Pfizer

011

日本標準商品分類番号
874291

**2026年5月改訂（第7版　効能変更、用法及び用量変更）
*2025年6月改訂

貯　　法：凍結を避け、冷所（2～8℃）に保存する。
有効期間：24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）［リツキシマブ後続 2］製剤

リツキシマブBS点滴静注100mg「ファイザー」
リツキシマブBS点滴静注500mg「ファイザー」

RITUXIMAB BS Intravenous Infusion 100mg・500mg[Pfizer]

	100mg	500mg
承認番号	30100AMX00259	30100AMX00260
販売開始	2020年1月	

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療に十分な知識・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]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		リツキシマブBS点滴静注100mg「ファイザー」	リツキシマブBS点滴静注500mg「ファイザー」
成分・含有量（1バイアル中）		10mL	50mL
	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続2］注) 100mg	リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続2］注) 500mg
	添加剤	L-ヒスチジン 12.0mg	L-ヒスチジン 60.0mg
		L-ヒスチジン塩酸塩水和物 25.7mg	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 128.5mg
		エデト酸ナトリウム水和物 0.56mg	エデト酸ナトリウム水和物 2.8mg
		ポリソルベート80 2.16mg	ポリソルベート80 10.8mg
		精製白糖 850mg	精製白糖 4250mg

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。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキシマブBS点滴静注100mg「ファイザー」	リツキシマブBS点滴静注500mg「ファイザー」
性状	澄明～わずかに乳白光を呈する無色～微黄褐色の液	
pH	5.3～6.3	
浸透圧	237～372mOsm/kg	

**4. 効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○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
○既存治療で効果不十分なループス腎炎
○下記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のネフローゼ症候群
・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
○持続性及び慢性免疫性血小板減少症
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○自己免疫性溶血性貧血
○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、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。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。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。

〈ネフローゼ症候群〉

**5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。［17.1.4参照］

*5.6 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。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。

〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

**5.7 免疫性血小板減少症の発症又は診断後6ヵ月以上経過した患者に投与すること。

5.8 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〉

5.9 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。

〈自己免疫性溶血性貧血〉

**5.10 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温式又は冷式の自己免疫性溶血性貧血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）［リツキシマブ後続2］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）［リツキシマブ後続2］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。

〈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）［リツキシマブ後続2］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、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続2］として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎、持続性及び慢性免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続2］として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈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のネフローゼ症候群

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続2］として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で2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。

・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）［リツキシマブ後続2］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。

〈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）［リツキシマブ後続2］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、血管性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。
・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 ・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・ネフローゼ症候群 ・持続性及び慢性免疫性血小板減少症 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・自己免疫性溶血性貧血 ・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。

〈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、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、持続性及び慢性免疫性血小板減少症、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血〉

**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]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈ネフローゼ症候群〉

**7.10 難治性のステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤（パルス療法）を併用すること。さらに、免疫抑制剤を併用することが望ましい。[17.1.4参照]

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]

〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

8.8 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〉

8.9 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[1,2]）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、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。

***9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後12ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている[3]。

9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、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、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、持続性及び慢性免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血〉

****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。

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、血管性浮腫等）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、血管性浮腫、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（8.0%）、ALT上昇（8.2%）、Al-P上昇（3.3%）、総ビリルビン上昇（3.3%）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（38.5%）、好中球減少（37.0%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（11.3%）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**（41.4%）

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**（9.5%）

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（0.8%）、BUN上昇（2.1%）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**（5.6%）

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（25.5%）、鼻炎（15.8%）、口腔咽頭不快感（12.8%）、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
* 循環器	血圧上昇（12.3%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
* 消化器	悪心・嘔吐（15.6%）、腹痛、口内炎、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
* 過敏症	発熱（29.8%）、そう痒（14.0%）、発疹（13.6%）、悪寒（12.6%）、ほてり	蕁麻疹、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
* 全身状態	疼痛（24.7%）、倦怠感（15.2%）、虚脱感（14.6%）、頭痛（13.2%）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
* 精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
* 血液・凝固	貧血（17.3%）	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、AST上昇	総ビリルビン上昇、Al-P上昇	
* その他	CRP上昇（13.7%）、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、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、先行バイオ医薬品の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、頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性の頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性のステロイド抵抗性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、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相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 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) 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[4~6]。

(2) 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（外国人データ）。

(3) 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79例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は21例に検出された。

〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

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[7]。［8.8参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈本剤〉

16.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

1剤以上の抗腫瘍壊死因子製剤による治療で効果不十分であり、メトトレキサートによる基礎治療を受けている活動性関節リウマチ[注1)]患者を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品[注2)]を1000mgの用量で第1日及び第15日に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す[8]（外国人データ）。

表16-1 活動性関節リウマチ[注1)]患者に本剤又は先行バイオ医薬品[注2)]を1000mg[注3)]の用量で第1日及び第15日に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	パラメータの要約統計量[注4)]	
	本剤 (N=68)	先行バイオ医薬品[注2)] (N=67)
C_{max}（μg/mL）	453±153	422±111
AUC_{last}（μg・hr/mL）	198000±79600	188000±64300
AUC_{2wk}（μg・hr/mL）	52100±18000	49600±14200
AUC_{inf}（μg・hr/mL）	213000±90400	200000±74600
CL（mL/hr/kg）	11.2±4.91	11.4±4.55
V_{ss}（mL/kg）	5490±1740	5590±1320
$t_{½}$（hr）	434 ± 142	424±125

AUC_{2wk}：0時間から投与後2週間（第15日の投与前）までのAUC

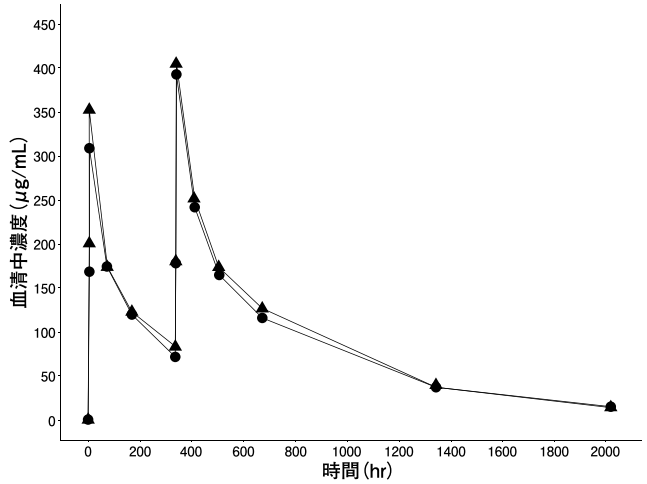
注1）本剤は本邦において、関節リウマチに関する効能・効果は承認されていない。

注2）先行バイオ医薬品：MabThera®（EUで承認されたリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤）を指す。

注3）本剤の承認最大用量（1回量）は375mg/m²である。

注4）パラメータは平均値±標準偏差で示した。

図16-1 活動性関節リウマチ[注1)]患者に本剤又は先行バイオ医薬品[注2)]を1000mg[注3)]の用量で第1日及び第15日に点滴静脈内投与したときの血清中濃度推移（中央値）[注5)]



▲：本剤（N=68），●：先行バイオ医薬品[注2)]（N=67）

注5）定量下限（0.100μg/mL）未満は0μg/mLとして統計量を算出した。

先行バイオ医薬品[注2)]に対する本剤のC_{max}、AUC_{2wk}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比の90%信頼区間は、事前に規定した許容範囲内（80%～125%）に含まれたことから、両剤の薬物動態における同等性が確認された。

〈リツキサン®点滴静注〉

16.1.2 B細胞性非ホジキンリンパ腫

国内のCD20陽性のB細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ロン）との併用による寛解導入療法後にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤維持療法、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[9,10]。

表 16-2

投与量 (mg/m²)	C_{max} (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 16-3

投与量 (mg/m²)	C_{max} (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）

**16.1.3 ネフローゼ症候群

(1) 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、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1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[11,12]。

表16-4

投与量	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×2週	375 ±45.0	154 ±64.1	223 ±92.5	216000 ±49300

Mean±SD（n=17）

(2) 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、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4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[13~15]。

表 16-5

投与量	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間（hrs）	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD（n=22）

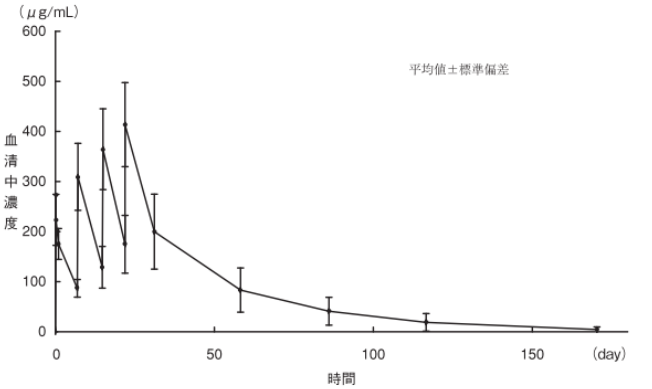


図 16-2 週 1 回 4 回反復投与時の血清中濃度（n=23）

(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難治性のネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性を示す場合)の患者に、リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤375mg/m²(最大量500mg/回)を1週間間隔で4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[16~18]。

表16-6

投与量	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×4週	300 ±58.3	78.8 ±58.5	114 ±84.3	171000 ±85100

Mean±SD (n=6)

16.3 分布

〈リツキサン®点滴静注〉

16.3.1 B細胞性非ホジキンリンパ腫

(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、リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤100、250、500mg/m²[注6)]を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、リツキシマブ(遺伝子組換え)製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[19](外国人データ)。

注6) リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤の承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

17.1.1 B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 国際共同第Ⅲ相試験

未治療のCD20陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者394例(日本人51例を含む)を対象とし、本剤又は先行バイオ医薬品[注1)]を比較する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。本剤又は先行バイオ医薬品[注1)]を第1日、第8日、第15日及び第22日に375mg/m²投与した。主要評価項目である第26週の中央判定による奏効率を以下に示す。奏効率のリスク差の95%信頼区間は事前に規定した同等性マージン(-14.9%~14.9%)の範囲内であり、両剤の有効性の同等性が確認された。

表17-1 主要評価項目:第26週の中央判定による奏効率[ITT(intent-to-treat)集団]

	本剤 (N=196)	先行バイオ医薬品[注1)] (N=198)	リスク差
完全又は部分奏効が認められた被験者数(%)	148 (75.5)	140 (70.7)	4.66
(95%信頼区間)	(68.9, 81.4)	(63.8, 76.9)	(-4.16, 13.47)

本剤群安全性解析対象集団196例中86例(43.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応49例(25.0%)であり、次いで咽喉刺激感14例(7.1%)、そう痒症13例(6.6%)、発疹11例(5.6%)であった(承認時)[20]。

注1) 先行バイオ医薬品:MabThera®(EUで承認されたリツキシマブ(遺伝子組換え)製剤)を指す。

〈リツキサン®点滴静注〉

17.1.2 B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 単剤治療

・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、リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[4)]。

表17-2

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[21)]。

表17-3 主な血液障害

副作用名	発現頻度	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)
白血球数減少	55.6% (2,000/μL未満:15.6%)	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%)	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%)	2日 (0~201日)	5.5日 (2~42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

n=90

また、リツキシマブ(遺伝子組換え)製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[5)]。

表17-4

	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%)	5.1ヵ月 (1.2ヵ月、7.7ヵ月)

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[21)]。

・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リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性は以下のとおりであった[22)]。

表17-5

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	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

(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

・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(リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤、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リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった。[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。

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。

・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（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、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サイクルはリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）及び臨床的に重篤な心疾患（Grade3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サイクル以降にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤375mg/m^{2}を全量として250mLに調製（希釈濃度は1～4mg/mL）して90分間で投与した。なお、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与時は、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サイクルにリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を90分間で投与した時のGrade3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[23]。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められた[24]。

・海外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）

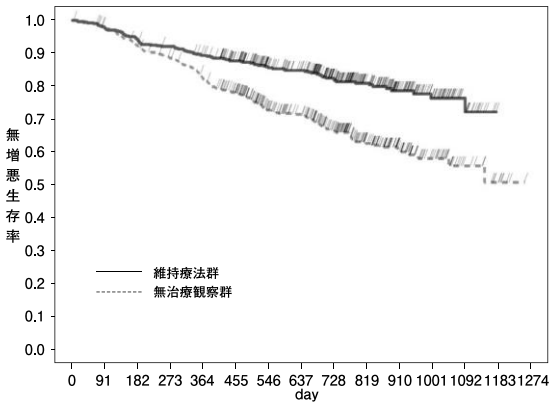
未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤維持療法（375mg/m^{2}を8週間隔で最大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。［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。

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）



At risk 数
無治療観察群 513 498 469 446 411 371 289 261 195 125 82 41 15 7 0
維持療法群 505 490 472 460 443 412 336 312 230 164 103 58 18 0 0

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。

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、Grade3以上の副作用又はリツキシマブ（遺伝子組換え）製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。

・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。［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）。

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。

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。

・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（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、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（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、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サイクルはリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade3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サイクル以降にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤（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サイクルにリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を90分間で投与した時のGrade3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[25]。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められた[26]。

17.1.3 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

（1）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3]とリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤375mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤[注3]とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[27]。

注3）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17-7

	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4] （95%信頼区間）	64% （54%、73%）	53% （43%、63%）	11%[注5] （-3%、24%）

注4）治療開始から6カ月後の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5）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。

**17.1.4 ネフローゼ症候群

（1）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難治性に至っていないネフローゼ症候群（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、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤375mg/m^2（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[12]。［5.5参照］

表17-8

	リツキシマブ群 (18例)	プラセボ群 (22例)
無再発期間の中央値 （95%信頼区間）	285.0日 （173.0日、NE）	80.5日 （66.0日、100.0日）
再発のハザード比 （95%信頼区間）[注6]	0.266 （0.120、0.592）	
p値[注7] （有意水準両側0.05）	p=0.0006	

full analysis set解析

NE（not estimable：評価不能）

注6）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を共変量とするCox比例ハザードモデルに基づき算出。

注7）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を層別因子とする層別Log-Rank検定

安全性評価症例37例中、副作用は89.2%に認められ、主な副作用は、咳嗽（18.9%）、口腔咽頭不快感（16.2%）であった。また、infusion reactionは67.6%に認められた[12,28]。

（2）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、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤1回量375mg/m^2（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与[注8]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[15,29～31]。［5.5参照］

注8）リツキシマブ（遺伝子組換え）製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。

表17-9

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間[注9]の中央値 （95%信頼区間）	234日 （170日、358日）	100日 （76日、156日）
再発のハザード比 （95%信頼区間）[注10]	0.1917 （0.0728、0.5043）	
p値[注11] （有意水準片側0.0025）	p=0.00015	

full analysis set解析

注9）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。

注10）Cox比例ハザードモデルに基づき算出。

注11）Log-Rank検定

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（18.5%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP増加（40.7%）、ALT増加（25.9%）、好酸球数増加（20.4%）であった。また、infusion reactionは63.0%に認められた[32]。

（3）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、ステロイドパルス療法と免疫抑制剤（シクロスポリン等）では寛解導入できない難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者に、ステロイドパルス療法併用下[注12]で、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤1回量375mg/m^2（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した非盲検非対照試験[注13]での有効性は以下のとおりであった[16,18,33]。［5.5参照］

表17-10

例数	Day 169時[注14]に尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上の割合 （95%信頼区間）
6	83.3% （43.6%、97.0%）

full analysis set解析

Wilsonのスコア法に基づく信頼区間

注12）メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを30mg/kg/日、3日連続投与を1クールとするステロイドパルス療法を最大5クール実施し、ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とし、Day 8～Day 29までをリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤の投与期間と設定した。ステロイドパルス療法1クール目の終了翌日からプレドニゾロンを併用し、ステロイドパルス療法2クール目以降の施行日はプレドニゾロンを休薬する設定とした。

注13）試験への組入れ時に投与されていた免疫抑制剤はベースライン時の用量を上回らない用量で併用可能とされ、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤が投与された6例全例でシクロスポリンが併用された。

注14）ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とした。

安全性評価症例6例中、副作用は5例に認められ、主な副作用は、呼吸困難（33.3%）、口腔咽頭不快感（33.3%）であった[18]。また、infusion reactionは83.3%に認められた[34]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リツキシマブは未熟リンパ球及び成熟リンパ球、並びに腫瘍化したBリンパ球の表面に発現している膜貫通型抗原CD20に特異的に結合し、免疫エフェクター機能を発揮してB細胞枯渇を引き起こすB細胞溶解を誘発する[35,36]。細胞溶解の作用機序は、C1qへの結合を介した補体依存性細胞傷害（CDC）、顆粒球、マクロファージ及びナチュラルキラー（NK）細胞の表面に発現している1種類以上のFcγ受容体を介した抗体依存性細胞傷害（ADCC）である[36]。また、リツキシマブはBリンパ球のCD20に結合することでアポトーシスを誘導する[37]。

〈本剤〉

18.2 *in vitro*試験

18.2.1 CD20結合活性

Bリンパ腫細胞株であるRamos細胞の細胞表面に発現するCD20に対して、先行バイオ医薬品[注1)]と類似した結合活性を示した[38)]。

18.2.2 補体依存性細胞傷害作用

Ramos細胞に対してヒト補体によるCDCを誘導し、そのCDC活性は先行バイオ医薬品[注1)]と類似していた[38)]。

18.2.3 抗体依存性細胞傷害作用

Ramos細胞に対するNK細胞のADCCを誘導し、そのADCC活性は先行バイオ医薬品[注1)]と比べ本剤では高い傾向が認められた[38)]。

18.2.4 アポトーシス誘導能

カスパーゼシグナル伝達経路を介してアポトーシスを誘導し、Ramos細胞に対するアポトーシス誘導能は先行バイオ医薬品[注1)]と類似していた[38)]。

〈リツキサン®点滴静注〉

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

リツキシマブ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[39)]。

18.4 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC)

リツキシマブ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[39)]。

18.5 *in vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC50（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、リツキシマブ（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた[40)]。

18.6 *in vitro* Bリンパ球特異的結合作用

リツキシマブは、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[41)]。

18.7 *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[39)]。

18.8 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、リツキシマブ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[42)]。

注1）先行バイオ医薬品：リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤又はMabThera®（EUで承認されたリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤）を指す。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2]
Rituximab (Genetical Recombination) [Rituximab Biosimilar 2] (JAN)

本質：リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2]は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる。リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2]は、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び213個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本から構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

21.2 使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

22. 包装

〈リツキシマブBS点滴静注100mg「ファイザー」〉

10mL［1バイアル］

〈リツキシマブBS点滴静注500mg「ファイザー」〉

50mL［1バイアル］

**23. 主要文献

1) 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））
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（小児））
3) Krysko KM,et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7（1）：e637
4) Igarashi T,et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
5) Igarashi T,et al.：Int.J.Hematol. 2001；73：213-221
6) Tobinai K,et al.：Ann. Oncol.1998；9：527-534
7) Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
8) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験
9) 国内第Ⅱ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2015年5月26日承認、審査報告書（1）3i）（1））
10) 国内第Ⅱ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2020年12月25日承認、審査報告書6.1.1）
11) 国内第Ⅲ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2025年3月27日承認、審査報告書6.2.1）
12) 国内第Ⅲ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2025年3月27日承認、審査報告書7.1）
13)「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」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
14)「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」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.3.1.1.2）
15)「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」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.3.3.1.2.2）
16)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2024年9月24日、審査報告書6.2.1）
17)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2024年9月24日、審査報告書6.R.1）
18)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2024年9月24日、審査報告書7.1）
19)「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（リツキサン®点滴静注：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）
20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験
21) 国内第Ⅱ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要ト. 臨床試験）
22) 国内第Ⅱ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2003年9月19日承認、審査報告書（1）ト）
23) 国内第Ⅱ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2020年12月25日承認、審査報告書7.1.1.1）
24) 国内第Ⅱ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2020年12月25日承認、審査報告書7.2.1）

25) 海外第Ⅲ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2020年12月25日承認、審査報告書7.1.2.1）
26) 海外第Ⅲ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2020年12月25日承認、審査報告書7.2.2）
27) Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
28) 国内第Ⅲ相試験（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2025年3月27日承認、審査報告書7.R.3.1）
29)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4）
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（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2014年8月29日、審査報告書4.（ⅲ）.（1））
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）国内臨床試験の概要」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.3.1.1.1）
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」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
33)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2024年9月24日、審査報告書7.R.4.3）
34)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要」（リツキサン®点滴静注：承認年月日：2024年9月24日、審査報告書7.R.2.1）
35) Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, et al. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2010；116（19）：3705-14.
36) Weiner, GJ. Rituximab：mechanism of action. Seminars in Hematology. 2010；47（2）：115-23.
37) Byrd, JC, Kitada, S, Flinn, IW, et al. The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia：evidence of caspase activation and apoptosis induction. Blood. 2002；99（3）：1038-43.
38) 社内資料：*In vitro*薬効薬理試験
39) Reff ME,et al.：Blood.1994；83：435-445
40)「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（リツキサン®点滴静注、承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要ホ.薬理作用）
41)「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」（リツキサン®点滴静注、承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要ホ. 薬理作用）
42)「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（リツキサン®点滴静注：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

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標