

使用上の注意等改訂のお知らせ

効能又は効果、用法及び用量追加、使用上の注意等改訂

2021年9月

発売元
中外製薬株式会社
 製造販売元
全薬工業株式会社

抗CD20モノクローナル抗体
 リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤
 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

リツキサン[®]点滴静注100mg
リツキサン[®]点滴静注500mg
RITUXAN[®] Intravenous Infusion

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

このたび標記製品の「使用上の注意」等を改訂しましたのでお知らせいたします。
 今後のご使用に際しましては本内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。
 なお、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ」(<https://www.pmda.go.jp/>)に
 電子化された添付文書及び医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。

I. 改訂の概要

リツキサン点滴静注100mg、同500mg

改訂項目	改訂概要	改訂理由
4. 効能又は効果 6. 用法及び用量	「全身性強皮症」が承認されました。	承認
1. 警告 2. 禁忌 5. 効能又は効果に関連する注意 7. 用法及び用量に関連する注意 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 11. 副作用 15. その他の注意	上記承認に伴い注意事項の追記を行い、副作用頻度を更新しました。	自主改訂

【使用上の注意】改訂の内容は医薬品安全対策情報(DSU)(No.304 2021年12月発行予定)に掲載されます。

II. 改訂内容

改訂後（下線__部:改訂）	改訂前（——部:削除）
<p>1. 警告</p> <p>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、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、<u>後天性血栓性血小板減少性紫斑病及び全身性強皮症</u>の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>1.2~1.5 略</p> <p><u>1.6 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 [2.2、9.1.9、11.1.9参照]。</u></p> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>2.1 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</p> <p><u>〈全身性強皮症〉</u></p> <p>2.2 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] [1.6参照]</p> <p>4. 効能又は効果</p> <p>○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 ○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 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 <u>○全身性強皮症</u> ○下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制腎移植、肝移植 ○インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ 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</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1~5.6 略</p> <p><u>〈全身性強皮症〉</u></p>	<p>1. 警告</p> <p>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、ネフローゼ症候群、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、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>1.2~1.5 略 該当記載なし</p> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>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</p> <p>該当記載なし</p> <p>4. 効能又は効果</p> <p>○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 ○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 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制腎移植、肝移植 ○インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ 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</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1~5.6 略 該当記載なし</p>

改訂後（下線_部:改訂）

改訂前（~~部~~:削除）

5.7 「17. 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、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

5.8 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こと。

6. 用法及び用量

略

〈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、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m² を1週間間隔で4回点滴静注する。

略

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	略
	2回目以降	略
・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 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・イブリツモマブ チウキセタン の前投与	初回投与	略
	2回目以降	略
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）[17.1.5 参照] ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	略
	2回目以降	略

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1~7.2 略

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。

〈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、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

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。

以下略

6. 用法及び用量

略

〈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〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量 375mg/m² を1週間間隔で4回点滴静注する。

略

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	略
	2回目以降	略
・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 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・イブリツモマブ チウキセタン の前投与	初回投与	略
	2回目以降	略
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）[17.1.5 参照] ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	略
	2回目以降	略

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1~7.2 略

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。

〈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、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

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

以下略

改訂後（下線部:改訂）	改訂前（——部:削除）
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.8 略</p> <p><u>〈全身性強皮症〉</u></p> <p><u>9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者</u></p> <p><u>間質性肺炎の増悪があらわ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こと。</u></p> <p><u>[1.6 参照]</u></p> <p><u>9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クレーゼ等の重篤な合併症を有する患者</u></p> <p><u>臨床試験では除外されている。[5.7、17.1.6 参照]</u></p> <p>9.5～9.6 略</p> <p>9.7 小児等</p> <p>〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、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、<u>全身性強皮症</u>、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉</p> <p>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>以下略</p> <p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.3 略</p> <p>11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）</p> <p>AST 上昇（<u>10.5%</u>）、ALT 上昇（<u>10.8%</u>）、A1-P 上昇（<u>4.2%</u>）、総ビリルビン上昇（<u>4.2%</u>）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]</p> <p>11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）</p> <p>略</p> <p>11.1.6 血球減少</p> <p>汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（<u>50.0%</u>）、好中球減少（<u>48.2%</u>）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（<u>15.0%</u>）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]</p> <p>11.1.7 感染症（<u>45.0%</u>）</p> <p>略</p> <p>11.1.8～11.1.9 略</p> <p>11.1.10 心障害（<u>12.6%</u>）</p> <p>略</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.8 略</p> <p>該当記載なし</p> <p>9.5～9.6 略</p> <p>9.7 小児等</p> <p>〈B 細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、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〉</p> <p>9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>以下略</p> <p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.3 略</p> <p>11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）</p> <p>AST 上昇（12.0%）、ALT 上昇（12.3%）、A1-P 上昇（4.8%）、総ビリルビン上昇（4.8%）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]</p> <p>11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）</p> <p>略</p> <p>11.1.6 血球減少</p> <p>汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（56.0%）、好中球減少（54.2%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（16.9%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]</p> <p>11.1.7 感染症（41.6%）</p> <p>略</p> <p>11.1.8～11.1.9 略</p> <p>11.1.10 心障害（14.5%）</p> <p>略</p>

改訂後（下線_部:改訂）		改訂前（ ＝ 部:削除）	
<p>11.1.11 腎障害（頻度不明） 血清クレアチニン上昇（<u>1.1%</u>）、BUN 上昇（<u>2.9%</u>）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.12 略</p> <p>11.1.13 血圧下降（<u>7.1%</u>）</p> <p>11.1.14 略</p> <p>11.2 その他の副作用</p>		<p>11.1.11 腎障害（頻度不明） 血清クレアチニン上昇（1.2%）、BUN 上昇（2.9%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.12 略</p> <p>11.1.13 血圧下降（8.1%）</p> <p>11.1.14 略</p> <p>11.2 その他の副作用</p>	
	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	咽喉頭炎（30.3%）、鼻炎（20.3%）、口腔咽頭不快感（13.2%）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇（15.0%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
消化器	悪心・嘔吐（18.9%）、 <u>口内炎、腹痛、食欲不振、下痢</u>	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱（38.2%）、悪寒（17.1%）、そう痒（17.1%）、発疹（16.6%）、ほてり（12.4%）	<u>関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群</u>	血清病
全身状態	疼痛（32.1%）、倦怠感（19.7%）、虚脱感（18.9%）、頭痛（16.8%）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚	<u>しびれ感、眩暈、不眠症</u>	
血液・凝固	貧血（22.4%）	好酸球增多	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（10.8%）、AST 上昇（10.5%）	Al-P 上昇、総ビリルビン上昇	
その他	CRP 上昇（20.0%）、LDH 上昇（12.1%）	<u>総蛋白減少、帯状疱疹、尿酸値上昇、結膜炎、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり</u>	筋攣縮
	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	咽喉頭炎（ 26.8% ）、鼻炎（ 23.2% ）、口腔咽頭不快感（ 15.4% ）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
循環器	血圧上昇（ 17.2% ）、頻脈（ 10.2% ）、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
消化器	悪心・嘔吐（21.7%）、 <u>腹痛</u> （10.5%）、 <u>口内炎</u> （10.5%）、 食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
過敏症	発熱（ 43.4% ）、悪寒（ 19.6% ）、そう痒（ 19.6% ）、発疹（ 19.0% ）、ほてり（ 14.2% ）、 <u>関節痛</u>	<u>蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群</u>	血清病
全身状態	疼痛（ 26.7% ）、倦怠感（ 22.3% ）、虚脱感（ 21.4% ）、頭痛（ 19.3% ）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚、 <u>しびれ感</u>	眩暈、不眠症	
血液・凝固	貧血（ 25.3% ）	好酸球增多	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（ 12.3% ）、AST 上昇（ 12.0% ）	Al-P 上昇、総ビリルビン上昇	
その他	CRP 上昇（ 22.7% ）、LDH 上昇（ 14.5% ）、 <u>総蛋白減少</u>	<u>尿酸値上昇、帯状疱疹、結膜炎、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり</u>	筋攣縮
注）副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、 <u>全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験</u> 、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。		注）副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。	

改訂後（下線部:改訂）	改訂前（——部:削除）
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報 〈効能共通〉</p> <p>15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。 臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。</p> <p>(1) ~ (4) 略</p> <p>(5) 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¹²⁾。</p> <p>(6) 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¹³⁾。 以下略</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報 〈効能共通〉</p> <p>15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。 臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。</p> <p>(1) ~ (4) 略 該当記載なし</p> <p>(5) 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¹⁴⁾。 以下略</p>

Ⅲ. 改訂理由

1. 全身性強皮症の「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加承認に基づく改訂

○「効能又は効果」、「用法及び用量」に全身性強皮症を追記しました。

2. 自主改訂

○「警告」を改訂しました。

上記承認に伴い、臨床試験にて間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者の死亡例が認められたことから、注意喚起を行うことにしました。

○「禁忌」を改訂しました。

上記承認に伴い、本剤の投与をしてはならない患者に重度の間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者を追記しました。

○「効能又は効果に関連する注意」を改訂しました。

投与患者の選定に関する注意事項を追記しました。

○「用法及び用量に関連する注意」を改訂しました。

上記承認に伴い、全身性強皮症に本剤を用いる場合の注意事項を追記しました。

○「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の「合併症・既往歴等のある患者」及び「小児等」を改訂しました。

「合併症・既往歴等のある患者」

上記承認に伴い、軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者についても間質性肺炎が増悪する懸念があるため、注意喚起を行うことにしました。また、全身性強皮症の国内臨床第Ⅱ相試験において、「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」の安全性・有効性が確認されていないため、注意喚起を行うことにしました。

「小児等」

全身性強皮症について、小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから、その旨を追記しました。

○「副作用」を改訂しました。

上記承認に伴い、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験の結果を含めて副作用を再集計し、重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度の更新を行いました。

○「その他の注意」を改訂しました。

上記承認に伴い、全身性強皮症に対して行われた国内臨床第Ⅱ相試験の結果よりヒト抗キメラ抗体の発現状況を追記しました。

お問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

受付時間 9:00-17:30(土日祝、弊社休日を除く)

 製品DI窓口 0120-189-706
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

発売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

®登録商標