

ABO血液型不適合移植 (腎移植・肝移植)

リツキサン注適正使用ガイド

監修：公益財団法人 新潟県臓器移植推進財団／新潟大学名誉教授／大塚台クリニック 高橋公太
東京女子医科大学 消化器外科 江川裕人

日本標準商品分類番号 874291

抗CD20モノクローナル抗体

生物由来製品、処方箋医薬品[※]

リツキサン[®] 注10mg/mL

薬価基準収載

Rituxan[®] Injection

リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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



全薬工業株式会社

CONTENTS

はじめに	2
リツキサン注投与に関するフローチャート	3
効能・効果	4
用法・用量	5
<用法・用量に関連する使用上の注意>	5
リツキサン注の投与にあたって	6
患者の選択について	6
特に注意を要する患者	7
患者ならびにご家族に対する説明	10
注射液調製時の注意	12
前投与(Premedication)について	14
リツキサン注の投与について	15
①初回投与時～初回投与終了後の注意	15
②2回目の投与時の注意	16
相互作用	17
特に注意を要する副作用とその対策	18
①Infusion reaction	19
②感染症	21
③B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪	23
④進行性多巣性白質脳症(PML)	25
⑤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	26
⑥皮膚粘膜症状	28
⑦間質性肺炎	29
⑧その他	30
観察期間について	32
副作用及び臨床検査値異常の発現状況	33
Infusion reactionの発現傾向について	36
①ABO血液型不適合腎移植	36
②ABO血液型不適合肝移植	37
臨床試験	39
Q&A	42
参考文献	44
リツキサン注 Drug Information	46

はじめに

リツキサン注10mg/mLは、アメリカのIDEC Pharmaceuticals Corporation(現 Biogen Inc.)で創薬されたマウスーヒトキメラ型モノクローナル抗体であるリツキシマブ(遺伝子組換え)を含有する点滴静注用製剤で、ヒトBリンパ球表面に発現する分化抗原CD*20に結合し、補体依存性細胞傷害作用(CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)など、既存の化学療法剤、免疫抑制剤とは異なる作用機序により効果を発揮します。

国内の臨床試験において、CD20抗原陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫ならびに小児期発症の難治性ネフローゼ症候群、またABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に対し効果が認められています。

日本においては2001年6月に「低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫ならびにマントル細胞リンパ腫」に、2003年9月に「中・高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫」に対し承認されています。

その他の疾患については2013年6月に、「免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患」ならびに「ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎」が公知申請にて承認されました。また、2014年8月には多施設共同の医師主導治験により「難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)」について承認され、さらに2016年2月には「ABO血液型不適合移植(腎移植、肝移植)における抗体関連型拒絶反応の抑制」について承認されました。

「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」を中心とした国内外での市販後の使用において、本剤の投与により重篤な副作用が発現したという報告があります。また、その他の疾患に対する本剤の使用については国内における使用経験が十分ではなく、使用に際しては十分な注意が必要です。

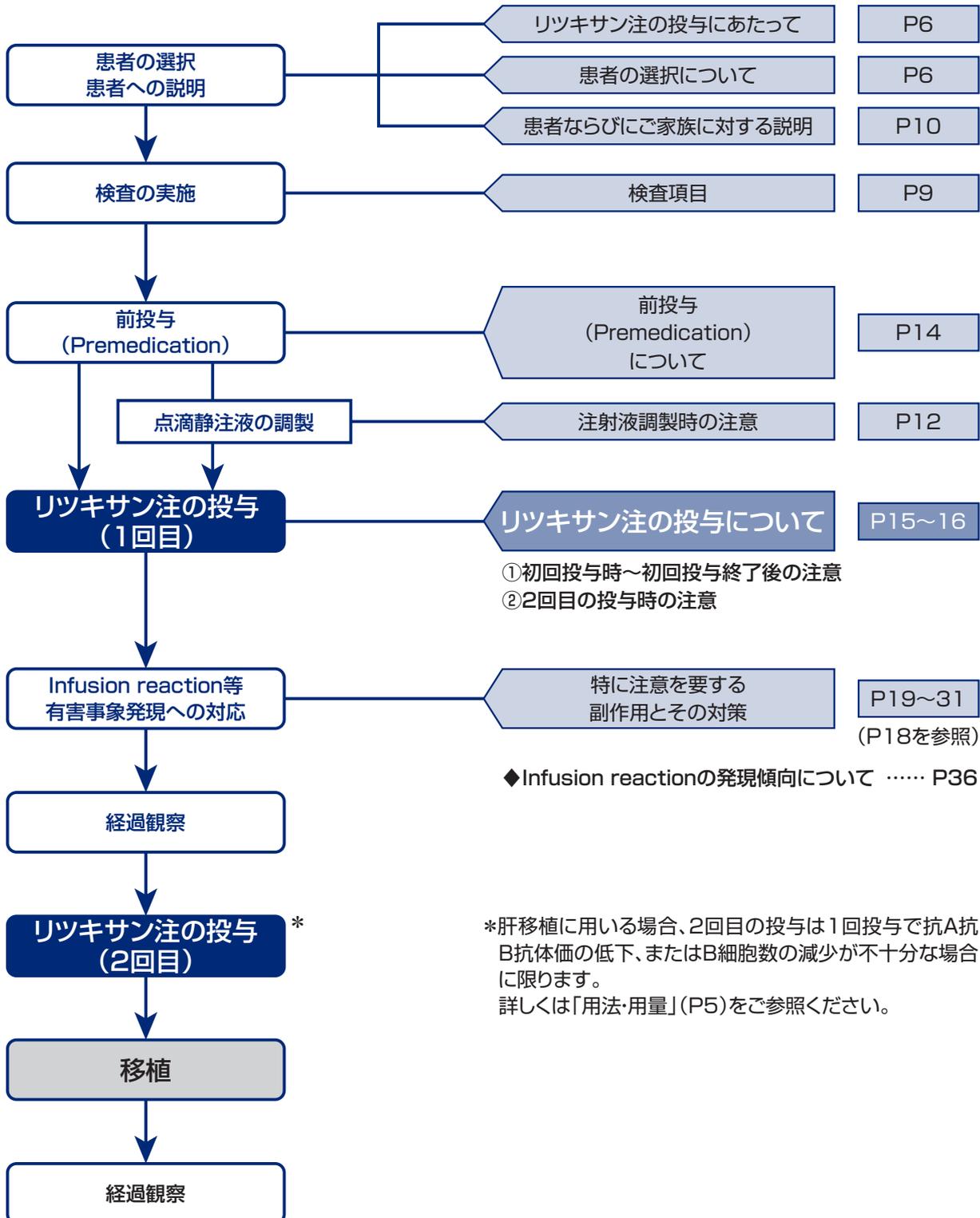
この適正使用ガイドは、リツキサン注の調製及び投与に関する注意やモニタリング項目、副作用とその対策について解説したものです。リツキサン注のご使用にあたっては、添付文書ならびに適正使用ガイドを熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。

*CD : cluster of differentiation

リツキサン注投与に関するフローチャート

ABO血液型不適合移植の場合

ABO血液型不適合移植(腎移植・肝移植)における抗体関連型拒絶反応の抑制として本剤を投与する場合、以下のフローチャートに従った適正使用をお願いいたします。



1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
2. 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
3. ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
4. 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)
5. 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
6. 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

※CD : cluster of differentiation

用法・用量 (ABO血液型不適合移植関連のみを抜粋)

1. <ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>
通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.~2. 省略
3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及びABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること(ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照)
- 4.~7. 省略
8. ABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。
 - ・ ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。
 - ・ ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。
9. 省略

リツキサン注の投与にあたって

本剤の投与に際しては、緊急時に十分対応できる施設及び腎移植あるいは肝移植に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与してください。

患者の選択について

●【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

●慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

【参 考】 各臓器移植ガイドライン

ABO血液型不適合腎移植・肝移植に関する、レシピエントならびにドナーの適応基準につきましては、日本移植学会より報告されております、下記ガイドライン等をご参考ください。

【腎移植】

- ・ 生体腎移植のドナーガイドライン
<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/manual/008.pdf>
- ・ 生体腎移植ガイドライン
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_002jinishoku..pdf

【肝移植】

- ・ 生体肝移植ガイドライン
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_001kanishoku.pdf

※各ガイドラインは定期的に更新されておりますので、ご確認時は最新のガイドラインをご参照ください。

特に注意を要する患者

◆感染症を合併している患者

本剤の投与後より末梢血リンパ球、特にBリンパ球の減少があらわれ移植後も持続します。このように、本剤を投与することにより免疫が抑制された状態になり、感染症を合併している患者では、病態を悪化させるおそれがあります。

- 本剤投与後は患者の状態を十分に観察してください。
- 感染症が生じた場合は適切な治療を行ってください。

関連情報：末梢血リンパ球の減少について

ABO血液型不適合腎移植の国内一般臨床試験^{*1}において、本剤の投与中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了48週後も持続する症例が報告されています。本剤の投与後は長期間にわたり末梢血リンパ球の減少に起因する感染症に注意が必要です。

- 感染症に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-②感染症」(P21)もご熟読ください。

◆重篤な骨髄機能低下のある患者

重篤な骨髄機能低下のある患者に投与した場合、好中球減少、血小板減少があらわれ重篤化するおそれがあります。また肝不全や脾臓が腫れることにより、脾機能亢進が生じた結果、汎血球減少が生じることがあります。

- 移植前及び移植後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。

◆B型肝炎ウイルス感染のある患者又はその疑いのある患者

ABO血液型不適合腎移植に対する国内一般臨床試験^{*1}ならびにABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}においては発現が確認されていませんが、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした海外での市販後の使用において、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した7ヵ月後に、HBs抗体が陰性のB型肝炎を発症した症例が報告されています¹⁾。

また、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内の市販後の使用において、B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与し、劇症肝炎又は肝炎の増悪により死亡した症例、及び本剤の投与開始前にHBs抗原陰性の患者に本剤を投与して、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎で死亡した症例が報告されています。

- 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ってください。また、移植前及び移植後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカー（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体等）、HBV-DNA量のモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、抗ウイルス薬の投与等の適切な処置を行ってください（B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪については「特に注意を要する副作用とその対策」、P23参照）。
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班及び同肝炎等克服緊急対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班より「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」（2011年9月26日改訂）が、また日本肝臓学会より「B型肝炎治療ガイドライン（第2.1版）」（2015年5月）が示されています。
- B型肝炎ウイルス再活性化に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-③B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪」（P23）もご熟読ください。

◆心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

ABO血液型不適合腎移植に対する国内一般臨床試験*1においては発現が認められていませんが、海外での市販後の使用において、不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に本剤を投与し、これらの症状が悪化又は再発した症例が報告されています²⁾。

- 本剤投与中又は投与直後に心電図や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してください。
- 心障害に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-⑧その他」(P30)もご熟読ください。

◆肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

ABO血液型不適合腎移植に対する国内一般臨床試験*1ならびにABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*2においては発現が認められていませんが、海外の臨床試験や市販後の使用において、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者に本剤を投与し、重篤な肺うっ血及び間質性肺炎を生じ、呼吸困難におちいった症例や肺機能障害が悪化した症例が報告されています。

また、国内の市販後の使用成績調査では、肺機能障害を合併しているか又は既往のある患者では300例中182例(60.7%)、これらのない患者では2,275例中1,211例(53.2%)に非血液毒性が発現しました。

- 十分注意して経過を観察してください。

◆降圧剤による治療中の患者

本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがあります。

- 本剤投与中より血圧の変動に注意し、患者の状態を十分に観察してください。また、投与後の起立性低血圧による転倒等にも注意してください。
- 血圧下降に関する副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策-⑧その他」(P30)もご熟読ください。

◆重度の肝不全で全身状態が悪い患者

本剤の投与により重篤な副作用等があらわれることがあります。

- 本剤の投与時には自覚症状のモニタリング、バイタルサインのチェックなどを行い、慎重に投与してください。

本剤投与中はバイタルサインのモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分に観察してください。

*1：ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

*2：江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

検査項目

本剤投与前には臨床検査を実施し、全身状態と主要臓器の状態を観察の上、副作用等の発現に留意して投与してください。

- 肝炎ウイルス検査は必ず実施してください。投与前ならびに治療期間中の肝炎ウイルス検査につきましては、日本肝臓学会より報告されております「B型肝炎治療ガイドライン(第2.1版)」(2015年5月)をご参考ください。

【移植前】

一般状態の観察	[血圧・体温・脈拍・体重]
血液一般検査	[白血球数・白血球分画・赤血球数・血色素量・血小板数]
血液生化学的検査	[総蛋白・アルブミン・総ビリルビン・血清免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)・Al-P・AST(GOT)・ALT(GPT)・LDH・BUN・クレアチニン・尿酸・電解質(Na, K, Cl, Ca, P)・CRP・β-D-グルカン]
尿検査	[蛋白・糖・ウロビリノーゲン・潜血]
心機能検査	[心電図、心臓超音波検査(左室駆出率等)]*1
呼吸機能検査	[SpO ₂ 、PaO ₂]*1
肝炎ウイルス検査	[HBV・HCVのマーカー#、ウイルス量]*2
ウイルス検査	[サイトメガロウイルス(抗体検査、抗原検査)等]
結核検査	[曝露歴の問診、ツベルクリン検査、IFNγ分泌測定検査、胸部CT検査*3、喀痰検査等]
末梢血B/T細胞検査*4	

【移植後】

一般状態の観察	[血圧・体温・脈拍・体重]
血液一般検査	[白血球数・白血球分画・赤血球数・血色素量・血小板数]
血液生化学的検査	[血清免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM)]
尿検査	[蛋白・糖・ウロビリノーゲン・潜血]
心機能検査	[心電図]*1
肝炎ウイルス検査	[HBV・HCVのマーカー#、ウイルス量]*2
ウイルス検査	[サイトメガロウイルス(抗体検査、抗原検査)等]
末梢血B/T細胞検査*4	

*1：心機能、肺機能、呼吸器機能障害が疑われる場合に検査を行ってください。

*2：検査実施済みの場合は結果を再確認してください。

*3：必要に応じて実施してください。

*4：必須の検査項目ではありません。また、原則保険適応外となります。

#：HBV、HCVの各種抗原、抗体検査

患者ならびにご家族に対する説明

本剤を用いたABO血液型不適合移植対象の患者又はその家族に対しては、投与前に本剤の効果、副作用、副作用対策等の治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てください。

感染症について

本剤のリンパ球傷害作用によりBリンパ球が枯渇し、他の免疫抑制剤との併用により過度の免疫抑制状態となるおそれがあり、このような場合感染症を生じる可能性があります。また、ABO血液型不適合腎移植ならびに肝移植について、サイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症に対する注意が必要です。

本剤投与期間中および投与後は患者の状態を十分に観察してください。

伝達性海綿状脳症(TSE)について

本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分(フェツイン、ウシ胎児血清)を使用していますが、理論的なリスク評価を行って一定の安全性を確保する目安に達していることを確認しています。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与してください。投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮してください。なお、本剤は1997年12月に米国で発売されて以来、2014年11月現在までに、120ヵ国以上で承認され、約430万人の患者に投与されていますが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)をヒトに伝播したとの報告はありません。

副作用について

本剤の投与にあたり、次のような症状が高頻度に発現しやすいことを患者に説明してください。これらの症状は投与開始後や注入速度上昇後に突然あらわれることもあります。

- ・発熱
- ・悪寒(戦慄)
- ・悪心
- ・頭痛
- ・疼痛
- ・そう痒
- ・発疹
- ・咳
- ・虚脱感
- ・高血圧
- ・呼吸困難
- ・血管浮腫(舌、咽喉の腫れとして認められることもあります)
- ・口腔咽頭不快感

→副作用情報については、「特に注意を要する副作用とその対策」(P18)もご熟読ください。

ワクチン接種について

本剤投与予定の患者は、初回投与の少なくとも4週間前までにワクチンの接種を完了させることが望ましいと考えられます。

◆不活化ワクチンの接種について

米国での臨床試験^{*1}において無治療健康群と比較し、本剤単剤治療を受けた低悪性度非ホジキンリンパ腫患者で不活化ワクチン接種効果の減弱が認められました。また、本剤などの抗体を含む治療を受けているB細胞性非ホジキンリンパ腫患者において、インフルエンザ・ワクチン接種への反応が著しく劣るとの報告^{*2}があります。

本剤投与後に不活化ワクチンを接種した場合、ワクチンの効果を減弱するおそれがありますので、ワクチン接種を行う場合には本剤初回投与の少なくとも4週間前までにワクチンの接種をご考慮いただくなど本剤投与時のワクチン接種時期にご留意ください。

避妊について

本剤のがん原性、変異原性に関するデータ、胎児に及ぼす影響に関するデータ、あるいは男女の生殖能に及ぼす影響に関するデータはありません。したがって、本剤投与中及び投与後12ヵ月の間は避妊していただくよう、患者に説明してください。

【参 考】 Rituxan米国添付文書(2014年8月改訂)より

がん原性、変異原性、生殖への影響

本剤のがん原性や変異原性を検討する長期動物試験、あるいは雌雄の生殖能への影響を検討する長期動物試験は行われていない。

患者指導のための情報

投与終了後6ヵ月間は血清中に本剤が検出される。

生殖可能な患者では、本剤投与中及び投与後12ヵ月まで有効な避妊法を使用すること。

*1 : Study Number IDEC-102-12

*2 : Lizet E et al: Blood 15: 2257-2259, 2002

注射液調製時の注意

リツキサン注の調製方法

1. 体表面積からリツキサン注の必要量〔リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²〕と10倍希釈に必要な生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の量を算出します。
→ 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でください。
2. 用時、リツキサン注の必要量を無菌下に取り出し、10倍希釈に必要な量の生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の入った点滴静注用バッグに注入します。

リツキシマブ最終濃度1mg/mL

3. 点滴静注用バッグを穏やかに反転して溶液を混和します。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ようにしてください。
4. 希釈後の液は速やかに使用するようになしてください。また、本剤には防腐剤が含まれていないため、瓶に残った未使用のリツキサン注は細菌汚染のおそれがあるので使用しないでください。
→ 他の薬剤と混合した場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性がありますので他剤との混注はしないでください。
5. 点滴静注用バッグ中の溶液について、外観上の異常がないことを投与前に目視にて点検してください。

【参 考】調製方法

1 体表面積からリツキサン注と10倍希釈に必要な希釈液の量を算出します。

2 リツキサン注の9倍量になるよう、希釈液量を調製します。

3 10倍希釈に必要な希釈液を用意します。

4 リツキシマブ最終濃度1mg/mL 希釈液にリツキサン注を静かに注入します。

5 点滴静注用バッグを穏やかに反転して混和します。

6 点滴静注用バッグをセットします。

7 希釈液にリツキサン注を静かに注入します。

8 点滴静注用バッグを穏やかに反転して混和します。

9 希釈液にリツキサン注を静かに注入します。

10 点滴静注用バッグを穏やかに反転して混和します。

11 希釈液にリツキサン注を静かに注入します。

12 点滴静注用バッグを穏やかに反転して混和します。

【参 考】

体表面積あたりのリツキシマブ投与量(mg)とリツキサン注量(mL)及び希釈液量(mL)

体表面積 (m ²)	リツキシマブ (遺伝子組換え) 投与量(mg)/回	リツキサン注 (mL)	希釈液* (mL)	総量 (mL)
1.2	450	45	405	450
1.3	488	49	441	490
1.4	525	53	477	530
1.5	563	56	504	560
1.6	600	60	540	600
1.7	638	64	576	640
1.8	675	68	612	680
1.9	713	71	639	710
2.0	750	75	675	750
2.1	788	79	711	790
2.2	825	83	747	830

※生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液

リツキサン注(mL)の小数第一位を四捨五入した値

調製例1)

 体表面積1.5m²の場合

リツキシマブ	リツキサン注	希釈液
563mg/回	56mL 50mL瓶×1 10mL瓶×1	504mL 500mL 規格×1 100mL 規格×1

- 500mL規格の希釈液から50mLを抜き450mLとし、そこへリツキサン注50mLを加え、混和します。
次に、100mL規格の希釈液から46mLを抜き54mLとした後、10mL瓶より抜き取ったリツキサン注6mLを加え、混和します。

調製例2)

 体表面積1.7m²の場合

リツキシマブ	リツキサン注	希釈液
638mg/回	64mL 50mL瓶×1 10mL瓶×2	576mL 500mL規格×1 200mL規格×1

- 500mL規格の希釈液から50mLを抜き450mLとし、そこへリツキサン注50mLを加え、混和します。
次に、200mL規格の希釈液から74mLを抜き126mLとした後、10mL瓶2本より抜き取ったリツキサン注14mLを加え、混和します。

前投与 (Premedication) について

前投与の必要性

本剤の投与に関連して、投与中から投与開始24時間以内にinfusion reactionが頻発します。

ABO血液型不適合腎移植を対象とした国内一般臨床試験^{*1}において、少なくとも1回以上の本剤投与を受けた患者20例中13例(65.0%)に、ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}においてはABO血液型不適合肝移植患者37例のうち9例にinfusion reactionが認められました。

本剤投与時に頻発するinfusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤の各回点滴静注開始30分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤^{*}等の前投与を行ってください。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してください。

- 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ります。患者の状態を十分に観察してください。
- Infusion reactionについては、以下のページもご参照ください。
 - ・「特に注意を要する副作用とその対策」(P19)
 - ・「Infusion reactionの発現傾向について」(P36)

【参 考】

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第I相^{*3}、第II相試験^{*4}では次の薬剤が前投与薬として規定されていました。

	第I相試験	第II相試験
解熱鎮痛剤	アセトアミノフェン 500mg	イブプロフェン 200mg
抗ヒスタミン剤	塩酸ジフェンヒドラミン 30mg	d-マレイン酸クロルフェニラミン 2mg

※一部の解熱鎮痛剤では重篤な腎障害を有する患者に対して投与が禁忌とされている薬剤があります。投与にあたっては主治医の判断により慎重に投与してください。

*1：ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

*2：江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

*3：再発・再燃又は治療抵抗性B細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床第I相試験(4回投与)

*4：低悪性度又はろ溶性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第II相試験(4回投与)

リツキサン注の投与について

1 初回投与時～初回投与終了後の注意

- ・本剤の投与に関連して発現する重篤な副作用等は初回投与時に高頻度に認められることから、初回の投与はできるかぎり入院で実施してください。

投与経路：必ず点滴静脈内投与としてください。

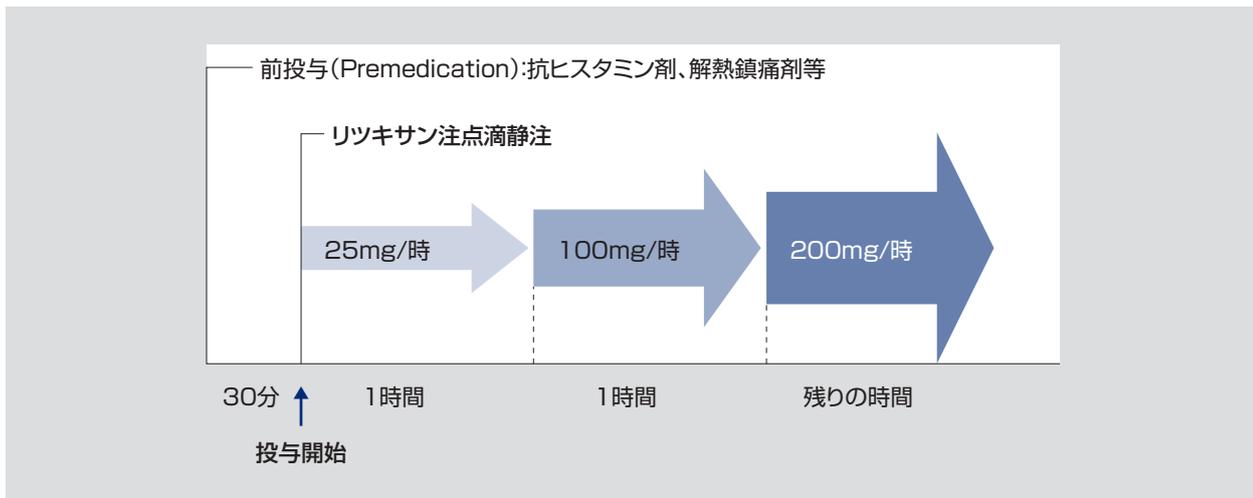
急速静注、静脈内大量投与及び皮下投与、筋肉内投与等、静脈以外の経路による投与はしないでください。

投与直前：点滴静注用バッグ中の溶液について、外観上の異常がないことを目視にて点検してください。

注入速度：初回投与時は、最初の1時間は25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を1時間毎に100mg/時ずつ上げて、最大200mg/時まで速度を上げることができます。

注入速度を守るために必ず輸液ポンプを使用してください。

初回投与の注入速度



■本剤の注入速度を守り、投与中から投与終了後1時間はバイタルサインのモニタリング、自他覚症状の観察を十分に行ってください。

■本剤の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注入速度を守ってください。これらの症状は注入速度を上げた直後に発現しやすいので、注入速度を上げた後は特に注意深く観察してください。

■軽微から中等度の症状が認められた場合、症状により注入速度を緩めるか、投与の中断も考慮してください。また、重篤な症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

■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してください。

→患者の状態によっては、注入速度をさらに減じることも考慮してください。

2 2回目の投与時の注意

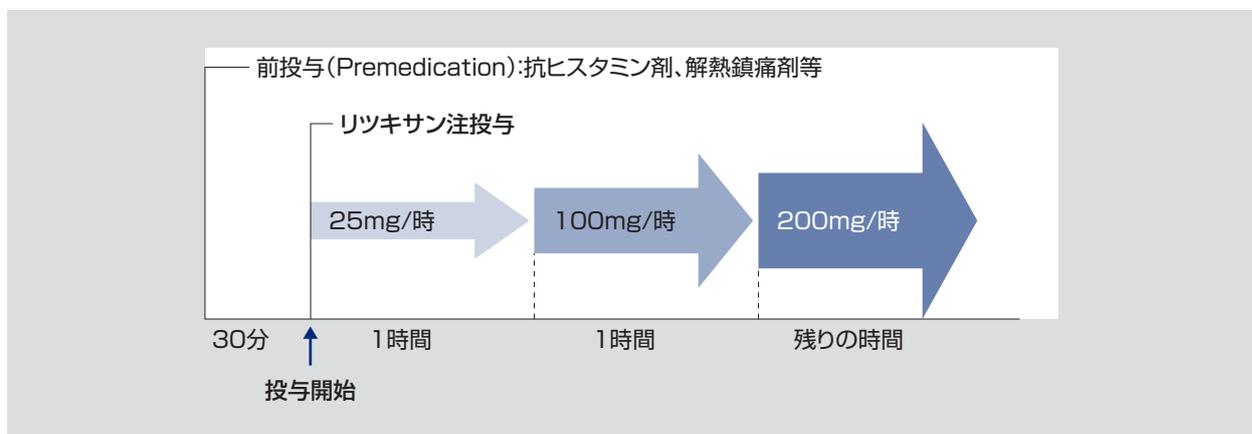
- ・ 2回目の投与前にも臨床検査等を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。
- ・ ABO血液型不適合肝移植における2回目の投与については、1回投与で抗A抗B抗体価の低下、またはB細胞数の減少が不十分な場合にのみ、追加投与ができます。

前投与：2回目の本剤投与時においても点滴静注開始30分前に前投与(Premedication)を行ってください。

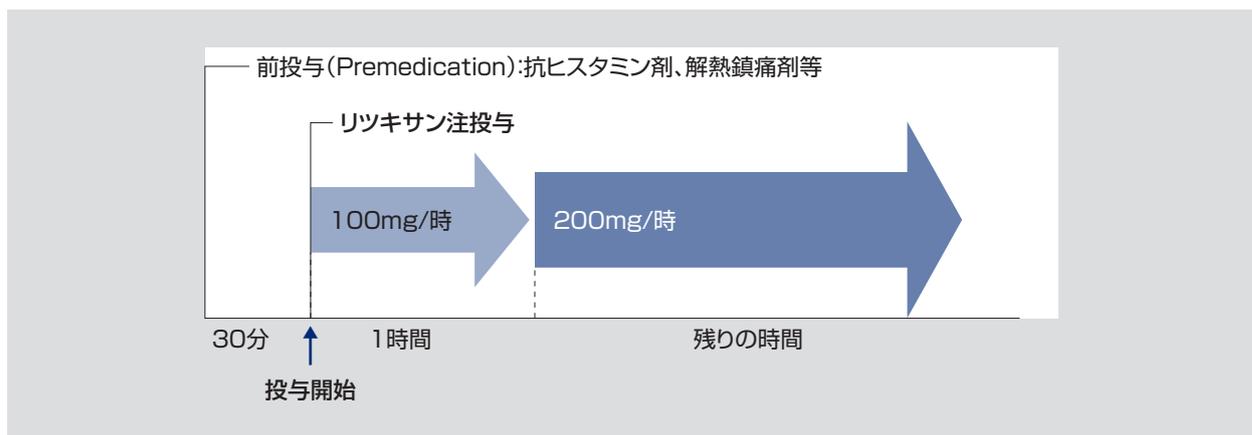
注入速度：2回目の注入開始速度は初回投与時に副作用が認められなかった場合、100mg/時まで上げて開始することができます。

初回投与時に発現した副作用が軽微でなかった場合は、患者のリスク・ベネフィットを十分に考慮した上で、2回目の投与の可否を決定してください。

初回投与時に発現した副作用が軽微でなかった場合の注入速度



初回投与時に発現した副作用が認められなかった場合の注入速度



- 初回投与時と同様に本剤の注入速度を守り、バイタルサインのモニタリングや患者の観察を十分に行ってください。
- 初回投与時に副作用が認められない症例においても、2回目の投与時に初めて副作用が発現することがありますので患者の観察を十分に行ってください。

相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

※ワクチン接種につきましては、「患者ならびにご家族に対する説明」(P10)もあわせてご参照ください。

特に注意を要する副作用とその対策

- ① Infusion reaction
- ② 感染症
- ③ B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪
- ④ 進行性多巣性白質脳症(PML)
- ⑤ 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
- ⑥ 皮膚粘膜症状
- ⑦ 間質性肺炎
- ⑧ その他
 - 肝機能障害、黄疸
 - 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)

上記副作用以外にも、重大な副作用が報告されています。投与の際は添付文書、適正使用ガイド等を熟読し、投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや、自覚症状の観察を慎重に行ってください。

※最新の副作用情報につきましては、担当MRまでお問い合わせください。

1 Infusion reaction

本剤の投与に関連して、投与中から投与開始24時間以内に多くあらわれる副作用のことをいいます。一般の点滴静注に伴う過敏症、ショック等と類似した発熱、悪寒、そう痒等の症状があらわれますが、本剤特有の発現状況がみられることから、一般的な過敏症状と区別するため日本語に訳さず英文表記を用いています。

Infusion reactionはアナフィラキシーとは異なり、初回投与時と比較して2回目以降の投与時には、投与回数の増加に伴い症状の発現頻度が低下し、症状の程度も軽減します。

→ Infusion reactionに関する副作用情報は、「Infusion reactionの発現傾向について」(P36)も合わせてご熟読ください。

発現状況

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*1

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*1において、infusion reactionの発現が65.0%(13例/20例)に確認されました。なお、Grade 3以上のinfusion reactionは1件(血圧上昇)でした。

ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*2

ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*2において、infusion reactionの発現が24.3%(9例/37例)に認められました。

【参 考】

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験*3において、合計873件の非血液毒性が発現しましたが、そのうちの約90%にあたる790件がinfusion reactionでした。

なお、Grade 3以上の非血液毒性は5件(疼痛、血圧上昇、悪寒、虚脱感、多汗、各1件)でした。

発現時期

Infusion reactionの大半は初回点滴静注開始後30分～2時間より24時間以内にあらわれます。また、infusion reactionの発現には傾向が認められ、初回投与時、特に注入速度を最初に上げた後30～60分の間に多く発現しています。

→ Infusion reactionの発現傾向につきましては、「Infusion reactionの発現傾向について」(P36)も合わせてご熟読ください。

症 状

主な症状

発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫、口内乾燥、多汗、眩暈、倦怠感等

重篤な症状

アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック、低血圧、血管浮腫、気管支痙攣、肺炎、閉塞性細気管支炎等)

*1： ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

*2： 江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

*3： 低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第II相試験(4回投与)及び中高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした臨床第II相試験(8回投与)

発現機序

Infusion reactionの発現機序については、明らかにされていません。

→ 臨床上の症状は過敏症、アナフィラキシーに似ている場合がありますが、初回投与で発現した症例において、2回目の投与時には症状が認められないケースが報告されています。

注意を要する患者

次の患者についてはinfusion reactionの発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので患者の状態を十分に観察して投与してください。

- 心機能障害を有する患者及びその既往歴がある患者
- 肺機能障害を有する患者及びその既往歴がある患者

観察項目

本剤投与中は、血圧、脈拍、呼吸数等のバイタルサインのモニタリングや自他覚症状の観察を行い、また投与後も患者の状態を十分に観察してください。

対処法

予防法

Infusion reactionの予防として、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を必ず行ってください。また、本剤の投与に際し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮してください。（「前投与 (Premedication) について」(P14) 参照)

軽微～中等度の場合

投与中に異常が認められた場合は、患者の状態を十分に観察し、必要に応じた治療を行ってください。場合により注入速度を緩めるか投与を中断することも考慮してください。

中断後に投与を再開する場合は、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始してください。

投与終了後に症状が発現した場合も、必要に応じた治療を行うとともに、症状が回復するまで慎重に経過観察を行ってください。

(主な対処法) 解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等

重篤な場合

投与中に異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、必要に応じた治療を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。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患者の状態を十分に観察しながら投与を再開してください。

(主な対処法) 酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤等の投与

2 感染症

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}においては、本剤の投与により感染症を発現し死亡に至った例は報告されていません。ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}ならびにB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、細菌、真菌、ウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例が報告されています。

→ 感染症に関連する適正使用情報は、「特に注意を要する患者」(P7)もご熟読ください。

発現状況

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}において、Grade 3の感染症が4例(20.0%)に発現しました。その内訳は、サイトメガロウイルス感染が2例、尿路感染、带状疱疹が各1例でした。

ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}

ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}において、感染症による死亡は3例(8.1%)に認められました。その内訳は細菌感染症が1例、真菌感染症が1例、C型肝炎急性増悪(劇症肝炎)が1例でした。また、Grade 3/4の細菌感染症が2例(5.4%)に発現しました。

【参 考】

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、重篤な感染症^{*3}が257例報告されています。病原体の内訳^{*4}は、ウイルス98例、細菌51例、真菌61例、原虫2例、不明71例でした。257例中230例が、癌化学療法剤や免疫抑制剤を併用した症例であり、感染症発現前の血球数が明らかな73例中20例でGrade 3以上の好中球減少が認められています(2011年6月19日現在)。

発現時期

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}において発現したGrade 3以上の感染症は、移植後18~241日までの間に発現しており、発現時期に一定の傾向は認められませんでした。

発現機序

本剤の投与によりBリンパ球の枯渇が生じ、また、本剤の副作用である白血球減少、好中球減少が発現した場合、感染防御機構が破綻し、感染症が発現しやすくなると考えられます。

注意を要する患者

次の患者については感染症の発現ならびに重篤化がしやすいので、患者の状態を十分に観察して投与してください。(「特に注意を要する患者」(P7)参照)

- 感染症を合併している患者
- 白血球、好中球、リンパ球が減少している患者
- 血清免疫グロブリン値が低下している患者

→ ABO血液型不適合腎移植ならびに肝移植を受ける患者の多くは、感染症を発現しやすい状況にあると考えられます。本剤の投与時には下記に示す感染症対策等をお願いします。

対処法

感染症の徴候が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
移植前より末梢血リンパ球が減少し、移植後も持続すること、また免疫グロブリンが減少するなど、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ります。
また、ABO血液型不適合腎移植及び肝移植を行うにあたり、免疫抑制剤等の治療により本剤投与時に患者が免疫抑制状態である可能性があります。本剤を投与する際には患者の状態に応じて、感染症に対する適切な予防措置を考慮してください。

*1：ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

*2：江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

*3：肝炎ウイルス感染を除きます。

*4：重複感染例が存在するため、各原因の和は257例と一致しません。

③ B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*1ならびにABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*2においては発現が認められていませんが、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外での使用において、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)に本剤を投与し、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全により死亡した症例が報告されています。

→B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪に関する適正使用情報は、「特に注意を要する患者」(P7)もご熟読ください。

発現状況

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*1ならびにABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*2において、これらの事象は認められていません。

【参 考】

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、B型肝炎ウイルスキャリア又はその疑いのある患者に本剤を投与し、176例に劇症肝炎、重篤な肝炎、肝不全等が発現しました。このうち、併用の有無不明の8例を除く168例中158例が、化学療法併用症例でした(2011年6月19日現在)。

また、本剤の投与開始前にHBs抗原陰性の患者に本剤を投与して、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し死亡した症例も報告されています。

発現時期(参考データ)

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者を中心とした患者のうち、本剤の投与による劇症肝炎、重篤な肝炎、肝不全の発現時期に関する解析が可能であった137例のうち135例が治療終了1年以内に発現し、80%以上が半年以内に発現していました。また、一部の症例で1年以上経過後(最大4年)に発現したとの報告があります。

予 防 法

本剤の投与に先立ってB型肝炎ウイルス(HBV)感染の有無を確認し適切な措置を行ってください。またHBV-DNA量等の検査値の確認を行うとともに、移植前及び移植後にも継続してHBVマーカー、HBV-DNA量のモニタリングや肝機能検査などを行って十分患者の状態を観察するなど、ガイドライン*に沿った対応を行ってください。

※厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班及び同肝炎等克服緊急対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班より「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(2011年9月26日改訂)が、また日本肝臓学会より「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(第2.1版)」(2015年5月)が示されています。投与にあたっては本ガイドラインを参考にご対応ください。

対 処 法

B型肝炎の発症又は増悪が認められた場合は肝臓専門医に相談するなどの対応もご検討ください。

*1：ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

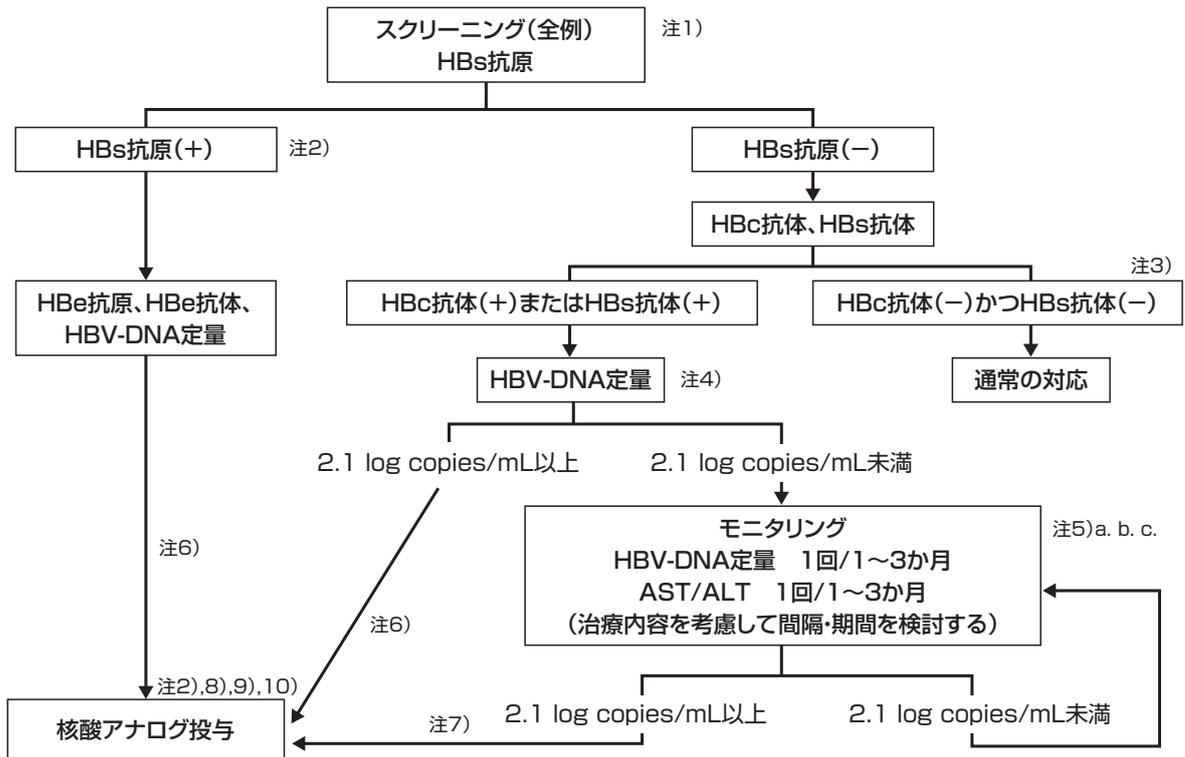
*2：江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

【参 考】

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

(日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン(第2.1版)2015年」P71、72より)

http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b



〈補足〉

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合、再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5) a. リツキシマブ・ステロイド、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的薬を併用する場合においても頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても、HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。6か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV-DNAが2.1 log copies/mL以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。

スクリーニング時にHBs抗原陽性例ではB型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性例では、

(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。

(2) この継続期間中にALT (GPT)が正常化していること。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)

(3) この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNAが2.1 log copies/mL以上になった時点で直ちに投与を再開する。

※ガイドラインは定期的に更新されますので、ご参考いただく際には最新ガイドラインをご確認ください。

4 進行性多巣性白質脳症 (PML)

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}ならびにABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}においては発現が認められていませんが、CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により進行性多巣性白質脳症(PML)が発現し、死亡に至った症例が報告されています。

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PMLを疑うべき大脳症状があらわれた場合は先ずMRI検査を施行し、PMLの可能性があると判断される場合は、脳脊髄液中の原因ウイルス(JCウイルス)のDNAを検査します。

脳脊髄液中のJCV-DNA検査については、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班、国立感染症研究所がPCR法による検査を受託しています。

発現状況

ABO血液型不適合腎移植を対象とした国内一般臨床試験^{*1}ならびにABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}においては、これら事象の発現は認められていません。

【参 考】

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、PMLが13例報告されており、そのうち11例は癌化学療法剤を併用していました(2011年6月19日現在)。

また、自己免疫性リウマチ疾患治療においてPMLを発症した34例のうち、14例で本剤の投与が行われていたとの海外からの報告があります^{*3*4}。

発現時期(参考データ)

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において発現したPML症例の発現時期は、投与開始1ヵ月半後から3年後であり、発現時期に一定の傾向は認められていません^{*5}。

発現機序

免疫抑制剤など免疫に影響を及ぼす薬剤の投与などが要因となり、健康人の80%が潜在的に保有しているJCウイルス(ポリオーマウイルス)の活性化により発現すると考えられます。

対処法

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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

*1 : ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

*2 : 江川裕ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

*3 : Molloy ES et al: Arthritis Rheum 64: 3043-3051, 2012

*4 : 国内では効能・効果未承認の疾患です。

*5 : 米国の添付文書(2013年9月改訂)には「PML発症症例の多くは、リツキサン注最終投与から12ヵ月以内に診断されている。」と記載されています。

5 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

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}及びABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}において、重篤な血液毒性の発現が認められています。

発現状況

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}において、Grade 3の白血球減少が3例(15.0%)、好中球減少が5例(25.0%)に発現しました。これら副作用は全て移植後に認められています。また国内の報告において、本剤最終投与から4週間以上経過して好中球が減少した症例が報告されております^{*3}。

ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}

ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}において、Grade 3以上の血小板減少が1例(2.7%)に認められました。

【参 考】

本剤単剤投与によるCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内の臨床第Ⅱ相試験^{*4}の投与症例157例中、Grade 3以上の好中球減少が29例(18.5%)、白血球減少が19例(12.1%)、血小板減少が3例(1.9%)に認められました。

また、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした市販後の使用成績調査の投与症例3,712例中、重篤な汎血球減少が50例(1.3%)報告されており、このうち47例が癌化学療法剤併用症例、また、残り3例中2例は本剤投与前1ヵ月以内に癌化学療法剤による治療を受けていました。

発現時期

●ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}において、Grade 3以上の白血球減少は、移植12週後までの間に2例、移植12週後以降に1例が報告されています。また、Grade 3以上の好中球減少は、移植12週後までの間に2例、移植12週後以降に3例が報告されています。

【参 考】

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、血球減少が発現した時期は、投与開始翌日から投与終了後8ヵ月の間であり、発現時期に一定の傾向は認められていません。
- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、本剤の最終投与から4週間以上経過して好中球が減少した症例が報告されています。また、国内の臨床試験において、本剤の最終投与から8ヵ月後に好中球数が最低値に達した症例が報告されています。
- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内外の市販後の使用において、本剤投与後の好中球減少が4週間以上持続する症例が報告されています。

注意を要する患者

次の患者につきましては、血液毒性の発現及び重篤化をしやすいので、患者の状態を十分に観察してください。（「特に注意を要する患者」(P7)参照）

●重篤な骨髄機能低下のある患者

→ ABO血液型不適合腎移植ならびに肝移植を受ける患者の多くは、免疫抑制剤等の治療により骨髄機能が低下している状態と考えられますので、血液毒性にはご注意ください。

対処法

移植前及び移植後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、重篤な血球減少が認められた場合は顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与など、適切な処置を行ってください。

*1：ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

*2：江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

*3：中川由紀ら「ABO血液型不適合移植の新戦略-2011」, p.30-p.37

*4：低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫を対象とした臨床第II相試験(4回投与)及び中・高悪性度B細胞リンパ腫を対象とした臨床第II相試験(8回投与)

6 皮膚粘膜症状

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*¹ならびにABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*²においては発現が認められていませんが、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により皮膚粘膜症状が発現し、死亡に至ったケースが報告されています。

発現状況

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*¹ならびにABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*²において発現は認められていません。

【参 考】

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした本剤の投与により、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2例報告されています(2011年6月19日現在)。

発現時期(参考データ)

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした市販後の使用において発現した皮膚粘膜症状の発現時期は本剤投与開始後1~13週であり、発現時期に一定の傾向は認められていません。

対 処 法

重篤な皮膚粘膜症状が発現した場合には、本剤の投与を中止し、速やかに皮膚科専門医にコンサルテーションを行うなど、適切な対応をお願いします。

*1：ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

*2：江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

7 間質性肺炎

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*1ならびにABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*2において発現は認められていませんが、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により、間質性肺炎が発現し、死亡に至った例が報告されています。

発現状況(参考データ)

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、135例に重篤な間質性肺炎が発現しました。このうち、併用の有無不明の5例を除く130例中119例が化学療法を併用しており、また、61歳以上が101例を占めています(2011年6月19日現在)。

発現時期(参考データ)

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした市販後の使用において、多くは本剤の投与開始から12週後までに発現しています。また、投与開始後25週以上経過してから発現した症例も報告されていることから、発現時期に一定の傾向は認められません。

対処法

発熱、呼吸困難、低酸素血症、乾性咳嗽、胸部X線やCTでの異常陰影など間質性肺炎が疑われる症状や検査所見が認められた場合、直ちにステロイドパルス治療など適切な処置をしてください。

*1：ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

*2：江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

8 その他

肝機能障害、黄疸

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*¹においては認められていません。

ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*²において、本剤との因果関係が認められるGrade 4の総ビリルビン上昇が1例(5.4%)に発現しています。

また、ABO血液型不適合肝移植を受ける患者において、拒絶反応*^{3,4}ならびに原疾患に起因しこのような症状が認められることがあります。

心障害

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*¹において2例(10%)に心障害(徐脈、頻脈、各1例)が認められています。

またABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*²において、重篤な心臓障害が1例報告されています。

このような症状が発現した場合は直ちに投与を中止して適切な処置を行ってください。

腎障害

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*¹においては発現が認められていません。

なお、ABO血液型不適合腎移植を受ける患者において、拒絶反応*⁵ならびに原疾患に起因し、このような症状が認められる場合があります。

ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*²においては、Grade 1の腎機能障害(急性腎不全)が1例(2.7%)に、重篤なBUN上昇が1例(2.7%)に発現しています。

消化管穿孔・閉塞

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*¹及びABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査*²においては発現が認められていません。

【参 考】

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により消化管穿孔・閉塞を発症した症例が報告されています。

初期症状である腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行ってください。

*1： ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

*2： 江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

*3： H Egawa et al:Am J Transplant 14:102-114, 2014

*4： H Egawa et al:Hepatology 47:143-152, 2008

*5： 高橋公太「腎移植のすべて」256-257, 2009

血圧下降

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}において、Grade 3/4の血圧下降が1例(5.0%)に発現しています。

また、ABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}において、Grade 3/4の血圧下降が1例(2.7%)に発現しています。

このような症状が発現した場合は直ちに本剤の投与を中止して適切な処置を行ってください。

可逆性後白質脳症症候群(RPLS)

ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験^{*1}及びABO血液型不適合肝移植に関する国内使用実態調査^{*2}において発現は認められていません。

【参 考】

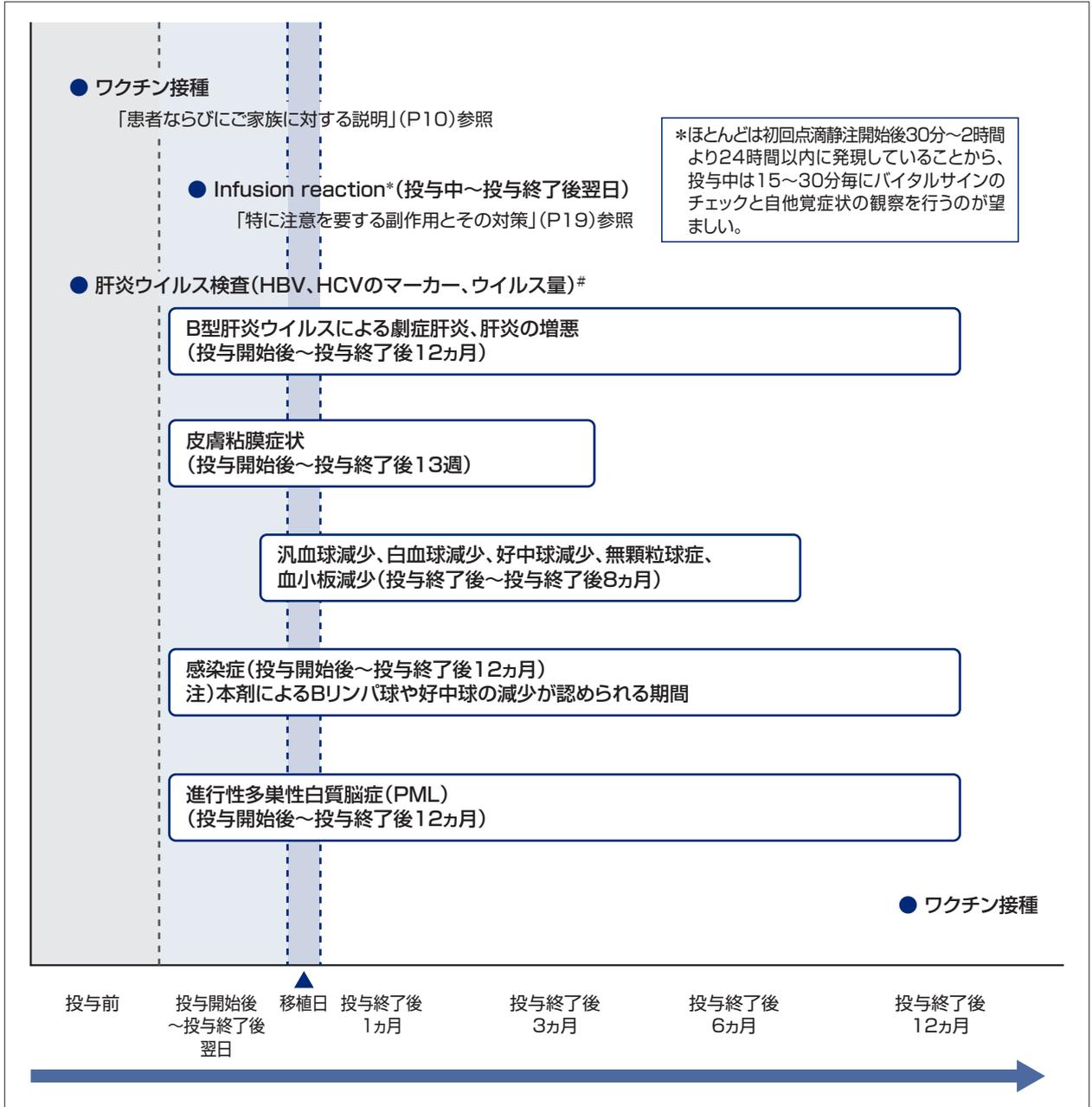
CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を中心とした国内での市販後の使用において、本剤の投与により、可逆性後白質脳症症候群(症状:痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)が発現したとの報告があります。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されています。

患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

観察期間について

検査値の変動に留意し、異常が認められた場合には正常化するまで十分に観察を行ってください。投与開始より6～12ヵ月間はできるかぎり患者の状態を観察してください。

副作用



※各事象の詳細ならびに対処法につきましては「特に注意を要する副作用とその対策」(P18～31)の各項も併せてご参照ください。

※上記事象の多くは発現時期に一定の傾向は認められていません。この期間外であっても、発現に十分注意してください。

投与前ならびに治療期間中の肝炎ウイルス検査につきましては、日本肝臓学会より発出されております「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(2015年5月)に準じてご対応ください(P24参照)。

副作用及び臨床検査値異常の発現状況

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

ABO血液型不適合腎移植に対する国内試験^{*1}の安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)、サイトメガロウイルス血症(15.0%)、尿路感染(15.0%)、悪寒(15.0%)、血圧上昇(15.0%)等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少(85.0%)、免疫グロブリンG減少(85.0%)、白血球減少(60.0%、2,000/ μ L未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%、1,000/ μ L未満の好中球減少25.0%)等であった。

国内臨床試験成績(ABO血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時)承認時までにABO血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。

国内臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)

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

国外臨床試験成績(CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時)

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

ABO血液型不適合腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するリツキシマブの一般臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現例数(n=20)³⁾

●副作用

例数(%)

事象名	本剤投与前 (n=20)	本剤初回投与から 移植前 (n=20)	移植後から 移植12週後まで (n=18)	移植後 12週後以降 (n=18)
感染症および寄生虫症				
サイトメガロウイルス感染	0	0	3(17)	2(11)
サイトメガロウイルス血症	0	0	3(17)	0
尿路感染	0	0	1(6)	2(11)
带状疱疹	0	0	2(11)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	2(11)
毛包炎	0	0	0	1(6)
咽頭炎	0	0	1(6)	0
手足口病	0	0	0	1(6)
咽頭炎	0	0	0	1(6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	0	8(40)	1(6)	0
悪寒	0	3(15)	0	0
倦怠感	0	2(10)	0	0
胃腸障害				
嘔吐	0	2(10)	0	0
十二指腸潰瘍	0	1(5)	0	0
小腸出血	0	1(5)	0	0
大腸潰瘍	0	0	0	1(6)
腹部不快感	0	0	1(6)	0
悪心	0	1(5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	0	0	1(6)	1(6)
口腔咽頭不快感	0	2(10)	0	0
呼吸困難	0	1(5)	0	0
神経系障害				
頭痛	0	1(5)	0	0
感覚鈍麻	0	1(5)	0	0
ジストニー	0	0	1(6)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1(6)	0
心臓障害				
頻脈	0	1(5)	0	0
徐脈	0	1(5)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	1(5)	0	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	1(5)	0	0	0
生殖系および乳房障害				
精巣上体炎	0	0	1(6)	0
免疫系障害				
過敏症	0	1(5)	0	0
血管障害				
ほてり	0	0	1(6)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	0	0	0	1(6)

●臨床検査値異常

例数(%)

事象名	本剤投与前 (n=20)	本剤初回投与から 移植前 (n=20)	移植後から 移植12週後まで (n=18)	移植後 12週後以降 (n=18)
血中免疫グロブリンG減少	0	14(70)	11(61)	3(17)
血中免疫グロブリンM減少	0	15(75)	9(50)	2(11)
血中免疫グロブリンA減少	0	11(55)	3(17)	1(6)
白血球数減少	0	2(10)	4(22)	9(50)
好中球数減少	0	0	3(17)	6(33)
血圧上昇	0	3(15)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1(6)	0
ヘマトクリット減少	0	1(5)	0	0
ヘモグロビン減少	0	1(5)	0	0
赤血球数減少	0	1(5)	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	0	1(6)
赤血球数増加	0	0	0	1(6)
血圧低下	0	1(5)	0	0

【参 考】 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度⁴⁾

副作用

調査症例数	157例
副作用の発現症例数	147例
副作用の発現件数	623件
副作用の発現率	93.6%

副作用の種類	例数(%)	副作用の種類	例数(%)
感染症及び寄生虫症	17 (10.8)	胃腸障害	41 (26.1)
咽頭炎	9 (5.7)	嘔気・悪心	17 (10.8)
带状疱疹	3 (1.9)	嘔吐	13 (8.3)
感冒症状	3 (1.9)	口内乾燥	7 (4.5)
胃腸炎	1 (0.6)	腹痛	5 (3.2)
単純ヘルペス(単純疱疹 [§])	1 (0.6)	下痢	3 (1.9)
細菌感染	1 (0.6)	腹部膨満	2 (1.3)
感染	1 (0.6)	アフタ性口内炎	1 (0.6)
白癬	1 (0.6)	口内炎	1 (0.6)
免疫系障害	1 (0.6)	歯肉炎	1 (0.6)
アナフィラキシー様反応	1 (0.6)	胃もたれ感	1 (0.6)
代謝及び栄養障害	2 (1.3)	胃不快感(胃部不快感 [§])	1 (0.6)
食欲不振	2 (1.3)	直腸しぶり(しぶり腹 [§])	1 (0.6)
神経系障害	41 (26.1)	便秘	1 (0.6)
頭痛	33 (21.0)	脱出痔核	1 (0.6)
頭重感	4 (2.5)	皮膚及び皮下組織障害	61 (38.9)
めまい感(眩暈を含む)	4 (2.5)	そう痒	34 (21.7)
傾眠(眠気を含む)	4 (2.5)	多汗(発汗を含む)	25 (15.9)
しびれ感	3 (1.9)	発疹	22 (14.0)
味覚異常(味覚障害を含む)	2 (1.3)	蕁麻疹	5 (3.2)
異臭感	1 (0.6)	紅斑(発赤を含む)	3 (1.9)
異常感覚	1 (0.6)	皮疹	3 (1.9)
眼障害	1 (0.6)	湿疹	1 (0.6)
結膜充血	1 (0.6)	筋骨格系及び結合組織障害	8 (5.1)
耳及び迷路障害	1 (0.6)	関節痛	4 (2.5)
耳管狭窄	1 (0.6)	背部痛	3 (1.9)
耳鳴	1 (0.6)	肩こり	1 (0.6)
心臓障害	29 (18.5)	筋痛(筋肉痛 [§])	1 (0.6)
頻脈	27 (17.2)	腎及び尿路障害	3 (1.9)
動悸(心悸亢進 [§])	2 (1.3)	血尿	1 (0.6)
不整脈	1 (0.6)	排尿痛	1 (0.6)
血管障害	64 (40.8)	尿路結石	1 (0.6)
ほてり	32 (20.4)	全身障害及び投与局所様態	121 (77.1)
高血圧(血圧上昇を含む)	28 (17.8)	発熱	101 (64.3)
低血圧(血圧低下を含む)	18 (11.5)	悪寒	54 (34.4)
潮紅(顔面潮紅を含む)	6 (3.8)	倦怠感	17 (10.8)
血管拡張	3 (1.9)	疼痛	17 (10.8)
末梢性虚血	1 (0.6)	虚脱感 [§]	15 (9.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	30 (19.1)	浮腫	7 (4.5)
咳 [§] (咳嗽を含む)	9 (5.7)	口渇	5 (3.2)
咽頭異和感	6 (3.8)	胸痛	3 (1.9)
咽頭不快感	4 (2.5)	不快感	2 (1.3)
鼻炎	4 (2.5)	胸部不快感	2 (1.3)
鼻汁	3 (1.9)	無力症(脱力感を含む)	2 (1.3)
咽頭痛	2 (1.3)	疲労	1 (0.6)
鼻閉	2 (1.3)	インフルエンザ様症候群	1 (0.6)
呼吸障害	2 (1.3)	熱感及び冷感	1 (0.6)
咽頭浮腫	1 (0.6)	臨床検査異常	2 (1.3)
咽頭狭窄	1 (0.6)	体重増加	1 (0.6)
急性上気道炎	1 (0.6)	胸部X線異常	1 (0.6)
喘鳴	1 (0.6)		
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)		

臨床検査値異常

調査症例数	157例
臨床検査値異常の発現症例数	124例
臨床検査値異常の発現件数	285件
臨床検査値異常の発現率	79.0%

臨床検査値異常	例数(%)
血液検査値異常	95 (60.5)
白血球減少	75 (47.8)
好中球減少	72 (45.9)
ヘモグロビン減少	18 (11.5)
血小板減少	16 (10.2)
血液生化学的検査値異常	58 (36.9)
AST(GOT)上昇	17 (10.8)
ALT(GPT)上昇	12 (7.6)
AI-P上昇	7 (4.5)
総ビリルビン上昇	5 (3.2)
クレアチニン上昇	2 (1.3)
BUN上昇	7 (4.5)
高Ca血症(n=155) ^{*1}	1 (0.6)
低Ca血症(n=155) ^{*1}	2 (1.3)
低Na血症	3 (1.9)
高血糖(n=134) ^{*2}	5 (3.7)
低血糖(n=134) ^{*2}	2 (1.5)
尿酸値上昇	7 (4.5)
LDH上昇(n=67) ^{*3}	7 (10.4)
CRP上昇(n=67) ^{*3}	14 (20.9)
尿検査値異常	10 (6.4)
尿糖	3 (1.9)
尿潜血	5 (3.2)
尿蛋白	5 (3.2)

*1：2例は測定値なし

*2：23例は測定値なし

*3：低悪性度又ははる胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第II相試験(4回投与)では測定項目に含まれていない

低悪性度又ははる胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象とした臨床第II相試験(4回投与)、並びに中・高悪性度B細胞性リンパ腫を対象とした臨床第II相試験(8回投与)において発現した副作用につき、原則としてMedDRA(ver.6.0)による読替えを行い集計した。

§：「医薬品副作用用語集(1996年)」による副作用名

Infusion reactionの発現傾向について

1 ABO血液型不適合腎移植

副作用

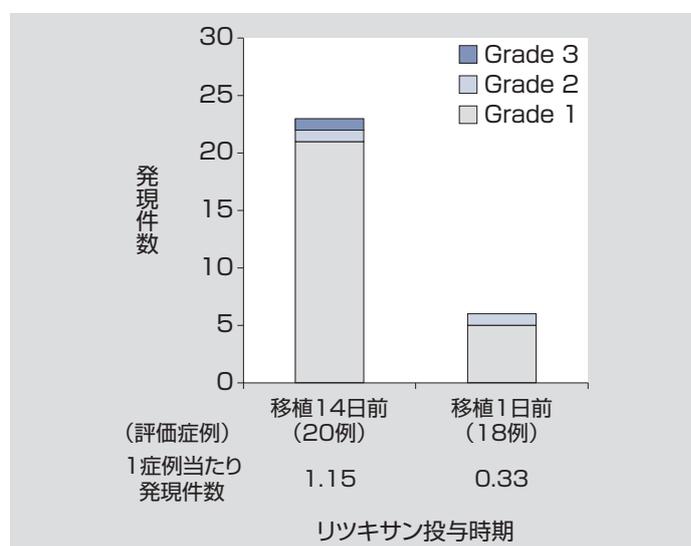
ABO血液型不適合腎移植を対象とした国内一般臨床試験^{*1}において、1回以上本剤の投与を行った20例のうち、13例(65.0%)に29件のinfusion reactionが発現しました。主なinfusion reactionとしては、発熱8例(40.0%)、悪寒3例(15.0%)、血圧上昇3例(15.0%)、倦怠感2例(10.0%)、口腔咽頭不快感2例(10.0%)が認められました。Grade 3のinfusion reactionは血圧上昇が1例認められました。

●投与日別のinfusion reaction発現件数

投与日別のinfusion reaction発現件数は、1回目の投与(移植14日前)において20例中11例(55.0%)に23件発現しました。2回目の投与(移植1日前)では18例中6例(33.3%)に6件認められました。

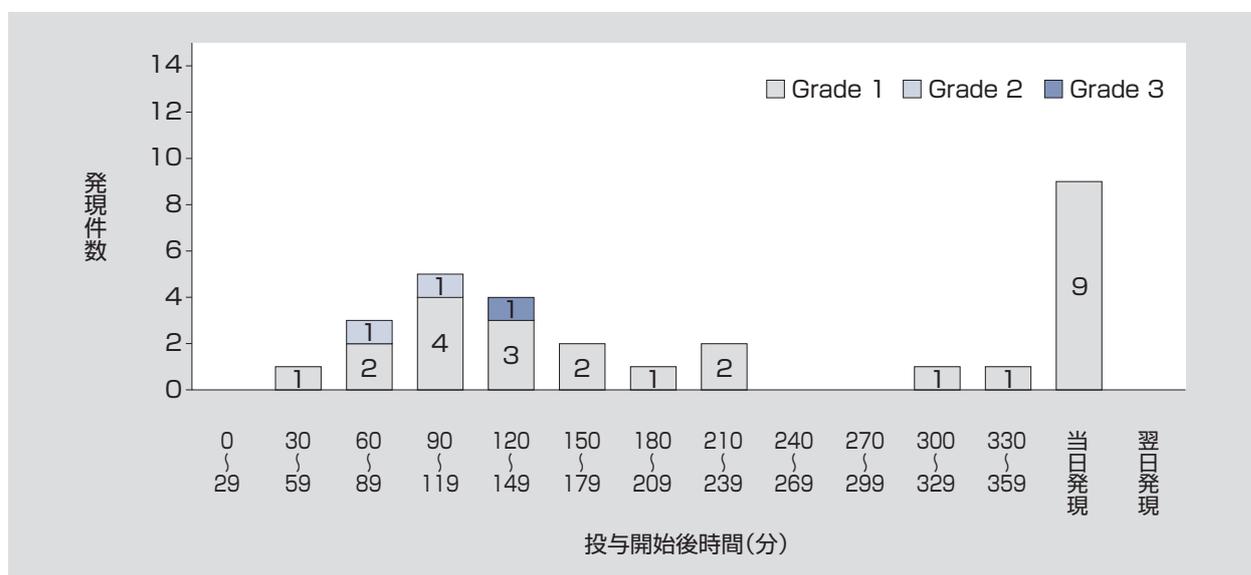
〈発現件数〉

Grade/時期	移植14日前	移植1日前
症例数	20	18
発現例数	23	6
Grade 1	21	5
Grade 2	1	1
Grade 3	1	0
合計	23	6



●投与開始後経過時間別発現件数

Infusion reactionは、本剤投与開始後1時間から2時間59分までの間に48.3%(14/29件)の事象の発現が認められました。



2 ABO血液型不適合肝移植

ABO血液型不適合肝移植を対象とした使用実態調査*2において、ABO血液型不適合肝移植患者37例のうち、9例にinfusion reactionが認められました。主なinfusion reactionは発熱4例(11%)、ほてり3例(8%)、全身倦怠感2例(5%)、悪心、関節痛、そう痒が各1例(3%)認められました。

【まとめ】

本剤におけるinfusion reactionの多くは、注入速度を最初に上げた際に認められています。注入速度を上げた後は特に注意深く観察を行ってください。なお、副作用により投与を中断しその後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速度で再開してください。

*1：ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

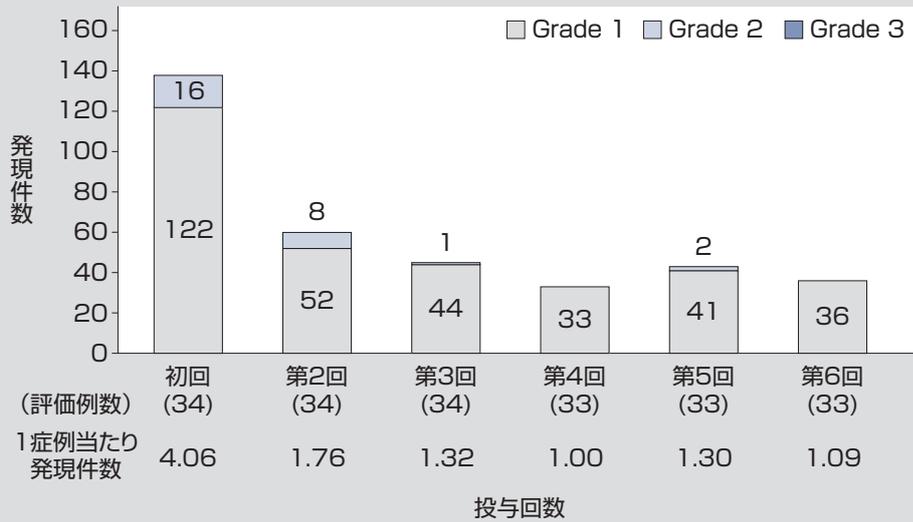
*2：江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

【参 考】

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

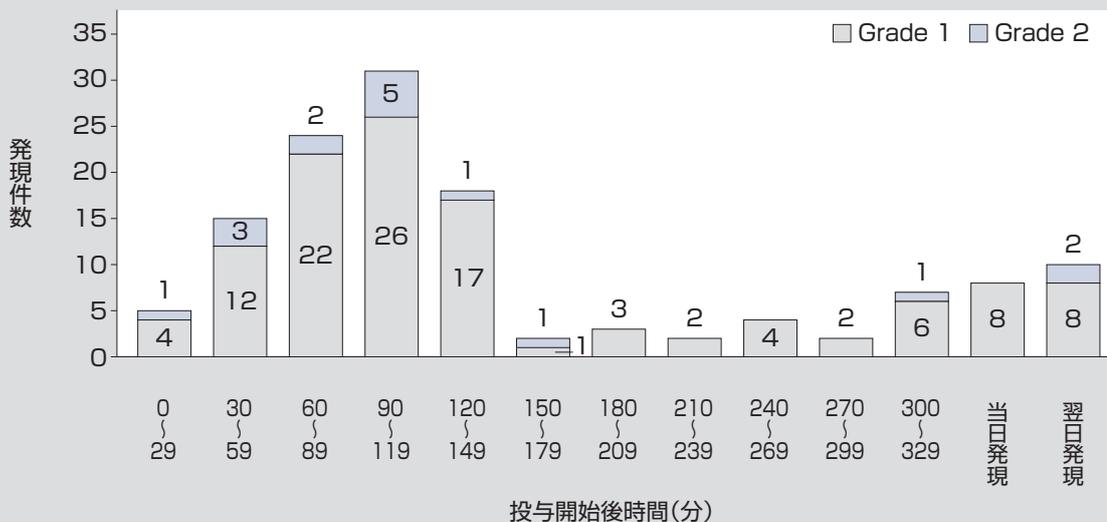
CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として国内で実施した化学療法(CHOP)併用の臨床試験*1においてinfusion reactionは34例全例に合計355件認められました。主な副作用は発熱26例(76%)、悪寒16例(47%)、頭痛14例(41%)、潮紅12例(35%)、そう痒11例(32%)、悪心11例(32%)でした。

● CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床試験*1におけるinfusion reactionの発現件数(投与回別集計)



また、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象として国内で実施した化学療法(CHOP)併用の臨床試験において、初回投与時における投与開始からの経過時間で見ると注入速度を上げた際infusion reactionの発現が多く認められています。特に最初に注入速度を上げた後、30~60分の間はご注意ください。

● CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床試験*1におけるinfusion reactionの発現件数(初回投与時・投与開始後経過時間別集計)



*1：未治療indolent B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたリツキシマブとCHOP療法の併用臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-4)

ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するリツキシマブ (IDEC-C2B8) の一般臨床試験³⁾

3) IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要 (全薬工業株式会社 社内資料) 承認時評価資料

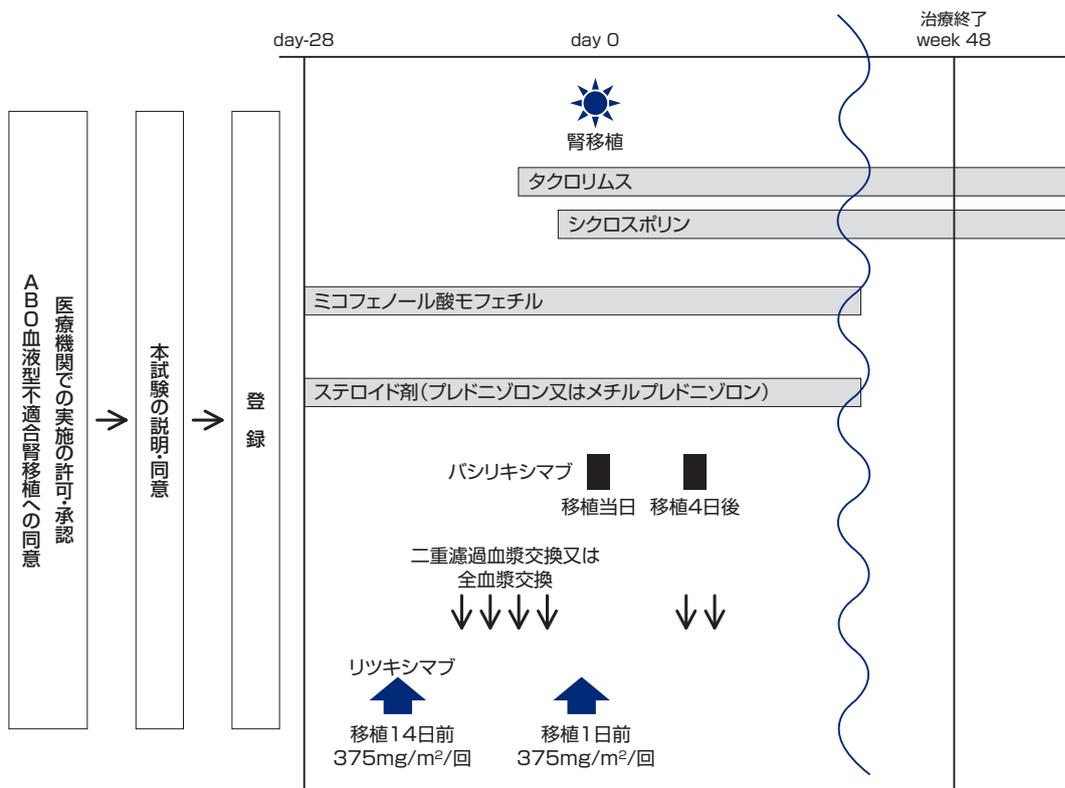
<試験デザイン>

多施設共同一般臨床試験 (オープンラベル、非ランダム化)

<対象患者>

ABO血液型不適合生体腎移植を予定している患者

<試験デザイン>



※本剤の投与方法につきましては「リツキサン注の投与について」(P15～16)をご参照ください。

<主要評価項目>

- (1) 腎移植日(day 0)から起算して移植4週間後(day 28)までの抗血液型抗体(抗A抗B血液型抗体)に起因する抗体関連型拒絶反応の無発現率

<副次的評価項目>

- (1) 腎移植日(day 0)から起算して移植24週間後(day 168)及び移植48週間後(day 336)における腎生着率
 (2) 腎移植日(day 0)から起算して移植24週間後(day 168)及び移植48週間後(day 336)までの拒絶反応無発現率
 (3) 腎移植日(day 0)から起算して移植24週間後(day 168)及び移植48週間後(day 336)における症例の生存率

<結果>

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法(減感作療法)^{*}において、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりでした。

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

●主要評価項目

例数	移植4週間後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率 ^{*1} (95%信頼区間)
17	100% (80.5%, 100%)

per protocol set 解析

●副次的評価項目

例数	移植24週間後及び48週間後の腎生着率 (95%信頼区間)	移植24週間後及び48週間後の生存率 (95%信頼区間)
17	100% (80.5%, 100%)	100% (80.5%, 100%)

per protocol set 解析

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

<安全性>

本一般臨床試験において発現した有害事象を以下に示しました。

●登録日から治験終了までの有害事象の発現例数と発現割合*1 (n=20)

器官別大分類	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
全有害事象	1 (5.0)	5(25.0)	12(60.0)	2(10.0)	20(100)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	4(20.0)	2(10.0)	1 (5.0)	8(40.0)
心臓障害	2(10.0)	0	0	0	2(10.0)
内分泌障害	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
胃腸障害	5(25.0)	11(55.0)	3(15.0)	0	19(95.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11(55.0)	1 (5.0)	0	0	12(60.0)
免疫系障害	0	4(20.0)	1 (5.0)	0	5(25.0)
感染症および寄生虫症	4(20.0)	7(35.0)	5(25.0)	0	16(80.0)
傷害、中毒および処置合併症	5(25.0)	4(20.0)	1 (5.0)	0	10(50.0)
臨床検査	3(15.0)	4(20.0)	1 (5.0)	0	8(40.0)
代謝および栄養障害	4(20.0)	6(30.0)	3(15.0)	0	13(65.0)
筋骨格系および結合組織障害	2(10.0)	0	0	0	2(10.0)
神経系障害	6(30.0)	4(20.0)	0	0	10(50.0)
精神障害	3(15.0)	0	0	0	3(15.0)
腎および尿路障害	2(10.0)	0	0	1 (5.0)	3(15.0)
生殖系および乳房障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	2(10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(25.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	7(35.0)
皮膚および皮下組織障害	3(15.0)	5(25.0)	1 (5.0)	0	9(45.0)
血管障害	1 (5.0)	2(10.0)	2(10.0)	0	5(25.0)

*1：括弧内の数字は発現割合(発現例数/安全性解析対象集団の20例)

◆患者の選定について

Q 腎臓、肝臓以外のABO血液型不適合移植に本剤を用いることは出来ますか？

A 本剤の適応はABO血液型不適合移植のうち、腎移植と肝移植に対してのみとなります。腎臓、肝臓以外の臓器に対するABO血液型不適合移植については本剤は適応外となりますので、他の治療法をご検討ください。

Q ABO血液型不適合移植後に生じた拒絶反応の治療に本剤を用いることは出来ますか？

A 本剤の適応は「ABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制」となっているため、拒絶反応の治療としては投与することができません。

Q 小児に対するABO血液型不適合移植に対して本剤を投与することは可能ですか？

A ABO血液型不適合腎移植・肝移植において、例数が少ないながらも小児に対する安全性を公表した論文も発表されています。小児に対するABO血液型不適合移植については、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮の上、慎重な投与をお願いします。
またABO血液型不適合肝移植を対象とした使用実態調査*1において、本剤を投与した小児症例4例のうち、3例(75%)にinfusion reactionが発現しています。本剤投与にあたってはinfusion reactionにも十分注意してください。
なお、本剤を低出生体重児、新生児、乳児に対して投与した際の安全性は確立していません。

Q 抗ドナー抗体陽性移植(抗A抗B抗体陽性例以外)に本剤を用いることは可能ですか？

A 本剤の適応はABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶の抑制となります。抗ドナー陽性症例(抗A抗B抗体陽性例以外)の移植については本剤の適応外となりますので、他の治療法をご検討ください。

*1：江川裕人ら「移植」vol.50, No.1, 62-77, 2015

*2：ABO血液型不適合生体腎移植時の抗体関連型拒絶反応抑制に関するIDEC-C2B8の一般臨床試験

◆投与方法について

Q 点滴漏れに対する対処法は？

A リツキサン注は、本質的に免疫グロブリン製剤であること、pH6.5±0.3、浸透圧比は約1に調整されていることから、従来の化学療法のような皮膚や皮下組織の障害が生じる可能性は低いと考えられます。もしも発赤・腫脹が発現した場合には、必要に応じて外用剤（抗炎症剤、ステロイド剤等）による一般的な対処をしてください。

◆安全性について

Q 免疫抑制剤との併用治療では、どのような点に注意が必要ですか？

A 免疫抑制剤と併用することにより感染症が発現しやすい状態になるため、感染症の発現等に注意し、十分な対応をとる必要があります。
また、リツキサン注により認められる副作用への対策もより徹底し、予防措置（ステロイド剤の前投与など）をとってください。症状があらわれた場合には投与の中断や中止など、迅速な処置を行ってください。

Q 感染症の発現時期には一定の傾向はみられないとありますが、病原体別による発現時期の違いはありますか？

A ABO血液型不適合腎移植に関する国内一般臨床試験*2において発現した、Grade 3以上の感染症は、移植後18～241日までの間に発現しており、一定の傾向は認められませんでした。
また、病原体別による発現時期の違いも認められませんでした。

Q ABO血液型不適合腎移植の臨床試験において、どのような感染症が発現していますか？

A 本剤の投与ならびにABO血液型不適合腎移植・肝移植を行うにあたり、Bリンパ球の枯渇が生じることより感染防御機構が破綻し、感染症が発現しやすくなると考えられます。
特にサイトメガロウイルス感染については、過去に報告された臨床研究等においても多くの発現が報告されていることから特に注意が必要です。本剤投与後は患者の自他覚症状のチェック、サイトメガロウイルス感染の検査を実施し、兆候が認められた場合には抗ウイルス薬を投与するなど迅速な対応をお願いいたします。

参考文献

- 1) Dervite I et al: N Engl J Med 344: 68-69, 2001
- 2) Maloney DG et al: Blood 90: 2188-2195, 1997
- 3) IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)承認時評価資料
- 4) IDEC-C2B8 国内臨床試験の概要(全薬工業株式会社 社内資料)承認時評価資料

抗CD20モノクローナル抗体

リツキサン[®]

注10mg/mL

販売名	リツキサン注10mg/mL Rituxan Injection		
一般名	リツキシマブ(遺伝子組換え) Rituximab (Genetical Recombination)		
承認番号	21300AMY00273000		
製造販売元	全薬工業株式会社		
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		
貯法	凍結を避け冷所(2~8℃)に保存		
使用期限	瓶ラベル及び外箱に表示の使用期限内に使用すること		
薬価収載	2001年8月	販売開始	2001年9月
効能追加	2016年2月	国際誕生	1997年12月

組成・性状

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

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

効能・効果

- 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
- ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)
- 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
- インジウム(¹¹¹In)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与

*CD : cluster of differentiation

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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もつ医師又は施設により行うこと。
- 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に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
- ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
- 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン¹⁾等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

1)日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013

用法・用量

- <CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。
維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。
<免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合>
通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
<ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合>
通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

<難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に用いる場合>

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

<ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合>

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

<インジウム(¹¹¹In)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリットモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与前投与に用いる場合>

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

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

†<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
- 初回投与時は、最初の30分は50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
- ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及びABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること(ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照)。
- 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。
- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 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。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
- ABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数、投与時期については、下記を目安とする。
・ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。
・ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。
- 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること(【臨床成績】の項参照)。

†警告

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

- B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。
- ゼヴァリン イットリウム（⁹⁰Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（¹¹¹In）静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム（⁹⁰Y）静注用セット及びゼヴァリン インジウム（¹¹¹In）静注用セットの添付文書についても熟読すること。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

使用上の注意

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発生した例が報告されている。〕
 - 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
 - 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
 - 重篤な骨髄機能低下のある患者又はは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者〔好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
 - 降圧剤による治療中の患者〔本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。〕
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - アレルギー素因のある患者
- 重要な基本的注意
 - 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
 - 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。
 - 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。
 - B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHbc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。
 - 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ため、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
 - 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
 - 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。
 - 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文獻（「治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」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^{23）}）を熟読すること。

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「ツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」

3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書「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. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

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

†4. 副作用

†(1) 副作用の概要

1) 国内臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 承認時）

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

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

R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）による寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球減少（95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%）等であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）、倦怠感（17.2%）、口内炎（15.5%）、低体温（10.3%）、感覚鈍麻（10.3%）であった。臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）等であった。

3) 国外臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 承認時）

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

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

R-CHOPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（本剤、フルダラビリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった。維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症は29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった。

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

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）と比較してR-CHOPレジメンで発現率が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった。維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった。

6) 国内臨床試験成績（難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）承認時）

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

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

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

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

承認時までにABO血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。

使用上の注意

(頻度不明は※)

(2) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害(頻度不明[※]):低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等がinfusion reactionの症状としてあらわれることがある(【警告】欄参照)。バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 2) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明[※]):腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 3) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明[※]):B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) 肝機能障害、黄疸(0.1~5%未満):AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 皮膚粘膜症候群(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。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 汎血球減少(頻度不明[※])、白血球減少(5~10%未満)、好中球減少(10%以上)、無顆粒球症(頻度不明[※])、血小板減少(5%未満):重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 感染症(頻度不明[※]):細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明[※]):進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎(頻度不明[※]):間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 心障害(頻度不明[※]):心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 腎障害(頻度不明[※]):透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) 消化管穿孔・閉塞(頻度不明[※]):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を行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。
- 13) 血圧下降(頻度不明[※]):一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明[※]):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か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

†(3) その他の副作用

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

	5%以上又は頻度不明 [※]	5%未満
呼吸器	咽喉頭炎(28.3%),鼻炎(24.2%),口腔咽喉頭不快感(15.7%),咳,呼吸障害	喘鳴,鼻出血
循環器	血圧上昇(17.4%),頻脈(11.6%),潮紅	動悸,血管拡張,末梢性虚血,徐脈
消化器	悪心・嘔吐(22.9%),腹痛(11.6%),口内炎(11.6%),食欲不振,下痢	口内乾燥,便秘,しぶり腹
過敏症	発熱(47.8%),悪寒(21.8%),発疹(20.5%),そう痒(18.8%),ほてり(15.4%),関節痛,蕁麻疹,血清病*	筋肉痛,インフルエンザ様症候群

	5%以上又は頻度不明 [※]	5%未満
全身状態	疼痛(39.9%),倦怠感(24.2%),虚脱感(23.2%),頭痛(21.2%),多汗(11.3%),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(26.6%),フィブリン分解産物[FDP,Dダイマー]増加*	好酸球増多
腎臓	電解質異常	BUN上昇,クレアチニン上昇
肝臓	ALT(GPT)上昇(13.7%),AST(GOT)上昇(13.3%),Al-P上昇	総ビリルビン上昇
その他	CRP上昇(27.1%),LDH上昇(16.7%),総蛋白減少,尿酸値上昇,結膜炎,帯状疱疹,筋縮*	皮脂欠乏性湿疹,投与部位反応(疼痛,腫脹等),アルブミン減少,しゃっくり

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[本剤を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。]
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。]

†7. 小児等への投与

- (1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、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:低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- (2) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患:低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]
- (3) 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合):低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- †(4) ABO血液型不適合腎移植・肝移植:低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

8. 適用上の注意

調製時:(1) 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。(2) 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。(3) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

投与時:(1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。(2) 他剤との混注はしないこと。(3) タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

9. その他の注意

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

十 承認条件

- (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。
- (3) 難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- †(4) ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

包装

リツキサン注10mg/mL:10mL瓶×1,50mL瓶×1

[製造販売元][資料請求先]

全薬工業株式会社

医薬情報部 営業学術課

〒112-8650 東京都文京区大塚5-6-15

TEL 03-3946-1119

FAX 03-3946-1103