

0217-MAB-01

莫須瘤[®]注射劑

衛署菌疫輸字第 000928 號

MabThera[®] Solution for IV Infusion

警語：致命的輸注反應、腫瘤溶解症候群 (Tumor Lysis Syndrome; TLS)、嚴重黏膜皮膚反應 (Severe Mucocutaneous Reactions)、B 型肝炎病毒(HBV)再活化以及進行性多發性腦白質病 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML)。

輸注反應：投與莫須瘤可能導致嚴重 (包括死亡) 的輸注反應。曾發生使用莫須瘤後 24 小時內死亡的案例。大約 80% 的致命輸注反應發生於首次輸注。在輸注期間應小心監控患者狀況。當發生第三、四級輸注反應時，應停止使用莫須瘤並給予治療。(見 2.4 警語與注意事項、2.6 不良反應)

腫瘤溶解症候群 (TLS)：單獨使用莫須瘤治療非何杰金氏淋巴瘤的患者在產生 TLS 後可能發生急性腎衰竭而需洗腎，在某些案例會導致死亡。(見 2.4 警語與注意事項、2.6 不良反應)

嚴重黏膜皮膚反應：接受莫須瘤的患者可能發生嚴重 (包括死亡) 的黏膜皮膚反應。(見 2.4 警語與注意事項、2.6 不良反應)

B 型肝炎病毒(HBV)再活化：接受莫須瘤的患者可能發生 B 型肝炎病毒再活化，在某些案例會導致猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡。開始以莫須瘤治療前所有患者皆應接受 HBV 感染之篩檢，並於治療期間及之後持續監測。當發生 B 型肝炎病毒再活化時，應停止使用莫須瘤及其他併用藥物。(見 2.4 警語與注意事項)

進行性多發性腦白質病 (PML)：接受莫須瘤的患者可能發生 JC 病毒感染而導致 PML 及死亡。(見 2.4 警語與注意事項、2.6 不良反應)

1 說明

1.1 治療/藥理分類

抗腫瘤劑

ATC Code: L01XC02

1.2 劑型

輸注用濃縮溶液。

1.3 使用途徑

用於靜脈(i.v.)輸注。

1.4 無菌/放射活性

無菌。

1.5 成分及含量

有效成分：rituximab。

莫須瘤(MabThera)是以無菌、無防腐劑、無熱原、單劑量小瓶供應的透明無色液體。單劑量小瓶。100 毫克/10 毫升及 500 毫克/50 毫升小瓶裝。

賦形劑：檸檬酸鈉、polysorbate 80、氯化鈉、氫氧化鈉、氫氯酸、注射用水。

2 臨床特性

2.1 適應症

非何杰金氏淋巴瘤

- 用於復發或對化學療法有抗性之低惡度 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤。
- 併用 CVP 化學療法用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。
- 併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。
- 用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。

類風濕性關節炎

與 methotrexate 併用，適用於治療曾接受一種(含)以上之腫瘤壞死因子(TNF)抑制療法治療但效果不彰，或無法耐受的活動性類風濕性關節炎成人患者。

莫須瘤(MabThera)與 methotrexate 併用，經 X 光檢查已證實可減緩關節結構受損的進展。

慢性淋巴球性白血病

莫須瘤(MabThera)適用於與 fludarabine 及 cyclophosphamide 併用，做為 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病(CLL)患者的第一線用藥。

莫須瘤(MabThera)適用於與化學療法併用，做為復發/頑固性的 CD20 陽性慢性淋巴球性白血病病患的治療用藥。

肉芽腫性血管炎(Granulomatosis with Polyangiitis, GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA)

莫須瘤(MabThera)與葡萄糖皮質素(glucocorticoids)併用，適用於治療成人之肉芽腫性血管炎(GPA，亦稱為韋格納肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)。

2.2 用法用量

使用任何其他替代的生物製劑藥品前，必須取得處方醫師之同意。

一般

莫須瘤(MabThera)應在備有可立即取用之完善復甦設備的環境中，並且在有經驗的醫療專業人員嚴密監督下，經由專用的注射管線靜脈輸注投予。

不可以靜脈推注(i.v. push or bolus)的方式投予配製好的輸注溶液(見 4.2 使用、操作及處置之特殊指示)。

標準劑量

低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤(Low-grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL))

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(premedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如 paracetamol)及抗組織胺(例如 diphenhydramine)。

在輸注前也應考慮投予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥，特別是在投予莫須瘤(MabThera)時未合併使用含類固醇化學療法的情況下。

治療中劑量之調整

不建議降低莫須瘤(MabThera)劑量。當併用化學療法時，化療藥物標準劑量的調降原則應被應用。

起始的治療

莫須瘤(MabThera)單一療法時的建議成人劑量為 375 毫克/平方公尺體表面積(BSA)，靜脈輸注給予(見“第一次輸注”及“後續輸注”各節)，每週一劑共四週。

莫須瘤(MabThera)和 CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisolone)化學療法併用時的建議劑量為每個週期 375 毫克/平方公尺體表面積，共需要進行 8 個週期(21 天/週期)，在每一個化療週期的第一天給予，給予的時間在靜脈注射 CVP 的葡萄糖皮質素(glucocorticoids)之後。

第一次輸注

建議起始輸注速度為 50 毫克/小時；若無輸注相關毒性，之後每隔 30 分鐘可以 50 毫克/小時的量逐漸增加，至最大量 400 毫克/小時。

後續輸注

莫須瘤(MabThera)後續靜脈輸注可以 100 毫克/小時的速度開始，若無輸注相關毒性，每隔 30 分鐘以 100 毫克/小時的量逐漸增加，至最大量 400 毫克/小時。

復發後再治療

一開始對於莫須瘤(MabThera)有反應的患者，可再次以靜脈輸注方式給予 375 毫克/平方公尺體表面積的劑量，連續四週每週施打一次(請參考“再治療”，每週一劑共四劑)。

維持治療

先前未經治療的患者，在對誘導療法產生療效反應後，可使用莫須瘤(MabThera)做為維持治療用藥，用法為每 2 個月投予一次 375 毫克/平方公尺體表面積的劑量，直到出現病情惡化的現象，或至最長為期兩年(12 次輸注)的治療期為止。

針對復發/頑固性的患者，在對誘導療法產生療效反應後，即可使用莫須瘤(MabThera)做為維持治療用藥，用法為每 3 個月投予一次 375 毫克/平方公尺體表面積的劑量，直到出現病情惡化的現象，或至最長為期兩年的治療期為止。

瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤(Diffuse Large B-cell NHL)

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(premedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如 paracetamol)及抗組織胺(例如 diphenhydramine)。

在輸注前也應考慮投予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥，特別是在投予莫須瘤(MabThera)時未合併使用含類固醇化學療法的情況下。

治療中劑量之調整

不建議降低莫須瘤(MabThera)劑量。當併用化學療法時，化療藥物標準劑量的調降原則應被應用。

莫須瘤(MabThera)應與 CHOP (cyclophosphamide、doxorubicin、prednisone 與 vincristine) 化學療法合併使用。莫須瘤(MabThera)的建議劑量是 375 毫克/平方公尺體表面積，共需要進行 8 個週期，在每次化療週期的第一天，靜脈注射 CHOP 的葡萄糖皮質素成分 (glucocorticoid) 之後投予。CHOP 的其他組成應在莫須瘤(MabThera)注射後投予。

第一次輸注

建議起始輸注速度為 50 毫克/小時；若無輸注相關毒性，之後每隔 30 分鐘可以 50 毫克/小時的量逐漸增加，至最大量 400 毫克/小時。

後續輸注

莫須瘤(MabThera)後續靜脈輸注可以 100 毫克/小時的速度開始，若無輸注相關毒性，每隔 30 分鐘以 100 毫克/小時的量逐漸增加，至最大量 400 毫克/小時。

慢性淋巴球性白血病(Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL))

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(premedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如 paracetamol)及抗組織胺(例如 diphenhydramine)。

在輸注前也應考慮投予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥，特別是在投予莫須瘤(MabThera)時未合併使用含類固醇化學療法的情況下。

對 CLL 患者，建議在治療前 48 小時即開始補充適量的水份，並投予尿酸合成抑制劑(uricostatics)，藉以降低出現腫瘤溶解症候群的風險。對淋巴球計數 $>25 \times 10^9$ /公升的 CLL 患者，建議在即將輸注莫須瘤(MabThera)之前先靜脈注射 prednisone/prednisolone 100 毫克，藉以降低急性輸注反應及(或)細胞激素釋出症候群的發生率與嚴重度。

治療中劑量之調整

不建議降低莫須瘤(MabThera)劑量。當併用化學療法時，化療藥物標準劑量的調降原則應被應用。

與化學療法併用於先前未接受治療及復發/頑固性的患者治療時，莫須瘤(MabThera)的建議劑量為於第一個治療週期的第 1 天投予 375 毫克/平方公尺體表面積，接著於後續各個治療週期的第 1 天投予 500 毫克/平方公尺體表面積，每 28 天一次，共須進行 6 個週期(見 3.1.2 臨床/療效研究)。應於輸注莫須瘤(MabThera)之後再施行化學療法。

第一次輸注

建議起始輸注速度為 50 毫克/小時；若無輸注相關毒性，之後每隔 30 分鐘可以 50 毫克/小時的量逐漸增加，至最大量 400 毫克/小時。

後續輸注

莫須瘤(MabThera)後續靜脈輸注可以 100 毫克/小時的速度開始，若無輸注相關毒性，每隔 30 分鐘以 100 毫克/小時的量逐漸增加，至最大量 400 毫克/小時。

類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(premedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如 paracetamol)及抗組織胺(例如 diphenhydramine)。

在輸注前也應投予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥以降低輸注相關反應的頻率與嚴重度。在每次開始輸注莫須瘤(MabThera)的 30 分鐘之前，患者應先完成靜脈注射 100 毫克的 methylprednisolone (見 2.4 警語及注意事項)。

莫須瘤(MabThera)對類風濕性關節炎的一個療程共含兩次靜脈輸注，每次輸注 500-1,000 毫克。莫須瘤(MabThera)的建議劑量為靜脈輸注 500-1,000 毫克，再於 2 週後第 2 次靜脈輸注 500-1,000 毫克。

在距前次療程結束後 24 週時，應依據殘存的或疾病活性 DAS28-ESR 是否回升到 2.6 以上(治療直到症狀緩解)，評估再接受後續療程治療的需要(見 3.1.2 類風濕性關節炎的臨床/療效研究)。患者若需接受後續療程治療，其間隔應勿短於 16 週。於臨床試驗中，大部分患者都是在前一療程的 24 到 28 週之後才需接受進一步治療。

第一次輸注

建議起始輸注速度為 50 毫克/小時；若無輸注相關毒性，在最初的 30 分鐘之後，可每隔 30 分鐘以 50 毫克/小時的幅度提高輸注速度，但最高不可超過 400 毫克/小時。這種速度相當於 4.25 小時的給藥時間。

第二次輸注

後續的莫須瘤(MabThera)劑量可以 100 毫克/小時的起始速度進行輸注，若無輸注相關毒性，然後每隔 30 分鐘以 100 毫克/小時的幅度提高輸注速度，但最高不可超過 400 毫克/小時。這種速度相當於 3.25 小時的給藥時間。

替代性後續快速輸注(只使用於類風濕性關節炎)：

如果患者之前依照原始給藥時程進行輸注給藥時，沒有發生嚴重的輸注相關不良反應，可以濃度 4 毫克/毫升在 250 毫升體積的莫須瘤(MabThera)輸注溶液，以 120 分鐘的輸注方式給予後續快速輸注。前 30 分鐘以 250 毫克/小時之起始速度進行輸注，後 90 分鐘以 600 毫克/小時之速度進行輸注。如果 120 分鐘之輸注方式是可以容忍的，則相同的 120 分鐘輸注方式可選擇做為後續輸注及療程的給藥方式。

患有嚴重(clinically significant)心血管疾病(含心律不整)或對莫須瘤(MabThera)等生物製劑曾有嚴重輸注反應的患者，不應接受莫須瘤(MabThera)快速輸注。

肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)

每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置用藥(premedication)，包括止痛劑/解熱劑(例如 paracetamol)及抗組織胺(例如 diphenhydramine)。

莫須瘤(MabThera)用於治療肉芽腫性血管炎(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)的建議劑量為 375 毫克/平方公尺體表面積，以靜脈輸注方式給藥，每週一次，共治療 4 週。目前尚未建立莫須瘤用於後續療程之療效及安全性。

若有重度的血管炎症狀，建議投予每天靜脈注射 Methylprednisolone 1,000 毫克 1-3 天，後續投予每天口服 prednisone 1 毫克/公斤(每天勿超過 80 毫克，依臨床需要調降劑量)。此治療應於莫須瘤(MabThera)起始治療時或開始使用莫須瘤(MabThera)之前 14 天內投予，且可在莫須瘤(MabThera)治療期間及治療結束後持續投予。

第一次輸注

建議起始輸注速度為 50 毫克/小時；若無輸注相關毒性，之後每隔 30 分鐘可以 50 毫克/小時的量逐漸增加，至最大量 400 毫克/小時。

後續輸注

莫須瘤(MabThera)後續靜脈輸注可以 100 毫克/小時的速度開始，若無輸注相關毒性，每隔 30 分鐘以 100 毫克/小時的量逐漸增加，至最大量 400 毫克/小時。

對於患有肉芽腫性血管炎(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)的患者，建議在莫須瘤(MabThera)治療期間及治療結束後至少 6 個月，適當地進行預防肺囊蟲肺炎(Pneumocystis jiroveci pneumonia)的措施。

2.2.1 特殊劑量指示

孩童與青少年

尚未建立莫須瘤(MabThera)對小兒科患者的安全性和有效性。

老年人

對老年患者(>65 歲)，並不須調整劑量。

2.3 禁忌

已知對 rituximab 及此產品的任何賦形劑或鼠類蛋白質過敏的患者禁用莫須瘤(MabThera)。

2.4 警語與注意事項

2.4.1 一般

為了加強追蹤生物製劑的使用，所給予生物製劑的商品名及劑量應清楚記載於患者檔案中。

非何杰金氏淋巴瘤與慢性淋巴球性白血患者

輸注相關反應

莫須瘤(MabThera)會發生輸注相關反應(infusion-related reaction)，可能和細胞激素(cytokines)及/或其他化學媒介物(chemical mediators)的釋放有關。細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome)在臨床上可能無法和急性過敏反應作區別。

莫須瘤(MabThera)上市後曾經有引發嚴重輸注相關反應而致死的報告，嚴重的輸注相關反應通常在開始第一次輸注莫須瘤(MabThera)後 30 分鐘-2 小時內出現，反應的徵狀除了出現發燒、畏寒、寒顫、低血壓、蕁麻疹、血管性水腫以及其他症狀之外(見 2.6 不良反應)，也會出現肺部症狀。在某些情況下還會發生腫瘤快速溶解以及腫瘤溶解症候群的特徵。高腫瘤負荷(high tumor burden)或循環惡性細胞數目很高($>25 \times 10^9$ /公升)例如罹患慢性淋巴球性白血病(CLL)與被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)的患者，發生嚴重輸注相關反應的風險可能較高。

輸注反應症狀通常會在中斷注射後出現可逆性反應。一般建議使用 diphenhydramine 與 acetaminophen 治療輸注相關症狀，有時患者可能需要支氣管擴張劑或靜脈注射生理食鹽水等額外治療。當症狀完全解除之後，多數情況下可以將點滴速率降低 50%後(如從每小時 100 毫克降低至每小時 50 毫克)重新開始注射。多數經歷不具生命威脅性輸注相

關反應的患者已能完成整個莫須瘤(MabThera)療程。於徵候與症狀完全消退之後再對患者進行進一步治療的結果顯示，患者極少重複出現嚴重的輸注相關反應。

循環惡性細胞數目很高($>25 \times 10^9$ /公升)或高腫瘤負荷(high tumor burden)例如罹患慢性淋巴球性白血病(CLL)與被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)的患者，發生嚴重輸注相關反應的機會較高，因此應該以非常小心的方式進行莫須瘤(MabThera)治療。這些患者在第一次靜脈輸注期間必須受到嚴密的監測，而且應考慮在這些患者第一次輸注時降低靜脈輸注速率，或是當白血球數仍 $>25 \times 10^9$ /公升時，在第一個治療週期及後續任何治療週期將劑量分成兩天投予。

過敏反應/過敏性反應

曾有患者在靜脈注射投予蛋白質製劑之後發生過敏性反應及其它過敏反應的報告。應隨時備妥腎上腺素、抗組織胺及葡萄糖皮質素，以便萬一患者對莫須瘤(MabThera)產生過敏反應時可立即使用。

肺臟相關事件

曾經發生的肺臟相關事件包括組織缺氧、肺浸潤、以及急性呼吸衰竭。這些事件有些會先出現嚴重的支氣管痙攣與呼吸困難症狀。有些病例的症狀會隨時間而惡化，有些則會先出現好轉的現象，然後又出現臨床惡化的現象。因此，對發生肺臟相關事件或其它嚴重輸注相關症狀的患者，應予以嚴密監視，直到發生的症狀完全消退為止。有肺功能不全病史的患者，或是併有肺腫瘤浸潤現象的患者，治療成效不佳的風險可能會較高，並且應特別小心治療。急性呼吸衰竭可能伴隨的事件，如在胸部 X 光可看到肺間質浸潤或水腫。此症候群經常在開始第一次輸注的第 1 或第 2 小時內出現。發生嚴重肺部症狀的患者應該立即停止輸注(見 2.2 用法用量)，而且應該接受積極的症狀治療。

腫瘤快速溶解

莫須瘤(MabThera)會促使良性及惡性的 CD20 陽性細胞出現快速溶解的現象。曾有循環中之惡性淋巴球數目過高的患者在第一次輸注莫須瘤(MabThera)之後出現與腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome, TLS)一致之徵候與症狀(如高尿酸血症、高血鉀症、低血鈣症、高血磷症、急性腎衰竭、乳酸脫氫酶升高)的報告。對有發生腫瘤快速溶解之風險的患者(如高腫瘤負荷或循環惡性腫瘤細胞數過高($>25 \times 10^9$ /公升)的患者，例如患有 CLL 及被套細胞淋巴瘤<mantle cell lymphoma>的患者)，應考慮進行 TLS 預防治療。這些患者應接受嚴密的追蹤，並進行適當的實驗室數值監測。對出現腫瘤快速溶解之徵候與症狀的患者，應施以適當的治療。有少數病例曾在徵候與症狀經過治療完全消退之後，於合併採取 TLS 預防療法的情況下繼續使用莫須瘤(MabThera)治療。

嚴重黏膜皮膚反應

使用莫須瘤(MabThera)治療的患者可能出現黏膜皮膚反應，某些案例會導致死亡。這些反應包括有副腫瘤天皰瘡(paraneoplastic pemphigus)、史蒂芬-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、苔癬樣皮膚炎(lichenoid dermatitis)、囊泡形皮膚炎(vesiculobullous dermatitis)以及毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis)。這些反應出現的時間不等，包含暴露於莫須瘤(MabThera)的第 1 天即出現的案例報告。患者發生嚴重黏膜皮膚反應時，應停止使用莫須瘤(MabThera)。發生嚴重黏膜皮膚反應的患者再投與莫須瘤(MabThera)的安全性目前尚未確立。

心血管

由於在莫須瘤(MabThera)輸注時可能發生低血壓，因此在治療前 12 小時及輸注期間，應考慮停用抗高血壓藥物。已知以莫須瘤(MabThera)治療的患者曾經發生心絞痛或是心律不整(例如心房震顫及纖維顫動)、心臟衰竭或心肌梗塞，因此，有心臟病史的患者應嚴密監測。

腎臟

患有非何杰金氏淋巴瘤的患者在投與莫須瘤(MabThera)後可能發生嚴重(包括死亡)的腎毒性。臨床試驗中曾有發生腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome)的患者以及患有非何杰金氏淋巴瘤的患者在併用 cisplatin 治療後出現腎毒性。使用莫須瘤(MabThera)併用 cisplatin 並非核准的治療法。應密切監控腎衰竭的徵兆，當患者發生血清肌酸酐上升或少尿時即停止使用莫須瘤(MabThera)。

腸阻塞與穿孔

患者接受莫須瘤(MabThera)併用化學療法可能發生腹痛、腸阻塞與穿孔，在某些案例會導致死亡。在上市後的報告中顯示，患有非何杰金氏淋巴瘤的患者確認發生腸胃穿孔的平均時間為 6 天(範圍 1-77 天不等)。當患者抱怨腹痛時，應執行徹底的診斷評估並且開始適當的治療。

血球計數監測

雖然莫須瘤(MabThera)單一療法不具骨髓抑制作用，當考慮對嗜中性白血球數小於 1.5×10^9 /公升，和/或血小板數小於 75×10^9 /公升的患者進行治療時，因臨床經驗有限，故應特別注意。莫須瘤(MabThera)用於進行自體骨髓移植的患者和在有可能骨髓功能降低的患者中並沒有引起骨髓毒性。

在莫須瘤(MabThera)單一治療時，應考慮定期測量全血球計數包括血小板數。當莫須瘤(MabThera)併用 CHOP 或 CVP 化療時，應根據一般醫療操作定期測量全血球計數。

感染

使用莫須瘤(MabThera)為基礎的治療期間，直到完成治療後一年內，可能發生嚴重(包括死亡)的細菌、真菌以及新的或復發的病毒感染。新的或復發的病毒感染包括有巨細胞病毒(cytomegalovirus)、單純皰疹病毒(herpes simplex virus)、微小病毒 B19 型(parvovirus B19)、水痘帶狀皰疹病毒(varicella zoster virus)、西尼羅病毒(West Nile virus)、以及 B 型與 C 型肝炎。嚴重感染時應停用莫須瘤(MabThera)並且開始適當的抗感染治療。

B 型肝炎病毒(HBV)的再活化

接受 CD20 導向細胞溶解性抗體類藥物(包含莫須瘤(MabThera))治療的患者，可能發生 B 型肝炎病毒再活化，在某些案例會導致猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡。這些案例報告發生於 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性或者是 HBsAg 陰性但 B 型肝炎核心抗體(anti-HBc)陽性的患者。B 型肝炎病毒再活化也出現在 HBV 感染後似乎痊癒之患者(即 HBsAg 陰性、anti-HBc 陽性、B 型肝炎表面抗體(anti-HBs)陽性)。

B 型肝炎病毒再活化的定義為 HBV 突然加速複製，造成血清中的 HBV DNA 量快速增加或在原先為 HBsAg 陰性且 anti-HBc 陽性的患者，偵測到 HBsAg。B 型肝炎病毒複製再活化之後通常伴隨肝炎的發生，即轉胺酶(transaminase) 值增加。在嚴重的案例會導致膽紅素值增加、肝衰竭及死亡之發生。

開始以莫須瘤(MabThera)治療前，所有患者皆應檢測 HBsAg 及 anti-HBc，並依當地規範輔以其他適當的指標來進行 HBV 感染之篩檢。對於有感染過 HBV 的患者(HBsAg 陽性

(不論抗體狀態為何)或 HBsAg 陰性但 anti-HBc 陽性)，應在莫須瘤(MabThera)治療前及治療期間，諮詢 B 型肝炎專業醫師有關 HBV 監測及抗病毒治療之考量。

以莫須瘤(MabThera)治療目前感染或曾經感染 HBV 的患者，在整個治療期間及治療結束後數個月，應監測患者肝炎或 HBV 再活化的臨床及實驗室徵象。曾有以莫須瘤(MabThera)治療完成後 24 個月發生 HBV 再活化的報告。

當患者在使用莫須瘤(MabThera)時發生 HBV 再活化，應立即停用莫須瘤(MabThera)以及任何併用的化學療法，並且開始適當的治療。有關 HBV 再活化患者重新使用莫須瘤(MabThera)的安全性，目前尚未有充足的數據。HBV 再活化痊癒之患者重新使用莫須瘤(MabThera)治療，應與 B 型肝炎專業醫師討論。

進行性多發性腦白質病(PML)

在使用莫須瘤(MabThera)治療 NHL 和 CLL 的經驗中，曾有發生進行性多發性腦白質病的病例報告。(見 2.6 不良反應和 2.6.2 上市後經驗)。其中大部份的患者都是在合併化學療法的情況下接受莫須瘤(MabThera)的治療，或是做為造血幹細胞移植治療的一部份。治療 NHL 和 CLL 患者的醫師在對通報出現神經症狀的患者進行鑑別診斷時，應考慮發生 PML 的可能性，並應視臨床需要向神經科醫師諮詢。

免疫接種：

在莫須瘤(MabThera)治療後，對施予活病毒疫苗之安全性尚未加以研究，不建議接種活病毒疫苗。

接受莫須瘤(MabThera)治療的患者可以接種死病毒疫苗，但對死病毒疫苗的反應率可能會降低。在一項非隨機分配的臨床試驗中，接受莫須瘤(MabThera)單一治療的復發性低惡度非何杰金氏淋巴瘤患者對疫苗接種的反應率較健康未接受治療的控制組低(破傷風抗原(tetanus recall antigen)(16% vs 81%)及匙孔螺血藍蛋白新抗原(Keyhole Limpet Haemocyanin neoantigen, KLH)(4% vs 76%，當評估基準為抗體濃度增加 2 倍以上時))。針對一些抗原(肺炎鏈球菌、A 型流感病毒、腮腺炎、德國麻疹及水痘)的治療前平均抗體濃度可維持到莫須瘤(MabThera)治療後至少六個月。

類風濕性關節炎(Rheumatoid Arthritis)、肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)患者

使用莫須瘤(MabThera)治療類風濕性關節炎、肉芽腫性血管炎與顯微多發性血管炎以外之自體免疫疾病的療效與安全性目前尚未確立。

輸注相關反應

使用莫須瘤(MabThera)時會伴隨出現輸注相關反應(IRRs)，這些反應可能和細胞激素及/或其它化學媒介物釋出有關。每次在輸注莫須瘤(MabThera)前應該給予前置給藥(primedication)，包括止痛劑/解熱劑及抗組織胺。在類風濕性關節炎患者，每次在輸注莫須瘤(MabThera)前也應投予葡萄糖皮質素(glucocorticoids)做為前置用藥以降低輸注相關反應的發生率與嚴重度。(見 2.2 用法用量及 2.6 不良反應)。

在 RA 患者大部份臨床試驗中通報的輸注相關事件的嚴重度都是輕至中度的反應。在上市後的使用曾有嚴重輸注相關反應最後導致死亡的報告(見 2.6.2 上市後經驗，類風濕性關節炎)。密切監控先前患有心臟疾病的患者以及先前曾發生心肺不良反應的患者。最常見的症狀是頭痛、搔癢、喉嚨刺激感、紅暈、紅疹、蕁麻疹、高血壓及發燒。一般而言，患者在任何一個治療週期的第一個輸注時發生輸注反應的比率較之後的第二個輸注

高。患者對後續莫須瘤(MabThera)輸注的耐受性較起始輸注佳。低於 1% 的患者發生嚴重輸注相關反應,其中大部分是發生在第一個治療週期的第一個輸注時(見 2.6 不良反應)。發生此類反應的患者比例會隨後續的輸注而降低。在降低莫須瘤(MabThera)的輸注速率或中斷輸注,並投予解熱劑、抗組織胺,偶爾可能必須投予氧氣、靜脈注射生理食鹽水或支氣管擴張劑,以及於必要時投予葡萄糖皮質素之後,這些輸注相關反應通常可逆轉。視輸注相關反應的嚴重程度以及所需的介入治療來決定應暫時性或永久性停用莫須瘤(MabThera)。當症狀完全解除之後,大部份的病例都可在將輸注速率降低 50% 的情況下(例如從 100 毫克/小時降低至 50 毫克/小時)恢復輸注。

臨床試驗中, GPA 與 MPA 患者所發生的輸注相關反應與在 RA 患者所觀察到的反應相似(見 2.6 不良反應,肉芽腫性血管炎(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎)。由於 GPA 與 MPA 患者以莫須瘤(MabThera)治療時會併用高劑量的葡萄糖皮質素(glucocorticoids)(見 2.2 用法用量),可能可以降低輸注相關反應的發生率與嚴重度(見上文有關 RA 患者之資訊)。

過敏反應/過敏性反應

對患者靜脈注射蛋白質之後,曾有發生過敏性反應及其它過敏反應的報告。因此應隨時備妥用以治療過敏反應的藥物,如腎上腺素、抗組織胺和葡萄糖皮質素,以便萬一在投予莫須瘤(MabThera)期間發生過敏反應時可立即使用。

心血管

由於輸注莫須瘤(MabThera)期間可能會發生低血壓的現象,因此應考慮在開始輸注莫須瘤(MabThera)的 12 小時前停用抗高血壓藥物。

在使用莫須瘤(MabThera)治療的患者中,曾有發生心絞痛、心律不整(如心房撲動及纖維顫動)、心臟衰竭或心肌梗塞的報告。因此,對有心臟病史的患者,應予以嚴密監測(見上文有關輸注相關反應)。

感染

使用莫須瘤(MabThera)治療的期間,可能發生嚴重包括導致死亡的感染。因此,莫須瘤(MabThera)不可用於併有活動性感染症(如,但不限於:結核病、敗血症及伺機性感染)或嚴重免疫功能不全的患者(如 CD4 或 CD8 濃度極低的患者)。醫師在考慮使用莫須瘤(MabThera)治療併有復發性或慢性感染症病史或是併有可能進一步引發嚴重感染之原有疾病的患者時應特別謹慎(見 2.6 不良反應)。對使用莫須瘤(MabThera)治療之後發生感染的患者,應立即進行評估並施以適當的治療。

B 型肝炎病毒(HBV)的再活化

接受 CD20 導向細胞溶解性抗體類藥物(包含莫須瘤(MabThera))治療的患者,可能發生 B 型肝炎病毒再活化,在某些案例會導致猛爆性肝炎、肝衰竭及死亡。這些案例報告發生於 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性或者是 HBsAg 陰性但 B 型肝炎核心抗體(anti-HBc)陽性的患者。B 型肝炎病毒再活化也出現在 HBV 感染後似乎痊癒之患者(即 HBsAg 陰性、anti-HBc 陽性、B 型肝炎表面抗體(anti-HBs)陽性)。

B 型肝炎病毒再活化的定義為 HBV 突然加速複製,造成血清中的 HBV DNA 量快速增加或在原先為 HBsAg 陰性且 anti-HBc 陽性的患者,偵測到 HBsAg。B 型肝炎病毒複製再活化之後通常伴隨肝炎的發生,即轉胺酶(transaminase) 值增加。在嚴重的案例會導致膽紅素值增加、肝衰竭及死亡之發生。

開始以莫須瘤(MabThera)治療前，所有患者皆應檢測 HBsAg 及 anti-HBc，並依當地規範輔以其他適當的指標來進行 HBV 感染之篩檢。對於有感染過 HBV 的患者(HBsAg 陽性(不論抗體狀態為何)或 HBsAg 陰性但 anti-HBc 陽性)，應在莫須瘤(MabThera)治療前及治療期間，諮詢 B 型肝炎專業醫師有關 HBV 監測及抗病毒治療之考量。

以莫須瘤(MabThera)治療目前感染或曾經感染 HBV 的患者，在整個治療期間及治療結束後數個月，應監測患者肝炎或 HBV 再活化的臨床及實驗室徵象。曾有以莫須瘤(MabThera)治療完成後 24 個月發生 HBV 再活化的報告。

當患者在使用莫須瘤(MabThera)時發生 HBV 再活化，應立即停用莫須瘤(MabThera)以及任何併用的化學療法，並且開始適當的治療。有關 HBV 再活化患者重新使用莫須瘤(MabThera)的安全性，目前尚未有充足的數據。HBV 再活化痊癒之患者重新使用莫須瘤(MabThera)治療，應與 B 型肝炎專業醫師討論。

嚴重黏膜皮膚反應

使用莫須瘤(MabThera)治療的患者可能出現黏膜皮膚反應，某些案例會導致死亡。這些反應包括有副腫瘤天皰瘡(paraneoplastic pemphigus)、史蒂芬-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)、苔癬樣皮膚炎(lichenoid dermatitis)、囊泡形皮膚炎(vesiculobullous dermatitis)以及毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis)。這些反應出現的時間不等，包含暴露於莫須瘤(MabThera)的第 1 天即出現的案例報告。患者發生嚴重黏膜皮膚反應時，應停止使用莫須瘤(MabThera)。發生嚴重黏膜皮膚反應的患者再投與莫須瘤(MabThera)的安全性目前尚未確立。

進行性多發性腦白質病(PML)

曾有在使用莫須瘤(MabThera)治療自體免疫疾病(包括類風濕性關節炎)之後發生致命性進行性多發性腦白質病的病例報告。一些通報病例(但非全部)有潛在的 PML 危險因子，包括潛在疾病、長期接受免疫抑制治療或化學治療。在未使用莫須瘤(MabThera)治療的自體免疫疾病患者中也曾有發生 PML 的報告。治療自體免疫疾病患者的醫師在對通報出現神經症狀的患者進行鑑別診斷時，應考慮發生 PML 的可能性，並應視臨床需要向神經科醫師諮詢。

免疫接種

在莫須瘤(MabThera)治療後，對施予活病毒疫苗之安全性尚未加以研究，因此不建議在使用莫須瘤(MabThera)或週邊 B 細胞耗竭的情況下，以活病毒疫苗接種。接受莫須瘤(MabThera)治療的患者可以接種死病毒疫苗，但對死病毒疫苗的反應率可能會降低。

對於 RA 患者，在給予莫須瘤(MabThera)治療前，醫師應檢視患者的疫苗接種狀況，並遵守現行的疫苗接種準則。應在給予莫須瘤(MabThera)第一劑前至少四週完成疫苗接種。

一項隨機臨床試驗中，在給予莫須瘤(MabThera)後至少六個月對患者施予疫苗接種後發現，相較於單獨接受 methotrexate 的患者，以莫須瘤(MabThera)及 methotrexate 治療的類風濕性關節炎患者對破傷風抗原(tetanus recall antigen)的反應率相當(39% vs 42%)，對多醣體肺炎鏈球菌疫苗(pneumococcal polysaccharide vaccine)(43% vs 82%，至少兩種肺炎鏈球菌抗體血清型)及匙孔螺血藍蛋白新抗原(Keyhole Limpet Haemocyanin neoantigen)(34% vs 80%)的反應率降低。如果在以莫須瘤(MabThera)治療時需要使用死病毒疫苗時，應在開始莫須瘤(MabThera)下一個療程前至少四個禮拜完成接種。

在以莫須瘤(MabThera)重複治療類風濕性關節炎患者超過一年的整體經驗中，有肺炎鏈球菌、流感病毒、腮腺炎、德國麻疹、水痘及破傷風類毒素抗體的患者比率與基準期的比率大致相當。

未曾使用過 Methotrexate(MTX)的類風濕性關節炎族群

針對未曾使用過 methotrexate 的患者，因尚未建立優勢的利益風險關係，故不建議使用莫須瘤(MabThera)。

2.4.2 對駕駛及操作機械之能力的影響

目前並未曾進行過探討莫須瘤(MabThera)對駕駛和機械操作能力之影響的研究，但在至今之藥理活性及不良事件報告中並未發現有發生此類影響的可能性。

2.4.3 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用

目前與莫須瘤(MabThera)可能發生藥物相互作用的資料相當有限。

在慢性淋巴球性白血病(CLL)患者中，併用莫須瘤(MabThera)似乎不會影響 fludarabine 或 cyclophosphamide 的藥動學，此外，fludarabine 及 cyclophosphamide 對莫須瘤(MabThera)的藥動學無明顯的影響。

在治療類風濕性關節炎患者時，併用 methotrexate 並不會對莫須瘤(MabThera)的藥物動力學造成任何影響。

產生人類抗鼠抗體(human anti-mouse antibody-HAMA)或人類抗嫁接抗體(human anti-chimeric antibody-HACA)的患者，在以其他診斷性或治療性單株抗體治療時，可能發生過敏或敏感反應。

在 RA 臨床試驗計畫中，有 373 位以莫須瘤(MabThera)治療之後後續接受其他 DMARDs 治療的患者，其中 240 位接受生物性 DMARD。在這些患者中，使用莫須瘤(MabThera)(在接受生物性 DMARD 之前)嚴重感染的發生率為 6.1 個/每百病人年，而後續以生物性 DMARD 治療者發生率則為 4.9 個/每百病人年。

2.5 特殊族群之使用

2.5.1 懷孕

已知免疫球蛋白 IgG 會穿過胎盤屏障。

在針對 cynomolgus 猴所進行的發育毒性研究中，並未發現任何於出生前發生胚胎毒性的證據。但母體動物接觸過莫須瘤(MabThera)的新生子代在出生後初期有 B 細胞群耗竭的現象。

目前並未曾在臨床試驗中研究過母體接觸過莫須瘤(MabThera)之人類新生兒體內的 B 細胞濃度。目前尚無足夠且控制良好的孕婦研究資料，不過，在懷孕期間接觸過 rituximab 之母親所生下的嬰兒中，曾有一些發生暫時性 B 細胞耗竭及淋巴球減少症的報告。因此不可對孕婦投予莫須瘤(MabThera)，除非可能的效益超過潛在的風險。

在使用莫須瘤(MabThera)治療期間及之後 12 個月內，產齡婦女應使用有效的避孕方法。

2.5.2 授乳婦女

Rituximab 是否分泌於母乳中尚未得知。然而，既然母體的免疫球蛋白 IgG 會進入母乳中，不應給予授乳婦女莫須瘤(MabThera)。

2.5.3 兒科使用

尚未建立莫須瘤(MabThera)對小兒科患者的安全性和有效性。使用莫須瘤(MabThera)治療的兒童患者曾觀察到有低丙種球蛋白血症(hypogammaglobulinaemia)，有些案例嚴重且需要長期免疫球蛋白替代治療。小兒科患者長期 B 細胞耗竭的後果仍是未知。

2.6 不良反應

2.6.1 臨床試驗

血液腫瘤學臨床試驗中的使用經驗

莫須瘤(MabThera)單獨使用或與化學療法併用時的藥物不良反應(ADRs)發生頻率如下各表所列，並且都是源自臨床試驗的資料。這些藥物不良反應都是發生於單組試驗，或是在至少一項重要隨機分組臨床試驗中的發生率和對照組相差至少 2%以上。藥物不良反應乃是以見於任一重要臨床試驗中的最高發生率為標準列入以下各表中的適當欄位。各個發生頻率分欄中的藥物不良反應乃是依照其嚴重程度由重往輕列出。發生頻率的定義分別為極常見 $\geq 1/10$ 、常見 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ 、以及不常見 $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ 。

莫須瘤(MabThera)單一療法/維持治療

下表中的藥物不良反應係以總共涵蓋 356 位低惡度或濾泡性淋巴瘤患者之單組研究的資料為基礎，其中大多數患者都是每週單獨使用一次莫須瘤(MabThera)做為非何杰金氏淋巴瘤的治療或再治療用藥(進一步的細節請見第 3.1.2 節臨床/療效研究)。此表也收錄了 671 位對最初之 R-CHOP, R-CVP 或 R-FCM 的治療產生反應後再使用莫須瘤(MabThera)進行維持治療達 2 年之濾泡性淋巴瘤患者中的藥物不良反應資料(進一步的細節請見第 3.1.2 節臨床/療效研究)。這些藥物不良反應係見於以莫須瘤(MabThera)單一療法治療長達 12 個月之後以及以莫須瘤(MabThera)進行維持治療 1 個月之後的報告。

表 1 在臨床試驗中接受莫須瘤(MabThera)單一療法治療(N=356)或以莫須瘤(MabThera)進行維持治療(N=671)之低惡度或濾泡性淋巴瘤患者中的藥物不良反應摘要

系統器官類別	極常見 ($\geq 10\%$)	常見 ($\geq 1\% - < 10\%$)	不常見 ($\geq 0.1\% - < 1\%$)
感染與寄生蟲侵染	細菌感染 病毒感染	敗血症、 ⁺ 肺炎、 ⁺ 發燒性感染、 ⁺ 帶狀皰疹、 ⁺ 呼吸道感染、黴菌感染、病因不明的感染	
血液與淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症、白血球減少症	貧血、血小板減少症	凝血相關疾患、暫時性再生不能性貧血、溶血性貧血、淋巴結病變
免疫系統異常	血管性水腫	過敏	
代謝營養異常		高血糖、體重減輕、末梢水腫、臉部水腫、乳酸脫氫酶(LDH)增加、低血鈣	
精神異常			憂鬱症、神經緊張

神經系統異常		感覺異常、感覺遲鈍、激動不安、失眠、血管擴張、暈眩、焦慮	味覺異常
眼睛異常		流淚異常、結膜炎	
耳朵及內耳異常		耳鳴、耳痛	
心臟異常		+心肌梗塞、心律不整、+心房纖維顫動、心跳過快、+心臟疾患	+左心室衰竭 +上室性頻脈、+心室頻脈、+心絞痛、+心肌缺血、心搏徐緩
血管異常		高血壓、姿勢性低血壓、低血壓	
呼吸系統、胸腔及縱膈異常		支氣管痙攣、呼吸疾病、胸痛、呼吸困難、咳嗽、鼻炎	氣喘、阻塞性細支氣管炎、肺部異常、組織缺氧
胃腸道異常	噁心	嘔吐、腹瀉、腹痛、吞嚥困難、口腔炎、便秘、消化不良、厭食、喉嚨不適	腹部脹大
皮膚及皮下組織異常	搔癢、皮疹	蕁麻疹、+禿髮、出汗、盜汗	
肌肉骨骼、結締組織及骨骼異常		肌張力過高、肌痛、關節痛、背痛、頸部疼痛、疼痛	
全身性疾患與投藥部位症狀	發燒、寒顫、無力、頭痛	腫瘤痛、潮紅、不適、感冒症候群	輸注部位疼痛
檢查發現	IgG 濃度降低		

各種不良反應的發生頻率係以所有等級(包括輕度至重度)的反應為計算基礎，但有「+」記號的不良反應則僅以嚴重反應(≥第3級 NCI 一般毒性標準)為計算基礎。此表僅列出在任一試驗中所觀察到的最高發生頻率。

合併使用莫須瘤(MabThera)與化學療法治療 NHL 與 CLL

下表所列的藥物不良反應係以對照性臨床試驗中之莫須瘤(MabThera)組的數據為基礎，但僅列出在單一療法/維持治療中所見者以外的藥物不良反應，以及(或)被列入較高之發生頻率分組的藥物不良反應：202 位使用 R-CHOP 治療的瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)患者, 234 位與 162 位分別使用 R-CHOP 或 R-CVP 治療的濾泡性淋巴瘤患者，以及 397 位合併使用莫須瘤(MabThera)與 fludarabine 及 cyclophosphamide(R-FC)治療的未曾接受過治療之 CLL 患者及 274 位復發/頑固性 CLL 患者(進一步的細節請見第 3.1.2 節臨床/療效研究)。

表 2 使用 R-CHOP 治療 DLBCL (N=202)、使用 R-CHOP 治療濾泡性淋巴瘤(N=234)、使用 R-CVP 治療濾泡性淋巴瘤(N=162)、使用 R-FC 治療未曾接受過治療的(N=397)或復發/頑固性(N=274)慢性淋巴球性白血病患者中的嚴重藥物不良反應摘要

系統器官類別	極常見 (≥ 10%)	常見 (≥1% - < 10%)
感染與寄生蟲侵染	支氣管炎	急性支氣管炎、鼻竇炎、B 型肝炎*
血液與淋巴系統異常	嗜中性白血球減少症 [#] ，發燒性嗜中性白血球減少症，血小板減少症	全血球減少症、顆粒性白血球減少症
皮膚及皮下組織異常	禿髮	皮膚疾病
全身性異常與投藥部位症狀		疲倦、顫抖

*包括再活化及原發性感染；依 R-FC 療法在復發/頑固性 CLL 的頻率。
發生頻率僅以嚴重反應(定義為≥第3級 NCI 一般毒性標準)為計算基礎

只有報告在任何臨床試驗中所觀察到頻率最高者

#先前未曾接受過治療或復發/頑固性的慢性淋巴球性白血病患者，在完成一次 R-FC 療程後發生延長的及/或延遲發生的嗜中性白血球減少症。

下列不良事件亦曾見於報告，但其在莫須瘤(MabThera)組中的發生率和對照組相當(兩組間的差異<2%)或較低：血液毒性、嗜中性白血球減少性感染症、尿道感染、敗血性休克、肺部重疊感染、植入物感染、葡萄球菌敗血症、肺感染、流鼻水、肺水腫、心臟衰竭、感覺異常、靜脈血栓、鼻黏膜發炎、類流感症狀、下肢水腫、心臟射出分率異常、發燒、整體身體健康狀況惡化、跌倒、多重器官衰竭、肢端深部靜脈血栓、血液培養呈陽性反應、糖尿病控制不良。

在相當的族群中，莫須瘤(MabThera)與其它化學療法(如 MCP、CHVP-IFN)併用時的安全性概況和莫須瘤(MabThera)與 CVP、CHOP 或 FC 併用時所見的安全性概況大致相同。

特定嚴重藥物不良反應之進一步資訊

輸注相關反應

單一療法 – 4 週的治療

在臨床試驗中有超過 50% 的患者被報告有疑似為輸注相關反應的症狀及徵兆，且大部分是在第一次輸注後所觀察到。曾有在輸注莫須瘤(MabThera)時發生低血壓、發燒、寒顫、僵硬、蕁麻疹、支氣管痙攣、舌頭或喉嚨腫脹感(血管性水腫)、噁心、疲倦、頭痛、搔癢、呼吸困難、鼻炎、嘔吐、潮紅、以及病灶部位疼痛的報告，並且被視為輸注相關綜合症狀的一部份。也觀察到有腫瘤溶解症候群的一些特徵。

長達 2 年的維持治療(NHL)

有 41% 的患者出現意味發生輸注相關反應並被歸類為全身性疾患的非嚴重性徵候與症狀(主要為無力、發燒、類流感症狀、疼痛)，並有 7% 的患者發生免疫系統疾患(過敏)。發生嚴重輸注相關反應的患者比例<1%。

合併療法(以 R-CVP 治療 NHL；以 R-CHOP 治療 DLBCL，以 R-FC 治療 CLL)

在合併使用 rituximab 與化學療法的第一個治療週期中，發生嚴重輸注相關反應的患者比例達 12%。輸注相關徵候的發生率在後續輸注中已大幅地下降，且到第八個治療週期時已降至不到 1% 的患者。其他通報的反應為消化不良、皮疹、高血壓、心跳過快、腫瘤溶解症候群的特徵。也有心肌梗塞、心房纖維顫動、肺水腫及急性可逆性血小板減少症的個案報告。

感染

以單一療法治療 4 週

莫須瘤(MabThera)會誘使 70% 至 80% 的患者出現 B 細胞耗竭的現象，但只有極少數的患者出現血清免疫球蛋白減少的現象。在不考慮因果關係所做的評估，356 位患者中有 30.3% 發生細菌、病毒、黴菌以及原因不明的感染事件。有 3.9% 的患者發生嚴重感染事件(第 3 或 4 級)，包括敗血症。

長達 2 年的維持治療(NHL)

在觀察組中，發生第 1 至 4 級感染的患者比例為 25%，在莫須瘤(MabThera)治療組則為 45%，並有 3% 的觀察組患者和 11% 接受莫須瘤(MabThera)維持治療的患者發生(第 3/4 級)感染。在莫須瘤(MabThera)治療組中之發生率 \geq 1% 的嚴重感染包括肺炎(2%)、呼吸道感染(2%)、發燒性感染(1%)、以及帶狀皰疹(1%)。有許多的感染病例(含所有等級)並未

明確指出或分離出其感染物質，不過，在獲得確認的感染物質中，最常見於報告的致病物質為細菌(觀察組 2%，莫須瘤(MabThera)治療組 10%)、病毒(觀察組 7%，莫須瘤(MabThera)治療組 11%)、以及黴菌(觀察組 2%，莫須瘤(MabThera)治療組 4%)。在 2 年維持治療期間，並無任何發生感染相關蓄積毒性的報告。

在一個第三期臨床試驗的資料，在 NHL 患者之中有兩個致命的進行性多發性腦白質病(PML)病例發生於疾病惡化再治療後。(見第 2.4 警語與注意事項)。

合併療法(以 R-CVP 治療 NHL；以 R-CHOP 治療 DLBCL，以 R-FC 治療 CLL)

在 R-CVP 試驗中，兩個治療組在治療期間與試驗治療結束後 28 天內發生感染或寄生蟲侵染的整體患者比例大致相當(R-CVP 治療組為 33%，CVP 治療組為 32%)。最為常見的感染症為上呼吸道感染，在 R-CVP 治療組中的發生率為 12.3%，在 CVP 治療組中則為 16.4%。在接受 R-CVP 治療的患者中，嚴重感染的發生率為 4.3%，在接受 CVP 治療的患者中則為 4.4%。在這項試驗期間並未出現任何具生命威脅性的感染症。

在 R-CHOP 試驗中，R-CHOP 治療組發生第 2 至第 4 級感染的整體患者比例為 45.5%，CHOP 治療組則為 42.3%。第 2 至第 4 級的黴菌感染在 R-CHOP 治療組中較為常見(4.5%，在 CHOP 治療組中則為 2.6%)；此差異乃是治療期間局部念珠菌感染症的發生率較高所致。在 R-CHOP 治療組中，第 2 至第 4 級帶狀皰疹的發生率(4.5%)要比 CHOP 治療組(1.5%)高。在 R-CHOP 治療組中，發生第 2 至第 4 級感染症及(或)發燒性嗜中性白血球減少症的患者比例為 55.4%，在 CHOP 治療組中則為 51.5%。發燒性嗜中性白血球減少症(亦即未同時發生經過確認之感染症者)的報告僅見於治療期間，在 R-CHOP 治療組中的發生率為 20.8%，在 CHOP 治療組中則為 15.3%。

在 CLL 患者中，在第一線治療組(R-FC 治療組為 18%，FC 治療組為 17%)及在復發/頑固性部分治療組(R-FC 治療組為 19%，FC 治療組為 18%)兩個治療組於治療期間與試驗治療結束後 28 天內發生第 3 或第 4 級感染症的整體患者比例大致相當。第 3 或第 4 級 B 型肝炎感染(再活化及原發性感染)之發生率在 R-FC 組為 2%，在 FC 組則為 0%。

血液學事件

以單一療法治療 4 週

有 4.2% 的患者發生嚴重(第 3 與第 4 級)嗜中性白血球減少症，有 1.1% 的患者發生嚴重貧血，並有 1.7% 的患者發生嚴重血小板減少症。

長達 2 年的維持治療(NHL)

在莫須瘤(MabThera)治療組中，第 3-4 級白血球減少症(觀察組 2%，莫須瘤(MabThera)治療組 5%)與第 3-4 級嗜中性白血球減少症(觀察組 4%，莫須瘤(MabThera)治療組 10%)的發生率都要高於觀察組。第 3 至 4 級血小板減少症的發生率(觀察組 1%，莫須瘤(MabThera)治療組 <1%)是低的。在結束莫須瘤(MabThera)誘導治療後，有 B 細胞回復資料的患者，大約有一半需 12 個月或更長的時間，使其 B 細胞濃度回到正常值。

合併療法(以 R-CVP 治療 NHL；以 R-CHOP 治療 DLBCL，以 R-FC 治療 CLL)

在莫須瘤(MabThera)合併使用化學療法的臨床試驗治療療程中，相較於單獨使用化學療法，合併療法通常較頻繁被報告發生第 3/4 級白血球減少症(R-CHOP 88% vs. CHOP 79%，R-FC 23% vs. FC 12%)、嗜中性白血球減少症(R-CVP 24% vs. CVP 14%；R-CHOP 97% vs. CHOP 88%，在先前未曾接受治療的慢性淋巴球性白血病中為 R-FC 30% vs. FC 19%)、全血球減少症(在先前未曾接受治療的慢性淋巴球性白血病中為 R-FC 3% vs. FC 1%)。然

而，相較於單獨使用化學療法的患者，對於合併使用莫須瘤(MabThera)與化學療法的患者雖然其嗜中性白血球減少症發生率較高，但感染及寄生蟲侵染的發生率並無提高。在先前未曾接受治療以及復發/頑固型的慢性淋巴球性白血病(CLL)的臨床試驗中，在莫須瘤(MabThera)合併 FC 的組別中，已確立在接受治療後有一些發生嗜中性白血球減少症的時間延長或者是延遲發生的案例。

在第 3/4 級的貧血或血小板減少症方面，兩個治療組間並未發現任何有意義的差異。在 CLL 第一線研究中，使用 R-FC 治療的患者有 4%通報發生第 3/4 級的貧血，在接受 FC 治療的患者中則有 7%，並且在 R-FC 治療組中有 7%的患者通報發生第 3/4 級的血小板減少症，在 FC 治療組中則有 10%。在復發/頑固性 CLL 試驗中，R-FC 組有 12%的患者通報發生第 3/4 級貧血不良事件，相較之下 FC 組則有 13%；第 3/4 級血小板減少症不良事件之發生率，在 R-FC 組為 11%的患者，相較之下 FC 組則為 9%。

心血管事件

以單一療法治療 4 週

有 18.8%的患者在治療期間通報發生心血管事件。最常見於報告的事件為低血壓和高血壓。已有在輸注莫須瘤(MabThera)期間發生第 3 或第 4 級的心律不整(包括心室頻脈和上心室頻脈)及狹心症的報告。

長達 2 年的維持治療(NHL)

在第 3 至 4 級的心臟疾患方面，兩個治療組中的發生率大致相當。在觀察組中，發生心臟相關嚴重不良事件的患者比例為<1%，在莫須瘤(MabThera)治療組中則為 3%：心房纖維顫動(1%)、心肌梗塞(1%)、左心室衰竭(<1%)、心肌缺血(<1%)。

合併療法(以 R-CVP 治療 NHL；以 R-CHOP 治療 DLBCL，以 R-FC 治療 CLL)

在 R-CHOP 試驗中，R-CHOP 治療組中的第 3 和第 4 級心律不整(主要為上室心律不整，如心跳過快和心房撲動/纖維顫動)的發生率(6.9%的患者)要比 CHOP 治療組(1.5%的患者)高。這些心律不整都是發生於輸注莫須瘤(MabThera)期間或是和患者的促發疾病有關，如發燒、感染、急性心肌梗塞或原先既有的呼吸道疾病和心血管疾病(見第 2.4 節警語與注意事項)。在其它第 3 和第 4 級的心臟事件方面，包括心臟衰竭、心肌疾病和冠狀動脈疾病表徵，R-CHOP 治療組與 CHOP 治療組中的發生率並無明顯差異。

在 CLL 試驗中，第 3 或第 4 級心臟異常的整體發生率無論在第一線試驗(R-FC 組 4%，FC 組 3%)或復發/頑固性試驗(R-FC 組 4%，FC 組 4%)都很低。

IgG 濃度

長達 2 年的維持治療(NHL)

經過誘導治療之後，觀察組與莫須瘤(MabThera)治療組的中位 IgG 濃度皆低於正常值下限(LLN)(<7 公克/公升)。觀察組的中位 IgG 濃度隨後又升高超過 LLN，但在使用莫須瘤(MabThera)治療期間則維持固定不變。在莫須瘤(MabThera)治療組中，IgG 濃度低於 LLN 的患者比例在 2 年治療期間皆為 60%左右，在觀察組中則有降低的現象(2 年後為 36%)。

神經系統事件

合併療法(以 R-CVP 治療 NHL；以 R-CHOP 治療 DLBCL，以 R-FC 治療 CLL)

在治療期間，R-CHOP 組中 2%的患者，且皆為有心血管危險因子的患者，於第一次療程中發生血栓性栓塞的腦血管意外。其他血栓性栓塞事件的發生率在治療組間沒有差異。相反地，CHOP 組有 1.5%的患者發生腦血管病變，且全都發生於追蹤期。

在 CLL 試驗中，第 3 或第 4 級神經系統疾病的整體發生率無論在第一線研究(R-FC 治療組 4%，FC 治療組 4%)和復發/頑固性研究(R-FC 治療組 3%，FC 治療組 3%)都很低。

子群體研究對象

單一療法 – 4 週的治療

老年患者(≥65 歲)

就任何藥物不良反應以及第 3 與第 4 級的藥物不良反應而言，老年患者與較年輕之患者中的發生率都大致相當(任何藥物不良反應的發生率分別為 88.3%和 92.0%，第 3 與第 4 級 ADR 的發生率分別為 16.0%和 18.1%)。

合併療法

老年患者(≥65 歲)

第 3/4 級血液及淋巴不良事件在未曾接受治療或復發/頑固性 CLL 的老年患者(≥65 歲)之發生率較年輕患者高。

巨瘤症

在患有巨瘤症的患者中，第 3 與 4 級藥物不良反應的發生率要比未罹患巨瘤症的患者高(分別為 25.6%與 15.4%)。這兩組中的任何藥物不良反應發生率大致相當(巨瘤症患者 92.3%，非巨瘤症患者 89.2%)。

以單一療法進行再治療

在以進一步的莫須瘤(MabThera)療程進行再治療期間，發生任何藥物不良反應以及第 3 與第 4 級藥物不良反應的患者比例和在初次使用時發生任何藥物不良反應以及第 3 與第 4 級藥物不良反應的患者比例大致相當(任何藥物不良反應的發生率分別為 95.0%和 89.7%，第 3 與第 4 級藥物不良反應的發生率分別為 13.3%和 14.8%)。

類風濕性關節炎臨床試驗中的使用經驗

莫須瘤(MabThera)用於治療中度到重度RA患者的安全性概況摘要如下。在所有暴露的族群中，超過3000位患者已接受至少一個治療療程，並接著為期6個月到5年的後續追蹤，其整體暴露相當於7198病人年；在後續追蹤期間，約有2300位患者接受過2個以上的治療療程。

表3所列的藥物不良反應是依據以安慰劑為對照組、四個多中心的RA臨床試驗資料。各試驗之間，使用莫須瘤(MabThera)的患者族群皆不同，從未使用過methotrexate(MTX)的早期活性RA患者、以MTX治療效果不彰的患者(MTX-IR)，到接受TNF抑制療法效果不彰(TNF-IR)的患者(進一步資料請見3.1.2 臨床/療效研究)。

除了methotrexate(10-25毫克/週)以外，患者接受2劑1000毫克或2劑500毫克的莫須瘤(MabThera)輸注，2劑之間的時間為2週(見2.2 用法用量–類風濕性關節炎)。表3所列的是發生率至少2%、與控制組相差至少2%的藥物不良反應，其呈現方式排除了劑量部分。表3中的頻率及註記係定義為極常見(≥1/10)、常見(≥1/100到<1/10)及不常見(≥1/1,000到<1/100)。

表 3 在臨床試驗研究期間，接受莫須瘤(MabThera)治療之類風濕性關節炎患者的藥物不良反應摘要†

系統組織分類	極常見	常見	不常見
感染及寄生蟲感染	上呼吸道感染、 泌尿道感染	支氣管炎、竇炎、腸胃炎、足癬	

免疫系統異常/一般異常及注射部位症狀	輸注相關反應	輸注相關反應：(高血壓、噁心、皮疹、發熱、搔癢、蕁麻疹、喉嚨不適、熱潮紅、低血壓、鼻炎、寒顫、心搏過速、疲勞、口咽疼痛、末梢水腫、紅斑)	輸注相關反應：(全身性水腫、支氣管痙攣、喘鳴、喉頭水腫、血管神經性水腫、全身性搔癢、過敏性反應、類過敏反應)
代謝及營養失調		高膽固醇血症	
神經系統異常	頭痛	感覺異常、偏頭痛、眩暈、坐骨神經痛	
皮膚及皮下組織異常		禿髮	
精神異常		憂鬱、焦慮	
腸胃道異常		消化不良、腹瀉、胃食道逆流、嘴潰瘍、上腹痛	
肌肉骨骼與結締組織異常		關節痛/肌肉骨骼痛，關節炎，骨囊炎	

† 此表係收錄莫須瘤(MabThera)治療組與安慰劑組間之發生率差異 $\geq 2\%$ 的所有事件

在所有暴露的族群中，其安全概況與在臨床試驗控制期間內所觀察到的一致，並無發現新的藥物不良反應。

多重療程

多重療程中的藥物不良反應概況和初次投藥後所見者類似。由於輸注相關反應、類風濕性關節炎惡化與感染都是在治療的前 6 個月較常發生，因此安全性概況隨著後續療程而獲得改善。

特定藥物不良反應之進一步資訊

輸注相關反應

在臨床試驗中，接受莫須瘤(MabThera)之後最常出現的藥物不良反應為輸注相關反應。在 3095 位使用莫須瘤(MabThera)治療的患者中，有 1077 (35%)位出現至少一次的輸注相關反應。這些輸注相關反應絕大部分屬於 CTC 等級 1 或 2。臨床試驗中少於 1% (14/3095 位患者)的類風濕性關節炎患者在接受一次任何劑量的莫須瘤(MabThera)輸注之後發生嚴重的輸注相關反應。臨床試驗中並無輸注相關反應而導致死亡，也沒有 CTC 等級為 4 的輸注相關反應(見 2.6.2 上市後經驗，類風濕性關節炎)。CTC 等級為 3 的事件以及因為輸注相關反應導致停藥的比例，皆隨著療程而減少，且在第 3 次療程以後鮮少發生。

初次輸注莫須瘤(MabThera)之後，有 720/3095 (23%)的患者出現疑似急性輸注相關反應的徵兆或症狀(噁心、搔癢、發燒、蕁麻疹/皮疹、寒顫、發熱、發冷、打噴嚏、血管神經水腫、喉嚨不適、咳嗽及支氣管痙攣，併有或未併有低血壓或高血壓)。事先靜脈注射投予葡萄糖皮質素可明顯降低這些事件的發生率與嚴重度(見 2.4 警語與注意事項，類風濕性關節炎)。

在評估以 120 分鐘輸注方式給予莫須瘤(MabThera)治療類風濕性關節炎之安全性試驗中，中度至重度之類風濕性關節炎患者如果在第一次輸注時或輸注後 24 小時內沒有出現嚴重的輸注相關反應則允許之後可接受以 120 分鐘靜脈輸注方式給予莫須瘤(MabThera)。該試驗排除了對以生物製劑治療類風濕性關節炎曾有嚴重輸注相關反應病史的患者。輸

注相關反應之發生率、類型及嚴重度與過去觀察到的結果一致。沒有觀察到嚴重的輸注相關反應(見 3.1.2 臨床/療效研究)。

感染

在接受莫須瘤(MabThera)治療的患者中，感染症的發生率約為每百病人年(patient year)約有 97 例。感染多為輕度到中度，且其中大部份都是上呼吸道感染和尿道感染。嚴重感染症(有些具致命性)的發生率為每百病人年約有 4 例。除了表 3 所列的藥物不良反應外，醫學上有報告的嚴重事件還包括發生率為 1.9%的肺炎。

惡性腫瘤

臨床研究顯示，接受莫須瘤(MabThera)治療之後的惡性腫瘤發生率(每百病人年有 0.8 例)都落在年齡性別條件相當之一般人口中的預期範圍之內。

肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)臨床試驗中的使用經驗

在肉芽腫性血管炎(Wegener's 肉芽腫症)(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)的臨床試驗中，共有 99 名患者接受莫須瘤(MabThera)(375 毫克/平方公尺體表面積，每週一次，共 4 週)及葡萄糖皮質素的治療(進一步資料請見 3.1.2 臨床/療效研究)。

莫須瘤(MabThera)治療組發生率 $\geq 10\%$ 的所有不良反應表列如下，其不良反應的發生率定義為極常見($\geq 1/10$)。

表 4 臨床試驗中，肉芽腫性血管炎(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)患者接受莫須瘤(MabThera)治療達 6 個月*所出現的極常見($\geq 10\%$)不良反應

不良反應	Rituximab N=99 n (%)	Cyclophosphamide N=98 n (%)
感染與寄生蟲侵染 感染 ^a	61 (61.6%)	46 (46.9%)
胃腸道異常 噁心 腹瀉	18 (18.2%) 17 (17.2%)	20 (20.4%) 12 (12.2%)
神經系統異常 頭痛	17 (17.2%)	19 (19.4%)
肌肉骨骼及結締組織異常 肌肉痙攣 關節痛	17 (17.2%) 13 (13.1%)	15 (15.3%) 9 (9.2%)
血液及淋巴系統異常 貧血 白血球減少症	16 (16.2%) 10 (10.1%)	20 (20.4%) 26 (26.5%)
一般異常及注射部位症狀 末梢水腫 疲倦	16 (16.2%) 13 (13.1%)	6 (6.1%) 21 (21.4%)
精神異常 失眠	14 (14.1%)	12 (12.2%)
實驗室檢查 ALT 增加	13 (13.1%)	15 (15.3%)
呼吸、胸廓及縱隔異常		

咳嗽	13 (13.1%)	11 (11.2%)
鼻出血	11 (11.1%)	6 (6.1%)
呼吸困難	10 (10.1%)	11 (11.2%)
血管異常		
高血壓	12 (12.1%)	5 (5.1%)
免疫系統異常		
輸注相關的反應 ^b	12 (12.1%)	11 (11.2%)
皮膚及皮下組織異常		
皮疹	10 (10.1%)	17 (17.3%)

* 試驗設計可接受交叉治療或根據最佳醫療判斷給予治療。每個治療組有 13 名患者在 6 個月的治療期間內接受第 2 種治療。

^a Rituximab 治療組最常見的感染包括上呼吸道感染、尿道感染及帶狀皰疹。

^b Rituximab 治療組最常出現被報告的術語包括細胞激素釋放症候群、潮紅、喉嚨痛及顫抖。

特定藥物不良反應的進一步資訊：

輸注相關反應

肉芽腫性血管炎(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)之雙盲、活性對照臨床試驗中所出現與輸注相關的反應，是指患者在輸注後 24 小時內所發生的任何不良事件且經試驗主持人認為與輸注有關者。接受莫須瘤(MabThera)治療的 99 名患者中有 12%至少出現一種與輸注相關的反應。所有與輸注相關的反應皆屬於 CTC 等級 1 或 2。最常見的輸注相關的反應包括細胞激素釋放症候群、潮紅、喉嚨痛及顫抖。莫須瘤(MabThera)與葡萄糖皮質素(glucocorticoid)靜脈注射併用可能會降低這些事件的發生率及嚴重度。

感染

接受莫須瘤(MabThera)治療的 99 名患者，發生感染的機率大約為每百病人年有 210 例 (95%信賴區間：173-256)。大多數的感染屬輕度至中度，主要為上呼吸道感染、帶狀皰疹及尿路感染。嚴重感染的發生率大約為每百病人年有 25 例。莫須瘤(MabThera)治療組最常見的嚴重感染為肺炎，發生率為 4%。

惡性腫瘤

莫須瘤(MabThera)治療組患者在臨床試驗中出現惡性腫瘤的發生率為每百病人年有 2.05 例。根據標準化發生率比(standardized incidence ratios)，此惡性腫瘤發生率與之前肉芽腫性血管炎(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)患者曾報告的惡性腫瘤發生率相當。

2.6.1.1 檢驗數據異常

類風濕性關節炎患者

在以莫須瘤(MabThera)治療的類風濕性關節炎患者曾觀察到有低丙種球蛋白血症(hypogammaglobulinaemia; IgG 或 IgM 低於正常值下限)。在發生低 IgG 或 IgM 後，並沒有增加整體感染或嚴重感染的比例。

在類風濕性關節炎患者的臨床試驗中，觀察到在第一次療程治療後有與莫須瘤(MabThera)治療相關的嗜中性白血球減少症，大部分是短暫且輕微或中度的嚴重程度。嗜中性白血球減少症可能在投與莫須瘤(MabThera)的數個月後發生。

在臨床試驗的安慰劑控制期間，0.94% (13/1382)的 rituximab 治療患者與 0.27% (2/731)的安慰劑組患者產生嚴重(3 或 4 級)的嗜中性白血球減少症。在這些試驗中，在第一次療程後發生嚴重嗜中性白血球減少症的比例分別為每百病人年發生 1.06 與 0.53 件，而

在多重療程後發生嚴重嗜中性白血球減少症的比例則分別為每百病人年發生 0.97 與 0.88 件。因此在第一次療程時，嗜中性白血球減少症可認為是藥物不良反應。嗜中性白血球減少症的開始發生時間並不一定。在臨床試驗中，嗜中性白血球減少症與觀察到之嚴重感染增加的現象無關，且多數患者在嗜中性白血球減少症發生後，都仍繼續接受 rituximab 的後續療程。

肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)患者

曾觀察到以莫須瘤(MabThera)治療的 GPA 與 MPA 患者有低丙種球蛋白血症(hypogammaglobulinaemia; IgA、IgG 或 IgM 低於正常值下限)。治療前免疫球蛋白基準值正常的患者，以莫須瘤(MabThera)治療 6 個月後，有 27%呈現低 IgA、58%呈現低 IgG 及 51%呈現低 IgM 的現象。以 cyclophosphamide 治療 6 個月後，則有 25%呈現低 IgA、50%呈現低 IgG 及 46%呈現低 IgM 的現象。在低 IgA、IgG 或 IgM 的患者中，整體感染或嚴重感染的發生率並沒有增加。

在研究 rituximab 治療 GPA 與 MPA 之活性對照、隨機雙盲、多中心的不劣性臨床試驗中，有 24%的 rituximab 治療患者(單一療程)與 23%的 cyclophosphamide 治療患者發生 CTC 3 級或以上的嗜中性白血球減少症。嗜中性白血球減少症與在 rituximab 治療組所觀察到之嚴重感染增加的現象無關。尚未有臨床試驗探討 GPA 與 MPA 患者接受 rituximab 多次療程後，對發生嗜中性白血球減少症的影響。

2.6.2 上市後經驗

非何杰金氏淋巴瘤和慢性淋巴球性白血病

本節中的報告頻率(罕見、極罕見)乃是以概略的上市後使用經驗為基礎，且大部份的資料都是源自自發性通報。

上市後使用莫須瘤(MabThera)曾有其他嚴重輸注相關反應之報告(見 2.4 警語與注意事項)。

在上市後持續監測莫須瘤(MabThera)的安全性，已觀察到下列嚴重不良反應：

心血管系統：觀察到的嚴重心臟事件，包括心衰竭和心肌梗塞，大部分與輸注相關反應有關，主要是發生在已有心臟疾病和/或接受具心臟毒性化學療法患者。血管炎(主要發生於皮下)如白血球分裂性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)的通報極為罕見。

呼吸系統：輸注相關反應中的呼吸衰竭/不足以及肺部浸潤(見 2.4 警語與注意事項)。除了輸注相關之肺部事件外，曾有肺間質疾病，其中一些為致死病例的報告。

血液及淋巴系統：曾有輸注相關的急性可逆性血小板減少症的病例報告。

皮膚和附屬組織：有極少數嚴重大水皰皮膚反應的報告，包括毒性表皮溶解症與史蒂芬-強生症候群的致命性案例。

神經系統：曾有發生後側腦部可逆性腦病變症候群(PRES)/可逆性後腦部白質病變症候群(RPLS)的病例報告。症候和徵兆包含與高血壓有關或無關的視覺混亂、頭痛、癲癇和心智狀態改變。PRES/RPLS的診斷需要經由腦部影像確認。這些曾被報導的病例都有已確認為PRES/RPLS的危險因子，包含患者潛在的疾病、高血壓、免疫抑制劑治療和/或化學治療。

有極少數顱神經病變伴隨或未伴隨末梢神經病變的案例。顱神經病變的徵兆和症狀，如嚴重視力喪失、聽力喪失、其他感覺的喪失和面部神經麻痺，在莫須瘤(MabThera)治療後數個月內都可能發生。

全身性：極少數案例有類血清病反應。

感染與寄生蟲侵染：曾有發生 B 型肝炎恢復活躍的病例報告，其中大部分患者是接受 rituximab 合併細胞毒性化學療法的治療(見第 2.4 警語與注意事項)。經 rituximab 治療者曾通報發生其他的嚴重病毒感染，不論是新發生、再發生或感染加劇，其中某些為致命的。其中大多數為接受 rituximab 合併化學療法或是 rituximab 是造血幹細胞移植的一部份療法的患者。這些嚴重病毒感染包括由疱疹病毒(巨細胞病毒(CMV)、帶狀疱疹病毒及單純疱疹病毒)、JC 病毒(進行性多發性腦白質病(PML)，見 2.4 警語與注意事項)與 C 型肝炎病毒所引起之感染。

在原先即患有Kaposi氏肉瘤並使用莫須瘤(MabThera)治療的患者中曾觀察到Kaposi氏肉瘤惡化的現象。這些病例都是發生於非核准適應症，且大部份為HIV陽性患者。

胃腸系統：莫須瘤(MabThera)合併化學療法使用於非何杰金氏淋巴瘤患者，曾發生胃腸穿孔情形，某些案例會導致死亡。

類風濕性關節炎、肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)

在上市後持續安全性監測中，下列不良事件是 MabThera 用於類風濕性關節炎所觀察到的，也預期(若尚未觀察到)在肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎的患者中觀察到：

感染與寄生蟲侵染：曾有進行性多發性腦白質病(PML)及 B 型肝炎感染再活化的報告。

全身性：曾報告有類血清病反應。

皮膚與皮下組織：有極少數毒性表皮溶解症與史蒂芬-強生症候群的致命性案例。

血液及淋巴系統：曾有罕見的包括嚴重的晚發性以及持續性嗜中性白血球減少的案例發生，部分事件與致死性感染有關。

神經系統：曾有發生可逆性後腦病變症候群(PRES)/可逆性後腦部白質病變症候群(RPLS)的病例報告。其症狀包含視覺混亂、頭痛、癲癇發作和心智狀態改變，有或無伴隨高血壓。PRES/RPLS 的診斷需要經由腦部影像確認。這些病例報告已確認具有 PRES/RPLS 危險因子，包含患者的潛在疾病、高血壓、免疫抑制療法和/或化學療法。

一般異常及注射部位症狀：曾有發生嚴重輸注相關反應最後導致某些案例死亡的報告(見 2.6.1 臨床試驗)。

2.6.2.1 實驗室檢驗值異常

非何杰金氏淋巴瘤

血液和淋巴系統：嗜中性白血球減少症：在最後一次輸注莫須瘤(MabThera)後的四個星期後，極少發生嗜中性白血球減少症。

上市後：針對 Waldenstrom 氏巨球蛋白血症患者所進行的 rituximab 研究顯示，在開始治療之後，血清 IgM 濃度會出現暫時性升高的現象，此現象可能會導致血液黏稠度過高以及相關的症狀。IgM 濃度暫時性升高的現象通常可於 4 個月內至少回復到基準值。

2.7 過量

從人體臨床試驗獲得使用劑量高於核准劑量的經驗有限。在慢性淋巴球性白血病患者之劑量遞增試驗中，靜脈輸注測試過的最高劑量為 5000 毫克(2250 毫克/平方公尺體表面積)，且未偵測到更多的安全性訊號。患者若發生過量情形，必須立即中斷輸注，且加以嚴密監測。必須考慮定期予以監測其血球細胞數及患者因 B 細胞耗竭而增加發生感染的危險性。

3. 藥理性質及效用

3.1 藥效學性質

3.1.1 作用機轉

Rituximab 是嫁接的(chimeric)鼠/人類單株抗體，能特別與橫跨膜(transmembrane)抗原 CD20 結合。這個抗原位於 pre-B 及成熟 B 淋巴細胞，但不位於造血幹細胞 pro-B 細胞、正常的漿細胞或其他正常組織。在大於 95% 的所有 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤(NHLs)中，表現出此抗原。與抗體結合後，CD20 不會內化或從細胞膜脫落。CD20 不會像自由抗原，在血漿內循環，因此不會競爭著與抗體結合。

Rituximab 與在 B 淋巴細胞上的 CD20 抗原結合，且啟動免疫反應，以促成 B-細胞的溶解。細胞溶解的可能機制包括補體依賴的細胞毒殺作用(CDC)及抗體依賴的細胞毒殺作用(ADCC)以及誘導細胞凋亡(apoptosis)。最後，體外研究顯示，rituximab 可使對有些化學治療劑的細胞毒殺作用產生抗藥性的人類 B-細胞淋巴瘤株變敏感。

在接受第一劑莫須瘤(MabThera)之後，周邊的 B 細胞計數會降至低於正常標準值。因血液腫瘤而接受治療的患者會在開始治療後的 6 個月內出現 B 細胞再生的現象，但此現象一般會在治療完成後的 12 個月內回復到正常標準，部分患者可能需要更久的時間(見 2.6.1 臨床試驗，血液腫瘤學臨床試驗中的使用經驗)。

就類風濕性關節炎患者而言，rituximab 治療引發周邊 B 細胞耗竭，大多數患者在接受第一劑 rituximab 輸注 2 星期內，CD19 計數會降至 20 cells/ μ l 以下，多數患者顯現周邊 B 細胞耗竭持續 6 個月。周邊 B 細胞耗竭現象的持續時間相當多變。大部份的患者都會在 B 細胞完全再生之前接受進一步的治療。少部分(~4%)患者在接受最後一次莫須瘤(MabThera)投予後，周邊 B 細胞耗竭有持續 3 年或超過 3 年的現象。

肉芽腫性血管炎(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)患者在接受最初兩次的 rituximab 輸注治療後，其周邊血液中的 CD19 B-細胞會降至 10 cells/ μ l 以下，且多數(84%)患者在 6 個月的治療期間都會維持此數值。多數患者(81%)在第 12 個月時，其周邊血液 B 細胞可回復至 >10 cells/ μ l。於第 18 個月時，大部分(87%)患者的周邊血液 B 細胞數 >10 cells/ μ l。

在接受人類抗鼠抗體(human anti-mouse antibody，縮寫為 HAMA)評估的 67 位患者中，沒有患者呈現陽性反應。而在 356 位患非何杰金氏淋巴瘤並接受人類抗嫁接抗體(human anti-chimeric antibody，HACA)評估的患者中，有 1.1% (4 位患者)呈現陽性反應。

3.1.2 臨床/療效研究

低惡度或濾泡性非何杰金氏淋巴瘤

單一療法

起始治療、每週 1 劑連續 4 劑

在樞紐試驗中, 166 位具有復發性或低惡度抗化學療法性或濾泡性 B 細胞的 NHL 患者, 以靜脈輸注接受 375 毫克/平方公尺莫須瘤(MabThera)治療, 每週 1 劑連續 4 劑。在意向治療(intent-to-treat, 縮寫為 ITT)族群中, 整體反應率(overall response rate, 縮寫為 ORR) 為 48% (95%信賴區間為 41%-56%), 完全反應率(complete response, 縮寫為 CR)為 6%, 而部分反應率(partial response, 縮寫為 PR)為 42%。對於有反應的患者而言, 估計疾病發展到惡化時間(time to progression, 縮寫為 TTP)的中位數為 13 個月。

在一項子群體分析中, ORR 在罹患 IWF B、C 以及 D 組織亞型之患者比 IWF A 亞型高 (58%比 12%); 最大腫瘤直徑 < 5 公分的患者比 > 7 公分的患者高(53%比 38%); 以及化學療法敏感性復發比抗化學療法性(定義為反應期 < 3 個月)復發率高(50%比 22%)。過去曾經接受自體骨髓移植治療(autologous bone marrow transplant, 縮寫為 ABMT)之患者的 ORR 為 78%, 相對於未接受 ABMT 治療之患者的 ORR 為 43%。不論是年齡、性別、淋巴瘤等級 最初診斷 是否出現巨瘤症 LDH 正常或過高, 或是淋巴結外疾病(extranodal disease)對莫須瘤(MabThera)的治療反應, 都不具有統計上的顯著差異(費氏精確率檢定法(Fisher's exact test))。

試驗發現反應率和癌症是否波及骨髓有統計上的顯著相關。波及骨髓之患者的反應率為 40%, 而骨髓未受波及之患者的反應率則為 59% (p=0.0186)。但是這個發現並未受到逐步邏輯回歸(stepwise logistic regression)分析的支持, 以下的因素為經分析確定的預後因子: 組織學型態、基準期 bc1-2 陽性、對上一次化療產生抗性以及巨瘤症。

起始治療, 每週 1 劑共 8 劑

在一項多中心、單一組別的試驗中, 37 位罹患復發性或抗化學療法性、低惡度或濾泡性 B 細胞的 NHL 患者, 靜脈輸注 375 毫克/平方公尺的莫須瘤(MabThera), 每週 1 劑連續 8 劑。結果發現這些患者的 ORR 為 57% (95%信賴區間為 41-73%; CR 為 14%, PR 為 43%), 而對於具有反應的患者而言, 推測 TTP 中位數為 19.4 個月(幅度為 5.3 到 38.9 個月)。

起始治療, 巨瘤症(bulky disease), 每週 1 劑共 4 劑

集合三項試驗的資料中, 39 位罹患復發性或抗化學療法性、巨瘤症(單一腫瘤直徑 ≥ 10 公分)、低惡度或濾泡性 B 細胞的 NHL 患者, 靜脈輸注 375 毫克/平方公尺的莫須瘤(MabThera), 每週 1 劑連續 4 劑。結果發現這些患者的 ORR 為 36% (95%信賴區間為 21 - 51%; CR 為 3%, PR 為 33%), 而對於具有反應的患者而言, 推測 TTP 中位數為 9.6 個月(幅度為 4.5 到 26.8 個月)。

再治療, 每週 1 劑共 4 劑

在一項多中心、單一組別的試驗中, 58 位罹患復發性或抗化學療法性、低惡度或濾泡性 B-細胞的 NHL, 且在前次療程中有達到臨床反應的患者, 以靜脈輸注 375 毫克/平方公尺莫須瘤(MabThera)進行再治療, 每週 1 劑連續 4 劑。三位患者在加入本試驗前已經接受過兩個莫須瘤(MabThera)療程, 因此在本試驗中接受的已是第三個療程。另外有兩位患者在本試驗中接受兩次再治療。試驗中的 60 次再治療的 ORR 為 38% (95%信賴區間為 26-51%; CR 為 10%, PR 為 28%), 而對於具有反應的患者而言, 推測 TTP 中位數為 17.8 個月(幅度為 5.4-26.6 個月)。結果顯示再治療所達到的 TTP 比前一次莫須瘤(MabThera)療程的結果(12.4 個月)更好。

與 CVP 合併治療

起始治療

在一項開放性的隨機試驗中，共有 322 位未曾接受治療的濾泡性淋巴瘤患者經隨機分組後接受每 3 週一次共 8 個週期之 CVP 化學療法(於第一天投予 cyclophosphamide 750 毫克/平方公尺、vincristine 1.4 毫克/平方公尺(最多不超過 2 毫克)，並於第 1-5 天每天投予 prednisolone 40 毫克/平方公尺)的治療，或是接受莫須瘤(MabThera) 375 毫克/平方公尺與 CVP 合併治療(R-CVP)。莫須瘤(MabThera)係於每個治療週期的第一天投予。共有 321 位患者(R-CVP 組 162 位，CVP 組 159 位)接受治療並進行療效分析。

患者的中位追蹤時間為 53 個月。就主要療效評估指標(亦即到治療失敗的時間)而言，R-CVP 確可提供明顯超越 CVP 的效益(分別為 27 個月與 6.6 個月， $p < 0.0001$ ，對數等級檢定(log-rank test))。R-CVP 組中出現腫瘤療效反應(CR、CRu、PR)的患者比例(80.9%)明顯高於 CVP 組(57.2%)($p < 0.0001$ ，卡方檢定(Chi-Square test))。相較於 CVP，使用 R-CVP 治療可明顯延後出現疾病惡化現象或死亡的時間(R-CVP 組為 33.6 個月，CVP 組為 14.7 個月， $p < 0.0001$ ，對數等級檢定(log-rank test))。R-CVP 組中的療效反應中位持續時間為 37.7 個月，CVP 組為 13.5 個月($p < 0.0001$ ，對數等級檢定)。兩個治療組在整體存活率方面所呈現的差異也顯示出明確的臨床效益($p = 0.029$ ，依研究中心進行分層的對數等級檢定)：經過 53 個月之後，R-CVP 組中的存活率為 80.9%，CVP 組則為 71.1%。此項研究的主要結果摘列於下表。

表 5 評估使用莫須瘤(MabThera)合併 CVP 化學療法治療濾泡性淋巴瘤之效益的試驗 M39021 的主要結果摘要

療法：n	中位追蹤時間 (月)	ORR %	CR %	中位 TTP (月)	OS 率 %
CVP：159	53	57	10	14.7	71.1
R-CVP：162		81	41	33.6	80.9
				中位 TTP： $p < 0.0001$	53 個月 $p = 0.029$

TTP – 到出現惡化現象或死亡所經過的時間

OS – 進行分析時之整體存活率

維持治療

未曾治療的濾泡型非何杰金氏淋巴瘤

在一項前瞻性、開放性、多國多中心的第三期試驗中，1193 位先前未曾治療的晚期濾泡性淋巴瘤患者，依照試驗主持人的選擇，分別使用 R-CHOP (n=881)、R-CVP (n=268)或 R-FCM (n=44)進行誘導治療。共有 1078 位患者對誘導療法產生反應，其中 1018 位患者再經隨機分配進入莫須瘤(MabThera)維持治療組(n=505)或觀察組(n=513)。這兩個治療組在基準特性和疾病狀態等方面皆無明顯差異。莫須瘤(MabThera)維持治療的進行方式為每 2 個月輸注一劑 375 毫克/平方公尺體表面積的莫須瘤(MabThera)，直到出現病情惡化的現象，或至最長為期 2 年的治療期為止。

在隨機分組經過 25 個月的中位觀察時間後，相較於沒有進行維持治療的先前未曾治療的濾泡性淋巴瘤患者，加入莫須瘤(MabThera)進行維持治療可使得經由試驗主持人評估的無惡化存活時間(PFS)之主要療效指標獲得臨床相關且具統計意義的改善(表 6)。此 PFS 的改善是經由一個獨立的審核委員會(independent review committee; IRC)所確認(表 6)。

加入莫須瘤(MabThera)進行維持治療的顯著效益同時也在次要療效指標中觀察到，包括無事件存活時間(event-free survival; EFS)、接受下一次抗淋巴瘤治療的時間(time to next

anti-lymphoma treatment; TNLT)、接受下一次化療的時間(time to next chemotherapy; TNCT)以及整體反應率(overall response rate; ORR)(表 6)。

從隨機分組經過 73 個月的中位觀察時間後之更新分析報告確認了初步分析的結果(表 6)。

表 6 比較使用莫須瘤(MabThera)維持治療組與觀察組的整體療效結果(25 個月及 73 個月的中位觀察時間)

療效參數	初步分析 ^a		更新分析 ^b	
	觀察組 (N=513)	莫須瘤維持 治療組 (N=505)	觀察組 (N=513)	莫須瘤維持 治療組 (N=505)
主要療效指標				
無惡化存活(PFS^c)				
事件發生之中位時間(月)	NR	NR	49	NR
p 值(分層對數等級檢定)	p < 0.0001		p < 0.0001	
HR [95%信賴區間] (分層)	0.50 [0.39;0.64]		0.58 [0.48;0.69]	
次要療效指標				
整體存活(OS)				
事件發生之中位時間(月)	NR	NR	NR	NR
p 值(分層對數等級檢定)	p = 0.7246		p = 0.8959	
HR [95%信賴區間] (分層)	0.89 [0.45;1.74]		1.02 [0.71;1.47]	
維持治療/觀察結束時整體反應率				
治療結束評估之患者數	398	389	509	500
有療效反應(CR/Cru, PR)者	219/398(55%)	288/389(74%)	309/509(61%)	395/500(79%)
p 值(χ ² 檢定)	p < 0.0001		p < 0.0001	
無療效反應者	179/398(45%)	101/389(26%)	200/509(39%)	105/500(21%)
完全反應(CR/CRu)者	190(48%)	260(67%)	268(53%)	361(72%)
部分反應(PR)	29(7%)	28(7%)	41(8%)	34(7%)
疾病穩定(SD)	1(<1%)	0(0%)	1(<1%)	1(<1%)
疾病惡化(PD)	162(41%)	79(20%)	181(36%)	86(17%)
無事件存活(EFS)				
事件發生之中位時間(月)	38	NR	48	NR
p 值(分層對數等級檢定)	p < 0.0001		p < 0.0001	
HR [95%信賴區間] (分層)	0.54 [0.43;0.69]		0.61[0.51;0.72]	
到下一次抗淋巴瘤治療的時間(TNLT)				
事件發生之中位時間(月)	NR	NR	71	NR
p 值(分層對數等級檢定)	p = 0.0003		p < 0.0001	
HR [95%信賴區間] (分層)	0.61 [0.46;0.80]		0.63 [0.52;0.76]	
到下一次化療的時間(TNCT)				
事件發生之中位時間(月)	NR	NR	85	NR
p 值(分層對數等級檢定)	p = 0.0011		p = 0.0006	
HR [95%信賴區間] (分層)	0.60 [0.44;0.82]		0.70 [0.57;0.86]	
初次惡化之轉形率 (Transformation rate)				

惡化之患者數	173	91	278	186
轉形之患者數	19/513(4%)	11/505(2%)	24/513(5%)	16/505(3%)

HR：風險比值；NR：未達到；1個月=30.4375天（即365.25天/12個月）

事件發生的時間之 p 值與 HR 分別以分層對數等級檢定及分層 Cox 迴歸模式計算。分層因子包含接受之誘導治療及對誘導治療之反應。反應率的 p 值是以 ² 檢定計算，勝算比是以邏輯迴歸分析計算（反應率的分析未經調整）。

^a 臨床報告截點：2009/01/14；中位觀察時間：25.5 個月

^b 臨床報告截點：2013/01/31；中位觀察時間：73 個月

^c 根據試驗主持人之評估

不論對於誘導治療的反應品質為何(CR 或 PR)，在所有試驗的次群組中：性別(男性、女性)、年齡(<60 歲、≥60 歲)、FLIPI 分數(≤1、2 或≥3)、誘導治療(R-CHOP、R-CVP 或 R-FCM)，莫須瘤(MabThera)維持治療皆可提供一致性的效益。

復發性/頑固性的濾泡型非何杰金氏淋巴瘤

在一項前瞻性、開放性、多國多中心的第三期試驗中，465 位復發性/頑固性、濾泡性 NHL 患者經隨機分組之後，於第一階段分別使用 CHOP (cyclophosphamide doxorubicin、vincristine、prednisolone；n=231)或莫須瘤(MabThera)加 CHOP (R-CHOP，n=234)進行誘導治療。這兩個治療組在基準特性和疾病狀態等方面皆無明顯差異。共有 334 位患者於誘導治療之後達到完整或局部的緩解效果，這些患者在第二階段中再經隨機分配進入莫須瘤(MabThera)維持治療組(n=167)或觀察組(n=167)。莫須瘤(MabThera)維持治療的進行方式為每 3 個月輸注一劑 375 毫克/平方公尺體表面積的莫須瘤(MabThera)，直到出現病情惡化的現象，或至最長為期 2 年的治療期為止。

最終療效分析的對象涵蓋了所有經隨機分組進入這項研究之兩個階段的患者。在接受隨機分組進入誘導治療期的患者中，經過 31 個月的中位觀察時間之後發現，和 CHOP 相比較，R-CHOP 可明顯改善復發性/頑固性、濾泡性 NHL 患者的治療結果(見表 7)。

表 7 誘導治療期：CHOP 與 R-CHOP 的療效評估結果比較表(中位觀察時間為 31 個月)

	CHOP	R-CHOP	p 值	風險降低程度 ¹⁾
主要療效評估標準				
ORR ²⁾	74%	87%	0.0003	NA
CR ²⁾	16%	29%	0.0005	NA
PR ²⁾	58%	58%	0.9449	NA
次要療效評估標準				
OS(中位數)	NR	NR	0.0508	32%
PFS(中位數)	19.4 mo.	33.2 mo.	0.0001	38%

¹⁾ 計算的依據為風險比率(hazard ratios)

²⁾ 由研究人員進行評估的最終腫瘤療效反應。「療效反應」方面的「主要」統計試驗為針對 CR、PR 與無療效反應所進行的趨勢檢定(trend test) (p < 0.0001)。

縮寫：NA：無資料；NR：未達評估目標；mo：月；ORR：整體療效反應率；CR：完全療效反應；PR：局部療效反應；OS：整體存活率；PFS：無惡化存活時間。

在接受隨機分組進入維持治療期的患者方面，自隨機分組進入維持治療期開始算起的中位觀察時間為 28 個月。和觀察組相比較，加入莫須瘤(MabThera)進行維持治療可使主要終點評估指標，PFS (自隨機分組進入維持治療期至疾病復發、病情惡化或死亡所經過的時間)獲得具臨床意義及統計意義的改善(p<0.0001，對數等級檢定)。莫須瘤(MabThera)維持治療組中的 PFS 中位數為 42.2 個月，而觀察組則為 14.3 個月。Cox 回歸分析的結果顯示，莫須瘤(MabThera)維持治療組出現病情惡化現象或死亡的風險要比觀察組降低

61% (95% CI ; 45%-72%)。在第 12 個月時，莫須瘤(MabThera)維持治療組中的無惡化比率 Kaplan-Meier 估算值為 78%，觀察組則為 57%。針對整體存活率所進行的分析顯示，莫須瘤(MabThera)維持治療所提供的效益明顯超越觀察組(p=0.0039，對數等級檢定)。使用莫須瘤(MabThera)進行維持治療可使死亡風險降低 56% (95% CI ; 22%-75%)。

在莫須瘤(MabThera)維持治療組中，患者接受新的抗淋巴瘤治療的中位時間明顯較觀察組為長(分別為 38.8 個月與 20.1 個月，p<0.0001，對數等級檢定)。患者必須開始接受新治療的風險降低了 50% (95% CI ; 30%-64%)。誘導治療期間之最佳療效反應達到 CR/Cru (未經確認的完全療效反應)的患者中，使用莫須瘤(MabThera)進行維持治療者的中位無疾病存活時間(DFS)明顯較觀察組更為延長(分別為 53.7 個月與 16.5 個月，p=0.0003，對數等級檢定)(表 8)。在達到完整療效反應的患者中，復發的風險降低了 67% (95% CI ; 39%-82%)。

表 8 維持治療期：莫須瘤(MabThera)治療組與觀察組的療效評估結果比較表(中位觀察時間為 28 個月)

療效參數	事件發生時間的 Kaplan-Meier 中位估算值(月)			風險降低程度
	觀察組 (N=167)	莫須瘤治療組 (N=167)	對數等級檢定 p 值	
無惡化存活時間(PFS)	14.3	42.2	<0.0001	61%
整體存活率	NR	NR	0.0039	56%
接受新淋巴瘤治療的時間	20.1	38.8	<0.0001	50%
無疾病存活時間 ^a	16.5	53.7	0.0003	67%
次群分析				
<u>PFS</u>				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
CR	14.3	52.8	0.0008	64%
PR	14.3	37.8	<0.0001	54%
<u>OS</u>				
CHOP	NR	NR	0.0348	55%
R-CHOP	NR	NR	0.0482	56%

NR：未達評估目標；^a：僅適用於達到 CR 反應的患者

莫須瘤(MabThera)維持治療的效益在所有接受分析的次群患者中皆可獲得證實，不論患者接受何種誘導治療(CHOP 或 R-CHOP)或其對誘導治療的反應品質為何(CR 或 PR) (表 8)。莫須瘤(MabThera)維持治療可明顯延長對 CHOP 誘導治療產生反應之患者(PFS 中位數分別為 37.5 個月及 11.6 個月，p<0.0001)以及對 R-CHOP 誘導治療產生反應之患者(PFS 中位數分別為 51.9 個月及 22.1 個月，p=0.0071)的 PFS 中位數。在此試驗誘導階段，就整體存活率而言，莫須瘤(MabThera)維持治療亦可使對 CHOP 產生反應的患者以及對 R-CHOP 產生反應的患者都獲得臨床有意義的效益。

除了為數不多的患有巨瘤症的次群患者之外，對所有的次群受試患者(性別(男性, 女性)、年齡(≤60 歲, >60 歲)、腫瘤分期(第 III 期, 第 IV 期)、WHO 行為能力狀態(0 或 >0)、B 型症狀(未出現或出現)、侵犯骨髓(否或是)、IPI (0-2 或 3-5)、FLIPI 分數(0-1, 2 或 3-5)、結節部位外的數目(0-1 個或 >1 個)、結節部位的數目(<5 個或 ≥5 個)、先前的治療次數(1 次或 2 次)、對先前之治療的最佳反應(CR/PR 或 NC/PD)、血紅素(<12 g/dL 或 ≥ 12 g/dL)、

β_2 -微球蛋白(<3 毫克/公升或 \geq 3 毫克/公升)、LDH(升高或未升高)、莫須瘤(MabThera)維持治療皆可提供具一致性的效益。

瀰漫性大型 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤

共有 399 位罹患瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤且過去未接受治療的老年患者(介於 60 至 80 歲之間)，在一項開放性的隨機試驗中接受標準 CHOP 化學療法(cyclophosphamide 750 毫克/平方公尺、doxorubicin 50 毫克/平方公尺、vincristine 1.4 毫克/平方公尺且第一天最高劑量不超過 2 毫克及 prednisolone 第 1-5 日每日 40 毫克/平方公尺)，每 3 週一次，共 8 個週期，或接受莫須瘤(MabThera) 375 毫克/平方公尺加上 CHOP 治療(R-CHOP)，莫須瘤(MabThera)的給予時間為每個治療週期的第一天。

最終藥效分析包含所有隨機分組患者(CHOP 有 197 位，R-CHOP 有 202 位)，這些患者追蹤時間的中位數約為 31 個月。兩治療組的基準期特性與疾病狀態相當。最終分析結果證實 R-CHOP 顯著增加無事件的存活時間(主要療效參數，事件定義為死亡、復發或淋巴瘤惡化或展開新的抗淋巴瘤治療)($p=0.0001$)。依據 Kaplan Meier 法估計 R-CHOP 組的無事件存活期間中位數為 35 個月，而 CHOP 組為 13 個月，相當於將風險降低 41%。24 個月時，R-CHOP 組的整體存活率估計值為 68.2%，CHOP 組為 57.4%。後續關於整體存活期間的分析(追蹤期中位數為 60 個月)結果確定 R-CHOP 比 CHOP 治療更具優勢($p=0.0071$)，並且可將風險降低 32%。

所有次要參數(反應率、無惡化存活、無疾病存活、反應期間)的分析結果證實 R-CHOP 相對於 CHOP 的治療效果。完成 8 個週期的治療後，R-CHOP 組的完全反應率為 76.2%，而 CHOP 組為 62.4% ($p=0.0028$)。疾病惡化與復發的風險分別因為 R-CHOP 治療而降低 46%與 51%。

在所有患者子群組(性別、年齡、年齡調整後的國際預後指數、Ann Arbor 分級、ECOG、 β_2 微球蛋白、LDH、白蛋白、B 型症狀、巨瘤症、淋巴結外部位、波及骨髓)中，無事件存活及整體存活(R-CHOP 相較於 CHOP)風險比分別小於 0.83 與 0.95。依據年齡調整後的國際預後指數，R-CHOP 不管患者的風險高低均可增進治療結果。

未曾接受治療及復發/頑固性慢性淋巴球性白血病

在二項開放性的隨機試驗中，共有 817 位未曾接受治療的 CLL 患者及 522 位復發/頑固性 CLL 患者經隨機分組後接受每 4 週一次共 6 個週期之 FC 化學療法(於第 1-3 天投予 fludarabine 25 毫克/平方公尺、cyclophosphamide 250 毫克/平方公尺)的治療，或是接受莫須瘤(MabThera)與 FC 合併治療(R-FC)，莫須瘤(MabThera)在第一個治療週期係於進行化學療法的前一天投予 375 毫克/平方公尺的劑量，再於後續各個治療週期的第 1 天投予 500 毫克/平方公尺的劑量。共有 810 位第一線試驗的患者(R-FC 組 403 位，FC 組 407 位)(表 9)及(表 10)及 552 位復發/頑固性試驗的患者(R-FC 組 276 位，FC 組 276 位)(表 11)接受療效分析。

在第一線試驗中，經過 20.7 個月的中位觀察時間後，R-FC 組的無惡化存活時間(主要指標)中位數為 40 個月，FC 組則為 32 個月($p<0.0001$ ，對數等級檢定)(表 9)。整體存活分析的結果顯示，存活改善的情形於 R-FC 組較佳($p=0.0427$ ，對數等級檢定)。在經過較長時間的追蹤後已確認這些結果：經過 48.1 個月的中位觀察時間後，R-FC 組的中位無惡化存活時間為 55 個月，在 FC 組則為 33 個月($p<0.0001$ ，對數等級檢定)，且整體存活分析持續顯示使用 R-FC 治療具有顯著的臨床效益，優於單獨使用 FC 化療($p=0.0319$ ，對

數等級檢定)。在依基準期時(即 Binet A-C 級)之疾病風險進行分析的子群體患者中，大部份都可呈現出 PFS 方面的效益，且此效益已在延長的追蹤期得到確認(表 10)。

表 9 慢性淋巴球性白血病的第二線治療-莫須瘤(MabThera)加 FC 與單獨採用 FC 治療的療效相關結果(觀察時間中位數為 20.7 個月)

療效參數	到發生事件所經過之中位時間的 Kaplan-Meier 分析結果(月)			風險比值
	FC (N=407)	R-FC (N=403)	對數等級檢定 p 值	
無惡化存活時間(PFS)	32.2 (32.8)***	39.8 (55.3)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.56 (0.55)***
整體存活時間	NR (NR)***	NR (NR)***	0.0427 (0.0319)***	0.64 (0.73)***
無事件存活時間	31.1 (31.3)***	39.8 (51.8)***	<0.0001 (<0.0001)***	0.55 (0.56)***
療效反應率(CR、nPR 或 PR)	72.7%	86.1%	<0.0001	n.a.
CR 率	17.2%	36.0%	<0.0001	n.a.
療效反應持續時間*	34.7 (36.2)***	40.2 (57.3)***	0.0040 (<0.0001)***	0.61 (0.56)***
無疾病存活時間(DFS)**	NR (48.9)***	NR (60.3)***	0.7882 (0.0520)***	0.93 (0.69)***
到須重新進行 CLL 治療所經過的時間	NR (47.2)***	NR (69.7)***	0.0052 (<0.0001)***	0.65 (0.58)***

療效反應率與 CR 率的分析係採用卡方檢定法。

*** 括號內的數值相當於 48.1 個月的中位觀察時間 (ITT 族群: 409 FC, 408 R-FC)

NR: 未達評估目標 n.a.: 不適用

*: 僅適用於以 CR、nPR 或 PR 為治療結束反應指標的患者;

** : 僅適用於以 CR 為治療結束反應指標的患者

表 10 不同 Binet 等級的無惡化存活風險指數(ITT) -中位觀察時間為 20.7 個月

無惡化存活期 (PFS)	患者數		風險比值 (95% CI)	對數等級檢定 p 值
	FC	R-FC		
Binet A 級	22 (22)*	18 (18)*	0.13 (0.03; 0.61) (0.39 (0.15; 0.98))*	0.0025 (0.0370)*
Binet B 級	257 (259)*	259 (263)*	0.45 (0.32; 0.63) (0.52 (0.41; 0.66))*	<0.0001 (<0.0001)*
Binet C 級	126 (126)*	125 (126)*	0.88 (0.58; 1.33) (0.68 (0.49; 0.95))*	0.5341 (0.0215)*

CI: 信賴區間

*數值相當於 48.1 個月的中位觀察時間 (ITT 族群: 409 FC, 408 R-FC)

在復發/頑固性試驗中，R-FC 組的無惡化存活時間(主要指標)中位數為 30.6 個月，FC 組則為 20.6 個月(p=0.0002，對數等級檢定)。幾乎在所有患者子群體中依據基準期的疾病風險所分析的結果中都可以觀察到 PFS 方面的利益。R-FC 組的整體存活較 FC 組高，但無顯著統計意義。

表 11 復發/頑固性慢性淋巴球性白血病的治療-莫須瘤(MabThera)併用 FC 與單獨 FC 的療效結果比較表(觀察時間中位數為 25.3 個月)

療效參數	到發生事件所經過之中位時間的 Kaplan-Meier 分析結果(月)			風險降低 程度
	FC (N=276)	R-FC (N=276)	Log-Rank p value	
無惡化存活時間(PFS)	20.6	30.6	0.0002	35%
整體存活時間	51.9	NR	0.2874	17%
無事件存活時間	19.3	28.7	0.0002	36%
療效反應率(CR、nPR 或 PR)	58.0%	69.9%	0.0034	n.a.
CR 率	13.0%	24.3%	0.0007	n.a.
療效反應持續時間*	27.6	39.6	0.0252	31%
無疾病存活時間(DFS)**	42.2	39.6	0.8842	-6%
到須重新進行 CLL 治療所經過的 時間	34.2	NR	0.0024	35%

療效反應率與 CR 率的分析係採用卡方檢定法。

NR：未達評估目標 n.a.：不適用

*：僅適用於以 CR、nPR 或 PR 為最佳整體反應指標的患者；

**：僅適用於以 CR 為最佳整體反應指標的患者

使用莫須瘤(MabThera)合併其它化學療法(包括 CHOP、FCM、PC、PCM、bendamustine 及 cladribine)治療 CLL 患者的其它佐證研究的結果也顯示，整體療效反應率相當高，PFS 率也很好，並且不會因而增添治療相關毒性。

類風濕性關節炎

使用莫須瘤(MabThera)來治療類風濕性關節炎之療效已在三項隨機 安慰劑對照 雙盲、多中心的第三期樞紐試驗中獲得證實。

符合研究條件的受試者都是依據美國風濕病學會(ACR)之標準進行診斷後確定罹患嚴重活動性類風濕性關節炎的患者。受試患者都接受 2 次靜脈輸注莫須瘤(MabThera)的治療，2 次輸注的間隔時間為 15 天。每次輸注莫須瘤(MabThera)之前都先靜脈輸注 100 毫克的 methylprednisolone。所有患者都同時接受口服 methotrexate 的治療。另外，在 WA17042 試驗中，所有患者都在第一次輸注的第 2-7 天以及第 8-14 天後接受口服 glucocorticoid。

這些試驗再治療之標準不同，是使用下列兩種中的一種：「治療直到症狀緩解」指的是若患者並未達到 DAS28 的緩解程度(i.e. DAS28-ESR \geq 2.6)，即再次給予治療，頻率不應多於每 6 個月一次。以及「視實際需要給予治療」的策略(PRN 治療)，是依據疾病活性及/或臨床症狀的復發(腫脹及觸痛關節數目 \geq 8)且再次給予治療需至少間隔 16 週以上。

試驗 WA17042 (REFLEX)收納了 517 位曾經使用一種或以上的 TNF 抑制劑治療，但療效不佳或是耐受性不佳(TNF-IR)的患者。主要療效指標是在治療 24 週時達到 ACR20 療效反應的患者比例。患者接受 2 x 1000 毫克的莫須瘤(MabThera)或安慰劑治療。追蹤患者超過 24 週的長期療效指標，包括在 56 週進行 X 光照相評估。在此期間患者可依循一項開放標籤試驗計劃書，接受莫須瘤(MabThera)進行後續療程治療。在此開放標籤計畫書中，患者是依據「PRN 治療」的評估標準接受後續療程治療。

試驗 WA17045 (SERENE)收納了 511 位曾經使用 methotrexate 治療但療效不佳(MTX-IR)，且未曾使用過生物製劑治療的患者。主要療效指標是在治療 24 週時達到 ACR20 療效反

應的患者比例。患者接受安慰劑或 2 x 500 毫克或 2 x 1000 毫克的莫須瘤(MabThera)輸注治療。追蹤患者超過 24 週的長期療效指標，且患者可依循「治療直到症狀緩解」的評估標準接受莫須瘤(MabThera)進行後續療程治療。在第 48 週時進行有效劑量比較。

疾病活動性方面的評估結果

在這些研究中，和單獨使用 methotrexate 治療的患者相比較，使用莫須瘤(MabThera) 2x1,000 毫克的患者達到 ACR 分數至少改善 20%之療效的比例明顯升高(表 12)。在所有發展的臨床試驗中，患者的治療效果相當一致，並不會因年齡、性別、體表面積、種族、先前的治療次數或是疾病的狀態而受到影響。在這些試驗中，與單獨使用 MTX 相較，有陽性疾病相關的自體抗體(RF 及/或抗 CCP)血清反應的患者有一貫的高療效。血清陽性患者的療效較高於在血清陰性患者所觀察到的不太大的療效。

ACR 療效反應的所有個別評估標準(觸痛及腫脹的關節數、患者及醫師的整體評估、失能指數評分(HAQ)、疼痛評估以及 CRP (毫克/分升))也都獲得臨床及統計學上明顯的改善。

表 12 ACR 療效反應的交叉研究比較(ITT 受試對象)

	時間點	ACR 療效反應	安慰劑+MTX	Rituximab+MTX (2 x1000 毫克)
試驗 WA17042 (曾使用 TNF 抑制劑療效不佳 的患者；TNF-IR)	第 24 週	ACR20	N=201 36 (18%)	N=298 153 (51%)***
		ACR50	11 (5%)	80 (27%)***
		ACR70	3 (1%)	37 (12%)***
試驗 WA17045 (曾使用 methotrexate 治療但 療效不佳的患者；MTX-IR)	第 24 週	ACR20	N=172 40 (23%)	N=170 86 (51%)***
		ACR50	16 (9%)	44 (26%)***
		ACR70	9 (5%)	17 (10%)***

在主要時間點上與安慰劑組的顯著差異：* p <0.05, ** p ≤ 0.001, *** p ≤ 0.0001

使用莫須瘤(MabThera)治療之患者中的疾病活動性分數(DAS28)降低程度要明顯高於單獨使用 methotrexate 治療的患者。使用莫須瘤(MabThera)治療之患者達到良好至中度 EULAR 療效反應的比例也要明顯高於單獨使用 methotrexate 治療的患者(表 13)。

表 13 DAS28-ESR 及 EULAR 療效反應的交叉研究比較(ITT 受試對象)

	安慰劑+MTX	Rituximab+MTX 2 × 1000毫克
試驗 WA17042 (TNF-IR) 在第 24 週 DAS28 的變化		
人數	n=201	n=298
平均改變	-0.4	-1.9***
EULAR 療效反應 (第 24 週)		
人數	n=201	n=298
中度	20%	50%***
良好	2%	15%***
試驗 WA17045 (MTX-IR) 在第 24 週 DAS28 的變化		
人數	n=171	n=168
平均改變	-0.8	-1.7***
EULAR 療效反應 (第 24 週)		

人數	n=172	n=170
中度	29%	51%***
良好	5%	12%***

在主要時間點上與安慰劑組的顯著差異：* $p < 0.05$, ** $p \leq 0.001$, *** $p \leq 0.0001$

抑制關節損害

在試驗 WA17042 以及 WA17047 中關節結構損傷以 X 光照相評估，並以調整過的合計之 Sharp 分數(modified Total Sharp Score; mTSS)的改變及其組成要素：侵蝕分數(erosion score)和關節間隙狹隘分數(joint space narrowing score)來表達。

在試驗 WA17042 中，TNF-IR 患者接受莫須瘤(MabThera)合併 methotrexate 治療，在第 56 週時，在莫須瘤(MabThera)組的患者比單獨使用 methotrexate 組患者其 X 光照相明顯顯示較少惡化。接受莫須瘤(MabThera)治療的患者有很高的比例在 56 週期間亦沒有骨侵蝕惡化現象產生。

在試驗 WA17047 中，對於未曾使用 MTX 的患者(755 位罹患類風濕性關節炎 8 週至 4 年的早期患者)，評估其防止關節結構性損傷作為主要目標(見 2.4.1 警語及注意事項，類風濕性關節炎)。患者接受安慰劑、或 2 x 500 毫克或 2 x 1000 毫克莫須瘤(MabThera)輸注治療。從第 24 週開始，患者可以依據「治療直到症狀緩解」作為評估標準，接受莫須瘤(MabThera)(或安慰劑)進行後續療程治療直到第 104 週。以調整過的合計之 Sharp 分數的改變作為主要療效指標顯示，相較於安慰劑+MTX 組，只有在接受劑量為 2 x 1000mg 莫須瘤(MabThera)合併 methotrexate 治療，在第 52 週時可顯著降低關節損傷惡化速率(progression of joint damage; PJD)(表 14)。此關節損傷惡化速率的下降主要是由於骨侵蝕分數改變的顯著降低所致。

長期也觀察到對關節損傷惡化速度的抑制作用。在試驗 WA17042 中，2 年後以 X 光照相分析，証明了相較於單獨使用 MTX，患者接受莫須瘤(2 x 1000 毫克)合併 MTX 治療可顯著降低關節損傷的惡化，而且明顯有較高比例的患者超過兩年期間，其關節損傷並無惡化現象。

表 14 試驗 WA17042 以及 WA17047 之一年後 X 光照相結果 (MITT 受試對象)

	安慰劑+MTX	Rituximab+MTX 2×1000 毫克
試驗 WA17042 (TNF-IR)	n=184	n=273
與基準值相較的平均變化		
調整後的合計 Sharp 分數	2.30	1.01*
骨侵蝕分數	1.32	0.60*
關節間隙狹窄分數	0.98	0.41**
X 光照相無變化的患者比例	46%	53% NS
無骨侵蝕現象惡化之患者比例	52%	60% NS
試驗 WA17047 (MTX-naive)	n=232	n=244
與基準值相較的平均變化		
調整後的合計 Sharp 分數	1.079	0.359**
骨侵蝕分數	0.738	0.233***
關節間隙狹窄分數	0.341	0.126
X 光照相無變化的患者比例	53%	64%*
無骨侵蝕現象惡化之患者比例	55%	67%

試驗 WA17047 在第 52 週，試驗 WA17042 在第 56 週以 X 光照相評估結果

在 WA17042 中 150 位原本以隨機分配至安慰劑+MTX 組的患者，一年至少接受一次療程的 RTX+MTX
* p < 0.05, ** p ≤ 0.001, *** p ≤ 0.0001, NS : 不顯著(Non Significant)

生活品質方面的評估結果

使用莫須瘤(MabThera)治療的患者在所有的患者記述評估結果中(HAQ-DI、FACIT-Fatigue 及 SF-36 問卷)，都呈現出獲得改善的效果。與單獨使用 methotrexate 治療的患者相比較，使用莫須瘤(MabThera)治療之患者的失能指數(HAQ-DI)與疲倦指數(FACIT-Fatigue)都有明顯降低的現象，在 SF-36 問卷的生理健康領域中也都呈現出獲得改善的效果。

表 15 HAQ-DI 與 FACIT-Fatigue 療效反應的交叉研究比較

	安慰劑+MTX ¹	RTX+MTX ¹ (2 x 1000 毫克)
試驗 WA17042 (TNF-IR)	N=201	N=298
- 在第 24 週時的 HAQ ^a 平均改變	-0.1	-0.4***
- 在第 24 週時的 HAQ MCID 患者比例	20%	51%
- 在第 24 週時的 FACIT-Fatigue ^b 平均改變	-0.5	-9.1***
試驗 WA17045 (MTX-IR)	N=172^a (170)^b	N=170^a (168)^b
- 在第 24 週時的 HAQ ^a 平均改變	-0.21	-0.42***
- 在第 24 週時的 HAQ MCID 患者比例	48%	58%*
- 在第 24 週時的 FACIT-Fatigue ^b 平均改變	2.7	6.4***

MCID=臨床上重大差異最小值，定義為心理健康分數增加 > 6.33，及生理健康分數增加 > 5.42。

^a 健康評估問卷(HAQ)，^b 慢性疾病治療之功能評估(FACIT-Fatigue)

在主要時間點上相較於安慰劑組之顯著差異：* p < 0.05, ** p ≤ 0.001, *** p ≤ 0.0001

(以 CMH 測試類別變化，以 ANOVA 計算平均變化，顯示值為未經調整之平均變化)

表 16 簡式健康調查(SF-36)的交叉研究比較

	安慰劑+MTX	RTX+MTX (2 x 1000 毫克)
試驗 WA17042 (TNF-IR)	N=197	N=294
生理健康		
- 在第 24 週時的平均改變	0.9	5.8***
- 在第 24 週時的 MCID 患者比例	13%	48%***
心理健康		
- 在第 24 週時的平均改變	1.3	4.7**
- 在第 24 週時的 MCID 患者比例	20%	38%**
試驗 WA17045 (MTX-IR)	N=147	N=155
生理健康		
- 在第 24 週時的平均改變	2.7	5.9***
- 在第 24 週時的 MCID 患者比例	31%	48%
心理健康		
- 在第 24 週時的平均改變	2.1	4.4**
- 在第 24 週時的 MCID 患者比例	24%	35%*

MCID=臨床上重大差異最小值，定義為心理健康分數增加 > 6.33，及生理健康分數增加 > 5.42。患者比例依據可評估的患者數目(N)

在主要時間點上相較於安慰劑組之顯著差異：* p < 0.05, ** p ≤ 0.001, *** p ≤ 0.0001

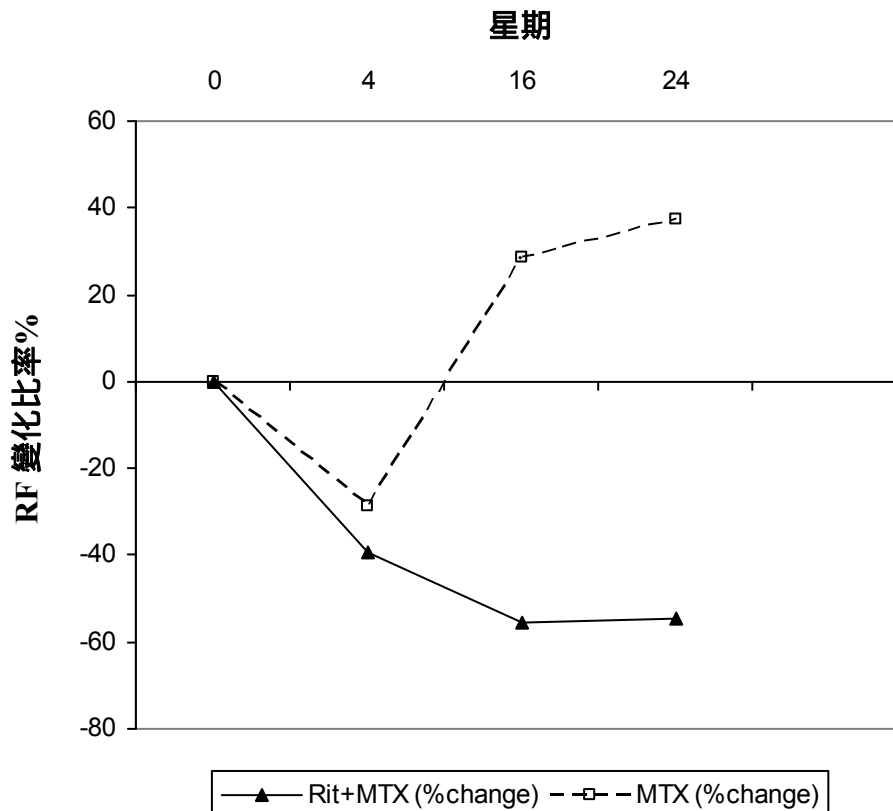
(以 CMH 測試類別變化，以 ANOVA 計算平均變化，顯示值為未經調整之平均變化)

實驗室評估

在臨床研究中，約有 10% 風濕性關節炎患者的 HACA 檢測結果呈陽性。大部份有出現 HACA 的患者沒有臨床上的惡化現象或是增加對後續輸注產生不良反應的風險。出現 HACA 患者可能在後續療程的第二次輸注後出現輸注反應或過敏反應惡化，且曾有極少數患者在接受進一步的療程後出現無法耗竭 B 細胞的現象的報告。

在這 3 項研究中，類風濕因子(RF)檢測結果呈陽性的患者在使用莫須瘤(MabThera)治療之後，類風濕因子的濃度都出現明顯降低的現象(降低程度為 45-64%，圖 1)。

圖 1 研究 1 的總 RF 濃度變化比率時間關係圖(ITT 受試對象，RF 陽性患者)



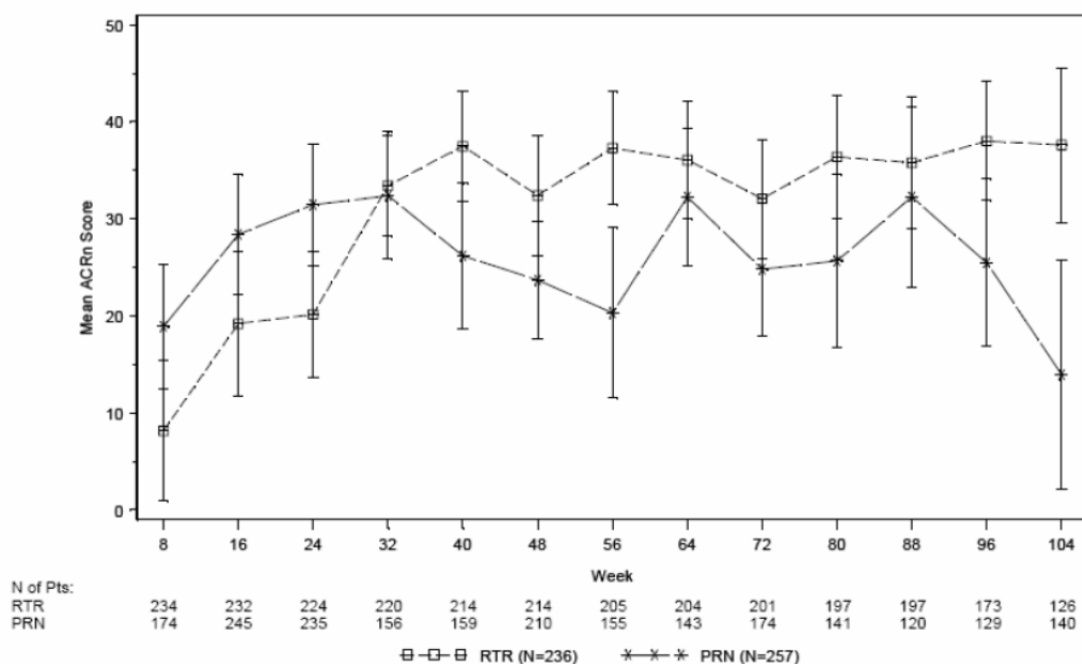
使用莫須瘤(MabThera)治療之後，血中的免疫球蛋白總濃度、淋巴球總計數及白血球通常都可維持在正常範圍內，只是在治療後的最初 4 週期間會出現白血球計數短暫下降的現象。就類風濕性關節炎患者而言，腮腺炎、德國麻疹、水痘、破傷風類毒素、流行性感冒及肺炎球菌等疫苗所引發之 IgG 抗原特異性抗體的濃度在使用莫須瘤(MabThera)治療後的 24 週期間仍可維持穩定。

曾針對臨床研究中所收錄的患者評估 rituximab 對各種生物標記的影響。這項子研究係評估單一療程之 rituximab 對生化標記濃度的影響，包括發炎標記(白血球間素 6、C 反應蛋白、血清類澱粉蛋白 A 型、S100 蛋白 A8 亞型與 A9 亞型)、自體抗體(RF 與 anti-cyclic citrullinated peptide 免疫球蛋白)生成標記、以及骨周轉標記(骨鈣素(osteocalcin)與 procollagen 1 N terminal peptide (P1NP))。最初 24 週的追蹤結果顯示，和單獨使用 methotrexate 相比較，使用莫須瘤(MabThera)治療(不論採用單一療法或是與 methotrexate 或 cyclophosphamide 併用)可使發炎標記的濃度明顯降低。和單獨使用 methotrexate 相比較，rituximab 治療組中的骨周轉標記(骨鈣素與 P1NP)濃度有明顯升高的現象。

多重療程的長期療效

在臨床試驗中，患者依據「治療直到症狀緩解(Treatment to Remission)」亦或「視實際需要給予治療(PRN治療)」的策略來給予後續治療。不論採用何種治療策略(「治療直到症狀緩解」或「視實際需要給予治療」)，莫須瘤(MabThera)的重複療程皆可維持或改善臨床治療效益(圖2)。

圖 2 依不同評估標準給予治療期間的平均 ACRn 繪圖(MTX-IR 受試對象)



Error bars displayed are 95% confidence intervals about the mean.
No imputation made for missing data
RTR = Re-treat to Remission

120 分鐘輸注速度研究(ML25641)

在一個多中心、開放性、單一組別的試驗中，351 位對至少一種 TNF 抑制劑療效不佳或耐受性不佳並正在接受 methotrexate 之中度至重度的類風濕性關節炎患者，接受兩次莫須瘤(MabThera)療程治療。之前未曾接受過莫須瘤(MabThera)治療(n = 306)及基準期前 6-9 個月曾接受過 1-2 次 rituximab 療程的患者(n = 45)，才符合資格參加此試驗。

患者接受兩次 2 x1000mg 莫須瘤(MabThera)加上 methotrexate 的療程，莫須瘤(MabThera)第一次療程為第 1 天及第 15 天，第二次療程為六個月後的第 168 天及第 182 天給藥。第一次療程的首次輸注(第 1 天輸注)給藥時間為 4.25 小時，第一次療程的第二次輸注(第 15 天輸注)及第二次療程的兩次輸注(第 168 天及第 182 天輸注)給藥時間為 120 分鐘。對於任何輸注有嚴重輸注相關反應的患者會退出此試驗。

本試驗之主要目的是評估莫須瘤(MabThera)第一次療程的第二次輸注以 120 分鐘給藥的安全性。

第 15 天輸注相關反應的發生率為 6.5% (95% CI [4.1%-9.7%])，與之前觀察的數據一致。沒有觀察到嚴重輸注相關反應。第 168 天及第 182 天(120 分鐘輸注)的觀察資料顯示輸

注相關反應發生率低，與之前觀察之數據類似，沒有嚴重輸注反應發生。(見 2.6.1 臨床試驗)

肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)

在一項活性對照、隨機雙盲、多中心的不劣性臨床試驗中，納入 197 名重度活性的肉芽腫性血管炎(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)[抗嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)相關血管炎之其中兩種型態]患者並加以治療。此試驗分為二階段：6 個月的緩解誘導期及 12 個月的緩解維持期。這些患者的年齡 ≥ 15 歲。依據 Chapel Hill Consensus 會議標準，75%的患者被診斷為肉芽腫性血管炎(Wegener's 肉芽腫症)、24%為顯微多發性血管炎(MPA)，另外 1%則是未知的血管炎類型。所有患者的病況都在活性狀態、肉芽腫性血管炎的伯明翰血管炎活性指數(BVAS/GPA) ≥ 3 且擁有至少一項 BVAS/GPA 主要項目的重度疾病患者。患者中有 96 位(49%)是新患者，其餘 101 位(51%)則是疾病復發。

第一次輸注前 14 天內，兩組患者皆先以脈衝式(pulse)靜脈注射方式每天給予 methylprednisolone 1000 mg，共給藥 1 至 3 天。之後患者在 6 個月的緩解誘導期，以 1:1 的比例隨機分派給予莫須瘤(MabThera) 375 毫克/平方公尺體表面積，每週一次，共治療 4 週或每天口服 cyclophosphamide (2mg/kg)治療 3 至 6 個月。每次在輸注莫須瘤(MabThera)前皆給予 acetaminophen 及抗組織胺做為前置用藥(premedication)。所有患者在接受葡萄糖皮質素靜脈注射後，會繼續給予口服 prednisone (1 mg/kg/day，每日不超過 80 mg)，並依事先設定的方法逐漸減量。一旦患者達到緩解或 6 個月的緩解誘導期結束時，cyclophosphamide 組的患者會改接受 azathioprine 來維持緩解狀態。而莫須瘤(MabThera)組的患者，則不再接受其他治療以維持緩解狀態。主要療效指標為 GPA 與 MPA 患者在 6 個月達到完全緩解的比例，定義為韋格納肉芽腫的伯明翰血管炎活性指數(BVAS/GPA)為 0，且不再需要葡萄糖皮質素治療。事先設定治療差異的不劣性範圍為 20%。本試驗證明以莫須瘤(MabThera)治療後在 6 個月所達到疾病完全緩解的效果不劣於 cyclophosphamide (表 17)。

表 17 患者(ITT 族群)在 6 個月達到疾病完全緩解的比例

	莫須瘤(MabThera) (n=99)	Cyclophosphamide (n=98)	治療差異 (MabThera – Cyclophosphamide)
比例	64%	53%	11%
95.1% ^b 信賴區間	(54%, 73%)	(43%, 63%)	(-3%, 24%) ^a

^a 不劣性獲得證實，乃因較低下限值高於事先設定的不劣性範圍(-3% > -20%)。

^b 95.1%信賴區間較一般信賴區間多出之 0.001 α 值，乃因有進行期中療效分析。

於 12 個月與 18 個月之完全緩解

接受莫須瘤(MabThera)治療的患者，有 44%在 6 個月與 12 個月時達到完全緩解，並有 38%的患者在 6 個月、12 個月及 18 個月時達到完全緩解。接受 cyclophosphamide 治療(之後改接受 azathioprine 治療以維持完全緩解)的患者，有 38%在 6 個月與 12 個月時達到完全緩解，並有 31%的患者在 6 個月、12 個月及 18 個月時達到完全緩解。

以莫須瘤(MabThera)再治療

依據試驗主持人的判斷，在第一次莫須瘤(MabThera)療程後 8 至 17 個月間，有 15 位患者因為疾病復發而再接受第二次莫須瘤(MabThera)治療。因資料有限，故無法對 GPA 與 MPA 患者接受後續莫須瘤(MabThera)療程的療效做任何結論。

3.2 藥物動力學特性

3.2.1 分佈

非何杰金氏淋巴瘤

根據一項針對 298 位單獨接受單次或多次輸注 MabThera 或合併 CHOP 療法治療之 NHL 患者所進行的族群藥物動力學分析，可能為 B 細胞或腫瘤負荷所促成之非特定清除率 (CL_1)、特定清除率 (CL_2)、以及中央腔室分佈體積 (V_1) 的典型人口估計值分別為 0.14 公升/天、0.59 公升/天和 2.7 公升。Rituximab 的估計中位最終排除半衰期為 22 天(範圍為 6.1 至 52 天)。從 161 位連續 4 週每週靜脈輸注 1 劑 375 毫克/平方公尺之患者中所獲得的數據顯示，基準期的 CD19 陽性細胞數量與可評估腫瘤病灶的大小會使 rituximab 的 CL_2 出現一些變化。在 CD19 陽性細胞數量較多或腫瘤病灶較大的患者中， CL_2 也會較高。不過，在依 CD19 陽性細胞數量與腫瘤病灶大小進行修正之後， CL_2 仍存有明顯的個體間差異。 V_1 會因體表面積 (BSA) 與併用 CHOP 療法而異。這些分別由 BSA 範圍 (1.53 至 2.32 平方公尺) 及併用 CHOP 療法所造成的 V_1 變化 (27.1% 和 19.0%) 都相對極小。年齡、性別、種族及 WHO 活動能力狀態並不會對 rituximab 的藥物動力學造成任何影響。此項分析顯示，依試驗中的任一變因素調整 rituximab 的劑量應該無法有意義地減小其藥物動力學的變化幅度。

對 203 位未曾使用過 MabThera 的 NHL 患者以每週靜脈輸注 1 劑的方式投予 4 劑 375 毫克/平方公尺的 MabThera。第四次輸注後的平均 C_{max} 為 486 微克/毫升(範圍為 77.5 至 996.6 微克/毫升)。Rituximab 的峰值及谷值血清濃度和基準期的循環 CD19 陽性 B 細胞數量與疾病負荷評估值呈負向相關。出現療效反應者中的中位穩定狀態血清濃度要比未出現療效反應者高。屬於 International Working Formulation (IWF) 亞型 B、C 和 D 之患者中血清濃度的要比屬於亞型 A 的患者高。在完成最後一次治療的 3-6 個月後仍可在患者的血清中檢出 rituximab。

對 37 位 NHL 患者以每週靜脈輸注 1 劑的方式投予 8 劑 375 毫克/平方公尺的 MabThera。平均 C_{max} 會隨各次的連續輸注而升高，從第一次輸注後的平均 243 微克/毫升(範圍為 16-582 微克/毫升)一直升高到第八次輸注後的 550 微克/毫升(範圍為 171-1177 微克/毫升)。

Rituximab 在合併 6 個週期之 CHOP 化學療法的情況下輸注 6 劑 375 毫克/平方公尺之劑量時的藥物動力學概況和在單獨使用 rituximab 時所見者大致相當。

慢性淋巴球性白血病

在 CLL 患者中，MabThera 是以 375 毫克/平方公尺(第一個治療週期)的劑量，增加到之後每個週期(持續五次劑量投予) 500 毫克/平方公尺的劑量靜脈輸注給予，並併用 fludarabine 及 cyclophosphamide。在第五次投予 500 毫克/平方公尺之劑量後，平均 C_{max} (N=15) 為 408 微克/毫升(97 - 764 微克/毫升)。

類風濕性關節炎

以每次 1,000 毫克的劑量間隔 2 週靜脈輸注 2 次 rituximab 之後的平均終點半衰期為 20.8 天(範圍為 8.58 至 35.9 天)，平均全身廓清速率為 0.23 升/天(範圍為 0.091 至 0.67 升/天)，平均穩定狀態分佈體積為 4.6 升(範圍為 1.7 至 7.51 升)。在全身廓清速率與半衰期方面，針對相同數據進行族群藥物動力學分析的結果也獲得相近的平均值，分別為 0.26 升/天與 20.4 天。族群藥物動力學分析的結果發現，BSA 與性別乃是闡釋藥物動力學參數之

個體間差異時最重要的共變因素。針對 BSA 進行校正後的結果顯示，男性受試者的分佈體積要比女性受試者大，廓清速率也較快。性別相關的藥物動力學差異一般並不認為具有臨床意義，所以也不須因此而調整劑量。

在四項試驗中，評估了 Rituximab 在第一天和第十五天分別靜脈注射給予 500 毫克及 1000 毫克後的藥物動力學。在所有的試驗中，rituximab 在此劑量範圍中其藥物動力學與劑量成正比。在第一次輸注後，rituximab 平均血清 C_{max} 為 157-171 微克/毫升(劑量 2 x 500 毫克)，及 298-341 微克/毫升(劑量 2 x 1000 毫克)；給予第二次輸注後，平均 C_{max} 則為 183-198 微克/毫升(劑量 2 x 500 毫克)，及 355-404 微克/毫升(劑量 2 x 1000 毫克)；平均終端排除半衰期為 15-16.5 天(劑量 2 x 500 毫克)及 17-21 天(劑量 2 x 1000 毫克)，兩種劑量的第二次輸注的平均 C_{max} 皆高於第一個輸注 16-19%。

針對第二個療程的再治療，評估 rituximab 以靜脈注射給予兩個劑量的 500 毫克及 1000 毫克後的藥物動力學。在第一次輸注後，rituximab 平均血清 C_{max} 為 170-175 微克/毫升(劑量 2 x 500 毫克)，及 317-370 微克/毫升(劑量 2 x 1000 毫克)；給予第二次輸注後， C_{max} 為 207 微克/毫升(劑量 2 x 500 毫克)，及 377-386 微克/毫升(劑量 2 x 1000 毫克)。在第二個療程後，第二次輸注後的平均終端排除半衰期為 19 天(劑量 2 x 500 毫克)及 21-22 天(劑量 2 x 1000 毫克)。兩個治療療程中，rituximab 的藥物動力學參數是相當的。

在 TNF 抑制劑療效反應不佳的族群中，用法用量(2 x 1000 毫克，靜脈注射，兩週間隔)下，其藥物動力學參數相似(平均最高血清濃度 369 微克/毫升，平均最終半衰期 19.2 天)。

肉芽腫性血管炎(GPA)(Wegener's 肉芽腫症)及顯微多發性血管炎(MPA)

根據對 97 名肉芽腫性血管炎(GPA)及顯微多發性血管炎(MPA)患者所做的群體藥動學分析結果顯示，患者接受 rituximab 375 毫克/平方公尺體表面積治療，每週一次，靜脈輸注 4 週後，其末相排除半衰期中位數的估計值為 23 天(範圍：9-49 天)。Rituximab 的平均廓清率及分佈體積分別為 0.312 L/day (範圍：0.115-0.728 L/day)及 4.50 L (範圍：2.21-7.52 L)。男性與有較大體表面積或是 HACA 檢測結果呈陽性的患者有較高的清除率。不過，並不需要根據性別或 HACA 狀態來進一步調整劑量。

3.2.2 排除

見 3.2.1 分佈

3.2.3 特殊族群的藥物動力學

對肝功能損害或腎功能損害的患者，目前並無任何藥物動力學方面的資料。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

藥品在超過盒上的有效期限(EXP)後，不可使用。

儲存注射小瓶在 2 到 8 (在冰箱內)。切勿冷凍。為了避免光線照射，將容器放在盒子內。

從微生物學的觀點來看，配製好的點滴溶液應該立即使用。若未立即使用，使用者必須注意使用中儲存時間與使用前情況，通常在 2-8 的情況下保存期間不應超過 24 小時，除非稀釋過程是在嚴密控制且確定為無菌狀態下進行。

4.2 使用、操作及處置之特殊指示

在無菌條件下抽取莫須瘤(MabThera)的需要量，注入在裝有無菌、無熱原的 0.9%生理食鹽水或 5%葡萄糖溶液的輸液袋中，把 rituximab 稀釋到 1-4 毫克/毫升的計算濃度。混合溶液時，請輕輕倒轉袋子，以避免起泡。在給藥前，應以視覺檢查注射藥物是否有顆粒物質或變色。

莫須瘤(MabThera)配製後的溶液在 2 到 8 之間存放 24 小時後，再於室溫下存放 12 小時，仍能維持其物理及化學上的安定。

不相容性

未觀察到莫須瘤(MabThera)與聚氯乙烯(polyvinyl chloride)或聚乙烯(polyethylene)袋或輸注器間有不相容性現象。

未用盡/過期藥品的處置

排放至環境中之藥物須減到最小量。藥物不可經由廢棄水處理且應避免以家庭廢棄物處理。若有的話，使用回收系統進行回收。

使用與棄置針筒和其他尖銳醫材時，必須嚴格遵守下列規定：

- 切勿重複使用針頭和針筒。
- 請將所有使用過的針頭和針筒放置在尖銳物回收容器中(可防穿刺的拋棄式容器)。

任何未使用的醫療用品或廢棄材料均應依當地法規棄置。

4.3 包裝

10 毫升、50 毫升小瓶裝，100 瓶以下盒裝。

請將藥品放在孩童無法取得的地方。

本藥限由醫師使用

2015 年 2 月

CDS 27.0

04.15-MAB-3B01

莫須瘤注射劑

衛署菌疫輸字第 000928 號

製造廠：Roche Diagnostics GmbH

廠址：Sandhoferstrasse 116, D-68305, Mannheim, Germany

製造廠：Genentech Inc.

廠址：4625 NW Brookwood Parkway, Hillsboro, OR 97124, USA

包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司
台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

“莫須癩”和“MabThera”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。