— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

2021年9月

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

販売
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

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」

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）

製造販売
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

このたび、標記製品の「用法及び用量」の変更が2021年9月8日付にて、承認されました。それに伴い、「使用上の注意」を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】下線部 _____：変更箇所

改訂後	改訂前
<p>1. 警告 (省略)</p> <p>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、<u>7.8</u>、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]</p> <ul style="list-style-type: none">・ 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL 以上）など腫瘍量の多い患者・ 脾腫を伴う患者・ 心機能、肺機能障害を有する患者 (省略)	<p>1. 警告 (省略)</p> <p>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、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]</p> <ul style="list-style-type: none">・ 血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL 以上）など腫瘍量の多い患者・ 脾腫を伴う患者・ 心機能、肺機能障害を有する患者 (省略)
<p>6. 用法及び用量 (省略)</p> <p><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 <u>1～4mg/mL</u> に希釈調製し使用する。</p>	<p>6. 用法及び用量 (省略)</p> <p><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 <u>10 倍</u> に希釈調製し使用する。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <効能共通></p> <p>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、<u>7.8</u>、11.1.1 参照]</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <効能共通></p> <p>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、11.1.1 参照]</p>

改訂後			改訂前		
(省略)			(省略)		
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。			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	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。	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 		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。
<ul style="list-style-type: none"> ・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。	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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。		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。
(省略)			(省略)		
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]			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]		
11. 副作用			11. 副作用		
11.1 重大な副作用			11.1 重大な副作用		
11.1.1 Infusion reaction (頻度不明)			11.1.1 Infusion reaction (頻度不明)		
<p>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</p>			<p>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</p>		

改訂後	改訂前																																																								
<p>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、<u>7.8</u>、8.1、9.1.2参照]</p>	<p>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、8.1、9.1.2参照]</p>																																																								
<p>(省略) 11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明) 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] (省略)</p>	<p>(省略) 11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明) AST上昇(13.0%)、ALT上昇(13.3%)、A1-P上昇(5.3%)、総ビリルビン上昇(5.0%)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] (省略)</p>																																																								
<p>11.1.6 血球減少 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>11.1.6 血球減少 汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(54.7%)、好中球減少(51.7%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(18.3%)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%) 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4参照] (省略)</p>	<p>11.1.7 感染症(43.7%) 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4参照] (省略)</p>																																																								
<p>11.1.10 心障害(14.5%) 心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1参照]</p>	<p>11.1.10 心障害(15.7%) 心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1参照]</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(3.3%)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。 (省略)</p>	<p>11.1.11 腎障害(頻度不明) 血清クレアチニン上昇(1.3%)、BUN上昇(2.3%)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。 (省略)</p>																																																								
<p>11.1.13 血圧下降(8.1%) 一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2参照] (省略)</p>	<p>11.1.13 血圧下降(9.0%) 一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2参照] (省略)</p>																																																								
<p>11.2 その他の副作用</p>	<p>11.2 その他の副作用</p>																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咽喉頭炎(26.8%)、鼻炎(23.2%)、口腔咽頭不快感(15.1%)、咳、呼吸障害</td> <td>喘鳴、鼻出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>血圧上昇(17.2%)、頻脈(10.2%)、潮紅</td> <td>動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐(21.7%)、腹痛(10.5%)、口内炎(10.5%)、食欲不振、下痢</td> <td>口内乾燥、便秘、しぶり腹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発熱(43.4%)、悪寒(19.6%)、そう痒(19.6%)、発疹(19.0%)、ほてり(14.2%)、関節痛</td> <td>蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群</td> <td>血清病</td> </tr> <tr> <td>全身状態</td> <td>疼痛(36.7%)、倦怠感(22.3%)、虚脱感(21.4%)、頭痛(19.3%)、多汗、浮腫</td> <td>胸痛、体重増加、無力症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>異常感覚、しびれ感</td> <td>眩暈、不眠症</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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(15.1%)、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%)、腹痛(10.5%)、口内炎(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%)、関節痛	蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病	全身状態	疼痛(36.7%)、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、しびれ感	眩暈、不眠症		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咽喉頭炎(28.7%)、鼻炎(24.7%)、口腔咽頭不快感(15.3%)、咳、呼吸障害</td> <td>喘鳴、鼻出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>血圧上昇(17.3%)、頻脈(11.3%)、潮紅</td> <td>動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐(23.0%)、腹痛(11.7%)、口内炎(11.7%)、食欲不振、下痢</td> <td>口内乾燥、便秘、しぶり腹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発熱(47.3%)、悪寒(21.7%)、発疹(20.3%)、そう痒(19.3%)、ほてり(15.3%)、関節痛、蕁麻疹</td> <td>筋肉痛、インフルエンザ様症候群</td> <td>血清病</td> </tr> <tr> <td>全身状態</td> <td>疼痛(39.3%)、倦怠感(23.7%)、虚脱感(22.7%)、頭痛(20.7%)、多汗(11.0%)、浮腫</td> <td>胸痛、体重増加、無力症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>異常感覚、しびれ感</td> <td>眩暈、不眠症</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	5%未満	頻度不明	呼吸器	咽喉頭炎(28.7%)、鼻炎(24.7%)、口腔咽頭不快感(15.3%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血		循環器	血圧上昇(17.3%)、頻脈(11.3%)、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈		消化器	悪心・嘔吐(23.0%)、腹痛(11.7%)、口内炎(11.7%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹		過敏症	発熱(47.3%)、悪寒(21.7%)、発疹(20.3%)、そう痒(19.3%)、ほてり(15.3%)、関節痛、蕁麻疹	筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病	全身状態	疼痛(39.3%)、倦怠感(23.7%)、虚脱感(22.7%)、頭痛(20.7%)、多汗(11.0%)、浮腫	胸痛、体重増加、無力症		精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症	
	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(15.1%)、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%)、腹痛(10.5%)、口内炎(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%)、関節痛	蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病																																																						
全身状態	疼痛(36.7%)、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、しびれ感	眩暈、不眠症																																																							
	5%以上	5%未満	頻度不明																																																						
呼吸器	咽喉頭炎(28.7%)、鼻炎(24.7%)、口腔咽頭不快感(15.3%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血																																																							
循環器	血圧上昇(17.3%)、頻脈(11.3%)、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈																																																							
消化器	悪心・嘔吐(23.0%)、腹痛(11.7%)、口内炎(11.7%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹																																																							
過敏症	発熱(47.3%)、悪寒(21.7%)、発疹(20.3%)、そう痒(19.3%)、ほてり(15.3%)、関節痛、蕁麻疹	筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病																																																						
全身状態	疼痛(39.3%)、倦怠感(23.7%)、虚脱感(22.7%)、頭痛(20.7%)、多汗(11.0%)、浮腫	胸痛、体重増加、無力症																																																							
精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症																																																							

改訂後				改訂前			
血液・凝固	貧血 (25.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物 [FDP、Dダイマー] 増加、血小板増加	血液・凝固	貧血 (27.7%)	好酸球増多	フィブリン分解産物 [FDP、Dダイマー] 増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN 上昇、クレアチニン 上昇		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		肝臓	ALT 上昇 (13.3%)、AST 上昇 (13.0%)、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%)、総蛋白 減少	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	筋攣縮	その他	CRP 上昇 (23.6%)、LDH 上昇 (15.0%)、総蛋白 減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹	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	筋攣縮
注) 副作用の頻度は、先行バイオ医薬品の 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。				注) 副作用の頻度は、先行バイオ医薬品の 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。			

【改訂理由】

1. 承認事項の一部変更承認による改訂

一部変更承認により「6. 用法及び用量」を変更いたしました。

2. 使用上の注意の自主改訂

追加された用法及び用量に関する注意事項を下記項目に追記いたしました。

1. 警告
7. 用法及び用量に関連する注意
11. 副作用

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 (DSU) No. 303 に掲載されます。

【問い合わせ先】

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)