

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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1] 製剤

リツキシマブ[®]BS点滴静注 100mg「KHK」
リツキシマブ[®]BS点滴静注 500mg「KHK」
Rituximab BS Intravenous Infusion 100mg・500mg [KHK]

剤 形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格・含 量	リツキシマブ BS 点滴静注 100mg「KHK」： 1 バイアル 10mL 中にリツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続 1] 100mg を含有する。 リツキシマブ BS 点滴静注 500mg「KHK」： 1 バイアル 50mL 中にリツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続 1] 500mg を含有する。
一 般 名	和名：リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 1] 洋名：Rituximab (Genetical Recombination) [Rituximab Biosimilar1]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017 年 9 月 27 日 薬価基準収載年月日：2017 年 11 月 29 日 販売開始年月日：2018 年 1 月 18 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：サント株式会社 販 売：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本 IF は 2025 年 3 月改訂の電子添文(第 10 版)の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4

II. 名称に関する項目

1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法，定量法	8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	9
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	39
2. 薬理作用	39

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	41
2. 薬物速度論的パラメータ	44
3. 母集団（ポピュレーション）解析	45
4. 吸収	45
5. 分布	45
6. 代謝	45
7. 排泄	46
8. トランスポーターに関する情報	46
9. 透析等による除去率	46
10. 特定の背景を有する患者	46
11. その他	46

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	47
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
5. 重要な基本的注意とその理由	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49
7. 相互作用	50
8. 副作用	51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
10. 過量投与	54

11. 適用上の注意	54
12. その他の注意	55

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	56
2. 毒性試験	56

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	58
2. 有効期間	58
3. 包装状態での貯法	58
4. 取扱い上の注意	58
5. 患者向け資材	58
6. 同一成分・同効薬	58
7. 国際誕生年月日	59
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	59
9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	60
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	60
11. 再審査期間	60
12. 投薬期間制限に関する情報	61
13. 各種コード	61
14. 保険給付上の注意	61

X I. 文献

1. 引用文献	62
2. その他の参考文献	63

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	64
2. 海外における臨床支援情報	75

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	77
2. その他の関連資料	77

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リツキシマブは遺伝子組換えマウス/ヒトキメラモノクローナル抗体 (mAb) であり、ヒト κ 及び γ -1 定常領域 [結晶性フラグメント (Fc ドメイン)] 並びにマウス軽鎖及び重鎖可変領域配列 [抗原結合フラグメント (Fab ドメイン)] を有する。リツキシマブは未熟 B リンパ球及び成熟 B リンパ球の表面に発現している非グリコシル化リン蛋白質である CD20 に結合し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、補体依存性細胞傷害 (CDC)、及びアポトーシスによる B 細胞溶解 (B 細胞枯渇を引き起こす) を誘発することが認められており、これがリツキシマブの既知の作用機序である。

先行品のリツキシマブは、米国では 1997 年に米国食品医薬品局 (FDA) により Rituxan® (Genentech Inc./IDEC Pharmaceuticals Corp.) の商品名で、欧州では 1998 年に欧州医薬品庁 (EMA) により MabThera® (Roche Registration Ltd. [英国]) の商品名で上市されている。また、日本では 2001 年にリツキサン®の商品名で承認を取得し、現在は全薬工業株式会社 (製造販売元) と中外製薬株式会社 (発売元) の両社で販売をしている。

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」及びリツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「KHK」(以下、「本剤」) はリツキサン®を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品である。

本剤は Sandoz 社 (ドイツ) により開発され、本剤と日本、米国及び欧州の各地域における承認製剤である先行バイオ医薬品との間に物理化学的特性評価、*in vitro* 生物機能アッセイ、非臨床試験及び臨床試験によってその同等性/同質性が検証された。

サンド株式会社は、日本承認製剤のバイオ後続品としての本剤の日本における製造販売承認を取得するため、2009 年 3 月 4 日付け医薬食品局長通知「バイオ後続品の承認申請について」(薬食発第 0304004 号、2009 年) に従い、2017 年 9 月に、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及び顕微鏡的多発血管炎を効能又は効果として承認を取得し、2018 年 1 月に上市した。

また 2020 年 9 月には、慢性特発性血小板減少性紫斑病、インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与、2020 年 11 月には、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、2023 年 9 月には既存治療で効果不十分なループス腎炎を効能又は効果として追加取得した。2024 年 12 月には慢性特発性血小板減少性紫斑病 (小児) の用法及び用量が承認された。

2025 年 3 月には、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) を効能又は効果として追加取得した。

2. 製品の治療学的特性

製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は日本初のリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤のバイオ後続品である。

(「I. 概要に関する項目 1.」参照)

2. 本剤の B 細胞枯渇作用は、先行バイオ医薬品^{注1)} と同等/同質であることが確認されている (*in vitro*、*in vivo*)。

(「VI.薬効薬理に関する項目 2.」参照)

3. 未治療の進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)} と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*又はプレドニゾロンとの併用療法による有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験より、本剤と先行バイオ医薬品^{注1)} の有効性に関する同等性が確認されている。

*：プレドニゾンは本邦未承認（副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制作用を有する薬剤と本剤は併用注意である。）

(「V.治療に関する項目 3.」参照)

4. 本剤は、下記の効能又は効果において承認されている。

- 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
- 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
- インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

(「V.治療に関する項目 3.」参照)

5. 安全性（「VIII.安全性（使用上の注意）」に関する項目 8.」参照）

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。

・ 重大な副作用

Infusion reaction（頻度不明）、腫瘍崩壊症候群（頻度不明）、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）、肝機能障害、黄疸（頻度不明）、皮膚粘膜症状（頻度不明）、血球減少、感染症（43.0%）、進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、心障害（10.1%）、腎障害（頻度不明）、消化管穿孔・閉塞（頻度不明）、血圧下降（6.1%）、可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明）

・ その他の副作用（5%以上）

咽喉頭炎、鼻炎、口腔咽頭不快感、咳、血圧上昇、頻脈、潮紅、悪心・嘔吐、腹痛、口内炎、食欲不振、下痢、発熱、そう痒、発疹、悪寒、ほてり、疼痛、倦怠感、虚脱感、頭痛、多汗、浮腫、貧血、電解質異常、ALT 上昇、AST 上昇、CRP 上昇、LDH 上昇

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、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。

3.製品の製剤学的特性

「該当しない」

4.適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材，最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5.承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

「該当しない」

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」：2024 年 12 月承認条件解除

リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「KHK」：2024 年 12 月承認条件解除

＜解除された承認条件＞

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

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

(2) 流通・使用上の制限事項：

「該当しない」

6.RMPの概要

「該当しない」

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」

リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「KHK」

(2) 洋名：

Rituximab BS Intravenous Infusion 100mg [KHK]

Rituximab BS Intravenous Infusion 500mg [KHK]

(3) 名称の由来：

「バイオ後続品に係わる一般的名称及び販売名の取扱いについて」平成 25 年 2 月 14 日
薬食審査発第 0214 第 1 号に基づき命名。

2.一般名

(1) 和名（命名法）：

リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 1]（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

Rituximab（Genetical Recombination）[Rituximab Biosimilar1]（JAN）

(3) ステム：

キメラ型モノクローナル抗体：-ximab

3.構造式又は示性式

451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 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。

4.分子式及び分子量

分子式： $C_{6426}H_{9900}N_{1700}O_{2008}S_{44}$

分子量：約 147,000

5.化学名（命名法）又は本質

本質：リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 1] 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 1] 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 1] は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 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。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : GP2013

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1.物理化学的性質

(1) 外観・性状：

黄色比較溶液 Y5 より濃くない（比較溶液は、欧州薬局方に基づく）

(2) 溶解性：

「該当しない」

(3) 吸湿性：

「該当しない」

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

「該当しない」

(5) 酸塩基解離定数：

「該当しない」

(6) 分配係数：

「該当しない」

(7) その他の主な示性値：

「該当資料なし」

2.有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果 ^{a)}
長期保存試験	-60℃以下	36 ヶ月	プラスチック製ボトル	保存期間中、規格に適合していた。
加速試験	5 ± 3℃	12 ヶ月		品質に変化が認められた。
苛酷試験	25 ± 2℃ 60 ± 5%RH	6 ヶ月		品質に変化が認められた。
	40 ± 2℃ 75 ± 5%RH	6 ヶ月		品質に変化が認められた。

a) 試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、生物活性等

3.有効成分の確認試験法，定量法

有効成分の確認試験法

- (1) ペプチドマップ
- (2) 陽イオン交換クロマトグラフィー

有効成分の定量法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 生物活性

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

注射剤（バイアル・溶液）

(2) 製剤の外観及び性状：

無色～淡黄色の液

(3) 識別コード：

「該当しない」

(4) 製剤の物性：

pH : 6.3～6.7

浸透圧比：約 1（生理食塩水に対して）

(5) その他：

「該当しない」

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」	リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「KHK」
有効成分	1 バイアル（10mL）中、 リツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続 1] ^{注）} 100mg	1 バイアル（50mL）中、 リツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続 1] ^{注）} 500mg
添加剤	クエン酸水和物 52.5mg 塩化ナトリウム 90.0mg ポリソルベート 80 7.0mg pH 調整剤 適量	クエン酸水和物 262.7mg 塩化ナトリウム 450.0mg ポリソルベート 80 35.0mg pH 調整剤 適量

注）本剤の有効成分リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 1] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。

(2) 電解質等の濃度：

Na 含有量：

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」：1.54Eq（35.4mg）

リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「KHK」：7.69Eq（176.9mg）

(3) 熱量：

「該当しない」

3.添付溶解液の組成及び容量

「該当しない」

4.力価

リツキシマブ全体による

5.混入する可能性のある夾雑物

「該当資料なし」

【適用上の注意】：14.1 薬剤調製時の注意（抜粋）

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。

（「Ⅷ.11. 適用上の注意」を参照すること）

6.製剤の各種条件下における安定性

（1）長期保存試験、加速試験、苛酷保存試験¹⁾

試験		製剤規格	保存条件	保存期間	保存形態	結果 ^{a)}		
長期保存試験		100mg	5 ± 3℃	36 ヶ月	ゴム栓及び ガラスバイアル	保存期間中、規格に適合していた。		
		500mg		36 ヶ月				
加速試験		100mg	25 ± 2℃	6 ヶ月		品質の変化が認められた。		
		500mg	60 ± 5%RH					
苛酷 保存 試験	温度	100mg	40 ± 2℃	6 ヶ月		品質の変化が認められた。		
		500mg	75 ± 5%RH					
	光	100mg	積算照度 5 万 lux・hr 22.5 ± 2.5℃				規格に適合していた。	
		500mg						

a) 試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、無菌、生物活性等

（2）冷所外保存試験²⁾

有効期間の 36 ヶ月間は所定の条件（2～8℃）で保管後、下記 2 種類の条件下で 21 日間保存した。

試験		製剤規格	保存条件	保存期間	保存形態	結果 ^{a)}
冷所外保存試験		100mg	条件 1 25 ± 2℃ 60 ± 5%RH	21 日	ゴム栓及び ガラスバイアル、 紙箱	保存期間中、規格に適合していた。
		500mg	条件 2 30 ± 2℃ 65 ± 5%RH			

a) 試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、無菌、生物活性等

7.調製法及び溶解後の安定性

・注射剤の調製法

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。
（「V.3. 用法及び用量」を参照すること）

【適用上の注意】：14.1 薬剤調製時の注意（抜粋）

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。

（「VIII.11. 適用上の注意」を参照すること）

・溶解後の安定性

「該当資料なし」

【適用上の注意】：14.1 薬剤調製時の注意（抜粋）

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。

（「VIII.11. 適用上の注意」を参照すること）

8.他剤との配合変化（物理化学的变化）

「該当資料なし」

【適用上の注意（抜粋）】：

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

（「VIII.11. 適用上の注意」を参照すること）

9.溶出性

「該当しない」

10.容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報：

「該当しない」

(2) 包装：

リツキシマブ BS 点滴静注 100mg 「KHK」：10mL [1 バイアル]

リツキシマブ BS 点滴静注 500mg 「KHK」：50mL [1 バイアル]

(3) 予備容量：

「該当しない」

(4) 容器の材質：

容器の種類	容器の材質
バイアル	ガラスバイアル
ゴム栓	クロロブチル
フリップキャップ	プラスチック
箱	紙

11. 別途提供される資材類

「該当資料なし」

12. その他

「該当しない」

V. 治療に関する項目

1. 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
- 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
- インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

- 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。[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。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 5.7 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〉

5.8 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。

3.用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

〈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 1〕として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 1〕として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 1〕として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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 1〕として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

〈イブリットモマブ 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 1〕として $250\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $1\sim 4\text{mg}/\text{mL}$ に希釈調製し使用する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

「該当資料なし」

4.用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質

ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1 参照]

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]

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

効能又は効果	投与時期	注入速度
・ B 細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の 30 分は 50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。
	2 回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・ 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。 ・ 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/ μ L 未満である場合、90 分間で投与（最初の 30 分で投与量の 20%を投与し、その後 60 分で投与量の 80%を投与）することができる。
・ 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 ・ 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 ・ 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）[17.1.4 参照]	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、既存治療で効果不十分なループス腎炎、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〉

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。

5.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

Phase 試験番号	対象	有効性	安全性	薬物 動態	薬力学	概要
国内第Ⅰ相 GP13-101 ²⁾	日本人 CD20 陽性 低悪性度 B 細胞非 ホジキンリンパ腫 患者 6 例		◎	◎		本剤 375mg/m ² を週 1 回最大 8 回投与し、投与期間（第 1～8 サイクル）及び試験治療の最終 投与後 30 日間の追跡調査
海外第Ⅱ相 GP13-201 ³⁾	活動性関節リウマ チ ^{注 1)} 患者 173 例			◎	◎	実薬対照、ランダム化、二重盲 検、多施設共同、並行群間比較 試験
国際共同 第Ⅲ相 GP13-301 ⁴⁾	日本人 29 例を含 む未治療の進行期 ろ胞性リンパ腫患 者 629 例 ※最大の解析対象 集団：627 例	◎	◎	◎	◎	実薬対照、ランダム化、二重盲 検、多施設共同、並行群間比較、 検証試験

◎：評価資料 ○：参考資料

注 1) 本剤が取得した効能・効果に「関節リウマチ」はない。

（腫瘍領域の適応症（例：非ホジキンリンパ腫）ではベースラインの B 細胞数が大きく異なることがあり、薬物動態、薬力学双方の患者間変動に影響を及ぼすが、リウマチ患者では薬物動態、薬力学における患者間変動が腫瘍領域の適応症と比較して大幅に低いことから、先行パイオ医薬品^{注 2)}との薬物動態、薬力学の比較に対して最も感受性の高い集団としてリウマチ患者を選択した。）

注 2) 欧州承認品

(2) 臨床薬理試験：

1) 忍容性³⁾

CD20 陽性低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内試験 (GP13-101 試験) において、本剤 375mg/m² を週 1 回最大 8 回点滴静注した。副作用は 2/6 例に認められた。なお、これらはいずれも Grade3 又は 4 ではなかった。

副作用	本剤群 (n = 6)	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
全体	2 (33.3)	0
肝胆道系障害	1 (16.7)	0
肝機能異常	1 (16.7)	0
免疫系障害	1 (16.7)	0
過敏症	1 (16.7)	0

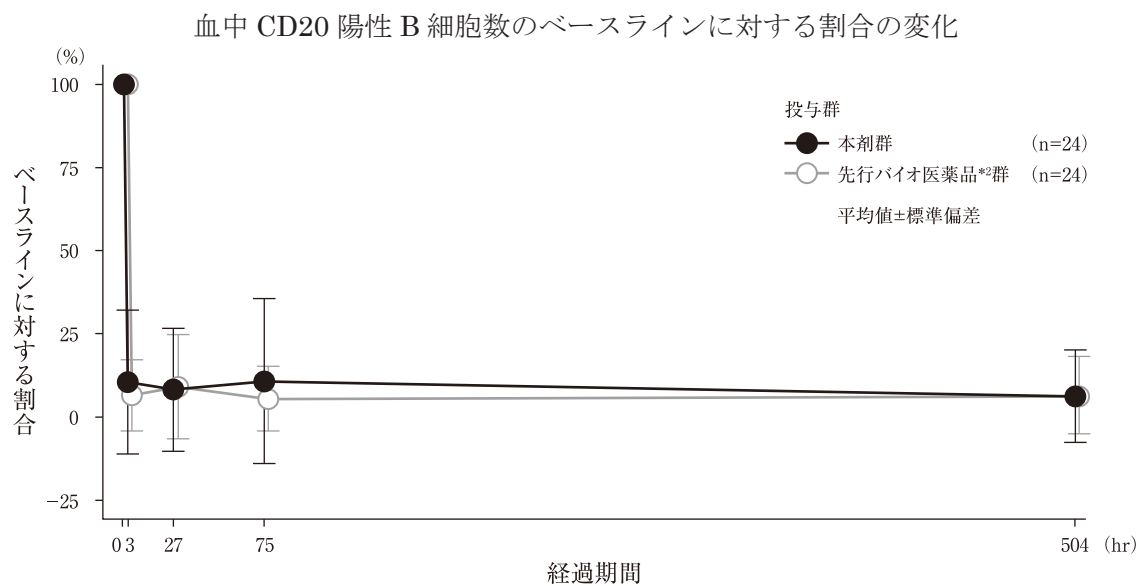
同一の被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合、該当する有害事象は 1 例と集計した。同一の被験者が同一の器官別大分類に含まれる異なる有害事象を複数発現した場合、該当する器官別大分類は 1 例と集計した。

治療期間及び治験薬の最終投与後 30 日までに発現した有害事象を報告した。

MedDRA 第 17.0 版 CTCAE 第 4.03 版

2) 末梢血中 CD20 陽性 B 細胞^{*1} の枯渇⁴⁾

未治療の進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした日本を含む国際共同試験 (GP13-301 試験) において、本剤又は先行バイオ医薬品^{*2} を 375mg/m² 点滴静注するとともにそれぞれ CVP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン^{*3} 又はプレドニゾロン) を併用投与した。各サイクルを 21 日間隔で 8 サイクル (約 6 ヶ月) 繰り返した。評価のための血液検体は、スクリーニング時及び第 1 サイクル中の投与前、注入終了、注入終了の 24 時間後、注入終了の 72 時間後、及び第 2 サイクル前に採取した。投与後の末梢血中 CD20 陽性 B 細胞数のベースラインに対する割合を算出した。血中 CD20 陽性 B 細胞数のベースライン値は、スクリーニング時と第 1 サイクルの投与前の値の平均値と定義した。



*1：血清中リツキシマブにより CD20 の検出が妨害されるため、末梢血 CD20 陽性 B 細胞の代わりに CD19 を発現している末梢血 B 細胞を測定した。整合性を保つため、B 細胞の枯渇に関連する記載では、CD19 陽性及び CD20 陽性 B 細胞の両方を「CD20 陽性 B 細胞」とした。

*2：欧州承認品

*3：プレドニゾンは本邦未承認（副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制作用を有する薬剤と本剤は併用注意である。）

注）本剤の承認された用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照すること

(3) 用量反応探索試験：

「該当資料なし」

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

「該当資料なし」

比較試験

進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GP13-301 試験）⁴⁾

試験概要

目的
未治療の進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象に、本剤と先行バイオ医薬品 ^{*1} の有効性及び安全性の同等性/同質性について検討する。
対象
未治療の進行期（Ann Arbor 分類Ⅲ/Ⅳ期）CD20 陽性ろ胞性リンパ腫を有する WHO 分類の組織学的グレードが 1～3a の 18 歳以上 ^{*2} の成人患者 629 例（うち日本人 29 例） ※最大の解析対象集団：627 例
試験デザイン
実薬対照、ランダム化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較、検証試験
選択基準
・ 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）Performance Status が 0～2 であり、測定可能な病変（直交する 2 本以上の軸に沿って正確に測定可能なもの）を 1 つ以上有する患者 ・ 心駆出率 45%以上で定義される十分な心機能を有する（臨床的に重要な異常がない）患者 ・ スクリーニング期間の血液学的検査及び生化学検査値に異常がない患者
投与方法/投与期間
患者を本剤又は先行バイオ医薬品 ^{*1} （375mg/m ² 点滴静注）にそれぞれ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 ^{*3} 又はプレドニゾロン（CVP）を併用投与する群に 1：1 でランダムに割り付け、各サイクルを 21 日間隔で 8 サイクル（約 6 ヶ月）又は疾患進行、許容できない毒性、投与中断、投与/試験中止まで繰り返した（併用療法期間）。 併用療法期間終了時に奏効〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕が得られた患者に対し、最初に割り付けられた投与群に従って、二重盲検下で本剤又は先行バイオ医薬品 ^{*1} （375mg/m ² 点滴静注）の単剤を 3 ヶ月ごとにさらに 2 年間 ^{*4} 又は疾患進行、許容できない毒性、投与中断、投与/試験中止まで投与した（維持療法期間）。
評価項目
主要評価項目：併用療法期間における全奏効割合（ORR） 副次評価項目：併用療法期間における最良総合効果〔CR、PR、安定（SD）及び進行（PD）の患者の割合〕、薬物動態、薬力学（CD20 陽性 B 細胞数 ^{*5} ）及び維持療法期間を含む無増悪生存期間（PFS） ^{*6} 、全生存期間（OS） ^{*6} 安全性評価項目：本剤に対する抗体〔ADA ^{*7} 及び NAb ^{*8} 〕、有害事象など
解析計画

主要評価項目である併用療法期間における ORR の本剤と先行バイオ医薬品*¹ との同等性については、ORR の差の両側 95%信頼区間に基づき検討。95%信頼区間全体が（-12%～+12%）の区間に入っている場合、同等であると結論した。
日本人患者の部分集団解析を実施し、有効性の主要評価項目、主な PK/PD 評価項目、主な安全性評価項目を検討した。
有効性の副次評価項目は、悪性リンパ腫の治療効果基準改訂版に従って、疾患に対する治療効果の評価を行った。
安全性評価項目は、試験で発現した有害事象（新たに発現した事象又はベースラインからの悪化）の発現割合を、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度（CTC grade に基づく）、試験治療との関連性別に集計した。死亡及び重篤な有害事象を同様に集計した。
さらに、ADA の存在を来院別及び試験の期間（併用療法期間、維持療法期間、及び両期間）別に集計した。

*1：欧州承認品

*2：インドのみ 75 歳以下

*3：プレドニゾンは本邦未承認（副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制作用を有する薬剤と本剤は併用注意である。）

*4：イタリアのみ 2 ヶ月ごとにさらに 2 年間

*5：血清中リツキシマブにより CD20 の検出が妨害されるため、末梢血 CD20 陽性 B 細胞の代わりに CD19 を発現している末梢血 B 細胞を測定した。整合性を保つため、B 細胞の枯渇に関連する記載では、CD19 陽性及び CD20 陽性 B 細胞の両方を「CD20 陽性 B 細胞」とした。

*6：全患者に対し、PFS 及び OS に関する追跡調査期間がランダム化した日から最長 3 年間、安全性評価に関する追跡調査期間が併用療法期か維持療法期の最終投与後少なくとも 30 日間設定されている。なお、2016 年 7 月 10 日のデータカットオフ時点以降の維持療法期間のデータは、承認時評価資料に含まれていない。

*7：Anti-drug antibodies（抗薬物抗体）

*8：Neutralizing antibody（中和抗体）

注）本剤の承認された用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照すること

患者背景（全集団）

人口統計学的及び他のベースライン特性	本剤群 (n = 312)	先行バイオ医薬品*群 (n = 315)
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	57.5（11.86）	56.4（11.72）
中央値	58.5	57.0
最小値-最大値	23-84	24-84
年齢区分（歳）-n（%）		
< 60	163（52.2）	175（55.6）
≥ 60	149（47.8）	140（44.4）
性別-n（%）		
女性	181（58.0）	169（53.7）
男性	131（42.0）	146（46.3）
人種-n（%）		

白人	214 (68.6)	207 (65.7)
アジア人	71 (22.8)	85 (27.0)
黒人	6 (1.9)	3 (1.0)
アメリカ先住民	2 (0.6)	5 (1.6)
その他	19 (6.1)	15 (4.8)
体表面積 (m ²)		
平均値 (標準偏差)	1.8 (0.23)	1.8 (0.21)
中央値	1.8	1.8
最小値-最大値	1.1-2.5	1.2-2.3
ECOG Performance status-n (%)		
0-制限なし	179 (57.4)	175 (55.6)
1-軽作業のみ	125 (40.1)	123 (39.0)
2-身の回りのことのみ	5 (1.6)	13 (4.1)
欠測	3 (1.0)	4 (1.3)
Ann Arbor Staging System Status-n (%)		
Stage III	143 (45.8)	135 (42.9)
Stage IV	169 (54.2)	180 (57.1)
FLIPI リスク群-n (%)		
低リスク (該当項目 0~1 個)	30 (9.6)	35 (11.1)
中等度リスク (該当項目 2 個)	106 (34.0)	103 (32.7)
高リスク (該当項目 3 個以上)	176 (56.4)	177 (56.2)

* : 欧州承認品

患者背景 (日本人集団)

人口統計学的及び 他のベースライン特性	本剤群 (n = 15)	先行バイオ医薬品*群 (n = 14)
年齢 (歳)		
平均値 (標準偏差)	65.4 (7.00)	60.4 (8.56)
中央値	64.0	62.0
最小値-最大値	56-78	41-75
年齢区分 (歳) -n (%)		
< 60	5 (33.3)	4 (28.6)
≥ 60	10 (66.7)	10 (71.4)
性別-n (%)		
女性	8 (53.3)	6 (42.9)
男性	7 (46.7)	8 (57.1)
体表面積 (m ²)		
平均値 (標準偏差)	1.6 (0.16)	1.6 (0.16)
中央値	1.6	1.6
最小値-最大値	1.4-1.9	1.4-1.9

ECOG Performance status-n (%)		
0-制限なし	13 (86.7)	10 (71.4)
1-軽作業のみ	2 (13.3)	4 (28.6)

*：欧州承認品

注) 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。

(「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること)

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

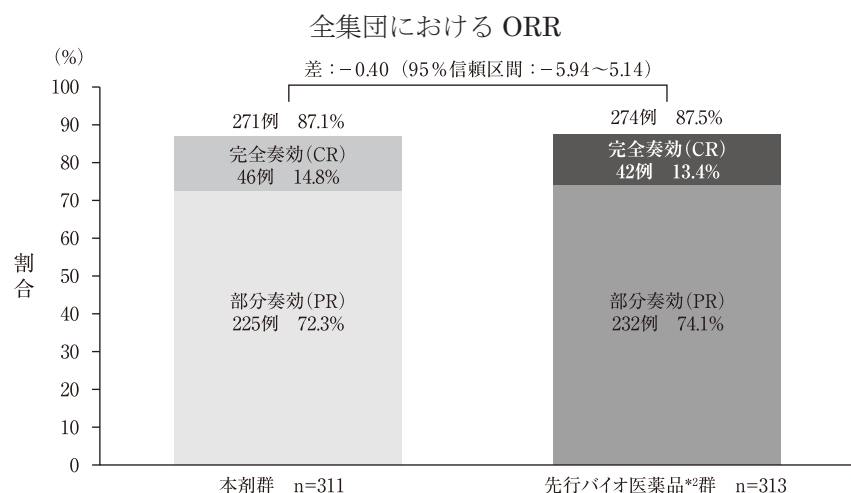
(「VIII.6.(8) 高齢者」を参照すること)

【結 果】

① 有効性（併用療法期間）

全集団における全奏効割合（主要評価項目）（検証的解析結果）

全集団*¹における中央盲検判定の腫瘍評価による ORR [完全奏効 (CR) + 部分奏効 (PR)] は本剤群で 87.1%、先行バイオ医薬品*² 群で 87.5% であり、ORR の差は -0.40%、その 95%信頼区間は [-5.94%~5.14%] であった。両群の ORR の差の 95%信頼区間が事前に定めた同等性の許容域である [-12%~+12%] 内に入っていたことから、本剤群と先行バイオ医薬品*² 群の治療効果の同等性が示された。



悪性リンパ腫の治療効果規準改訂版に基づく奏効率

本剤 (N = 311) n (%)	先行バイオ医薬品* ² (N = 313) n (%)	本剤-先行バイオ医薬品* ²	
		奏効率の差	[95%信頼区間]
271 (87.1)	274 (87.5)	-0.40	[-5.94, 5.14]

*1：PPS（Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した対象集団）における解析

*2：欧州承認品

全集団における最良総合効果（副次評価項目）

全集団*¹における中央盲検判定の腫瘍評価による最良総合効果〔CR、PR、安定（SD）及び進行（PD）の患者の割合〕と、その90%信頼区間を投与群別に求めたところ、最良総合効果の4つの腫瘍評価分類の患者の割合は本剤と先行バイオ医薬品*²群で以下の通りであった。

全集団における最良総合効果

最良総合効果	本剤群（n = 311）		先行バイオ医薬品* ² 群（n = 313）	
	n（%）	[90%信頼区間]	n（%）	[90%信頼区間]
完全奏効（CR）	46（14.8）	[11.6、18.5]	42（13.4）	[10.4、17.0]
部分奏効（PR）	225（72.3）	[67.9、76.5]	232（74.1）	[69.7、78.2]
安定（SD）	20（6.4）	[4.3、9.2]	20（6.4）	[4.3、9.1]
進行（PD）	1（0.3）	[0.0、1.5]	3（1.0）	[0.3、2.5]
不明	10（3.2）		6（1.9）	
欠測	9（2.9）		10（3.2）	

*¹：PPS（Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した対象集団）における解析

*²：欧州承認品

日本人集団における全奏効割合

日本人集団（本剤群15例、先行バイオ医薬品*群14例）における中央盲検判定の腫瘍評価によるORRは本剤群で93.3%、先行バイオ医薬品*群で100%であった。なお、患者数が少なかったため90%又は95%信頼区間の統計学的推定は行わなかった。

*：欧州承認品

日本人集団における最良総合効果

日本人集団における中央盲検判定の腫瘍評価による最良総合効果（CR、PR、SD及びPD）の患者の割合と、その90%信頼区間は以下の通りであった。なお、患者数が少なかったため統計学的推定は行わなかった。

日本人集団における最良総合効果

最良総合効果	本剤群（n = 15）		先行バイオ医薬品*群（n = 14）	
	n（%）	[90%信頼区間]	n（%）	[90%信頼区間]
完全奏効（CR）	3（20.0）	[5.7、44.0]	4（28.6）	[10.4、54.0]
部分奏効（PR）	11（73.3）	[48.9、90.3]	10（71.4）	[46.0、89.6]
安定（SD）	0		0	
進行（PD）	1（6.7）	[0.3、27.9]	0	
不明	0		0	
欠測	0		0	

*：欧州承認品

② 安全性（併用療法期間）

有害事象の概要

本試験の併用療法期間において、本剤群の 289/312 例（92.6%）、先行バイオ医薬品*群の 288/315 例（91.4%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、本剤群で好中球減少症 80 例（25.6%）、便秘 70 例（22.4%）、悪心 51 例（16.3%）であり、先行バイオ医薬品*群で好中球減少症 93 例（29.5%）、便秘 63 例（20.0%）、錯感覚 45 例（14.3%）であった。

そのうち、重篤な有害事象は、本剤群の 71/312 例（22.8%）、先行バイオ医薬品*群の 63/315 例（20.0%）に認められた。主な重篤な有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症 15 例（4.8%）、発熱、腹痛、好中球減少症（いずれも 4 例 [1.3%]）であり、先行バイオ医薬品*群で発熱性好中球減少症 9 例（2.9%）、発熱 7 例（2.2%）、腹痛、呼吸困難（いずれも 6 例 [1.9%]）であった。

また、本剤群の 23 例（7.4%）、先行バイオ医薬品*群の 22 例（7.0%）が有害事象のために投与を中止した。また、本剤群の 4 例（1.3%）、先行バイオ医薬品*群の 7 例（2.2%）で死亡が認められた。

併用療法期間における投与群別の有害事象の発現割合
(GP13-301 試験、安全性解析対象集団、いずれかの投与群で 10%以上発現)

	本剤群 n = 312		先行バイオ医薬品*群 n=315	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
好中球減少症	80 (25.6)	55 (17.6)	93 (29.5)	65 (20.6)
便秘	70 (22.4)	4 (1.3)	63 (20.0)	2 (0.6)
悪心	51 (16.3)	0	42 (13.3)	0
末梢性ニューロパチー	47 (15.1)	4 (1.3)	30 (9.5)	2 (0.6)
注入に伴う反応	42 (13.5)	3 (1.0)	38 (12.1)	2 (0.6)
下痢	40 (12.8)	1 (0.3)	36 (11.4)	6 (1.9)
疲労	35 (11.2)	1 (0.3)	32 (10.2)	3 (1.0)
咳嗽	33 (10.6)	1 (0.3)	37 (11.7)	0
腹痛	31 (9.9)	4 (1.3)	37 (11.7)	9 (2.9)
発熱	31 (9.9)	3 (1.0)	34 (10.8)	1 (0.3)
頭痛	30 (9.6)	1 (0.3)	34 (10.8)	3 (1.0)
錯感覚	26 (8.3)	1 (0.3)	45 (14.3)	1 (0.3)

2015 年 7 月 10 日データカットオフ

同一被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合、該当する有害事象は 1 例として集計した。
MedDRA 第 18.0 版 CTCAE 第 4.03 版

*：欧州承認品

免疫原性

551/629 例（87.6%）の患者（本剤群 268/314 例 [85.4%]、先行バイオ医薬品*群 283/315 例 [89.8%]）を対象に免疫原性試験を行った。投与後に ADA が検出された患者は 8/551 例（1.5%）であり、本剤群 5/268 例（1.9%）、先行バイオ医薬品*群 3/283 例（1.1%）であった。

NAb は、本剤群 2/268 例（0.7%）及び先行バイオ医薬品*群 2/283 例（0.7%）に検出された。これらの患者のうち本剤群の 1 例では維持療法期間の終了時に NAb が検出された。その他すべての NAb 陽性結果は併用療法期間中に得られた。

投与群別、期間別の ADA 確定陽性の発現割合

	本剤群 n = 268 n (%)	先行バイオ医薬品*群 n = 283 n (%)
併用療法期間の ADA の割合	4 (1.5)	3 (1.1)
維持療法期間の ADA の割合	1 (0.4)	0
全治療期間	5 (1.9)	3 (1.1)

ADA 陽性が複数回検出された被験者は、該当する期間で 1 例として集計した。
ADA 陽性の発現割合は、計画された ADA 検体採取時点だけでなく計画されていない時点で採取した検体における結果も含めた。

*：欧州承認品

副作用

未治療の進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同試験（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*又はプレドニゾロン）において、安全性解析対象集団 312 例中 229 例に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症（20.8%）、便秘（13.8%）、注入に伴う反応（13.1%）、悪心（10.9%）、末梢性ニューロパチー（10.9%）、疲労（8.3%）、白血球減少症（6.7%）、無力症（6.7%）、錯感覚（6.7%）、末梢性感覚ニューロパチー（6.7%）、脱毛症（6.4%）、嘔吐（5.1%）等であった（承認時）。

副作用（GP13-301 試験、併用療法期間）（承認時）

	本剤群 n=312	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229 (73.4)	88 (28.2)
血液およびリンパ系障害	87 (27.9)	57 (18.3)
好中球減少症	65 (20.8)	44 (14.1)
白血球減少症	21 (6.7)	7 (2.2)
発熱性好中球減少症	15 (4.8)	15 (4.8)
貧血	14 (4.5)	1 (0.3)
リンパ球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)
血小板減少症	2 (0.6)	2 (0.6)
無顆粒球症	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球増加症	1 (0.3)	0
汎血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
顆粒球減少症	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0
心臓障害	4 (1.3)	3 (1.0)
狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)
心肺停止	1 (0.3)	1 (0.3)
期外収縮	1 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0
プリンツメタル狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)

	本剤群 n=312	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229 (73.4)	88 (28.2)
洞性頻脈	1 (0.3)	0
心障害	0	0
心不全	0	0
洞性徐脈	0	0
頻脈	0	0
耳および迷路障害	5 (1.6)	0
回転性めまい	2 (0.6)	0
難聴	1 (0.3)	0
耳鳴	1 (0.3)	0
耳管障害	0	0
耳そう痒症	1 (0.3)	0
内分泌障害	1 (0.3)	0
甲状腺腫	1 (0.3)	0
ステロイド離脱症候群	0	0
眼障害	6 (1.9)	0
流涙増加	2 (0.6)	0
眼乾燥	1 (0.3)	0
眼球浮腫	1 (0.3)	0
眼痛	1 (0.3)	0
霧視	1 (0.3)	0
白内障	0	0
眼充血	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0
視力障害	0	0
胃腸障害	106 (34.0)	11 (3.5)
便秘	43 (13.8)	3 (1.0)
悪心	34 (10.9)	0
嘔吐	16 (5.1)	0
腹痛	12 (3.8)	2 (0.6)
下痢	12 (3.8)	1 (0.3)
口内炎	12 (3.8)	0
上腹部痛	9 (2.9)	1 (0.3)
消化不良	6 (1.9)	0
腹部膨満	5 (1.6)	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	4 (1.3)	0
口内乾燥	3 (1.0)	0
胃炎	3 (1.0)	1 (0.3)
歯肉痛	2 (0.6)	0
腹部不快感	1 (0.3)	0
下腹部痛	1 (0.3)	0
腹部圧痛	1 (0.3)	0
急性腹症	1 (0.3)	1 (0.3)
肛門の炎症	1 (0.3)	0
肛門直腸不快感	1 (0.3)	0
大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
心窩部不快感	1 (0.3)	0

	本剤群 n=312	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229 (73.4)	88 (28.2)
放屁	1 (0.3)	0
消化管運動低下	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸毒性	1 (0.3)	0
痔核	1 (0.3)	0
胃酸過多	1 (0.3)	0
麻痺性イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇痛	1 (0.3)	0
弛緩歯	1 (0.3)	0
嚥下痛	1 (0.3)	0
食道痛	1 (0.3)	0
口腔内不快感	1 (0.3)	0
口の錯感覚	1 (0.3)	0
異常便	0	0
腹水	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0
歯肉出血	0	0
イレウス	0	0
口腔知覚不全	0	0
口腔粘膜紅斑	0	0
舌潰瘍	0	0
歯痛	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.3)	0
口腔そう痒症	1 (0.3)	0

	本剤群 n=312	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229 (73.4)	88 (28.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	72 (23.1)	3 (1.0)
疲労	26 (8.3)	0
無力症	21 (6.7)	0
発熱	11 (3.5)	1 (0.3)
倦怠感	6 (1.9)	0
粘膜の炎症	4 (1.3)	1 (0.3)
疼痛	5 (1.6)	0
悪寒	2 (0.6)	0
浮腫	2 (0.6)	0
腋窩痛	1 (0.3)	0
熱感	1 (0.3)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0
注射部位反応	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)	0
突然死	1 (0.3)	0
胸部不快感	0	0
不快感	0	0
歩行障害	0	0
多臓器不全	0	0
注射部位そう痒感	0	0
肝胆道系障害	2 (0.6)	0
脂肪肝	1 (0.3)	0
肝障害	1 (0.3)	0
中毒性肝炎	0	0
免疫系障害	8 (2.6)	1 (0.3)
過敏症	5 (1.6)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	1 (0.3)
低 γ グロブリン血症	1 (0.3)	0
血清病	1 (0.3)	0
サイトカイン放出症候群	0	0
薬物過敏症	0	0
感染症および寄生虫症	39 (12.5)	8 (2.6)
上気道感染	5 (1.6)	0
口腔ヘルペス	4 (1.3)	0
膀胱炎	3 (1.0)	1 (0.3)
带状疱疹	2 (0.6)	1 (0.3)
咽頭炎	2 (0.6)	0
肺炎	3 (1.0)	2 (0.6)
気道感染	2 (0.6)	0
鼻炎	2 (0.6)	0
敗血症性ショック	2 (0.6)	2 (0.6)
副鼻腔炎	2 (0.6)	0
尿路感染	2 (0.6)	0
四肢膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0
細気管支炎	1 (0.3)	0

	本剤群 n=312	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229 (73.4)	88 (28.2)
カンジダ感染	1 (0.3)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0
丹毒	1 (0.3)	0
真菌感染	1 (0.3)	0
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0
歯肉炎	1 (0.3)	0
ヘルパンギーナ	1 (0.3)	0
喉頭炎	1 (0.3)	0
口唇感染	1 (0.3)	0
下気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)
中耳炎	1 (0.3)	0
歯周炎	1 (0.3)	0
敗血症	0	0
白癬感染	1 (0.3)	0
外陰部腔カンジダ症	0	0
菌血症	0	0
気管支炎	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0
大腸菌感染	0	0
単純ヘルペス	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0
爪真菌症	0	0
腹膜炎	0	0
胸膜感染	0	0
皮膚感染	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.3)	0
結膜炎	1 (0.3)	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	41 (13.1)	3 (1.0)
注入に伴う反応	41 (13.1)	3 (1.0)
転倒	0	0
脊椎骨折	0	0
処置による低血圧	1 (0.3)	0
臨床検査	31 (9.9)	11 (3.5)
好中球数減少	8 (2.6)	6 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.9)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.6)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	0
体重減少	4 (1.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.0)	0
血中クレアチニン増加	3 (1.0)	1 (0.3)
リンパ球数減少	3 (1.0)	1 (0.3)
体重増加	3 (1.0)	0
白血球数減少	4 (1.3)	3 (1.0)

	本剤群 n=312	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229 (73.4)	88 (28.2)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0
血圧上昇	1 (0.3)	0
血中尿酸増加	1 (0.3)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.3)	0
単球数減少	1 (0.3)	0
血小板数減少	1 (0.3)	0
白血球数増加	1 (0.3)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0
ヘモグロビン減少	0	0
ホルモン値異常	0	0
酸素飽和度低下	0	0
尿中白血球	0	0
代謝および栄養障害	23 (7.4)	6 (1.9)
食欲減退	12 (3.8)	0
高血糖	7 (2.2)	4 (1.3)
糖尿病	2 (0.6)	0
低カルシウム血症	2 (0.6)	0
低マグネシウム血症	2 (0.6)	0
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0
高尿酸血症	1 (0.3)	0
低カリウム血症	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
低リン酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)
2型糖尿病	1 (0.3)	0
痛風	0	0
高カリウム血症	0	0
低アルブミン血症	0	0
血漿蛋白代謝障害	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0
筋骨格系および結合組織障害	29 (9.3)	0
筋肉痛	11 (3.5)	0
筋痙縮	6 (1.9)	0
関節痛	5 (1.6)	0
四肢痛	4 (1.3)	0
筋力低下	2 (0.6)	0
背部痛	2 (0.6)	0
骨痛	2 (0.6)	0
頸部痛	2 (0.6)	0
顎痛	2 (0.6)	0
肩胛部痛	1 (0.3)	0
四肢不快感	1 (0.3)	0
筋骨格痛	1 (0.3)	0
ミオパチー	1 (0.3)	0
関節炎	0	0
高クレアチン血症	0	0
シェーグレン症候群	0	0

	本剤群 n=312	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229 (73.4)	88 (28.2)
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)	2 (0.6)	1 (0.3)
脂肪腫	1 (0.3)	0
肺の悪性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	0	0
神経系障害	89 (28.5)	5 (1.6)
末梢性ニューロパチー	34 (10.9)	4 (1.3)
錯感覚	21 (6.7)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	21 (6.7)	0
頭痛	9 (2.9)	0
浮動性めまい	7 (2.2)	0
異常感覚	5 (1.6)	0
感覚鈍麻	5 (1.6)	0
多発ニューロパチー	0	0
平衡障害	2 (0.6)	0
振戦	2 (0.6)	0
灼熱感	1 (0.3)	0
不器用	1 (0.3)	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	0
味覚異常	1 (0.3)	0
脳症	1 (0.3)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.3)	0
失神	1 (0.3)	0
嗜眠	0	0
神経痛	0	0
傾眠	0	0
一過性脳虚血発作	0	0
精神障害	10 (3.2)	0
不眠症	7 (2.2)	0
錯乱状態	1 (0.3)	0
易刺激性	1 (0.3)	0
気分変化	1 (0.3)	0
不安	0	0
落ち着きのなさ	0	0
腎および尿路障害	2 (0.6)	1 (0.3)
排尿困難	1 (0.3)	0
腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
急性腎不全	0	0
血尿	0	0
尿失禁	0	0
生殖系および乳房障害	4 (1.3)	0
無月経	1 (0.3)	0
子宮内膜増殖症	1 (0.3)	0
陰唇肥大	1 (0.3)	0
外陰腔灼熱感	1 (0.3)	0
不規則月経	0	0

	本剤群 n=312	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229 (73.4)	88 (28.2)
不正子宮出血	0	0
精巣痛	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (13.1)	4 (1.3)
呼吸困難	10 (3.2)	2 (0.6)
口腔咽頭痛	10 (3.2)	0
咳嗽	6 (1.9)	0
発声障害	3 (1.0)	0
咽喉刺激感	5 (1.6)	0
アレルギー性咳嗽	2 (0.6)	0
鼻出血	2 (0.6)	0
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.3)	0
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0
しゃっくり	1 (0.3)	0
低酸素症	1 (0.3)	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)
肺障害	1 (0.3)	0
鼻粘膜障害	1 (0.3)	0
鼻甲介肥大	1 (0.3)	0
口腔咽頭不快感	1 (0.3)	0
呼吸窮迫	1 (0.3)	0
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.3)	0
気管支痙攣	0	0
鼻部障害	0	0
非心原性肺水腫	0	0
湿性咳嗽	0	0
肺塞栓症	0	0
皮膚および皮下組織障害	44 (14.1)	2 (0.6)
脱毛症	20 (6.4)	1 (0.3)
そう痒症	6 (1.9)	0
発疹	8 (2.6)	0
紅斑	2 (0.6)	0
多汗症	1 (0.3)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.6)	0
そう痒性皮疹	2 (0.6)	0
蕁麻疹	2 (0.6)	1 (0.3)
日光角化症	1 (0.3)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	1 (0.3)	0
紅色症	1 (0.3)	0
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0
斑状出血	0	0
寝汗	0	0
皮膚灼熱感	0	0
皮膚反応	0	0
顔面腫脹	0	0

	本剤群 n=312	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229 (73.4)	88 (28.2)
血管障害	11 (3.5)	1 (0.3)
低血圧	5 (1.6)	0
高血圧	4 (1.3)	1 (0.3)
血圧変動	2 (0.6)	0
ほてり	0	0
高血圧クリーゼ	0	0
末梢静脈疾患	0	0

2016年7月10日データカットオフ

同一被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合、該当する有害事象は1例として集計した。同一の被験者が同一の器官別大分類に含まれる異なる有害事象を複数発現した場合、該当する器官別大分類は1例と集計した。

維持療法に移行しなかった被験者は、投与中止後30日より後に発現した有害事象は集計しなかった。

MedDRA 第18.0版

＊：プレドニゾンは本邦未承認（副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制作用を有する薬剤と本剤は併用注意である。）

副作用（GP13-301 試験、維持療法期間、維持療法対象集団）（承認時）

	本剤群 n=254	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	81 (31.9)	22 (8.7)
血液およびリンパ系障害	21 (8.3)	13 (5.1)
好中球減少症	20 (7.9)	13 (5.1)
白血球減少症	8 (3.1)	2 (0.8)
血小板減少症	1 (0.4)	0
発熱性好中球減少症	0	0
貧血	0	0
リンパ節症	0	0
心臓障害	1 (0.4)	0
うっ血性心不全	1 (0.4)	0
徐脈	0	0
心室期外収縮	0	0
耳および迷路障害	2 (0.8)	0
難聴	1 (0.4)	0
耳痛	1 (0.4)	0
眼障害	3 (1.2)	0
霧視	1 (0.4)	0
視力低下	1 (0.4)	0
眼瞼炎	0	0
流涙増加	1 (0.4)	0
点状角膜炎	0	0
胃腸障害	7 (2.8)	0
腹部不快感	1 (0.4)	0
裂肛	1 (0.4)	0
悪心	3 (1.2)	0
歯の脱落	1 (0.4)	0
腹痛	0	0
上腹部痛	0	0

	本剤群 n=254	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	81 (31.9)	22 (8.7)
便秘	0	0
消化不良	0	0
放屁	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0
口内炎	0	0
嘔吐	0	0
口唇炎	1 (0.4)	0
下痢	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.5)	1 (0.4)
疲労	3 (1.2)	0
無力症	2 (0.8)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0
倦怠感	1 (0.4)	0
粘膜の炎症	0	0
発熱	1 (0.4)	0
温度変化不耐症	0	0
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	0
注射部位反応	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	0
肝障害	1 (0.4)	0
脂肪肝	0	0
慢性肝炎	0	0
免疫系障害	2 (0.8)	0
低γグロブリン血症	1 (0.4)	0
過敏症	0	0
季節性アレルギー	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	29 (11.4)	4 (1.6)
下気道感染	4 (1.6)	0
丹毒	2 (0.8)	0
带状疱疹	5 (2.0)	0
気道感染	2 (0.8)	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.4)	1 (0.4)
真菌感染	1 (0.4)	0
インフルエンザ	2 (0.8)	0
口腔ヘルペス	0	0
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)
シュードモナス菌性肺炎	1 (0.4)	0
尿路感染	4 (1.6)	0
上気道感染	1 (0.4)	0
外陰部膣カンジダ症	0	0
気管支炎	2 (0.8)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.4)	0
膀胱炎	0	0
耳感染	1 (0.4)	0
B型肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)
迷路炎	1 (0.4)	0

	本剤群 n=254	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	81 (31.9)	22 (8.7)
鼻炎	1 (0.4)	0
足部白癬	0	0
膣感染	1 (0.4)	0
傷害，中毒および処置合併症	6 (2.4)	1 (0.4)
注入に伴う反応	6 (2.4)	1 (0.4)
処置による低血圧	1 (0.4)	0
臨床検査	6 (2.4)	1 (0.4)
血圧上昇	2 (0.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0
好中球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板数減少	1 (0.4)	0
白血球数減少	1 (0.4)	0
好酸球数増加	0	0
体重増加	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	0	0
代謝および栄養障害	2 (0.8)	0
糖尿病	1 (0.4)	0
高尿酸血症	1 (0.4)	0
高血糖	0	0
アミノ酸異化異常	0	0
血漿蛋白代謝障害	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.4)	0
筋肉痛	1 (0.4)	0
四肢痛	1 (0.4)	0
関節痛	0	0
骨痛	1 (0.4)	0
筋痙縮	2 (0.8)	0
背部痛	1 (0.4)	0
神経系障害	13 (5.1)	1 (0.4)
錯感覚	2 (0.8)	0
浮動性めまい	2 (0.8)	0
頭痛	2 (0.8)	1 (0.4)
記憶障害	1 (0.4)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.8)	0
異常感覚	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.6)	0
腎および尿路障害	1 (0.4)	0
急性腎不全	0	0
排尿困難	1 (0.4)	0
頻尿	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (3.1)	1 (0.4)
咳嗽	7 (2.8)	0
喘息	1 (0.4)	0
肺水腫	1 (0.4)	1 (0.4)
肺硬化	0	0

	本剤群 n=254	
	全 Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	81 (31.9)	22 (8.7)
呼吸困難	0	0
口腔咽頭痛	0	0
肺臓炎	0	0
皮膚および皮下組織障害	10 (3.9)	0
皮膚病変	2 (0.8)	0
水疱	1 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0
紅斑	1 (0.4)	0
紅色症	1 (0.4)	0
多汗症	1 (0.4)	0
発疹	2 (0.8)	0
皮膚疼痛	0	0
そう痒症	1 (0.4)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4)	0
湿疹	0	0
血管障害	5 (2.0)	0
高血圧	3 (1.2)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	0
低血圧	1 (0.4)	0

2016 年 7 月 10 日データカットオフ

同一の被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合、該当する有害事象は 1 例と集計した。
同一の被験者が同一の器官別大分類に含まれる異なる有害事象を複数発現した場合、該当する器官別大分類は 1 例と集計した。

維持療法の投与中止後 90 日より後に発現した有害事象は集計しなかった。

MedDRA 第 18.0 版

2) 安全性試験：

「該当資料なし」

(5) 患者・病態別試験：

「該当資料なし」

(6) 治療の使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容：

【調査種類】 特定使用成績調査 【タイトル】 CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした特定使用成績調査			
目的	試験デザイン 実施期間	対象患者 症例数	検討事項
本調査は、使用実態下における副作用等の発生状況、安全性及び有効性に影響を与える要因を把握するために実施する。	中央登録方式 実施期間：2018 年 7 月 27 日～2023 年 7 月 31 日 ・寛解導入療法の実施期間（8～24 週間）及び寛解導入療法終了時から 12 ヶ月間（52 週間）を治療後の「観察期間」とする。 ・寛解導入療法終了後、維持療法に移行した症例については、維持療法開始日から 1 年間（52 週間）を維持療法時の「観察期間」とする。	収集例数：376 例 ・寛解導入療法期：375 例 ・維持療法期：28 例 ・治療後の観察期：253 例（サルベージ療法使用例：10 例） 安全性解析対象症例数：全 376 例 ・寛解導入療法期：375 例 ・維持療法期：28 例 ・治療後の観察期：253 例（サルベージ療法使用例：10 例） 有効性解析対象症例数：判定未実施や判定不能等の判定がない症例を除く ・寛解導入療法期：333 例 ・維持療法期：28 例（サルベージ療法使用例：7 例）	1. 安全性検討事項 特に以下の項目を重点調査項目として情報を入手する。 「Infusion reaction」、「B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪」、「肝機能障害、黄疸」、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群：SJS）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状」、「汎血球減少、白血球減少、好中球減少、無顆粒球症、血小板減少」、「感染症」、「進行性多巣性白質脳症（PML）」、「間質性肺炎」、「心障害」、「腎障害」、「消化管穿孔・閉塞」、「血圧下降」、「可逆性後白質脳症症候群（RPLS）」、「腫瘍崩壊症候群（TLS）」 2. 有効性に関する検討事項 有効性評価として CR、CRu、PR、SD、PD、RD 及び判定不能を評価する。
本剤の副作用発現状況、並びに安全性検討事項にあげたリスクの発現状況及び有効性においても、先行バイオ医薬品との比較また本剤の開発時における臨床試験結果と比較し、遜色のない同程度の結果であると考えられ、新たな懸念はなかった。			

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

「該当しない」

(7) その他：

「該当資料なし」

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

モノクローナル抗体（キメラ抗体）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{5～9)}：

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

- 1) *In vitro* 細胞アッセイ（ADCC アッセイ、CDC アッセイ、アポトーシスアッセイ）に加え CD20 標的結合試験、C1q 結合試験及び表面プラズモン共鳴による Fc 受容体親和性アッセイを含む生物学的機能特性¹⁰⁾

生物学的機能アッセイにおいて、本剤の効力は先行バイオ医薬品^{*2}に類似していることが示された。

- 2) 全血アッセイにおける B 細胞枯渇作用（*in vitro*）¹¹⁾

本剤の B 細胞枯渇作用は先行バイオ医薬品^{*3}と類似していることが示された。

- 3) 新鮮精製エフェクター細胞における ADCC 効力の比較（*in vitro*）^{12)、13)}

本剤と先行バイオ医薬品^{*3}、ヒト非ホジキンリンパ腫 B 細胞株の最大溶解率が類似したレベルを示した。

- 4) FcγR II 及び FcγR III の両者を介した ADCC 活性への作用（*in vitro*）¹⁴⁾

本剤のヒト B 細胞性非ホジキンリンパ腫を標的細胞とした FcγR II 及び FcγR III を介した ADCC 活性は、先行バイオ医薬品^{*3}に類似していた。

- 5) CD20 陽性 B 細胞の減少（カニクイザル）^{15)、16)}

① 単回投与

雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品^{*1}を単回静脈内投与した結果、B 細胞枯渇作用は類似していた。また、リツキシマブの薬物動態プロファイルも類似していた。

② 反復投与

雌雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品^{*1}を週 1 回 4 週間反復静脈内投与した。両製剤投与群で、同用量の投与において類似した B 細胞枯渇及び回復が観察された。

6) 非ホジキンリンパ腫（NHL）のマウス異種移植モデルにおける抗腫瘍活性^{17～20)}

ヒト B 細胞性 NHL マウス異種移植モデルにより、本剤と先行バイオ医薬品^{*2}の生存期間及び抗腫瘍活性を比較するための *in vivo* 試験を実施した。類似した動物生存期間及び関連する抗腫瘍活性が本剤又は先行バイオ医薬品^{*2}を投与した動物において観察された。

7) 組織交差反応性 (*in vitro*)

「IX.2.(7) その他の特殊毒性」を参照すること

*1：欧州承認品

*2：欧州承認品・米国承認品・日本承認品を含む

*3：欧州承認品・米国承認品

(3) 作用発現時間・持続時間：

「該当資料なし」

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

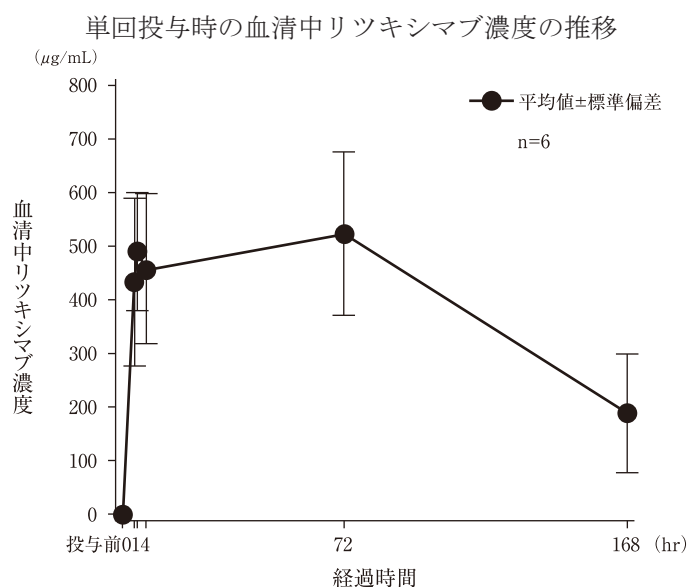
「該当資料なし」

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) CD20 陽性低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第 I 相試験 (GP13-101 試験)

① 単回投与³⁾

日本人の CD20 陽性低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫患者に、本剤 375mg/m² を単回点滴静注した際の血清中リツキシマブ濃度の推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



単回投与時の薬物動態パラメータ

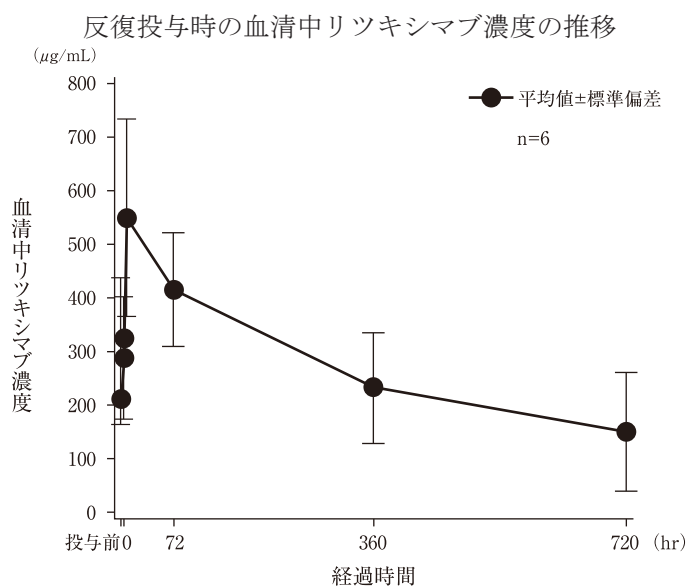
Day	投与群	統計量	AUC _{tau} (μg・day/mL)	C _{max} (μg/mL)
第 1 週 Day1	本剤群 (n = 6)	n	5	6
		平均値 (標準偏差)	2980 (983)	594 (113)

② 反復投与³⁾

日本人の CD20 陽性低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫患者に、本剤 375mg/m² を週 1 回 8 週間反復点滴静注した際の第 8 週 Day1 の血清中リツキシマブ濃度の推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

本剤の曝露量 (AUC_{tau}) は第 1 週で 2980μg・day/mL、第 8 週で 2960μg・day/mL であった。AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値は第 1 週と第 8 週で類似していたが、全試験期間を通じた個々の時間 - 濃度曲線からは反復投与時に蓄積傾向が認められ、

第1週と比較して第8週では濃度低下がより緩徐であった。第8週のDay1では、平均 $C_{\max}$ 及び $T_{1/2}$ はそれぞれ $554\mu\text{g/mL}$ 及び 16.5 日であった。

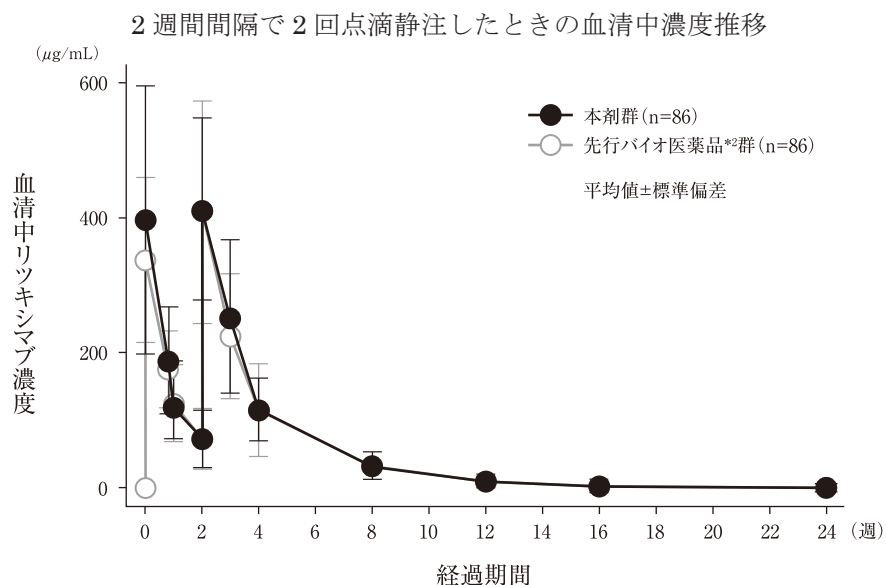


反復投与時の薬物動態パラメータ

Day	投与群	統計量	AUC_{τ} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)
第8週 Day1	本剤群 (n = 6)	n	6	6
		平均値 (標準偏差)	2960 (739)	554 (179)

2) 関節リウマチ患者*¹を対象とした海外第Ⅱ相試験 (GP13-201 試験) (外国人データ)²¹⁾

標準的な疾患修飾性抗リウマチ薬及び1種類ないし最大3種類の抗TNF療法に効果不十分又は不耐容の活動性関節リウマチ患者173例に、メトトレキサート併用下 (7.5~25mg/週)、本剤又は先行バイオ医薬品*²1000mg*³を2週間間隔で2回点滴静注した。24週間までの血清中リツキシマブ濃度の推移とAUCに関する薬物動態パラメータを以下に示す。 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (本剤群/先行バイオ医薬品*²群)は1.064であり、その90%信頼区間 [0.968, 1.169] は生物学的同等性許容域 [0.8, 1.25] の範囲内であったことから、本剤群と先行バイオ医薬品*²群との生物学的同等性が確認された。



本剤又は先行バイオ医薬品*2を2週間間隔で2回点滴静注したときの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-inf} (day・µg/mL)	C _{max1} (µg/mL)	C _{max2} (µg/mL)	T _{1/2} (hr)
本剤	8005.04 ± 2653.76 [n = 75]	395.14 ± 191.60 [n = 79]	428.18 ± 135.13 [n = 76]	385.74 ± 158.58 [n = 77]
先行バイオ 医薬品*2	7563.06 ± 3000.58 [n = 70]	339.73 ± 120.48 [n = 77]	418.12 ± 159.92 [n = 75]	385.06 ± 108.26 [n = 72]

平均値±標準偏差

C_{max1}: 注入1回目後の最大血清中濃度

C_{max2}: 注入2回目後の最大血清中濃度

*1: 国内未承認の効能又は効果

(腫瘍領域の適応症 (例: 非ホジキンリンパ腫) ではベースラインの B 細胞数が大きく異なることがあり、薬物動態、薬力学双方の患者間変動に影響を及ぼすが、リウマチ患者では薬物動態、薬力学における患者間変動が腫瘍領域の適応症と比較して大幅に低いことから、先行バイオ医薬品*2との薬物動態、薬力学の比較に対して最も感受性の高い集団としてリウマチ患者を選択した。)

*2: 欧州承認品

*3: 承認用量は 375mg/m² である。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V.1. 効能又は効果、3. 用法及び用量」を参照すること

3) 進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (GP13-301 試験) (日本人及び外国人データ) ⁴⁾

未治療の進行期ろ胞性リンパ腫患者に、本剤又は先行バイオ医薬品*1の 375mg/m² 点滴静注及び CVP (シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾン*2 又はプレドニゾロン) の併用投与を、各サイクル 21 日間隔で 8 サイクル (約 6 ヶ月) 繰り返した際の、第 4 サイクル Day1 (ほぼ定常状態) における AUC に関

する薬物動態パラメータを以下に示す。第4サイクル中の AUC_{all} の平均値（標準偏差）は本剤群 $2820\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ （1250）、先行バイオ医薬品*¹ 群 $2950\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ （1510）であった。この結果から、 AUC_{all} の範囲は、本剤群と先行バイオ医薬品*¹ 群で類似していることが示された。

AUC に関する薬物動態パラメータ

第4サイクルでの評価	統計量	本剤群	先行バイオ医薬品* ¹ 群
AUC_{all} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	n	24	22
	平均値 (標準偏差)	2820 (1250)	2950 (1510)

*1：欧州承認品

*2：プレドニゾンは本邦未承認（副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制作用を有する薬剤と本剤は併用注意である。）

(3) 中毒域：

「該当資料なし」

(4) 食事・併用薬の影響：

「該当資料なし」

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

「該当資料なし」

(2) 吸収速度定数：

「該当しない」

(3) 消失速度定数：

「該当しない」

(4) クリアランス：

「該当資料なし」

(5) 分布容積：

「該当資料なし」

(6) その他：

「該当資料なし」

3.母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

「該当資料なし」

(2) パラメータ変動要因：

「該当資料なし」

4.吸収

「該当しない」

5.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

「該当資料なし」

(2) 血液－胎盤関門通過性：

「Ⅷ.6.(5) 妊婦」を参照すること

(3) 乳汁への移行性：

「Ⅷ.6.(6) 授乳婦」を参照すること

(4) 髄液への移行性：

「該当資料なし」

(5) その他の組織への移行性：

「該当資料なし」

(6) 血漿蛋白結合率：

「該当資料なし」

6.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

「該当資料なし」

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率：

「該当資料なし」

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

「該当しない」

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率：

「該当資料なし」

7.排泄

「該当資料なし」

8.トランスポーターに関する情報

「該当資料なし」

9.透析等による除去率

「該当資料なし」

10.特定の背景を有する患者

「該当資料なし」

11.その他

「該当資料なし」

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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/ μ L 以上）など腫瘍量の多い患者
 - ・ 脾腫を伴う患者
 - ・ 心機能、肺機能障害を有する患者
- 1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高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. 禁忌内容とその理由

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.効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4.用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5.重要な基本的注意とその理由

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]

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

- 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^{22）、23）}）を熟読すること。

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

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。

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

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 ヶ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]

(5) 妊婦：

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]

(6) 授乳婦：

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²⁴⁾。

(7) 小児等：

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、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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。

(8) 高齢者：

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。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

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。

8.副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

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（8.6%）、ALT 上昇（8.8%）、Al-P 上昇（3.6%）、総ビリルビン上昇（3.4%）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（41.1%）、好中球減少（39.2%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（12.2%）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（10.1%）

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（2.3%）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 (6.1%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状 (頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群 (症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等) があらわれることがある。また、本剤の治療終了後 6 ヶ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

(2) その他の副作用：

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 (26.4%)、鼻炎 (16.6%)、口腔咽頭不快感 (12.4%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
循 環 器	血圧上昇 (12.6%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
消 化 器	悪心・嘔吐 (16.4%)、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 (31.7%)、そう痒 (14.5%)、発疹 (14.0%)、悪寒 (13.6%)、ほてり	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 (26.6%)、倦怠感 (16.4%)、虚脱感 (15.7%)、頭痛 (14.3%)、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 (18.4%)	好酸球増多	フィブリン分解産物 [FDP、D ダイマー] 増加、血小板増加
腎 臓	電解質異常	BUN 上昇、クレアチニン上昇	
肝 臓	ALT 上昇、AST 上昇	Al-P 上昇、総ビリルビン上昇	

	5%以上	5%未満	頻度不明
そ の 他	CRP 上昇 (15.0%)、 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、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。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「V.5.(4) 検証的試験」を参照すること

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

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。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

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^{25~27)}。

(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) 難治性の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²⁸⁾。

〈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²⁹⁾。[8.8 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

「該当資料なし」

(3) その他の薬理試験：

「該当資料なし」

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁵⁾：

本剤又は先行バイオ医薬品*を 5mg/kg の用量で雄カニクイザル（各群 14 匹）に単回静脈内投与（2～3 分間のボーラス投与）し、約 10 週間にわたって観察した後、殺処分して剖検を実施した。

その結果、両群ともに忍容性は良好であり、両群ともに被験物質に起因すると考えられる予期せぬ死亡、体重変化、一般状態の変化及び剖検（脾臓、肝臓、胃、腎臓、心臓及び肺）所見は認められなかったことから、同様の安全性プロファイルを示した。なお、8 日目に両群で投与前値と比較して平均リンパ球数減少がみられたが、この変化はリツキシマブの薬理作用に関連するもので、10 週間の観察期間終了時までの両群におけるリンパ球数は、この動物種の正常範囲内の変動であった。

*：欧州承認品

(2) 反復投与毒性試験¹⁶⁾：

本剤又は先行バイオ医薬品*を 20 又は 100mg/kg の用量で 4 群のカニクイザル（1 群雌雄各 4 匹）に週 1 回、4 週間（1、8、15 及び 22 日目）静脈内ボーラス投与（2～5 分間）し、4 週間にわたって観察した。その後半数の動物を剖検し（57 日目の中間殺処分；1 群雌雄各 2 匹）、残りの動物（1 群雌雄各 2 匹）についてはすべての変化の回復性を投与群間で比較するため、さらに 21 週間観察した（合計 25 週間）。

その結果、両群ともに予期せぬ死亡はみられず、投与に関連した一般状態の変化、並びに体重、血液凝固パラメータ、血液生化学的パラメータ、臓器重量及び剖検所見の変化も認められなかったことから、安全性プロファイルに検出可能な差異はみられなかった。なお、B 細胞枯渇の結果に基づく軽度の総リンパ球減少が投与期間中に両群で認められたが、この減少は被験物質の同じ用量でほぼ同様であった。

*：欧州承認品

(3) 遺伝毒性試験：

「該当資料なし」

(4) がん原性試験：

「該当資料なし」

(5) 生殖発生毒性試験：

「該当資料なし」

(6) 局所刺激性試験：

カニクイザル¹⁶⁾

本剤又は先行バイオ医薬品*をカニクイザルに週 1 回、4 週間投与した反復投与毒性試験において、注射部位に所見は認められなかった。

*：欧州承認品

(7) その他の特殊毒性：

1) 免疫原性試験（カニクイザル）^{15)、16)}

免疫原性評価は、本剤又は先行バイオ医薬品*を比較した単回投与及び反復投与試験の一部として、カニクイザルの血清試料における抗リツキシマブ抗体の有無を ELISA により解析した。

単回投与試験において、本剤又は先行バイオ医薬品*を各 5mg/kg の用量で評価したすべての動物で、投与 9～14 日後に抗リツキシマブ抗体が発現した。反復投与毒性比較試験において、抗リツキシマブ抗体が発現した動物の数は、本剤と先行バイオ医薬品*の同用量でほぼ同じであった。大部分の動物で抗薬物抗体（ADA）が検出されなかったが、これは速やかかつ顕著な B 細胞枯渇、ADA アッセイに対する高濃度の薬物による干渉や濃度誘導性の免疫耐性に起因する可能性がある。

2) 組織交差反応性試験（*in vitro*）³⁰⁾

検討したすべての結合は本剤の予想される薬理効果及びその CD20 発現 B リンパ球への結合能に関連し、先行バイオ医薬品*の背景データから予想されるように、標的外結合は認められなかった。

*：欧州承認品

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：

リツキシマブBS 点滴静注100mg「KHK」 生物由来製品・処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
リツキシマブBS 点滴静注500mg「KHK」 生物由来製品・処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：

リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続 1] 該当しない

2. 有効期間

リツキシマブ BS 注 100mg「KHK」：36 カ月

リツキシマブ BS 注 500mg「KHK」：36 カ月

3. 包装状態での貯法

貯 法：凍結を避け、冷所（2～8℃）に保存する

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 冷所（2～8℃）から取り出して保存する場合は、30℃以下で保存し、7 日間以内に使用すること。

*1. 「Ⅷ.11. 適用上の注意」も参照すること

*2. 複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること

*3. 「Ⅳ.6. 製剤の各種条件下における安定性」も参照すること。

本剤の有効期間終了後さらに冷所外保存条件下（25±2℃ / 60±5%RH または 30±2℃ / 65±5%RH）において 21 日間の保存期間中品質に変化を認めなかった。製品の品質を確認した 21 日間のうち、医療機関等での使用時に許容される冷所外保存については 7 日間を割り当て、流通において生じる可能性のある温度逸脱を補うため 21 日間のうち 14 日間を割り当てた。

5. 患者向け資材

患者用医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

6. 同一成分・同効薬

同 一 成 分 薬：なし

同等/同質成分薬：リツキサン注 10mg/mL（100mg/10mL）、
 リツキサン注 10mg/mL（500mg/50mL）（全薬工業株式会社）
 同 効 薬：リツキシマブ（遺伝子組換え）

7.国際誕生年月日

2017 年 6 月 15 日

8.製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	リツキシマブBS 点滴静注100mg「KHK」	リツキシマブBS 点滴静注500mg「KHK」
製造販売承認年月日	2017 年 9 月 27 日	
承認番号	22900AMX00970000	22900AMX00971000
薬価基準収載年月日	2017 年 11 月 29 日	
販売開始年月日	2018 年 1 月 18 日	

9.効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

項 目	年 月 日	内 容
効能又は効果	2020 年 9 月 2 日	○ 慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○ インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与
用法及び用量		〈慢性特発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 1〕として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 〈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 1〕として 250mg/m² を 1 回、点滴静注する。
効能又は効果	2020 年 11 月 18 日	○ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
用法及び用量		〈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 1〕として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
用法及び用量	2021 年 9 月 8 日	〈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。
効能又は効果	2023 年 9 月 27 日	○ 既存治療で効果不十分なループス腎炎
用法及び用量		〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
用法及び用量	2024 年 12 月 25 日	〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
効能又は効果	2025 年 3 月 5 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）
用法及び用量		〈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）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500mg までとする。

10.再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

「該当しない」

11.再審査期間

「該当しない」

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13.各種コード

販売名	リツキシマブBS 点滴静注100mg「KHK」	リツキシマブBS 点滴静注500mg「KHK」
厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	4291439A1027	4291439A2023
個別医薬品コード (YJ コード)	4291439A1027	4291439A2023
HOT(9 桁)番号	125892901	125893601
レセプト電算コード	622589201	622589301

14.保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

文献請求 No

- 1)「安定性試験に関する承認時評価資料」サンド株式会社 社内資料
- 2) Roman B, et al. : Drugs R D. 2022; 22: 225-234 (PMID:35933639) 031-366
- 3)「臨床試験 (GP13-101) に関する承認時評価資料」サンド株式会社 社内資料
- 4)「進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (GP13-301 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 5) Cartron G, et al. : Blood. 2002; 99: 754-758 (PMID:11806974) 028-509
- 6) Jaglowski SM, et al. : Blood. 2010; 116: 3705-3714 (PMID:20610811) 028-510
- 7) Weiner GJ. : Semin Hematol. 2010; 47: 115-123 (PMID:20350658) 028-511
- 8) van Meerten T, et al. : Clin Cancer Res. 2006; 12: 4027-4035 (PMID:16818702) 028-512
- 9) Maloney DG, et al. : Semin Oncol. 2002; 29: 2-9 (PMID:11842383) 028-513
- 10)「*In vitro* 生物機能の品質試験」サンド株式会社 社内資料
- 11)「全血を用いた B 細胞枯渇の比較評価 (GP13-021 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 12)「*In vitro* ADCC 効力の比較評価 (GP13-017 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 13)「*In vitro* ADCC 効力の比較評価 (GP13-022 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 14)「FcγR II/RⅢ介在性 ADCC の評価 (GP13-PBMC 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 15)「単回静脈内投与 PK/PD 比較試験 (GP13-007 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 16)「反復投与毒性比較試験 (GP13-008 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 17)「マウス異種移植腫瘍モデルを用いた抗腫瘍効果比較試験 (GP13-011 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 18)「マウス異種移植腫瘍モデルを用いた抗腫瘍効果及び PD の比較試験 (GP13-014 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 19)「マウス異種移植腫瘍モデルを用いた生存比較試験 (GP13-015 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 20)「マウス異種移植腫瘍モデルを用いた生存比較試験 (GP13-018 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 21)「関節リウマチ患者 (国内未承認) を対象とした外国第Ⅱ相試験 (GP13-201 試験)」サンド株式会社 社内資料
- 22) 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))

- 23) 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））
- 24) Krysko KM, et al. : Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2020; 7 (1): 030-766
e637 (PMID:31719115)
- 25) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 1998; 9: 527-534 (PMID:9653494) 030-437
- 26) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. 2002; 13: 928-943 (PMID:12123339) 030-452
- 27) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 2001; 73: 213-221 (PMID:11372734) 030-446
- 28) 「IDEC-C2B8 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイ
ド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（リツキサン®点滴静注、承認
年月日：2014 年 8 月 29 日、申請資料概要 2.5.3.3.2）
- 29) Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. 2009; 88: 239-243 (PMID:18704420) 030-438
- 30) 「組織交差反応性アッセイ（GP13-010 試験）」サンド株式会社 社内資料
- 31) 「薬理試験〔新鮮精製エフェクター細胞における ADCC 効力の比較（*in vitro*）〕に関する承認時評価資料」サンド株式会社 社内資料

2. その他の参考文献

「該当資料なし」

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

EU 諸国、ノルウェイにおいて、Rixathon の商品名で上市されている。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。(2025 年 3 月現在)

	本邦における承認状況
効能又は効果	4. 効能又は効果 ○ CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○ 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 ○ 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 ○ インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与 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。 〈難治性のネフローゼ症候群〉 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。[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。 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 5.7 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〉 5.8 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。

	本邦における承認状況
用法及び 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）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1 サイクルあたり 1 回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375mg/m² を点滴静注する。投与間隔は 8 週間を目安とし、最大投与回数は 12 回とする。 〈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 1〕として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、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 1〕として 1 回量 375mg/m² 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、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。 〈難治性のネフローゼ症候群〉 通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続 1〕として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 500mg までとする。 〈イブリットモブ 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 1〕として 250mg/m² を 1 回、点滴静注する。 〈効能共通〉 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて 1～4mg/mL に希釈調製し使用する。 7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。〔1.2、7.8、11.1.1 参照〕 7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。〔1.2、11.1.1 参照〕

	本邦における承認状況		
用法及び 用量	7.7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。		
	効能又は効果	投与時期	注入速度
	・ B 細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の 30 分は 50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 50mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。
		2 回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・ 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後 30 分毎に 100mg/時ずつ上げて、最大 400mg/時まで上げることができる。 ・ 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が 5,000/ μ L 未満である場合、90 分間で投与（最初の 30 分で投与量の 20%を投与し、その後 60 分で投与量の 80%を投与）することができる。
	- 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 - 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 - 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）[17.1.4 参照]	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。

	本邦における承認状況
用法及び 用量	〈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、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〉 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。

以下に、欧州での承認状況を示す。

	欧州の SPC (2024 年 1 月 4 日)
販売企業	Sandoz GmbH
販売名	Rixathon 100 mg concentrate for solution for infusion Rixathon 500 mg concentrate for solution for infusion
承認年月	June 2017
剤形・ 含量	2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION <u>Rixathon 100 mg concentrate for solution for infusion</u> Each mL contains 10 mg of rituximab. Each 10 mL vial contains 100 mg of rituximab. <u>Rixathon 500 mg concentrate for solution for infusion</u> 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. <u>Excipient with known effect</u> 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.

	欧州の SPC (2024 年 1 月 4 日)
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications Rixathon is indicated in adults for the following indications: <u>Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)</u> Rixathon is indicated for the treatment of previously untreated adult patients with stage III-IV follicular lymphoma in combination with chemotherapy. Rixathon maintenance therapy is indicated for the treatment of adult follicular lymphoma patients responding to induction therapy. Rixathon 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. Rixathon 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. Rixathon 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). <u>Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)</u> Rixathon 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 rituximab or patients refractory to previous rituximab plus chemotherapy. See section 5.1 for further information. <u>Rheumatoid arthritis</u> Rixathon 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. Rituximab 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. <u>Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)</u> Rixathon, in combination with glucocorticoids, is indicated for the treatment of adult patients with severe, active GPA (Wegener's) and MPA. Rixathon, 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. <u>Pemphigus vulgaris (PV)</u> Rixathon is indicated for the treatment of patients with moderate to severe PV.
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration Rixathon 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). <u>Premedication and prophylactic medications</u> Premedication consisting of an anti-pyretic and an antihistaminic, e.g. paracetamol and diphenhydramine, should always be given before each administration of Rixathon. In adult patients with NHL and CLL, premedication with glucocorticoids should be considered if Rixathon is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy. For adult NHL and CLL patients administered Rixathon according to the 90-minute infusion rate, premedication with glucocorticoids should be considered if Rixathon is not given in combination with glucocorticoid-containing chemotherapy.

	欧州の SPC (2024 年 1 月 4 日)
用法及び 用量	In paediatric patients with NHL, premedication with paracetamol and H1 antihistamine (= diphenhydramine or equivalent) should be administered 30 to 60 minutes before the start of the infusion of Rixathon. 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 $> 25 \times 10^9/L$, it is recommended to administer prednisone/prednisolone 100 mg intravenous shortly before infusion with Rixathon to decrease the rate and severity of acute infusion reactions and/or cytokine release syndrome. In patients with rheumatoid arthritis, GPA or MPA or PV, premedication with 100 mg intravenous methylprednisolone should be completed 30 minutes prior to each infusion of Rixathon 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 1,000 mg per day is recommended prior to the first infusion of Rixathon (the last dose of methylprednisolone may be given on the same day as the first infusion of Rixathon). 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 Rixathon treatment. <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (PJP) prophylaxis is recommended for adult patients with GPA/MPA or PV during and following Rixathon treatment, as appropriate according to local clinical practice guidelines. <i>Paediatric population</i> In paediatric patients with GPA or MPA, prior to the first Rixathon intravenous infusion, methylprednisolone should be given intravenously 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 intravenous methylprednisolone can be given prior to the first Rixathon infusion. Following completion of intravenous 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). PJP prophylaxis is recommended for paediatric patients with GPA or MPA during and following Rixathon treatment, as appropriate. <u>Posology</u> It is important to check the medicinal product labels to ensure that the appropriate formulation is being given to the patient, as prescribed. <u><i>Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)</i></u> <u><i>Follicular non-Hodgkin's lymphoma</i></u> Combination therapy The recommended dose of Rixathon in combination with chemotherapy for induction treatment of previously untreated or relapsed/refractory patients with follicular lymphoma is: 375 mg/m² body surface area per cycle, for up to 8 cycles. Rixathon 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 Rixathon used as a maintenance treatment for patients with previously untreated follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m² 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).

	欧州の SPC (2024 年 1 月 4 日)
用法及び 用量	• Relapsed/refractory follicular lymphoma The recommended dose of Rixathon used as a maintenance treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who have responded to induction treatment is: 375 mg/m² 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 Rixathon 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/m² body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks. For retreatment with Rixathon monotherapy for patients who have responded to previous treatment with rituximab monotherapy for relapsed/refractory follicular lymphoma, the recommended dose is: 375 mg/m² body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for four weeks (see section 5.1). <i>Adult Diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma</i> Rixathon should be used in combination with CHOP chemotherapy. The recommended dose is 375 mg/m² 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 rituximab have not been established in combination with other chemotherapies in diffuse large B cell NHL. <u>Dose adjustments during treatment</u> No dose reductions of Rixathon are recommended. When Rixathon is given in combination with chemotherapy, standard dose reductions for the chemotherapeutic medicinal products should be applied. <u>Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)</u> The recommended dose of Rixathon in combination with chemotherapy for previously untreated and relapsed/refractory patients is 375 mg/m² body surface area administered on day 0 of the first treatment cycle followed by 500 mg/m² body surface area administered on day 1 of each subsequent cycle for 6 cycles in total. The chemotherapy should be given after Rixathon infusion. <u>Rheumatoid arthritis</u> Patients treated with Rixathon must be given the patient alert card with each infusion. A course of Rixathon consists of two 1,000 mg intravenous infusions. The recommended dose of Rixathon is 1,000 mg by intravenous infusion followed by a second 1,000 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 to 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.

	欧州の SPC (2024 年 1 月 4 日)
用法及び 用量	<u>Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA)</u> Patients treated with Rixathon must be given the patient alert card with each infusion. <i>Adult induction of remission</i> The recommended dose of Rixathon for induction of remission therapy in adult patients with GPA and MPA is 375 mg/m² body surface area, administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks (four infusions in total). <i>Adult maintenance treatment</i> Following induction of remission with Rixathon, maintenance treatment in adult patients with GPA and MPA should be initiated no sooner than 16 weeks after the last rituximab infusion. Following induction of remission with other standard of care immunosuppressants, Rixathon maintenance treatment should be initiated during the 4 week period that follows disease remission. Rixathon should be administered as two 500 mg intravenous infusions separated by two weeks, followed by a 500 mg intravenous infusion every 6 months thereafter. Patients should receive Rixathon 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 Rixathon maintenance therapy, up to 5 years. <u><i>Pemphigus vulgaris (PV)</i></u> Patients treated with Rixathon must be given the patient alert card with each infusion. The recommended dose of Rixathon for the treatment of PV is 1000 mg administered as an intravenous infusion followed two weeks later by a second 1000 mg intravenous infusion in combination with a tapering course of glucocorticoids. <i>Maintenance treatment</i> A maintenance infusion of 500 mg intravenously should be administered at months 12 and 18, and then every 6 months thereafter if needed, based on clinical evaluation. <i>Treatment of relapse</i> In the event of relapse, patients may receive 1000 mg intravenously. 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. <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> <u>Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)</u> In paediatric patients from ≥ 6 months to < 18 years of age with previously untreated, advanced stage CD20 positive DLBCL/BL/BAL/BLL, Rixathon should be used in combination with systemic Lymphome Malin B (LMB) chemotherapy (see Tables 1 and 2). The recommended dose of Rixathon is 375 mg/m² BSA, administered as an intravenous infusion. No Rixathon dose adjustments, other than by BSA, are required. The safety and efficacy of rituximab 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. Rixathon 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)

	欧州の SPC (2024 年 1 月 4 日)		
用法及び 用量	Table 1 Posology of rituximab administration for NHL paediatric patients		
	Cycle	Day of treatment	Administration details
	Prephase (COP)	No rituximab given	–
	Induction course 1 (COPDAM1)	Day –2 (corresponding to day 6 of the prephase) 1 st rituximab infusion	During the 1 st induction course, prednisone is given as part of the chemotherapy course, and should be administered prior to rituximab.
		Day 1 2 nd rituximab infusion	Rituximab will be given 48 hours after the first infusion of rituximab.
	Induction course 2 (COPDAM2)	Day –2 3 rd rituximab infusion	In the 2 nd induction course, prednisone is not given at the time of rituximab administration.
		Day 1 4 th rituximab infusion	Rituximab will be given 48 hours after the third infusion of rituximab.
	Consolidation course 1 (CYM/CYVE)	Day 1 5 th rituximab infusion	Prednisone is not given at the time of rituximab administration.
	Consolidation course 2 (CYM/CYVE)	Day 1 6 th rituximab infusion	Prednisone is not given at the time of rituximab administration.
	Maintenance course 1 (M1)	Day 25 to 28 of consolidation course 2 (CYVE) No rituximab 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 rituximab 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)			

	欧州の SPC (2024 年 1 月 4 日)												
	Table 2 Treatment Plan for NHL paediatric patients: Concomitant chemotherapy with rituximab												
	<table><tr><th>Treatment plan</th><th>Patient staging</th><th>Administration details</th></tr><tr><td rowspan="2">Group B</td><td>Stage III with high LDH level (> N x 2), Stage IV CNS negative</td><td rowspan="2">Prephase followed by 4 courses: 2 induction courses (COPADM) with HDMTX 3 g/m² and 2 consolidation courses (CYM)</td></tr><tr><td>Group C1: B- AL CNS negative, Stage IV & BAL CNS positive and CSF negative</td></tr><tr><td rowspan="2">Group C</td><td>Group C3: BAL CSF positive, Stage IV CSF positive</td><td rowspan="2">Prephase followed by 6 courses: 2 induction courses (COPADM) with HDMTX 8 g/m², 2 consolidation courses (CYVE) and 2 maintenance courses (M1 and M2)</td></tr><tr><td></td></tr></table>	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 3 g/m ² and 2 consolidation courses (CYM)	Group C1: B- AL CNS negative, Stage IV & BAL CNS positive and CSF negative	Group C	Group C3: BAL CSF positive, Stage IV CSF positive	Prephase followed by 6 courses: 2 induction courses (COPADM) with HDMTX 8 g/m ² , 2 consolidation courses (CYVE) and 2 maintenance courses (M1 and M2)		
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 3 g/m ² and 2 consolidation courses (CYM)											
	Group C1: B- AL CNS negative, Stage IV & BAL CNS positive and CSF negative												
Group C	Group C3: BAL CSF positive, Stage IV CSF positive	Prephase followed by 6 courses: 2 induction courses (COPADM) with HDMTX 8 g/m ² , 2 consolidation courses (CYVE) and 2 maintenance courses (M1 and M2)											
	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)												
	<u>Induction of remission</u> The recommended dose of Rixathon for induction of remission therapy in paediatric patients with severe, active GPA or MPA is 375 mg/m ² BSA, administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks. The safety and efficacy of Rixathon in paediatric patients (≥ 2 to < 18 years of age) has not been established in indications other than severe, active GPA or MPA. Rixathon 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).												
	<u>Elderly</u> No dose adjustment is required in elderly patients (aged > 65 years).												
	<u>Method of administration</u> Rixathon is for intravenous use. The prepared Rixathon 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 NHL 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 (IRRs) (section 4.8) usually respond to a reduction in the rate of infusion. The infusion rate may be increased upon improvement of symptoms.												

	欧州の SPC (2024 年 1 月 4 日)
用法及び 用量	<u><i>First infusion</i></u> 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. <u><i>Subsequent infusions</i></u> <i>All indications</i> Subsequent doses of Rixathon 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. <i>Paediatric patients - non-Hodgkin's lymphoma</i> 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 Rixathon 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. <i>Adult patients -Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) only:</i> 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, including arrhythmias, or previous serious infusion reactions to any prior biologic therapy or to rituximab, should not be administered the more rapid infusion. <i>Rheumatoid arthritis only</i> 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 1,000 mg Rixathon 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.

SPC(Rixathon 100・500mg concentrate for solution for infusion)の詳細は下記を参照のこと
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixathon-epar-product-information_en.pdf
(2025 年 3 月 5 日アクセス)

2.海外における臨床支援情報

- ・妊婦に対する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における添付文書「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

参考として、オーストラリア分類を記載した。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	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 ヶ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²⁴⁾。
	分類
オーストラリアの分類： Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	C（2024 年 10 月）

オーストラリアの分類：（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

Category C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

- ・小児等に対する海外情報

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州承認品の添付文書とは異なる。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	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、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉 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。

出典	記載内容
Rixathon 100mg / 500mg concentrate for solution for infusion 欧州の SPC (2024 年 1 月 4 日)	「X II.1. 主な外国での発売状況」の項、「欧州の SPC(2024 年 1 月 4 日)」を参照し、以下の各項を確認すること 4.2 Posology and method of administration <u>Premedication and prophylactic medications</u> 及び <u>Special populations</u> の "Paediatric population"の項 <u>Method of administration</u> の "Paediatric patients - non-Hodgkin's lymphoma"の項

X Ⅲ. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

「該当しない」

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

「該当しない」

2.その他の関連資料

●患者向け説明資料

§下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

- ・ 悪性リンパ腫の治療でリツキシマブ BS「KHK」を使用されている方へ
- ・ 悪性リンパ腫の治療を受けられる患者さんご家族の方へ
- ・ リツキシマブ BS「KHK」治療時の B 型肝炎ウイルス再活性化による肝炎を防ぐために
- ・ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎の治療でリツキシマブ BS「KHK」を使用されている方へ

●医療従事者向け資料※

- ・ 適正使用のお願い（悪性リンパ腫 編）
- ・ 適正使用のお願い（血管炎・肉芽腫 編）
- ・ 適正使用のお願い（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 編）
- ・ 適正使用のお願い（既存治療で効果不十分なループス腎炎 編）

※これらの資料は、協和キリン株式会社 医療関係者向け web サイト「協和キリンメディカルサイト」(<https://medical.kyowakirin.co.jp/>) の各製品詳細ページを参照のこと

- ・ リツキシマブ BS 点滴静注 100mg「KHK」製品詳細ページ：

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/rituximab-bs-intravenous-infusion-100mg/index.html>

- ・ リツキシマブ BS 点滴静注 500mg「KHK」製品詳細ページ：

<https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/detail/rituximab-bs-intravenous-infusion-500mg/index.html>

[illegible]

販売

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

RIT-BS0001ECA25D