法（n=268）、R-FCM 療法（n=44）が施行された。寛解導入療法で効果が得られた 1078 例のうち、1018 例がマブセラ維持療法群（n=505）と無治療観察群（n=513）にランダム化割付された。登録時の患者背景及び疾患の状態について、両群間で偏りはなかった。マブセラ維持療法として、マブセラ単剤（375 mg/m^2）を 2 ヵ月毎に増悪を認めるまで、又は 2 年間投与した。

事前に規定された主要解析がランダム化割付からの追跡期間中央値 25 ヵ月後に行われ、未治療ろ胞性リンパ腫患者において、無治療観察と比較しマブセラ維持療法は、主要評価項目である担当医評価に基づく無増悪生存期間（PFS）を、臨床的及び統計学的に有意に改善した（表 9）。

マブセラ維持療法による有意な改善は、副次的評価項目である無イベント生存期間（EFS）、新たなリンパ腫治療開始までの期間（TNLT）、新たな化学療法開始までの期間（TNCT）、全

奏効率（ORR）においても主要な解析で確認された（表 9）。本試験における患者の長期観察（観察期間中央値 9 年）のデータは、PFS、EFS、TNLT 及び TNCT におけるマブセラ維持療法の長期的な効果を裏付けた。

表 9　マブセラ維持療法と無治療観察のプロトコルで規定された主要解析及び観察期間中央値 9 年時点（最終解析）の有効性の概要

	主要解析（FU 中央値 25 ヵ月）		**最終解析（FU 中央値 9.0 年）**	
	無治療観察 N=513	**マブセラ N=505**	**無治療観察 N=513**	**マブセラ N=505**
主要評価項目				
PFS (中央値)	NR	NR	4.06 年	10.49 年
Log-rank 検定による p 値	< 0.0001		< 0.0001	
ハザード比（95% CI） リスク低下	0.50（0.39, 0.64） 50%		0.61（0.52, 0.73） 39%	
副次的評価項目				
OS (中央値)	NR	NR	NR	NR
Log-rank 検定による p 値	0.7246		0.7948	
ハザード比（95% CI） リスク低下	0.89（0.45, 1.74） 11%		1.04（0.77, 1.40） -6%	
EFS (中央値)	38 ヵ月	NR	4.04 年	9.25 年
Log-rank 検定による p 値	< 0.0001		< 0.0001	
ハザード比（95% CI） リスク低下	0.54（0.43, 0.69） 46%		0.64（0.54, 0.76） 36%	
TNLT (中央値)	NR	NR	6.11 年	NR
Log-rank 検定による p 値	0.0003		< 0.0001	
ハザード比（95% CI） リスク低下	0.61（0.46, 0.80） 39%		0.66（0.55, 0.78） 34%	
TNCT (中央値)	NR	NR	9.32 年	NR
Log-rank 検定による p 値	0.0011		0.0004	
ハザード比（95% CI） リスク低下	0.60（0.44, 0.82） 40%		0.71（0.59, 0.86） 39%	
全奏効率*	55%	74%	61%	79%
χ^2 検定による p 値	< 0.0001		< 0.0001	
オッズ比（95% CI）	2.33（1.73, 3.15）		2.43（1.84, 3.22）	
完全奏効率（CR/CRu）*	48%	67%	53%	67%
χ^2 検定による p 値	< 0.0001		< 0.0001	
オッズ比（95% CI）	2.21（1.65, 2.94）		2.34（1.80, 3.03）	

*維持療法又は無治療観察終了時点; 最終解析の結果は、観察期間中央値 73 ヵ月の結果に基づく。
FU: 観察期間; NR: 臨床上の打ち切り時点で未到達; TNCT: 新たな化学療法開始までの期間; TNLT: 新たな抗リンパ腫治療開始までの期間。

マブセラ維持療法は、事前に設定したサブグループ（性別（男性、女性）、年齢（60 歳未満、60 歳以上）、FLIPI（1 以下、2 又は 3 以上）、寛解導入療法（R-CHOP 療法、R-CVP 療法又は R-FCM 療法））について検討を行い、寛解導入療法の効果（CR、CRu 又は PR）にかかわらず、全てにおいて一貫した有用性を示した。維持療法の有用性に関する探索的解析を

行ったところ、患者数が少数ではあるが、高齢患者（70 歳超）において効果が低下する傾向を認めた。

再発又は難治性のろ胞性リンパ腫

前方視的、オープンラベル、国際多施設共同、第 III 相臨床試験が実施され、再発又は難治性ろ胞性リンパ腫患者 465 例が、第 1 段階として CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン、n=231）又はマブセラと CHOP 療法の併用療法（R-CHOP 療法、n=234）にランダム化割付された。登録時の患者背景及び疾患の状態について、両群間で偏りはなかった。寛解導入療法後に完全奏効又は部分奏効が得られた 334 例について、第 2 段階として、マブセラ維持療法（n=167）と無治療観察（n=167）にランダム化割付した。マブセラ維持療法として、マブセラ単剤（375 mg/m^2）を 3 ヵ月毎に増悪を認めるまで、又は 2 年間投与した。

2 つの試験段階でランダム化割付された全ての患者を対象として最終有効性評価が行われた。寛解導入療法にランダム化割付された患者の追跡期間中央値 31 ヵ月後において、R-CHOP 療法は CHOP 療法と比較し、再発/難治性ろ胞性リンパ腫患者の転帰を有意に改善した（表 10）。

表 10　寛解導入療法：CHOP 療法と R-CHOP 療法の有効性の概要（追跡期間中央値 31 ヵ月）

	CHOP 療法	**R-CHOP 療法**	**p 値**	**リスク低下 1)**
主要評価項目				
ORR 2)	74%	87%	0.0003	NA
CR 2)	16%	29%	0.0005	NA
PR 2)	58%	58%	0.9449	NA

1) ハザード比により算出。
2) 担当医による最終抗腫瘍効果判定。奏効に関する主要な統計学的解析は、CR vs. PR vs. 非奏効例の傾向検定 ($p < 0.0001$)。
略語：NA: 該当なし; ORR: 全奏効率; CR: 完全奏効; PR: 部分奏効。

維持療法段階にランダム化割付された患者の追跡期間中央値は、維持療法期間のランダム化割付から 28 ヵ月であった。マブセラ維持療法と無治療観察を比較した場合、マブセラ維持療法において主要評価項目である PFS（維持療法期間のランダム化割付から再発、増悪又は死亡までの期間）を、臨床的及び統計学的に有意に改善した（$p < 0.0001$、log-rank 検定）。マブセラ維持療法群の PFS 中央値は 42.2 ヵ月であり、無治療観察群の PFS 中央値は 14.3 ヵ月であった。Cox 回帰分析による解析で、マブセラ維持療法は、無治療観察と比較し、増悪又は死亡のリスクを 61%低下させた（95% CI; 45%-72%）。Kaplan-Meier 法により推定した 12 ヵ月時点の無増悪率は、マブセラ維持療法群が 78%であり、無治療観察群が 57%であった。全生存期間に関する解析では、無治療観察と比較し、マブセラ維持療法で有意な改善が確認された（$p = 0.0039$、log-rank 検定）。マブセラ維持療法は、死亡のリスクを 56%（95% CI; 22%-75%）低下させた。

表 11　維持療法期間：マブセラ維持療法と無治療観察の有効性の概要
（追跡期間中央値 28 ヵ月）

有効性評価項目	イベントまでの期間中央値に関する Kaplan-Meier 推定（月）			リスク低下
	無治療観察 (N = 167)	マブセラ (N = 167)	Log-rank 検定 p 値	
無増悪生存期間（PFS）	14.3	42.2	<0.0001	61%
全生存期間	NR	NR	0.0039	56%
新たなリンパ腫治療開始までの期間	20.1	38.8	<0.0001	50%
無病生存期間 [a]	16.5	53.7	0.0003	67%
サブグループ解析				
PFS				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
CR	14.3	52.8	0.0008	64%
PR	14.3	37.8	<0.0001	54%
OS				
CHOP	NR	NR	0.0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56%

NR: 未到達; a: CR 例のみ。

マブセラ維持療法の有用性は、寛解導入療法（CHOP 療法又は R-CHOP 療法）や寛解導入療法での効果（CR 又は PR）にかかわらず、解析を行った全てのサブグループで確認された（表 11）。マブセラ維持療法は、R-CHOP 療法で効果が得られた患者と同様に（PFS 中央値 51.9 ヵ月 vs. 22.1 ヵ月、p＝0.0071）、CHOP 療法で効果が得られた患者の PFS も有意に延長した（PFS 中央値 37.5 ヵ月 vs. 11.6 ヵ月、p < 0.0001）。サブグループの患者数は少数だが、マブセラ維持療法は、CHOP 療法及び R-CHOP 療法で効果が得られた患者において全生存期間を有意に延長した。なお、この結果を確認するため、長期間の観察が必要である。

成人のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

ランダム化オープンラベル試験において、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の未治療高齢患者（60 歳～80 歳）399 例に対し、標準的 CHOP 化学療法（シクロホスファミド 750 mg/m^2、ドキソルビシン 50 mg/m^2 及びビンクリスチン 1.4 mg/m^2（最大 2 mg）を 1 日目に投与、プレドニゾン 40 mg/m^2/日を 1 日目から 5 日目まで投与）を 3 週間毎に 8 サイクル繰り返す治療と、CHOP 療法とマブセラ 375 mg/m^2 の併用療法を行った。マブセラは各治療サイクルの 1 日目に投与した。

有効性の最終解析は、ランダム化割付された全ての患者（CHOP 療法 197 例、R-CHOP 療法 202 例）を対象として実施し、追跡期間中央値は約 31 ヵ月であった。登録時の患者背景及び疾患の状態について、両群間で偏りはなかった。最終解析では、R-CHOP 療法が無イベント生存期間（主要評価項目；イベントは、死亡、リンパ腫の再発又は再燃、新たなリンパ腫治療の開始）を臨床的及び統計学的に有意に改善することが確認された（p = 0.0001）。Kaplan-Meier 法による無イベント生存期間中央値の推定では、R-CHOP 療法群が 35 ヵ月、

CHOP 療法群が 13 ヵ月であり、リスク低下は 41%であった。24 ヵ月時点で、R-CHOP 療法群の推定全生存率は 68.2%、CHOP 療法は 57.4%であった。追跡期間中央値 60 ヵ月時点の全生存期間の解析で、CHOP 療法と比較し、R-CHOP 療法での有用性が確認され（p＝0.0071）、リスク低下は 32%であった。

副次的評価項目に関する解析（奏効率、無増悪生存期間、無病生存期間、奏効期間）について、CHOP 療法と比較し、R-CHOP 療法の治療効果が検証された。8 サイクル終了後の完全奏効率は、R-CHOP 療法群が 76.2%、CHOP 療法群が 62.4%であった（p = 0.0028）。増悪のリスクは 46%低下し、再発リスクは 51%低下した。

全てのサブグループ（性別、年齢、年齢調整 IPI、Ann Arbor による臨床病期、ECOG、β2 マイクログロブリン、LDH、アルブミン、B 症状、かさばり病変、節外病変、骨髄浸潤）において、R-CHOP 療法と CHOP 療法を比較した場合の無イベント生存期間及び全生存期間のリスク比は、0.83 未満及び 0.95 未満であった。R-CHOP 療法は、年齢調整 IPI による高リスク患者と低リスク患者のいずれにおいても転帰を改善した。

臨床検査所見

ヒト抗マウス抗体（HAMA）を評価した 67 例で、陽性例はなかった。抗薬物抗体（ADA）を評価した 356 例では、1.1%（4 例）が陽性であった。

慢性リンパ性白血病

2 件のオープンラベルランダム化試験において、未治療 CLL 患者 817 例と再発又は難治性 CLL 患者 552 例が FC 療法（フルダラビン 25 mg/m^2、シクロホスファミド 250 mg/m^2 を 1 日目から 3 日目まで投与）を 4 週間毎に 6 サイクル繰り返す群と FC 療法とマブセラを併用する群（R-FC 療法）にランダム化割付された。マブセラは、第 1 サイクルは化学療法開始 1 日前に 375 mg/m^2 を投与し、その後のサイクルは 500 mg/m^2 を各サイクルの 1 日目に投与した。過去にモノクローナル抗体による治療を受けた患者、フルダラビン又はヌクレオシドアナログに難治性を示す患者（6 ヵ月以内に部分奏効を得られない患者）は、本試験の再発又は難治性 CLL の対象から除外した。未治療 CLL 患者の 810 例（R-FC 療法 403 例、FC 療法 407 例）（表 12a 及び表 12b）と再発又は難治性の 552 例（R-FC 療法 276 例、FC 療法 276 例）（表 13）を対象に有効性の評価が行われた。

未治療例を対象とした試験において、追跡期間中央値 48.1 ヵ月後の R-FC 群の PFS 中央値は 55 ヵ月、FC 療法群の PFS は 33 ヵ月であった（p＜0.0001、log-rank 検定）。全生存期間に関する解析では、FC 療法群と比較し、R-FC 療法群で有意な改善が認められた（p=0.0319、log-rank 検定）（表 12a）。PFS に関わる有用性は、登録時の疾患リスクで分類したサブグループのほとんどにおいて、一貫して認められた（例　Binet 分類 A～C 等）（表 12b）。

表 12a　慢性リンパ性白血病の初回治療
マブセラと FC 療法の併用療法と FC 療法の有効性の概要 - 追跡期間中央値 48.1 ヵ月

有効性評価項目	イベントまでの期間中央値に関する Kaplan-Meier 推定（月）			リスク低下
	FC 療法 (N = 409)	R-FC 療法 (N = 408)	Log-rank 検定 p 値	
無増悪生存期間（PFS）	32.8	55.3	<0.0001	45%
全生存期間	NR	NR	0.0319	27%
無イベント生存期間	31.3	51.8	<0.0001	44%
奏効率（CR、nPR、又は PR）	72.6%	85.8%	<0.0001	n.a.
CR 率	16.9%	36.0%	<0.0001	n.a.
奏効期間*	36.2	57.3	<0.0001	44%
無病生存期間（DFS）**	48.9	60.3	0.0520	31%
新たな治療までの期間	47.2	69.7	<0.0001	42%

奏効率及び CR 率は χ^2 検定で解析した。NR: 未到達; n.a.: 該当なし。
*: CR 例、 nPR 例、 PR 例のみ。
**: CR 例のみ。

表 12b　慢性リンパ性白血病の初回治療
Binet 分類（ITT）による無増悪生存期間のハザード比 - 追跡期間中央値 48.1 ヵ月

無増悪生存期間（PFS）	患者数		ハザード比 (95% CI)	p 値 (Wald 検定、未調整)
	FC 療法	R-FC 療法		
Binet stage A	22	18	0.39 (0.15; 0.98)	0.0442
Binet stage B	259	263	0.52 (0.41; 0.66)	<0.0001
Binet stage C	126	126	0.68 (0.49; 0.95)	0.0224

CI：信頼区間。

再発又は難治性 CLL 患者に対する試験において、無増悪生存期間中央値（主要評価項目）は R-FC 療法群で 30.6 ヵ月、FC 療法群で 20.6 ヵ月であった（p=0.0002、log-rank 検定）。PFS における有用性は、登録時の疾患リスクで分類したサブグループのほとんどにおいて認められた。全生存期間については、FC 群と比較した場合、R-FC 群において、有意差は認められなかったものの、わずかな改善が報告された。

表 13　再発又は難治性慢性リンパ性白血病の治療
マブセラと FC 療法の併用療法と FC 療法の有効性の概要（追跡期間中央値 25.3 ヵ月）

有効性評価項目	イベントまでの期間中央値に関する Kaplan-Meier 推定（月）			リスク低下
	FC 療法 (N = 276)	R-FC 療法 (N = 276)	Log-rank 検定 p 値	
無増悪生存期間（PFS）	20.6	30.6	0.0002	35%
全生存期間	51.9	NR	0.2874	17%
無イベント生存期間	19.3	28.7	0.0002	36%
奏効率（CR、nPR、又は PR）	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
CR 率	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
奏効期間*	27.6	39.6	0.0252	31%
無病生存期間（DFS）**	42.2	39.6	0.8842	-6%
新たな CLL 治療開始までの期間	34.2	NR	0.0024	35%

奏効率及び CR 率は χ^2 検定で解析した。 NR: 未到達; n.a.: 該当なし。
*: CR 例、nPR 例、PR 例のみ。
**: CR 例のみ。

未治療 CLL 患者及び／又は再発又は難治性 CLL 患者を対象とした、他の化学療法（CHOP 療法、FCM 療法、PC 療法、PCM 療法、ベンダムスチン及びクラドリビン）とマブセラの併用療法を検討した試験成績でも、若干毒性が高いものの（特に骨髄毒性）、PFS 率における有用性とともに高い全奏効率が確認されている。これらの試験結果は、マブセラがいずれの化学療法とも併用して使用できることを支持している。マブセラ治療歴がある約 180 例のデータにおいて、臨床的有用性（CR を含む）が認められており、マブセラ再治療を支持している。

小児患者

Lymphoma Malin B（LMB）化学療法（コルチコステロイド、ビンクリスチン、シクロホスファミド、高用量メトトレキサート、シタラビン、ドキソルビシン、エトポシド及び 3 剤[メトトレキサート/シタラビン/コルチコステロイド]髄腔内療法）の単独又はマブセラとの併用療法の多施設共同、オープンラベル、ランダム化試験は、未治療の進行性 CD20 陽性 DLBCL / BL / BAL / BLL の小児患者で実施された。進行性の定義は、LDH レベルの上昇（「B-high」）、[LDH >成人の正常値の上限の 2 倍（> Nx2）]を伴う病期 III、あるいは病期 IV 又は BAL とした。患者は、LMB 化学療法群と、LMB 化学療法に併用してマブセラを 375 mg/m^2 BSA の用量で 6 回静注投与する併用療法群にランダム化された（2 つの導入コースのそれぞれに 2 回、2 つの地固めコースのそれぞれに 1 回）。合計 328 例のランダム化された患者が有効性解析に含まれ、そのうち 3 歳未満の 1 例の患者が LMB 化学療法と併用でマブセラを投与された。

2 つの治療群である LMB（LMB 化学療法）と R-LMB（マブセラと LMB 化学療法の併用療法）は、ベースラインの患者背景は同等であった。LMB 群と R-LMB 群の年齢の中央値はそれぞれ 7 歳と 8 歳であった。約半数の症例はグループ B（LMB 群で 50.6%、R-LMB 群で 49.4%）、両群でグループ C1 が 39.6%、グループ C3 が LMB 群と R-LMB 群でそれぞれ 9.8%と 11.0%であった。Murphy の病期分類に基づくと、ほとんどの患者は、BL 病期 III（LMB 群で 45.7%、R-LMB 群で 43.3%）又は BAL、CNS 陰性（LMB 群で 21.3%、R-LMB 群で 24.4%）であった。患者の半数未満（両群とも 45.1%）が骨髄障害を有しており、ほとんどの患者

（LMB 群の 72.6%、R-LMB 群の 73.2%）には CNS 障害がなかった。主要な有効性評価項目は EFS であり、イベントは、疾患の増悪、再発、二次性悪性腫瘍、死亡、又は 2 回目の CYVE コース後の残渣中の生細胞検出により証明される無反応のうち、最も早く発生したものと定義した。副次的な有効性評価項目は OS と CR（complete remission）とした。

事前に設定した追跡期間中央値約 1 年時点の中間解析で、主要評価項目である EFS が評価され、1 年の推定値が R-LMB 群の 94.2%（95%CI、88.5%-97.2%）に対し、LMB 群が 81.5%（95%CI、73.0%-87.8%）であり、調整された Cox HR 0.33（95%CI、0.14 - 0.79）であり、臨床的改善が認められた。この結果に基づく IDMC（独立したデータ監視委員会）の推奨により、ランダム化は中止され、LMB 群の患者はマブセラを受けるためにクロスオーバーすることが許容された。

主要な有効性解析は追跡期間中央値 3.1 年におけるランダム化された 328 例を対象とした。その結果を表 14 に示す。

表 14　要な有効性の結果の概要（ITT）

解析	**LMB (N = 164)**	**R-LMB (N=164)**
EFS	28 events	10 events
	片側log-rank検定 p値 0.0006	
	調整されたCox HR 0.32 (90% CI: 0.17, 0.58)	
3-year EFS rates	82.3% (95% CI: 75.7%, 87.5%)	93.9% (95% CI: 89.1%, 96.7%)
OS	20 deaths	8 deaths
	片側log-rank検定 p値 0.0061	
	調整されたCox HR 0.36 (95% CI: 0.16; 0.81)	
3-year OS rates	87.3% (95% CI: 81.2%, 91.6%)	95.1% (95% CI: 90.5%, 97.5%)
CR rate	93.6% (95% CI: 88.2%; 97.0%)	94.0% (95% CI: 88.8%, 97.2%)

主要な有効性解析では、LMB 化学療法単独よりも LMB 化学療法にマブセラを併用した場合、国家グループ、組織学、及び治療グループに対して調整するコックス回帰分析からの EFS HR 0.32（90%CI 0.17-0.58）により EFS の有益性が示された。両治療群で CR に達成した患者数に大きな差は認められなかったが、LMB 化学療法にマブセラを併用した場合の有益性は、OS の副次評価項目で示され、OS の HR は 0.36（95%CI, 0.16-0.81）であった。

欧州医薬品庁は、ろ胞性リンパ腫、及び慢性リンパ性白血病の小児患者及び CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 6 ヵ月未満の小児患者による試験結果提出義務を免除している。小児への使用に関する情報は 4.2 を参照。

関節リウマチに関する臨床経験

TNF 阻害剤で十分な効果が得られない患者での、関節リウマチの症状や徴候の軽減に関するマブセラの有効性及び安全性は、多施設共同、二重盲検ランダム化比較、ピボタル試験において検証されている（試験 1）。

試験 1 では、1 種類以上の TNF 阻害剤治療で効果不十分又は忍容性がない患者 517 例を対象に評価を行った。適格患者は、American College of Rheumatology （ACR）の基準により診断され、活動性の関節リウマチを有する患者とした。マブセラは 15 日間の投与間隔で 2 回静脈内投与した。メトトレキサートとの併用において、マブセラ 1000 mg 静脈内投与を 2 回又はプラセボを投与した。全ての患者に対し、初回投与後に、経口プレドニゾン 60 mg を 2 日目から 7 日目まで投与し、8 日目から 14 日は経口プレドニゾン 30 mg を投与した。主要評価項目は、24 週時点で ACR20 改善を認めた患者の割合とした。長期間の評価を行うため、24 週以降も追跡を行い、56 週時点及び 104 週時点において放射線診断を含む評価を行った。この期間中に、プラセボ群にランダム化割付された患者の 81%が、オープンラベル長期投与試験プロトコルに従い、24 週目から 56 週目の間にマブセラが投与された。

早期関節炎患者（メトトレキサートによる治療歴がない患者、メトトレキサートにより十分な効果が得られない患者で TNFα 阻害剤による治療を行っていない患者）に対するマブセラの試験において、主要評価項目が達成された。マブセラは当該患者に対する承認は取得していない。これは、長期間のマブセラ治療に関する安全性データが不十分であり、特に腫瘍及び PML の発現リスクが懸念されることによる。

疾患活動性に関する成績

メトトレキサートとマブセラの併用療法は、メトトレキサート単剤治療と比較し、ACR スコアの 20%改善を認めた患者割合を有意に増加させた（表 15）。全ての開発試験において、治療効果は同様であり、年齢、性別、体表面積、人種、先行治療数又は疾患の状態に影響されなかった。

臨床的及び統計学的に有意な改善は、ACR 改善基準（疼痛・圧痛及び腫脹関節数、患者及び医師による疾患活動性の全般的評価、身体機能評価（HAQ）、疼痛評価及び C 反応性タンパク（mg/dL））の全ての要素において確認された。

表 15　試験 1 の主要評価項目に関する臨床効果成績（ITT）

	評価項目†	プラセボ+MTX	マブセラ+MTX (2×1000 mg)
試験 1		N = 201	N = 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%)***
	ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
	ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
	EULAR 改善基準 (Good/Moderate)	44 (22%)	193 (65%)***
	DAS の平均変化	-0.34	-1.83***

† 24 週時の評価。
主要評価時においてプラセボ+MTX と比較し有意差がある: ***$p \leq 0.0001$。

マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者では、メトトレキサート単剤治療を行った患者と比較し、疾患活動性スコア（DAS28）が有意に低下した（表 15）。同様に、欧州リウマチ学会（EULAR）改善基準の good から moderate が得られた患者は、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、マブセラとメトトレキサートとの併用療法で治療を行った患者で有意に多かった（表 15）。

放射線診断による効果

構造的関節破壊について、放射線診断で評価を行い、modified Total Sharp Score（mTSS）による経時的変化とその要素である、びらんスコアと関節裂隙狭小化スコアの変化を明らかにした。

試験 1 では、1 種類以上の TNF 阻害剤治療で効果不十分又は忍容性がない患者を対象に試験を行い、56 週時点の評価において、メトトレキサート単剤治療の患者と比較して、マブセラとメトトレキサートの併用療法で治療を行った患者では、放射線診断上の関節破壊進行が有意に抑制されていた。メトトレキサート単剤治療を行った患者の 81%が、56 週目以前に、16 週目から 24 週目における救済目的のマブセラ投与、又は長期追跡試験によるマブセラ投与が行われていた。マブセラとメトトレキサートの併用療法で治療を行った多くの患者では、56 週以降もびらんの進行は認められなかった（表 16）。

表 16　1 年時点の X 線診断による成績（mITT）

	プラセボ+MTX	マブセラ+MTX 2×1000 mg
試験 1	(n = 184)	(n = 273)
登録時からの平均変化		
Modified Total Sharp スコア	2.30	1.01*
びらんスコア	1.32	0.60*
関節裂隙狭小化スコア	0.98	0.41**
放射線診断上変化が認められなかった患者の割合	46%	53%、NS
びらんの変化が認められなかった患者の割合	52%	60%、NS

試験 1 では、150 例がプラセボ+MTX 群にランダム化割付された後、1 年以内に RTX+MTX による治療を 1 回以上実施した。
* p <0.05、** p < 0.001。略語: NS、 有意差なし。

関節破壊進行の抑制は、長期間認められた。試験 1 における 2 年時点の放射線診断では、マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者では、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、構造的関節破壊の進行が有意に低下し、同様に 2 年後以降も関節破壊の進行がない患者の割合が有意に高かった。

身体機能及び生活の質に関する成績

マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者において、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、機能障害指数（HAQ-DI）及び疲労感スコア（FACIT-Fatigue）が有意に低下した。マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者では、メトトレキサート単剤治療の場合と比較し、HAQ-DI において臨床的に意義のある最小変化量（MCID）（各トータルスコアの低下が 0.22 超）を示した患者の割合が高かった（表 17）。

健康関連の生活の質（QOL）の有意な改善が検証され、SF-36 の physical health score (PHS) 及び mental health score（MHS）の両方について有意な改善を認めた。さらに、これらのスコアの MCID を達成した患者の割合が有意に高かった（表 17）。

表 17　試験 1 の 24 週時点における身体機能及び生活の質に関する成績

評価項目†	プラセボ+MTX	マブセラ+MTX (2×1000 mg)
	n=201	n=298
HAQ-DI の平均変化	0.1	-0.4***
% HAQ-DI MCID	20%	51%
FACIT-T の平均変化	-0.5	-9.1***
	n=197	n=294
SF-36 PHS の平均変化	0.9	5.8***
% SF-36 PHS MCID	13%	48%***
SF-36 MHS の平均変化	1.3	4.7**
% SF-36 MHS MCID	20%	38%*

† 24 週時点での評価。
主要評価時点においてプラセボと比較し有意差がある: * p < 0.05、**p < 0.001、***p ≤ 0.0001。
MCID HAQ-DI ≥0.22、CID SF-36 PHS >5.42、MCID SF-36 MHS >6.33。

自己抗体（RF 及び/又は抗 CCP）が血清学的に陽性の患者における有効性

マブセラとメトトレキサートとの併用療法により治療を行った患者で、リウマチ因子（RF）及び／又は抗環状シトルリン化ペプチド（anti-CCP）が血清学的に陽性の患者は、これら 2 つが陰性の患者と比較し、治療効果が高いことが認められた。

マブセラ治療患者の有効性について、治療開始前の自己抗体の産生状態を基に解析した。24 週時点において、登録時に RF 及び／又は anti-CCP が血清学的に陽性であった患者では、血清学的に陰性の患者と比較し、ACR20 改善及び ACR50 改善を認めた割合が有意に高かった（p＝0.0312 及び p＝0.0096）（表 18）。この結果は 48 週目でも確認され、血清学的に陽性の患者では、ACR70 改善を認めた患者の割合も有意に高かった。48 週時点では、血清学的に陽性の患者で ACR 改善に達する割合が、血清学的陰性の患者と比較し、2～3 倍高かった。血清学的に陽性の患者は、陰性の患者と比較し、DAS28-ESR が有意に低下した（図 1）。

表 18　登録時の自己抗体産生状態による有効性の概要

	24 週時点		**48 週時点**	
	血清学的陽性 (n=514)	**血清学的陰性 (n=106)**	**血清学的陽性 (n=506)**	**血清学的陰性 (n=101)**
ACR20 (%)	62.3*	50.9	71.1*	51.5
ACR50 (%)	32.7*	19.8	44.9**	22.8
ACR70 (%)	12.1	5.7	20.9*	6.9
EULAR 改善	74.8*	62.9	84.3*	72.3
DAS28-ESR 平均変化	-1.97**	-1.50	-2.48***	-1.72

有意差の定義： * p < 0.05、**p < 0.001、***p < 0.0001。

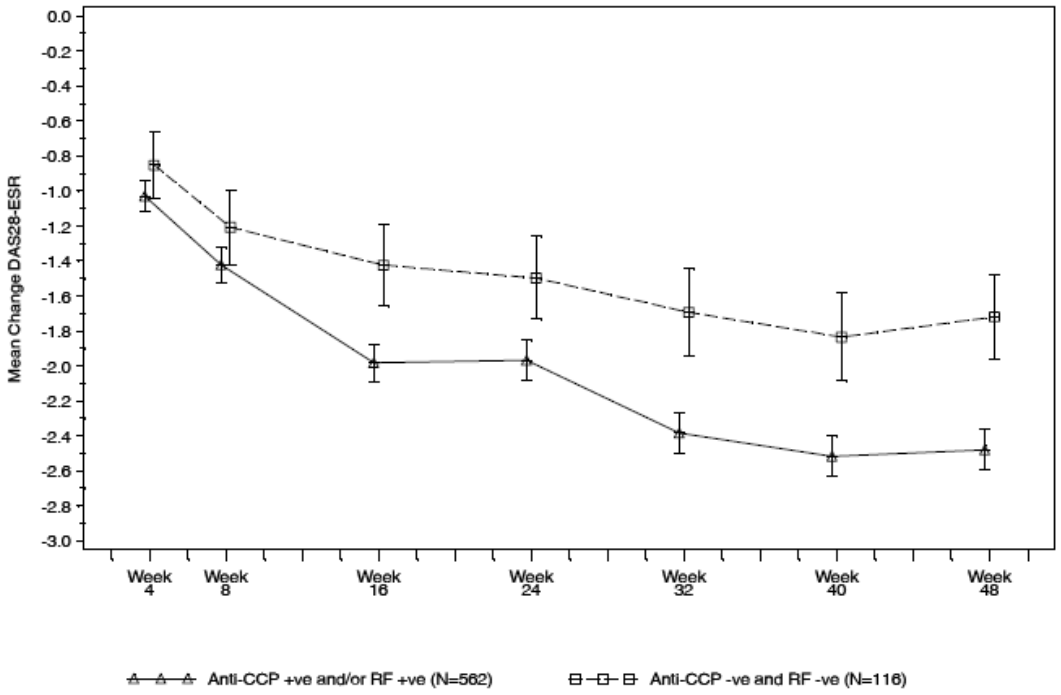


図 1　登録時の自己抗体産生状態毎の DAS28-ESR の登録時からの変化

繰り返し治療による長期間の有効性

マブセラとメトトレキサートの併用療法による治療を繰り返し行った場合、ACR、DAS28-ESR、EULAR 改善基準で評価される RA の臨床的徴候や症状の改善が持続し、これらの改善は試験に参加した全ての患者集団で明らかにされた（図 2）。HAQ-DI スコア及び、HAQ-DI の MCID 達成患者割合で示される身体機能の改善維持が確認された。

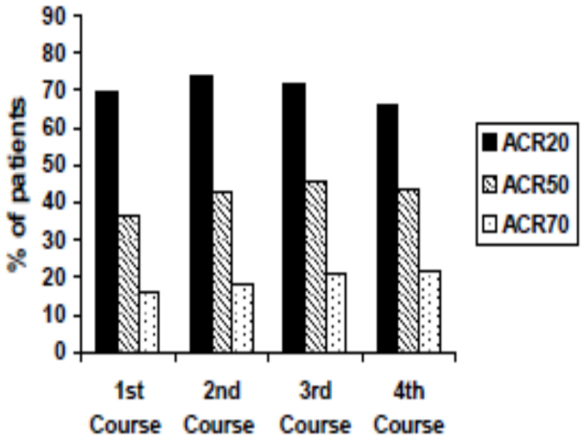


図 2　TNF 阻害剤で十分な効果が得られない患者（n=146）における 4 回治療コース後（各治療の 24 週後（患者間、通院時期間））の ACR 改善

臨床検査所見

マブセラ治療後の臨床試験において、関節リウマチ患者の 3095 例中 392 例（12.7%）で ADA が陽性となった。ADA 産生は、多くの患者において、臨床効果の低下又は以降の投与における有害反応リスクの上昇とは関連しなかった。ADA の存在は、その後の治療コース

における 2 回目投与後の infusion-related reaction 又はアレルギー反応の悪化と関連している可能性がある。

小児患者

欧州医薬品庁は、自己免疫関節炎の全ての小児患者による試験結果提出義務を免除している。小児への使用に関する情報は 4.2 を参照。

多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎に関する臨床経験（MPA）

成人における寛解導入療法

GPA/MPA 試験 1 において、15 歳以上の、重症で活動性の GPA（75%）及び MPA（24%）患者を対象とした実薬対照、二重盲検ランダム化、多施設共同、非劣性試験に 197 例が登録された。

患者は、1:1 の割合で経口シクロホスファミドの連日投与（2 mg/kg/日）を 3～6 ヵ月間行う群と、マブセラ（375 mg/m^2）を週 1 回、4 週間投与する群にランダム化割付された。シクロホスファミド群の全患者に対し、追跡期間中はアザチオプリンの維持投与を行った。両群とも、メチルプレドニゾロン 1000 mg 静脈内投与（又はメチルプレドニゾロン 1000 mg 静脈内投与に相当する量のグルココルチコイド）を 1～3 日間投与するパルス療法を行い、その後、経口プレドニゾンを投与した（1 mg/kg/日、80 mg を超えない）。プレドニゾンは漸減し、試験治療開始から 6 ヵ月目までに終了した。

主要評価項目は、6 ヵ月時点の完全寛解達成率とし、完全寛解は Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis（BVAS/WG）が 0 及びグルココルチコイド治療が終了している場合と定義された。2 つの治療の差による非劣性マージンは 20%とした。本試験において、6 ヵ月時点の完全寛解（CR）達成率に関して、マブセラのシクロホスファミドに対する非劣性が検証された（表 19）。

有効性は、未治療患者及び再発患者のいずれにおいても認められた（表 20）。

表 19　6 ヵ月時点で完全寛解を達成した成人患者の割合（Intent-to-treat 集団*）

	マブセラ n=99	**シクロホスファミド n=98**	**差 (マブセラ-シクロホスファミド)**
割合	63.6%	53.1%	10.6% 95.1% CI[b] (-3.2%、24.3%) [a]

CI = 信頼区間。
*ワーストケースインピュテーション。
a　下限値（-3.2%）があらかじめ設定した非劣性マージン（-20%）を上回っており、非劣性が示された。
b　中間解析実施のため追加 0.001α を反映し 95.1%信頼区間とした。

表 20　疾患の状態による 6 ヵ月時点の完全寛解

	マブセラ	シクロホスファミド	差（95% CI）
全例	n=99	n=98	
未治療例	n=48	n=48	
再発例	n=51	n=50	
完全寛解			
全例	63.6%	53.1%	10.6% (-3.2、24.3)
未治療例	60.4%	64.6%	-4.2% (-23.6、15.3)
再発例	66.7%	42.0%	24.7% (5.8、43.6)

ワーストケースインピュテーションをデータが消失した患者に適用。

12 ヵ月及び18 ヵ月時点の完全寛解

マブセラ群では、48%の患者が 12 ヵ月時点で完全寛解であり、18 ヵ月時点で 39%の患者が完全寛解であった。シクロホスファミド群（完全寛解維持のためアザチオプリンを投与）では、39%の患者が 12 ヵ月時点で完全寛解、33%の患者が 18 ヵ月時点で完全寛解であった。12 ヵ月時点から 18 ヵ月時点にかけて、マブセラ群の 8 例で再発が認められ、シクロホスファミド群では 4 例に再発が認められた。

臨床検査

寛解導入療法の臨床試験でマブセラ治療を行った患者の 99 例中 23 例（23%）が、18 ヵ月時点において ADA が陽性であった。マブセラ治療を行った 99 例について、スクリーニング時は、ADA が陰性であった。マブセラ治療患者に対する寛解導入療法の臨床試験において、ADA の存在による安全性又は有効性への明らかな傾向又は否定的な影響は認められなかった。

成人の維持療法

前方視的、多施設共同比較、オープンラベル試験において、寛解に至った 117 例（GPA 患者 88 例、MPA 患者 24 例、腎臓限定の ANCA 関連血管炎患者 5 例）が、アザチオプリン投与群（59 例）とマブセラ投与群（58 例）にランダム化された。登録された患者は 21 歳から 75 歳で、新たに診断された患者、又は再発患者で、グルココルチコイドとパルスシクロホスファミド治療により完全寛解に達した患者であった。患者の多くは診断時又は治療中に ANCA 陽性であり、GPA/MPA の臨床表現型を持つ壊死性微小血管炎、又は腎臓限定の ANCA 関連血管炎、又はその療法と組織学的に確定診断された。

寛解導入療法はプレドニゾンの静脈内投与を含み、数例でメチルプレドニゾロンパルスに先行して医師の裁量で投与され、4 から 6 ヵ月後に寛解が得られるまでパルスシクロホスファミドを投与した。寛解が得られた場合、最後のシクロホスファミドパルスから 1 ヵ月以内に、患者はマブセラ（500 mg を 2 週間間隔で 2 回（Day 1 及び Day 15）静脈内投与し、その後 500 mg を 6 ヵ月間間隔で 18 ヵ月間静脈内投与）又はアザチオプリン（2 mg/kg/日を 12 ヵ月間経口投与し、その後 1.5 mg/kg/日を 6 ヵ月間、最後に 1 mg/kg/日を 4 ヵ月間経口投与）のいずれかにランダム化された。プレドニゾン治療は漸減され、少なくともランダム化から 18 ヵ月以内に維持投与量（約 5 mg/日）まで減量された。プレドニゾンの漸減用量及び 18 ヵ月後以降のプレドニゾン治療の中止の決定は、医師の判断に委ねられた。

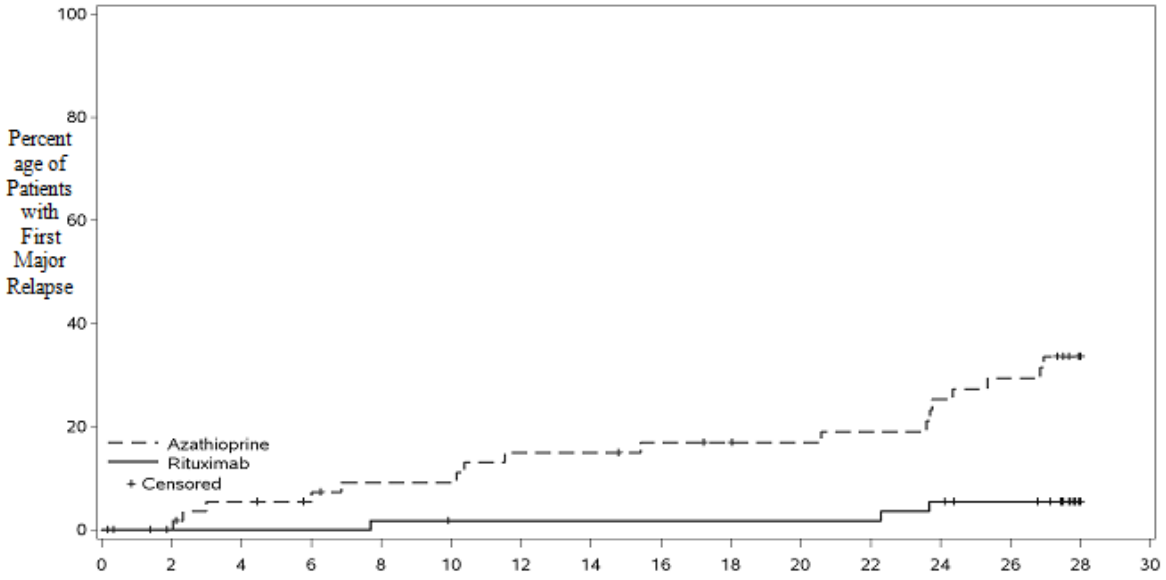
全ての患者は、28 ヵ月時点（マブセラの最終投与から 10 ヵ月、アザチオプリンの最終投与から 6 ヵ月）まで観察された。CD4 陽性 T リンパ球数が 250/mm^3 未満の全ての患者は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の予防を必須とした。

主要評価項目は 28 ヵ月時点の深刻な再発の割合とされた。

結果

28 ヵ月時点において、深刻な再発（臓器不全又は臓器障害に至る、又は生命を脅かしうる、臨床的及び／又は検査での血管炎の活動性徴候（BVAS＞0）により定義された）は、マブセラ群の 3 例（5%）、アザチオプリン群の 17 例（29%）で認められた（p＝0.0007）。深刻でない再発（致命的ではなく、主要な臓器への傷害を含まない）はマブセラ群の 7 例（12%）、アザチオプリン群の 8 例（14%）で認められた。

累積発生率のグラフは、初回の深刻な再発までの時間が 2 ヵ月後以降延長され、28 ヵ月後まで維持されていることを示している（図 3）。



Number of Subjects with Major Relapse															
Azathioprine	0	0	3	3	5	5	8	8	9	9	9	10	13	15	17
Rituximab	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3
Number of subjects at risk															
Azathioprine	59	56	52	50	47	47	44	44	42	41	40	39	36	34	0
Rituximab	58	56	56	56	55	54	54	54	54	54	54	54	52	50	0

注：イベントの発生しなかった症例は、最終観察日に打ち切りとした。

図 3　初回の深刻な再発の累積発生率

臨床検査

維持療法の臨床試験でマブセラ治療を行った患者の 6 例/34 例（18%）が ADA を発現した。維持療法の臨床試験において、ADA の存在による安全性又は有効性への明らかな傾向又は否定的な影響は認められなかった。

小児の集団

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）

WA25615 試験（PePRS）は、重篤な活動性の GPA 又は MPA の小児患者（2 歳以上 18 歳未満）25 例を対象とした多施設共同、非盲検、単群、非対照試験である。試験における患者の年齢の中央値は 14 歳（範囲：6-17 歳）、患者の大部分（20/25 [80%]）は女性であった。合計 19 例（76%）が GPA 患者、6 例（24%）が MPA 患者であった。18 例（72%）の患者は、試験登録時に新規で診断され（13 例が GPA、5 例が MPA）、7 例の患者は再発（6 例が GPA、1 例が MPA）であった。

試験デザインは、最初の 6 ヵ月間の寛解導入期間と、最低 18 ヵ月の観察期間で構成され、全体で最大 54 ヵ月（4.5 年）であった。最初のマブセラ静注投与の前に、患者に最低 3 回のメチルプレドニゾロン（30 mg/kg/日、1 g/日を超えない）を静注投与した。臨床的に必要な場合は、メチルプレドニゾロン静注の追加連日投与（最大 3 回）を許容した。寛解導入レジメンは、1 mg/kg/日の経口プレドニゾロン又はプレドニゾン（最大 60 mg/日）との併用で、マブセラ静注を 375 mg/m^2（体表面積）の用量で週 1 回、day 1、8、15、及び 22 の計 4 回投与し、経口プレドニゾロン又はプレドニゾンは 6 ヵ月までに最低 0.2 mg/kg/日（最大 10 mg/日）に漸減させた。寛解導入期間の後、PVAS 寛解を維持し、疾患活動（疾患の増悪又は再燃を含む）を制御するため、治験責任医師の裁量で 6 ヵ月目以降にもマブセラを追加投与可能とした。

25 例全例が週 1 回、計 4 回の静注投与及び 6 ヵ月の寛解導入期を完了した。25 例の患者のうち合計 24 例が少なくとも 18 ヵ月の観察を完了した。

本試験の目的は、小児 GPA 及び MPA 患者（2 歳以上 18 歳未満）におけるマブセラの安全性、PK パラメータ、及び有効性を評価することであった。本試験の有効性評価は主に小児血管炎活動スコア（PVAS）を使用して探索的に実施された（表 21）。

6 ヵ月目までのグルココルチコイドの累積投与量（IV 及び経口）：

WA25615 試験の 25 例中 24 例（96%）が、プロトコルで規定された経口ステロイド薬漸減期間である 6 ヵ月までに、経口グルココルチコイド 0.2 mg/kg/日（又は 10 mg/日以下のいずれか低い方）の漸減を達成した。

1 週目（中央値 ＝45 mg のプレドニゾン相当量 [IQR：35-60]）から 6 ヵ月目（中央値= 7.5 mg [IQR：4-10]）まで、全体的な経口グルココルチコイド投与量中央値の減少が観察され、その後 12 ヵ月目（中央値 ＝5 mg [IQR：2-10]）及び 18 ヵ月目（中央値 ＝5 mg [IQR：1-5]）まで維持された。

フォローアップ治療

全体的な試験期間中、患者は 4〜28 回のマブセラ投与を受けた（最大 4.5 年 [53.8 ヵ月]）。患者は、治験責任医師の裁量で、約 6 ヵ月毎に最大 375 mg / m^2 × 4 回のマブセラを投与された。合計で、25 例中 17 例（68%）が 6 ヵ月目以降、試験終了までの間に追加のリツキシマブ治療を受け、これら 17 例中 14 例が 6 ヵ月から 18 ヵ月の間に追加のリツキシマブ治療を受けていた。

表 21　WA25615 試験 (PePRS) -1, 2, 4, 6, 12 及び 18 ヵ月時点の PVAS 寛解

Study visit	PVAS寛解の症例* (奏効率 [%])　n=25	95% CI[α]
Month 1	0	0.0%, 13.7%
Month 2	1 (4.0%)	0.1%, 20.4%
Month 4	5 (20.0%)	6.8%, 40.7%
Month 6	13 (52.0%)	31.3%, 72.2%
Month 12	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%
Month 18	18 (72.0%)	50.6%, 87.9%

* 評価時にPVASが0かつグルココルチコイド投与量が0.2 mg/kg/日（又は10 mg/日のいずれか少ない方）を満たした症例。
[α]有効性の解析結果は探索的結果であり、正式な統計的検定は実施されていない。
マブセラ（375 mg/m^2 × 4回）の投与は、Month 6まで全ての症例を対象に実施された。Month 6以降の観察期の治療は、各医療機関の医師判断に委ねられた。

臨床検査

合計 25 例中 4 例（16%）が、試験期間中に ADA を発現した。限られたデータによると、ADA 陽性患者における副作用の傾向は認められなかった。

小児の GPA 及び MPA の臨床試験では、ADA の存在が安全性や有効性に及ぼす明らかな傾向や否定的な影響は認められなかった。

欧州医薬品庁は、マブセラの重篤な活動性の GPA 又は MPA の 2 歳未満の小児患者による試験結果提出義務を免除している。小児への使用に関する情報は 4.2 を参照。

尋常性天疱瘡に関する臨床経験

PV 試験 1（ML22196 試験）

ランダム化、オープンラベル、比較、多施設共同試験において、新たに診断された中等度から重度の天疱瘡患者（尋常性天疱瘡患者 74 例、落葉状天疱瘡患者 16 例）に対する、短期間、低用量のグルココルチコイド（プレドニゾン）との併用によるマブセラの有効性及び安全性が評価された。症例は 19 歳から 79 歳で、天疱瘡に対して未治療の患者であった。尋常性天疱瘡患者の Harman の基準による重症度は、マブセラ群の 5 例（13%）と標準プレドニゾン群の 3 例（8%）は中等度であり、マブセラ群の 33 例（87%）と標準プレドニゾン群の 33 例（92%）は重度であった。

患者は、ベースラインの疾患重症度（中等度又は重度）により層別化され、マブセラと低用量プレドニゾンを投与する群と標準用量のプレドニゾンを投与する群にランダム化された。マブセラ群にランダム化された患者は、マブセラ 1000 mg を day 1 に初回静脈内投与、day 15 に 2 回目静脈内投与し、day 1 より、プレドニゾンを併用した。プレドニゾンの用量は、中等度の患者においては 0.5 mg/kg/日を day 1 から 3 ヵ月間の経口投与後、投与終了まで漸減させ、重度の患者においては 1 mg/kg/日を day 1 から 6 ヵ月間経口投与後、投与終了まで漸減させた。標準用量プレドニゾン群にランダム化された患者は、中等度の患者は 1 mg/kg/日から経口投与開始し、12 ヵ月間で投与終了まで漸減、重度の患者は 1.5 mg/kg/日か

ら経口投与開始し、18 ヵ月間で投与終了まで漸減した。マブセラ群で再発した患者は、追加のマブセラ 1000 mg とプレドニゾンの再導入又は用量増加の併用療法が行われた。維持投与及び再発に対する投与は、前回の投与から 16 週間以上間隔を空けて投与された。

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

PV 試験 1 の結果

本試験は、24 ヵ月時点で 2 ヵ月以上 CRoff に達した患者数について、標準用量プレドニゾン群とマブセラと低用量プレドニゾン群の間で有意な結果を示した（表 22）。

表 22　24 ヵ月時点で、プレドニゾン治療を 2 ヵ月以上使用しない完全寛解に達した PV 患者の割合

	リツキシマブ+プレドニゾン N = 38	プレドニゾン N = 36	p 値 [a]	95%CI[b]
奏効例数（奏効率[%]）	34（89.5%）	10（27.8%）	< 0.0001	61.7% (38.4, 76.5)
a p 値はフィッシャーの直接確率検定により算出された。 b 95%信頼区間は Newcombe interval により調整された。				

24 ヵ月以降のプレドニゾン投与中止又は投与量の最小化（プレドニゾンの用量 10 mg 以下）の患者数のリツキシマブと低用量プレドニゾン群と標準用量プレドニゾン群の比較により、マブセラのステロイド薬投与量の抑制効果が示された（図 4）。

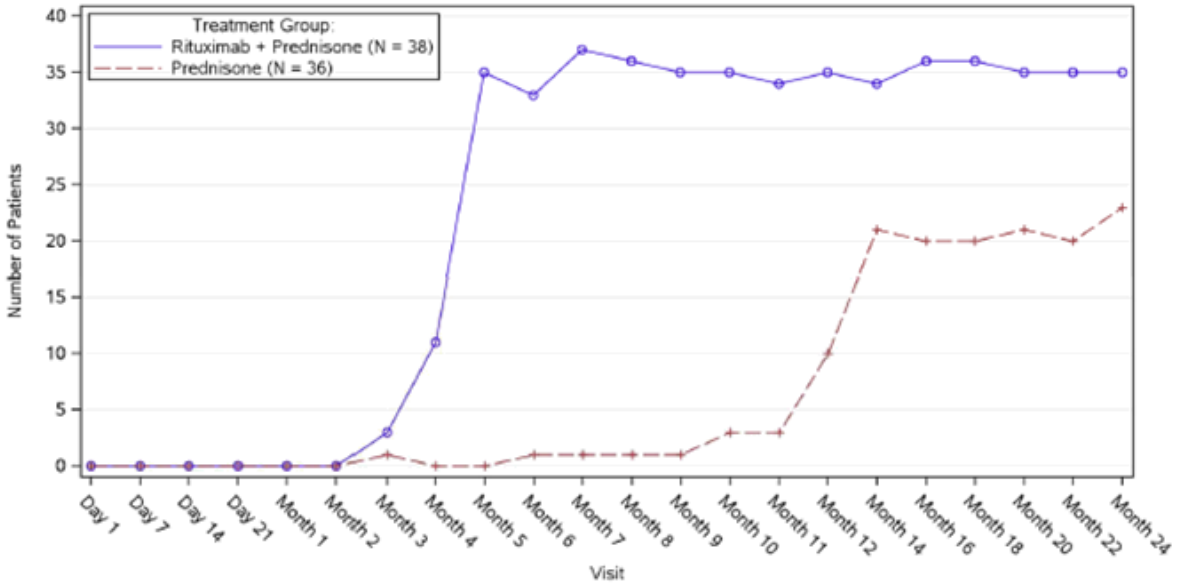


図 4　全期間のコルチコステロイド投与中止又は投与量最小化（≦10 mg/日）の症例数

Post-hoc の後方視的臨床検査評価

マブセラで治療された PV 患者のうち、34 例中の 19 例（56%）で 18 ヵ月までに ADA 抗体の陽性が認められた。マブセラ治療を受けた PV 患者における ADA 産生と臨床的な影響の関連については不明である。

PV 試験 2（WA29330 試験）

ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬比較の多施設共同試験において、治験登録時に 60-120 mg の経口プレドニゾン又は同等量（1.0-1.5 mg/kg/日）を服用しており、day 1 までに 60 又は 80 mg/日まで漸減した中等度から重度の尋常性天疱瘡患者を対象としてマブセラの有効性及び安全性が、ミコフェノール酸　モフェチル（MMF）と比較された。患者は、24 ヵ月以内に PV の確定診断を受けており、中等度から重症度（PDAI 活動性スコア 15 以上と定義された）と診断された。

135 例がマブセラ 1000 mg を day 1、day 15、week 24 及び week 26 に投与、又は MMF 2 g/日を 52 週間投与にランダム化され、60 又は 80 mg から week 24 までに 0 mg/日まで漸減される経口プレドニゾンが併用された。

この試験の主要な有効性評価項目は、52 週目に MMF と比較してマブセラを投与した場合、0 mg/日のプレドニゾン又はその同等品を投与している間に、病変が回復し、新規活動性病変が認められない状態（すなわち、PDAI スコアが 0）を達成し、52 週間の治療期間中に少なくとも 16 週連続して寛解を維持することと定義した完全寛解に達した患者を対象にして、マブセラの有効性を評価することである。

PV 試験 2 の結果

本試験は、経口コルチコステロイドの漸減コースとの併用において、52 週時点での CRoff コルチコステロイドが 16 週以上に達する PV 患者の割合が MMF と比較してマブセラで優れていたことを示した（表 23）。mITT 解析集団の多くは新規診断患者（74%）であり、26%の患者はすでに罹患していた（疾患期間 6 ヵ月以上であり、PV に対する前治療を受けていた）。

表 23　52 週時点で、コルチコステロイドを 16 週以上 off とする CR に達する PV 患者の割合（mITT）

	マブセラ（N = 62）	MMF（N = 63）	差（95% CI）	p 値
奏効例数（奏効率[%]）	25（40.3%）	6（9.5%）	30.80%（14.70%, 45.15%）	<0.0001
新規診断患者	19（39.6%）	4（9.1%）		
すでに罹患していた患者	6（42.9%）	2（10.5%）		

MMF = ミコフェノール酸　モフェチル。CI = 信頼区間。
新規診断患者=疾患期間 6 ヵ月未満又は PV に対する前治療なし。
すでに罹患していた患者=疾患期間 6 ヵ月以上及び PV に対する前治療あり。
p 値には Cochran-Mantel-Haenszel test を用いた。

副次的な評価項目（累積経口コルチコステロイド投与量、疾患再発回数、Dermatology Life Quality Index を用いた健康に関する生活の質の変化を含む）においても、MMF に対するマブセラの統計学的有意性が検証された。副次的評価項目については、多重性が調整された。

グルココルチコイド投与量

累積経口コルチコステロイド投与量はマブセラで治療された症例で有意に少なかった。Week 52 における累積プレドニゾン投与量の中央値（最小値、最大値）は、MMF 群の 4005 mg（900, 19920）に対して、マブセラ群は 2775 mg（450, 22180）であった（p = 0.0005）。

疾患の再発

疾患の再発回数は MMF 群と比較してマブセラ群で有意に低く（6 vs. 44、p < 0.0001）、1 回以上再発した症例の割合は少なかった（8.1% vs. 41.3%）。

臨床検査

Week 52 において、63 例中 20 例（31.7%）（19 例は治療により導入された、1 例は治療により増強された）のマブセラで治療された PV 患者が ADA 陽性であった。PV 試験 2 において、ADA の存在が安全性や有効性に及ぼす否定的な影響は認められなかった。

5.2　薬物動態学的特性

<u>成人の非ホジキンリンパ腫</u>

マブセラ単剤又は CHOP 療法との併用療法としてマブセラを単回又は複数回投与（マブセラ投与量は 100～500 mg/m^2）した NHL 患者 298 例の population pharmacokinetic analysis を基に、非特異的クリアランス（CL_1）、B 細胞数や腫瘍量が影響すると考えられる特異的クリアランス（CL_2）及び体循環（中心）コンパートメントの分布容積（V_1）を推計し、その結果は、それぞれ、0.14 L/日、0.59 L/日及び 2.7 L であった。マブセラの推定最終消失半減期中央値は 22 日（範囲 6.1～52 日）であった。治療前の CD19 陽性細胞数及び測定可能病変のサイズは、375 mg/m^2 静脈内投与を週 1 回、4 回投与した 161 例のデータにおいて、マブセラの CL_2 の変動に少なからず影響した。CD19 陽性細胞数高値又は腫瘍量が多い患者では CL_2 が高かった。しかし、CD19 陽性細胞数及び腫瘍病変サイズで補正した後の CL_2 についても、個人間のばらつきが大きかった。V_1 は体表面積（BSA）及び CHOP 療法により変動した。この V_1 の変動（27.1%及び 19.0%）は、BSA の範囲（1.53～2.32 m^2）及び CHOP 療法同時投与に影響されるが、相対的に影響は小さかった。年齢、性別、WHO の全身状態は、マブセラの薬物動態に影響しなかった。この解析では、検討した共変量によりマブセラの投与量を調節したとしても、薬物動態の変動を小さくすることができるか推定できないことを示唆している。

マブセラの治療歴がない 203 例の NHL 患者に、マブセラ 375 mg/m^2 静脈内投与を週 1 回、4 回投与した場合、4 回投与後の C_{max} 平均値は 486 µg/mL（範囲 77.5～996.6 µg/mL）であった。リツキシマブは最終治療完了後 3～6 ヵ月間血清中に検出できる。

NHL 患者 37 例に対し、マブセラ 375 mg/m^2 静脈内投与を週 1 回、8 回投与した場合、投与毎に C_{max} 平均値は上昇し、1 回目投与後の C_{max} 平均値は 243 µg/mL（範囲 16～582 µg/mL）、8 回目投与後の C_{max} 平均値は 550 µg/mL（範囲 171～1177 µg/mL）であった。

マブセラ 375 mg/m^2 の 6 回投与を CHOP 療法の 6 サイクルに併用した場合の薬物動態プロファイルは、マブセラ単剤投与の場合と同様であった。

小児の DLBCL/BL/BAL/BLL

小児の DLBCL/BL/BAL/BLL の臨床試験において、3 歳以上の 35 例の患者のサブセットにおいて PK が解析された。PK は 2 つの年齢グループ間で同程度であった（3 歳以上 12 歳未満 vs. 12 歳以上 18 歳未満）。2 回の導入サイクル（サイクル 1 及び 2）でそれぞれ 2 回 375 mg/m^2 のマブセラを静注し、その後地固めサイクル（サイクル 3 及び 4）でそれぞれ 1 回 375 mg/m^2 のマブセラを静注し、最高濃度は 4 回目の投与（サイクル 2）の後に幾何平均 347 µg/mL と最も高くなり、その後、幾何平均値は低くなった（サイクル 4：247 µg/mL）。この投与レジメンでは、トラフレベルが維持した（幾何学的平均：41.8 µg/mL（サイクル 2 投与前; 1 サイクル後）、67.7 µg/mL（サイクル 3 投与前、2 サイクル後）及び 58.5 µg/mL（サイクル 4 投与前、3 サイクル後））。3 歳以上の小児患者の消失半減期の中央値は 26 日であった。

小児の DLBCL/BL/BAL/BLL 患者におけるマブセラの PK 特性は、成人の NHL 患者で観察されたものと同様であった。

6 ヵ月齢以上 3 歳未満の年齢グループで使用できる PK データはないが、PK 予測によるこの年齢グループにおける全身曝露（AUC、C トラフ）は 3 歳以上と同程度であった（表 24）。腫瘍サイズが小さいほど、時間依存的なクリアランスが低くなるため曝露量が増加するが、異なる腫瘍サイズにより変化する全身の曝露量は、有効量であり、かつ、許容できる安全プロファイルの範囲内に留まった。

表 24　小児 DLBCL/BL/BAL/BLL におけるリツキシマブ投与に伴う PK パラメータ予測

年齢グループ	**≥ 6ヵ月齢 to < 3歳**	**≥ 3 to < 12歳**	**≥ 12 to < 18歳**
Cトラフ (µg/mL)	47.5 (0.01-179)	51.4 (0.00-182)	44.1 (0.00-149)
$AUC_{1\text{-}4}$ サイクル (µg*day/mL)	13501 (278-31070)	11609 (135-31157)	11467 (110-27066)

結果は中央値表示 (min - max); $C_{トラフ}$ は Cycle 4 の投与前.

慢性リンパ性白血病

マブセラは、CLL 患者に対してフルダラビンとシクロホスファミドと併用される場合、第 1 サイクルは 375 mg/m^2 を静脈内投与し、第 2 サイクル以降は、各サイクルあたり 500 mg/m^2 に増量し、5 回投与した。500 mg/m^2 の 5 回目投与後の C_{max} 平均値（N=15）は 408 µg/mL（範囲 97～764 µg/mL）であり、平均消失半減期は 32 日（範囲 14～62 日）であった。

関節リウマチ

マブセラ 1000 mg を 2 週間間隔で 2 回静脈内投与した後、平均消失半減期は 20.8 日（範囲 8.58～35.9 日）、平均全身クリアランスは 0.23 L/日（範囲 0.091～0.67 L/日）、定常状態の分布容積平均は 4.6 L（範囲 1.7～7.51 L）であった。同じデータを用いた population pharmacokinetic analysis では全身クリアランス（0.26 L/日）と半減期（20.4 日）は、同様の平均値を示した。Population pharmacokinetic analysis では、BSA 及び性別が、薬物動態パラメータの個人差に関連する最も有意な共変量であった。BSA で調整後、男性患者では、女性患者と比較し分布容積が大きくクリアランスが早かった。性別に関連する薬物動態の差は、臨床的に考慮する必要はなく、投与量の調整は不要である。肝臓障害や腎臓障害を有する患者の薬物動態データはない。

リツキシマブの薬物動態は、4 つの試験において 500 mg 及び 1000 mg を 1 日目と 15 日目に 2 回静脈内投与した後評価された。全ての試験で、リツキシマブの薬物動態は、検討が行われた限られた用量の範囲にわたって用量比例に増加した。血清リツキシマブの C_{max} 平均値は、500 mg の 2 回投与における 1 回目投与後の範囲は 157～171 μg/mL であり、1000 mg の 2 回投与における 1 回目投与後の範囲は 298～341 μg/mL であった。2 回目投与後の C_{max} 平均値は、500 mg の 2 回目投与後では 183～198 μg/mL、1000 mg の 2 回目投与後では 355～404 μg/mL であった。平均最終消失半減期の範囲は、500 mg の 2 回投与群では 15～16 日、1000 mg の 2 回投与群では 17～21 日であった。C_{max} 平均値は、いずれの用量でも、1 回目投与後と比較し 2 回目投与後に 16～19%高くなった。

リツキシマブの薬物動態は、再治療時（2 コース目）に 500 mg 及び 1000 mg を 2 回静脈内投与した後に評価を行った。1 回目投与後の血清リツキシマブの C_{max} 平均値は、500 mg の 2 回投与では 170～175 μg/mL、1000 mg の 2 回投与では 317～370 μg/mL であった。2 回目投与後の C_{max} は 500 mg の 2 回投与では 207 μg/mL、1000 mg の 2 回投与では 377～386 μg/mL であった。2 コース目の、2 回目投与後の平均最終消失半減期は、500 mg の 2 回投与では 19 日、1000 mg の 2 回投与では 21～22 日であった。リツキシマブの薬物動態パラメータは、初回治療コースと 2 回目の治療コースにおいて同等であった。

TNF 阻害剤で十分な効果が得られない患者集団の薬物動態パラメータは、同じ用法・用量（1000 mg を 2 回、2 週間間隔で静脈内投与）で検討され、平均最大血清濃度（369 mg/mL）及び平均最終消失半減期（19.2 日）は同様であった。

多発血管炎性肉芽腫症（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）

成人集団

マブセラ 375 mg/m^2 を週 1 回、4 週間投与した、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者 97 例のデータによる population pharmacokinetic analysis の結果、推定最終消失半減期中央値は 23 日（範囲 9～49 日）であった。リツキシマブのクリアランス及び分布容積は、それぞれ、0.313 L/日（範囲 0.116～0.726 L/日）及び 4.50 L（範囲 2.25～7.39 L）であった。最初の 180 日間の最大濃度（C_{max}）、180 日目の最小濃度（C_{180}）、及び 180 日間の曲線下の累積面積（AUC_{180}）（中央値[範囲]）はそれぞれ、372.6（252.3-533.5）μg/ mL、2.1（0-29.3）μg/mL 及び 10302（3653-21874）μg/ mL*日であった。これら成人患者のリツキシマブ薬物動態パラメータは、関節リウマチ患者で認められたものと同様であった。

小児集団

週に 1 回、4 回の投与で 375 mg/m^2 のマブセラを投与した 25 例の小児（6-17 歳）の GPA と MPA 患者を用いた母集団薬物動態解析に基づいて、推定される終末相半減期の中央値は 22 日（範囲、11～42 日）であった。リツキシマブの平均クリアランス及び分布容積は、それぞれ 0.221 L/日（範囲、0.0996～0.381 L /日）及び 2.27 L（範囲 1.43～3.17 L）であった。最初の 180 日間の最大濃度（C_{max}）、180 日目の最小濃度（C_{180}）、及び 180 日間の曲線下の累積面積（AUC_{180}）は（中央値[範囲]）382.8（270.6-513.6）μg/mL、0.9（0-17.7）μg/mL 及び 9787（4838-20446）μg/mL *日であった。クリアランスと分布容積に対する BSA の影響を考慮に入れた場合、GPA 又は MPA の小児患者におけるリツキシマブの PK パラメータは、GPA 又は MPA の成人におけるそれらと同様であった。

尋常性天疱瘡

1、15、168、及び 182 日目にマブセラを 1000 mg 静注した成人 PV 患者の PK パラメータを表 25 にまとめた。

表 25　PV 試験 2 における成人 PV 患者のポピュレーション PK

パラメータ	投与サイクル	
	1000 mg の第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目 N=67	1000 mg の第 2 サイクル 168 日目及び 182 日目 N=67
終末相半減期 (日数) 中央値 (範囲)	21.0 (9.3～36.2)	26.5 (16.4～42.8)
クリアランス(L/日) 中央値 (範囲)	391 (159～1510)	247 (128～454)
分布の中央値 (L) 中央値 (範囲)	3.52 (2.48～5.22)	3.52 (2.48～5.22)

最初の 2 回のリツキシマブ投与（day 1 及び 15、サイクル 1 に相当）の後、PV 患者におけるリツキシマブの PK パラメータは、GPA/MPA 患者及び RA 患者おけるそれと同程度であった。最後の 2 回の投与（day 168 及び 182、サイクル 2 に相当）の後、リツキシマブのクリアランスは低下したが、分布容積は変化しなかった。

5.3　非臨床試験における安全性データ

リツキシマブは B 細胞表面の CD20 抗原に対し高度に特異性を示す。カニクイザルによる毒性試験では、あらかじめ推定された、末梢血及びリンパ組織における薬理学的な B 細胞枯渇以外の作用は認められなかった。

発生毒性試験は、カニクイザルに対して最大 100 mg/kg の用量で実施され（妊娠 20 日目～50 日目に処置）、胎仔に対するリツキシマブの毒性の証拠は示されなかった。しかし、胎仔のリンパ組織において、用量依存的に薬理学的な B 細胞枯渇が認められ、出生後も継続して影響を受けた胎仔において、IgG 減少が認められた。これらの動物の B 細胞数は生後 6 ヵ月で正常に回復し、免疫反応は損なわれていなかった。

変異原性を調べる標準的試験は、本薬に対する試験として適切ではないことから実施されていない。リツキシマブのがん原性の可能性を確認する長期動物実験は実施されていない。

リツキシマブの生殖能に対する影響を確認するための試験は実施されていない。カニクイザルによる一般毒性試験において、雄又は雌の生殖能への有害な影響は認められていない。

6. 薬剤の性状

6.1 添加剤の一覧

クエン酸ナトリウム（E331）
ポリソルベート 80（E433）
塩化ナトリウム
水酸化ナトリウム（pH 調整剤）（E524）
塩酸（pH 調整剤）（E507）
注射用水

6.2 配合変化

マブセラと、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンバッグ又は点滴セットとの間に配合変化は認められていない。

6.3 使用期限

未開封バイアル

3 年

希釈調製液

・生理食塩液での無菌調製後

マブセラの 0.9%生理食塩液にて希釈調製された液剤は、2～8°C で 30 日間、さらに 30°C 以下で 24 時間、物理的及び化学的に安定である。

・ブドウ糖注射液での無菌調製後

マブセラの 5%ブドウ糖注射液にて希釈調製された液剤は、2～8°C で 24 時間、さらに室温で 12 時間、物理的及び化学的に安定である。

微生物学的な観点から、希釈調製された液は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合、希釈が適切かつ有効な無菌操作のもとで行われたかにかかわらず、使用前の保管時間及び保管条件については使用者の責任のもとで判断するが、通常 2～8°C で 24 時間を超えないこと。

6.4 保管に関する注意事項

冷蔵保管（2～8°C）。光の影響を避けるためバイアルは外箱の中に入れておくこと。
希釈後の保管条件は、6.3 を参照。

6.5 容器の性状及び成分

マブセラ 100 mg 注射液

容器は、透明タイプ I ガラスとブチルゴム製の栓であり、10 mL 中に 100 mg のリツキシマブを含む。1 箱に 2 バイアルを含む。

マブセラ 500 mg 注射液

容器は、透明タイプ I ガラスとブチルゴム製の栓であり、50 mL 中に 500 mg のリツキシマブを含む。1 箱に 1 バイアルを含む。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する注意

マブセラは、単回使用バイアルにより、無菌かつ防腐剤及び発熱性物質を含まない状態で提供される。

マブセラを調製する際は、無菌の注射針及びシリンジを用いること。マブセラは、無菌的に必要量を抜き取り、無菌かつ発熱性物質を含まない注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液又は 5% D-グルコース溶液を含む点滴バッグに注入し、リツキシマブの濃度を 1～4 mg/mL に調整する。泡立ちを避けるため、穏やかに点滴バッグを反転することにより混和する。希釈液の無菌性を担保するため注意をはらうこと。本薬は抗菌防腐剤又は静菌剤を含まないことから、無菌操作を遵守する。注射用剤について、異物や色の外観上の異常がないことを投与前に目視で確認すること。

未使用の薬剤又は廃棄物は現地の規制に従い廃棄すること。

7. 製造販売業者

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

8. 製造販売承認番号

マブセラ 100 mg 注射液
EU/1/98/067/001

マブセラ 500 mg 注射液
EU/1/98/067/002

9. 製造販売承認年月日

初回承認日 1998 年 6 月 2 日
最新の製造販売承認事項一部変更承認日　2008 年 6 月 2 日

10. 改訂日

本薬の詳細情報については、欧州医薬品庁のウェブから入手できる。
http://www.ema.europa.eu/

[redacted] Rituxan® [redacted]
Core Data Sheet Version. [redacted]

CORE DATA SHEET [redacted]

[redacted] RITUXAN®

Rituximab

[redacted]

2～103ページは省略

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））

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

全薬工業株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

本効能又は効果、用法及び用量の追加又は変更に係る一変申請時点において、天疱瘡を効能又は効果とし、本薬と同じ作用機序を有する薬剤は存在しないため、同適応で承認されている生物学的製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）を同種同効品に選定した（表 1.7-1）。

表 1.7-1　同効品一覧表

一般名 / 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え）	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
販売名	リツキサン®点滴静注 100mg リツキサン®点滴静注 500mg	献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 0.5g /10mL 献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 1g/20mL 献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 2.5g/50mL 献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 5g/100mL 献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 10g/200mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 0.5g/5mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 2.5g/25mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 5g/50mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 10g/100mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 20g/200mL	献血グロベニン®–I 静注用 500mg 献血グロベニン®–I 静注用 2500mg 献血グロベニン®–I 静注用 5000mg
製造販売元	全薬工業株式会社	一般社団法人 日本血液製剤機構	日本製薬株式会社
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	＜5%静注＞ ●500mg 製剤（10mL），1,000mg 製剤（20mL），2,500mg 製剤（50mL），5,000mg 製剤（100mL） 1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）	1. 無又は低ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え）	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
	○ 全身性強皮症 ○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○ 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（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与	5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチー を含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 10. 血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る） 11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） 13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 ●10,000mg 製剤（200mL） 1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）	6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 7. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合) 8. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合) 9. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合) 10. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） 11. 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る） 12. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）

一般名 項目	リツキシマブ（遺伝子組換え）	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
		4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチー を含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 10. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 11. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） 12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 ＜10%静注＞ 5%静注 500mg 製剤（10mL），1,000mg 製剤（20mL），2,500mg 製剤（50mL），5,000mg 製剤（100mL）と同様。	
添付文書改訂日	20xx 年 x 月改訂（第 x 版）（案）	2021 年 10 月改訂（第 39 版、献血ヴェノグロブリン IH5%静注） 2021 年 10 月改訂（第 7 版、献血ヴェノグロブリン IH10%静注）	2021 年 10 月改訂（第 34 版）

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

＊＊2021年10月改訂（第39版）D34
＊2021年１月改訂

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注0.5g/10mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注1g/20mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注2.5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注5g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注10g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品注）

生物学的製剤基準
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
Venoglobulin®IH5%I.V.0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049	22500AMX00847
薬価収載	2009年９月				2013年５月
販売開始	1992年１月	1996年９月	1992年１月	2002年10月	2013年７月
再評価結果	2001年８月				—
再審査結果	2003年６月				—
効能追加	2019年12月				

貯　　法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から２年
（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は，貴重な人血液を原料として製剤化したものである．原料となった血液を採取する際には，問診，感染症関連の検査を実施するとともに，製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し，感染症に対する安全対策を講じているが，人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため，疾病の治療上の必要性を十分に検討の上，必要最小限の使用にとどめること．（「使用上の注意」の項参照）

【警告】
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は，腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと．

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
（１）本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
（２）遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず，低血糖症等が発現し，肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある．〕

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

		500mg製剤（10mL）	1,000mg製剤（20mL）	2,500mg製剤（50mL）	5,000mg製剤（100mL）	10,000mg製剤（200mL）
有効成分〔１瓶中〕	人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
添加物〔１瓶中〕	D-ソルビトール	474mg	948mg	2,370mg	4,740mg	9,480mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
	塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である．					
pH	3.9～4.4					
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）					
備考	人免疫グロブリンGは，ヒト血液に由来する．（採血国：日本，採血の区別：献血）					

【効能・効果】

●500mg製剤（10mL），1,000mg製剤（20mL），2,500mg製剤（50mL），5,000mg製剤（100mL）
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

●10,000mg製剤（200mL）
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善

7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)
8. 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
10. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
11. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

＜参考＞規格別の効能の有無

効能・効果	500mg製剤(10mL)	1,000mg製剤(20mL)	2,500mg製剤(50mL)	5,000mg製剤(100mL)	10,000mg製剤(200mL)
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症	効能あり				
2. 重症感染症における抗生物質との併用	効能あり				
3. 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり				
4. 川崎病の急性期	効能あり				
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり				
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(筋力低下の改善)	効能あり				
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(進行抑制)	効能あり				
8. 全身型重症筋無力症	効能あり				
9. 天疱瘡	効能あり				
10. IgG2値低下を伴う，反復する急性中耳炎等	効能あり				効能なし
11. 水疱性類天疱瘡	効能あり				
12. ギラン・バレー症候群	効能あり				
13. 腎移植術前脱感作	効能あり				

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1)**重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合**は，適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること．

(2)**川崎病に用いる場合**は，発病後7日以内に投与を開始することが望ましい．

(3)**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合**は，原則として，下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること．

[ステロイド剤が効果不十分の判断基準]

①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えている患者．

②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えており，4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で，血中CK値の低下が認められていない患者．

(4)本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない)．

(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合**は，「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの，症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること．

(6)**全身型重症筋無力症に用いる場合**は，ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること．また，本剤による治療を行う前に，胸腺摘除術の実施を考慮すること．(臨床試験では，プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上，又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり，現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し，本剤の有効性及び安全性が検討されている．〔【臨床成績】6.の項参照〕)

(7)**天疱瘡に用いる場合**は，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾロン換算)以上を3～7日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている．

(8)腫瘍随伴性天疱瘡，疱疹状天疱瘡，薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない．

(9)**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること．
- 過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上，又は，急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること．
- 起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること．
- 血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること．

(10)**水疱性類天疱瘡に用いる場合**は，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾロン換算)以上を7～21日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている．

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する．なお，直接静注する場合は，きわめて緩徐に行うこと．

- **低並びに無ガンマグロブリン血症：**
通常，1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する．患者の状態によって適宜増減する．
- **重症感染症における抗生物質との併用：**
通常，成人に対しては，1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する．
- **特発性血小板減少性紫斑病：**
通常1日に，人免疫グロブリンGとして200～400mg(4～8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する．なお，5日間使用しても症状に改善が認められない場合は，以降の投与を中止すること．年齢及び症状に応じて適宜増減する．
- **川崎病の急性期：**
通常，人免疫グロブリンGとして1日に400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注，若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する．
- **多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)：**
通常，成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する．
- **慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善：**
通常，1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する．
- **慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)：**
通常，人免疫グロブリンGとして「1,000mg(20mL)/kg体重を1

日」又は「500mg(10mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する.

・**全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)**:
通常，成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する.

・**天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)**:
通常，1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する.

・**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る)**:
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(6mL)/kg体重，2回目以降は200mg(4mL)/kg体重を投与する．投与間隔は，通常，4週間とする.

・**水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)**:
通常，1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)**:
通常，1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**:
通常，人免疫グロブリンGとして，1日あたり1,000mg(20mL)/kg体重を点滴静注する．ただし，患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する．なお，総投与量は4,000mg(80mL)/kg体重を超えないこと.

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1)急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること).

(2)**投与速度**:
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内，また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので，これらの時間帯については特に注意すること.
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し，副作用等の異常所見が認められなければ，徐々に速度を上げてもよい．ただし，0.06mL/kg/分を超えないこと．2日目以降は，前日に耐容した速度で投与することができる.
②**川崎病の患者に対し，2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合**は，基本的には①の投与速度を遵守することとするが，急激な循環血液量の増大に注意し，12時間以上かけて点滴静注すること.

(3)**低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量**は，血清IgGトラフ値を参考に，基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて，投与量，投与間隔を調節する必要があることを考慮すること.

(4)**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療**において，少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない).

(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善**は，本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので，投与後の経過を十分に観察し，本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと.

(6)**天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善**は，本剤投与終了4週後までに認められることがあるので，投与後の経過を十分に観察し，本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと.

(7)**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，本剤の投与は6回を目安とすること．なお，投与を再開する場合には，対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し，本剤投与の要否を判断すること.

(8)**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合**は，本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが，患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること.

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある.〕

(2)腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある.〕

(3)脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある.〕

(4)血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある.〕

(5)溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある.〕

(6)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，持続性の貧血を起こすことがある.〕

(7)心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある.〕

2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては，疾病の治療における本剤の必要性とともに，本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが，血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを，患者に対して説明し，理解を得るよう努めること.

(1)本剤の原材料となる献血者の血液については，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HIV-1抗体，抗HIV-2抗体，抗HTLV-1抗体陰性で，かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している．更に，HBV，HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し，適合した血漿を本剤の製造に使用しているが，当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．本剤は，以上の検査に適合した血漿を原料として，Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理，DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり，ウイルス不活化・除去を目的として，製造工程において60℃，10時間の液状加熱処理，ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが，投与に際しては，次の点に十分注意すること.

1)血漿分画製剤の現在の製造工程では，ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること.

2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない．しかしながら，製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること.

(2)**ショック**等重篤な副作用を起こすことがあるので，注意して使用し，経過を十分観察すること．特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに，経過を十分に観察すること.(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

(3)本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する．したがって，血液型がO型以外の患者に大量投与したとき，まれに**溶血性貧血**を起こすことがある.

(4)本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること.

(5)小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること.

(6)川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合，AST(GOT)，ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので，投与後の観察を十分に行うこと.

(7)川崎病の患者における追加投与は，本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で，症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと.〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない.〕

(8)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において，本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には，治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で，本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない).

(9)本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)に対して用いる場合，以下の点に注意すること.

1)本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること.

2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性，安全性は確立していないことに留意する

こと.

3)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合，臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること．また，本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等，本剤による効果が認められない場合には，本剤の継続投与は行わず，他の治療法を考慮すること.

4)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果，運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮すること.

(10) 本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること.

(11) ギラン・バレー症候群においては，筋力低下の改善が認められた後，再燃することがあるので，その場合には本剤の再投与を含め，適切な処置を考慮すること.

(12) 本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合，大量投与に伴う水分負荷を考慮し，適切な水分管理を行うこと.

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は，生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので，生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること．また，生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は，投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい．なお，特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，川崎病，多発性筋炎・皮膚筋炎，多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)，全身型重症筋無力症，天疱瘡，水疱性類天疱瘡，ギラン・バレー症候群，腎移植術前脱感作における大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は，原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること.	本剤の主成分は免疫抗体であるため，中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある.

4. 副作用

・低並びに無ガンマグロブリン血症※：

15例中4例(26.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，悪心2件(13.3%)，嘔吐2件(13.3%)であった(承認時).

※「通常，成人に対しては，1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する.」に従って投与された際の副作用発現状況である.

・重症感染症における抗生物質との併用：

26例中副作用は認められなかった(承認時).

・特発性血小板減少性紫斑病：

15例中副作用は認められなかった(承認時).

・川崎病：

311例中16例(5.1%)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱7件(2.3%)，悪寒5件(1.6%)，振戦3件(1.0%)であった(承認時).

また，承認後の使用成績調査では，2,044例中224例(11.0%)に副作用が認められた．主な副作用は，悪寒70件(3.4%)，肝機能異常40件(2.0%)，AST(GOT)増加36件(1.8%)，発熱28件(1.4%)であった(再審査終了時).

・多発性筋炎・皮膚筋炎：

52例中27例(51.9%)に副作用が認められた．主な副作用は，γ-GTP増加7件(13.5%)，ALT(GPT)増加5件(9.6%)，AST(GOT)増加5件(9.6%)であった(承認時).

・全身型重症筋無力症：

23例中14例(60.9%)に副作用が認められた．主な副作用は，ALT(GPT)増加7件(30.4%)，AST(GOT)増加6件(26.1%)，発疹3件(13.0%)，γ-GTP増加3件(13.0%)であった(承認時).

・血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：

39例中11例(28.2%)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱9件(23.1%)，蒼白4件(10.3%)，振戦3件(7.7%)であった(承認時).

・ギラン・バレー症候群：

21例中18例(85.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛7件(33.3%)，異汗性湿疹4件(19.0%)，肝酵素上昇4件(19.0%)であった(承認時).

・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：

17例中11例(64.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛7件(41.2%)，発疹5件(29.4%)，胸部不快感4件(23.5%)であった(承認時).

なお，川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は11.0%(224例/2,044例)で，そのうちショック0.8%(16例18件)，ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ，血圧低下等)2.7%(56例67件)であり，重篤な副作用の発現率は2.9%(59例84件)であった．また，川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において，出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg(222例268件)で，そのうちショック17例/1,000kg(72例79件)，ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ，血圧低下等)26例/1,000kg(111例130件)であった.

(1)重大な副作用

1)**ショック，アナフィラキシー**(2.1%)：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，頻脈，喘鳴，喘息様症状，胸内苦悶，血圧低下，脈拍微弱，チアノーゼ等が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと.

2)**肝機能障害**(1.0%)，**黄疸**(頻度不明)：AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，γ-GTP，LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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，適切な処置を行うこと.

3)**無菌性髄膜炎**(0.2%)：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.

4)**急性腎障害**(1.0%)：急性腎障害があらわれることがあるので，投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに，観察を十分に行い，腎機能検査値(BUN，血清クレアチニン等)の悪化，尿量減少が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，急性腎障害の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい.

5)**血小板減少**(0.2%)：血小板減少を起こすことがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと.

6)**肺水腫**(頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので，呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.

7)**血栓塞栓症**(0.4%)：大量投与例で，血液粘度の上昇等により，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，中枢神経症状(めまい，意識障害，四肢麻痺等)，胸痛，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい.〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕

8)**心不全**(頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で，循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，心雑音，心機能低下，浮腫，尿量減少等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，心機能の低下している患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい.〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2)その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと.

種類＼頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症[注]		発疹，汗疱	蕁麻疹，顔面潮紅，局所性浮腫，瘙痒感	全身発赤，水疱
精神神経系[注]		振戦	不穏	痙攣，傾眠，意識障害，しびれ
循環器[注]		顔色不良，血圧上昇	四肢冷感	徐脈

種類＼頻度	5％以上	0.5～5％未満	0.5％未満	頻度不明
肝臓	肝機能検査値の異常〔AST(GOT)，ALT(GPT)，γ-GTP，Al-Pの上昇等〕			
呼吸器			咳嗽，喘息様症状	低酸素血症
消化器		悪心，嘔吐	下痢	腹痛
血液		白血球減少	好中球減少，好酸球増多	溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，倦怠感，CK(CPK)上昇	体温低下，背部痛，ほてり，静脈炎	四肢痛，関節痛，不機嫌，血管痛

注）このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与

（1）一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

（2）一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ，血栓塞栓症を起こすおそれがあるので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害(流産，胎児水腫，胎児死亡)が起こる可能性がある．〕

7. 小児等への投与

（1）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

小児等に対する安全性は確立していない．

（2）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．

**** 8. 臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤には供血者由来の各種抗体(各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体，自己抗体等)が含まれており，投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので，臨床診断には注意を要する．

9. 適用上の注意

（1）調製時：

1）他剤との混合注射を避けること．

2）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(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり，しかも保存剤が含有されていないため)．

（2）投与時：

1）室温程度に戻した後投与すること．

2）不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない．

3）本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合，浮遊物が発生する可能性がある．投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること．浮遊物が認められた場合には投与しないこと．

4）静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れないよう注意すること．〔乳幼児において，点滴静注時に血管外へ漏れ，投与部位を中心に皮膚潰瘍，皮膚壊死があらわれた例が報告されている．〕

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し，血中半減期を求めたところ，それぞれ，約27±3日及び28±6日であり，両製剤間に有意な差は認められなかった[1]．

【臨床成績】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症[2]

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において，高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350～600mg/kg)の治療を受け，血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが，未治療，筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され，血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある．

2. 重症感染症[3]

再評価に対する市販後臨床試験において，広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として，抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日，3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った．

解熱効果，臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果，IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており，有効率はIVIG群61.5％(163/265)，対照群47.3％(113/239)であった．

3. 特発性血小板減少性紫斑病[4]

特発性血小板減少性紫斑病患者15例(評価対象14例)について，5万/mm^{3}以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は，小児で80.0％(4/5)，成人で66.7％(6/9)，合計71.4％(10/14)であった．

4. 川崎病[5,6]

多施設群間比較試験において，30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日，5日間連日投与群の有効率は，95.4％(145/152)であり，200mg/kg体重/日，5日間連日投与群の87.1％(128/147)に比し，有意に優れていた(差の95％信頼区間4.0～10.8％)[5]．

海外の静注用人免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日，4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で，登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg体重/日，4日間連日投与群／2g/kg体重単回投与群)は，登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合，それぞれ1.94(p＝0.045)，1.84(p＝0.099)，登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合，それぞれ2.33(p＝0.067)，1.67(p＝0.307)であったと報告されている[6]．

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである．

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎[7]

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験(G群：第1期本剤，第2期プラセボ，P群：第1期プラセボ，第2期本剤)において，400mg/kg体重を5日間投与した．その結果，第1期(8週間)における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり，G群(本剤)の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定，p＝0.0004)．なお，第1期でのMMT合計スコア変化量は，G群(本剤)でP群(プラセボ)の変化量を上回った(本試験では，本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない)．

表　第1期のG群(本剤)及びP群(プラセボ)におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
G群 (本剤，12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [−4.8，8.5]
P群 (プラセボ，14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. 全身型重症筋無力症[8]

既存治療(ステロイド剤，ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており，血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した．本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3～5回実施した結果，最終評価時(4週後又は中止時)の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり，本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定，p<0.0001)．

なお，最終評価時の合計QMGスコアの変化量は，本剤群と血液浄化療法群で同程度であった(本試験では，本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)．

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
本剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	−3.3±3.4	0.2 [−2.1，2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	−3.5±4.2	

平均値±標準偏差

7. 血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制[9]

血清IgG2値が80mg/dL未満で，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例(評価対象33例)に対して，本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8％(26/33)であった．また，本剤投与期間中の急性中耳炎，急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した．

8. ギラン・バレー症候群[10]

重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して本剤400mg/kg体重を5日間連日投与した結果，投与後4週目にHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が1段階以上改善した症例の割合(有効率)は71.4％(15/21例)であった．

9. 腎移植術前脱感作[11]

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者(CDC-T陰性かつFCXM-T陽性)のうち，血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に，本剤を1日1回1g/kg体重を7日以内に計4回投与した．その結果，主要評価である本剤4回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1％(8/17例)であった．また，本剤投与開始4週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8％(10/17例)であった．

【薬効薬理】

1. **抗体活性**[12)]
本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは，任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから，ヒトの間に広くまん延している各種細菌，細菌毒素，ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている．この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
2. **オプソニン効果**[13)]
本剤のオプソニン効果(食菌促進効果，殺菌促進効果)は，*in vitro*において，対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
3. **補体共存下の殺菌効果**[13)]
本剤はFc部分を完全に保持しているため，補体の正常な活性化能を有する．補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
4. **血小板減少抑制効果**[14)]
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)モデルマウスにおいて，用量依存的に血小板数の減少が抑制された．
5. **マウス川崎病様心動脈炎に対する効果**[15)]
LCWE(*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract)誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し，同種IgGは抑制効果を示した．
6. **筋炎に対する効果**[16)]
C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて，プレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された．
7. **実験的重症筋無力症に対する効果**[17)]
本剤投与により，ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて，歩行機能の低下を改善した．
8. **IgG2による細菌数の減少促進効果**[18)]
肺炎球菌臨床分離株に対して，4種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し，好中球の貪食作用を促進するとともに，マウス血液中からの細菌数の減少を早めた．
9. **抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果**[19)]
HLA-A2高感作モデルマウスにおいて，本剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ，補体依存性細胞傷害を抑制した．

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから，本剤を投与した場合は，医薬品名(販売名)，その製造番号(ロット番号)，投与した日，投与を受けた患者の氏名，住所等を記録し，少なくとも20年間保存すること．

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

1. **川崎病**
急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現，臨床効果等に関するデータを収集する目的で，適切な市販後調査を実施すること．
2. **全身型重症筋無力症**
全身型重症筋無力症について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，原則として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．
3. **抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄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，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

【包　装】

献血ヴェノグロブリンIH5%静注0.5g/10mL	10mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注1g/20mL	20mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL	50mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注5g/100mL	100mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注10g/200mL	200mL	1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. **主要文献**

1)兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1273-1282
2)Liese J. G, et al.：Am J Dis Child　1992；**146**(3)：335-339
3)正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；**48**(3)：199-217
4)安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1295-1301
5)森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；**36**：347-354
6)Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；**324**(23)：1633-1639
7)Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol. 2012；**22**：382-393
8)日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
9)崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；**21**(2)：70-79
10)野村恭一　他：Peripheral Nerve　2018；**29**(1)：56-67
11)Kakuta Y, et al.：Transplant Direct. 2017；**4**：e336
12)土居卓治　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：3999-4004
13)中島常隆　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：4005-4009
14)禿　英樹　他：新薬と臨床　2008；**57**(10)：1632-1640
15)沖津祥子　他：炎症　1996；**16**(6)：395-402
16)日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
17)日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
18)中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌　1998；**46**(6)：223-229
19)日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

＊ 2. **文献請求先**

主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい．

一般社団法人 日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦３－１－１
電話 0120－853－560

この製品は献血血液から製造されています．

＊ 製造販売元

JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3−1−1

D

(2021-10)

日本標準商品分類番号
8763 43

**2021年10月改訂(第7版)D10
*2021年1月改訂

血漿分画製剤(液状・静注用人免疫グロブリン製剤)

献血ヴェノグロブリン®IH10%静注0.5g/5mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注2.5g/25mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注10g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注20g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)

生物学的製剤基準
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

Venoglobulin®IH10%I.V.0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
承認番号	22900AMX00007	22900AMX00008	22900AMX00009	22900AMX00010	22900AMX00011
薬価収載	2018年5月				
販売開始	2018年6月				
再評価結果	2001年8月				
再審査結果	2003年6月				
効能追加	2019年12月				

貯　　法:凍結を避け10℃以下に保存
有効期間:検定合格の日から2年
(最終有効年月日は外箱及びラベルに表示)
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は,貴重な人血液を原料として製剤化したものである.原料となった血液を採取する際には,問診,感染症関連の検査を実施するとともに,製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し,感染症に対する安全対策を講じているが,人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため,疾病の治療上の必要性を十分に検討の上,必要最小限の使用にとどめること.(「使用上の注意」の項参照)

【警告】
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は,腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと.

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが,特に必要とする場合には慎重に投与すること)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

		0.5g製剤(5mL)	2.5g製剤(25mL)	5g製剤(50mL)	10g製剤(100mL)	20g製剤(200mL)
有効成分〔1瓶中〕	人免疫グロブリンG	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
添加物〔1瓶中〕	グリシン 水酸化ナトリウム 塩酸	0.075g 適量 適量	0.38g 適量 適量	0.75g 適量 適量	1.5g 適量 適量	3.0g 適量 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG100mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である.					
pH	3.9～4.4					
浸透圧比	約0.9(生理食塩液に対する比)					
備考	人免疫グロブリンGは,ヒト血液に由来する. (採血国:日本,採血の区別:献血)					

【効能・効果】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で,著明な出血傾向があり,外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
4. 川崎病の急性期(重症であり,冠動脈障害の発生の危険がある場合)
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)
8. 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)
9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
10. 血清IgG2値の低下を伴う,肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎,急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず,発症を繰り返す場合に限る)
11. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
12. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
(1)**重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合**は,適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること.
(2)**川崎病に用いる場合**は,発病後7日以内に投与を開始することが望ましい.
(3)**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合**は,原則として,下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること.
[ステロイド剤が効果不十分の判断基準]
①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり,その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず,十分な改善が認められず,血中CK値が基準値上限を超えている患者.
②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり,その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず,十分な改善が認められず,血中CK値が基準値上限を超えており,4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で,血中CK値の

低下が認められていない患者.
(4)本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない).
(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合**は,「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの,症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること.
(6)**全身型重症筋無力症に用いる場合**は,ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること.また,本剤による治療を行う前に,胸腺摘除術の実施を考慮すること.(献血ヴェノグロブリンIH5%(以下,5%製剤)を用いた臨床試験では,プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上,又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり,現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し,その有効性及び安全性が検討されている.〔【臨床成績】6.の項参照〕)
(7)**天疱瘡に用いる場合**は,副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること.同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では,副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾロン換算)以上を3～7日間使用したにもかかわらず,臨床症状の改善が認められなかった患者に対し,当該製剤の有効性及び安全性が検討されている.
(8)腫瘍随伴性天疱瘡,疱疹状天疱瘡,薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない.
(9)**血清IgG2値の低下を伴う,肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎,急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は,投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること.
・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上,又は,急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること.
・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること.
・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること.
(10)**水疱性類天疱瘡に用いる場合**は,副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること.同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では,副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾロン換算)以上を7～21日間使用したにもかかわらず,臨床症状の改善が認められなかった患者に対し,当該製剤の有効性及び安全性が検討されている.

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する.なお,直接静注する場合は,きわめて緩徐に行うこと.

・**低並びに無ガンマグロブリン血症**:
通常,1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(2～6mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する.患者の状態によって適宜増減する.

・**重症感染症における抗生物質との併用**:
通常,成人に対しては,1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(25～50mL)を,小児に対しては,1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(1～1.5mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する.症状によって適宜増量する.

・**特発性血小板減少性紫斑病**:
通常1日に,人免疫グロブリンGとして200～400mg(2～4mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する.なお,5日間使用しても症状に改善が認められない場合は,以降の投与を中止すること.年齢及び症状に応じて適宜増減する.

・**川崎病の急性期**:
通常,人免疫グロブリンGとして1日に400mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注,若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(20mL)/kg体重を1回点滴静注する.なお,年齢及び症状に応じて適宜減量する.

・**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)**:
通常,成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注する.

・**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する.なお,年齢及び症状に応じて適宜減量する.

・**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)**:
通常,人免疫グロブリンGとして「1,000mg(10mL)/kg体重を1日」又は「500mg(5mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する.

・**全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)**:
通常,成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注する.

・**天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.なお,年齢及び症状に応じて適宜減量する.

・**血清IgG2値の低下を伴う,肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎,急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず,発症を繰り返す場合に限る)**:
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(3mL)/kg体重,2回目以降は200mg(2mL)/kg体重を投与する.投与間隔は,通常,4週間とする.

・**水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**:
通常,人免疫グロブリンGとして,1日あたり1,000mg(10mL)/kg体重を点滴静注する.ただし,患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する.なお,総投与量は4,000mg(40mL)/kg体重を超えないこと.

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1)急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること).
(2)**投与速度**:
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内,また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので,これらの時間帯については特に注意すること.
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し,副作用等の異常所見が認められなければ,徐々に速度を上げてもよい.ただし,0.06mL/kg/分を超えないこと.2日目以降は,前日に耐容した速度で投与することができる.
②**川崎病の患者に対し,2,000mg(20mL)/kgを1回で投与する場合**は,基本的には①の投与速度を遵守することとするが,急激な循環血液量の増大に注意し,6時間以上かけて点滴静注すること.
(3)**低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量**は,血清IgGトラフ値を参考に,基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて,投与量,投与間隔を調節する必要があることを考慮すること.
(4)**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療**において,少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない).
(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善**は,本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので,投与後の経過を十分に観察し,本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと.
(6)**天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善**は,本剤投与終了4週後までに認められることがあるので,投与後の経過を十分に観察し,本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと.

（7）**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，本剤の投与は6回を目安とすること．なお，投与を再開する場合には，対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し，本剤投与の要否を判断すること．
（8）**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合**は，本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが，患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること．

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

（1）IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある．〕
（2）腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある．〕
（3）脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある．〕
（4）血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある．〕
（5）溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある．〕
（6）免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，持続性の貧血を起こすことがある．〕
（7）心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある．〕

2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては，疾病の治療における本剤の必要性とともに，本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが，血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを，患者に対して説明し，理解を得るよう努めること．

（1）本剤の原材料となる献血者の血液については，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HIV-1抗体，抗HIV-2抗体，抗HTLV-1抗体陰性で，かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している．更に，HBV，HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し，適合した血漿を本剤の製造に使用しているが，当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．本剤は，以上の検査に適合した血漿を原料として，Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理，DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり，ウイルス不活化・除去を目的として，製造工程において60℃，10時間の液状加熱処理，ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが，投与に際しては，次の点に十分注意すること．
　1）血漿分画製剤の現在の製造工程では，ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること．
　2）現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない．しかしながら，製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること．
（2）**ショック**等重篤な副作用を起こすことがあるので，注意して使用し，経過を十分観察すること．特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに，経過を十分に観察すること．(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
（3）本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する．したがって，血液型がO型以外の患者に大量投与したとき，まれに**溶血性貧血**を起こすことがある．
（4）本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
（5）小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること．
（6）川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合，AST(GOT)，ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので，投与後の観察を十分に行うこと．
（7）川崎病の患者における追加投与は，本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で，症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと．〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない．〕
（8）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において，本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には，治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で，本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)．
（9）本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)に対して用いる場合，以下の点に注意すること．
　1）本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
　2）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性，安全性は確立していないことに留意すること．
　3）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合，臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること．また，本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等，本剤による効果が認められない場合には，本剤の継続投与は行わず，他の治療法を考慮すること．
　4）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果，運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮すること．
（10）本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
（11）ギラン・バレー症候群においては，筋力低下の改善が認められた後，再燃することがあるので，その場合には本剤の再投与を含め，適切な処置を考慮すること．
（12）本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合，大量投与に伴う水分負荷を考慮し，適切な水分管理を行うこと．

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は，生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので，生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること．また，生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は，投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい．なお，特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，川崎病，多発性筋炎・皮膚筋炎，多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)，全身型重症筋無力症，天疱瘡，水疱性類天疱瘡，ギラン・バレー症候群，腎移植術前脱感作における大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は，原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること．	本剤の主成分は免疫抗体であるため，中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある．

4. 副作用

以下に，5％製剤の承認時及び使用成績調査における副作用発現状況を示す．

・**低並びに無ガンマグロブリン血症**※：
15例中4例(26.7％)に副作用が認められた．主な副作用は，悪心2件(13.3％)，嘔吐2件(13.3％)であった(承認時)．
※「通常，成人に対しては，1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mgを，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg/kg体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する．」に従って投与された際の副作用発現状況である．

・**重症感染症における抗生物質との併用**：
26例中副作用は認められなかった(承認時)．

・**特発性血小板減少性紫斑病**：
15例中副作用は認められなかった(承認時)．

・**川崎病**：
311例中16例(5.1％)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱7件(2.3％)，悪寒5件(1.6％)，振戦3件(1.0％)であった(承認時)．

また，承認後の使用成績調査では，2,044例中224例(11.0％)に副作用が認められた．主な副作用は，悪寒70件(3.4％)，肝機能異常40件(2.0％)，AST(GOT)増加36件(1.8％)，発熱28件(1.4％)であった(再審査終了時)．

・**多発性筋炎・皮膚筋炎**：
52例中27例(51.9％)に副作用が認められた．主な副作用は，γ-GTP増加７件(13.5％)，ALT(GPT)増加５件(9.6％)，AST(GOT)増加５件(9.6％)であった(承認時)．

・**全身型重症筋無力症**：
23例中14例(60.9％)に副作用が認められた．主な副作用は，ALT(GPT)増加７件(30.4％)，AST(GOT)増加６件(26.1％)，発疹３件(13.0％)，γ-GTP増加３件(13.0％)であった(承認時)．

・**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制**：
39例中11例(28.2％)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱９件(23.1％)，蒼白４件(10.3％)，振戦３件(7.7％)であった(承認時)．

・**ギラン・バレー症候群**：
21例中18例(85.7％)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛７件(33.3％)，異汗性湿疹４件(19.0％)，肝酵素上昇４件(19.0％)であった(承認時)．

・**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**：
17例中11例(64.7％)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛７件(41.2％)，発疹５件(29.4％)，胸部不快感４件(23.5％)であった(承認時)．

なお，川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は11.0％(224例/2,044例)で，そのうちショック0.8％(16例18件)，ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ，血圧低下等)2.7％(56例67件)であり，重篤な副作用の発現率は2.9％(59例84件)であった．また，川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において，出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg(222例268件)で，そのうちショック17例/1,000kg(72例79件)，ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ，血圧低下等)26例/1,000kg(111例130件)であった．

(1)重大な副作用

1)**ショック，アナフィラキシー**(2.1％)：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，頻脈，喘鳴，喘息様症状，胸内苦悶，血圧低下，脈拍微弱，チアノーゼ等が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

2)**肝機能障害**(1.0％)，**黄疸**(頻度不明)：AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P，γ-GTP，LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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，適切な処置を行うこと．

3)**無菌性髄膜炎**(0.2％)：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

4)**急性腎障害**(1.0％)：急性腎障害があらわれることがあるので，投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに，観察を十分に行い，腎機能検査値(BUN，血清クレアチニン等)の悪化，尿量減少が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，急性腎障害の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．

5)**血小板減少**(0.2％)：血小板減少を起こすことがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと．

6)**肺水腫**(頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので，呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7)**血栓塞栓症**(0.4％)：大量投与例で，血液粘度の上昇等により，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，中枢神経症状(めまい，意識障害，四肢麻痺等)，胸痛，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．〔「慎重投与」(３)(４)及び「高齢者への投与」(２)の項参照〕

8)**心不全**(頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で，循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，心雑音，心機能低下，浮腫，尿量減少等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，心機能の低下している患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．〔「慎重投与」(７)の項参照〕

(2)その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと．

種類＼頻度	５％以上	0.5～５％未満	0.5％未満	頻度不明
過敏症[注]		発疹，汗疱	蕁麻疹，顔面潮紅，局所性浮腫，瘙痒感	全身発赤，水疱
精神神経系[注]		振戦	不穏	痙攣，傾眠，意識障害，しびれ
循環器[注]		顔色不良，血圧上昇	四肢冷感	徐脈
肝臓	肝機能検査値の異常〔AST(GOT)，ALT（GPT），γ-GTP，Al-Pの上昇等〕			
呼吸器			咳嗽，喘息様症状	低酸素血症
消化器		悪心，嘔吐	下痢	腹痛
血液		白血球減少	好中球減少，好酸球増多	溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，倦怠感，CK(CPK)上昇	体温低下，背部痛，ほてり，静脈炎	四肢痛，関節痛，不機嫌，血管痛

注)このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与

(1)一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

(2)一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ，血栓塞栓症を起こすおそれがあるので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害(流産，胎児水腫，胎児死亡)が起こる可能性がある．〕

7. 小児等への投与

(1)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

小児等に対する安全性は確立していない．

(2)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．

**** 8. 臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤には供血者由来の各種抗体(各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体，自己抗体等)が含まれており，投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので，臨床診断には注意を要する．

9. 適用上の注意

(1)調製時：

1)他剤との混合注射を避けること．

2)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(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり，しかも保存剤が含有されていないため)．

(2)投与時：

1)室温程度に戻した後投与すること．

2)不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない．

3)本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合，浮遊物が発生する可能性がある．投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること．浮遊物が認められた場合には投与しないこと．

4)静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れないよう注意すること．[乳幼児において，点滴静注時に血管外へ漏れ，投与部位を中心に皮膚潰瘍，皮膚壊死があらわれた例が報告されている．]

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に５％製剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し，血中半減期を求めたところ，それぞれ，約27±３日及び28±６日であり，両製剤間に有意な差は認められなかった[1]．

【臨床成績】

1. **低並びに無ガンマグロブリン血症**[2]
   免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において，高用量の静注用人免疫グロブリン（IVIG）（３週間ごとに350～600mg/kg）の治療を受け，血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが，未治療，筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG（３週間ごとに200mg/kg未満）で治療され，血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある．
2. **重症感染症**[3]
   再評価に対する市販後臨床試験において，広範囲抗生物質を３日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として，抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日，３日間との併用群（IVIG群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った．
   解熱効果，臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRP 値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果，IVIG 群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており，有効率は IVIG 群 61.5％(163/265)，対照群 47.3％(113/239) であった．
3. **特発性血小板減少性紫斑病**[4]
   ５％製剤を用いた臨床試験において，特発性血小板減少性紫斑病患者15例（評価対象14例）について，５万/mm^3以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は，小児で80.0％(4/5)，成人で66.7％(6/9)，合計71.4％(10/14)であった．
4. **川崎病**[5,6]
   ５％製剤を用いた多施設群間比較試験において，30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日，５日間連日投与群の有効率は，95.4％(145/152)であり，200mg/kg体重/日，５日間連日投与群の87.1％(128/147)に比し，有意に優れていた（差の95％信頼区間4.0～10.8％）[5]．
   海外の静注用人免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日，４日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で，登録２週間後及び７週間後での冠動脈病変の相対的発生率（400mg/kg体重/日，４日間連日投与群/2g/kg体重単回投与群）は，登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合，それぞれ1.94（p＝0.045），1.84（p＝0.099），登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合，それぞれ2.33（p＝0.067），1.67（p＝0.307）であったと報告されている[6]．
   上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである．
5. **多発性筋炎・皮膚筋炎**[7]
   ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした５％製剤を用いた臨床試験（G群：第１期５％製剤，第２期プラセボ，P群：第１期プラセボ，第２期５％製剤）において，400mg/kg体重を５日間投与した．その結果，第１期（８週間）における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり，G群（５％製剤）の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定，p＝0.0004）．なお，第１期でのMMT合計スコア変化量は，G群（５％製剤）でP群（プラセボ）の変化量を上回った（本試験では，５％製剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない）．

表　第１期のG群（５％製剤）及びP群（プラセボ）におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第１期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
G群 （５％製剤，12例）	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [−4.8，8.5]
P群 （プラセボ，14例）	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. **全身型重症筋無力症**[8]
   既存治療（ステロイド剤，ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術）で症状のコントロールに難渋しており，血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を５％製剤を用いて実施した．５％製剤400mg/kg体重を５日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で３～５回実施した結果，最終評価時（４週後又は中止時）の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり，５％製剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定，p<0.0001）．なお，最終評価時の合計QMGスコアの変化量は，５％製剤群と血液浄化療法群で同程度であった（本試験では，５％製剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない）．

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
５％製剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	−3.3±3.4	0.2 [−2.1，2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	−3.5±4.2	

平均値±標準偏差

7. **血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制**[9]
   ５％製剤を用いた臨床試験において，血清IgG2値が80mg/dL未満で，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例（評価対象33例）に対して，５％製剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8％(26/33)であった．また，５％製剤投与期間中の急性中耳炎，急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は５％製剤投与開始前と比較して有意に減少した．
8. **ギラン・バレー症候群**[10]
   重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して５％製剤400mg/kg体重を５日間連日投与した結果，投与後４週目にHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が１段階以上改善した症例の割合（有効率）は71.4％(15/21例)であった．
9. **腎移植術前脱感作**[11]
   抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者（CDC-T陰性かつFCXM-T陽性）のうち，血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に，５％製剤を１日１回１g/kg体重を７日以内に計４回投与した．その結果，主要評価である５％製剤４回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1％（８/17例）であった．また，５％製剤投与開始４週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8％（10/17例）であった．

【薬効薬理】

1. **抗体活性**[12]
   本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは，任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから，ヒトの間に広くまん延している各種細菌，細菌毒素，ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている．５％製剤の抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
2. **オプソニン効果**[13]
   ５％製剤のオプソニン効果（食菌促進効果，殺菌促進効果）は，*in vitro* において，対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
3. **補体共存下の殺菌効果**[13]
   本剤はFc部分を完全に保持しているため，補体の正常な活性化能を有する．５％製剤の補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
4. **血小板減少抑制効果**[14]
   特発性血小板減少性紫斑病（ITP）モデルマウスにおいて，５％製剤は用量依存的に血小板数の減少を抑制した．
5. **マウス川崎病様心動脈炎に対する効果**[15]
   LCWE（*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract）誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し，同種IgGは抑制効果を示した．
6. **筋炎に対する効果**[16]
   C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて，５％製剤とプレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された．
7. **実験的重症筋無力症に対する効果**[17]
   ５％製剤投与により，ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて，歩行機能の低下を改善した．
8. **IgG2による細菌数の減少促進効果**[18]
   ５％製剤では，肺炎球菌臨床分離株に対して，４種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し，好中球の貪食作用を促進するとともに，マウス血液中からの細菌数の減少を早めた．
9. **抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果**[19]
   HLA-A2高感作モデルマウスにおいて，５％製剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ，補体依存性細胞傷害を抑制した．

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから，本剤を投与した場合は，医薬品名（販売名），その製造番号（ロット番号），投与した日，投与を受けた患者の氏名，住所等を記録し，少なくとも20年間保存すること．

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

1. **川崎病**
   急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重１回投与での副作用発現，臨床効果等に関するデータを収集する目的で，適切な市販後調査を実施すること．
2. **全身型重症筋無力症**
   全身型重症筋無力症について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，原則として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．
3. **抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**
   抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄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，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

【包　装】

献血ヴェノグロブリンIH10％静注0.5g/5mL	5mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10％静注2.5g/25mL	25mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10％静注5g/50mL	50mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10％静注10g/100mL	100mL	１瓶

献血ヴェノグロブリンIH10%静注20g/200mL　　200mL　　1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1)兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1273-1282
2)Liese J.G, et al.：Am J Dis Child　1992；**146**(3)：335-339
3)正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；**48**(3)：199-217
4)安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1295-1301
5)森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；**36**：347-354
6)Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；**324**(23)：1633-1639
7)Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol.　2012；**22**：382-393
8)日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
9)崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；**21**(2)：70-79
10)野村恭一　他：Peripheral Nerve　2018；**29**(1)：56-67
11)Kakuta Y, et al.：Transplant Direct. 2017；**4**：e336
12)土居卓治　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：3999-4004
13)中島常隆　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：4005-4009
14)禿　英樹　他：新薬と臨床　2008；**57**(10)：1632-1640
15)沖津祥子　他：炎症　1996；**16**(6)：395-402
16)日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
17)日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
18)中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌　1998；**46**(6)：223-229
19)日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

＊ 2. 文献請求先

主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい.

一般社団法人 日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦３－１－１
電話 0120－853－560

この製品は献血血液から製造されています.

＊ 製造販売元
JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦３−１−１　J

(2021-10)

**2021年10月改訂（第34版）
*2021年 3月改訂

貯　　法：30℃以下に凍結を避けて保存すること
有効期間：検定合格日から2年
（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示）

日本標準商品分類番号
876343

	献血グロベニン-I 静注用500mg	献血グロベニン-I 静注用2500mg	献血グロベニン-I 静注用5000mg
承認番号	22100AMX01034	22100AMX01036	22100AMX01037
薬価収載	2009年9月		
販売開始	1992年10月	1991年11月	2001年11月
*効能追加	2021年 3月		
再評価結果	2001年 8月		
再審査結果	2015年 6月		

血漿分画製剤（静注用人免疫グロブリン製剤）

特定生物由来製品 処方箋医薬品注1) 献血グロベニン®-I 静注用500mg
特定生物由来製品 処方箋医薬品注1) 献血グロベニン®-I 静注用2500mg
特定生物由来製品 処方箋医薬品注1) 献血グロベニン®-I 静注用5000mg

生物学的製剤基準　乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

kenketu glovenin®-I for I. V. injection 500mg & 2500mg & 5000mg

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は、ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に下記の成分を含有する。

成分		500mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤
有効成分	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG	500mg	2,500mg	5,000mg
添加物	D-マンニトール	150mg	750mg	1,500mg
	グリシン	45mg	225mg	450mg
	塩化ナトリウム	90mg	450mg	900mg
添付溶解液：日本薬局方注射用水		10mL	50mL	100mL

本剤の主成分であるポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンGは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。
pH	6.4～7.2
浸透圧比	1.3～1.7（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

◇無又は低ガンマグロブリン血症
◇重症感染症における抗生物質との併用
◇特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
◇川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
◇天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
◇水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
◇ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
◇血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）
*◇多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1) 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
(2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
(3) 本剤を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。
(4) 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
(5) 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
(6) スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を2日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
(7) 水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を7～21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
(8) 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。
・過去6カ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎もしくは肺炎として2回以上の発症を認めること。
・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。
*(9) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。
[ステロイド剤が効果不十分の判断基準]
①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。
②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレド

ニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。

＊(10) 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない（本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない）。

【用法・用量】

本剤は、添付の日本薬局方注射用水(500mg製剤は10mL、2,500mg製剤は50mL、5,000mg製剤は100mL)で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。[溶解方法は末尾を参照してください。]

◇無又は低ガンマグロブリン血症：

通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg（4～12mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

◇重症感染症における抗生物質との併用：

通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

◇特発性血小板減少性紫斑病：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

◇ 川崎病の急性期：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg（40mL）/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

◇ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制：

通常、人免疫グロブリンGとして「1,000mg(20mL)/kg体重を1日」又は「500mg(10mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

◇天疱瘡：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

◇水疱性類天疱瘡：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

◇ギラン・バレー症候群：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

◇血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：

人免疫グロブリンGとして初回は300mg（6mL）/kg体重、2回目以降は200mg（4mL)/kg体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4週間とする。

＊**◇多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善：**

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)

(2) 投与速度[1]：

ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので、これらの時間帯については特に注意すること。

1) 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。[末尾の「体重別投与速度表」参照]

2) 川崎病の患者に対し2,000mg（40mL）/kgを1回で投与する場合は、基本的には1）の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、12時間以上かけて点滴静注すること。

3) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制は、投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

(3) 無又は低ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

(4) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）における筋力低下の改善は、本剤投与終了1カ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1カ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

(5) 天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週後までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

(6) 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。

＊(7) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療において、少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと（4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) IgA欠損症の患者［抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。］

(2) 腎障害のある患者［腎機能を悪化させるおそれがある。］

(3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者［虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。］

(4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者［血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。］

(5) 溶血性・失血性貧血の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。］

(6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。］

(7) 心機能の低下している患者［大量投与により、心不全を発症または悪化させるおそれがある。］

2．重要な基本的注意

［患者への説明］

本剤の投与にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT（GPT）値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール

4000処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

1)血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2)**ショック**等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を参照）

(3)本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、**溶血性貧血**を起こすことがある。

(4)本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

(5)小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。

(6)川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分（発熱の持続等）で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと（本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない）。

(7)本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）に対して用いる場合、以下の点に注意すること。

1)本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

3)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

4)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

(8)本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

(9)ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

＊(10)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）。

3．相互作用

＊[併用注意]（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン （麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等）	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、川崎病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎に対する大量療法（200mg/kg以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4．副作用

◇無又は低ガンマグロブリン血症※、2)：

39例中7例（17.9%）に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は8.9%（18回／203回）であった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、嘔気等であった。（承認時）

※「通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）／kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

◇重症感染症における抗生物質との併用[2,3]：

398例中5例（1.3%）に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は0.5%（5回／958回）であった。また、副作用の種類はアナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹等であった。（承認時）

◇特発性血小板減少性紫斑病（ITP）[4]：

156例中21例（13.5%）に副作用が認められたが、いずれも一過性で重篤なものは認められなかった。また、副作用の種類は発熱、悪心、頭痛、発疹、蕁麻疹等であった。なお、6例が妊娠症例であったが、いずれの症例においても副作用は認められず、それら妊婦から出生した新生児にも異常所見は認められなかった。（効能効果追加時）

◇川崎病[5,6]：

160例中9例（5.6%）に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は1.2%（9回／758回）であった。また、副作用の種類は悪寒、チアノーゼ、発熱、熱性痙攣、プレショック、意識もうろう、顔色不良、頻脈、呼吸困難であったが、いずれも初回投与時に出現し、一過性であった。（効能効果追加時）

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は6.62%（48例／725例）で、そのうちショック0.14%（1例1件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）2.07%（15例21件）であり、重篤な副作用の発現率は1.93%（14例30件）であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は92例／1,000kg（129例202件）で、そのうちショック51例／1,000kg（72例72件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）59例／1,000kg（83例85件）であった。

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）：

＜筋力低下の改善＞

延べ99例中24例（24.2%）に副作用が認められ、その種類は頭痛、発熱、発疹、水疱、GOT・GPT上昇等の軽度なものであったが、1例において一過性脳虚血発作に続く右視床小梗塞が認められた。[7]（効能効果追加時）

＜運動機能低下の進行抑制＞

61例（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎：48例、多巣性運動ニューロパチー：13例）中34例（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎：25例、多巣性運動ニューロパチー：9例）（55.7%）に副作用が認められ、その種類は頭痛が15例（24.6%）、発疹が5例（8.2%）、紅斑、倦怠感及びリンパ球数減少が各2例（3.3%）等であった。（効能効果追加時）

◇天疱瘡：

41例中13例（31.7%）に副作用が認められ、その種類は頭痛、肝機能異常、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、ビリルビン上昇、血圧上昇、γ-GTP上昇、血小板数減少等であったが、1例において重篤な血小板数減少、肝機能異常が認められた。（効能効果追加時）

◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

7例中6例（85.7%）に副作用が認められ、その種類は貧血、肝機能異常、腎機能障害、C-反応性蛋白増加及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加であった。（効能効果追加時）

◇水疱性類天疱瘡：
39例中17例（43.6％）に副作用が認められ、その種類は肝機能異常、肝障害、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少等であった。（効能効果追加時）

◇ギラン・バレー症候群：
22例中16例（72.7％）に副作用が認められ、その種類は頭痛が8例（36.4％）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各4例（18.2％）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が3例（13.6％）、薬疹、発熱及び白血球数減少が各2例（9.1％）等であった。（効能効果追加時）

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー（0.1～5％未満）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと 。

2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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、適切な処置を行うこと。

3) 無菌性髄膜炎（頻度不明）：大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 急性腎障害（頻度不明）：急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎障害の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

5) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

6) 肺水腫（頻度不明）：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 血栓塞栓症（頻度不明）：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3)(4)および「高齢者への投与」(2)の項参照〕

8) 心不全（頻度不明）：主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2) その他の副作用

	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
過敏症注2)	**発疹、蕁麻疹、瘙痒感、水疱、汗疱**	**顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹**	
精神神経系注2)	**痙攣、振戦**	**めまい、しびれ感**	**意識障害**
循環器注2)	**顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感**		**血圧上昇、動悸**
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等		
呼吸器			喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液	好酸球増多、好中球減少、白血球減少	溶血性貧血	
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛、倦怠感	静脈炎	関節痛、筋肉痛、背部痛、CK(CPK)上昇、ほてり、不機嫌、結膜充血、体温低下

注2）このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5．高齢者への投与

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

（2）一般に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。］

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

****8．臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9．適用上の注意

（1）**調製時**：

1）5％ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。

2）一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。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（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため）。

（2）**投与時**：

1）不溶物の認められるものは使用しないこと。

2）溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

【薬物動態】

1. 健康成人に本剤を投与した場合の血中半減期は平均17.7日であった。[8)]
2. 無ガンマグロブリン血症の患者（1歳6カ月～18歳）に本剤を投与した場合の血中半減期は平均34.3日であった。[2)]

【臨床成績】

1. 無又は低ガンマグロブリン血症[9)]：

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン（IVIG）（3週間ごとに350～600mg／kg）の治療を受け、血清IgGトラフ値が500mg／dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回／年及び0.70日／年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG（3週間ごとに200mg／kg未満）で治療され、血清IgGトラフ値が151mg／dL以上500mg／dL未満だった患者では1.75回／年及び9.00日／年であったとの報告がある。

2．重症感染症における抗生物質との併用[10)]：

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682症例を対象として、抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g／日、3日間との併用群（IVIG群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRP値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5％（163例／265例）、対照群47.3％（113例／239例）であった。

3．特発性血小板減少性紫斑病（ITP）[4)]：

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であって、本剤を単独投与した症例は109例（急性ITP：42例、慢性ITP：67例）であり、その成績の概要は下記の通りであった。なお、本剤は原則として400mg／kg／日、5日間連日投与された。

（1）本剤単独投与による急性ITPに対する有効率は81.0％（34例／42例）、慢性ITPに対する有効率は61.2％（41例／67例）であった。

（2）本剤単独投与による血小板数増加効果（投与前と投与後最高血小板数との差）

が5万 / mm³以上を示した症例は、急性ITPでは42例中36例(85.7%)、慢性ITPでは67例中43例(64.2%)であった。

(3)本剤投与後4週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が10万 / mm³以上を示した症例は、急性 ITPでは31例中27例 (87.1%)、慢性ITPでは54例中30例(55.6%)であり、そのうち4週間以上持続した症例は、急性ITPでは31例中20例(64.5%)、慢性 ITPでは54例中5例 (9.3%)であった。

(4)血小板数は、急性及び慢性ITPともに投与開始後5日目に最高値に達した症例が最も多かった。

4. 川崎病:

(1)本剤が200mg/ kg/ 日、5日間連日投与された91症例の成績は下記の通りであった。なお、本剤は発病後7日以内に投与開始された。[5,6]

1)本剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかった86 例における冠動脈病変の発生頻度の推移は急性期14.0 % (拡大:11例、瘤 :1例)、1カ月後7.0 % (拡大 : 5例、瘤 : 1例)、2~3カ月後 3.5 % (拡大 : 2例、瘤 : 1例) であり、1年後まで観察のできた66例における冠動脈病変の発生頻度は3.0 % (拡大:1例、瘤 : 1 例) であった。

2)本剤投与開始前に冠動脈病変(拡大)が認められた5例の冠動脈病変の推移は、1 例が急性期に瘤を形成したが、1 年後には拡大へと退縮した。残る4例中3例は急性期から2カ月後にかけて正常化し、1例のみ1年後まで拡大が持続した。

正　　常 : 2歳未満では冠動脈内径が2mm 未満
　　2歳以上では冠動脈内径が2.5mm 未満
拡　　大 : 冠動脈内径が 3.9 mm 以下
冠動脈瘤 : 冠動脈内径が 4mm 以上

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

(2)信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g / kg を1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例 (95.8%)であった。[11]

5. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む):

<筋力低下の改善>

本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0 % (13例 / 20例) であった。[7]

<運動機能低下の進行抑制>

1) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者49例に対して、本剤 2,000mg/kg (400mg/kg/日、5日間連日) 投与後、本剤 1,000mg/kg (「1,000mg/kg を1日間」又は「500mg/kg を2日間連日」) が3週間隔で投与された。治験薬投与前と比較して、治験薬投与期28週目時点で1点以上の INCAT スコアの改善を維持した患者の割合は77.6 % (38例/49例) であった。また、28週目以降も治療を継続した38例において、治験薬投与期28週目と比較して、治験薬投与期52週目時点で1点以上 INCAT スコアが悪化した患者の割合は10.5 % (4例 / 38例) であった。

2) 多巣性運動ニューロパチー患者13例に対して、本剤 1,000mg/kg (「1,000mg/kg を1日間」又は「500mg/kg を2日間連日」) が3週間隔で投与された。MRC スコアは治験薬投与前で90.5、治験薬投与期49週目時点で90.6であった。

6. 天疱瘡:

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤200mg/kg/日及び本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15 例中10 例、本剤200mg/kg/日15例中4例及び本剤400mg/kg/日15例中2例であった。

7. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症:

副腎皮質ホルモン剤20mg / 日以上 (プレドニゾロン換算) を2日間以上継続したにもかかわらず、効果不十分で追加治療が必要なスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者に対し、本剤400mg / kg / 日が5日間連日投与された7例における投与開始後7日目の有効率は85.7% (6例 / 7例) であった。

8. 水疱性類天疱瘡:

副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/ 日以上を使用したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。投与開始15日目における PDAI(Pemphigus Disease Area Index)を用いたスコア (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 (27 例) 32.3±31.5、本剤群 (29例) 19.8±22.2 であった (対応のないt検定、p= 0.089)。

9. ギラン・バレー症候群:

本剤が400mg / kg / 日、5日間連日投与された重症患者20例において、投与後4週目の Hughes の運動機能尺度 (Functional Grade) が1段階以上改善した症例の割合 (有効率) は 65.0 % (13/20例) であった。

【薬効薬理】

1. 本剤は、各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた。[12]
   また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。
2. 本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した。[13]
3. 本剤は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した。[13]
4. 本剤は、マウス好中球に対して貪食能促進作用を示した。[14]
5. 本剤は、健康人から得た好中球に対して貪食能促進作用を示した。[15]
6. 本剤は、抗ラット血小板ウサギ血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した。[16]

【取扱い上の注意】

記録の保存: 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品の名称 (販売名)、製造番号、投与日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈**川崎病**〉

急性期川崎病治療における 2,000mg / kg体重 1 回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

【包　　装】

献血グロベニン - I	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG	500mg 含有	1瓶
静注用500mg	溶解液 (日本薬局方注射用水)	10mL	1瓶添付
献血グロベニン - I	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG	2,500mg 含有	1瓶
静注用2500mg	溶解液 (日本薬局方注射用水)	50mL	1瓶添付
	溶解液注入針		1本添付
献血グロベニン - I	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG	5,000mg 含有	1瓶
静注用5000mg	溶解液 (日本薬局方注射用水)	100mL	1瓶添付
	溶解液注入針		1本添付

【主要文献】

1) USP DI(United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624, 1998.
2) 堀　誠 : 診療と新薬, **20** : 2653, 1983.
3) 真下啓明 : 感染症学雑誌, **57** : 724, 1983.
4) 安永幸二郎, 他 : 内科宝函, **31** : 415, 1984.
5) 岡崎富男, 他 : 小児科診療, **51** : 1094, 1988.
6) 岡崎富男, 他 : 小児科診療, **54** : 1412, 1991.
7) 久堀　保, 他 : 脳と神経, **51** : 127, 1999.
8) 柴田泰生, 他 : 診療と新薬, **19** : 464, 1982.
9) Liese J. G., et al. : Am. J. Dis. Child., **146** : 335, 1992.
10) 正岡　徹, 他 : 日本化学療法学会雑誌, **48** : 199, 2000.
11) Sato N., et al. : Pediater. Int., **41** : 1, 1999.
12) 岡　右之 : 基礎と臨床, **17** : 2849, 1983.
13) 西　武, 他 : 医薬品研究, **14** : 904, 1983.
14) 西　武, 他 : 医薬品研究, **14** : 913, 1983.
15) 西　武, 他 : 医薬品研究, **14** : 922, 1983.
16) 川崎　一, 他 : 応用薬理, **31** : 1175, 1986.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

日本製薬株式会社　くすり相談窓口
〒 104-0044 東京都中央区明石町 8 番 1 号
フリーダイヤル 0120-00-8414
[受付時間 9:00 ～ 17:30 /土日祝日・弊社休業日を除く]

＜参考＞体重別投与速度表

初日の投与開始から1時間※1は0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.06 mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重(kg)						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から1時間※1	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18
その後の最高投与速度※2	0.06	mL/時	36	72	108	144	180	252	324
		滴数/分	12	24	36	48	60	84	108

※1 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制の場合は、投与開始から30分

※2 最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分［小児用点滴セット(60滴/mL)を用いた場合］

下段：滴数/分［普通点滴セット(20滴/mL)を用いた場合］

＜溶解方法＞

献血グロベニン - Ⅰ静注用 500mg

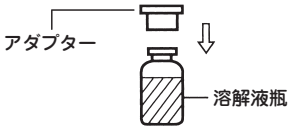
1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液瓶より注射器で溶解液を全量ぬきとる。
3. 製品瓶に注射針を突き刺して､溶解液の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
4. 製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。

献血グロベニン-Ⅰ静注用 2500mg 及び 献血グロベニン-Ⅰ静注用 5000mg

1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液注入針の保護サヤを片方だけ軽くまわして外す。
3. 溶解液注入針を製品瓶のゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。

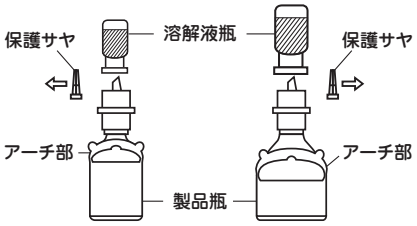


4. 溶解液瓶にアダプターを取り付ける。

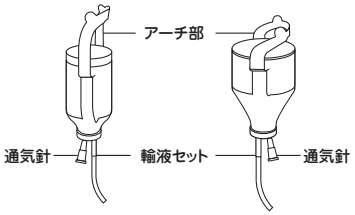


5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわして外し、溶解液瓶をさかさまに立て溶解液注入針をゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。溶解液が製品瓶内に全量流入したことを確認する。

液の流入がスムーズに始まらないときは、溶解液瓶を軽く下に押すこと。



6. 溶解液注入針を溶解液瓶(空瓶)と共に抜去し、製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。
7. ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



注　意

1. 輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針(瓶針)及び通気針を溶解液注入針を抜去したあとの穴に刺入すると液漏れがおこることがあるので別の場所に刺すこと。
2. 点滴輸注する場合、吊りさげた後に通気針を刺してご使用ください。
3. 溶解液注入針を刺入したままで長時間放置しないこと。
4. 溶解液注入針はディスポーザブルですので、再使用しないこと。

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元 **日本製薬株式会社**
東京都中央区明石町８番１号
販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目１番１号

R19　　F0A0

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））

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

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）
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
Dsg	desmoglein	デスモグレイン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDP	fibrin degradation products	フィブリン分解産物
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
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸　モフェチル
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
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・効果、用法・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　効能又は効果に関連する注意　7
1.8.1.3　用法・用量及びその設定理由　9
1.8.2　その他の使用上の注意（案）及びその設定理由　14
1.8.3　参考文献　25

1.8　添付文書（案）

資料番号 1.8-02：添付文書（案）を参照。

1.8.1　効能・効果、用法・用量の設定の根拠

1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由

【効能・効果】
○ 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
○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○ 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（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

（下線部：今回の変更箇所）

<設定根拠>

尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の第一選択治療薬は経口ステロイドである。国内において本薬は、治療維持期における経口ステロイド漸減中に再燃又は再発をきたすステロイド抵抗例、又は経口ステロイド及び免疫抑制剤の併用でも寛解導入が困難な疾患活動性の高い中等症から重症例の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者（以下、難治性天疱瘡患者）に対する治療薬として、経口ステロイドと併用使用される臨床的位置付けを目指して開発している。

先述の臨床的位置付けを踏まえ、国内臨床第 II 相医師主導試験（UMIN000024265）（以下、KCTR-D006 試験）は、再燃・再発のためプレドニゾロン（以下、PSL）の用量を治療目標である 10 mg/日以下に減量困難な天疱瘡患者を、海外臨床第 III 相試験の WA29330 試験（NCT02383589）（以下、PEMPHIX 試験）は、治療導入期に標準的経口ステロイド治療では病勢が制御できない中等症～重症の尋常性天疱瘡患者を対象に実施した。両試験の対象患者は、いずれも国内の天疱瘡診療ガイドラインにおいて、経口ステロイドに加えて免疫抑制剤等の追加治療が必要な難治性天疱瘡患者に該当し、当該患者は目指す開発対象と一致していると考える。

PEMPHIX 試験は、海外の中等症～重症の尋常性天疱瘡患者に対する治療導入期でのプレドニゾン併用下、「本薬＋ミコフェノール酸　モフェチル（以下、MMF）プラセボの併用療法」（RTX 群）と「リツキシマブプラセボ＋MMF の併用療法」（MMF 群）を比較した試験であり、その結果、主要評価項目である Week 52 時点で完全寛解を持続している症例の割合が MMF 群と比較して RTX 群で有意に高いことが確認された。また、RTX 群において天疱瘡の病態に関与しているとされている抗デスモグレイン（以下、Dsg）抗体価の低下及びプレドニゾンの漸減／中止が可能となった症例の割合増加が認められたことから、本薬の有効性が認められている。安全性プロファイルについては、他の自己免疫疾患で得られている内容と同等であったことから、海外尋常性天疱瘡患者に対する本薬の安全性が認められた。

KCTR-D006 試験は、日本のステロイド減量困難な尋常性天疱瘡患者及び落葉状天疱瘡患者を対象とした PSL と本薬の併用療法の有効性及び安全性を確認する試験であり、PEMPHIX 試験で期待されるエビデンス及び国内試験の実施可能性からシングルアームでの

試験とし、目標症例数は 10 例に設定された。最終的に 20 例が登録され、FAS での 24 週時点の寛解率が 75.0%（95%信頼区間：50.9, 91.3）であり、95%信頼区間の下限が 5%を上回ったほか、抗 Dsg 抗体価の低下を認め、PSL の減量が可能であったことから、本薬の有効性が認められている。また、KCTR-D006 試験において未知で重篤な有害事象は発現せず、新たな安全性プロファイルは認められなかったことから、日本人において、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する本薬の有効性及び安全性が認められた。

以上より、本薬による B 細胞標的治療は、ステロイド治療に加え、免疫抑制薬の追加治療が必要な難治性の天疱瘡患者（尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡）において、抗 Dsg 抗体の産生抑制を介して病勢の鎮静化をもたらしうると考えられたことから、予定する効能又は効果は「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」と設定した。

1.8.1.2　効能又は効果に関連する注意

5. 用法及び用量に関連する注意
〈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。
〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
5.9 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

（下線部：今回の変更箇所）

<設定根拠>

国内の天疱瘡診療ガイドライン[1)]においては、Clinical Question 14 として「リツキシマブ（抗 CD20 抗体）は従来のステロイド・免疫抑制剤などに治療抵抗性の天疱瘡重症例に有用である。しかし死亡に至る重篤な副作用の報告例があり，投与時には副作用に十分な注意を払うことが大切である。」と記載されており、ステロイドや免疫抑制剤に治療抵抗性の症例に対し本薬を使用することが推奨されている。

国内ガイドラインにおける天疱瘡の治療戦略は、病勢の鎮静化を目指す治療導入期と、病勢鎮静化後の治療維持期から構成される[1)]。

治療導入期の第一選択療法はステロイド治療であり、中等症～重症な患者においては PSL 1.0 mg/kg/日を、軽症においては 0.5 mg/kg/日を目安とし、病勢の制御が可能となる（水疱新生がほぼ認められなくなり、既存病変の乾燥化・上皮化傾向を認める）まで投与を継続する[1)]。PSL を 2 週間継続するも効果不十分の場合は、速やかに免疫抑制剤、免疫グロブリン静注療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法等を考慮する。また、重症例においては初期より免疫抑制剤を併用することもあり[1)]、PEMPHIX 試験はこの中等症～重症例を対象とした治療導入期でのステロイド＋本薬の併用試験である。

治療維持期は、病勢が抑制され、ステロイド減量を行いながら治療を維持する時期であり、PSL 0.2 mg/kg/日（又は PSL 10 mg/日）以下を目指す[1)]。免疫抑制剤を併用している場合は、ステロイド減量を先に行う。ステロイド減量中に病勢の再燃を認める例については、ステロイドの増量を行い、この段階で免疫抑制剤の追加を考慮するとされている[1)]。KCTR-D006 試験は、このステロイド減量困難なステロイド治療抵抗例を対象とした試験である。

両試験の対象患者は、いずれもステロイドに加えて免疫抑制剤等の追加治療が必要な難治性の天疱瘡患者であり、国内の天疱瘡診療ガイドラインにおける本薬の使用を推奨する対象患者と一致している。

KCTR-D006 試験及び PEMPHIX 試験では、これらの患者を対象として両試験にて本薬の有効性及び安全性が確認されているが、本薬の使用に際しては「17.臨床成績」の項に記載されている当該 2 試験における本薬の効果並びに副作用の発現状況を十分に考慮した上で本薬投与患者を検討することを注意喚起するため、効能又は効果に関連する注意として、「経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。」と設定した。

1.8.1.3　用法・用量及びその設定理由

1.8.1.3.1　用法・用量

【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/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。
<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/m^2、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m^2 を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。
<免疫抑制状態下の 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/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び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/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
<難治性のネフローゼ症候群>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。
<u><難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡></u>
<u>通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。</u>
<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/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
<イブリツモマブ　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/m^2 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である、海外臨床第 III 相試験の PEMPHIX 試験及び国内臨床第 II 相試験 KCTR-D006 試験では、いずれもステロイドに本薬を併用している。

PEMPHIX 試験の本薬の投与量は、1 回当たり 1,000 mg（又はプラセボ）を 1 コース目として Day 1 及び Day 15 に点滴静注し、Day 168 及び Day 182 に 2 コース目を施行した PEMPHIX 試験の用法及び用量の設定に当たっては、400 例を超える尋常性天疱瘡患者に対する本薬の使用報告を基にしている。本薬の投与量については、関節リウマチ患者に対して本薬 1,000 mg を 2 週間間隔で 2 回投与することで B 細胞枯渇が 6 ヵ月～9 ヵ月間持続する

という報告を基に、尋常性天疱瘡に対して同様の用法及び用量を適用したところ、本薬投与後少なくとも 6 ヵ月間は B 細胞の枯渇が維持されることが報告された[2)]。当該報告に基づき、使用報告 400 例のうち 44%の症例が本薬 1 回当たり 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回（Day 1 及び Day 15）点滴静注しており、本薬の反復投与を行っていた症例も確認された。有効性については、患者の併用薬や罹患期間、本薬の治療サイクル数や観察期間、完全寛解の定義に関する相違から、全寛解率に約 30～90%と幅があるものの、標準治療で効果不十分な尋常性天疱瘡に対して本薬が有効であることが報告されている。また、安全性について、尋常性天疱瘡で認められた本薬の有害事象は、他の自己免疫疾患で認められた本薬の安全性プロファイルと同等であったことから、これらのデータを基に PEMPHIX 試験の用法及び用量が設定されている。

一方、[redacted]であり[redacted]と考えられた。また、PEMPHIX 試験の対象患者は、高用量のステロイド治療によっても天疱瘡の活動性が認められ、免疫抑制薬の追加治療が有益と判断される患者であることから、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の対象患者は[redacted]であり[redacted]と考えられた。以上の理由から、[redacted]が設定された。

これら PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験の 2 つの臨床試験において、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対する本薬の有効性及び安全性が認められたことから、本薬の投与量は、「リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。」と設定した。

1.8.1.3.2　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、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 50 mg/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 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/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、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。 ・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/μL 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	初回投与	最初の 30 分は 50 mg/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 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/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、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100

・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与		mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/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 25 mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の 1 時間は 100 mg/時、その後は最大 200 mg/時までを目安とすること。
	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、100 mg/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、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

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である、海外臨床第 III 相試験の PEMPHIX 試験及び国内臨床第 II 相試験の KCTR-D006 試験では、いずれの試験においても、難治性天疱瘡患者に対して、本薬の初回投与の注入速度は「最初の 30 分は 50 mg/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 50 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げることができる。」とし、2 回目の注入速度は「初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100 mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100 mg/時ずつ上げて、最大 400 mg/時まで上げるこ

とができる。」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、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の注入速度として設定した。

また、PEMPHIX 試験及び KCTR-D006 試験では、本薬の再投与に関する有効性及び安全性について評価を行っていない。日本人天疱瘡患者における本薬の再投与に関する有効性及び安全性は確認されていないことから、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項の 7.4 項に、本薬の再投与時に関しては、実施の可否を慎重に検討することと設定した。

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、効能又は効果に関連する注意、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

（＿＿部：変更・追加）

使用上の注意（案）	設定根拠
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、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症及び天疱瘡の治療、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. 警告の項 1.1 「難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」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。
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他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。［7.1、7.2、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/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	1.2　現行のとおり
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、高リン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	1.3 企業中核データシート及び海外添付文書、重篤副作用疾患別対応マニュアル等に併せて修正した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	1.4 現行のとおり
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]	1.5 現行のとおり
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］	1.6 現行のとおり
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 〈効能共通〉	2. 禁忌の項
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	2.1 現行のとおり
〈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］	2.2 現行のとおり
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉	8. 重要な基本的注意の項
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］	8.1 現行のとおり
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］	8.2 現行のとおり
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］	8.3 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	8.4 現行のとおり
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］	8.5 現行のとおり
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］	8.6 現行のとおり
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］	8.7 現行のとおり
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。	8.8 現行のとおり
〈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］	8.9 現行のとおり
〈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	8.10 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
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. 特定の背景を有する患者に関する注意の項
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］	9.1.1 現行のとおり
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］	9.1.2 現行のとおり
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］	9.1.3 現行のとおり
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］	9.1.4 現行のとおり
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］	9.1.5 現行のとおり
9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者	9.1.6 現行のとおり
9.1.7 アレルギー素因のある患者	9.1.7 現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
〈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。	9.1.8　現行のとおり
〈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]	9.1.9　現行のとおり
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]	9.1.10 現行のとおり
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。	9.5　現行のとおり
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	9.6　現行のとおり
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、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、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。	9.7　小児等の項 9.7.1

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした本薬の臨床試験（KCTR-D006 試験）、及び尋常性天疱瘡を対象とした海外臨床試験（PEMPHIX 試験）において小児等は除外したため、記載した。</td></tr>
<tr><td>〈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。</td><td>9.7.2　現行のとおり</td></tr>
<tr><td>〈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。</td><td>9.7.3　現行のとおり</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>9.8　現行のとおり</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td><td>本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>不活化ワクチン</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td><td>B リンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</td></tr>
<tr><td>免疫抑制作用を有する薬剤
免疫抑制剤
副腎皮質ホルモン剤等</td><td>発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。</td><td>過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。</td></tr>
<tr><td>降圧剤
［　11.1.13 参照］</td><td>一過性の血圧下降があらわれることがある。</td><td>血圧下降を増強させるおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>10. 相互作用の項
10.2　現行のとおり</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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. 副作用の項 現行のとおり
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、8.1、9.1.2 参照］	11.1.1 現行のとおり
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］	11.1.2 現行のとおり
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］	11.1.3 現行のとおり
11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）	11.1.4

使用上の注意（案）	設定根拠
AST 上昇（10.0%）、ALT 上昇（10.3%）、Al-P 上昇（4.0%）、総ビリルビン上昇（4.0%）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］	国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした本薬の臨床試験（KCTR-D006 試験）の安全性データを反映し改訂した。
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］	11.1.5 現行のとおり
11.1.6 血球減少 汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（47.5%）、好中球減少（45.8%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（14.3%）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］	11.1.6 国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした本薬の臨床試験（KCTR-D006 試験）の安全性データを反映し改訂した。
11.1.7 感染症（43.0%） 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］	11.1.7 国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした本薬の臨床試験（KCTR-D006 試験）の安全性データを反映し改訂した。
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。	11.1.8 現行のとおり
11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）	11.1.9 現行のとおり
11.1.10 心障害（12.0%） 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］	11.1.10 国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした本薬の臨床試験（KCTR-D006 試験）の安全性データを反映し改訂した。
11.1.11 腎障害（頻度不明） 血清クレアチニン上昇（1.0%）、BUN 上昇（2.8%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必	11.1.11 国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした本薬の

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。</td><td>臨床試験（KCTR-D006 試験）の安全性データを反映し改訂した。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>11.1.12 現行のとおり</td></tr>
<tr><td>11.1.13 血圧下降（6.8%）
一過性の血圧下降が発現することがある。［10.2 参照］</td><td>11.1.13
国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした本薬の臨床試験（KCTR-D006 試験）の安全性データを反映し改訂した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>11.1.14 現行のとおり</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咽喉頭炎（28.8%）、鼻炎（19.3%）、口腔咽頭不快感（12.5%）、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（14.3%）、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（18.0%）、腹痛、口内炎、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（36.5%）、悪寒（16.3%）、そう痒（16.3%）、発疹（15.8%）、ほてり（11.8%）</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><tr><td>全身状態</td><td>疼痛（30.5%）、倦怠感（18.8%）、虚脱感（18.0%）、頭痛（16.0%）、多汗、浮腫</td><td>胸痛、体重増加、無力症</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>異常感覚</td><td>しびれ感、眩暈、不眠症</td><td></td></tr><tr><td>血液・凝固</td><td>貧血（21.3%）</td><td>好酸球増多</td><td>フィブリン分解産物［FDP、D</td></tr></table></td><td>11.2
国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡を対象とした本薬の臨床試験（KCTR-D006 試験）の安全性データを反映し改訂した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

			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（10.3%）、AST 上昇（10.0%）	Al-P 上昇、総ビリルビン上昇	
その他	CRP 上昇（18.7%）、LDH 上昇（11.3%）	総蛋白減少、帯状疱疹、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、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内第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 適用上の注意の項

14.1 薬剤調製時の注意

14.1 現行のとおり

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。

14.1.1 現行のとおり

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。

14.1.2 現行のとおり

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

使用上の注意（案）	設定根拠
〈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 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)]。	(1) 現行のとおり
(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） 海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)]。	(2) 記載整備
(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)]。	(3) 現行のとおり
(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)]。	(4) 現行のとおり
(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)]。	(5) 現行のとおり
(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績 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 5 例に検出された[13)]。	(6) 国内で実施した難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者を対象とした本薬の臨床試験（KCTR-D006 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。
(7) 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[14)]。	(7) 引用文献番号の繰り下げ
〈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[15)]。［8.9 参照］	15.1.2 引用文献番号の繰り下げ

1.8.3　参考文献

1) 天谷雅行，谷川瑛子，清水智子ら．天疱瘡診療ガイドライン．日皮会誌 2010; 120(7): 1443-1460.
2) Hugo M, Philippe M, Marie-Lyse G, et al. B-Cell Depletion Immunotherapy in Pemphigus: Effects on Cellular and Humoral Immune Responses. J Invest Dermatol 2008; 128(12): 2859-2869.

最新の添付文書を参照すること

＊＊2021年X月改訂（第 6 版、効能変更、用法及び用量変更）
＊　2021年9月改訂（第 5 版、効能変更、再審査結果）

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

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

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

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	

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、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症及び天疱瘡の治療、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、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。［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/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

＊＊ 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、高リン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			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注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	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注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
○ 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○ 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（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

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。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊＊5.9 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

＊＊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/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈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/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下の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/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、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/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈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/m^{2}を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　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/m^{2}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/μL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 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・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、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

** 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。

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］

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、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、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]

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（10.0%）、ALT上昇（10.3%）、Al-P上昇（4.0%）、総ビリルビン上昇（4.0%）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（47.5%）、好中球減少（45.8%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（14.3%）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（43.0%）

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（12.0%）

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（1.0%）、BUN上昇（2.8%）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（6.8%）

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（28.8%）、鼻炎（19.3%）、口腔咽頭不快感（12.5%）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
***	循環器	血圧上昇（14.3%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
***	消化器	悪心・嘔吐（18.0%）、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（36.5%）、悪寒（16.3%）、そう痒（16.3%）、発疹（15.8%）、ほてり（11.8%）	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（30.5%）、倦怠感（18.8%）、虚脱感（18.0%）、頭痛（16.0%）、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	

		5%以上	5%未満	頻度不明
**	血液・凝固	貧血（21.3%）	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（10.3%）、AST上昇（10.0%）	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
**	その他	CRP上昇（18.7%）、LDH上昇（11.3%）	総蛋白減少、帯状疱疹、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、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡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）

海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）難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡における成績

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5例に検出された[13)]。

（7）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[14)]。

〈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[15)]。［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/m^{2}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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン）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[16)]。

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 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±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 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±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 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±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 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD（6回：n=13、8回：n=8）

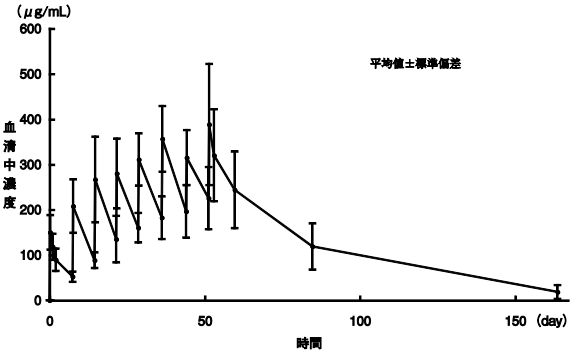


図16-1　週1回8回反復投与時の血清中濃度（n=15）

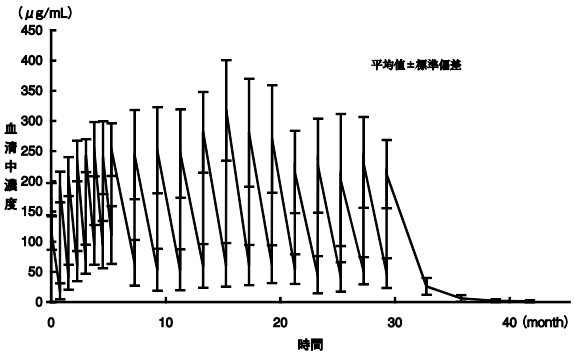


図16-2　CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度（n=12）

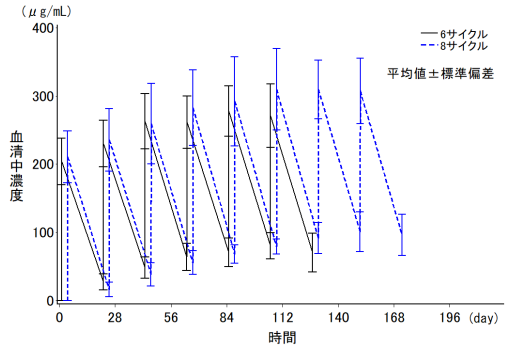


図16-3　第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度（6サイクル：n=13、8サイクル：n=8）

〈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（フルダラビンリン酸エステル、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/m^2、第2サイクル以降は本剤500mg/m^{2}を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[17]。

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

Mean±SD（n=5）

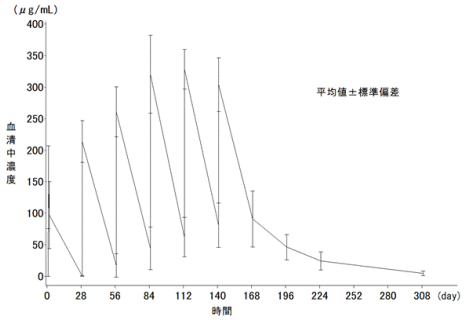


図16-4　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度（n=5）

〈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/m^2（最大量500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[18]。

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）

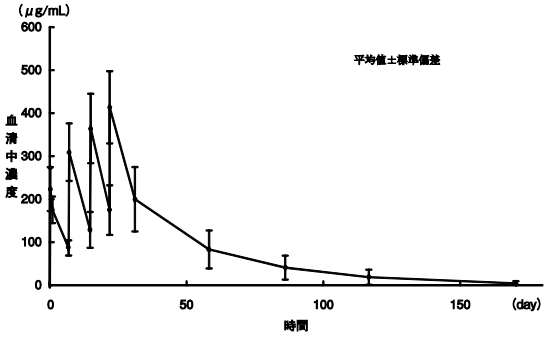


図16-5　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

〈全身性強皮症〉

＊16.1.4　国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m^{2}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[19]。

表16-7

投与量（mg/m^2）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）注1）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

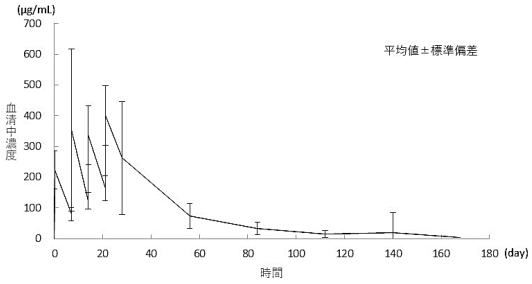


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊＊16.1.5　国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2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[20]。

表16-8

投与量	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）注2）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

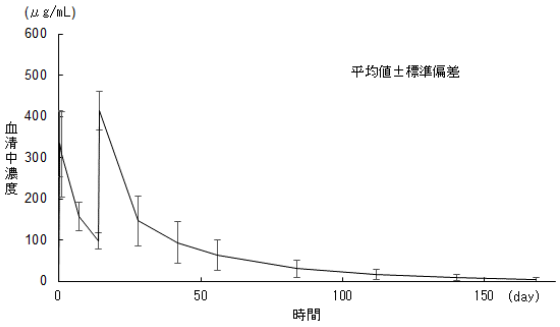


図16-7　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈ABO血液型不適合腎移植〉

16.1.6　国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m^{2}を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-9

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）

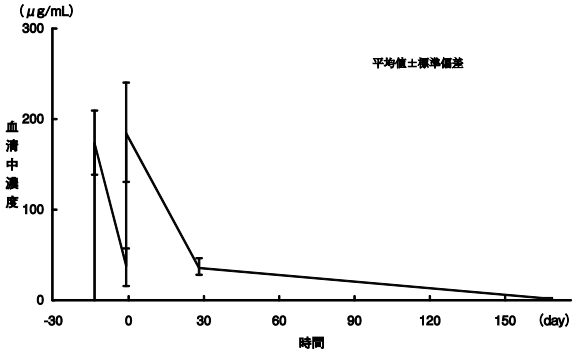


図16-8　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

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/m^2[注3]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[22]（外国人データ）。

注3）承認用量は375mg/m^{2}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/m^{2}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[注2)]	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、マントル細胞リンパ腫

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/μL未満の白血球減少6.3%）、好中球減少（68.8%、1,000/μL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/m^{2}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[注3)]	57	7	14	37% （24%、51%）	54日 （35日、111日）

protocol compatible解析　　奏効率:部分寛解以上

注3）マントル細胞リンパ腫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/μL未満:7.5%）	35日 （2～148日）	6日 （1～77日）
好中球減少	32.8% （1,000/μL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/μL未満の白血球減少2例）、好中球減少（2例、1,000/μL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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m^{2}を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[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/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球数減少（95.2%、1,000/μL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/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法を実施した。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/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375 mg/m^{2}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/μL 未満の好中球減少78.1%）、白血球数減少（68.8%、2,000/μL 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）海外臨床第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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m^{2}を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[23)]。［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、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[23)]。

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）

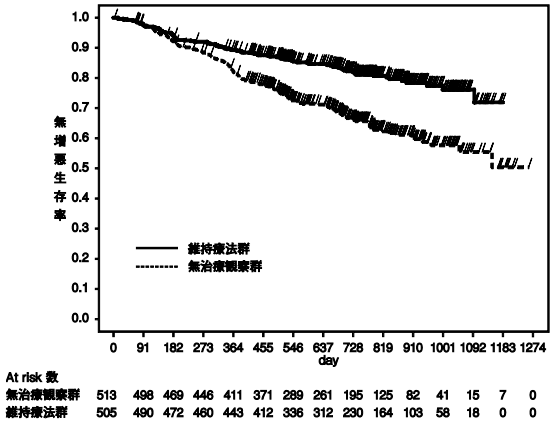


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線（2009年1月14日データカットオフ）

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[23]。

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[23]。

（4）海外臨床第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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）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[24]。［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）[24]。

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[24]。

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[24]。

（5）海外臨床第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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又は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）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で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/μL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。治験期間中の全奏効率（95%信頼区間）は71.4%（29.0%、96.3%）であった[25]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心（28.6%）、発熱（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、低血圧（28.6%）、低酸素症（28.6%）、斑状丘疹状皮疹（28.6%）であった。臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%）、血小板数減少（85.7%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等であった[26]。

（2）海外臨床第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験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[25),27]。

表17-7　治験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）

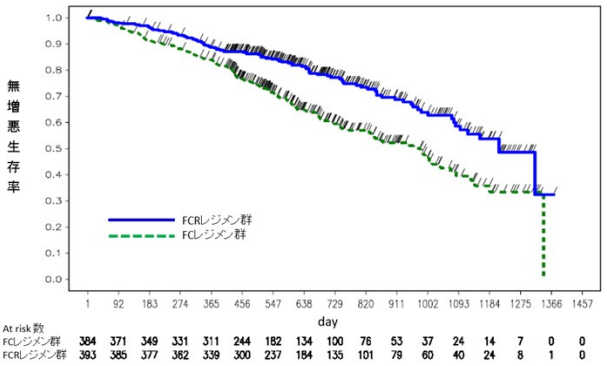


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）

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[27]。

（3）海外臨床第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験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[25),28]。

表17-8　治験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

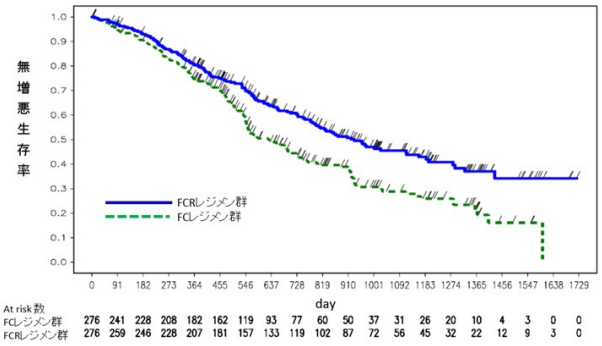


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）

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[28]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第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[29]。

注4）静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body/日）を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン（1mg/kg/日、国内未承認）を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

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[30),31)]。

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。

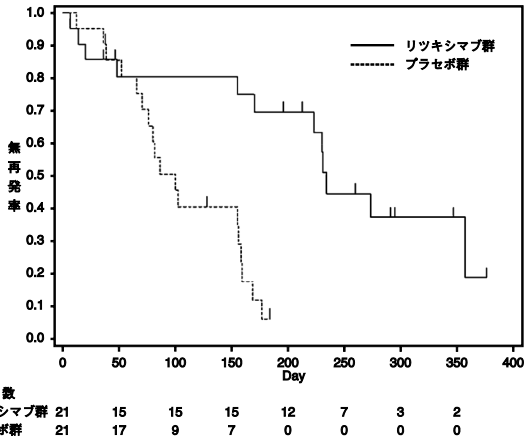


図17-4　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

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[32)]。

〈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[33)]。

注9）アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の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] p値[注12), 注13)]	−8.4 [−11.0, −5.9] ＜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、罹患期間（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[34),35)]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊＊17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注14)]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注15)]に、プレドニゾロン併用下[注16)]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注17)]を達成した被験者の割合（寛解率）は以下のとおりであった[36)]。

注14）病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a）月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b）既存病変の拡大を認める。

注15）組み入れられた患者のPDAI（Pemphigus Disease Area Index）ス

コア（平均値±標準偏差）は、11.7±7.7であった。

注16）併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注17）完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱*又は新たな紅斑**を認めない状態（PDAIスコアが0点）を8週間持続した場合。

*水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

**紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

表17-12

	リツキシマブ群（20例）
投与24週時の寛解率***（95%信頼区間）	75.0%（50.9%、91.3%）

full analysis set解析

Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

***投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸（5.0%）、発熱（5.0%）、低γグロブリン血症（5.0%）、肺炎（5.0%）であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.0%）、免疫グロブリン減少（5.0%）であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[37]。

17.1.8 海外臨床第Ⅲ相試験（PEMPHIX試験）

プレドニゾン（国内未承認）60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注18]を対象として、経口ステロイド併用下[注19]で、「本剤[注20]＋ミコフェノール酸　モフェチルプラセボの併用療法」（リツキシマブ群）と「本剤プラセボ[注20]＋ミコフェノール酸　モフェチル（国内未承認）の併用療法」（ミコフェノール酸　モフェチル群）を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注21]を達成した被験者の割合（完全寛解持続達成率）は以下のとおりであった[38]。

注18）組み入れられた患者のPDAIスコア（平均値±標準偏差）は、24.36±16.67であった。

注19）両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン（国内未承認）相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

注20）本剤（1回1,000 mg）又はプラセボを2週間間隔で2回投与（1クール）し、24週後に2週間隔で2回投与（2クール）した。

注21）PDAIスコア0点かつプレドニゾン（国内未承認）0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-13

	リツキシマブ群（62例）	ミコフェノール酸　モフェチル群（63例）
投与開始52週までの完全寛解持続達成率*	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸　モフェチル群との差[注22]（95%信頼区間） p値[注23]	30.80%（14.70%, 45.15%） p＜0.0001	

modified intent to treat解析[注24]

*例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

注22）罹患期間（スクリーニング前1年以内／1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕／北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注23）有意水準両側5%、罹患期間（スクリーニング前1年以内／1年以上）及び地理的地域（北アメリカ〔カナダ及び米国〕／北アメリカ以外の地域）を層としたMantel-Haenszel検定

注24）遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛（6.0%）、上気道感染（4.5%）、疲労（4.5%）であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[39]。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.9 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25]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[40]。

注25）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17-14

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26]（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26）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[41),42)]。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.10　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27]、300mg/回[注27]又は100mg/回[注27]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27]を2回投与し、観察期間[注28]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[43]。

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[43]。

注27）承認用量は375mg/m²である。

注28）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、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった[44]。

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、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[44]。

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IC_{50}（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた[45]。

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[46]。

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[44]。

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[47]。

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

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じること。

22. 包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉

10mL［1バイアル］

〈リツキサン点滴静注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海外臨床試験の概要」（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海外臨床試験の概要」（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：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3）
13）「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（CTD 2.5.3.3.2）
14）「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）
15）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009;88:239-243
16）「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）
17）「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）
18）「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 2.7.2.2.2.2.1）
19）「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1）
20）「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.2.2.2）
21）「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）
22）「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）
23）「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）
24）「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）
25）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日､CTD 2.5.4.3）
26）「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）
27）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
28）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
29）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010;363:221-232
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 2.5.4.3.4）
31）「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）
32）「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）
33）「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」（社内資料）
34）「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2）
35）「IDEC-C2B8 全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1）
36）「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.3.3.2.2）
37）「IDEC-C2B8 難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.4.2.1.1）
38）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（CTD 2.7.3.3.2.1）
39）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（CTD 2.7.4.2.1.1）
40）「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）
41）「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）
42）「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）
43）江川ら.：移植.2015;50:62-77
44）Reff ME,et al.：Blood.1994;83:435-445
45）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
46）「マウスーヒトキメラ抗体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）
47）「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））

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

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））

難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

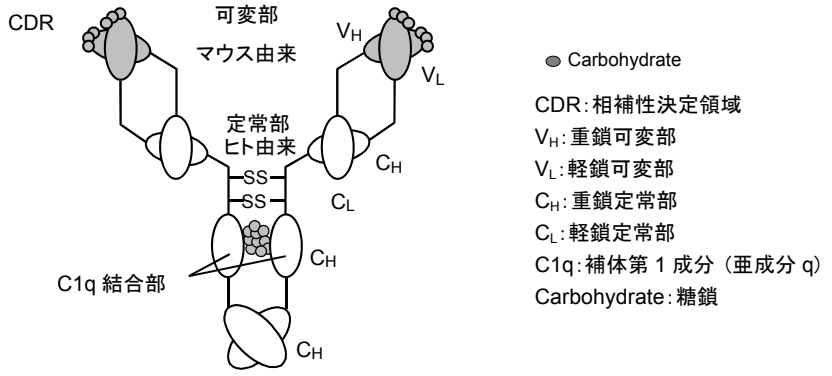
全薬工業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	ヒトーマウスモノクローナル IDEC-C2B8　κ 鎖とジスルフィド結合で結ばれた免疫グロブリン G1(抗ヒト CD20 抗原ヒトーマウスモノクローナル IDEC-C2B8　γ1 鎖、二量体)〔リツキシマブ(遺伝子組換え)〕(CAS 登録番号：174722-31-7)
構造式	分子式：C_{6426} H_{9900} N_{1700} O_{2008} S_{44} 分子量：144,510 daltons (1,328 アミノ酸残基) 
効能・効果	1. CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 2. 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（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与
用法・用量	1. <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。 <CD20 陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合> 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に 1 回量 375 mg/m^2、2 回目以降は 1 回量 500 mg/m^2 を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1 サイクルあたり 1 回点滴静注する。最大投与回数は 6 回とする。

<table>
<tr><td></td><td>
<免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。
<多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、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>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
<難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする。
<ABO 血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375 mg/m^2 を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
<インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 250 mg/m^2 を 1 回、点滴静注する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 1～4 mg/mL に希釈調製し使用する。
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>生物由来製品、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：リツキシマブ(遺伝子組換え)
製剤：リツキサン点滴静注 100 mg、リツキサン点滴静注 500 mg</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>
急　性　LD50(mg/kg)　サル♂♀　経口 ―――　皮下 ―――　静脈内 ＞ 100
<table>
<tr><th>亜急性</th><th>動物種</th><th>投与期間（週）</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td></td><td>サル♂♀</td><td>4（週 1 回 4 回投与）</td><td>静脈内</td><td>0.25, 2.1, 16.8</td><td>＞ 16.8</td><td>リンパ球数減少</td></tr>
<tr><td></td><td>サル♂♀</td><td>4, 8（週 1 回 4, 8 回投与）</td><td>静脈内</td><td>20</td><td>＞ 20</td><td>B リンパ球数減少
リンパろ胞萎縮
白脾髄萎縮</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫
本薬単剤投与
副作用発現率　147/157=93.6%　　臨床検査値異常発現率　124/157=79.0%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数／評価例数(発現率)</th><th>臨床検査値異常</th><th>例数／評価例数(発現率)</th></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></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>
</table>
</td></tr>
</table>

	血圧上昇　28/157（17.8%）　AST（GOT）上昇　17/157（10.8%） 頻脈　27/157（17.2%）　*印は grade 3 以上の発現率 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 化学療法（CHOP 療法）との併用 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%） CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 本薬維持療法（国内試験） 副作用発現率　50/58 = 86.2%　臨床検査値異常発現率　58/58 =100% 副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 鼻咽頭炎等の感染症　40/58（69.0%）　白血球減少　37/58（63.8%、 5.2%*） 倦怠感　10/58（17.2%）　好中球減少　34/58（58.6%、17.2%*） 口内炎　9/58（15.5%）　*印は grade 3 以上の発現率 低体温　6/58（10.3%） 感覚鈍麻　6/58（10.3%） 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） 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 CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 副作用発現率　7/7 = 100%　臨床検査値異常発現率　7/7 =100% 副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　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%）		

全身性強皮症

二重盲検期（1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注の 1 クール目）

副作用発現率　21/28 = 75.0%　　臨床検査値異常発現率　9/28 = 32.1%

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	11/28（39.3%）	C-反応性蛋白増加	3/28（10.7%）
貧血	1/28（3.6%）	好中球数減少	3/28（10.7%、3.6%*）
口角口唇炎	1/28（3.6%）	白血球数減少	3/28（10.7%、3.6%*）
口内炎	1/28（3.6%）	リンパ球数減少	2/28（7.1%、3.6%*）
せつ	1/28（3.6%）	*印は grade 3 以上の発現率	
胃腸炎	1/28（3.6%）		
帯状疱疹	1/28（3.6%）		
爪囲炎	1/28（3.6%）		
腎盂腎炎	1/28（3.6%）		
副鼻腔炎	1/28（3.6%）		
皮膚乳頭腫	1/28（3.6%）		

長期投与期（1 回量 375 mg/m^2 を 1 週間間隔で 4 回点滴静注の 2 クール目）

副作用発現率　14/26 = 53.8%　　臨床検査値異常発現率　2/26 = 7.7%

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	11/26（42.3%）	血中免疫グロブリン G 減少	1/26（3.8%）
胃腸炎	1/26（3.8%）	C-反応性蛋白増加	1/26（3.8%）
爪囲炎	1/26（3.8%）		
乾癬性皮膚嚢腫	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）

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%）		
帯状疱疹	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%） ABO 血液型不適合腎移植 副作用発現率　18/20 = 90.0%　　臨床検査値異常発現率　20/20 = 100% 副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） 発熱　8/20（40.0%）　IgM 減少　17/20（85.0%） CMV 感染　5/20（25.0%）　IgG 減少　17/20（85.0%） CMV 血症　3/20（15.0%）　白血球減少　12/20（60.0%、15%*） 尿路感染　3/20（15.0%）　IgA 減少　11/20（55.0%） 悪寒　3/20（15.0%）　好中球減少　8/20（40.0%、25%*） 血圧上昇　3/20（15.0%）　*印は grade 3 以上の発現率 嘔吐　2/20（10.0%） 倦怠感　2/20（10.0%） 鼻咽頭炎　2/20（10.0%） 帯状疱疹　2/20（10.0%） 口腔咽頭不快感　2/20（10.0%） 上気道の炎症　2/20（10.0%） ABO 血液型不適合肝移植 副作用発現率　19/37 = 51.4%　　臨床検査値異常発現率　不明 副作用の種類 例数／評価例数(発現率)　臨床検査値異常 例数／評価例数（発現率） CMV 抗原血症陽性　11/37（29.7%）　血小板減少　3/37（ 8.1%、2.7%*） 発熱　6/37（16.2%）　総ビリルビン上昇　1/37（ 2.7%、2.7%*） 細菌感染症　6/37（16.2%）　白血球減少　1/37（ 2.7%） ほてり　3/37（ 8.1%）　血清クレアチニン上昇　1/37（ 2.7%） 全身倦怠感(虚脱感,無力感)　3/37（ 8.1%）　好中球減少　1/37（ 2.7%） 血小板減少　3/37（ 8.1%）　BUN 上昇　1/37（ 2.7%） ウイルス感染症　3/37（ 8.1%）　CRP 上昇　1/37（ 2.7%） 貧血　2/37（ 5.4%）　*印は grade 3 以上の発現率 悪寒　2/37（ 5.4%）
会　社	全薬工業株式会社　　製剤：輸入

（追加）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状性天疱瘡
用法・用量	<尋常性天疱瘡、落葉状性天疱瘡に用いる場合> 通常、成人にはリツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 1000 mg を 2 週間間隔で 2 回点滴静注する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　性	
副作用	難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状性天疱瘡 副作用発現率　5/20 = 25.0%　　臨床検査値異常発現率　2/20 =10.0% 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） 動悸 1/20（5.0%）　γ-グルタミルトラ 1/20（5.0%） 発熱 1/20（5.0%）　ンスフェラーゼ増 低γグロブリン血症 1/20（5.0%）　加 肺炎 1/20（5.0%）　免疫グロブリン減 1/20（5.0%） 注入に伴う反応 1/20（5.0%）　少
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
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Varidation report VR-0385. [redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	－	－	海外	－	参考資料
5.3.1.4-2	Varidation report VR-0385-b. [redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	－	－	海外	－	参考資料
5.3.1.4-3	Varidation report VR-00949. [redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	－	－	海外	－	参考資料
5.3.1.4-4	Partial validation report VR-00949-a. [redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	－	－	海外	－	参考資料
5.3.1.4-5	Validation report VR-00949-b. [redacted] Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	－	－	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
5.3.1.4-6	Validation report VR-00949-c. [redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	－	－	海外	－	参考資料
5.3.1.4-7	[redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	－	－	海外	－	参考資料
5.3.1.4-8	[redacted] (Date: [redacted] 20[redacted])	[redacted]	－		海外	－	参考資料
5.3.1.4-9	[redacted]報告書	株式会社[redacted]	－	－	国内	－	参考資料
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	[redacted] (Study WA29330, data cut-off [redacted] 20[redacted]) Report No. 1096637 [redacted] 20[redacted]	F. Hoffmann - La Roche社	－	－	海外	－	評価資料
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	Primary Clinical Study Report - Study WA29330 - A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active-Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab Versus MMF in Patients with Pemphigus Vulgaris. Report No. 1093922 , [redacted] 20[redacted]	F. Hoffmann - La Roche社	2015年5月26日（最初の被験者の観察日）～2019年10月29日（最後の被験者の最終観察日）	10ヵ国49施設	海外	－	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

5.3　試験報告書及び関連資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.1-2	Final Clinical Study Report Study WA29330, (PEMPHIX) - A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active-Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab Versus MMF in Patients with Pemphigus Vulgaris. Report No. 1100195. [redacted] 20[redacted]	F. Hoffmann - La Roche社	2015年5月26日（最初の被験者の観察日）～2019年10月29日（最後の被験者の最終観察日）	10ヵ国 49施設	海外	－	参考資料
5.3.5.2　**非対照試験報告書**							
5.3.5.2-1	ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたIDEC-C2B8の医師主導によるオープンラベルシングルアーム多施設共同 第II相臨床試験. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日. 初版修正版. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日総括報告書新旧対照表 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日総括報告書新旧対照表	治験調整医師： 慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室　天谷　雅行	2016年10月6日（最初の被験者の同意取得日）～2019年3月20日（最後の被験者の最終観察日）	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	「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたIDEC-C2B8の医師主導によるオープンラベルシングルアーム多施設共同第II相臨床試験（治験実施計画書番号：KCTR-D006）」の薬物動態解析	全薬工業株式会社	－	－	国内	－	参考資料
5.3.6　**市販後の使用経験に関する報告書**							
5.3.6-1	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report. Report No. 1104188. [redacted] 20[redacted]	F. Hoffmann - La Roche社	Interval Covered by this Report: [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	－	海外	－	参考資料
5.3.7　**患者データ一覧表及び症例記録**							
5.3.7.1-1	症例一覧表	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.2-1	有害事象一覧表	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動症例一覧表	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
5.3.7.5-1	臨床検査値変動図	全薬工業株式会社	－	－	－	－	評価資料

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付文書一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	引用CTD No.
5.4-1	天疱瘡ガイドライン	天谷雅行, 谷川瑛子, 清水智子ら.	日皮膚会誌. 2010; 120(7): 1443-1460.	1.5.11-2 1.8.3-1 2.5.7-1 2.7.5-5
5.4-2	自己免疫疾患としての水疱症 III.水疱症の新しい治療法.	谷川瑛子.	アレルギー・免疫. 2014; 21(10): 38-45.	1.5.11-3 2.5.7-4
5.4-3	平成29年　患者調査（総患者数、傷病基本分類別）	厚生労働省大臣官房統計情報部.	Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450022&tstat=000001031167&cycle=7&tclass1=000001124800&tclass2=000001124803&stat_infid=000031790842&tclass3val=0 [Cited 2020 December 16]	1.5.11-4 2.5.7-12
5.4-4	特定医療費（指定難病）受給者証所持者数.	難病情報センター.	Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354 [Cited 2021 January 5]	1.5.11-5 2.5.7-3
5.4-5	Pemphigus. S2 guideline for diagnosis and treatment-guided by European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV).	Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al.	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(3): 405-414.	1.5.11-6 2.2.1-1 2.5.7-5
5.4-6	First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial.	Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al.	Lancet. 2017; 389(10083): 2031-2040.	1.5.11-7 2.5.7-6
5.4-7	British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017.	Harman KE, Brown D, Exton LS, et al.	Br J Dermatol. 2017; 177(5): 1170-1201.	1.5.11-8 2.5.7-7
5.4-8	Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations of an International Panel of Experts.	Murrell DF, Peña S, Joly P, et al.	J Am Acad Dermatol. 2020;82(3):575-585.	1.5.11-9 2.2.1-2 2.5.7-8
5.4-9	第113回日本皮膚科学会総会 教育講演15-1. 天疱瘡の治療～難治例の治療戦略におけるIVIG～.	山上淳.	Available from: http://medical.radionikkei.jp/maruho_hifuka/maruho_hifuka_pdf/maruho_hifuka-141218.pdf [Cited 2021 January 5]	1.5.11-10

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.
5.4-10	B-Cell Depletion Immunotherapy in Pemphigus: Effects on Cellular and Humoral Immune Responses.	Hugo M, Philippe M, Marie-Lyse G, et al.	J Invest Dermatol.2008; 128(12): 2859-2869.	1.8.3-2
5.4-11	第IV回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬開発要望（要望番号IV-7）.	第IV回医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬開発要望(要望番号IV-7)	—	2.5.7-2
5.4-12	Pemphigus.	Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al.	Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17026.	2.5.7-9
5.4-13	Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlatin with disease severity.	Delavarian Z, Layegh P, Pakfetrat A, et al.	J Clin Exp Dent. 2020; 12(5): e440-445.	2.5.7-10
5.4-14	Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris.	Rüdiger E, Angela N, Sonja W-F, et al.	J Invest Dermatol. 2008; 128(12): 2850-2858.	2.5.7-11
5.4-15	Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology of Monoclonal Antibodies in Pediatric Patients.	Zaid HT, Satyendra S, Bernd M.	Paediatr Drugs. 2020; 22(2): 199-216.	2.7.5-1
5.4-16	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Ron JK, Alwin DRH, Jan HMS, et al.	Clin Pharmacokinet. 2010; 49(8): 493-507.	2.7.5-2
5.4-17	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Nathanael LD, Bernd M.	Clin Pharmacokinet. 2010; 49(10); 633-659.	2.7.5-3
5.4-18	Skin-Associated B Cells in Health and Inflammation.	Gudrun FD, Shannon EM.	J Immunol. 2019; 202(6): 1659-1666.	2.7.5-4
5.4-19	Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses.	Feldman RJ, Ahmed AR.	Expert Rev Clin Immunol. 2011; 7(4): 529-541.	2.7.5-6
5.4-20	A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab.	A Razzaque Ahmed, Shawn Shetty.	Autoimmun Rev. 2015; 14(4): 323-331.	2.7.5-7
5.4-21	Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol.	Heelan K, Al-Mohammedi F, Smith MJ, et al.	JAMA Dermatol. 2014; 150(7): 703-708.	2.7.5-8
5.4-22	A prospective study on clinical response and cell-mediated immunity of pemphigus patients treated with rituximab.	Leshem YA, David M, Hodak E, et al.	Arch Dermatol Res. 2014; 306(1): 67-74.	2.7.5-9
5.4-23	Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients.	Leshem YA, Hodak E, David M, et al.	J Am Acad Dermatol. 2013; 68(3): 404-411.	2.7.5-10

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.
5.4-24	Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients.	Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, et al.	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27(1): e17-23.	2.7.5-11
5.4-25	Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term followup.	Cianchini G, Lupi F, Masini C, et al.	J Am Acad Dermatol. 2012; 67(4): 617-622.	2.7.5-12
5.4-26	Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune Diseases.	Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, et al.	J Dtsch Dermatol Ges. 2012b; 10(10): 727-731.	2.7.5-13
5.4-27	Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients.	Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, et al.	Br J Dermatol. 2012a; 166(1): 154-160.	2.7.5-14
5.4-28	Adjuvant rituximab therapy in pemphigus: a single-center experience of 18 cases.	Baum S, Gilboa S, Greenberger S,et al.	J Dermatolog Treat. 2013; 24(6): 427-430.	2.7.5-15
5.4-29	Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a Phase II clinical trial.	Balighi K, Daneshpazhooh M, Khezri S, et al.	Int J Dermatol. 2013; 52(7): 862-867.	2.7.5-16
5.4-30	Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response.	Colliou N Picard D, Caillot F, et al.	Sci Transl Med. 2013; 5(175): 175ra30.	2.7.5-17
5.4-31	Adjuvant rituximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 31 patients.	Lunardon L, Tsai KJ, Propert KJ, et al.	Arch Dermatol. 2012; 148(9): 1031-1036.	2.7.5-18
5.4-32	Clinical experiences of different dosing schedules of rituximab in pemphigus with various disease severities.	Cho HH, Jin SP, Chung JH.	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Feb; 28(2): 186-191.	2.7.5-19
5.4-33	Clinical efficacy of different doses of rituximab in the treatment of pemphigus: a retrospective study of 27 patients.	Kim JH, Kim YH, Kim MR, et al.	Br J Dermatol. 2011; 165(3): 646-651.	2.7.5-20
5.4-34	A Single Cycle of Rituximab for the Treatment of Severe Pemphigus.	Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al.	N Engl J Med. 2007; 357(6): 545-552.	2.7.5-21
5.4-35	Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab).	Morrison LH.	J Am Acad Dermatol. 2004; 51(5): 817-819.	2.7.5-22

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
5.3.2 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
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書