

# 多発血管炎性肉芽腫症・顕微鏡的多発血管炎

生物由来製品、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

抗CD20モノクローナル抗体

## リツキシマブ<sup>®</sup>BS点滴静注 100mg「KHK」 リツキシマブ<sup>®</sup>BS点滴静注 500mg「KHK」

Rituximab BS Intravenous Infusion 100mg・500mg [KHK]

リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]製剤

## 適正使用のお願い

### 1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1参照]
  - ・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/ $\mu$ L以上）など腫瘍量の多い患者
  - ・脾腫を伴う患者
  - ・心機能、肺機能障害を有する患者
- 1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高ALP血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]
- 1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3参照]
- 1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5参照]

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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



# CONTENTS

適正使用のお願い	2
リツキシマブBS点滴静注「KHK」投与に関するフローチャート	3
特に注意を要する副作用とその対策	4
① Infusion reaction	5
② B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪	6
③ 皮膚粘膜症状	8
④ 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	8
⑤ 感染症	8
⑥ 進行性多巣性白質脳症 (PML)	9
⑦ 間質性肺炎	9
⑧ その他	10
リツキシマブBS点滴静注「KHK」の投与にあたって	11
患者の選択	11
禁忌(次の患者には投与しないこと)	11
効能又は効果(多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に関する部分を抜粋)	11
特定の背景を有する患者に関する注意 (多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に関する部分を抜粋)	12
特に注意を要する患者	13
相互作用	14
患者及びご家族への説明	15
前投与(Premedication)について	16
調製時の注意	17
リツキシマブBS点滴静注「KHK」の投与について	19
用法及び用量(多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に関する部分を抜粋)	19
初回投与時の注意	20
2回目以降の投与時の注意	21
再投与(再治療)について	22
副作用発現時期のめやす	23
臨床試験で認められた副作用の発現状況	24

## 適正使用のお願い

リツキシマブは遺伝子組換えマウス/ヒトキメラモノクローナル抗体(mAb)であり、本邦では2001年にリツキサン<sup>®</sup>の販売名で全薬工業株式会社が製造販売の承認を取得しました。

リツキシマブBS点滴静注100mg[KHK]及びリツキシマブBS点滴静注500mg[KHK](以下、「本剤」)は、リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤であるリツキサン<sup>®</sup>を先行バイオ医薬品とするバイオ後続品で、2017年9月に製造販売の承認を取得しました。

本剤による重大な副作用としてInfusion reaction、腫瘍崩壊症候群、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜症状、血球減少、感染症、進行性多巣性白質脳症(PML)、間質性肺炎、心障害、腎障害、消化管穿孔・閉塞、血圧下降、可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状等があらわれることがあります。

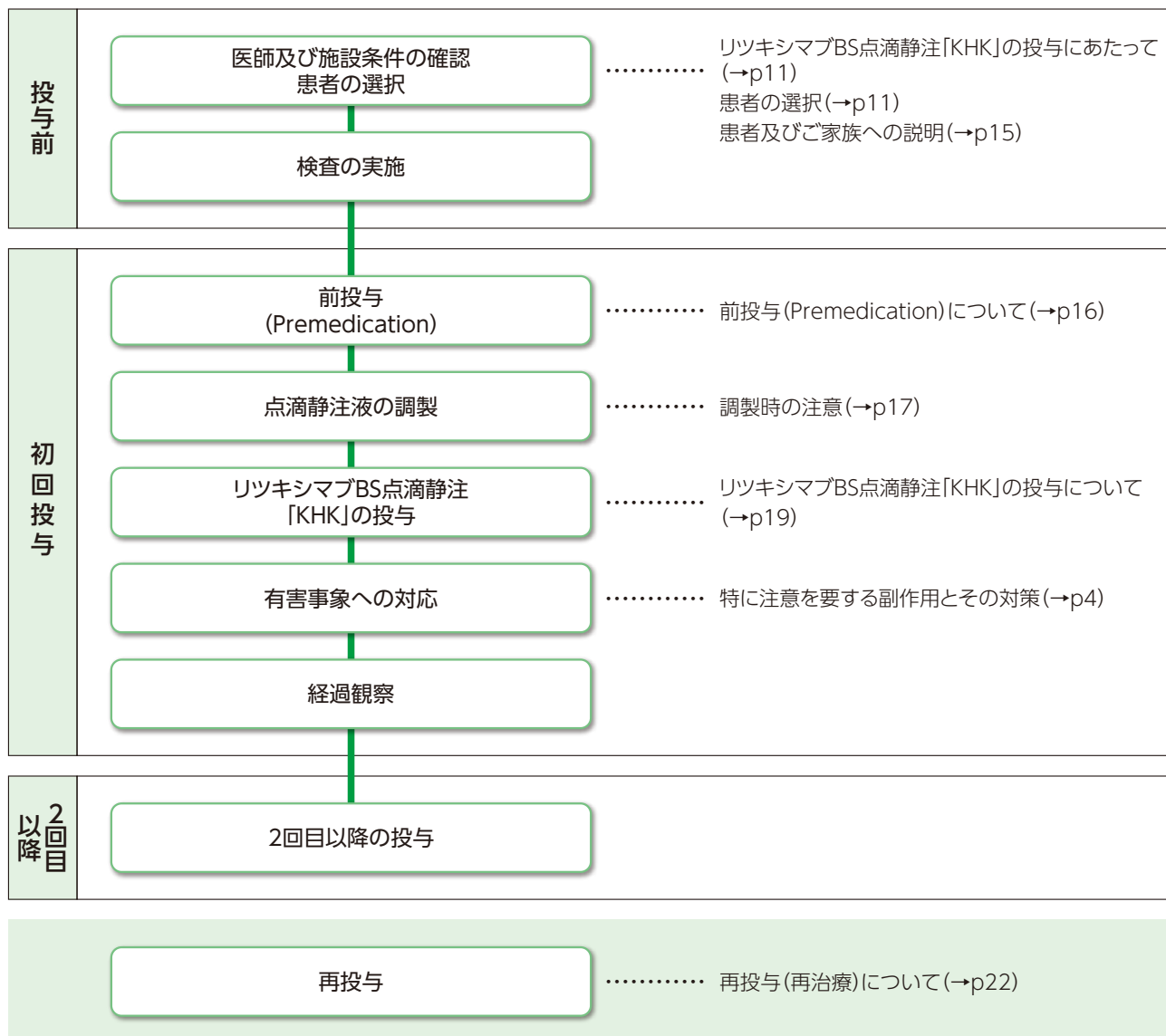
本資材は、患者の選択、本剤の投与に関する注意やモニタリング項目、副作用とその対策などについて解説しています。

本剤の投与に際しては、最新の電子添文を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

# リツキシマブBS点滴静注「KHK」投与に関するフローチャート

## 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に対する投与の場合

リツキシマブBS点滴静注「KHK」の投与に際しては、治療の必要性を十分検討した上で、本剤投与の可否を判断してください。



### 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

## 特に注意を要する副作用とその対策

本剤及び先行バイオ医薬品において、下記の重大な副作用が報告されています。本剤の投与にあたっては、これらの副作用に対して特にご注意ください。

- ① Infusion reaction(→p5)
- ② B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(→p6)
- ③ 皮膚粘膜症状(→p8)
- ④ 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(→p8)
- ⑤ 感染症(→p8)
- ⑥ 進行性多巣性白質脳症(PML)(→p9)
- ⑦ 間質性肺炎(→p9)
- ⑧ その他(→p10)
  - 消化管穿孔・閉塞
  - 肝機能障害、黄疸
  - 心障害
  - 腎障害
  - 血圧下降
  - 可逆性後白質脳症症候群(RPLS)等の脳神経症状

本剤の投与に際しては、最新の電子添文や本資材等を熟読し、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慎重に行ってください。

## ① Infusion reaction

Infusion reactionとは薬剤に対する過敏反応の一つであり、薬剤投与中又は投与開始後24時間以内にあらわれる副作用の総称です。症状は点滴静注後に発現する過敏症やショック等と類似しています<sup>1)</sup>。

<p>発現頻度・ 発現時期</p>	<p>本剤の、ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(以下、GP13-301試験<sup>2)</sup>)における発現頻度*: 13.1%(潜在的な注入に伴う反応: 49.4%)</p> <hr/> <p>本剤の投与後、約90%の患者においてinfusion reactionが報告されています。これらの多くは初回投与中又は投与開始後24時間以内にあらわれます。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してください。  <b>→p20「初回投与時の注意」をご参照ください。</b></p>
<p>症状</p>	<p><b>&lt;主な症状(通常は軽微～中等度)&gt;</b>          発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等</p> <p><b>&lt;重篤な症状&gt;</b>          アナフィラキシー、肺障害、心障害[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]</p>
<p>注意を要する患者</p>	<p>次の患者はinfusion reactionの発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>心機能、肺機能障害を有する患者</li> </ul>
<p>対策</p>	<p><b>【患者状態の十分な観察】</b>          本剤投与中はバイタルサインや自覚症状の観察を行い、投与後も患者の状態を十分に観察してください。</p> <p><b>【予防法】</b>          本剤投与の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。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。  <b>→p16「前投与(Premedication)について」をご参照ください。</b></p> <p><b>【発現時の対処】</b>          異常がみられた場合は必要な処置(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与)を行い、場合によっては注入速度を緩めたり、投与を中断することも考慮してください。なお、重篤な症状がみられた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。症状が回復するまでは、患者の状態を十分に観察してください。</p> <p><b>【投与を再開する場合】</b>          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。</p> <p><b>※Infusion reactionが認められた患者に対する再投与の際には、本剤投与によるリスクとベネフィットを評価の上、より注意深く患者の状態を観察してください。</b></p>

\*: 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤等の前投与下

1) 徳永伸也: コンセンサス癌治療; 8(4): 183-185(2009)

2) 「進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

### 10. 相互作用(抜粋)

#### 10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)

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)

## ② B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されています。

→p13「特に注意を要する患者」も合わせてご確認ください。

発現頻度・ 発現時期	GP13-301試験 <sup>2)</sup> では発現は報告されていません*。 先行バイオ医薬品では、投与開始から投与終了後21ヵ月の間にB型肝炎ウイルスが再活性化したことが報告されています <sup>3)</sup> 。
対策	<b>【予防法】</b> 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、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い患者状態を十分に観察するなど、ガイドライン*に沿った対応をしてください。 <b>※日本肝臓学会の「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)(2022年6月)」を熟読ください。</b> <b>【発現時の対処】</b> 異常が認められた場合は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど、適切な処置を行い、場合によっては肝臓専門医に相談するなどの対応も検討してください。

\*：同試験では以下の除外基準が設けられていました。

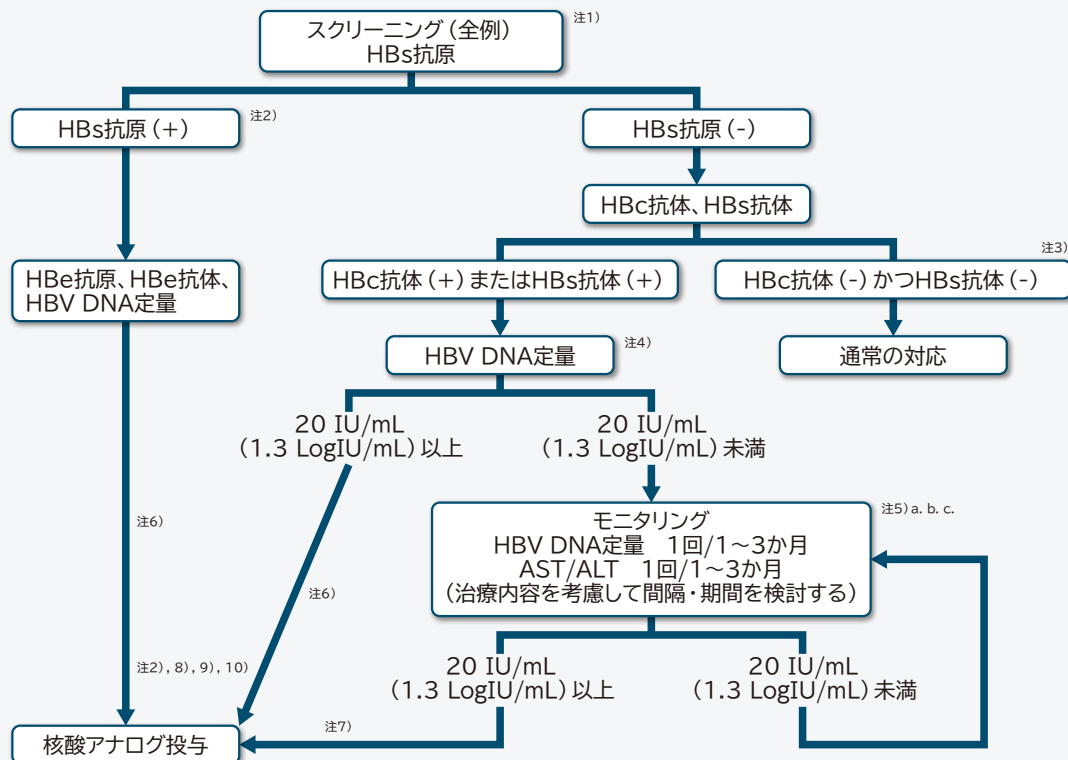
- 血清学的マーカーからキャリアあるいは活動性B型肝炎感染の徴候が認められる患者は試験から除外する

2) 「進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

3) Kusumoto S et al.: Clin Infect Dis; 61(5): 719-729(2015)



# 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



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おいて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。HBs抗原、Hbc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、Hbc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。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。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって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・オビヌツズマブ(ステロイド)、フルダラビンを併用する化学療法および造血幹細胞移植：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治療薬を併用する場合：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薬、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：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(中止を含む)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。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1 log U/mL)で代用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、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量が20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。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するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。
- 注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。  
①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、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していること。②スクリーニング時にHbc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(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(ただし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。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 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量が20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

### ③ 皮膚粘膜症状

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、死亡に至った症例が報告されています。

発現頻度	GP13-301試験 <sup>2)</sup> では発現は報告されていません。
対策	重篤な症状が認められた場合は、直ちに投与を中止し、速やかに皮膚科専門医に相談するなど、適切な処置を行ってください。

2) 「進行期ろ肉性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

### ④ 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

重篤な血球減少があらわれることがあります。

発現頻度・ 発現時期	GP13-301試験 <sup>2)</sup> における発現頻度(Grade3~4) 好中球減少：20.2% 白血球減少：3.2% 血小板減少：0.6% 汎血球減少：0.3% 無顆粒球症：0.3%  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ます。
注意を要する患者	・重篤な骨髓機能低下のある患者 →p13「特に注意を要する患者」も合わせてご確認ください。
対策	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ってください。

2) 「進行期ろ肉性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

### ⑤ 感染症

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ります。

発現頻度・ 発現時期	GP13-301試験 <sup>2)</sup> における発現頻度*：2.6%(Grade3~4)  先行バイオ医薬品では投与開始から投与終了後12カ月の間に発現したことが報告されています <sup>4)</sup> 。
発現機序	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ります。
注意を要する患者	・感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者 →p13「特に注意を要する患者」も合わせてご確認ください。
対策	感染症の徴候が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

\*：GP13-301試験の本剤投与群で認められた副作用についてSOC「感染症および寄生虫症」に分類される事象を集計

2) 「進行期ろ肉性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

4) McLaughlin P et al.: J Clin Oncol; 16(8): 2825-2833(1998)

## ⑥ 進行性多巣性白質脳症(PML)

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy:PML)があらわれることがあります。PMLはJCウイルス(ポリオーマウイルス)による亜急性の中枢神経感染症です<sup>5)</sup>。

発現頻度・ 発現時期	GP13-301試験 <sup>2)</sup> では発現は報告されていません。 ----- 先行バイオ医薬品では、投与終了後66ヵ月の間に発現したことが報告されています <sup>6)</sup> 。
発現機序	多くの方がJCウイルスに無症候性に感染していると考えられており、血液系悪性腫瘍などによる免疫不全状態が契機となり、体内に潜伏していたJCウイルスが再活性化することで発現すると考えられています <sup>5)</sup> 。
対策	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、適切な処置を行ってください。

2) 「進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

5) 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: 進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy:PML)診療ガイドライン2020([http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline\\_PML\\_2020.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2020.pdf))

6) Carson KR et al.: Blood; 113(20): 4834-4840(2009)

## ⑦ 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあります。間質性肺炎は肺胞の炎症により低酸素血症を生じる病態で、発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳等があらわれます<sup>7)</sup>。

発現頻度	GP13-301試験 <sup>2)</sup> における発現頻度: 0.3%
対策	治療中、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳等を訴えた場合は、血液検査(C反応性蛋白(CRP)、LDH、KL-6、SP-D)、胸部X線写真、胸部CT、動脈血ガス分析等を実施してください。間質性肺炎が認められた場合は、まず原因と推測される医薬品を中止してください。急速に増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めたステロイド剤投与を行ってください <sup>7)</sup> 。

2) 「進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

7) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)平成18年11月(令和元年9月改定)([https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf))

## ⑧ その他

### ■ 消化管穿孔・閉塞

消化管穿孔・閉塞があらわれることがあります。初期症状として腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行い、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。

### ■ 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、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してください。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

### ■ 心障害

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ます。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

→p13「特に注意を要する患者」も合わせてご確認ください。

### ■ 腎障害

透析を必要とする腎障害が報告されています。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、適切な処置を行ってください。

また、腫瘍崩壊症候群による可能性も考慮してください。

### ■ 血圧下降

一過性の血圧下降が発現することがあります。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。

→p13「特に注意を要する患者」も合わせてご確認ください。

### ■ 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) 等の脳神経症状

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。

## リツキシマブBS点滴静注「KHK」の投与にあたって

- 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、自己免疫疾患の治療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についてのみ実施してください。

## 患者の選択

### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

### 効能又は効果(多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に関する部分を抜粋)

- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

#### 5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

## 特定の背景を有する患者に関する注意 (多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に関する部分を抜粋)

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 〈効能共通〉

#### 9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10参照]

#### 9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1参照]

#### 9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3参照]

#### 9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7参照]

#### 9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6参照]

#### 9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

#### 9.1.7 アレルギー素因のある患者

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等(一部抜粋)

#### 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

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

3) Krysko KM, et al.: Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2020; 7(1): e637

## 特に注意を要する患者

### ■ 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがあります。

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してください。

→ p10「特に注意を要する副作用とその対策 ⑧その他」も合わせてご確認ください。

### ■ 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがあるため、患者の状態に十分注意し、経過を観察してください。

→ p9「特に注意を要する副作用とその対策 ⑦間質性肺炎」も合わせてご確認ください。

### ■ B型肝炎ウイルス感染のある患者又はその既往のある患者

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HBe抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されています。また、HBs抗体陽性患者に本剤投与後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症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、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してください。

→ p6～7「特に注意を要する副作用とその対策 ②B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪」も合わせてご確認ください。

### ※ B型肝炎の治療に関しては、以下のガイドラインを参考にしてください。

「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」(2022年6月)(日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編)

### ■ 感染症を合併している患者

本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続したり、免疫グロブリンが減少した症例が報告されています。

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがあります。

また、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してください。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、適切な処置を行ってください。

→ p8「特に注意を要する副作用とその対策 ⑤感染症」も合わせてご確認ください。

### ■ 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ります。

治療期間中及び投与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ってください。

### ■ 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。

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、投与終了後の起立性低血圧による転倒にも注意してください。

→ p10「特に注意を要する副作用とその対策 ⑧その他」も合わせてご確認ください。

本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察してください。

## 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。	Bリンパ球傷害作用により発病する おそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれ がある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに 対する免疫が得られないおそれ がある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス 等)に基づく症状が発現した場合は、 適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症 誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13参照]	一過性の血圧下降があらわれること がある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

→p15「患者及びご家族への説明」も合わせてご確認ください。



## 患者及びご家族への説明

本剤の投与を受ける患者又はそのご家族に対しては、本剤の効果とともに、副作用やその対策などについても十分にご説明いただき、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、免疫抑制状態となるおそれがあり、このような場合に感染症を生じる可能性があります。本剤投与期間中及び投与後は患者の状態を十分に観察してください。

### ■ 副作用について

Infusion reactionとして次のような症状が高頻度で報告されていることを患者に説明してください。これらの症状は、主に本剤の初回投与時にあらわれています。

- |      |      |       |        |      |       |
|------|------|-------|--------|------|-------|
| • 発熱 | • 悪寒 | • 悪心  | • 頭痛   | • 疼痛 | • そう痒 |
| • 発疹 | • 咳  | • 虚脱感 | • 血管浮腫 | 等    |       |

→p4～10「特に注意を要する副作用とその対策」も合わせてご確認ください。

### ■ 不活化ワクチンの接種について

リツキシマブ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劣るとの報告があります<sup>8)</sup>。

本剤投与後に不活化ワクチンを接種した場合、ワクチンの効果が減弱するおそれがありますので、ワクチン接種時期にご留意ください。

8) van der Kolk LE et al.: Blood; 100(6): 2257-2259(2002)

### ■ 妊婦、産婦、授乳婦への投与について

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を検討してください。

なお、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ます。

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。

授乳婦への投与については、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してください。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。]

参考：リツキシマブ(遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1]米国添付文書より

## 前投与 (Premedication) について

本剤の投与に関連して、初回投与中から投与開始後24時間以内にinfusion reactionが頻発します。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るので、患者の状態を十分に観察してください。

### 【参考】Infusion reactionに対する前投与薬剤の例 (GP13-301試験<sup>2)</sup>)

前投与薬剤 <sup>*1</sup>	投与量	投与経路	投与する時間
H <sub>1</sub> 抗ヒスタミン薬	— <sup>*2</sup>	経口又は静脈内投与	リツキシマブBS 点滴静注「KHK」投与 開始30分前
アセトアミノフェン	500mg	経口	
プレドニゾロン <sup>*3</sup>	100mg		

\*1：併用化学療法に対しては、実施施設のガイドラインに従った前投薬(制吐薬、水分補給、制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など)が推奨されていました。

\*2：使用薬剤により投与量が異なるため規定しておりませんでした。

\*3：プレドニゾロンは本剤と併用注意であることに留意願います。

併用化学療法としてCVP療法(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ロン)を規定しており、infusion reactionの予防のために実施医療機関のガイドラインに準じて別の即効性・長時間作用性の副腎皮質ホルモン剤を併せて投与してもよいこととしていました。

2) 「進行期ろ性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

→以下のページも合わせてご確認ください。

p5「特に注意を要する副作用とその対策 ①Infusion reaction」

## 10. 相互作用 (抜粋)

### 10.2 併用注意 (併用に注意すること) (抜粋)

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)

#### 11.1 重大な副作用 (抜粋)

##### 11.1.1 Infusion reaction (頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状:発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2参照]

## 調製時の注意

1. 体表面積から①リツキシマブBS点滴静注[KHK]の必要量[通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]として1回量375mg/m<sup>2</sup>]、②1~4mg/mLに希釈するために必要な溶媒(生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液)の量を算出します。
2. 用時、リツキシマブBS点滴静注[KHK]の必要量を無菌下に取り出し、1~4mg/mLに希釈するために必要な量の溶媒の入った点滴静注用バッグに注入します。
3. 注入後、点滴静注用バッグを穏やかに反転し溶液を混和します。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でください。
4. 希釈後の液は速やかに使用してください。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でください。  
※他剤と混合した場合、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. 点滴静注用バッグに、外観上の異常がないことを投与前に目視で確認してください。

### 【参考】

- リツキシマブBS点滴静注[KHK]及び希釈液の必要量の算出方法

体表面積 (m <sup>2</sup> )	リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1] として(mg)	リツキシマブ BS点滴静注[KHK] として(mL)	希釈液 <sup>*</sup> (mL)	総量 (mL)
A	B	C	D	C+D
↑ ×375mg/m <sup>2</sup>		↑ ÷10	↑ ×1.5~9	

- 体表面積別のリツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]投与量(mg)、リツキシマブBS点滴静注[KHK]量(mL)及び希釈液量(mL)

<リツキシマブBS点滴静注[KHK] 最終濃度：1mg/mLの例>

体表面積 (m <sup>2</sup> )	リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1] として(mg)	リツキシマブ BS点滴静注[KHK] として(mL)	希釈液 <sup>*</sup> (mL)	総量 (mL)
1.1	413	41	369	410
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

※生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液

リツキシマブBS点滴静注[KHK](mL)の小数第一位を四捨五入した値

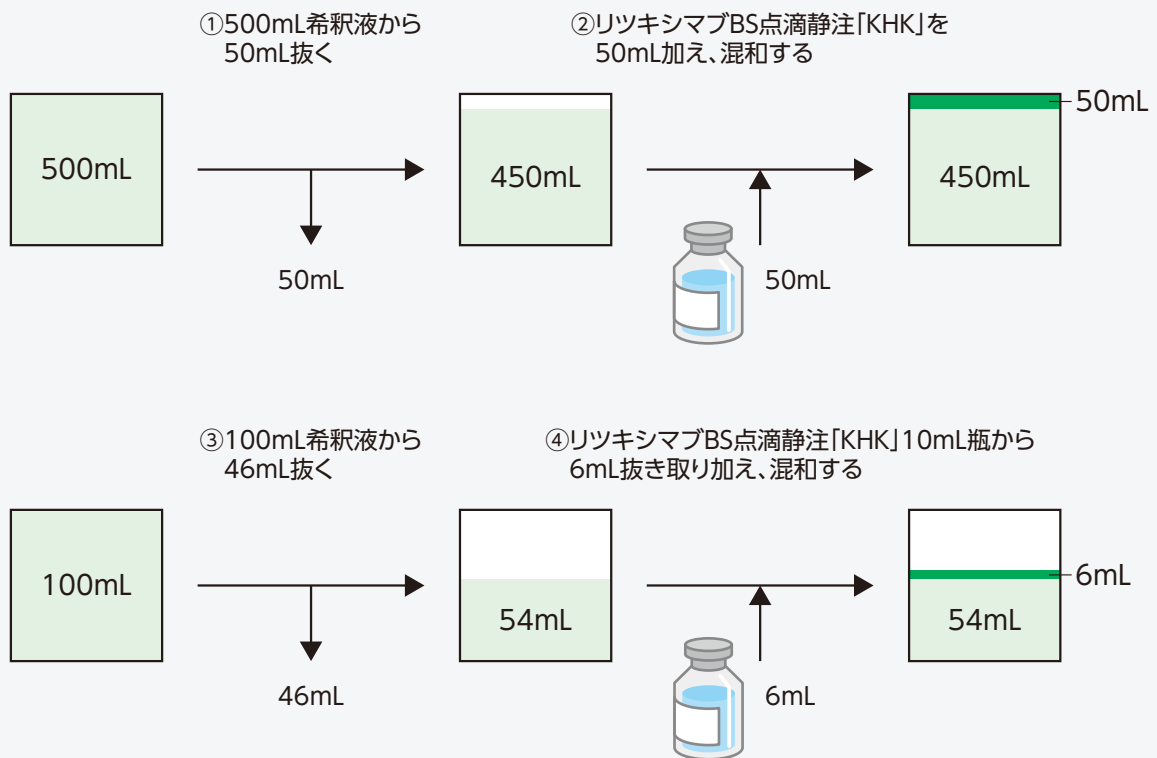
例) 体表面積1.5m<sup>2</sup>の場合

<リツキシマブBS点滴静注「KHK」最終濃度：1mg/mLの例>

• 調製に準備するもの

体表面積 (m <sup>2</sup> )	リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続1] として(mg)	リツキシマブ BS点滴静注「KHK」 として(mL)	希釈液 (mL)	総量 (mL)
1.5	563	56 50mL瓶：1 10mL瓶：1	504 500mL規格：1 100mL規格：1	560

• リツキシマブBS点滴静注「KHK」液の調製手順



# リツキシマブBS点滴静注「KHK」の投与について

## 用法及び用量(多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に関する部分を抜粋)

### 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

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

### 〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈効能共通〉

**7.1** 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1参照]

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

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

効能又は効果	投与時期	注入速度
・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 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・イブリツモマブ チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。

### 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

**7.4** 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

## 初回投与時の注意

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ため、初回はできるかぎり入院で実施してください。

患者の状態に応じて、注入開始速度を適宜減速することができます。

### ■ 前投与

投与開始30分前に前投与(Premedication)を行ってください。

### ■ 投与経路

必ず点滴静脈内投与としてください。

### ■ 投与直前

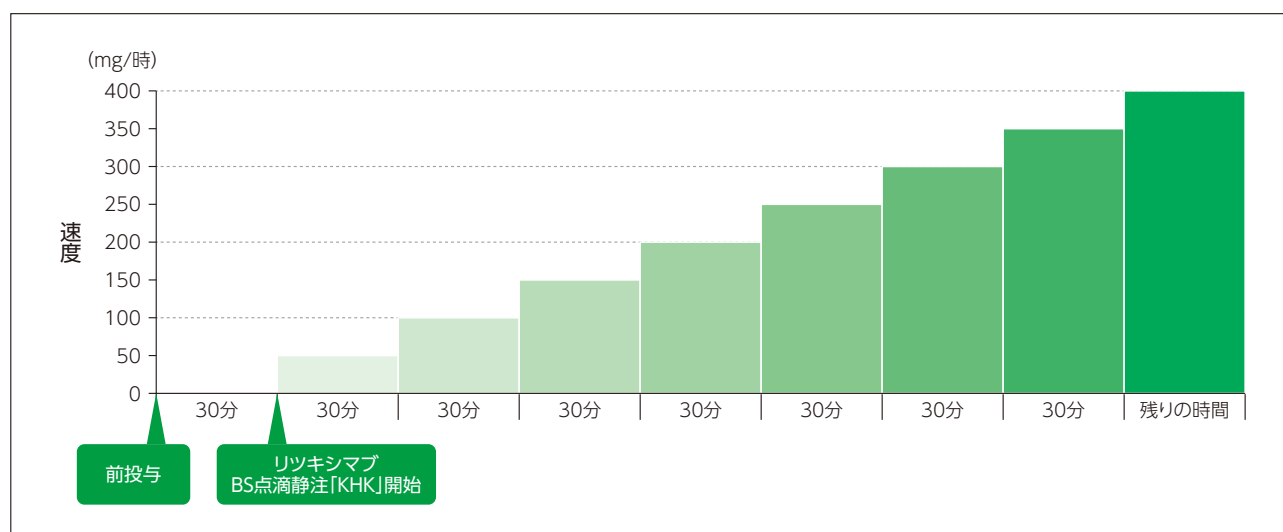
点滴静注用バッグの溶液に外観上の異常がないことを、目視で確認してください。

### ■ 注入速度

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ます。

なお、注入速度を守るため、輸液ポンプを必ず使用してください。

#### 初回投与時の注入速度



- 本剤の注入速度を守り、投与中はバイタルサインのモニタリング及び自覚症状の観察を十分に行ってください。
- 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します。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患者の状態を観察してください。
- 軽微～中等度の症状がみられた場合、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。重篤な症状がみられた場合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ことを確認し、中止時点の半分以下の注入速度で開始し、患者の状態を確認しながら徐々に速度を上げてください。  
※患者の状態によってはさらに注入速度を落とすことも考慮してください。

## 2回目以降の投与時の注意

2回目以降も投与前に臨床検査等を実施し、患者の状態を十分に確認してから投与を決定してください。

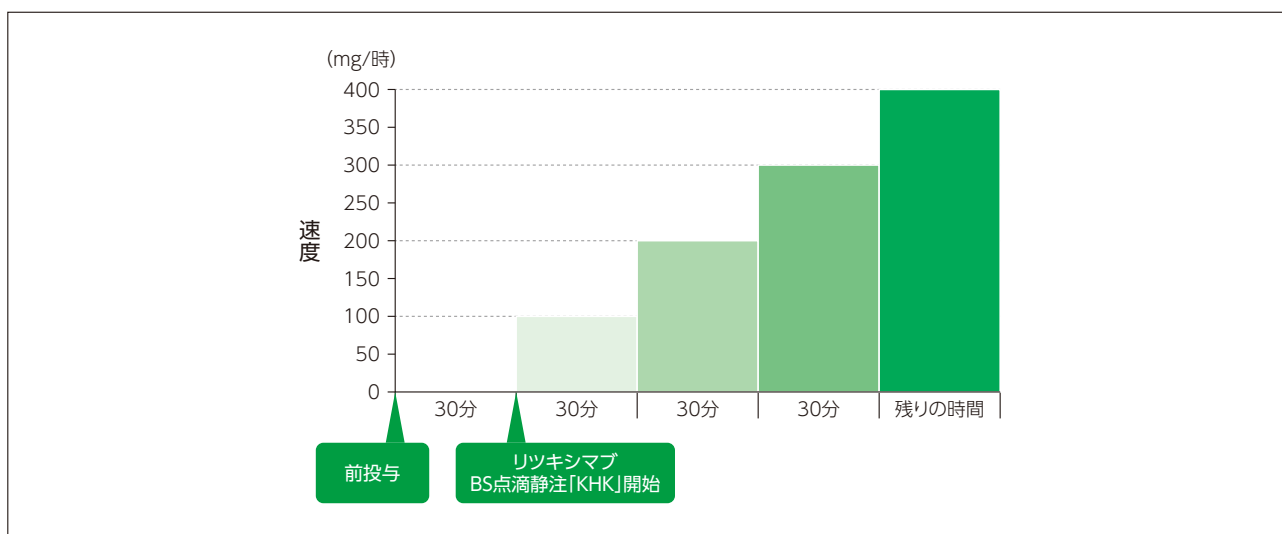
### ■ 前投与

2回目以降も各回投与開始30分前に前投与 (Premedication) を行ってください。

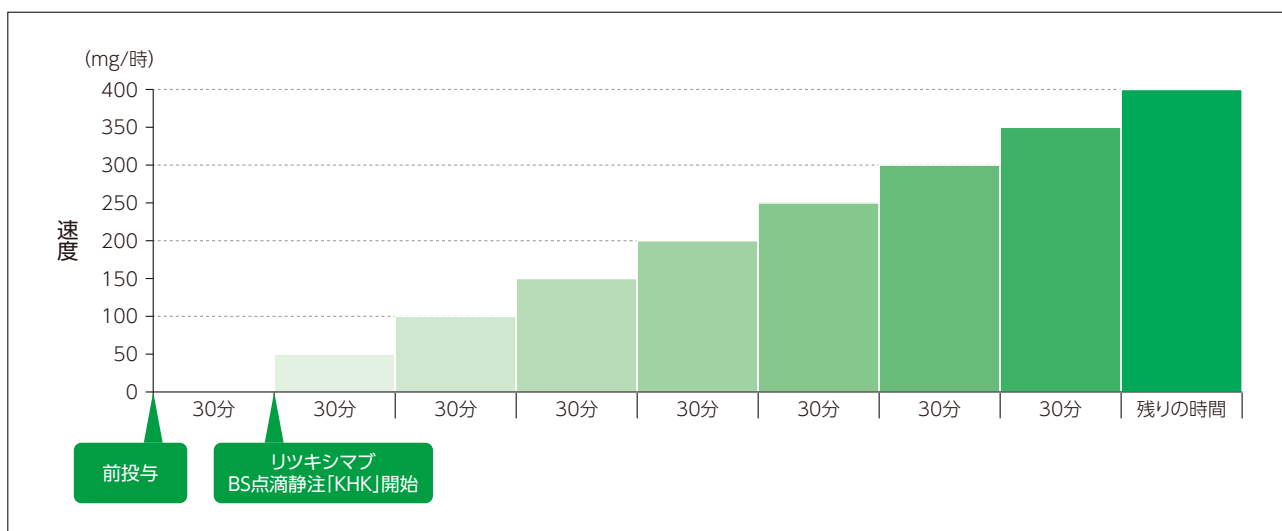
### ■ 注入速度

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/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができます。

#### 前回投与時に発現した副作用が軽微であった場合の注入速度



#### 前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



- 初回投与時と同様に本剤の注入速度を守り、投与中はバイタルサインのモニタリング及び自他覚症状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かった症例でも、2回目以降に初めて副作用が発現することがあるので、患者の観察を十分に行ってください。

## 再投与(再治療)について

### ■ 投与前に注意すること

本剤の再投与に関しては、初回治療時と同様の検査を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定するなど、実施の可否を慎重に検討してください。

本剤が投与された患者では異種抗体(ヒト抗キメラ抗体)を生じることがあります。このような患者に再投与した場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがあります。

※本剤の再投与の可否を判断するための基準は確立されていません。

### ■ 投与にあたって注意すること

再投与時の初回投与は、初回治療時と同様にできるかぎり入院で実施してください。

再投与時においても、各回投与開始30分前に前投与(Premedication)を行い、初回投与及び2回目以降の投与に応じた注入速度を守って本剤を投与してください。また、投与中はバイタルサインのモニタリング及び自覚症状の観察を十分に行ってください。

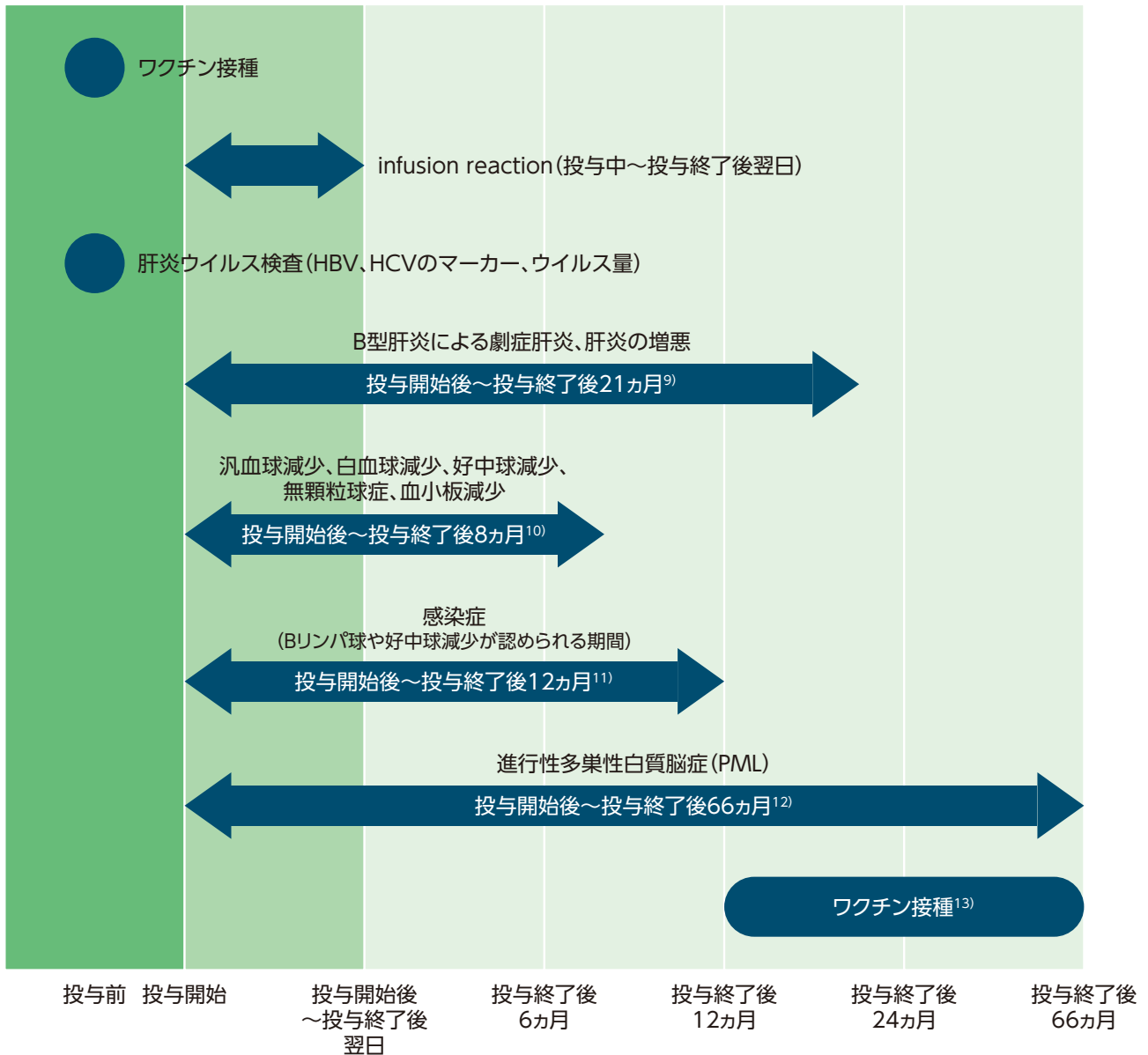
→p20「初回投与時の注意」、p21「2回目以降の投与時の注意」をご参照ください。



## 副作用発現時期のめやす

下図を参考に、本剤投与中及び投与終了後はできる限り患者の状態を観察し、異常がみられた場合は元の状態に戻るまで十分に観察してください。

→p4～10「特に注意を要する副作用とその対策」も合わせてご確認ください。



※上記の期間外であっても副作用が発現する場合がありますので、十分注意してください。

- 9) Kusumoto S et al.: Clin Infect Dis; 61 (5): 719-729(2015)  
 10) Tobinai K et al.: Cancer Sci; 102(9): 1698-1705(2011)  
 11) McLaughlin P et al.: J Clin Oncol; 16(8): 2825-2833(1998)  
 12) Carson KR et al.: Blood; 113(20): 4834-4840(2009)  
 13) Svensson M et al.: Br J Haematol; 156(3): 407-409(2012)

# 臨床試験で認められた副作用の発現状況

## 副作用の概要

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

## 副作用(ろ胞性リンパ腫患者対象: GP13-301試験<sup>2)</sup>、併用療法期間)(承認時)

	本剤群 n=312			本剤群 n=312	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)		全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	229(73.4)	88(28.2)	□内炎	12(3.8)	0
血液およびリンパ系障害	87(27.9)	57(18.3)	上腹部痛	9(2.9)	1(0.3)
好中球減少症	65(20.8)	44(14.1)	消化不良	6(1.9)	0
白血球減少症	21(6.7)	7(2.2)	腹部膨満	5(1.6)	1(0.3)
発熱性好中球減少症	15(4.8)	15(4.8)	□腔内潰瘍形成	4(1.3)	0
貧血	14(4.5)	1(0.3)	□内乾燥	3(1.0)	0
リンパ球減少症	2(0.6)	1(0.3)	胃炎	3(1.0)	1(0.3)
血小板減少症	2(0.6)	2(0.6)	歯肉痛	2(0.6)	0
無顆粒球症	1(0.3)	1(0.3)	腹部不快感	1(0.3)	0
白血球増加症	1(0.3)	0	下腹部痛	1(0.3)	0
汎血球減少症	1(0.3)	1(0.3)	腹部圧痛	1(0.3)	0
心臓障害	4(1.3)	3(1.0)	急性腹症	1(0.3)	1(0.3)
狭心症	1(0.3)	1(0.3)	肛門の炎症	1(0.3)	0
心肺停止	1(0.3)	1(0.3)	肛門直腸不快感	1(0.3)	0
期外収縮	1(0.3)	0	大腸炎	1(0.3)	1(0.3)
心筋梗塞	1(0.3)	0	心窩部不快感	1(0.3)	0
プリンツメタル狭心症	1(0.3)	1(0.3)	放屁	1(0.3)	0
洞性頻脈	1(0.3)	0	消化管運動低下	1(0.3)	1(0.3)
耳および迷路障害	5(1.6)	0	胃腸毒性	1(0.3)	0
回転性めまい	2(0.6)	0	痔核	1(0.3)	0
難聴	1(0.3)	0	胃酸過多	1(0.3)	0
耳鳴	1(0.3)	0	麻痺性イレウス	1(0.3)	1(0.3)
耳そう痒症	1(0.3)	0	□唇痛	1(0.3)	0
内分泌障害	1(0.3)	0	弛緩歯	1(0.3)	0
甲状腺腫	1(0.3)	0	嚥下痛	1(0.3)	0
眼障害	6(1.9)	0	食道痛	1(0.3)	0
流涙増加	2(0.6)	0	□腔内不快感	1(0.3)	0
眼乾燥	1(0.3)	0	□の錯感覚	1(0.3)	0
眼球浮腫	1(0.3)	0	アフタ性潰瘍	1(0.3)	0
眼痛	1(0.3)	0	□腔そう痒症	1(0.3)	0
霧視	1(0.3)	0	一般・全身障害および投与部位の状態	72(23.1)	3(1.0)
胃腸障害	106(34.0)	11(3.5)	疲労	26(8.3)	0
便秘	43(13.8)	3(1.0)	無力症	21(6.7)	0
悪心	34(10.9)	0	発熱	11(3.5)	1(0.3)
嘔吐	16(5.1)	0	倦怠感	6(1.9)	0
腹痛	12(3.8)	2(0.6)	粘膜の炎症	4(1.3)	1(0.3)
下痢	12(3.8)	1(0.3)	疼痛	5(1.6)	0

■ 副作用(ろ胞性リンパ腫患者対象：GP13-301試験<sup>2)</sup>、併用療法期間)(承認時)(続き)

	本剤群 n=312	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
悪寒	2(0.6)	0
浮腫	2(0.6)	0
腋窩痛	1(0.3)	0
熱感	1(0.3)	0
インフルエンザ様疾患	1(0.3)	0
注射部位反応	1(0.3)	0
非心臓性胸痛	1(0.3)	1(0.3)
末梢性浮腫	1(0.3)	0
突然死	1(0.3)	0
肝胆道系障害	2(0.6)	0
脂肪肝	1(0.3)	0
肝障害	1(0.3)	0
免疫系障害	8(2.6)	1(0.3)
過敏症	5(1.6)	0
アナフィラキシー反応	1(0.3)	1(0.3)
低γグロブリン血症	1(0.3)	0
血清病	1(0.3)	0
感染症および寄生虫症	39(12.5)	8(2.6)
上気道感染	5(1.6)	0
口腔ヘルペス	4(1.3)	0
膀胱炎	3(1.0)	1(0.3)
带状疱疹	2(0.6)	1(0.3)
咽頭炎	2(0.6)	0
肺炎	3(1.0)	2(0.6)
気道感染	2(0.6)	0
鼻炎	2(0.6)	0
敗血症性ショック	2(0.6)	2(0.6)
副鼻腔炎	2(0.6)	0
尿路感染	2(0.6)	0
四肢膿瘍	1(0.3)	1(0.3)
急性副鼻腔炎	1(0.3)	0
細気管支炎	1(0.3)	0
カンジダ感染	1(0.3)	0
蜂巣炎	1(0.3)	0
慢性副鼻腔炎	1(0.3)	0
丹毒	1(0.3)	0
真菌感染	1(0.3)	0
皮膚真菌感染	1(0.3)	0
歯肉炎	1(0.3)	0
ヘルパンギーナ	1(0.3)	0
喉頭炎	1(0.3)	0
口唇感染	1(0.3)	0
下気道感染	1(0.3)	1(0.3)
鼻咽頭炎	1(0.3)	0
口腔カンジダ症	1(0.3)	1(0.3)
中耳炎	1(0.3)	0
歯周炎	1(0.3)	0
白癬感染	1(0.3)	0
外陰腔真菌感染	1(0.3)	0
結膜炎	1(0.3)	0
水痘带状疱疹ウイルス感染	1(0.3)	0
傷害, 中毒および処置合併症	41(13.1)	3(1.0)
注入に伴う反応	41(13.1)	3(1.0)

	本剤群 n=312	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
処置による低血圧	1(0.3)	0
臨床検査	31(9.9)	11(3.5)
好中球数減少	8(2.6)	6(1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(1.9)	1(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.6)	2(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(1.3)	0
体重減少	4(1.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3(1.0)	0
血中クレアチニン増加	3(1.0)	1(0.3)
リンパ球数減少	3(1.0)	1(0.3)
体重増加	3(1.0)	0
白血球数減少	4(1.3)	3(1.0)
血中ビリルビン増加	1(0.3)	0
血中ブドウ糖増加	1(0.3)	0
血圧上昇	1(0.3)	0
血中尿酸増加	1(0.3)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1(0.3)	0
単球数減少	1(0.3)	0
血小板数減少	1(0.3)	0
白血球数増加	1(0.3)	0
代謝および栄養障害	23(7.4)	6(1.9)
食欲減退	12(3.8)	0
高血糖	7(2.2)	4(1.3)
糖尿病	2(0.6)	0
低カルシウム血症	2(0.6)	0
低マグネシウム血症	2(0.6)	0
コントロール不良の糖尿病	1(0.3)	0
高尿酸血症	1(0.3)	0
低カリウム血症	1(0.3)	0
低ナトリウム血症	1(0.3)	1(0.3)
低リン酸血症	1(0.3)	1(0.3)
2型糖尿病	1(0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	29(9.3)	0
筋肉痛	11(3.5)	0
筋痙縮	6(1.9)	0
関節痛	5(1.6)	0
四肢痛	4(1.3)	0
筋力低下	2(0.6)	0
背部痛	2(0.6)	0
骨痛	2(0.6)	0
頸部痛	2(0.6)	0
顎痛	2(0.6)	0
峠径部痛	1(0.3)	0
四肢不快感	1(0.3)	0
筋骨格痛	1(0.3)	0
ミオパチー	1(0.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2(0.6)	1(0.3)
脂肪腫	1(0.3)	0
肺の悪性新生物	1(0.3)	1(0.3)
神経系障害	89(28.5)	5(1.6)
末梢性ニューロパチー	34(10.9)	4(1.3)
錯感覚	21(6.7)	1(0.3)

■ 副作用(ろ胞性リンパ腫患者対象：GP13-301試験<sup>2)</sup>、併用療法期間) (承認時) (続き)

	本剤群 n=312	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
末梢性感覚ニューロパチー	21(6.7)	0
頭痛	9(2.9)	0
浮動性めまい	7(2.2)	0
異常感覚	5(1.6)	0
感覚鈍麻	5(1.6)	0
平衡障害	2(0.6)	0
振戦	2(0.6)	0
灼熱感	1(0.3)	0
不器用	1(0.3)	0
糖尿病性ニューロパチー	1(0.3)	0
味覚異常	1(0.3)	0
脳症	1(0.3)	0
末梢性運動ニューロパチー	1(0.3)	0
ヘルペス後神経痛	1(0.3)	0
失神	1(0.3)	0
精神障害	10(3.2)	0
不眠症	7(2.2)	0
錯乱状態	1(0.3)	0
易刺激性	1(0.3)	0
気分変化	1(0.3)	0
腎および尿路障害	2(0.6)	1(0.3)
排尿困難	1(0.3)	0
腎不全	1(0.3)	1(0.3)
生殖系および乳房障害	4(1.3)	0
無月経	1(0.3)	0
子宮内膜増殖症	1(0.3)	0
陰唇肥大	1(0.3)	0
外陰腔灼熱感	1(0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41(13.1)	4(1.3)
呼吸困難	10(3.2)	2(0.6)
口腔咽頭痛	10(3.2)	0
咳嗽	6(1.9)	0
発声障害	3(1.0)	0
咽喉刺激感	5(1.6)	0

	本剤群 n=312	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
アレルギー性咳嗽	2(0.6)	0
鼻出血	2(0.6)	0
アレルギー性副鼻腔炎	1(0.3)	0
労作性呼吸困難	1(0.3)	0
しゃっくり	1(0.3)	0
低酸素症	1(0.3)	1(0.3)
間質性肺疾患	1(0.3)	1(0.3)
肺障害	1(0.3)	0
鼻粘膜障害	1(0.3)	0
鼻甲介肥大	1(0.3)	0
口腔咽頭不快感	1(0.3)	0
呼吸窮迫	1(0.3)	0
呼吸不全	1(0.3)	1(0.3)
鼻漏	1(0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	44(14.1)	2(0.6)
脱毛症	20(6.4)	1(0.3)
そう痒症	6(1.9)	0
発疹	8(2.6)	0
紅斑	2(0.6)	0
多汗症	1(0.3)	0
斑丘疹状皮膚疹	2(0.6)	0
そう痒性皮膚疹	2(0.6)	0
蕁麻疹	2(0.6)	1(0.3)
日光角化症	1(0.3)	0
アレルギー性皮膚炎	1(0.3)	0
皮膚乾燥	1(0.3)	0
紅色症	1(0.3)	0
紅斑性皮膚疹	1(0.3)	0
丘疹性皮膚疹	1(0.3)	0
血管障害	11(3.5)	1(0.3)
低血圧	5(1.6)	0
高血圧	4(1.3)	1(0.3)
血圧変動	2(0.6)	0

2016年7月10日データカットオフ  
 同一の被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合、該当する有害事象は1例と集計した。同一の被験者が同一の器官別大分類に含まれる異なる有害事象を複数回発現した場合、該当する器官別大分類は1例と集計した。  
 維持療法に移行しなかった被験者は、投与中止後30日より後に発現した有害事象は集計しなかった。

MedDRA第18.0版

2) 「進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

■ 副作用(ろ胞性リンパ腫患者対象：GP13-301試験<sup>2)</sup>、維持療法期間、維持療法対象集団) (承認時)

	本剤群 n=254	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
全体	81(31.9)	22(8.7)
血液およびリンパ系障害	21(8.3)	13(5.1)
好中球減少症	20(7.9)	13(5.1)
白血球減少症	8(3.1)	2(0.8)
血小板減少症	1(0.4)	0
心臓障害	1(0.4)	0
うつ血性心不全	1(0.4)	0
耳および迷路障害	2(0.8)	0
難聴	1(0.4)	0

	本剤群 n=254	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
耳痛	1(0.4)	0
眼障害	3(1.2)	0
霧視	1(0.4)	0
視力低下	1(0.4)	0
流涙増加	1(0.4)	0
胃腸障害	7(2.8)	0
腹部不快感	1(0.4)	0
裂肛	1(0.4)	0
悪心	3(1.2)	0

■ 副作用(ろ胞性リンパ腫患者対象:GP13-301試験<sup>2)</sup>、維持療法期間、維持療法対象集団)(承認時)(続き)

	本剤群 n=254	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
歯の脱落	1 (0.4)	0
口唇炎	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.5)	1 (0.4)
疲労	3 (1.2)	0
無力症	2 (0.8)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0
倦怠感	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	0
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	0
肝障害	1 (0.4)	0
免疫系障害	2 (0.8)	0
低γグロブリン血症	1 (0.4)	0
季節性アレルギー	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	29 (11.4)	4 (1.6)
下気道感染	4 (1.6)	0
丹毒	2 (0.8)	0
带状疱疹	5 (2.0)	0
気道感染	2 (0.8)	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.4)	1 (0.4)
真菌感染	1 (0.4)	0
インフルエンザ	2 (0.8)	0
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)
シュードモナス菌性肺炎	1 (0.4)	0
尿路感染	4 (1.6)	0
上気道感染	1 (0.4)	0
気管支炎	2 (0.8)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.4)	0
耳感染	1 (0.4)	0
B型肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)
迷路炎	1 (0.4)	0
鼻炎	1 (0.4)	0
膣感染	1 (0.4)	0
傷害, 中毒および処置合併症	6 (2.4)	1 (0.4)
注入に伴う反応	6 (2.4)	1 (0.4)
処置による低血圧	1 (0.4)	0
臨床検査	6 (2.4)	1 (0.4)
血圧上昇	2 (0.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0
好中球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)

	本剤群 n=254	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
血小板数減少	1 (0.4)	0
白血球数減少	1 (0.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	2 (0.8)	0
糖尿病	1 (0.4)	0
高尿酸血症	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.4)	0
筋肉痛	1 (0.4)	0
四肢痛	1 (0.4)	0
骨痛	1 (0.4)	0
筋痙縮	2 (0.8)	0
背部痛	1 (0.4)	0
神経系障害	13 (5.1)	1 (0.4)
錯覚	2 (0.8)	0
浮動性めまい	2 (0.8)	0
頭痛	2 (0.8)	1 (0.4)
記憶障害	1 (0.4)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.6)	0
腎および尿路障害	1 (0.4)	0
排尿困難	1 (0.4)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	8 (3.1)	1 (0.4)
咳嗽	7 (2.8)	0
喘息	1 (0.4)	0
肺水腫	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	10 (3.9)	0
皮膚病変	2 (0.8)	0
水疱	1 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0
紅斑	1 (0.4)	0
紅色症	1 (0.4)	0
多汗症	1 (0.4)	0
発疹	2 (0.8)	0
そう痒症	1 (0.4)	0
斑状丘疹状皮膚疹	1 (0.4)	0
血管障害	5 (2.0)	0
高血圧	3 (1.2)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	0
低血圧	1 (0.4)	0

2016年7月10日データカットオフ

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

維持療法の投与中止後90日より後に発現した有害事象は集計しなかった。

MedDRA第18.0版

2) 「進行期ろ胞性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(GP13-301試験)」サンド株式会社 社内資料

## ■ 副作用 (CD20陽性低悪性度B細胞非ホジキンリンパ腫患者対象: GP13-101試験<sup>14</sup>) (承認時)

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

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

治療期間及び試験薬の最終投与後30日までに発現した有害事象を報告した。

MedDRA第17.0版 CTCAE第4.03版

14) 臨床試験(GP13-101)に関する承認時評価資料 サンド株式会社 社内資料

## ■ 副作用 (関節リウマチ患者対象: GP13-201試験<sup>15</sup>) (承認時)

	本剤群 n=86			本剤群 n=86	
	n(%)			n(%)	
全体	28(32.6)		皮膚カンジダ	1(1.2)	
心臓障害	1(1.2)		軟部組織感染	1(1.2)	
動悸	1(1.2)		歯膿瘍	1(1.2)	
胃腸障害	2(2.3)		上気道感染	1(1.2)	
下痢	1(1.2)		外陰部腔カンジダ症	1(1.2)	
口腔そう痒症	1(1.2)		傷害、中毒および処置合併症	1(1.2)	
一般・全身障害および投与部位の状態	7(8.1)		注入に伴う反応	1(1.2)	
悪寒	2(2.3)		臨床検査	2(2.3)	
無力症	1(1.2)		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	
疲労	1(1.2)		血小板数減少	1(1.2)	
治療不良	1(1.2)		白血球数減少	1(1.2)	
注射部位血腫	1(1.2)		筋骨格系および結合組織障害	3(3.5)	
末梢性浮腫	1(1.2)		瘻孔	2(2.3)	
免疫系障害	2(2.3)		筋肉痛	1(1.2)	
薬物過敏症	1(1.2)		神経系障害	2(2.3)	
過敏症	1(1.2)		頭痛	2(2.3)	
感染症および寄生虫症	13(15.1)		腎および尿路障害	2(2.3)	
尿路感染	5(5.8)		白血球尿	2(2.3)	
鼻咽頭炎	2(2.3)		呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(2.3)	
膿瘍	1(1.2)		咳嗽	1(1.2)	
気管支炎	1(1.2)		咽喉絞扼感	1(1.2)	
せつ	1(1.2)		皮膚および皮下組織障害	2(2.3)	
兪径部膿瘍	1(1.2)		爪破損	1(1.2)	
単純ヘルペス	1(1.2)		そう痒症	1(1.2)	
帯状疱疹	1(1.2)		蕁麻疹	1(1.2)	
感染性皮膚嚢腫	1(1.2)		血管障害	4(4.7)	
インフルエンザ	1(1.2)		高血圧	3(3.5)	
クレブシエラ性敗血症	1(1.2)		潮紅	1(1.2)	

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

MedDRA第17.1版

15) 「関節リウマチ患者(国内未承認)を対象とした外国第II相試験(GP13-201試験)」サンド株式会社 社内資料

# 生物由来製品 処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

## 抗CD20モノクローナル抗体

### リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]製剤

# リツキシマブBS点滴静注 100mg「KHK」 リツキシマブBS点滴静注 500mg「KHK」

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	500mg
承認番号	22900AMX00970000	22900AMX00971000
薬価収載	2017年11月	2017年11月
販売開始	2018年1月	2018年1月
効能追加	2020年11月	

貯法：凍結を避け、冷所(2～8℃)に保存する  
有効期間：36ヵ月

#### 1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血管腫瘍、自己免疫疾患、慢性特異性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、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。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1参照]
  - ・血中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/μL以上)など腫瘍量の多い患者
  - ・脾腫を伴う患者
  - ・心機能、肺機能障害を有する患者
- 1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高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障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]
- 1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3参照]
- 1.5 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5参照]

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

#### 3. 組成・性状

##### 3.1 組成

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

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

##### 3.2 製剤の性状

販売名	リツキシマブBS点滴静注 100mg「KHK」	リツキシマブBS点滴静注 500mg「KHK」
性状	無色～淡黄色の液	
pH	6.3～6.7	
浸透圧比	約1(生理食塩水に対して)	

#### 4. 効能又は効果

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 慢性特異性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- インジウム(<sup>111</sup>In) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(<sup>90</sup>Y) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

(B細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患)

- 5.1 本剤投与の適応となる造血管腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
- (多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎)
- 5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与

を考慮すること。

(慢性特異性血小板減少性紫斑病)

- 5.4 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のみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

(後天性血栓性血小板減少性紫斑病)

- 5.5 再発又は難治の場合のみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

#### 6. 用法及び用量

(B細胞性非ホジキンリンパ腫)

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]として1回量375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]として1回量375mg/m<sup>2</sup>を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

(免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患)

通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]として1回量375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

(多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特異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)

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

(イブリツモマブ チウキセタンの前投与)

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)[リツキシマブ後続1]として250mg/m<sup>2</sup>を1回、点滴静注する。

(効能共通)

本剤は用時生理食塩水又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

- 7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1参照]
- 7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1参照]
- 7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与(最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与)することができる。
・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 ・慢性特異性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・イブリツモマブ チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。

(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、慢性特異性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病)

- 7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

(B細胞性非ホジキンリンパ腫)

- 7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2参照]
- 7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2参照]
- 7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1参照]

#### 8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1参照]
- 8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2参照]
- 8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3参照]
- 8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
- 8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.6参照]
- 8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減

