

rituximab (genetical recombination) (JAN)
リツキシマブ（遺伝子組換え）
抗CD20モノクローナル抗体・抗悪性腫瘍剤

429

【基本電子添文】 先行品はリツキサン点滴静注2025年3月改訂、後続1はサンド2025年3月改訂、後続2はファイザー2023年9月改訂

【製品】 規制等：[生物] [処方]，[保険通知] 《リツキサン注10mg/mL 2001.06.20承認》
先行品：リツキサン *Rituxan* 点滴静注100・500mg（全薬工業一全薬販売，中外）
後続1：リツキシマブ BS点滴静注100・500mg（サンドー協和キリン）
後続2：リツキシマブ BS点滴静注100・500mg（ファイザー）

【組成】 [注射液]：1バイアル（10mL，50mL），1mL中10mg。pH：（先行品）6.5 ± 0.3，（後続1）6.3～6.7，（後続2）5.3～6.3 浸透圧比：（先行品・後続1）約1，浸透圧：（後続2）237～372mOsm/kg
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

【効能・効果】 [先行品]：①CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 ②CD20陽性の慢性リンパ性白血病 ③免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ④多発血管炎性肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎 ⑤既存治療で効果不十分なループス腎炎 ⑥次のネフローゼ症候群 ⑦頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群 ⑧難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型，ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合） ⑨慢性特発性血小板減少性紫斑病 ⑩後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ⑪全身性強皮症 ⑫難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ⑬視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ⑭次の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制：腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植，小腸移植 ⑮次の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療：腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植，小腸移植 ⑯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。効能関連注意 ①B細胞性非ホジキンリンパ腫，慢性リンパ性白血病，免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ②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 ③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 ④多発血管炎性肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎：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投与を考慮する ⑤既存治療で効果不十分なループス腎炎：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。また，診療ガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に使用する ⑥ネフローゼ症候群 ⑦小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限る（臨床成績④a⑥c参照） ⑧診療ガイドライ

ン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に使用する。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 ⑨慢性特発性血小板減少性紫斑病：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。また，診療ガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に使用する ⑩後天性血栓性血小板減少性紫斑病：再発又は難治の場合にのみ使用を考慮する。また，診療ガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に使用する ⑪全身性強皮症 ⑫臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，診療ガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に使用する ⑬皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため，これらの患者に投与する場合には，リスクとベネフィットを十分考慮する ⑭難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡：経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮する。また，臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，本剤が適切と判断される患者に使用する ⑮視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防 ⑯本剤は，視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用する。※：「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にする ⑰本剤は，抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与する ⑱臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療：臨床成績の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，診療ガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に使用する [後続1・後続2]：①CD20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多発血管炎性肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎 ④既存治療で効果不十分なループス腎炎 ⑤〔後続1〕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抵抗性を示す場合） ⑥慢性特発性血小板減少性紫斑病 ⑦後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ⑧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。効能関連注意 ①B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 ②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 ③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 ④多発血管炎性肉芽腫症，顕微鏡的多発血管炎：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投与を考慮する ⑤既存治療で効果不十分なループス腎炎：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投与を考慮する。また，診療ガイドライン等の最新の情報を参考に，本剤が適切と判断される患者に使用する ⑥〔後続1〕難治性のネフローゼ症候群 ⑦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（臨床成績④a参照） ⑧診

療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤が適切と判断される患者に使用する。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 ⑤慢性特発性血小板減少性紫斑病：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。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤が適切と判断される患者に使用する

【用法・用量】 リツキシマブ（遺伝子組換え）として ①B細胞性非ホジキンリンパ腫：成人には、1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注。最大投与回数は8回。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。維持療法に用いる場合は、成人には、1回量375mg/m²を点滴静注。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回 ②〔先行品〕慢性リンパ性白血病：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、成人には、初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注。最大投与回数は6回 ③免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患：1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注。最大投与回数は8回 ④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、〔先行品は次も含む〕全身性強皮症、〔後続2は次も含む〕慢性特発性血小板減少性紫斑病：成人には、1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注 ⑤既存治療で効果不十分なループス腎炎、〔先行品・後続1は次も含む〕慢性特発性血小板減少性紫斑病：1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注 ⑥ネフローゼ症候群 ⑦〔先行品〕頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群：1回量375mg/m²を1週間間隔で2回点滴静注。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまで ⑧〔先行品・後続1〕難治性のネフローゼ症候群〔頻回再発型、ステロイド依存性（〔先行品〕あるいはステロイド抵抗性）を示す場合〕：1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまで ⑨〔先行品〕難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡：成人には、1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注 ⑩〔先行品〕視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防：成人には、1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注 ⑪〔先行品〕臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療：1回量375mg/m²を点滴静注。ただし、患者の状態により適宜減量 ⑫イブリットモマブ チウキセタンの前投与：成人には、250mg/m²を1回点滴静注 ⑬効能共通：用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で1～4mg/mLに希釈調製し使用する

用法関連注意 ①効能共通 ②本剤投与時に頻発して現れるinfusion reactionを軽減させるために、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。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する（警告②、用法関連注意③④、重大な副作用④参照） ③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り、注入速度を上げる際は特に注意する。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中止し、適切な処置を行う。また、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開始する（警告②、重大な副作用④参照） ④注入速度は次のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速する

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	次のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択できる ・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%、その後60分で80%）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 ・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 ・イブリットモマブ チウキセタンの前投与〔後続1〕 ・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合）〔先行品〕 ・ネフローゼ症候群 ・慢性リンパ性白血病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡	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
〔後続1〕 ・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合） （臨床成績④⑤参照）	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
	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/時まで上げて開始できる
〔先行品〕 ・視神経脊髄炎スペクト	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態

ラム障害の再発予防		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、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与する
〔先行品〕 ・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	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
	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/時まで上げて開始できる

②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、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、〔後続1は次も含む〕難治性のネフローゼ症候群、〔先行品は次も含む〕ネフローゼ症候群、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡：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、再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討する ③B細胞性非ホジキンリンパ腫 ④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（臨床成績①⑤参照） ⑤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 ⑥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（臨床成績①⑥参照） ⑦本剤投与時に頻発して現れる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（警告②、用法関連注意①④、重大な副作用③参照） ⑧既存治療で効果不十分なループス腎炎：原則として副腎皮質ステロイド剤を併用する ⑨〔先行品〕ネフローゼ症候群：難治性のステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤（パルス療法）を併用する。更に、免疫抑制剤を併用することが望ましい（臨床成績④⑨参照） ⑩〔先行品〕視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防 ⑪本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守する ⑫本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討する ⑬〔先行品〕臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制：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

る。投与時期については、次を目安とする ⑭腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する ⑮肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、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、更に1回追加投与する ⑯〔先行品〕臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療：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。投与回数については、次を目安とする。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、更に1回追加投与する

【警告】 ①投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例のみに行う。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、同意を得てから開始する ②投与開始後30分～2時間より現れるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用が現れるおそれがある。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。特に次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（用法関連注意①③④⑤、重要な基本的注意①④、特定背景関連注意①④⑤、重大な副作用⑥参照） ③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 ④脾腫を伴う患者 ⑤心機能、肺機能障害を有する患者 ⑥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）が現れ、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。また、再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用が現れるおそれがある（重要な基本的注意①⑥、重大な副作用⑥参照） ⑦B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、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①⑦、特定背景関連注意①⑦⑧、重大な副作用⑦参照） ⑧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現れ、死亡に至った例が報告されている（重大な副作用⑧参照） ⑨〔先行品〕間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている（禁忌②、特定背景関連注意①⑧⑨、重大な副作用①参照）

【禁忌】 ①効能共通：本剤の成分又はマウス蛋白質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者 ②〔先行品〕全身性強皮症：重度の間質性肺炎を有する患者〔症状が悪化するおそれがある〕（警告⑥参照）

【重要な基本的注意】①効能共通 ④Infusion reactionが現れることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察する（警告②、重大な副作用④参照）⑥腫瘍崩壊症候群が現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（警告③、重大な副作用⑥参照）⑦本剤により、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現れることがある。投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与前に適切な処置を行う（警告④、特定背景関連注意①③⑦、重大な副作用⑦参照）⑧肝機能障害、黄疸が現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（重大な副作用⑧参照）⑨血球減少が現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（特定背景関連注意①③⑧、重大な副作用⑨参照）⑩治療中より末梢血リンパ球の減少が現れ、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（特定背景関連注意①③⑩、重大な副作用⑩参照）⑪消化管穿孔・閉塞が現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（重大な副作用⑪参照）⑫〔先行品〕現在までに、本剤により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与する。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 ⑬慢性特発性血小板減少性紫斑病：本剤により血小板数の過剰増加が現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中止するなど適切な処置を行う（その他の注意②参照）⑭免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患：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）を熟読する 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②効能共通 ⑦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。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⑦参照）⑧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現れ、肺機能を悪化させるおそれがある（警告②、重大な副作用⑧参照）⑨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。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現れることがある。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（警告④、重要な基本的注意①③、重大な副作用③参照）⑩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（重要な基本的注意①⑩、重大な副作用⑩参照）⑪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（重要な基本的注意①③、重大な副作用⑪参照）⑫薬物過敏症の既往歴のある患者 ⑬アレルギー素因のある患者 ⑭B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、〔先行品は次を含む〕慢性リンパ性白血病 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。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 ⑮〔先行品〕全身性強皮症 ⑯軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者：間質性肺炎の増悪が現れることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察する（警告⑥参照）⑰全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者：臨床試験では除外されている（効能関連注意⑦③、臨床成績⑤参照）⑱生殖能を有する者：〔先行品・後続1〕妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後12ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意③参照）⑲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。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（〔先行品・後続1〕特定背景関連注意②参照）⑳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。本剤は母乳中に移行することが報告されている ㉑小児等 ㉒B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、〔先行品は次を含む〕慢性リンパ性白血病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、〔後続2は次を含む〕慢性特発性血小板減少性紫斑病：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉓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、〔先行品・後続1は次を含む〕慢性特発性血小板減少性紫斑病、〔先行品は次を含む〕ネフローゼ症候群、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療：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 ㉔〔後続1〕難治性のネフローゼ症候群：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 ㉕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。一般に高齢者では生理機能が低下している

【相互作用】併用注意

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

過敏症	発熱 (29.8%), 痒疹 (14.0%), 発疹 (13.6%), 悪寒 (12.6%), ほてり	蕁麻疹, 関節痛, 筋肉痛, インフルエンザ様症候群	血清病
全身状態	疼痛 (24.7%), 倦怠感 (15.2%), 虚脱感 (14.6%), 頭痛 (13.2%), 多汗, 浮腫	胸痛, 体重増加, 無力症	
精神神経系		異常感覚, しびれ感, 眩暈, 不眠症	
血液・凝固	貧血 (17.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物 [FDP, Dダイマー] 増加, 血小板増加
腎臓		電解質異常, BUN上昇, クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇, AST上昇	総ビリルビン上昇, Al-P上昇	
その他	CRP上昇 (13.7%), LDH上昇	帯状疱疹, 結膜炎, 総蛋白減少, 尿酸値上昇, 脂質欠乏性湿疹, 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	

⑥〔後続1〕

	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%), 痒疹 (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	
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, 脂質欠乏性湿疹, 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	

⑦〔後続2〕

	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	咽喉頭炎 (28.9%), 鼻炎 (18.6%), 口腔咽頭不快感 (11.9%), 咳	呼吸障害, 喘鳴, 鼻出血	
循環器	血圧上昇 (13.6%), 頻脈, 潮紅	動悸, 血管拡張, 徐脈, 末梢性虚血	
消化器	悪心・嘔吐 (17.7%), 口内炎, 腹痛, 食欲不振, 下痢	口内乾燥, 便秘, しぶり腹	
過敏症	発熱 (35.3%), 痒疹 (15.8%), 悪寒 (15.5%), 発疹 (15.5%), ほてり (11.2%)	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 (29.6%), 倦怠感 (18.1%), 虚脱感 (17.4%), 頭痛 (15.8%), 多汗, 浮腫	胸痛, 体重増加, 無力症	
精神神経系	異常感覚	しびれ感, 眩暈, 不眠症	
血液・凝固	貧血 (20.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物 [FDP, Dダイマー] 増加, 血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇, クレアチニン上昇	
肝臓	ALT上昇, AST上昇	Al-P上昇, 総ビリルビン上昇	
その他	CRP上昇 (17.6%), LDH上昇 (10.6%)	総蛋白減少, 帯状疱疹, 結膜炎, 尿酸値上昇, 脂質欠乏性湿疹, 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	

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 a)ア〔先行品・後続1〕蛋白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 ④〔後続2〕外観上の異常を認めた場合には使用しない ⑥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 ⑦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 ⑧希釈後の液は速やかに使用する。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 ⑨薬剤投与時の注意：他剤との混注はしない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①効能共通：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次のとおりであった a)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 ⑤CD20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） ⑦〔先行品〕CD20陽性の慢性リンパ性白血

病患者における成績：国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった

④⑦〔先行品〕ネフローゼ症候群患者における成績：国内臨床試験において測定された79例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は21例に検出された ④〔後続1〕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 ⑤

〔先行品〕全身性強皮症患者における成績：国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された ⑥〔先行品〕難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績：国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された ⑧

〔先行品〕視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績：国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された ⑨〔先行品〕ABO血液型不適合腎移植患者における成績：国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった

⑩〔先行品〕腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績：国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった ②慢性特発性血小板減少性紫斑病：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（重要な基本的注意②参照）

【取扱い上の注意】①外箱開封後は遮光して保存する ②〔後続1〕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 【保存等】凍結を避け2～8℃に保存。有効期間：〔先行品・後続1〕36ヵ月、〔後続2〕24ヵ月 【承認条件】①〔先行品・後続2〕医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②〔後続2〕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

〔先行品による〕：【薬物動態】①血中濃度 ②B細胞性非ホジキンリンパ腫：国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に本剤375mg/m²を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン）との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施時の薬物動態パラメーターは次表のとおり

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	平均滞留時間 (hr)	AUC (μg・hr/mL)
375×4週 (8例)	194.3 ± 58.3	387.8 ± 188.7	517 ± 248	118,237 ± 53,412
375×8週 (15例)	445.2 ± 103.0	393.6 ± 185.2	568 ± 267	502,147 ± 174,273
375×20回 (12例)	367.0 ± 78.9	344 ± 349	496 ± 504	3,370,000 ± 714,000
375×6回 (13例)	294.0 ± 41.4	270 ± 46.1	389 ± 66.6	548,000 ± 93,900
375×8回 (8例)	329.0 ± 46.4	282 ± 64.1	407 ± 92.5	753,000 ± 119,000

③慢性リンパ性白血病：国内の臨床試験で、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者5例に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤

500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与時の薬物動態パラメーターは、C_{max} 351 ± 36.3 μg/mL、T_{1/2} 242 ± 237時間、平均滞留時間349 ± 342時間、AUC 804,000 ± 155,000 μg・hr/mL ③ネフローゼ症候群 ⑦国内の臨床試験で、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症したネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者17例に、375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で2回投与時の薬物動態パラメーターは、C_{max} 375 ± 45.0 μg/mL、T_{1/2} 154 ± 64.1時間、平均滞留時間223 ± 92.5時間、AUC 216,000 ± 49,300 μg・hr/mL ④国内の臨床試験で、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者22例に、375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与時の薬物動態パラメーターは、C_{max} 421 ± 84.7 μg/mL、T_{1/2} 234 ± 86.7時間、平均滞留時間337 ± 125時間、AUC 366,000 ± 110,000 μg・hr/mL ⑤国内の臨床試験で、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者6例に、375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与時の薬物動態パラメーターは、C_{max} 300 ± 58.3 μg/mL、T_{1/2} 78.8 ± 58.5時間、平均滞留時間114 ± 84.3時間、AUC 171,000 ± 85,100 μg・hr/mL ④全身性強皮症：国内の患者28例に、375mg/m²を週1回4週投与時の薬物動態パラメーターは、C_{max} 485 ± 268 μg/mL、T_{1/2}（26例）515 ± 140時間、平均滞留時間789 ± 284時間、AUC 338,000 ± 117,000 μg・hr/mL ⑥難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡：国内の臨床試験で、患者19例に、1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与時の薬物動態パラメーターは、C_{max} 433 ± 79.5 μg/mL、T_{1/2}（11例）535 ± 255時間、平均滞留時間566 ± 310時間、AUC 283,000 ± 90,200 μg・hr/mL ⑥腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 ⑦国内のABO血液型不適合腎移植患者15例に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与時の薬物動態パラメーターは、C_{max} 192.0 ± 49.6 μg/mL、T_{1/2} 172 ± 112時間、平均滞留時間248 ± 161時間、AUC 178,000 ± 38,500 μg・hr/mL ④国内の臨床試験において、DSA陽性・抗HLA抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制として375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に2回投与時及び375mg/m²を移植術の14日前に1回投与時の薬物動態パラメーターは次のとおり

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	平均滞留時間 (hr)	AUC (μg・hr/mL)
375×2回 (14例)	289.0 ± 54.7	79.5 ± 42.9*	115 ± 61.8*	179,000 ± 32,500
375×1回 (6例)	251.0 ± 54.8	94.3 ± 27.4	136 ± 39.3	62,500 ± 12,500

*：12例

②分布：B細胞性非ホジキンリンパ腫 腫瘍への移行：海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、100、250、500mg/m²*を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した結果、採取した7症例中6症例で腫瘍組織へ移行、結合割合は30～100%。半減期の極めて短かった1例（T_{1/2}：21.2時間）では、腫瘍組織中への移行を認めなかった（外国人

データ)。※：承認用量は375mg/m² 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①B細胞性非ホジキンリンパ腫 ②単剤治療 ③国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-2試験)：低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与 (1)(a)有効性及び安全性は次表のとおり

組織型	適格症例 (完全寛解, 部分寛解)	奏効率※1 [95%信頼区間]	PFS※2中央値 [95%信頼区間]
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61 (14, 23)	61% [47%, 73%]	245日 [189日, 337日]
マントル細胞リンパ腫	13 (0, 6)	46% [19%, 75%]	111日 [50日, 146日]

protocol compatible解析。※1：部分寛解以上。※2：progression-free survival (無増悪生存期間)
(b)安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱 (66.7%), 悪寒 (37.8%), 血圧上昇 (28.9%), 痒疹 (27.8%), 頻脈 (25.6%), 頭痛 (23.3%), 発疹 (21.1%), ほてり (17.8%) で、主な血液障害 (90例) は次表のとおり

副作用名	発現頻度	最低値 (/ μ L)	最低値までの期間	回復までの期間
白血球減少	55.6% (2,000/ μ L未満: 15.6%)	2,510 (900~3,900)	12.5日 (1~266日)	13日 (3~125日)
好中球減少	55.6% (1,000/ μ L未満: 20.0%)	1,370 (250~1,980)	29.5日 (1~266日)	14日 (3~154日)
血小板減少	15.6% (5万/ μ L未満: 3.3%)	6.75万 (2万~9.9万)	2日 (0~201日)	5.5日 (2~42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95※ (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

中央値 (範囲)。※：ヘモグロビン減少での単位はg/dL
(2)(a)本剤が再投与された症例 (低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫) の有効性及び安全性は次のとおり。奏効率 [95%信頼区間] (部分寛解以上)：38% [14%, 68%] (完全寛解0/13, 部分寛解5/13), PFS中央値 [95%信頼区間]：152日 [124日, 230日] (b)再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱 (50.0%), 痒疹 (43.8%), 血圧上昇 (37.5%), 発疹 (25.0%), 悪寒 (12.5%), 頻脈 (12.5%)。主な臨床検査値異常は白血球減少 (68.8%, 2,000/ μ L未満の白血球減少6.3%), 好中球減少 (68.8%, 1,000/ μ L未満の好中球減少6.3%) ④国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-3試験)：中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与 (1)(a)有効性及び安全性は次のとおり (マントル細胞リンパ腫5例を含む)。奏効率 [95%信頼区間] (部分寛解以上)：37% [24%, 51%] (完全寛解7/57, 部分寛解14/57), PFS中央値 [95%信頼区間]：54日 [35日, 111日] (b)安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱 (61.2%), 悪寒 (29.9%), ほてり (23.9%), 倦怠感 (20.9%), 頭痛 (17.9%), 疼痛 (16.4%), 発汗 (14.9%), 痒疹 (13.4%) で、主な血液障害 (67例) は次表のとおり

副作用名	発現頻度	発現までの期間	回復までの期間
白血球減少	37.3% (2,000/ μ L未満: 7.5%)	35日 (2~148日)	6日 (1~77日)

好中球減少	32.8% (1,000/ μ L未満: 16.4%)	39日 (2~148日)	5日 (1~35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31~35日)	7日 (7~7日)

中央値 (範囲)
(2)(a)再投与と症例 (適格症例) 2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日 (b)再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例, 倦怠感1例, 頭痛1例, 疼痛1例, 発赤1例。臨床検査値異常は白血球減少 (2例, 2,000/ μ L未満の白血球減少2例), 好中球減少 (2例, 1,000/ μ L未満の好中球減少2例) ⑥他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法 ⑦国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-6試験)：未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン (本剤, シクロホスファミド水和物, ドキソビシン塩酸塩, ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用) による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法 (375mg/m²を8週間隔で最大12回投与) を実施。全解析対象集団は本試験に登録された62例 (用法関連注意③a③c参照)
(1)寛解導入療法終了時の全解析対象集団での奏効率 [95%信頼区間] は95.2% [86.5%, 99.0%]。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団での4年PFS率 [95%信頼区間] は69.8% [55.9%, 80.0%] (2)R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症 (48.4%), 悪心 (46.8%), 倦怠感 (43.5%), 食欲減退 (40.3%), 口内炎 (37.1%), 味覚異常 (35.5%), 発熱 (32.3%), 口腔咽頭不快感 (27.4%), 嘔吐 (25.8%)。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 (100%, 2,000/ μ L未満の白血球減少82.3%), 好中球数減少 (95.2%, 1,000/ μ L未満の好中球減少90.3%)。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%)。主な臨床検査値異常は、白血球減少 (63.8%, 2,000/ μ L未満の白血球減少5.2%), 好中球減少 (58.6%, 1,000/ μ L未満の好中球減少17.2%) ④国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-L7試験)：未治療の非ホジキンリンパ腫患者 (ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫) に、R-CHOPレジメン (本剤, シクロホスファミド水和物, ドキソビシン塩酸塩, ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用) による寛解導入療法を実施。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction (NCI-CTCAEによる) 及び臨床的に重篤な心疾患 (Grade 3又は4の高血圧, 心筋梗塞, 急性冠動脈症候群又は心室性不整脈, 及びNYHA分類グレードⅡ以上) が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ Lを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製 (希釈濃度は1~4mg/mL) して90分間で投与。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った (1)主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0% (0/30例)。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率 [95%信頼区間] は、それぞれ100% [63.1%, 100%] (8/8例), 91.7% [73.0%, 99.0%] (22/24例) (2)安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧 (15.6%), 痒疹症 (15.6%)。主な臨床検査値異常は、好中球数減少 (78.1%, 1,000/ μ L未満の好中球減少78.1%), 白血球数減少 (68.8%, 2,000/ μ L未満の白血球減少68.8%), 発熱性

好中球減少症（15.6%）⑦海外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）：未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン〔本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用〕、R-CVPレジメン〔本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用〕又はR-FCMレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与、505例）又は無治療観察（513例）を実施。全解析対象集団は1,193例（用法関連注意③a④参照）（1）881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率〔95%信頼区間〕は、それぞれ92.8%〔90.9%, 94.5%〕, 84.7%〔79.8%, 88.8%〕, 75.0%〔59.7%, 86.8%〕。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果（2009年1月14日データカットオフ）は次表のとおり

	中央値 [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼 区間] p値 (log-rank検定)
維持療法群	NE [NE, NE]	0.50 [0.39, 0.64]
無治療観察群	NE [34.5ヵ月, NE]	p<0.0001

intent to treat解析。NE (not estimable)：評価不能
Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、At risk数は期間別（維持療法群、無治療観察群の順）に、0日（505, 513）、91日（490, 498）、182日（472, 469）、273日（460, 446）、364日（443, 411）、455日（412, 371）、546日（336, 289）、637日（312, 261）、728日（230, 195）、819日（164, 125）、910日（103, 82）、1,001日（58, 41）、1,092日（18, 15）、1,183日（0, 7）、1,274日（0, 0）（2）R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）。維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）⑤海外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）：再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン〔シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用〕又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施。全解析対象集団は465例（用法関連注意③a④参照）（1）231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率〔95%信頼区間〕は、それぞれ74.0%〔67.9%, 79.6%〕, 87.2%〔82.2%, 91.2%〕。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003, カイ二乗検定）（2）R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用

は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）。維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）⑥海外臨床第Ⅲ相試験（RATE試験）：未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン〔本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用〕又はR-CVPレジメン〔本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用〕による寛解導入療法を実施。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤（希釈濃度は1~4mg/mL）を90分間で投与。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った（1）主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率〔95%信頼区間〕は、1.1%〔0.3%, 2.8%〕（4/363例）（2）安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労（12.0%）、悪心（9.9%）、悪寒（6.6%）、瘡瘍症（5.4%）②慢性リンパ性白血病：他の抗悪性腫瘍剤との併用療法③国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-CL1試験）：未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施。全解析対象集団は本試験に登録された7例⑦治験期間中の全奏効率〔95%信頼区間〕は71.4%〔29.0%, 96.3%〕④安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心（28.6%）、発熱（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、低血圧（28.6%）、低酸素症（28.6%）、斑状丘疹状皮疹（28.6%）。臨床検査値異常は白血球数減少（85.7%、2,000/μL未満の白血球数減少85.7%）、好中球数減少（85.7%、1,000/μL未満の好中球数減少85.7%）、血小板数減少（85.7%）、ヘモグロビン減少（71.4%）、赤血球数減少（42.9%）等⑥海外臨床第Ⅲ相試験（CLL8試験）：未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、407例）又はFCRレジメン（本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、403例）を実施。全解析対象集団は810例⑦主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果（2007年7月4日データカットオフ）は次表のとおり

	中央値 [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼 区間] p値 (log-rank検定) ※
FCレジメン群	981日 [835日, 1,069日]	0.56 [0.43, 0.72]
FCRレジメン群	1,212日 [1,098日, NE]	p<0.0001

intent to treat解析。NE (not estimable)：評価不能。※：有意水準両側0.016
Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、At risk数は期間別（FCレジメン群、FCRレジメン群の順）に、1日（384, 393）、92日（371, 385）、183日（349, 377）、274日（331, 362）、365日

(311, 339), 456日 (244, 300), 547日 (182, 237), 638日 (134, 184), 729日 (100, 135), 820日 (76, 101), 911日 (53, 79), 1,002日 (37, 60), 1,093日 (24, 40), 1,184日 (14, 24), 1,275日 (7, 8), 1,366日 (0, 1), 1,457日 (0, 0) ④安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群 (402例) の70.9%に認められた。FCレジメン群 (398例) と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症 (30.3%), 白血球減少症 (23.1%), 発熱性好中球減少症 (9.0%) ⑤海外臨床第Ⅲ相試験 (REACH試験) : 再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン (フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物, 276例) 又はFCRレジメン (本剤, フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物, 276例) を実施。全解析対象集団は552例 ⑦主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果 (2008年7月23日データカットオフ) は次表のとおり

	中央値 [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間] p値 (log-rank検定) ※
FCレジメン群	627日 [550日, 731日]	0.65 [0.51, 0.82]
FCRレジメン群	932日 [792日, 1,161日]	p<0.0002

intent to treat解析。※：有意水準両側0.045

Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、At risk数は期間別 (FCレジメン群、FCRレジメン群の順) に、0日 (276, 276), 91日 (241, 259), 182日 (228, 246), 273日 (208, 228), 364日 (182, 207), 455日 (162, 181), 546日 (119, 157), 637日 (93, 133), 728日 (77, 119), 819日 (60, 102), 910日 (50, 87), 1,001日 (37, 72), 1,092日 (31, 56), 1,183日 (26, 45), 1,274日 (20, 32), 1,365 (10, 22), 1,456 (4, 12), 1,547 (3, 9), 1,638 (0, 3), 1,729 (0, 0) ④安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群 (274例) の95.6%に認められた。FCレジメン群 (272例) と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心 (38.7%), 発熱 (20.1%), 悪寒 (15.0%), 下痢 (9.9%), 便秘 (9.9%), 低血圧 (7.3%), 食欲減退 (7.3%), 瘙癢症 (5.8%), 蕁麻疹 (4.4%) ⑤多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 海外臨床第Ⅲ相試験：多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、大量副腎皮質ホルモン剤※1と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法 (本剤群) と、大量副腎皮質ホルモン剤※1とシクロホスファミド水和物の併用療法 (シクロホスファミド群) との非劣性第Ⅲ相試験での有効性は次のとおり。完全寛解率※2 [95%信頼区間] : 本剤群 (99例) 64% [54%, 73%], シクロホスファミド群 (98例) 53% [43%, 63%], 2群間の有効率の差 (本剤群-シクロホスファミド群) 11%※3 [-3%, 24%]。

※1：静注メチルプレドニゾロン (1,000mg/body/日) を1~3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン (1mg/kg/日, 国内未承認) を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定。※2：治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、更に併用する経口プレドニゾン (国内未承認) を中止できた場合と定義。※3：下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており (-3%>-20%), 非劣性が示された ④ネフローゼ症候群：国内臨床第Ⅲ相試験 ⑤18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性に至っていないネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) の

患者に、本剤375mg/m² (最大量500mg/回) (本剤群, 18例) 又はプラセボ (プラセボ群, 22例) を1週間間隔で2回投与 (効能関連注意④⑤参照) ⑦二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性 (中間解析時 ; full analysis set解析) は次表のとおり

	無再発期間 の中央値 [95%信頼区間]	再発のハザード比※1 [95%信頼区間] p値※2 (有意水準両側 0.05)
本剤群	285.0日 [173.0日, 評価 不能]	0.266 [0.120, 0.592] p=0.0006
プラセボ群	80.5日 [66.0日, 100.0 日]	

※1：ネフローゼ症候群の型 (頻回再発型, ステロイド依存性) を共変量とするCox比例ハザードモデルに基づき算出。※2：ネフローゼ症候群の型 (頻回再発型, ステロイド依存性) を層別因子とする層別Log-Rank検定

Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、At risk数は日数別 (本剤群、プラセボ群の順) に、0日 (18, 22), 50日 (18, 19), 100日 (15, 7), 150日 (15, 3), 200日 (12, 3), 250日 (10, 2), 300日 (9, 2), 350日 (8, 2), 400日 (0, 0) ④安全性評価症例37例中、副作用は89.2%に認められ、主な副作用は、咳嗽 (18.9%), 口腔咽頭不快感 (16.2%), 蕁麻疹 (13.5%) で、臨床検査値異常は、好中球数減少 (8.1%), 好酸球数増加 (8.1%)。また、infusion reactionは67.6%に認められた ⑤18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) の患者に、本剤1回量375mg/m² (最大量500mg/回) (本剤群) 又はプラセボ (プラセボ群) 各21例を1週間間隔で4回投与※1 (効能関連注意④⑤参照)。※1：本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与。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 ⑦二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性 (中間解析時 ; full analysis set解析) は次表のとおり

	無再発期間※2 の中央値 [95%信頼区間]	再発のハザード比※3 [95%信頼区間] p値※4 (有意水準片側 0.0025)
本剤群	234日 [170日, 358日]	0.1917 [0.0728, 0.5043]
プラセボ群	100日 [76日, 156日]	p=0.00015

※2：登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。※3：Cox比例ハザードモデルに基づき算出。※4：log-rank検定

Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、At risk数は期間別 (本剤群、プラセボ群の順) に、0日 (21, 21), 50日 (15, 17), 100日 (15, 9), 150日 (15, 7), 200日 (12, 0), 250日 (7, 0), 300日 (3, 0), 350日 (2, 0) ④安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症 (90.7%), 結膜炎 (22.2%), 血圧上昇 (22.2%) で、主な臨床検査値異常は、CRP上昇 (40.7%), ALT上昇 (25.9%), 好酸球増多 (20.4%)。また、infusion reactionは63.0%に認められた ⑤18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した、ステロイドパルス療法と免疫抑制剤 (シクロスポリ

ン等)では寛解導入できない難治性のネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性を示す場合)の患者(6例)に、ステロイドパルス療法併用下※1で、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)を1週間間隔で4回投与した非盲検非対照試験※2を実施(効能関連注意④a参照)。※1:メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを30mg/kg/日、3日連続投与を1クールとするステロイドパルス療法を最大5クール実施し、ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とし、Day 8~Day 29までを本剤の投与期間と設定。ステロイドパルス療法1クール目の終了翌日からプレドニゾロンを併用し、ステロイドパルス療法2クール目以降の施行日はプレドニゾロンを休薬する設定とした。※2:試験への組入れ時に投与されていた免疫抑制剤はベースライン時の用量を上回らない用量で併用可能とされ、本剤が投与された6例全例でシクロスポリンを併用 ⑦有効性(Day 169時(ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とした)に尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上の割合(95%信頼区間))は83.3%(43.6%, 97.0%)(full analysis set解析, Wilsonのスコア法に基づく信頼区間) ④安全性評価症例6例中、副作用は5例に認められ、主な副作用は、呼吸困難(33.3%)、口腔咽頭不快感(33.3%)。また、infusion reactionは83.3%に認められた ⑤全身性強皮症 国内臨床第Ⅱ相試験:mRSS(modified Rodnan Total Skin Thickness Score)による皮膚硬化の重症度が2(moderate)以上の全身性強皮症患者(%VC 60%未満又は%DLco 40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外)を対象に、リツキシマブ1回量375mg/m²(本剤群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与(第1クール)し※1、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与(第2クール)した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験※2※3を実施。※1:アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上を経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止。※2:第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。※3:罹病期間の中央値:52ヵ月(範囲:0~268ヵ月) ⑥有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量は次のとおり

	本剤群	プラセボ群
ベースライン	14.4 ± 3.7 (28)	15.7 ± 5.5 (26)
投与24週時	8.3 ± 4.0 (27)	18.2 ± 8.7 (22)
ベースラインからの変化量※4	-6.3 ± 0.9	2.1 ± 0.9
プラセボ群との差※4 [95%信頼区間], p値 ※4※5	-8.4 [-11.0, -5.9] <0.001	

full analysis set解析。平均値 ± 標準偏差(例数)。ベースラインからの変化量:最小二乗平均値 ± 標準誤差。※4:投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間(6年以内/超)及び間質性肺炎合併(有/無)を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM(Mixed effect Model for Repeated Measures:反復測定混合効果モデル解析)。※5:有意水準両側5%

⑥第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(39.3%)、CRP上昇(10.7%)、好

中球数減少(10.7%)、白血球数減少(10.7%)。第2クールの本剤群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(42.3%)。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(40.0%)。また、infusion reactionは1例に認められた ⑥難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ③国内臨床第Ⅱ相試験:経口プレドニゾロン治療中に、再燃※1のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者※2に、プレドニゾロン併用下※3で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験を実施。※1:病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合(a)月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、(b)既存病変の拡大を認める。※2:組み入れられた患者のPDAI

(Pemphigus Disease Area Index)スコアは、11.7 ± 7.7。
※3:併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週間後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤開始16週後の時点で10mg/日を目指した ⑦有効性の主要評価項目である、本剤開始24週時に完全寛解又は部分寛解※4を達成した被験者の割合(寛解率[95%信頼区間]、投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた)は本剤群(20例)75.0%[50.9%, 91.3%](full analysis set解析, Clopper-Pearson法により信頼区間を算出)。※4:完全寛解;プレドニゾロン≤10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱(新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする)又は新たな紅斑(上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする)を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合。部分寛解;プレドニゾロン≤10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合 ④安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸(5.0%)、発熱(5.0%)、低γグロブリン血症(5.0%)、肺炎(5.0%)。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(5.0%)、免疫グロブリン減少(5.0%)。また、infusion reactionは5.0%に認められた ⑥海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験) ⑦プレドニゾン(国内未承認)60~120mg/日又は1.0~1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者※1を対象として、経口ステロイド併用下※2で、「本剤※3+ミコフェノール酸モフェチルプラセボの併用療法」(本剤群)と「本剤プラセボ※3+ミコフェノール酸モフェチル(国内未承認)の併用療法」(ミコフェノール酸モフェチル群)を比較した二重盲検実薬対照比較試験を実施。※1:組み入れられた患者のPDAIスコアは、24.36 ± 16.67。※2:両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン(国内未承認)相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ終了すると設定された。※3:本剤(1回1,000mg)又はプラセボを2週間間隔で2回投与(1クール)し、24週後に2週間間隔で2回投与(2クール) ⑦有効性の主要評価項目である、本剤開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続※4を達成した被験者の割合〔完全寛解持続達成率(例数、欠測について:試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた)〕は、本剤群(62例)

40.3%, ミコフェノール酸モフェチル群 (63例) 9.5%, ミコフェノール酸モフェチル群との差^{※5} [95%信頼区間] は 30.80% [14.70%, 45.15%], p値^{※6} < 0.0001 (modified intent to treat解析^{※7})。^{※4}: PDAIスコア0点かつプレドニゾン (国内未承認) 0mg/日が16週間以上継続した場合と定義。^{※5}: 罹患期間 (スクリーニング前1年以内/1年以上) 及び地理的地域 [北アメリカ (カナダ及び米国) /北アメリカ以外の地域] を層としたMantel-Haenszel検定。^{※6}: 有意水準両側5%, 罹患期間 (スクリーニング前1年以内/1年以上) 及び地理的地域 [北アメリカ (カナダ及び米国) /北アメリカ以外の地域] を層としたMantel-Haenszel検定。^{※7}: 遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団 ④安全性評価症例135例中, 本剤群67例では, 副作用は47.8%に認められ, 主な副作用は頭痛 (6.0%), 上気道感染 (4.5%), 疲労 (4.5%)。また, infusion reactionは20.9%に認められた ⑦視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験: 抗アクアポリン4抗体陽性 (過去に陽性だった患者を含む) の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に, 経口プレドニゾン併用下 (両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾンを併用し, 投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し, 最小2mg/日まで漸減すると設定) で, 本剤1回量375mg/m² (本剤群) 又はプラセボ (プラセボ群) を1週間間隔で4回投与し, 24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body (本剤群) 又はプラセボ (プラセボ群) を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験を実施 ③有効性は次のとおり

	72週時点の 累積無再発率	再発までの 週数	p値 (log-rank検 定)
本剤群 (19例)	100%	NE	p=0.0058
プラセボ群 (19例)	63.2%	38.4 ± 19.6	

full analysis set解析。NE (not estimable): 評価不能患者数は無再発期間 (本剤群, プラセボ群の順) 別に0週 (19, 19), 8週 (19, 19), 16週 (19, 17), 24週 (18, 17), 32週 (18, 17), 40週 (17, 15), 48週 (16, 14), 56週 (16, 13), 64週 (16, 13), 72週 (15, 9) ⑤安全性評価症例19例中, 副作用は89.5%に認められ, 主な副作用は上咽頭炎 (26.3%)。また, infusion reactionは36.8%に認められた ⑧臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制 ③国内一般臨床試験: ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法 (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又は移植2日前からタクロリムスを投与 ⑦血漿交換を移植前に最大4回実施) で, 本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性 [95%信頼区間] (per protocol set解析) は, 移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率[※]100% [80.5%, 100%], 移植48週後の腎生着率100% [80.5%, 100%], 移植48週後の生存率100% [80.5%, 100%]。[※]: 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 ④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%)。主な臨床検査値異常は, 免疫グロブリンM減少 (85.0%), 免疫グロブリンG減少 (85.0%), 白血球減少

(60.0%, 2,000/ 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%)。また, infusion reactionは65.0%に認められた ⑥国内臨床第Ⅲ相試験: 抗体関連型拒絶反応の抑制として, 抗ドナー抗体陽性, 抗HLA抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法 (移植14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28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした) で, 本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与, 又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した後に移植が行われた非盲検非対照試験 (24例) を実施 ⑦有効性 [95%信頼区間] (full analysis set解析) は, 移植24週後時点の腎生着率^{※1}90.8%^{★1} [81.3%, 95.6%], 移植48週後の抗体関連型拒絶反応無発現率^{※2}81.8%^{★2} [59.7%, 94.8%], 移植48週後の腎生着率91.7%^{★3} [73.0%, 99.0%], 移植48週後の生存率100% [85.8%, 100%]。^{※1}: 既報から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta (38, 5) を設定し, 本治験の移植24週後時点の腎生着の成績 (24例中, 腎移植未実施の2例を除く22例で達成) で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。^{※2}: Banff分類2017により診断した。^{★1}: 既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり, 事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。^{★2}: 腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。^{★3}: 腎移植未実施の2例は非生着として解析した ④安全性評価症例24例中, 副作用は75.0%に認められた。主な副作用は, 尿路感染 (25.0%), 下痢 (16.7%), 嘔吐 (12.5%), 貧血 (12.5%), 主な臨床検査値異常は, 白血球数減少 (16.7%), サイトメガロウイルス検査陽性 (12.5%), 好中球数減少 (8.3%)。また, infusion reactionは20.8%に認められた ③国内特定臨床研究: 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植, 小腸移植における抗ドナー抗体陽性, 抗HLA抗体陽性患者を対象とした臨床研究で, 肝移植, 心移植, 脾腎同時移植の患者9例が登録され, 本剤375mg/m²[※], 500mg/回を1回[※], 又は本剤500mg/回と150mg/回[※]を2回, 免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施 ⑦移植を実施せず評価不能の1例と移植待機中のため移植を実施しなかった1例を除く7例 (77.8%) で, 移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお, 移植待機中のため移植を実施しなかった1例では, 抗HLA抗体の低下を認めた。[※]: 承認用量は375mg/m² ④9例中, 副作用は66.7%に認められた。主な副作用は, サイトメガロウイルス血症 (44.4%), 白血球数減少 (22.2%), 尿路感染症 (22.2%) ④国内使用実態調査: ABO血液型不適合肝移植成人患者33例で, 移植前に375mg/m²[※], 500mg/回[※], 300mg/回[※]又は100mg/回[※]を, 1回又は2回投与 ⑦1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%, 1年時点の生存率は82%。また, 国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では, 移植前に375mg/m²を1回又は100mg/m²[※]を2回投与し, 観察期間 [観察期間の中央値477.5日 (範囲: 283~617日)] における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%。[※]: 承認用量は375mg/m² ④安全性評価症例37例中, 副作用は51.4%に認められた。主な副作用は, CMVアンチゲネミア陽性 (29.7%), 発熱 (16.2%), 細菌感染症 (16.2%), ほてり (8.1%), 全身倦怠感 (虚脱感, 無力感) (8.1%), 血小板減少

(8.1%), ウイルス感染症 (8.1%) ⑥国内使用実態調査：移植前に抗ドナー抗体を認めた肝移植成人患者45例及び小児患者2例において、移植前に本剤 $287 \pm 159\text{mg/m}^2$ (375mg/m^2 *, 100mg/m^2 *, 50mg/m^2 *, 500mg/回 *, 300mg/回 *) を免疫抑制剤等と併用して投与した脱感作療法を実施 ⑦抗体関連型拒絶反応が13%で認められ、1ヵ月後、3ヵ月後、12ヵ月後の累積抗体関連型拒絶反応発現率は、11%, 13%, 13%。成人45例における1年後、3年後、5年後の生着率が85%, 83%, 83%で、1年後、3年後、5年後の生存率が81%, 77%, 74%。小児2例で廃絶、死亡は認めなかった。*: 承認用量は 375mg/m^2 ①成人45例において、移植前に10例、移植後に24例に有害事象を認め、移植前の主な副作用は、infusion reactionで、移植後の主な副作用は、サイトメガロウイルス血症、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、白血球数減少 (好中球数減少)。また、infusion reactionは成人患者の4.4%に認められた ⑨臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療 ⑩国内臨床第Ⅲ相試験 ⑪腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤1回量 375mg/m^2 を1回又は2回投与を含む治療 (ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした) を実施した非盲検非対照試験 (25例) での有効性 [95%信頼区間] (full analysis set解析) は、本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値の改善率* 76.0% [54.9% , 90.6%]。*: 本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニン値 (最悪値) 以下となった被験者の割合を算出 ①安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感 (25.0%), 上咽頭炎 (10.7%) であり、臨床検査値異常は、血圧低下 (3.6%), 血中アルカリホスファターゼ増加 (3.6%), 白血球数減少 (3.6%), 好中球数減少 (3.6%)。また、infusion reactionは32.1%に認められた ⑥国内特定臨床研究 ⑦肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植後に抗体関連型拒絶反応と診断された患者を対象とした臨床研究で、肝移植、心移植、肺移植の患者5例が登録され、本剤 375mg/m^2 *, 600mg/回 *, 660mg/回 *を1回、免疫抑制剤等と併用投与時、移植後の6ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めた患者が1例 (20%), 抗体の増加と臨床症状の悪化を認めなかった患者が3例 (60%), 短期的に臨床所見の改善を認めたが、抗体関連型拒絶反応が再発した患者が1例 (20%)。*: 承認用量は 375mg/m^2 ④5例中、副作用は60.0%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症 (40.0%) ⑥国内使用実態調査 ⑦肝移植において、成人8例に本剤 50mg/m^2 から 323mg/m^2 *を1回又は 132mg/m^2 *を2回、小児5例に本剤 50mg/m^2 又は 200mg/m^2 *を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存 (期間12日から7,343日) を認めた。心移植において、成人3例に本剤 372mg/m^2 *を1回、 368mg/m^2 又は 383mg/m^2 *を2回投与し、小児1例に 375mg/m^2 *を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着 (期間121日から4,599日), 3例で生存 (期間121日から4,599日) を認めた。肺移植において、成人13例に本剤 348mg/m^2 から 377mg/m^2 *を1回又は2回、小児1例に 375mg/m^2 *を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着 (期間27日から1,727日), 4例で生存 (期間27日から1,727日) を認めた。脾移植において、

成人4例に本剤 50mg/m^2 又は 200mg/回^2 *を1回投与し、1例で生着 (期間45日から1,284日), 4例で生存 (期間1,114日から2,966日) を認めた。*: 承認用量は 375mg/m^2 ④副作用は、肝移植の46.2%, 心移植の75.0%, 肺移植の57.1%, 脾移植の50.0%で認め、infusion reaction, 感染症, サイトメガロウイルス検査陽性, 血小板数減少, 血中ビリルビン増加, 白血球数減少, 好中球数減少, 肺炎, 貧血等 【薬効薬理】 ①作用機序: 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 ②補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC): ヒト補体の存在下、 $2.2\mu\text{g/mL}$ の濃度でSB細胞 (ヒト由来CD20陽性細胞) の50%を溶解したが、HSB細胞 (ヒト由来CD20陰性細胞) は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することを確認。ヒト補体存在下、造血幹細胞 (CD34陽性細胞) のコロニー形成能に影響しなかった ③抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC): ヒトエフェクター細胞存在下、 $3.9\mu\text{g/mL}$ の濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することを確認 ④*in vitro* CD20抗原特異的結合作用: IDEC-2B8 [リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位 (可変部領域) を有するマウス型CD20モノクローナル抗体] は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} (50%阻害濃度) 値はB1, Leu16 (抗ヒトCD20抗体) の $1/2 \sim 1/3$ と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤 (マウス-ヒトキメラ型抗体) でも維持 ⑤*in vitro* Bリンパ球特異的結合作用: ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった ⑥*in vivo* Bリンパ球傷害作用: カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注で、末梢血液、骨髓及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少。Tリンパ球には変化を認めなかった ⑦ヒト正常組織との交差反応性: 成人ヒト正常組織の凍結切片との交差反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髓、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった

【性状】 リツキシマブ (遺伝子組換え) はヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20 (リン蛋白質) に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位 (可変部領域) がマウス由来、それ以外の部分 (定常部領域) がヒト由来 (IgG1 κ) のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。分子量144,510 Da (daltons)

【備考】 再審査期間中 [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ついて2016年2月29日から10年。CD20陽性の慢性リンパ性白血病について2019年3月26日から10年。全身性強皮症について2021年9月27日から10年。難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡について2021年12月24日から10年。視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防について2022年6月20日から10年。腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 (本適応疾患のうち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は除く) について2023

年12月22日から10年。腎移植，肝移植，心移植，肺移植，膵移植，小腸移植における抗体関連型拒絶反応の治療について2023年12月22日から10年〕

【保険通知】平成29年11月28日保医発1128第4号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」，同BS点滴静注500mg「KHK」CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫及び免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は，診療報酬明細書の摘要欄に，CD20陽性を確認した検査の実施年月日について記載すること

平成30年6月14日保医発0614第1号（令和5年8月23日保医発0823第3号により改正済）薬価基準一部改正に伴う留意事項について リツキサン点滴静注100mg及び同500mg ①保険適用上の取扱い ア 本製剤の警告において，「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，適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・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。」とされているので，使用に当たっては留意すること イ 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により行うこと ②診療報酬請求上の取扱い CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫，CD20陽性の慢性リンパ性白血病及び免疫

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，診療報酬明細書の摘要欄に，CD20陽性を確認した検査の実施年月日について記載すること。なお，当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし，本剤の初回投与に当たっては，必ず実施年月日を記載すること ③本製剤を「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」に用いる場合は，効能又は効果に関連する注意において，「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること。」及び「本剤は，抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。」とされているので，抗アクアポリン4抗体陽性で，視神経脊髄炎スペクトラム障害の確定診断が行われた場合にのみ投与すること

令和元年11月26日保医発1126第2号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について リツキシマブBS点滴静注100mg「ファイザー」及び同BS点滴静注500mg「ファイザー」CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫及び免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は，診療報酬明細書の摘要欄に，CD20陽性を確認した検査の実施年月日について記載すること。なお，当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし，本剤の初回投与に当たっては，必ず実施年月日を記載すること