

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	全薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-76
	成分名 (一般名)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
	販売名	リツキサン注 10mg/mL
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	該当なし。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	本剤の投与速度*1 及び希釈濃度*2に関する開発要望。 *1 用法・用量に関連する使用上の注意に係る要望 *2 用法・用量 (承認事項) 変更に係る要望 本開発要望の目的は、リツキシマブの90分間急速投与 (rapid infusion) に関するものである。90分間急速投与を実施するうえで、欧米では、点滴液中のリツキシマブ濃度を1~4 mg/mLで調整可能となっていることから、リツキシマブの1回投与あたりの点滴液量を、生理食塩液ボトルの規格である250mL又は500mLに調製することが可能である。これに対し、現在の日本の承認用

		<p>法・用量である投与時の希釈濃度：10倍希釈（1mg/mL）では、250mL又は500mLといった一定量に調整することが困難であり、さらに1回あたりに要する希釈調整後の点滴液量が多くなり、患者への負荷が大きいことから、欧米同様により濃い希釈液を調製し投与する必要がある。希釈倍率（希釈濃度）を変更するため、用法・用量の製造販売承認事項一部変更承認申請が必要である。</p> <p>用法・用量</p> <p>2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて <u>1～4mg/mL</u> に希釈調製し使用する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回（第1回目）投与：50 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合、30分ごとに50 mg/hr ずつ最大400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・ 2回目以降の投与：100 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30分ごとに100 mg/hr ずつ最大400 mg/hr まで注入速度を上げる。 <p><u>未治療のろ胞性、CD20陽性、B細胞性NHL及びびまん性大細胞型B細胞性、CD20陽性NHL（DLBCL）患者に対する投与リツキシマブ併用化学療法第1サイクル時でグレード3又はグレード4のinfusion reactionの発現を認めない場合には、グルココルチコイドを含む化学療法第2サイクルにおいて、90分間急速点滴静注により投与できる。</u></p> <p><u>投与開始速度として、投与量の20%を初期30分間で点滴静注し、その後60分間で残りの薬剤（投与量の80%に相当）を点滴静注する。第2サイクルで90分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第3サイクル以降の残りの治療サイクルで（第6サイクル又は第8サイクルまで）、90分間点滴静注を用いることができる。</u></p> <p><u>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第2サイクル開始前の末梢血リンパ球数が5,000/mm³以上の患者については、90分間点滴静注を用いるべきではない</u></p> <p><u>（下線部が要望内容）</u></p>
	<p>備考 （該当する場合はチェックする。）</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 （特記事項等）</p>

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 47,000 人 <推定方法> 非ホジキンリンパ腫患者の総数については、厚生労働省が公表している厚生労働統計一覧より、患者調査-平成 20 年患者調査-閲覧-年次-2008 年^{企業見解文献 1)}における「表番号 100 総患者数、傷病基本分類別」の「C859 非ホジキン〈non-Hodgkin〉リンパ腫、型不明」は 47,000 人*である。</p> <p>*平成 23 年患者調査の数値は、宮城県の石巻医療圏、気仙沼医療圏及び福島県を除いた数値であることから平成 20 年患者調査のデータを使用。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 [<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない [<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし]</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<p>「医療上の必</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p>

要
性
に
係
る
基
準」
へ
の
該
当
性
(該
当
す
る
も
の
に
チ
ェ
ッ
ク
し、
分
類
し
た
根
拠
に
つ
い
て
記
載
す
る。)

成熟 B 細胞腫瘍である B 細胞性の非ホジキンリンパ腫は、病理組織型によりいくつかのタイプに細分類可能であり^{企業見解文献 2)}、臨床的経過から低、中、高悪性度に^{企業見解文献 3)}、あるいは生存期間から indolent、aggressive(生存 5 年以下)に分類される^{企業見解文献 4)}。化学療法や免疫化学療法による初回治療に対しては多くの患者が奏効し、一時的な症状の改善を認めるものの、治癒は期待し難い^{企業見解文献 5, 6)}。再発・再燃を繰り返すうちに奏効率は低下し、奏効期間が短くなっていく。初回再発後の生存期間中央値は 4 年～5 年とされている^{企業見解文献 7-10)}。

低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の多くは、再発・再燃を繰り返しているうちに予後不良である中等度、又は高悪性度型への病理組織学的転換が生じ、死に至る可能性が高い^{企業見解文献 11, 12)}。

またびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は中等度(中悪性度)の特徴を示し、indolent と aggressive の病理組織型が混在する場合には、再発のリスクが高いことが報告されている^{企業見解文献 13)}。さらに aggressive の非ホジキンリンパ腫患者に対する国際予後インデックスにより^{企業見解文献 14)}、リスク因子が多い患者では、5 年無再発期間及び全生存期間が 50% 未満となるといわれている。

以上から、非ホジキンリンパ腫は生命に重大な影響のある、致死的な疾患である。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

本薬は、外来投与が可能であるが、現在の投与方法(375mg/m²、体表面積 1.5m²の場合投与量が 563mg)では、初回投与時が約 3 時間半、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、第 2 回目投与以降は約 2 時間半を要する。

現在では、多くの医療機関で外来化学療法センター等が整備され、B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療が外来で行われている。

患者の拘束時間及び身体的及び精神的負担を考慮した場合、短時間に治療が完了する 90 分急速投与の有用性は非常に高いといえる。また、リツキシマブの投与を短時間に完了できることは、効率的に外来治療のベッドを運用することを可能とし、このことは医療関係者のみならず、適切な治療機会を提供するという観点から患者にも大きなメリットがあると考えられる。

海外においては、リツキシマブの初回承認当時から希釈濃度が 1mg/mL～4mg/mL と設定されており、また、リツキシマブの B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療に対する 90 分急速投与(rapid infusion)は米国において既に承認され、その他の国でも検討が行われ、医療現場で実際に施行されていると考える。

	B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する 90 分急速投与は、日本国内においても十分には有用であると考えられる。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>本薬の希釈濃度 (1mg/mL~4mg/mL) は、各国の添付文書又は製品情報に規定されている。B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する 90 分投与は米国で規定されている。</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	<p>販売名 (企業名)</p> <p>1 適応症と用法</p> <p>1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキサン®注 (リツキシマブ) は、以下の患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発性難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL の単剤療法剤 ・未治療の濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に初回化学療法と併用、及び、リツキサン併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者の単剤維持投与 ・非進行性 (含 安定状態) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL の初回 CVP 化学療法後の単剤療法 ・未治療のびまん性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に CHOP 又はアントラサイクリンを含む化学療法と併用 <p>1.2 慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>リツキサン®注(リツキシマブ) は、フルダラビン及びシクロホスファミド (FC) に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL の治療に使用される。</p> <p>1.3 関節リウマチ (RA)</p>

			<p>リツキサン®注(リツキシマブ) は、TNF拮抗剤の効果が不十分な中等度～高度の関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。</p> <p>1.4 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA, ヴェゲナ肉芽腫症)および顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>リツキサン®注 (リツキシマブ) は、グルココルチコイドとの併用において成人の多発血管炎性肉芽腫症および顕微鏡的多発血管炎の治療に使用される。</p>
	<p>効能・効果</p>		<p>90分投与に関する記載あり（下線部）。</p> <p>2 投与量と投与方法</p> <p>2.1 投与方法</p> <p>投与は静注のみ[Dosage and Administration (2.7) 参照]。静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと。各回の投与前にプレメディケーションを実施すること [Dosage and Administration (2.7) 参照]。重篤な infusion reaction が発現した場合、死亡に至る可能性があるため、リツキシマブは専門医のもと、適切な処置が実施できる環境下において投与する。[Warnings and Precautions (5.1) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与: 50 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合、30分ごとに 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 ・ 2回目以降の投与: 標準的投与: 100 mg/時で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30分ごとに 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げる。 <u>未治療のろ胞性 NHL 及び DLBCL 患者に対する投与</u> 第1サイクルでグレード3又はグレード4の infusion reaction を認めない場合には、<u>グルココルチコイドを含む化学療法の第2サイクルにおいて、90分間点滴静注により投与できる。</u> <u>投与開始速度として、投与量の 20%を初期 30分間で点滴静注し、その後 60分間で残りの薬剤（投与量の 80%に相当）を点</u>

			<p>滴静注する。第2サイクルで90分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第3サイクル以降の残りの治療サイクルで(第6サイクル又は第8サイクルまで)、90分間点滴静注を用いることができる。</p> <p>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第2サイクル開始前の末梢血リンパ球数が$5,000/\text{mm}^3$以上の患者については、90分間点滴静注を用いるべきではない[Clinical Studies (14.4)参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction が出現した場合、投与を中止するか注入速度を減速する [Boxed Warning, Warnings and Precautions(5.1) 参照]。症状が改善したら、減速又は中止前の1/2の注入速度で投与を続ける。 <p>2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量は$375\text{mg}/\text{m}^2$で、以下のスケジュールにより静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20陽性、B細胞性NHLに対する投与 1週間に1回投与を、4回又は8回繰り返す。 ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20陽性、B細胞性NHLに対する再投与 1週間に1回投与を、4回繰り返す。 ・ 未治療のろ胞性、CD20陽性、B細胞性NHLに対する投与 化学療法の各サイクル1日目に投与し、最大8回繰り返す。完全奏効又は部分奏効した患者に対しては、その8週間後よりリツキサン単剤による維持投与を開始し、8週ごとに12回繰り返す。 ・ 初回CVP療法後の非進行期の低悪性度、CD20陽性、B細胞性NHLに対する投与 6～8サイクルのCVP療法完了後、6ヵ月ごとに週1回4週間投与する。最大投与回数は16回とする。 ・ びまん性大細胞型、CD20陽性、B細胞性NHLに対する投与 化学療法の各サイクル1日目に投与し、最大8回投与とする。 <p>2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投</p>
--	--	--	--

			<p>与量</p> <p>推奨投与量：</p> <ul style="list-style-type: none"> FC化学療法開始前日に375 mg/m²を投与し、その後の2～6サイクルは各サイクルの初日（day 1）に500 mg/m²を投与する(28日ごと)。 <p>2.4 Zevalin[®]療法に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalinを投与する4時間以内に250 mg/m²を投与する。 リツキサンと In-111-Zevalin の投与は、リツキサンと Y-90-Zevalin の投与の7～9日前に行う。 Zevalin の治療レジメンに関しては Zevalin の処方情報全文を参照のこと。 <p>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> 1000 mg を2週間の間隔を開けて2回静脈内投与する。 Infusion reactions の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メチルプレドニゾン 100 mg 又は相当量のグルココルチコイドを、各投与の30分前に静注することが推奨される。 2回投与後の再投与は、24週ごと、又は臨床評価に基づいて投与可能だが、16週間より早期に投与してはならない。 リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 <p>2.6 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> リツキサン 375 mg/m²を週1回、4回投与する。 重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾン 1000mg/日に相当するグルココルチコイドを1日目から3日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1 mg/kg/day を経口投与 (80mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時又はリツキサン投与開始前14日以内にはじめ、リツキサン投与期間中及びリツキサン投与終了後も継続する。 4週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない [Warnings and Precautions (5.14) 参照]。
--	--	--	---

		<p>2.7 推奨される併用療法</p> <p>各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分間点滴静注を用いる患者では、化学療法を構成するグルココルチコイドを、本剤の点滴静注前に投与する [Clinical Studies (14.4)参照]。</p> <p>RA 患者では、各投与 30 分前に、メチルプレドニゾロン 100 mg の静注又は相当量のグルココルチコイドの投与が推奨される。</p> <p>GPA 及び MPA 患者では、グルココルチコイドをリツキサンの併用して投与する [Dosage And Administration (2.6) 参照]</p> <p>CLL 患者では、投与中及び投与終了後 12 ヶ月間、適宜、ニューモシスティス肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。</p> <p>PCP に対する予防的処置は、GPA 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 ヶ月間以上継続することが推奨される。</p>	
	用法・用量	<p>本薬の希釈濃度に関する記載は以下のとおり。</p> <p>2.8 投与に際しての準備</p> <p>適切な無菌操作を採用のこと。注射用剤は、投与に先立ち粒子の存在や変色を目視で検査する必要がある。粒子の存在や変色を認めたら使用しないこと。<u>必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が 1~4 mg/mL となるよう 0.9%生理食塩液（米国薬局方）又は 5%ブドウ糖液（米国薬局方）で希釈して用いること。静かにバッグを反転し液を混和すること。他の薬剤で希釈したり、他の薬剤を混ぜたりしないこと。バイアル中に残存する未使用部分は全て破棄すること。</u></p>	
	備考	<p>1 適応症と用法</p> <p>1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキサン®注 (リツキシマブ) は、以下の患者の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発性難治性、低悪性度又は濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL の単剤療法剤 ・未治療の濾胞性、CD20 陽性、B 細胞性 	

		<p>NHL に初回化学療法と併用、及び、リツキサン併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者の単剤維持投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非進行性 (含 安定状態) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL の初回 CVP 化学療法後の単剤療法 ・未治療のびまん性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に CHOP 又はアントラサイクリンを含む化学療法と併用 <p>1.2 慢性リンパ性白血病 (CLL) リツキサン®注(リツキシマブ) は、フルダラビン及びシクロホスファミド (FC) に併用して未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL の治療に使用される。</p> <p>1.3 関節リウマチ (RA) リツキサン®注(リツキシマブ) は、TNF 拮抗剤の効果が不十分な中等度～高度の関節リウマチ患者の治療にメトトレキサートと併用して使用される。</p> <p>1.4 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA, ヴェゲナ肉芽腫症)および顕微鏡的多発血管炎 (MPA) リツキサン®注 (リツキシマブ) は、グルココルチコイドとの併用において成人の多発血管炎性肉芽腫症および顕微鏡的多発血管炎の治療に使用される。</p>
英国	販売名 (企業名)	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
	効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL) 化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫患者に対する治療。 寛解導入療法に効果を示した濾胞性リンパ腫患者に対する維持投与。 マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性若しくは化学療法後に 2 回以上の再発を認</p>

		<p>めた臨床病期 III～IV の濾胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。</p> <p>慢性リンパ性白血病(CLL)</p> <p>マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、若しくはマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の TNF 阻害剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）が効果不十分若しくは忍容性がない疾患活動性が高い成人の関節リウマチに対する治療。</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用療法により、X 線所見における関節破壊の進行遅延、及び、身体機能改善効果が示されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入治療。</p>	
	用法・用量		<p>B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する 90 分投与に関する記載はなし。なお、関節リウマチ（日本未承認）については本薬 1000mg の 120 分投与が規定されている。</p>

			<p>4.2 投与量及び投与方法</p> <p>マブセラは、十分な経験を持つ専門医の厳密な管理のもとで、十分な緊急対応ができる医療施設において投与を行う（4.4 を参照）。</p> <p>解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬（例えばアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン）による前投薬を、各マブセラの投与前に必ず行うこと。</p> <p>NHL 及び CLL 患者において、マブセラとの併用化学療法にステロイド剤が含まれない場合は、グルココルチコイドの前投薬を考慮する。</p> <p>関節リウマチ患者において、infusion related reaction (IRRs) の発現率と重症度を軽減させるために、メチルプレドニゾン 100 mg の静脈内投与による前投薬をマブセラ投与 30 分前に完了すること。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（ヴェゲナ肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎患者において、マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾン 1000 mg/日を 1～3 日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾンの最終投与を行う）。その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1 mg/kg/日を投与すること（80 mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。</p> <p>投与量</p> <p>処方に従い、患者に投与される剤型（静脈注射又は皮下注射）であるか、医薬品ラベルを確認することが重要である。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 濾胞性非ホジキンリンパ腫 併用療法</p> <p>化学療法との併用により、未治療又は再発／難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象に寛</p>
--	--	--	---

			<p>解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）/サイクルで、最大8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは各治療サイクルの1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。</p> <p>維持投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療濾胞性リンパ腫 <p>寛解導入療法に効果を示した未治療の濾胞性リンパ腫患者を対象とした維持投与でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を2 ヶ月ごとに（寛解導入療法の薬剤最終投与から2 ヶ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大2 年間継続する。</p> ・再発又は難治性濾胞性リンパ腫 <p>寛解導入療法に効果を示した再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者を対象とした維持投与でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を3 ヶ月ごとに（寛解導入療法の薬剤最終投与から3 ヶ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大2 年間継続する。</p> <p>単独投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は難治性濾胞性リンパ腫 <p>化学療法抵抗性又は化学療法後に2 回以上の再発を認めた臨床病期III～IV の成人濾胞性リンパ腫患者に対するマブセラ単剤による寛解導入療法での投与推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1 回、4 週間行う。</p> <p>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者に対し、マブセラ単剤による再投与を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）の静脈内投与を、週1 回、4 週</p>
--	--	--	---

			<p>間行う。(5.1 参照)</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラは CHOP 療法と併用する。マブセラの推奨投与量は体表面積あたり 375 mg/m^2 (体表面積) で化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP 療法を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後を先行した後に投与し、これを 8 サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 療法以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。リンパ球数が $25 \times 10^9/\text{L}$ を超える CLL 患者の場合は、急性の infusion reactions 及び/又はサイトカイン放出症候群の発現率及び重症度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>未治療、及び再発又は難治性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは day 0 に 375 mg/m^2 (体表面積)、第 2 サイクル以降は day 1 に 500 mg/m^2 (体表面積) で、合計 6 サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行</p>
--	--	--	---

			<p>する。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。</p> <p>マブセラ治療コースは、1000 mg の静脈内投与 2 回で構成される。マブセラの推奨投与量は 1 回当たり 1000 mg の点滴投与であり、1 回目投与から 2 週間後に 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>2 コース目の治療の必要性は、前回の治療から 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行うが、それ以外の場合には疾患活動性が再上昇するまで再投与を行わない。</p> <p>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常、最初の投与から 16～24 週の間に見ることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する寛解導入治療におけるマブセラの推奨投与量は、375 mg/m^2 (体表面積) の静脈内投与を、週 1 回、4 週間投与である (合計 4 回投与)。</p> <p>ニューモシスチス・イロベチ肺炎 (PCP) に対する予防処置が、必要に応じて、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。</p> <p>特別な患者集団 小児科集団</p>
--	--	--	--

			<p>18 歳未満の小児に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。データがない。</p> <p>高齢者 高年齢患者（65 歳を超える）では投与量の調節は必要とされない。</p> <p>投与方法 注射用に調製したマブセラは専用ラインを通じて静脈内注射すること。Bolus 投与はしないこと。</p> <p>投与中の患者におけるサイトカイン放出症候群の発現に注意すること（4.4 項参照）。重症な反応、特に重症な呼吸困難、気管支痙攣及び低酸素状態の兆候が生じた場合は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の兆候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者に対し、全ての症状が完全に消失し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常化するまで投与を再開してはならない。再開する場合は、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。同様の重篤な副作用が再び発現した場合、投与中止の判断を症例ごとに厳密に検討すること。</p> <p>軽度及び中程度の infusion-related reaction (IRRs)（4.8 項）は通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてよい。</p> <p>初回投与 投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/時であり、投与開始 30 分後から 30 分ごとに 50 mg/時ずつ、最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与 全ての適応症</p>
--	--	--	--

		<p>2 回目以降のマブセラの投与は 100 mg/時で開始し、30 分ごとに 100 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>関節リウマチのみ</p> <p>初回投与後に使用できる急速投与スケジュール</p> <p>初回投与以降に標準的投与スケジュールでマブセラ 1000 mg を投与し、重篤な infusion related reaction を発現しなかった患者では、2 回目以降の投与において、以前投与を行った時と同じ希釈濃度 (4 mg/mL で全量 250 mL) を使用して、急速投与ができる。250 mg/時で 30 分間投与した後、600 mg/時で 90 分間投与する。急速投与で忍容性が認められた場合、その後の投与は、この急速投与スケジュールで行うことができる。</p> <p>不整脈を含む臨床的に重大な心血管障害を有する患者や、過去の生物学的製剤やリツキシマブによる治療で重篤な infusion reaction を認めた患者では、急速投与は行わない。</p>	
	備考		<p>本薬の希釈濃度に関する記載は以下のとおり。</p> <p>6.6 破棄及びその他の取扱いに関する注意</p> <p>マブセラは、単回使用バイアルにより、無菌かつ防腐剤及び発熱性物資を含まない状態で提供される。</p> <p><u>マブセラは、無菌的に必要量を抜き取り、無菌かつ発熱性物資を含まない注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 溶液又は 5% D-グルコース溶液を含む点滴バッグに注入し、リツキシマブの濃度を 1~4 mg/mL に調整する。</u>泡立ちを避けるため、穏やかに点滴バッグを反転することにより混和する。希釈液の無菌性を担保するため注意を払うこと。本薬は抗菌防腐剤又は静菌剤を含まないこ</p>

			とから、無菌操作を遵守する。注射用剤について、異物や色の外観上の異常がないことを投与前に目視で確認すること。 未使用の薬剤又は破棄物は現地の規制に従い破棄すること。
独国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	備考	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
仏国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
	備考	中央審査方式による承認のため、英国と同様。	
加国	販売名（企業名）	RITUXAN® (Hoffmann-La Roche Ltd.)	
	効能・効果	<p>適応症と臨床使用</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキサンの（リツキシマブ）は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療。 ・CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (DLBCL) に対する、CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキシルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、CVP 療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・CHOP 又は CHOP とリツキシマブ併用療法による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維 	

			<p>持療法。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者において、CHOP 療法とリツキシマブとの併用療法又は CVP とリツキシマブとの併用療法による寛解導入療法で効果が得られた患者に対するリツキシマブ単剤による維持療法。 <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>リツキサン (リツキシマブ) は未治療又は既治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) で Binet 分類 B 又は C の患者に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用療法で使用される。</p> <p>CLL に対するリツキサンの使用は、無増悪生存期間の改善を根拠として行われている。全生存期間に関する有用性は、未治療又は既治療 CLL 患者において認められていない。R-FC 療法 (リツキシマブ、フルダラビン及びシクロホスファミド) による治療歴がある患者に対する R-FC 療法の治療効果は検討されていない (詳細は、CLINICAL TRIALS 参照)。</p> <p>高齢者 (65 歳以上)： CLL において、探索的なサブグループ解析により、高齢者への使用が、有効性及び安全性の差に関連していることが示されている。詳細は、CLINICAL TRIALS 及び ADVERSE REACTIONS を参照。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p>成人患者に対するリツキサンとメトトレキサートの併用療法は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度～重症の活動性関節リウマチを有し、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤による治療で効果が不十分若しくは忍容性が認められない成人患者における疾患の徴候及び症状の緩和。 <p>リツキサンとメトトレキサートとの併用療法で、関節破壊の進行を遅らせる効果が X 線診断により示されている。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>リツキサンとグルココルチコイドの併用による、重症の活動性多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患し</p>
--	--	--	---

			<p>ている成人患者に対する寛解導入治療。 血管炎に関する最新の治療ガイドラインを参照すること。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する 90 分投与の記載はない。なお、本薬の希釈濃度についての記載がある。</p> <p>投与量及び投与方法</p> <p>リツキサン（リツキシマブ）投与は、緊急時に蘇生処置が実施できる環境下において（Serious Warnings and Precautions 参照）、重篤な infusion-related reactions への対処の経験がある又は対処可能な医師の厳密な管理のもとで行う。</p> <p>リツキサンは、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと（Administration 参照）。</p> <p>リツキサンの投与により、過敏症状や重篤な infusion-related reaction が発現する可能性がある（WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照）。リツキサン投与中に一時的な血圧低下が認められる場合があることから、リツキサン投与 12 時間前から投与終了まで、降圧剤の投与中止を考慮すべきである。</p> <p>臨床的に重篤な不整脈を発現する患者においては、リツキサン投与中及び投与後に心機能のモニタリングを実施する。狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者に対して、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを行う。</p> <p>リツキサンの調製</p> <p>適切な無菌操作を行うこと。リツキサンは、保存剤又は静菌剤を含まない。<u>適量のリツキサンを採取し、最終濃度が 1~4 mg/mL となるよう、輸注バッグ内で、0.9%生理食塩液 USP 又は 5%ブドウ糖液 USP で希釈する。</u>泡立ちを避けるため、穏やかにバッグを反転させ混合する。バイアルに残った溶液は破棄する。注射用剤は、投与前に異物や変色について目視確認する。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 投与量 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫： プレメディケーション</p> <p>解熱／鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサ</p>

			<p>ン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。 (WARNING AND PRECAUTIONS/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/ Infusion-Related Events を参照)</p> <p>初回治療</p> <p>リツキサンの単剤投与における推奨投与量は 375 mg/m^2 とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す (day 1、8、15 及び 22)。</p> <p>CVP 療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m^2 とし、8 サイクル繰り返す (1 サイクルは 21 日ごと)。化学療法の day 1 において、CVP 療法のコルチコステロイド静脈内投与後に、リツキサンを静脈内投与する。</p> <p>維持療法</p> <p>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫において、寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対するリツキサン維持療法の推奨投与量は 375 mg/m^2 とする。リツキサン維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から 8 週後に開始する。リツキサン単剤を 8 週間ごとに最大 12 回 (2 年間) 投与する。</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた再発又は治療抵抗性の患者に対するリツキサンの推奨投与量は、375 mg/m^2 を 3 ヶ月ごとに投与し、疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫:</p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤 (アセトアミノフェン等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。 (WARNING AND PRECAUTIONS/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/ Infusion-Related Events を参照)</p> <p>リツキサンは CHOP 療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は 375 mg/m^2 とし、化学</p>
--	--	--	--

			<p>療法の day 1 において、CHOP 療法のグルココルチコイドの静脈内投与後に、リツキサンを投与する。リツキサン投与後に、CHOP 療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキシルビシン及びビンクリスチン）を投与する。</p> <p>慢性リンパ性白血病: プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。 （ WARNING AND PRECAUTIONS/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/ Infusion-Related Events を参照）</p> <p>未治療及び既治療患者に対する化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第 1 サイクルでは 375 mg/m²（体表面積）を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m²（体表面積）を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法を開始する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール等）の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/もしくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験において、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80 mg 相当量（100mg プレドニゾン静注）を投与した。ML17102 試験において、R-FC 群の 74%の症例でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27%の症例では 2 回以上投与が行われた。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>リツキサン投与量の減量は推奨しないが、ML17102 試験の 47%の CLL 症例において、投与延期及び/又は減速が必要であり、17%の症例では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤については標準的な減量法が適用可能</p>
--	--	--	--

			<p>である。リツキサンを維持療法で投与する場合、標準的方法に則り、重篤な有害事象が発現した症例の治療を延期する。</p> <p>Zevalin®(イブリツモマブ チウキセタン)療法に使用する場合</p> <p>リツキサンは、ゼヴァリン治療レジメンに必要な薬剤であり、リツキサンを2回投与する。リツキサンの初回投与は250 mg/m²の単回投与であり、2回目投与の7~9日前に投与する。第2回目投与はリツキサン250 mg/m²とし、⁹⁰Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前4時間以内に投与する。ゼヴァリンの処方情報全文について、ゼヴァリンの製品モノグラフを参照すること。</p> <p>投与方法</p> <p>静脈内へpushやbolusでの投与はしないこと。</p> <p>リツキサンを、ステロイドを含む化学療法と併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮すること。プレメディケーションがinfusion-related eventsを減弱する可能性がある。ML17102試験において、ほとんどのCLL症例に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾン80mg相当量(100mgプレドニゾン静注)を投与した。</p> <p>初回投与: リツキサン希釈溶液は、50 mg/hrで静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又はinfusion-related eventsを認めない場合、30分ごとに50 mg/hrずつ最大400 mg/hrまで注入速度を上げる。過敏反応又はinfusion-related eventsを発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する(WARNINGS AND PRECAUTIONS参照)。症状が改善した後、減速又は中止前の1/2の注入速度で投与を継続できる。</p> <p>2回目以降の投与: 100 mg/hrで投与を開始でき、忍容性がある場合には、30分ごとに100 mg/hrずつ最大400 mg/hrまで注入速度を上げることができる。</p> <p>投与できなかった場合</p> <p>投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略すべきではなく、予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を遵守するよう、専門医の判断により、後</p>
--	--	--	--

			<p>日投与すべきである。</p> <p>関節リウマチ プレメディケーション</p> <p>解熱／鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>Infusion-related reactions の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサン投与の 30 分前までにメチルプレドニゾロン 100mg 静注を完了する。(WARNING AND PRECAUTIONS/ RHEUMATOID ARTHRITIS/ Infusion-Related Events を参照)</p> <p>投与量</p> <p>リツキサンによる治療コースは、1000 mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサンの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>RA 患者に対する再治療</p> <p>再治療の必要性については、残存病変又は DAS28-ESR2.6 (treatment to remission) を超えるレベルの疾患活動性の悪化を基に、先行治療後 24 週間かけて評価を行う。</p> <p>先行治療の 16 週間以内にリツキサンによる再治療は行わない。</p> <p>投与方法</p> <p>各コースの初回投与：投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの 2 回目投与：2 回目投与の場合、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫（GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>GPA 又は MPA 治療におけるリツキサンの推奨投与量は、375 mg/m²（体表面積）とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日に相当</p>
--	--	--	---

		<p>するグルココルチコイドを1日目から3日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1 mg/kg/day を経口投与 (80 mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時に又はリツキサン投与開始前 14 日以内にはじめ、リツキサン投与期間中及びリツキサン投与終了後も継続する。</p> <p>4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない。(WARNING AND PRECAUTIONS and CLINICALSTUDIES を参照)</p> <p>投与方法 初回投与：投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。 2 回目以降の投与：2 回目以降の投与の場合、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>GPA 及び MPA 患者において、リツキサン投与中及びリツキサン投与後にニューモシスティス肺炎 (PCP) に対する予防的処置の実施が推奨される。</p>
	備考	
豪国	販売名 (企業名)	MABTHERA® (Roche Products Pty Limited)
	効能・効果	<p>効能効果</p> <p><i>非ホジキンリンパ腫</i> マブセラ® は、下記疾患を有する患者の治療に使用される</p> <ul style="list-style-type: none"> CD20 陽性、未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 CD20 陽性、再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 CD20 陽性、びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する化学療法との併用療法。 <p><i>慢性リンパ性白血病</i> 化学療法との併用による CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者の治療</p>

		<p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートとの併用で、少なくとも1剤以上のTNF拮抗剤治療で効果不十分又は忍容性がない重症かつ活動性の関節リウマチを有する成人患者の治療</p> <p>マブセラは、メトトレキサートとの併用により、関節破壊の進行を遅らせることがX線診断により確認されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ウェゲナー肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入治療。マブセラによる再治療の有効性及び安全性は確立していない。</p>	
	用法・用量		<p>投与量及び投与方法</p> <p>マブセラ静注用は皮下注射には使用しない。処方に従い患者に投与する剤型（静注、皮下注）を製品ラベルにより確認すること。</p> <p>マブセラは、外来投与が可能である。マブセラは、緊急時に最大限の蘇生処置が直ちに実施できる環境下において、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで投与する。</p> <p>他の生物学的製剤への変更は処方医の同意が必要である。</p> <p>投与量</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の30分から60分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ単剤投与における推奨投与量は375 mg/m²とし、週1回静脈内投与を4回繰り返す。</p> <p>CHOP 化学療法と併用する場合のマブセラの推奨投与量は、375 mg/m²とし、化学療法の各サイクルのday 1に投与する（6サイ</p>

			<p>クル)。</p> <p>未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は 375 mg/m^2 とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する。寛解導入療法は、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは化学療法の施行前に投与する。Infusion related reactions が発現した場合、化学療法開始までに回復しなければならない。</p> <p>維持療法</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた患者に対してマブセラの維持療法を行うことができる。375 mg/m^2 (体表面積) を 3 ヶ月ごと投与し、疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>CHOP 療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は 375 mg/m^2 とし、化学療法の各サイクルの day 1 に静脈内投与し、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは 375 mg/m^2 を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2 を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9 / \text{L}$ を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/もしくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし、重篤度を軽減させるために、マブ</p>
--	--	--	--

			<p>セラの投与直前にプレドニゾン／プレドニゾン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤では標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>初回投与：投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/hr とする。過敏症状や infusion-related events が発現しない場合、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。過敏症状や infusion-related event が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中止する（Precaution 参照）。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の投与速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与：2 回目以降のマブセラ投与は、100 mg/hr で開始することができ、その後、30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。IRRs (Infusion-related Reactions) の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg 静注を完了する（PRECAUTIONS-Rheumatoid Arthritis 参照）。</p> <p>マブセラによる治療コースは、1000 mg の点滴静注 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>マブセラの治療では、患者に対して、忍容性が認められた投与量のメトトレキサートを併用する。最小有効量は確立していない。</p> <p>マブセラ治療期間中、糖質コルチコイド、サリチル酸、非ステロイド抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療を継続する。</p> <p>疾患活動性は定期的に評価する。疾患の徴候及び症状により再治療を行うことができる。臨床試験では、初回治療の第 1 回目投与の 16 週間以内にマブセラによる再治療を実施した症例はない。治療間隔は多様であり、</p>
--	--	--	--

			<p>多くの患者は先行治療コースの 6～12 ヶ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療が必要なかった。再治療の有効性及び安全性については、初回治療と同様であった。</p> <p>ヒト抗キメラ抗体 (HACA) は、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。HACA の存在は、初回治療コース後の第 2 回目投与後に発現する infusion reactions 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。更に、HACA を発現した 1 例について、再治療コース時に B 細胞減少が認められなかった。マブセラの再治療コースを開始する前に、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討すること。再治療を行う場合は、16 週間より短い間隔で投与してはならないこと考慮する。</p> <p>各コースの初回投与: 投与開始時の注入速度を 50 mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの 2 回目投与: 2 回目投与の場合 100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。</p> <p>GPA 及び MPA 治療における推奨投与量は 375 mg/m² とし、週 1 回静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>重症の血管炎症状を治療するため、メチルプレドニゾロン 1000mg/日の 1～3 日間静脈内投与とマブセラを併用することを推奨する。その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/日を投与する (80mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する)。</p>
--	--	--	--

			<p>初回投与 投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p>2 回目以降の投与 2 回目以降の投与では、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PJP）に対する予防処置が、必要に応じて、GPA 及び MPA 患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。</p> <p>特別な患者集団 高齢者：高齢者（65 歳超）に対して、用量調節は不要である。</p>						
	備考		<p>本薬の希釈濃度に関する記載は以下のとおり。</p> <p>マブセラのバイアルは、防腐剤及び保存剤を含まないため、バイアル及び希釈溶液の無菌性を担保する必要がある。</p> <p><u>マブセラは、無菌的に必要量を抜き取り、注射用塩化ナトリウム 9 mg/mL (0.9%) 溶液又は 5% D-グルコース溶液を含む点滴バッグに注入し、リツキシマブの濃度を 1~4 mg/mL に調整する。</u>泡立ちを避けるため、穏やかに点滴バッグを反転することにより混和する。注射用剤について、異物や色の外観上の異常がないことを投与前に目視で確認すること。</p>						
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</p>	<p>■米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1865 1382 2007"> <tr> <td data-bbox="405 1865 507 1912"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1865 1382 1912">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1912 507 2007">米国</td> <td data-bbox="507 1912 724 2007">ガイドライン名</td> <td data-bbox="724 1912 1382 2007">NCCN Guidelines version 1.2015, Non-Hodgkin's Lymphomas <small>企業見解文献 15)</small></td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	ガイドライン名	NCCN Guidelines version 1.2015, Non-Hodgkin's Lymphomas <small>企業見解文献 15)</small>
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）								
米国	ガイドライン名	NCCN Guidelines version 1.2015, Non-Hodgkin's Lymphomas <small>企業見解文献 15)</small>							

み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	該当なし。
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	Non-Hodgkin's Lymphomas SUPPORTIVE CARE FOR NHL <u>Rituximab Rapid Infusion</u> ・ <u>If no infusion reactions were experienced with prior cycle of rituximab, a rapid infusion over 90 min can be used.</u> （リツキシマブの前サイクルで infusion reaction が発現しなかった場合、90分間の rapid infusion を用いることができる。）
		ガイドラインの根拠論文	記載なし。
		備考	
	英国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
仏国	ガイドライン名	不明	
	効能・効果		

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	

	備考	
--	----	--

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2015年1月27日に PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において”rituximab”、”rapid”、および”infusion”にて検索し 71 報を得た。また別に”rituximab”、”90 minute または 90 minutes”にて検索し 12 報を得た。ここから、英語以外の文献、要望書に示された文献を除き、前方視的試験 4 報、後方視的試験 2 報を選択、計 6 報を以下に記載した。

<海外における臨床試験等>

1) 前方視的試験

1. Swan JT, Zaghoul HA, Cox JE, et al. Use of a pharmacy protocol to convert standard rituximab infusions to rapid infusion shortens outpatient infusion clinic visits. *Pharmacotherapy* 2014; 34(7): 686-694. 企業見解文献 16)

米国 Texas Southern University 他にて、2010年8月から2011年7月の間に、リツキシマブを1回以上外来で投与し、リツキシマブの投与期間中に化学療法及びコロニー刺激因子の投与がない患者のうち、医療機関の急速投与への変更の基準である、リツキシマブの初回投与ではない、前回のリツキシマブ投与から 90 日以内、18 歳以上、375mg/m² 以下の投与量、1000mg 以下の投与量、及び過去のリツキシマブ投与中に grade 3 以上の infusion reaction が無い患者 64 例が登録された。64 例のうち 37 例に急速投与が行われ、27 例に通常投与が行われた。投与は医療機関の方法により行われた。

Infusion reaction は急速投与群で grade 2 が 1 例 (3%)、通常投与群で grade 1 が 1 例 (4%) のみであった。

急速投与は、1 回投与あたりの投与時間中央値が 94.5 分 (95%信頼区間 90-105 分)、通常投与は 205 分 (信頼区間 138-263 分) であり (p<0.001)、1 回投与あたり 110.5 分の短縮を行うことができた。また、外来時間は急速投与で 1 来院あたり 233 分 (95%信頼区間 208-277 分)、通常投与で 1 来院あたり 325 分 (95%信頼区間 275-415 分) であり、92 分の短縮を行うことができた。

2. Dakhil S, Hermann R, Schreeder MT, et al. Phase III safety study of rituximab administered as a 90-minute infusion in patients with previously untreated diffuse large B-cell and follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(10): 2335-2340. 企業見解文献 17)

米国での、多施設共同臨床第 III 相単一アーム試験 (ICH-GCP 準拠試験)。未治療の

DLBCL 患者を対象に、6-8 サイクルの R-CHOP 療法、又は未治療の FL 患者を対象に、6-8 サイクルの R-CVP 療法を行った。1 サイクル目は添付文書の標準投与方法で投与し、2 サイクル目以降に 90 分投与を行った。451 例が登録され、425 例が 1 サイクル目の投与を行ったが、1 サイクル中に 53 例が中止した (grade 3 の有害事象又は infusion reaction が 11 例、その他の有害事象が 8 例、患者又は医師の決定が 16 例、死亡が 5 例、プロトコール違反、治療の変更、誤診等のその他の理由が 13 例)。1 サイクル中に Grade3/4 の infusion reaction は 10 例/425 例 (2.4%) に発現した。

2 サイクル以降が投与された 372 例のうち、標準の投与方法を行った 7 例及び、1 サイクル目に急速投与を行い grade3/4 の infusion reaction が発現しなかった 2 例は PP 解析から除外し、363 例で解析を行った。

第 1 サイクルにおいて、grade1/2 の infusion reaction が 157 例 (43.3%、R-CHOP 療法が 42.8%、R-CVP 療法が 44.2%) に発現した。重篤な infusion reaction は 1 例 (grade2 の胸痛) に発現したが、R-CHOP 療法の 8 サイクルを完了した。有害事象は 334 例 (92.0%、R-CHOP 療法が 92.0%、R-CVP 療法が 92.0%) に発現し、grade3/4 の有害事象は 111 例 (30.6%、R-CHOP 療法が 35.6%、R-CVP 療法が 19.5%)、重篤な有害事象は 36 例 (9.9%、R-CHOP 療法が 11.6%、R-CVP 療法が 6.2%) に発現した。

第 2 サイクルにおいて、grade1/2 の infusion reaction は 135 例 (37.2%、R-CHOP 療法が 36.4%、R-CVP 療法が 38.9%) に発現した。多く発現した事象は嘔吐 50 例 (13.8%)、発熱 34 例 (9.4%) であった。Grade3 の infusion reaction は R-CVP 療法の 4 例に、発疹、気管支けいれん、過敏症、腹痛が発現した。腹痛は重篤な有害事象であった。

第 2 サイクル以降、230 例 (63.4%、R-CHOP 療法が 62.0%、R-CVP 療法が 66.4%) に infusion reaction が発現し、10 例に grade3/4 の infusion reaction が発現した。また、68 例が治療を中止し (有害事象 12 例、死亡 6 例、増悪 3 例、観察を行うことができなかった 3 例、患者又は医師の決定 19 例、その他の理由 25 例)、304 例が 6-8 サイクルを完了した。2-8 サイクルの infusion reaction は 230 例に発現し、grade3/4 は R-CHOP 療法を行った 4 例 (末梢浮腫、嘔吐、狭心症、無力症)、R-CVP 療法を行った 2 例 (末梢浮腫/腹水、高血圧) に発現した。Grade4 は狭心症 1 例のみであった。

第 2 サイクル以降から試験終了までに Grade3/4 の有害事象は R-CHOP 療法で 115 例 (46.0%)、R-CVP 療法で 41 例 (36.3%) に発現し、最も多い事象は血液毒性であった。重篤な有害事象は R-CHOP 療法で 61 例 (24.4%)、R-CVP 療法で 11 例 (9.7%) に発現した。最も多い事象は血液毒性であり、発熱性好中球減少 (R-CHOP 療法が 8.0%、R-CVP 療法が 0.9%)、脱水症 (R-CHOP 療法が 4.0%、R-CVP 療法が 0%)、好中球減少 (R-CHOP 療法が 2.0%、R-CVP 療法が 1.8%) 等であり R-CHOP 療法で多く発現した。

3. Monem EA, Al-Bahrani B, Mehdi I, et al. Rapid rituximab infusion, local center experience. Gulf J Oncolog 2013; 1(14): 52-56. 企業見解文献 18)

オマーンでの単一施設 (Royal Hospital National Cancer Center) による前方視的解析。CD20 陽性の非ホジキンリンパ腫と診断された 24 例にリツキシマブと標準的な化学療法

(R-CHOP 療法が 15 例、R-CVP 療法が 4 例、R-CNOP 療法が 2 例、その他 3 例) の併用療法を施行した。リツキシマブは、1 サイクル目は 3-4 時間かけて標準的な投与方法で投与し、2 サイクル目以降は 90 分で投与を行った。

Grade2 以上の infusion reaction は発現しなかった。Grade1 の infusion reaction が 5 例 (顔の紅潮 2 例、頭痛 2 例、そう痒 1 例) に発現した。全例 100mg のヒドロコルチゾンの静注により速やかに回復し、試験治療を継続した。

4. Zhao W, Gao Y, Bai B, et al. Safety and efficacy of non-initial rapid infusion of rituximab plus chemotherapy in Chinese patients with CD20(+) non-Hodgkin's lymphoma. Expert Opin Drug Saf 2015; 14(1): 21-29. 企業見解文献 19)

中国、単一施設 (Sun Yat-sen University) での前方視的解析。未治療の CD20 陽性非ホジキンリンパ腫患者 177 例 (DLBCL が 116 例、FL が 30 例、MALT リンパ腫が 10 例、MCL が 10 例、SLL/CLL が 2 例、バーキットリンパ腫が 3 例、その他が 4 例) が登録され、1109 コースの投与が行われた。

1 コースの間に 48 例 (27.1%) に grade1/2 の infusion reaction が発現したが、プロトコールに則り急速投与 (90 分間投与) に移行した。また、2 例は grade3/4 の infusion reaction (発熱、高血圧) が発現したため、標準投与とした。

急速投与のサイクル中に 6 例に infusion reaction が発現した。4 例は 2 サイクル目に Grade1/2 の発熱 2 例、及び悪寒、頭痛が 1 例ずつであり、3 サイクル以降は消失した。その他の 2 例は 2 サイクル目に Grade3 の胸部圧迫感、頻脈が発現し、プロトコールに則り中止となった。

観察期間中央値 37.5 ヶ月において、3 年 OS 及び PFS はそれぞれ、93.1% (95%CI:67.203-74.028)、81.1% (95%CI:54.920-65.149) であった。DLBCL、低悪性度リンパ腫、その他のリンパ腫の 3 年 OS はそれぞれ、92.2% (95%CI:66.244-74.552)、96.0% (95%CI:65.721-76.914)、88.9% (95%CI:39.858-61.608) (p=0.359)、また、3 年 PFS は 80.4% (95%CI:46.925-65.326)、65.5% (95%CI:46.259-54.377)、77.8% (95%CI:34.598-61.558) (p=0.137) であった。

2) 後方視的試験

1. Lang DS, Fong CC. Prediction of adverse events in patients receiving rapid rituximab infusion: validation of a predictive model. Clin J Oncol Nurs 2014; 18(1): 89-92. 企業見解文献

20)

シンガポールでの単一施設 (National University Hospital in Singapore) による後方視的解析。2010 年 1 月から 2011 年 12 月までにリツキシマブを急速投与された非ホジキンリンパ腫患者 168 例のうち、90 分投与で投与を行った 120 例を解析した。90 分投与が行われたのは合計 422 サイクル (1 例あたり平均 3 サイクル: 範囲 1-9 サイクル) であり、そのうち血液検査の行われた 394 サイクルで解析を行った。

394 サイクル中 386 サイクルに有害事象は発生しなかった。120 例中 5 例（1.2%）に有害事象が発生した。有害事象は、投与開始 10 分以内に低血圧、無感覚がそれぞれ 1 例ずつ、残りの 3 例は投与開始 30 分から 60 分後に低血圧、発疹、悪寒、戦慄を含む症状であった。これらの事象は grade 2 であり、急速投与の継続が可能であった。

2. Patel J, Ho M, Ho V, et al. Rapid infusion rituximab for maintenance therapy: is it feasible? *Leuk Res Treatment* 2013; 2013: 629283. 企業見解文献 21)

米国の単一施設（H. Lee Moffitt Cancer Center）による後方視的解析。低悪性度非ホジキンリンパ腫患者 109 例にリツキシマブの急速投与（90 分間、範囲 85 分～97 分）を用いた維持療法 647 サイクル（平均 6 サイクル）が行われた。FL が 70 例（64%）、MZL が 11 例（10%）、MCL が 10 例（9%）、CLL/SLL が 6 例（5.5%）、MALT リンパ腫が 3 例（2.8%）、不明が 9 例（8%）であった。69%は 3 ヶ月毎、25%は 6 ヶ月毎に週 1 回 4 週間の維持療法、6%は 2 ヶ月毎に維持療法を実施した。

109 例中 3 例に infusion reaction（Grade3 の息切れ、喉の腫れ、顔面紅潮/胸部圧迫、Grade1 の悪心、嘔吐）が発現した。治療が必要な infusion reaction では、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン薬、又は吸入ベータ作用薬の投与が 2 例に施行され、酸素吸入が 2 例、静脈内輸液が 1 例に施行された。入院が必要な infusion reaction は発現しなかった。

<日本における臨床試験等※>

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

追加なし

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

追加なし

<日本における教科書等>

追加なし

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

追加なし

<日本におけるガイドライン等>

追加なし

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以

外) について

追加なし

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

効能・効果に関する要望はない。

<要望用法・用量について>

- 1) 日本以外の海外では、本薬の希釈濃度は初回承認時より 1mg/mL~4mg/mL と規定されている。
- 2) リツキシマブの B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療に対する rapid infusion による 90 分急速投与は、米国において既に承認され、その他の国においても検討が行われ、医療現場で実際に施行されていると考える。米国ガイドライン NCCN Guidelines version 1.2015, Non-Hodgkin's Lymphomas 企業見解文献 15)には、Rituximab Rapid Infusion の項に「リツキシマブの前サイクルで infusion reaction が発現しなかった場合、90 分間の rapid infusion を用いることができる」との記載がある。
- 3) 米国で行われた、多施設共同臨床第 III 相単アーム試験である RATE 試験の報告 企業見解文献 17)において、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブの rapid infusion についての評価が行われた。未治療の DLBCL 患者には R-CHOP 療法、未治療の FL 患者には R-CVP 療法との併用で、6-8 サイクルの投与サイクル中、第 1 サイクルで標準的投与速度により投与を行い、重篤及び/又は grade 3/4 の infusion reaction を認めない場合に、第 2 サイクル以降 90 分間の rapid infusion を行った。grade 1/2 の infusion reaction の発現頻度は 1 サイクルにおいて 43.3% (R-CHOP 42.8%、R-CVP 44.2%)、第 2 サイクルでは 37.2% (R-CHOP 36.4%、R-CVP 38.9%) で、差はみられなかった。また grade 3/4 の infusion reaction は第 1 サイクルで 2.4% (10 例/425 例)、第 2 サイクルで 1.1% (4 例/363 例) であった。一方、第 2 サイクル以降でみると、infusion reaction の発現頻度は 63.4% で、うち grade 3/4 は 10 例発現し、内容は発疹、気管支けいれん、過敏症、腹痛 (以上第 2 サイクル)、末梢浮腫、嘔吐、狭心症、無力症、末梢浮腫/腹水、高血圧であり、全て既知であった。Grade 3/4 の有害事象は R-CHOP 療法の 46.0%、R-CVP 療法の 36.3% で発現し、最も一般的な事象は血液毒性であった。発現頻度、内容ともに標準速度投与時と比較して予想される範囲内にあり、90 分間の rapid infusion の忍容性及び実行可能性が示されている。
- 4) 過去のリツキシマブ投与歴において grade 3 以上の infusion reaction がなかった 64 例 (通常速度投与群 27 例、急速速度投与群 37 例) を対象に行われた米国での前方視的比較試験では、infusion reaction の発現頻度は通常投与群で 4% (grade 1、1 例)、急速投与群で 3% (grade 2、1 例)、また投与時間中央値は通常投与群で 205 分/回、急速投与群で 94.5 分/回であり、安全性に重大な問題を生じることなく投与時間の短縮が可能であった 企業見解文献 16)。
- 5) NHL 患者 24 例を対象にしたオマーンでの前方視的試験では、標準的な化学療法との

併用において2サイクル目以降に90分間の急速投与を行い、infusion reactionの発現はGrade 1の5例(顔の紅潮2、頭痛2、そう痒1)のみであった^{企業見解文献 18)}。

- 6) 未治療 NHL 患者 177 例を対象とした中国での前方視的試験では、infusion reaction の発現頻度は標準速度投与の1サイクル目では grade 1/2 が 27.1% (48/177)、grade 3/4 が 1.1% (2/177) であった。一方2サイクル以降の急速投与(90分間投与)では grade 1/2 が発熱2、悪寒、頭痛の4例、grade 3/4 が胸部圧迫感、頻脈の2例で、いずれも第2サイクルのみに発現した^{企業見解文献 18)}。
- 7) シンガポールでの Lang らの後方視的解析では、90分間の急速投与を実施した NHL 患者 120 例について、1.2% (5/120) に有害事象が発生したが、いずれも grade 2 以下であり以降の急速投与が継続可能であった^{企業見解文献 20)}。
- 8) 米国での低悪性度 NHL 患者 109 例を対象とした Patel らの後方視的解析の結果では、平均投与時間が90分間(範囲85分-97分)であり、infusion reaction は3例に5件発現し、内容は Grade 3 の息切れ、喉の腫れ、顔面紅潮/胸部圧迫、Grade 1 の悪心、嘔吐であり、いずれも副腎皮質ステロイド等による治療により回復した^{企業見解文献 21)}。
- 9) その他海外で実施された前方視的試験・解析は、Chiang ら(要望書文献 26)^{企業見解文献 22)}、Lang ら(要望書文献 27)^{企業見解文献 23)}、Salar ら(要望書文献 28)^{企業見解文献 24)}、Sehn ら(要望書文献 29)^{企業見解文献 25)}、El-Agnaf ら(要望書文献 30)^{企業見解文献 26)}、Atay ら(要望書文献 31)^{企業見解文献 27)}の報告があり、後方視的解析では、Lang らの報告(要望書文献 32)^{企業見解文献 28)}、症例報告では、Al Zahrani らの報告(要望書文献 33)^{企業見解文献 29)}がある。これらの試験の急速投与の内容は以下のとおりであり、いずれも総投与量の20%を最初の30分間に、80%を残りの60分間に投与している。
 - (1)Chiang ら(要望書文献 26)^{企業見解文献 22)}: 登録79例に単剤又は化学療法併用にて269回の投与が行われ、1例あたりの rapid infusion は平均3.4回であった。
 - (2)Lang ら(要望書文献 27)^{企業見解文献 23)}: 登録65例に単剤又は化学療法併用にて243回の投与が行われ、1例あたりの rapid infusion は平均3.7回であった。
 - (3)Salar ら(要望書文献 28)^{企業見解文献 24)}: 登録70例に化学療法併用にて319回の rapid infusion が行われ、1例あたりの投与回数中央値は4回(1~12回)であった。
 - (4)Sehn ら(要望書文献 29)^{企業見解文献 25)}: ①登録150例にステロイド剤含有化学療法との併用にて473回の rapid infusion が行われ、1例あたりの投与回数中央値は3回であった。2004年6月以降1,200例以上に実施中。③登録56例にリツキシマブ単剤による維持療法にて92回の rapid infusion が行われ、1例あたりの投与回数中央値は2回であった。
 - (5)El-Agnaf ら(要望書文献 30)^{企業見解文献 26)}: 登録17例に化学療法併用にて73回の rapid infusion が行われ、1例あたり平均4回であった。
 - (6)Atay ら(要望書文献 31)^{企業見解文献 27)}: 登録75例に単剤又は化学療法併用にて372回の rapid infusion が行われた。
 - (7)Lang らの報告(要望書文献 32)^{企業見解文献 28)}: 登録294例(NHL85%、ALL/CLL9.5%、自己免疫疾患5.5%)に単剤又は化学療法併用にて1,571回の rapid infusion が行われた。

- (8) Al Zahrani らの報告 (要望書文献 33) 企業見解文献 29) : 登録 21 例に化学療法併用にて 126 回の rapid infusion が行われ、1 例あたりの平均は 6 回 (1~8 回) であった。
- 1 0) これらの報告中では、rapid infusion に関連する grade 3、grade 4 の有害事象または infusion reaction の発現は、Lang らの報告 企業見解文献 23) の Grade 3 の輸注関連有害事象 1 例 (頻度 1.5%、以降投与中止、要望書文献 27) と、Sehn らの報告 企業見解文献 25) の Grade 3 の薬物有害反応 1 例 (掻痒性発疹、頻度 0.08%以下、治療により回復、要望書文献 29) が認められる。
- 1 1) 以上の報告以外は grade 2 以下の発現報告で、Chiang らの報告 (要望書文献 26) 企業見解文献 22) では、grade 1 の輸注関連反応 (悪寒) 1 例/79 例、投与後の悪心及び嘔吐 3 例/79 例、Lang らの報告 (要望書文献 27、要望書文献 32) 企業見解文献 23, 28) では infusion reaction は 7 例/65 例に 7 件発現し、grade 1 は 6 例 (4 例 rapid infusion 継続、2 例通常速度投与へ移行)、grade 3 は 1 例 (以降投与中止) であった。Rapid infusion 継続後の infusion reaction は 3 例 (grade 1、以降通常速度投与へ移行) であった。Rapid infusion での急性有害事象の予測因子としてはリンパ球数が多い場合があげられた。Salar らの報告 (要望書文献 28) 企業見解文献 24) では 70 例合計 319 回の rapid infusion 中、ステロイド剤なしの化学療法併用で 3 件 (0.9%、咽頭炎、腹部不快感、発熱) の grade 1 の有害事象が発現した。Atay ら (要望書文献 31) 企業見解文献 27) は有害事象として grade 1/2 の脈拍低下 (1%)、脈拍上昇 (1.9%)、血圧低下 (8%)、血圧上昇 (4.8%) の発現をみとめている。これらはいずれも通常速度の投与でみられる有害事象であり、また発現頻度についても違いはみとめられない。
- 1 2) 60 分間の rapid infusion については、Provencio ら (要望書文献 34、要望書文献 35) 企業見解文献 30, 31)、Tuthill ら (要望書文献 36) 企業見解文献 32) による前方視的試験の報告があり、Provencio らの報告においては、有害事象は 40 例中、発熱 1 例、悪寒 2 例、発疹を伴う限局的な皮膚反応が 2 例で、いずれも grade 1 であり、発現率は 0.017% であった。
- 1 3) 日本からの臨床試験等の報告は Yokoyama らによる報告 (要望書文献 37、要望書文献 38) 企業見解文献 33, 34) があり、CD20 陽性 NHL 患者 18 例を対象に 6 群 (各 3 例) のコホート研究を行っている。第 2 サイクル以降は 50mL/時から 300mL/時の一定投与速度で全量を投与し (各症例 4~8 サイクル)、輸注関連毒性は grade 1 のみで 4 例/18 例 (全例回復) であった。また 90 分間投与で想定される最高投与速度 (624mg/時) とほぼ同等の速度での投与群 (コホート 6、300mL/時一定速度) において実施可能性、忍容性が確認された。
- 1 4) Atmar による総説 (要望書文献 39) 企業見解文献 35) では、Rapid infusion の安全性について、有害事象はほとんど認められず、大多数の有害事象は grade 1 であること、複数の国で検討されており、国際的に使用される投与方法であること、また初回サイクルは標準的投与速度により行い、以降は rapid infusion で安全に投与可能であることが示されている。また Lang によるシステマティック・レビュー (要望書文献 42) 企業見解文献 36) において、90 分間の rapid infusion が行われた 9 つの試験、60 分の rapid infusion 及び CLL に対する rapid infusion についての 2 つの試験について検討し、

rapid infusion は NHL 患者の第 2 回目投与以降に推奨され、安全であることが示されている。

- 1 5) 以上、90 分間の rapid infusion について、grade 3、grade 4 の有害事象または infusion reaction の発現は稀であり、有害事象についても新たな懸念は認められないと考えられることから、rapid infusion の忍容性は高いと判断される。したがって、リツキシマブの 90 分間 rapid infusion は有用であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) リツキシマブは CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫治療において必要不可欠な薬剤であり、様々な化学療法剤と併用され、また外来においても投与可能である。海外の第 III 相試験において、90 分間の rapid infusion の実行可能性及び忍容性が確認されているほか、海外の文献報告においても同様に 90 分間の rapid infusion の実行可能性及び忍容性が報告されている。海外では、60 分間の rapid infusion も検討されており、その実行可能性及び忍容性が確認されている。
- 2) 日本で行われた検討では、90 分間の rapid infusion での最高速度に相当する投与速度での投与について、実行可能性及び忍容性が認められている。
- 3) リツキシマブの rapid infusion の導入により、治療に伴う患者の拘束時間及び負担の軽減、医療機関における治療提供機会の増加等が図れると考えられ、リツキシマブの rapid infusion は患者及び医療機関にとって、非常に有用であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

学会からの要望に記載されているとおり、本薬の 90 分間投与の忍容性を確認するオープンレベル試験が考えられる。

- ① 未治療びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)、又は、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者 (indolent) を対象として、現在一般診療で使用されているリツキシマブと化学療法の併用療法 (R-CHOP 療法等) を施行する際、第 1 サイクルにおいてはリツキシマブを添付文書に記載された標準的投与速度で投与を行い、第 1 サイクルにおいて、CTC grade 3 以上の infusion reaction が認められなかった患者に対し、第 2 サイクル以降はリツキシマブの 90 分投与を行う。
- ② リツキシマブ希釈後の生理食塩液等の総量を 250mL 又は 500mL とし、はじめの 30 分間で 1 回あたりの投与量の 20%を投与し、その後の 60 分間で 1 回あたりの投与量の 80%を投与し、90 分間の rapid infusion の実行可能性 (1 回あたりの投与量が全量投与できる) と重篤な infusion reaction (CTC grade 3 以上の infusion reaction) の発現を確認する。

5. 備考

<その他>

上述のとおり、リツキシマブの rapid infusion については、国内外において、実行可能性

及び忍容性が認められていることから、公知申請の可能性につきましてもご検討頂きたく存じます。

6. 参考文献一覧

1. 厚生労働統計一覧、患者調査-平成20年患者調査- 閲覧-年次-2008年. Available from: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268> [Cited 2015 Feb 9] (要望書引用文献 1)
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC; 2008. (要望書引用文献 3)
3. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*. 1982; 49(10): 2112-2135. (要望書引用文献 4)
4. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998; 16(8): 2780-2795. (要望書引用文献 5)
5. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5019-5026. (要望書引用文献 12)
6. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Ongoing improvement in outcomes for patients diagnosed as having Non-Hodgkin lymphoma from the 1990s to early 21st century. *Arch Intern Med* 2008; 168:469-476. (要望書引用文献 13)
7. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 1986; 4(10):1470-1480. (要望書引用文献 14)
8. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):140-147. (要望書引用文献 15)
9. Montoto S, Lopez-Guillermo A, Ferrer A et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Ann Oncol*. 2002; 13:523-530. (要望書引用文献 16)
10. Weisdorf DJ, Andersen JW, Glick JH, Oken MM. Survival after relapse of low-grade non Hodgkin's lymphoma: implications for marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1992; 10:942-947. (要望書引用文献 17)
11. Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, et al. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 1995; 13(7):1726-1733. (要望書引用文献 18)
12. Montoto S, Davis AJ, Matthews J et al. Risk and clinical implications of

- transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2426-2433. (要望書引用文献 19)
13. Cabanillas F, Velasquez WS, Hagemester FB, et al.: Clinical, biologic, and histologic features of late relapses in diffuse large cell lymphoma. *Blood*.1992;79(4): 1024-1028. (要望書引用文献 23)
 14. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14): 987-994. (要望書引用文献 24)
 15. Non-Hodgkin's Lymphoma version 1.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. 2015.
 16. Swan JT, Zaghoul HA, Cox JE, et al. Use of a pharmacy protocol to convert standard rituximab infusions to rapid infusion shortens outpatient infusion clinic visits. *Pharmacotherapy* 2014; 34(7): 686-694.
 17. Dakhil S, Hermann R, Schreeder MT, et al. Phase III safety study of rituximab administered as a 90-minute infusion in patients with previously untreated diffuse large B-cell and follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(10): 2335-2340.
 18. Monem EA, Al-Bahrani B, Mehdi I, et al. Rapid rituximab infusion, local center experience. *Gulf J Oncolog* 2013; 1(14): 52-56.
 19. Zhao W, Gao Y, Bai B, et al. Safety and efficacy of non-initial rapid infusion of rituximab plus chemotherapy in Chinese patients with CD20(+) non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(1): 21-29.
 20. Lang DS, Fong CC. Prediction of adverse events in patients receiving rapid rituximab infusion: validation of a predictive model. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18(1): 89-92.
 21. Patel J, Ho M, Ho V, et al. Rapid infusion rituximab for maintenance therapy: is it feasible? *Leuk Res Treatment* 2013; 2013: 629283.
 22. Chiang J, Chan A, Shih V, et al. A prospective study to evaluate the feasibility and economic benefits of rapid infusion rituximab at an Asian cancer center. *Int J Hematol*. 2010; 91(5): 826-830. (要望書文献 26)
 23. Lang D, Prouse J, Barry F, et al. Evaluation of the safety and feasibility of rapid rituximab infusion. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012; 8(1): 71-75. (要望書文献 27)
 24. Salar A, Casao D, Cervera M, et al. Rapid infusion of rituximab with or without steroid-containing chemotherapy: 1-yr experience in a single institution. *Eur J Haematol*. 2006 ;77(4): 338-340. (要望書文献 28)
 25. Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, et al. Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting. *Blood*. 2007 15; 109(10): 4171-4173. (要望書文献 29)
 26. El-Agnaf MR, McCoy C, Ong YL, et al. Infusion of rituximab over 90 minutes on an out-patient basis is safe and improves resource utilization. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48(9):

1875-1877. (要望書文献 30)

27. Atay S, Barista I, Gundogdu F, et al. Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment: 2-year experience in a single institution. *J Oncol Pract.* 2012; 8(3): 141-143. (要望書文献 31)
28. Lang DS, Keefe DM, Schultz T, Pearson A. Predictors of acute adverse events from rapid rituximab infusion. *Support Care Cancer.* 2013; 21(8): 2315-2320. (要望書文献 32)
29. Al Zahrani A, Ibrahim N, Al Eid A. Rapid infusion rituximab changing practice for patient care. *J Oncol Pharm Pract.* 2009; 15(3): 183-186. (要望書文献 33)
30. Provencio M, Cerdeira S, Bonilla F, et al. Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment. *Ann Oncol.* 2006; 17(6): 1027-1028. (要望書文献 34)
31. Provencio M, Sanchez A, Maximiano C, et al. A prospective study of left ventricle function after treatment with rapid-infusion rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50(10): 1642-1646. (要望書文献 35)
32. Tuthill M, Crook T, Corbet T. et al. Rapid infusion of rituximab over 60min. *Eur J Haematol.* 2009; 82: 322-325. (要望書文献 36)
33. Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, et al. Infusion Rate Escalation Study of Rituximab in Patients with CD20+ B-Cell Lymphomas: A Single Institution Analysis in Japan. *ISRN Oncol.* 2013; 2013: 863909. (要望書文献 37)
34. 横山雅大. リツキシマブの外来治療と rapid infusion. *医学のあゆみ.* 2013; 246(9): 687-692. (要望書文献 38)
35. Atmar J. Review of the safety and feasibility of rapid infusion of rituximab. *J Oncol Pract.* 2010; 6(2): 91-93. (要望書文献 39)
36. Lang DS, Hagger C, Pearson A. Safety of rapid rituximab infusion in adult cancer patients: a systematic review. *Int J Nurs Pract.* 2011; 17(4): 357-369. (要望書文献 42)
37. 米国添付文書
38. 欧州製品情報
39. 加国製品情報
40. 豪州添付文書