

核准日期：2006 年 10 月 13 日

修改日期：2007 年 05 月 10 日

2007 年 11 月 12 日

2008 年 06 月 03 日

2008 年 11 月 14 日

2009 年 03 月 09 日

2009 年 06 月 17 日

2009 年 07 月 30 日

2010 年 02 月 26 日

2010 年 05 月 21 日

利妥昔单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：利妥昔单抗注射液

商品名称：美罗华[®] MabThera[®]

英文名称：Rituximab Injection

汉语拼音：Li Tuo Xi Dan Kang Zhu She Ye

【成份】

本品主要活性成分为重组利妥昔单抗

辅料包括枸橼酸钠，聚山梨醇酯 80，氯化钠和注射用水。

【性状】

为无色或淡黄色澄明液体，无异物、絮状物及沉淀。

【适应症】

本品适用于：

复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤（国际工作分类 B、C 和 D 亚型的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤）的治疗。

先前未经治疗的 CD20 阳性 III-IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤，患者应与标准 CVP 化疗（环磷酰胺、长春新碱和强的松）8 个周期联合治疗。

CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤（DLBCL）应与标准 CHOP 化疗（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）8 个周期联合治疗。

【规格】

100 毫克/10 毫升

500 毫克/50 毫升

【用法用量】

用法和使用说明

在无菌条件下抽取所需剂量的利妥昔单抗，置于无菌无致热源的含 0.9% 生理盐水或 5% 葡萄糖溶液的输液袋中，稀释到利妥昔单抗的浓度为 1mg/ml。轻柔的颠倒注射袋使溶液混合并避免产生泡沫。由于本品不含抗微生物的防腐剂或抑菌制剂，必须检查无菌技术。静脉使用前应观察注射液有无微粒或变色。

利妥昔单抗稀释后通过一种专用输液管静脉滴注，适用于不卧床患者的治疗。

利妥昔单抗的治疗应在具有完备复苏设备的病区内进行，并在有经验的肿瘤医师或血液科医师的直接监督下进行。对出现呼吸系统症状或低血压的患者至少监护 24 小时。

每次滴注利妥昔单抗前应预先使用止痛剂（例如扑热息痛）和抗组胺药（例如苯海拉明）（开始滴注前 30 到 60 分钟）。

如果所使用的治疗方案（见下文和【注意事项】）不包括皮质激素，那么还应该预先使用皮质激素。

每名患者均应被严密监护，监测是否发生细胞因子释放综合征（见【**注意事项**】）。对出现严重反应的患者，特别是有严重呼吸困难，支气管痉挛和低氧血症的患者应立即停止滴注。还应该评估患者是否出现肿瘤溶解综合征，例如可以进行适当的实验室检查。预先存在肺功能不全或肿瘤肺浸润的患者必须进行胸部 X 线检查。所有的症状消失和实验室检查恢复正常后才能继续滴注，此时滴注速度不能超过原滴注速度的一半。如再次发生相同的严重不良反应，应考虑停药。

利妥昔单抗绝不能未稀释就静脉滴注，制备好的注射液也不能用于静脉推注。

滤泡性非霍奇金淋巴瘤

初始治疗

作为成年病人的单一治疗药，推荐剂量为 375 mg/m^2 BSA（体表面积），静脉给入，每周一次，22 天的疗程内共给药 4 次。

结合 CVP 方案化疗时，利妥昔单抗的推荐剂量是 375 mg/m^2 BSA，连续 8 个周期（21 天 / 周期）。每次先口服皮质类固醇，然后在化疗周期的第 1 天给药。

复发后的再治疗

首次治疗后复发的患者，再治疗的剂量是 375 mg/m^2 BSA，静脉滴注 4 周，每周一次（参见【**临床试验**】，每周 1 次，连续 4 周）。

弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤

利妥昔单抗应与 CHOP 化疗联合使用。推荐剂量为 375mg/m^2 BSA，每个化疗周期的第一天使用。化疗的其它组分应在利妥昔单抗应用后使用。

初次滴注

推荐起始滴注速度为 50mg/h ；最初 60 分钟过后，可每 30 分钟增加 50 mg/h ，直至最大速度 400 mg/h 。

以后的滴注

利妥昔单抗滴注的开始速度可为 100 mg/h ，每 30 分钟增加 100 mg/h ，直至最大速度 400 mg/h 。

治疗期间的剂量调整

不推荐利妥昔单抗减量使用。利妥昔单抗与标准化疗合用时，标准化疗药剂量可以减少。

【不良反应】

国外不良反应

血液肿瘤临床试验经验

利妥昔单抗单药或与化疗联用的不良反应（ADRs）发生率见下表，数据来源于临床试验。包括单组研究的不良反应或至少一个主要随机临床试验中试验组与对照组相比发生率至少差2%的不良反应。根据任一主要临床试验中发生率最高的不良反应对其进行合理分类，详见下表。各组不良反应按照严重程度降序排列。发生率定义为：很常见， $\geq 1/10$ ；常见， $\geq 1/100$ — $< 1/10$ ；不常见， $\geq 1/1000$ — $< 1/100$ 。

利妥昔单抗单药治疗/维持治疗

下表的不良反应来自于多个利妥昔单抗单组研究，包括 356 例低度恶性或滤泡型淋巴瘤患者，大多数非霍奇金氏淋巴瘤患者接受每周一次利妥昔单抗单药治疗或再治疗，共给药 4 周，I 期临床研究，25 例患者接受为期 4 周的大于 375mg/m²BSA 的利妥昔单抗，且单次给药剂量达 500 mg/m²BSA（见【临床试验】）。表格还包括了 671 例滤泡性淋巴瘤患者接受利妥昔单抗维持治疗的数据，患者接受 R-CHOP、R-CVP 或 R-FCM 方案诱导治疗，缓解后继续为期 2 年的利妥昔单抗维持治疗（见【临床试验】）。单药治疗后 12 个月或利妥昔单抗维持治疗后 1 个月的不良反应都进行报告。

表 1 临床试验中，低度或滤泡型淋巴瘤患者接受利妥昔单抗单药治疗（N=356） 或利妥昔单抗维持治疗（N=671）的不良反应概况

器官系统分类	很常见 ($\geq 10\%$)	常见 ($\geq 1\% - < 10\%$)	不常见 ($\geq 0.1\% - < 1\%$)
感染	细菌感染, 病毒感染	败血症、*肺炎、*发热性感染、*带状疱疹、*呼吸道感染、霉菌感染、病因未明的感染	
血液和淋巴系统异常	中性粒细胞减少症、白细胞减少症	贫血、血小板减少症	凝血异常，一过性再生障碍性贫血，溶血性贫血、淋巴结对病
免疫系统异常	血管性水肿	超敏反应	
代谢紊乱和营养不良		高血糖、体重减轻、外周性水肿、面部水肿、LDH 升高、低钙血症	
精神异常			抑郁症、神经过敏
神经系统异常		感觉异常、感觉迟钝、精神激动、失眠、血管舒张、头晕、焦虑	味觉障碍
眼部异常		异常流泪、结膜炎	
耳部及迷路异常		耳鸣、耳痛	
心脏疾病		*心肌梗死、心率失常、*房颤、心动过速、*心脏疾患	*左室衰竭、*室上性心动过速、*室性心动过速、*心绞痛、*心肌缺血、心动过缓
血管紊乱		高血压、体位性低血压、低血压	
呼吸系统、胸廓和纵隔异常		支气管痉挛、呼吸系统疾病、胸痛、呼吸困难、咳嗽、鼻炎	哮喘、梗阻性细支气管炎、肺部异常、低氧血症
胃肠道异常	恶心	呕吐、腹泻、腹痛、吞咽困难、口腔炎、便秘、消化不良、食欲不振、咽喉刺激	腹部膨隆
皮肤和皮下组织异常	皮肤瘙痒、皮疹	荨麻疹、*脱发症、多汗、盗汗	
肌肉骨骼系统、结缔组织和骨骼异常		肌张力过强、肌肉痛、关节痛、背痛、颈部痛、疼痛感	
全身性疾病和给药部位异常	发热、寒战、虚弱、头痛	肿瘤疼痛、颜面潮红、不适感、寒症	输注部位疼痛
实验室检查结果	IgG 水平降低		

各项发生率的计算是基于所有等级的不良反应（从轻度至重度），但标记"+"项目的发生率仅包括重度反应（ ≥ 3 度 NCI 常见毒性评价标准）。仅报告各临床试验中发生率最高的不良反应。

利妥昔单抗联合化疗用于 NHL 和 CLL

下表所列不良反应来自于对照的临床试验中的利妥昔单抗治疗组，是在利妥昔单抗单药治疗/维持治疗所观察到的不良反应以外的和/或更高发生率的不良反应：202 例接受 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者，234 和 162 例分别接受 R-CHOP 方案和 R-CVP 方案治疗的滤泡型淋巴瘤患者，以及 397 例先前未经治疗的 CLL 患者和 274 例复发/难治性 CLL 患者，这些患者接受了利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺（R-FC）的治疗（见【临床试验】）。

表 2 接受 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者 (N=202) 和滤泡型淋巴瘤患者 (N=234)、接受 R-CVP 方案治疗的滤泡型淋巴瘤患者 (N=162) 以及接受 R-FC 方案治疗的先前未经治疗的 CLL 患者 (N=397) 或复发/难治性 CLL 患者 (N=274) 的严重不良反应概要

器官系统分类	很常见 (≥ 10%)	常见 (≥ 1% - <10%)
感染	支气管炎	急性支气管炎、鼻窦炎、乙型肝炎*
血液和淋巴系统异常	发热性中性粒细胞减少症、血小板减少症	全血细胞减少症、粒细胞减少症
皮肤和皮下组织异常	脱发	皮肤异常
全身性疾病和给药部位异常		疲劳、颤抖

*包括原发性和复发性感染，发生率统计自采用 R-FC 方案治疗的复发/难治性 CLL 患者仅统计严重不良反应（定义为≥3 度 NCI 常见毒性标准）
仅报告在各临床试验中发生率最高的不良反应

利妥昔单抗组与对照组相比不良反应发生率相似（组间差异小于<2%）或者更低的上报不良事件：血液学毒性、中性粒细胞减少所致的感染、泌尿道感染、感染性休克、肺部二次感染、移植物感染、葡萄球菌性败血症、肺部感染、鼻溢、肺水肿、心力衰竭、感觉障碍、静脉血栓形成、粘膜炎症、感冒样症状、下肢水肿、射血分数异常、发热、身体一般状况恶化、情绪低落、多器官衰竭、下肢深静脉血栓形成、血培养阳性、糖尿病控制不佳。

利妥昔单抗联合其他化疗方案（如：MCP、CHVP-IFN）的安全性与在同等患者人群中使用利妥昔单抗联合 CVP、CHOP 或 FC 的安全性具有可比性。

部分严重不良反应的详细信息

输注相关反应

单药治疗-4 周治疗

低血压、发热、畏寒、寒战、荨麻疹、支气管痉挛、舌或喉部肿胀感（血管性水肿）、恶心、疲劳、头痛、瘙痒、呼吸困难、鼻炎、呕吐、颜面潮红和病变部位疼痛等与利妥昔单抗输注有关，属输注相关综合征。首次输注利妥昔单抗期间，大多数患者都会出现输注相关症状（见

【注意事项】。输注相关症状的发生率从首次输注的 77%（3/4 度：7%）降至第四次输注时的 30%（3/4 度：2%），第八次输注时的 14%（无 3/4 度事件）。

2 年的维持治疗（NHL）

维持治疗期间出现非严重的体征症状，提示发生了输注相关反应。41% 患者出现全身性疾病（主要是无力、发热、感冒样不适、疼痛），7% 患者发生免疫系统异常（超敏）。不到 1% 的患者发生严重的输注相关反应。

联合治疗（NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案）

第一疗程利妥昔单抗联合化疗药物治疗期间 12% 的患者出现了严重输注相关反应。至第八疗程时，严重输注相关反应的发生率降至 1% 以下。症状和体征与单药治疗期间所观察到的基本一致（见**【注意事项】**和**【不良反应】**），但是还包括消化不良、皮疹、高血压、心动过速、肿瘤溶解综合征。个别病例在 R-化疗期间报告了其他的不良反应如心肌梗死、房颤、肺水肿和急性可逆性血小板减少症。

感染

单药治疗-4 周治疗

利妥昔单抗导致了 70%—80% 的患者 B 细胞耗竭，仅少数患者伴有血浆免疫球蛋白的降低。剔除病因来看，356 例患者中 30.3% 发现感染：18.8% 为细菌性感染、10.4% 为病毒性感染、1.4% 为真菌性感染、5.9% 病因不明，严重（3/4 度）感染包括 3.9% 的败血症（治疗期 1.4%，随访期 2.5%）。

2 年的维持治疗（NHL）

观察组发生 1-4 度感染的患者比例为 25%，利妥昔单抗组为 45%；观察组发生严重感染（3/4 度）的患者比例为 3%，利妥昔单抗维持治疗组为 11%。利妥昔单抗组患者发生率 ≥1% 的严重感染包括肺炎（2%）、呼吸道感染（2%）、发热性感染（1%）和带状疱疹（1%）。大部分感染（所有等级）都未鉴定或分离出病原体。但如果鉴定出病原体，报告最多的潜在病原体为细菌（观察组为 2%，利妥昔单抗组为 10%）、病毒（观察组为 7%，利妥昔单抗组为 11%）和真菌（观察组为 2%，利妥昔单抗组为 4%）。在 2 年的维持治疗期间无蓄积的感染毒性。

来自一项 III 期临床试验的数据包括两个非霍奇金淋巴瘤患者发生致命的进行性多发性脑白质病，发生于疾病进展和重复治疗后（见**【注意事项】**）。

联合治疗（NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案）

在 R-CVP 研究中，治疗期间和试验治疗结束后 28 天发生感染的患者总体比例在两个治疗组之间具有可比性（33% R-CVP，32% CVP）。最常见感染是上呼吸道感染（主要是鼻咽炎），

R-CVP 组发生率为 12.3%，CVP 组为 16.4%。R-CVP 治疗组严重感染的发生率为 4.3%，CVP 组为 4.4%。未报告危及生命的感染。

在 R-CHOP 研究中，R-CHOP 治疗组 2-4 度感染的总发生率为 45.5%，CHOP 组为 42.3%。R-CHOP 组的 2-4 度真菌感染发生率更高（R-CHOP 组 4.5% Vs CHOP 组的 2.6%）；而该差异是由于治疗期间局部念珠菌感染发生率更高。R-CHOP 组 2-4 度带状疱疹（包括眼带状疱疹）的发生率（4.5%）高于 CHOP 组（1.5%），R-CHOP 组的 9 例带状疱疹患者中有 7 例是发生于治疗期间。患者发生 2-4 度感染和/或发热性中性粒细胞减少症的比例分别为 R-CHOP 组 55.4%和 CHOP 组 51.5%。发热性中性粒细胞减少症（例如，无伴发感染的记录）只在治疗期间有报告，R-CHOP 组为 20.8%，CHOP 组为 15.3%。

在治疗期间和临床试验治疗结束后 28 天中，3 度或 4 度感染的总发生率在两个治疗组的 CLL 患者间相近（一线治疗：R-FC 组 18%，FC 组 17%；复发/难治性：R-FC 组 19%，FC 组 18%）。3 度或 4 度乙型肝炎（原发性和复发性）的发生率在采用 R-FC 方案和 FC 方案的患者中分别为 2%和 0%。

血液学事件

单药治疗-4 周治疗

4.2%的患者中观察到严重（3 和 4 度）嗜中性白细胞减少症，1.1%的患者中观察到严重的贫血，1.7%的患者中观察到严重的血小板减小症。有病例报告发生短暂的再生障碍性贫血（单纯红细胞再生障碍，1 例）和溶血性贫血（2 例）。

2 年的维持治疗（NHL）

观察组白细胞减少症（所有等级）的发生率为 21%，利妥昔单抗组为 29%；观察组中性粒细胞减少症的发生率为 12%，利妥昔单抗组为 23%。利妥昔单抗组 3-4 度白细胞减少症（观察组 2%Vs 利妥昔单抗组 5%）和中性粒细胞减少症（观察组 4%Vs 利妥昔单抗组 10%）的发生率高于观察组。利妥昔单抗组 3-4 度血小板减少症的发生率较低（观察组 1%Vs 利妥昔单抗组<1%）。

联合治疗（NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案）

严重不良事件中中性粒细胞减少症（3/4 度）：和单纯化疗组相比，利妥昔单抗组 3-4 度中性粒细胞减少发生率更高：R-CVP 试验中，R-CVP 组和 CVP 组的发生率分别为 24%和 14%。这些实验室结果报告为不良事件，R-CVP 组进行医疗干预的比率为 3.1%，CVP 组 0.6%。R-CVP 组的中性粒细胞减少症的高发生率与感染和侵染的高发生率无相关性。R-CHOP 试验中，R-CHOP 组严重中性粒细胞减少的发生率为 97%，CHOP 组为 88%。在先前未经治疗

的 CLL 患者中，R-FC 治疗组和 FC 治疗组 3/4 度中性粒细胞减少症不良事件的发生率分别为 30% 和 19%。在复发/难治性 CLL 患者中，R-FC 组 3/4 度中性粒细胞减少症不良事件的发生率（42%）略高于 FC 组（40%）。

严重不良事件白细胞减少症（3/4 度）：R-CHOP 试验中，R-CHOP 组严重白细胞减少的发生率为 88%，CHOP 组为 79%。3/4 度白细胞减少症不良事件在接受 R-FC 一线治疗的 CLL 患者中的发生率（23%）高于接受 FC 一线治疗的 CLL 患者（12%）。3/4 度白细胞减少症不良事件在接受 R-FC 治疗的复发/难治性 CLL 患者中的总发生率（4%）与接受 FC 治疗的复发/难治性 CLL 患者（3%）相近。

严重不良事件贫血和血小板减少症（3/4 度）：3-4 度贫血和血小板减少在不同治疗组之间无相关差异。R-CVP 试验中，R-CVP 组贫血的发生率 0.6%，CVP 组 1.9%；R-CVP 组血小板减少发生率为 1.2%，CVP 组为 0%。R-CHOP 试验中，R-CHOP 组贫血发生率为 14%，CHOP 组 19%。R-CHOP 组血小板减少发生率 15%，CHOP 组 16%。两个治疗组所有血液学异常恢复时间基本一致。在 CLL 一线治疗的临床研究中，分别有 4% 的 R-FC 组患者和 7% 的 FC 组患者报告了 3/4 度贫血；分别有 7% 的 R-FC 组患者和 10% 的 FC 组患者报告了 3/4 度血小板减少症。在复发/难治性 CLL 的临床研究中，R-FC 组 3/4 度贫血不良事件的发生率为 12%，FC 组为 13%；R-FC 组 3/4 度血小板减少症不良事件的发生率为 11%，FC 组为 9%。

心血管事件

单药治疗-4 周治疗

治疗期间，18.8% 患者出现了心血管事件。低血压和高血压为最常见事件。在利妥昔单抗输注过程中，2 例患者（0.6%）经历了 3 或 4 度心律失常（包括室性和室上性心动过速），并且 1 例有心肌梗塞病史的患者发生了心绞痛，并在 4 天后出现心肌梗塞。

2 年的维持治疗（NHL）

两组 3-4 度心脏疾病发生率基本一致（观察组 4%，利妥昔单抗组 5%）。观察组中 <1% 的患者和利妥昔单抗组 3% 的患者发生下列作为严重不良事件报告的心脏疾病：房颤（1%）、心肌梗死（1%）、左心室衰竭（<1%）、心肌缺血（<1%）。

联合治疗（NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案）

R-CVP 试验中，安全人群中，心脏疾病的总体发生率较低（R-CVP 组 4%，CVP 组 5%），且两组间无相关差异。

R-CHOP 试验中，R-CHOP 组（14 例患者，6.9%）3-4 度心律失常发生率高于 CHOP 组（3 例患者，1.5%），尤其是室上性心律失常（如：心动过速和房扑/颤）。所有这些心律失常或者

出现于滴注利妥昔单抗时，或者与机体易感状态有关，例如：发热、感染、急性心肌梗死或以前有呼吸系统和心血管疾病等（见【**注意事项**】）。其他的 3 和 4 度心脏不良事件（如：心脏衰竭、心肌病变和冠状动脉病变表现）在 R-CHOP 和 CHOP 组间没有观察到差异。

在 CLL 患者中，3 度或 4 度心脏疾病的总发生率较低（一线治疗临床研究：R-FC 组为 4%，FC 组为 3%；复发/难治性临床研究：R-FC 组为 4%，FC 组为 4%）。

IgG 水平

2 年的维持治疗 (NHL)

诱导治疗后，对照组和利妥昔单抗组的中位 IgG 水平都低于正常范围的下限 (<7g/L)。之后，对照组的中位 IgG 水平增加至正常范围下限值以上，但在利妥昔单抗治疗期间保持不变。整个 2 年治疗期间，IgG 水平低于正常范围下限的患者比例利妥昔单抗组约为 60%，而对照组下降（2 年后为 36%）。

神经系统不良反应

联合治疗 (NHL 采用 R-CVP 方案；DLBCL 采用 R-CHOP 方案；CLL 采用 R-FC 方案)

治疗期间，第一个疗程时 R-CHOP 组具有心血管疾病危险因素的 4 例患者（2%）出现了血栓栓塞性脑血管疾病。其他血栓栓塞性疾病的发生率在两个治疗组间没有差别。CHOP 组中三例患者（1.5%）出现了脑血管事件，都发生在随访阶段。

在 CLL 患者中，3 度或 4 度神经系统疾病的总发生率较低（一线治疗临床研究：R-FC 组为 4%，FC 组为 4%；复发/难治性临床研究：R-FC 组为 3%，FC 组为 3%）。

特殊人群

单药治疗-4 周治疗

老年患者 (≥65 岁)

老年患者 (N=94) 与较年轻患者 (N=237) 任何不良反应 (88.3%与 92.0%) 以及 3 度和 4 度不良反应 (16.0%与 18.1%) 的发生率相似。

联合治疗

老年患者 (≥65 岁)

对于先前未经治疗的 CLL 患者和复发/难治性 CLL 患者而言，老年患者 (≥65 岁) 发生 3/4 度血液和淋巴不良事件的发生率高于较年轻患者。

高肿瘤负荷

高肿瘤负荷患者 (N=39) 比那些无高肿瘤负荷患者 (N=195) 具有更高的 3 和 4 度不良反应

发生率（25.6% Vs 15.4%）。在两个组中，任何不良反应的发生率都类似（92.3% Vs 89.2%）。

复发后再治疗

再治疗（N=60）与初次治疗（N=203）任何不良反应（95.0% Vs 89.7%）以及 3 和 4 度不良反应（13.3% Vs 14.8%）的发生率相似。

类风湿性关节炎临床试验的经验

美罗华/利妥昔单抗治疗中度至重度类风湿性关节炎患者时的安全性资料如下。在所有暴露人群中，超过 3000 例患者接受了至少 1 个周期的治疗，并接受了 6 个月至 5 年以上的随访，总暴露水平相当于 7198 患者年，约 2300 例患者在随访期间接受了 2 个或以上周期的治疗。

表 3 中列出的不良反应基于 4 个多中心、安慰剂对照的类风湿性关节炎的临床研究的相关数据。在上述研究中，接受美罗华/利妥昔单抗治疗的患者群都不同，包括未使用甲氨蝶呤治疗的早期活动期类风湿患者，甲氨蝶呤疗效不足的患者，以及对抗肿瘤坏死因子疗效不足患者。

患者接受 2×1000mg 或者 2×500mg 利妥昔单抗（两次给药间隔 2 周）和甲氨蝶呤（10-25mg/周）治疗。表 3 列出了所有剂量组中发生率超过 2%且与对照组差异超过 2%的所有的不良反应。表 3 及其相关关注脚中的发生率的分定义：非常常见（发生率≥1/10）、常见（≥1/100 到<1/10）和不常见（≥ 1/1,000 到< 1/100）。

表 3 临床试验对照期中类风湿性关节炎患者报告的不良反应概况

全身器官分类	很常见	常见
感染和侵染	上呼吸道感染 尿道感染	支气管炎、鼻窦炎 胃肠炎、脚癣
免疫系统疾病/全身疾病和注射部位反应	输注相关反应	输注相关反应：（高血压、恶心、皮疹、发热、瘙痒症、荨麻疹、咽喉刺激、热潮红、低血压、鼻炎、僵直、心动过速、疲劳、口咽疼痛、周围水肿、红斑）
代谢和营养疾病		高胆固醇血症
神经系统疾病	头痛	感觉异常、偏头痛、头晕、坐

全身器官分类	很常见	常见
		骨神经痛
皮肤和皮下组织疾病		脱发
精神疾病		抑郁、焦虑
胃肠道疾病		消化不良、腹泻、胃食管反流、口腔溃疡、上腹痛
肌肉骨骼和结缔组织疾病		关节痛/肌肉骨骼疼痛、骨关节炎、滑囊炎

†.表中包含了所有美罗华/利妥昔单抗组和安慰剂组间发生率差异 $\geq 2\%$ 的不良事件。

*此外，不常见但有显著医学意义的输注相关反应包括：全身水肿、支气管痉挛、喘鸣、喉水肿、血管神经性水肿、全身瘙痒、过敏反应、过敏样反应。

所有暴露人群的安全性资料与临床试验对照期间的安全性资料一致，没有发现新的不良反应报告。

多疗程治疗

多疗程治疗时观察到的不良反应特征与首次用药后观察到的相似。在此后的治疗周期中，由于在前 6 个月内较常见的输注相关反应及类风湿关节炎加重和感染的减少，安全性有所改善。

有关药物不良反应的进一步信息：

输注相关反应：

临床试验中，接受美罗华/利妥昔单抗治疗后最常见的不良反应是输注相关反应。3095 例美罗华/利妥昔单抗治疗患者中，有 1077 例(35%)患者出现至少 1 件输注相关反应。大部分输注相关反应是 CTC1 级或 2 级事件。在临床研究中，各剂量美罗华/利妥昔单抗输注时出现严重输注相关反应的 RA 患者不到 1%（14/3095 例患者）。没有 CTC 4 级输注相关反应事件或输注相关反应致死事件发生。CTC 3 级事件和造成患者退出的输注相关反应事件百分比随着治疗周期的增加而递减，第 3 个治疗周期后，这些事件较少见。

3095 例病人在首次使用利妥昔单抗治疗后，其中 720 例病人（23%）观察到了急性输液反应的症状和体征（瘙痒症、发热、风疹/皮疹、畏寒、热病、寒战、喷嚏、血管神经性水肿、咽喉刺激、咳嗽和支气管痉挛，同时伴有或不伴有与药物治疗相关的低血压或高血压）。治疗前静脉给予糖皮质激素明显降低了这些事件的发生率和严重性（见**类风湿性关节炎的【禁**

忌】【注意事项】。

感染

在采用美罗华/利妥昔单抗治疗的病人中，总感染率约为 97/100 人年。大部分感染事件是轻度至中度的，主要包括上呼吸道感染和尿道感染。严重感染的发生率约为 4/100 人年，其中有些是致命性事件。除了表 3 中列出的不良反应，医学上严重的不良事件还包括肺炎，其发生率是 1.9%。

恶性肿瘤

在临床研究中，采用美罗华/利妥昔单抗治疗后，恶性肿瘤的发生率为 0.8/100 人年，在年龄和性别匹配人群的预期范围内。

国内不良反应

初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤

国内一项多中心、开放、随机、对照的临床研究在 63 例 CD20 阳性的初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤患者中进行（试验组 32 例，对照组 31 例）。试验组为利妥昔单抗+标准 CHOP 化疗方案，对照组为标准 CHOP 化疗方案。两组均治疗 6 个疗程。每个疗程 21 天。试验组中本品在化疗周期第 1 天使用，剂量为 375mg/m² BSA，静脉滴注。安全性分析显示，试验组和对照组不良反应发生率分别为 51.6%和 50.0%，差异无统计学意义。试验组不良反应以白细胞下降最为常见，约 25%，其次是寒战和发热，约 20%。其他不良反应包括恶心、呕吐、转氨酶升高、脱发、腹部不适、腹痛、皮肤发红（过敏）、病毒性乙肝、呼吸急促、口干、心动过速、胸闷、头晕、牙痛、注射部位反应。其中包括 1 例严重不良反应，为肝衰竭死亡。该患者有肝炎病史，研究者认为不良事件与化疗有关，与利妥昔单抗无关。4 个疗程后，两组实验室检查转变为异常的严重程度（NCIC CTC 分级）经比较，差异无统计学意义。

上市后使用经验

非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病

本节中所报告的（罕见、非常罕见）发生率基于估计的市场销售情况以及自发性报告数据。在利妥昔单抗上市后的使用过程中，已经报告了另外一些与静脉输注给药相关的严重病例（见【注意事项】）

作为利妥昔单抗安全性的上市后持续监察部分，已经观察到下列严重不良反应：

心血管系统

主要在原先有心脏病史和/或使用有心脏毒性的化疗的患者中观察到心力衰竭、心肌梗塞等严重心脏事件，其中多数伴有输注相关性反应。脉管炎，非常罕见，主要为皮肤脉管炎，如白细胞破碎性脉管炎。

呼吸系统

罕见呼吸衰竭/呼吸功能不全和肺浸润参见输注相关反应（见【注意事项】）。除了输注相关的肺疾病，间质性肺疾病（有些致命性后果）也有报道。

血液和淋巴系统：

有报道与输注相关的急性可逆血小板减少症。

皮肤和附件

罕见严重大疱性皮肤反应，包括致命的中毒性表皮坏死溶解的个案报告。

中枢神经系统

有报道可逆性后部脑病综合症（PRES）和可逆性后部白质脑病综合症（RPLS）。体征和症状包括伴或不伴相关高血压的视力障碍、头痛、癫痫和精神状态改变。诊断 PRES/RPLS 需要由脑显像确认。报告的病例已识别 PRES/RPLS 的风险因素，包括患者潜在疾病、高血压、免疫抑制剂治疗和/或化疗。

罕见伴或不伴周围神经病变的颅神经病变。利妥昔单抗治疗结束后的不同时间，乃至几个月后发生颅神经病变的症状和体征，如严重的视力丧失、听力丧失，其他感觉丧失和面瘫。

整体

血清疾病样反应，罕有报告。

感染和侵染

在接受利妥昔单抗和细胞增殖抑制药化疗的患者中，已报告发生乙型肝炎再激活的病例，包括暴发性肝炎（见【注意事项】）。其它的严重病毒感染，在接受利妥昔单抗的治疗中已有报道，包括新感染、再激活或者感染加重，其中有些为致命性感染。大多数患者是在使用利妥昔单抗的同时联合使用化疗药物，或者作为造血干细胞移植治疗的一部分。这些严重的病毒感染可由疱疹病毒（巨细胞病毒 CMV，水痘-带状疱疹病毒和单纯性疱疹病毒），JC 病毒（进行性多灶性脑白质病（PML）见【注意事项】）及丙型肝炎病毒等引起。

有 Kaposi's 肿瘤史的患者使用利妥昔单抗后曾观察到 Kaposi's 肿瘤进展。这些病例是在未批准适应症中观察到的，大多数患者都是 HIV 阳性。

胃肠道

在接受利妥昔单抗联合化疗的非霍奇金淋巴瘤患者中，观察到有胃肠穿孔发生，某些情况下

甚至导致死亡。

类风湿性关节炎

除了利妥昔单抗治疗类风湿性关节炎临床试验所见的不良反应（见【不良反应】- 类风湿性关节炎），进行性多灶性脑白质病（PML）和血清病样反应在上市后经验中有报道。

实验室异常

非霍奇金淋巴瘤

血液与淋巴系统:

中性粒细胞减少症：最后一次输注利妥昔单抗以后四个星期后，罕见中性粒细胞减少症。

上市后研究：在患有华氏巨球蛋白血症的病人中进行的利妥昔单抗上市后研究中，开始治疗后观察到了血清 IgM 水平的一过性升高，这可能与血粘度过高和相关症状有关。一过性升高的 IgM 水平通常可在 4 个月内恢复到基线水平。

【禁忌】

非霍奇金淋巴瘤患者

已知对本药的任何组份和鼠蛋白过敏的患者禁用利妥昔单抗。

类风湿性关节炎患者

对方剂中活性成分或任何辅料过敏者禁用。

严重活动性感染或免疫应答严重损害（如低 γ 球蛋白血症，CD4 或 CD8 细胞计数严重下降）的患者不应使用利妥昔单抗治疗（见【注意事项】）。

同样，严重心衰（NYHA 分类 IV）患者不应使用利妥昔单抗治疗。

妊娠期间禁止利妥昔单抗与甲氨蝶呤联合用药。

【注意事项】

非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞性白血病患者

输注相关反应

利妥昔单抗可以引起输注反应，可能与细胞因子和/或其它化学介质的释放有关。在临床上，可能无法区别严重的输注反应与过敏反应或细胞因子释放综合征。在上市后的使用中，曾有

报道致命的严重输注反应。严重输注反应通常出现在利妥昔单抗输注开始后的 30 分钟—2 个小时之内，其特征为肺部事件的发生，在某些病例中除了出现发热、畏寒、寒战、低血压、风疹、血管神经性水肿以及其它症状以外，还可能发生肿瘤的快速溶解以及肿瘤溶解综合征症状（见【不良反应】）。具有高肿瘤负荷或者外周血恶性细胞数目较高（ $>25 \times 10^9/L$ ）的患者，例如 CLL 和套细胞淋巴瘤患者，发生严重的输注反应的风险可能更大。在中止输注以后，这些症状一般都是可以逆转的。建议采用苯海拉明和对乙酰氨基酚对输注症状进行治疗。此外，还可以采用支气管扩张剂或者静注生理盐水进行治疗。在大部分病例中，当症状完全缓解以后，可以减慢 50% 的速度重新开始输注治疗（例如从 100 mg/h 降低到 50 mg/h）。大部分发生非致命性输注反应的患者都能完成整个疗程的利妥昔单抗治疗。症状和体征完全缓解后，患者继续接受治疗很少再次出现严重输注相关反应。已有报道静脉给予患者蛋白质后发生过敏反应和其他超敏反应。发生利妥昔单抗相关的超敏反应时，应当立即使用肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素。

外周血恶性肿瘤细胞数目高（ $>25 \times 10^9/L$ ）或肿瘤负荷较高的患者，如 CLL 和套细胞淋巴瘤患者，发生严重输注相关反应的风险相对较高，应特别谨慎处置。首次进行输注时应对患者进行密切观察。该类患者首次输注时应考虑是否需减慢输注速度，或者在第一个治疗周期中将一次给药剂量分为两份，在两天内完成给药。如果淋巴细胞数目仍然大于 $25 \times 10^9/L$ ，则在后续的治疗周期中仍应按此方式给药。

肺部事件

肺部事件包括组织缺氧、肺浸润和急性呼吸衰竭。其中有些事件可能继发于严重的支气管痉挛和呼吸困难。在某些病例中，症状可能随着时间的推移而加重，在另外一些病例中，初期有所改善以后，随之而来的是临床状况的恶化。因此，对于发生肺部事件或者其它严重输注症状的患者应该密切监视，直到其症状完全缓解为止。具有肺功能不全或者肺部肿瘤浸润病史的患者愈后不良的风险较大，医生在治疗中应该倍加小心。在胸部 X-光片上可以观察到，发生急性呼吸衰竭时，可能伴发肺间质浸润性病变或者水肿。此症状一般出现在第一次输注开始后的 1 或 2 个小时之内。对于发生严重肺部事件的患者应该立即中止输注（见【用法用量】），并且对其进行积极的对症治疗。

快速的肿瘤溶解

利妥昔单抗可以介导良性和恶性 CD20 阳性细胞发生快速溶解。有报道在外周血恶性淋巴细胞数目高的患者中观察到与肿瘤溶解综合征（TLS）相一致的体征和症状（例如高尿酸血症、高钾血症、低钙血症、高磷酸酯酶血症、急性肾衰竭、LDH 水平升高）。对于高危患者（例

如：高肿瘤负荷或外周血恶性细胞数目高 ($>25 \times 10^9/L$) 的患者，例如 CLL 和套细胞淋巴瘤患者)，应该考虑到 TLS 的预防问题。采用利妥昔单抗后，应该对这些患者进行密切的和适当的实验室监测。对于发生快速肿瘤溶解体征和症状的患者，应该给予适当的医学治疗。在部分病例中，对体征和症状进行治疗并且完全缓解以后，在同时采用 TLS 预防治疗的情况下，可以继续给予利妥昔单抗治疗。

应该在复苏设备齐全且即时可用的环境中，而且在经验丰富的肿瘤学/血液学医生的密切监视下对患者进行利妥昔单抗输注治疗。

心血管

因为在利妥昔单抗输注过程中可能会发生低血压，所以在进行利妥昔单抗输注之前 12 小时以及输注过程中，应该考虑停用抗高血压药物。在采用利妥昔单抗治疗的患者中，曾经发生过心绞痛或者心律失常等事件，例如心房扑动和纤颤。因此，对于具有心脏病史的患者应该进行密切的监测。

血细胞计数检测

虽然利妥昔单抗在单一治疗中不具有骨髓抑制性，但是在考虑将利妥昔单抗用于嗜中性粒细胞计数 $<1.5 \times 10^9/L$ 和/或血小板计数 $<75 \times 10^9/L$ 的患者的治疗时，应该慎重，因为在此类患者中积累的临床经验有限。利妥昔单抗已经被应用于自体骨髓移植和其他可能具有骨髓功能减弱风险的人群中，并没有产生骨髓毒性。

在采用利妥昔单抗作为单一治疗的过程中，应该考虑到定期检查全血细胞计数，包括血小板计数在内的必要性。将利妥昔单抗与 CHOP 或 CVP 化疗相结合时，应该根据医疗实践的常规，定期进行全血细胞计数检查。

感染

利妥昔单抗不得用于治疗同时患有严重活动性感染的患者。

乙型肝炎病毒感染

在服用利妥昔单抗的研究对象中，一些病例报告了包括暴发型肝炎在内的乙型肝炎病毒 (HBV) 再激活 (有些情况是致命的)，尽管大部分研究对象同时还暴露于细胞毒化疗。潜在的疾病状态和细胞毒化疗与报告事件混杂在一起。对于乙型肝炎高危患者而言，在开始利妥昔单抗治疗前应考虑进行乙型肝炎病毒 (HBV) 筛查。乙型肝炎病毒携带者和具有乙型肝炎病史的患者在使用利妥昔单抗治疗期间和治疗后几个月内，应密切监测活动性 HBV 感染的临床体征和实验室指标。

进行性多发性脑白质病

在临床应用中，利妥昔单抗用于非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞性白血病患者治疗时

发生进行性多发性脑白质病（PML）（见【不良反应】）。大多数患者是在使用化疗药物的同时联合使用利妥昔单抗，或作为造血干细胞移植过程中的治疗。故医生在治疗非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞性白血病患者时，对报告有神经学症状的患者鉴别诊断时应考虑到 PML，视临床需要咨询神经科医生。

免疫接种

还没有对采用利妥昔单抗治疗以后，免疫接种活病毒疫苗的安全性进行过研究。不建议使用活病毒疫苗进行接种。

使用利妥昔单抗治疗的患者可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。在一项非随机临床研究中，接受利妥昔单抗单药治疗的复发低度恶性 NHL 患者与未接受治疗的对照组健康志愿者相比，对使用破伤风回忆抗原和钥孔戚血蓝素（KLH）新抗原进行的免疫接种的应答率较低，分别为 16% vs 81% 和 4% vs 69%（按抗体滴度提高 2 倍以上进行评估）。

患者在治疗前对多种抗原（肺炎链球菌、A 型流感、腮腺炎、风疹和水痘）产生的抗体滴度均值在使用利妥昔单抗治疗后至少能维持 6 个月。

类风湿性关节炎患者

输注相关的反应

给药利妥昔单抗可引起与细胞因子和/或其它化学介质释放有关的输注相关的反应。预先静脉内给药糖皮质激素可降低这些反应的发生率和严重程度（见【不良反应】）。

大部分所报告的输注反应都为轻度至中度。最常见的症状包括头痛、瘙痒、咽喉刺激、面红、皮疹、荨麻疹、高血压和发热。一般而言，任何治疗周期中，第一次输注时输注相关反应的发生率高于第二次输注。与首次输注相比，随后给予美罗华/利妥昔单抗，患者能更好的耐受。少于 1% 的患者会出现严重输注相关反应，其中大部分发生在首个治疗周期的第一次输注期间（见【不良反应】）。当减慢或中断利妥昔单抗输注时或予以退热药、抗组胺药所报告的反应一般可消退，个别病例如需要可给予吸氧、静脉给予盐水溶液或支气管扩张药和皮质类固醇。大多数情况下，当症状和体征完全消退后可通过降低 50% 输注速率（如从 100 mg/h 降低至 50 mg/h）继续进行输注。

已报道患者静脉给予蛋白质开始、期间和之后发生了过敏反应和其它超敏反应。应准备用于治疗超敏反应的药物（如肾上腺素、抗组胺药和皮质类固醇）以便迅速用于利妥昔单抗输注期间发生的过敏反应事件。

心血管

利妥昔单抗输注期间可能发生低血压，因此在利妥昔单抗输注的 12 小时里不应使用降压药。非霍奇金淋巴瘤患者给药利妥昔单抗可出现原有的缺血性心脏病加重并引起诸如心绞痛、心肌梗死、房颤、室颤和心房扑动症状。因此，有心脏病史的患者在开始使用利妥昔单抗治疗前应考虑由输注反应引起的心血管并发症的风险，并在利妥昔单抗给药期间对这样的患者进行密切监察。

感染

使用利妥昔单抗治疗可能增加感染的风险（见【禁忌】）。活动性感染或免疫应答严重损害（如 CD4 或 CD8 细胞计数严重下降）的患者不应使用利妥昔单抗。有复发性或慢性感染史、或有易引起严重感染的基础病的患者应慎用利妥昔单抗（见【不良反应】）。使用利妥昔单抗治疗后发生感染的患者应立即进行研究，并进行适当的治疗。

在接受利妥昔单抗与细胞毒化疗联合治疗的非霍奇金淋巴瘤患者中已报道有极少数病例发生了乙型肝炎复活（见【注意事项】—非霍奇金淋巴瘤患者）。

进行性多灶性脑白质病

利妥昔单抗应用于自身免疫疾病包括类风湿性关节炎时，有报道出现严重的进行性多灶性脑白质病（PML）。所报道的病例中有几例，但非全部具有潜在的与 PML 有关的危险因素，包括潜在的疾病和接受长期的免疫抑制治疗或化疗。在未经利妥昔单抗治疗的自身免疫疾病患者中也有 PML 发生的报道。医生在治疗自身免疫疾病患者时，对报告有神经学症状的患者鉴别诊断时应考虑到 PML，视临床需要咨询神经科医生。

利妥昔单抗治疗除类风湿性关节炎外的自身免疫疾病的有效性和安全性尚未确定。

免疫

在使用利妥昔单抗治疗前，医生应对患者的免疫状况进行审查，并遵守现行版免疫指导原则。应在第一次给药利妥昔单抗前至少 4 周进行免疫接种。

尚未对采用利妥昔单抗治疗以后，免疫接种活病毒疫苗的安全性进行过研究，因此不建议在使用利妥昔单抗治疗时，或外周 B 细胞水平下降时，使用活病毒疫苗进行接种。

使用利妥昔单抗治疗的患者可以接受非活疫苗的接种，但对非活疫苗的应答率可能会下降。在一项随机临床研究中，接受利妥昔单抗联合甲氨蝶呤治疗的类风湿性关节炎患者与只接受甲氨蝶呤治疗的类风湿性关节炎患者相比，对破伤风回忆抗原的应答率相近（39% vs 42%），对肺炎球菌多糖疫苗的应答率（对至少两个肺炎球菌抗体血清亚型的应答率为 43% vs 82%）和 KLH 新抗原的应答率（47% vs 93%）较低，患者在接受了首剂利妥昔单抗治疗后至少 6 个月被接种了这些疫苗。如果患者需要在接受利妥昔单抗治疗时接种非活疫苗，那么接

种必须在下一个疗程的利妥昔单抗治疗开始至少 4 周前完成。

从总体使用经验上看，在使用利妥昔单抗重复治疗超过一年以后，对肺炎链球菌、流感、腮腺炎、风疹、水痘和破伤风毒素具有阳性抗体滴度的患者比例与基线期的患者比例基本相近。

甲氨蝶呤 (MTX) 初始治疗的患者

由于良好的利益—风险关系尚未确立，利妥昔单抗不建议用于甲氨蝶呤初始治疗的患者。

不相容性：

未观察到利妥昔单抗与聚氯乙烯或聚乙烯袋或输液器之间的不相容性。

对驾驶和操作机器能力的影响

未知利妥昔单抗是否损害驾驶和操作机器的能力，尽管药理学特性和迄今为止报告的不良反应中没有显示上述的不良影响。为了避免输注反应预先给药（抗组胺药），应牢记这些输注反应的治疗。输注反应后，状态稳定后患者方可驾驶或操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

已知免疫球蛋白 IgG 可通过胎盘屏障。

在猕猴中进行的发育毒性研究没有发现利妥昔单抗治疗具有子宫内胚胎毒性的证据。在研究中观察到母体动物暴露于利妥昔单抗时，其新生子代在出生后阶段出现 B 细胞群缺失现象。在人类临床试验中，还没有对母亲暴露于利妥昔单抗后对新生儿 B 细胞水平的影响进行研究。尚无怀孕妇女有关的充分、良好对照研究数据，但是，怀孕期间使用过利妥昔单抗的母亲所产新生儿有报告一过性 B 细胞耗竭和淋巴细胞减少。鉴于此，孕妇应禁用利妥昔单抗，除非可能的获益高于风险。

育龄妇女在使用利妥昔单抗的过程中及治疗后的 12 个月，应采取有效的避孕措施。

哺乳

尚不清楚乳汁中是否有利妥昔单抗排出。已知母体的 IgG 可进入乳汁，因此利妥昔单抗不得用于哺乳的母亲。

【儿童用药】

利妥昔单抗应用于儿童的有效性和安全性尚未确定。

【老年用药】

国外和国内临床研究中均纳入了老年患者，结果提示本品可用于老年患者，无特殊禁忌，详见【药理毒理】项下内容。

【药物相互作用】

目前，有关利妥昔单抗与其他药物可能发生的相互作用的资料十分有限。

慢性淋巴细胞性白血病患者合用利妥昔单抗和氟达拉滨或环磷酰胺时，利妥昔单抗未显示对氟达拉滨或环磷酰胺的药代动力产生影响；而且，氟达拉滨和环磷酰胺也不会对利妥昔单抗的药代动力学产生明显的影响。

类风湿性关节炎患者合用利妥昔单抗和甲氨蝶呤时，利妥昔单抗的药代动力学不会受到甲氨蝶呤的影响。

具有人抗鼠抗体（HAMA）或人抗嵌合抗体（HACA）效价的患者在使用其它诊断或治疗性单克隆抗体治疗时可能发生过敏或超敏反应。

在类风湿性关节炎临床试验中，有 373 例接受利妥昔单抗治疗的患者使用其他缓解疾病的抗风湿性药物（DMARD）进行了后续治疗，其中 240 人接受了生物类 DMARD 的治疗。患者在接受利妥昔单抗治疗时（在接受生物类 DMARD 的治疗前），严重感染的发生率为 6.1/100 人年，而接受过生物类 DMARD 治疗后的严重感染的发生率为 4.9/100 人年。

【药物过量】

人体中尚未进行利妥昔单抗过量的临床试验。利妥昔单抗单次给药超过 1000mg 尚未在对照临床试验中研究。迄今为止，最高试验剂量为 5 g，用于在患有慢性淋巴细胞性白血病的病人。未发现其它的安全性信号。一旦病人出现过量用药，必须立即停药或减少剂量，并且对其进行密切监测。应该考虑到定期监测血细胞计数的必要性，当病人处在 B 细胞耗竭状态时，还要考虑到感染的风险可能加大。

【临床试验】

国外临床研究

非霍奇金淋巴瘤

利妥昔单抗单药治疗

初始治疗，每周一次，连续四周

在一项关键的研究中，166 位复发或难治的低度滤泡性非霍奇金淋巴瘤接受利妥昔单抗治疗， $375\text{mg}/\text{m}^2$ BSA（体表面积）静脉给药，每周静脉滴注一次，共 4 次。在目标人群中的总体缓解率为 48%（CI_{95%}:41%-56%），包括 6% 的完全缓解和 42% 的部分缓解率。缓解患者的中位进展时间为 13.0 个月。

在多变量分析中，国际工作分类法（IWF）中 B、C 及 D 组织学亚型患者的总体缓解率（ORR）高于 IWF A 亚型患者（58% vs. 12%），最大病灶最大直径 $\leq 5\text{cm}$ 的患者总体缓解率高于最大病灶最大直径 $> 7\text{cm}$ 患者（53% vs. 38%），对化疗敏感的复发患者总体缓解率高于对化疗耐药的复发患者（定义为反应期小于 3 个月）（50% vs. 22%）。经自体骨髓移植治疗过的患者的总体缓解率为 78%（未移植者 43%）。年龄、性别、淋巴瘤等级、初诊、是否高肿瘤负荷、正常的或升高的 LDH、节外病变对利妥昔单抗的应答率均没有统计意义上的影响（Fisher 检验）。

应答率与骨髓侵犯之间在统计学上具有显著相关性。发生骨髓侵犯的病人中应答率为 40%，与之相比，没有骨髓侵犯的病人中应答率为 59%（ $p=0.0186$ ）。但是逐步 logistic 回归分析的结果不支持这一发现，根据逐步 logistic 回归分析，被判定为预后因素的因素如下：组织学分型、基线时 bcl-2 阳性、对最近的化疗产生耐药性以及巨块病变。

初始治疗，每周一次，共 8 周

在一个多中心单组研究中，37 位复发或耐药的低度或滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者接受利妥昔单抗治疗， $375\text{mg}/\text{m}^2$ BSA 静脉给药，每周静滴注一次，共 8 周。患者的总体缓解率为 57%（CI_{95%}:41%-73%；CR:14%；PR: 43%）。缓解患者的中位进展时间为 19.4 个月（范围：5.3-38.9 个月）。

初始治疗，高肿瘤负荷，每周一次，共 4 周

三个研究的汇总数据显示，39 位高肿瘤负荷复发或耐药的低度或滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者接受利妥昔单抗治疗， $375\text{mg}/\text{m}^2$ BSA 静脉给药，每周静滴注一次，共 4 周。患者的总体缓解率为 36%（CI_{95%}:21%-51%；CR:3%；PR: 33%）。缓解患者的中位进展时间为 9.6 个月（范围：4.5-26.8 个月）。

再治疗，每周一次，共 4 周

在一个多中心单组研究中，58 位对先前的利妥昔单抗治疗产生目标临床应答的复发或耐药的低度或滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者再次接受利妥昔单抗治疗，375mg/m² BSA 静脉给药，每周静滴注一次，共 4 周。在入组到研究之前，这些患者中的三位曾经接受过两个疗程的利妥昔单抗治疗，因此研究中给予第三疗程治疗。研究中两位患者再治疗两次。 对于研究中的 60 例再治疗，患者的总体缓解率为 38% (CI_{95%}:26%-51%; CR:10%; PR: 28%)。缓解患者的中位进展时间为 17.8 个月（范围：5.4-26.6 个月）。与利妥昔单抗先前治疗的进展时间相比，此结果更有利（12.4 个月）。

利妥昔单抗结合 CVP 方案的初始治疗

初始治疗

在一次开放标记的随机试验中，共有 322 例先前未接受治疗的低度滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者，随机接受 CVP 化疗（环磷酰胺 750 mg/m²，长春新碱 1.4 mg/m²并在第 1 天达最大量 2 mg，在第 1 至第 5 天给予强的松龙 40 mg/m²/天），每 3 周一次，持续 8 个周期，或接受利妥昔单抗 375 mg/m² BSA 结合 CVP（R-CVP）方案治疗。在各治疗周期的第一天给予利妥昔单抗。共 321 例患者（162 例接受 R-CVP，159 例接受 CVP）接受治疗，并进行疗效分析。

中位随访时间是 53 个月。对于主要研究终点，R-CVP 获得的效果明显好于 CVP（中位治疗失败时间为 25.9 个月 vs. 6.7 个月，p<0.0001，long-rank 检验）。具有肿瘤缓解（CR、Cru、PR）的患者比例 R-CVP 组（80.9%）显著高于 CVP 组（57.2%）。接受 R-CVP 方案组（33.6 个月）疾病进展或死亡的时间较 CVP 组（14.7 个月）明显延长（p<0.0001，long-rank 检验）。R-CVP 组的中位治疗反应期是 37.7 个月，而在 CVP 组为 13.5 个月（p<0.0001，long-rank 检验）。两个组对于整体生存率反应出的差异显示出了较大的临床获益（p=0.029，中心分层的 long-rank 检验）：随访 53 个月时 R-CVP 组的生存率为 80.9% vs. CVP 组为 71.1%。

平均 42 个月随访后对主要终点和所有次要终点进行的分析表明使用 R-CVP 化疗优于 CVP(表 4)。

表 4 . CVP vs. R-CVP 更新疗效结果总结（随访时间中值：42 个月）

	Kaplan-Meier 估测的至事件发生时间的中值 (月;)			治疗作用+
	CVP	R-CVP	Log-Rank 检验 p 值	
随访时间中值(月)	41.3	42.1		

主要疗效指标				
治疗失败时间	6.6	27.0	<0.0001	66%
次要疗效指标				
疾病进展或死亡时间 [×]	14.5	33.6	<0.0001	58%
总生存时间	NR	NR	0.0700	38%
总的肿瘤缓解率 (CR、CRu、PR) [*]	57%	81%	<0.0001 ^{**}	3.2 ^{***}
缓解持续时间	13.5	37.7	<0.0001	65%
无病生存时间	20.5	44.8	0.0005	71%
新淋巴瘤治疗或死亡时间	12.3	46.3	<0.0001	63%

§ 研究者评价；所有数据按研究中心分层。

+ 用于估测无事件生存终点的风险下降和肿瘤缓解率奇数比。

× 在试验方案附录 G 中定义为次要疗效终点。

* 根据试验治疗完成时的肿瘤缓解率计算。

** 卡方检验。

*** 奇数比。

缩写：CR：完全缓解；CRu：未证实的完全缓解率；NR：未达到（因整个试验随访期间的无事件生存百分数 Kaplan-Meier 估测超过 50%）；PR：部分缓解。

特定原因死亡率（死于淋巴瘤）R-CVP 组明显低于 CVP 组（ $p=0.02$ ，试验中心分层，log-rank 检验；R-CVP 组无事件 3 年生存率为 93%，CVP 组为 85%）。

在整个入选 M39021 研究的人群中，始终都观察到了利妥昔单抗联合 CVP 所产生的效益；[根据 BNLI 标准随机分组（否 vs. 是），年龄（ ≤ 60 岁， > 60 岁），结外部位的个数（0-1 vs. >1 ），骨髓侵犯（否 vs. 是），LDH（升高，未升高）， β_2 -微球蛋白（升高，未升高），B 症状（缺失，存在），巨块病变（缺失，存在），结内部位的个数（ < 5 vs. ≥ 5 ），血红蛋白（ ≤ 12 g/dL vs. >12 g/dL），IPI（ ≤ 1 vs. > 1 ），以及国际预后指数（FLIPI index 0-2 vs. 3-5）]。

利妥昔单抗用于维持治疗

在一项前瞻性、开放、国际多中心 III 期试验中，465 例复发/耐药的滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者在第一阶段被随机分配到 6 周期 CHOP 诱导治疗组（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松；N=231）或利妥昔单抗加 CHOP 组（R-CHOP，N=234）中。两治疗组患者特性和疾病状况进行充分平衡。共有 334 例诱导治疗后达到完全或部分缓解的患者在第二阶段被随机分配到利妥昔单抗维持治疗组（N=167）或对照组（N=167）中。利妥昔单抗维持疗法包括每 3 个月单独滴注利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$ BSA 至疾病进展或最多治疗 2 年。

对所有随机分配到两试验组的患者进行最终疗效分析。对诱导期被随机分配的患者，平均随

访 31 个月显示 R-CHOP 组较之 CHOP 化疗组明显改善了复发/耐药的滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者的状况（表 5）。

表 5 诱导期：CHOP 化疗对 R-CHOP 的疗效结果总结（随访时间中值：31 个月）

	CHOP	R-CHOP	p	风险下降 ¹⁾
主要疗效终点				
总缓解率 ²⁾	74%	87%	0.0003	未获得
完全缓解 ²⁾	16%	29%	0.0005	未获得
部分缓解 ²⁾	58%	58%	0.9449	未获得
次要疗效终点				
总生存时间（中位值）	未达到	未达到	0.0508	32%
无进展生存时间（中位值）	19.4 个月	33.2 个月	0.0001	38%

¹⁾ 使用危害比计算估测值

²⁾ 由研究者评价最终肿瘤缓解。对缓解的主要统计检验：评价完全缓解/部分缓解/无缓解趋势（ $p<0.0001$ ）。

本试验维持治疗期随机分配的患者随机后的中位随访时间为 28 个月。利妥昔单抗维持治疗组与观察组相比可使主要终点——无进展生存时间（PFS：从维持期随机开始至复发、疾病进展或患者死亡的时间）获得临床相关的和具有统计学意义的显著改善（ $p<0.0001$ ，log-rank 检验）。利妥昔单抗组的 PFS 中位值为 42.2 个月，对照组为 14.3 个月。Cox 回归分析证明利妥昔单抗维持治疗组与对照组相比，可使疾病进展风险或患者死亡下降 61%（ $CI_{95\%}$:45%–72%）。在第 12 个月利妥昔单抗维持治疗组 Kaplan–Meier 估测的 PFS 率为 78%，相比之，对照组为 57%。对总生存时间的分析表明利妥昔单抗维持治疗组明显优于对照组（ $p=0.0039$ ，log-rank 检验）。利妥昔单抗维持治疗组的死亡风险下降了 56%（ $CI_{95\%}$:22%–75%）。新的抗淋巴瘤治疗时间中位值利妥昔单抗维持治疗组明显长于对照组（38.8 个月 vs. 20.1 个月， $p<0.0001$ ，log-rank 检验）。进行新治疗的风险降低了 50%（ $CI_{95\%}$:30%–64%）。在接受诱导治疗出现最佳缓解（CR 或 CRu）的患者中，利妥昔单抗维持治疗组比对照组明显延长了中位无病生存时间（DFS）（53.7 个月 vs. 16.5 个月， $p=0.0003$ ，log-rank 检验）（表 6）。CR 患者的复发风险下降了 67%（ $CI_{95\%}$:39%–82%）。

表 6 维持治疗期：利妥昔单抗组 vs. 对照组的疗效结果总结（中位随访时间：28 个月）

疗效终点	至事件时间中位值（月；Kaplan–Meier）			风险下降
	对照组 (N=167)	利妥昔单抗组 (N=167)	log-rank p 值	
无疾病进展生存时间	14.3	42.2	<0.0001	61%
总生存时间	未达到	未达到	0.0039	56%
至新淋巴瘤治疗时间	20.1	38.8	<0.0001	50%
无病生存时间 ^a	16.5	53.7	0.0003	67%

亚组分析				
无疾病进展生存时间				
CHOP	11.6	37.5	<0.0001	71%
R-CHOP	22.1	51.9	0.0071	46%
完全缓解	14.3	52.8	0.0008	64%
部分缓解	14.3	37.8	<0.0001	54%
总生存时间				
CHOP	未达到	未达到	0.0348	55%
R-CHOP	未达到	未达到	0.0482	56%

^a 仅指完全缓解的患者

无论哪种诱导治疗（CHOP 或 R-CHOP）或对诱导治疗的缓解程度怎样（CR 或 PR），利妥昔单抗维持疗法的益处所有分析的亚组中都获得了证实（表 8）。利妥昔单抗维持疗法明显延长了对 CHOP（中位 PFS：37.5 个月对 11.6 个月， $p<0.0001$ ）或 R-CHOP（中位 PFS：51.9 个月对 22.1 个月， $p=0.0071$ ）诱导治疗出现缓解患者的中位 PFS。利妥昔单抗维持疗法在对试验诱导阶段 CHOP 或 R-CHOP 化疗出现缓解的患者总生存时间方面仍产生益处。

利妥昔单抗维持疗法对下列所有试验亚组都有益：性别（男性，女性）、年龄（ ≤ 60 岁， >60 岁）、分期（III 期，IV 期）、世界卫生组织（WHO）体力状况分级（0 vs. >0 ）、B 症状（无，有）、骨髓侵犯（无 vs. 有）、国际预后指数（IPI：0-2 vs. 3-5）、滤泡性淋巴瘤预后指数（FLIPI：0-1 vs. 3-5）、结节外位点数（0-1 vs. >1 ）、结节位点数（ <5 vs. ≥ 5 ）、以前治疗数（1 vs. 2）、对以前治疗出现最佳缓解（CR/PR vs. 无变化 [NC]/疾病进展 [PD]）、血红蛋白（ $<12\text{g/dl}$ vs. $\geq 12\text{g/dl}$ ）、 β_2 -微球蛋白（ $<3\text{mg/l}$ vs. $\geq 3\text{mg/l}$ ）和 LDH（升高，不升高）。具有高肿瘤负荷的患者亚组除外。

初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤

在一项随机开放试验中，共有 399 例初治的弥漫大 B 细胞性淋巴瘤老年患者（年龄 60 到 80 岁）或接受标准 CHOP 化疗（环磷酰胺 750mg/m^2 ，第一天；阿霉素 50mg/m^2 ，第一天；长春新碱 1.4mg/m^2 ，最大量高达 2mg 第一天以及第 1-5 天强的松 $40\text{mg/m}^2/\text{天}$ ），3 周为一周期，共 8 个周期，或接受利妥昔单抗 375mg/m^2 加 CHOP（R-CHOP）。在治疗周期的第一天使用利妥昔单抗。对所有患者（CHOP=197 例，R-CHOP=202 例）进行疗效分析。平均随访时间为 31 个月。两个治疗组在预先治疗人口统计学和疾病状态方面都得到了较好的平衡。最终的分析结果证实 R-CHOP 组主要疗效终点的无事件生存期出现了有统计学显著意义的明显增加（ $p=0.0001$ ）。所谓“事件”指的是死亡、复发或淋巴瘤进展或使用新的抗淋巴瘤治疗。R-CHOP 组中位无事件生存期的 K-M 估计值为 35 个月，CHOP 组 13 个月。这等价于风险降低了 41%。

24 个月时，R-CHOP 总体生存率的估计值为 68.2%，CHOP 组为 57.4% (p=0.0071)。60 个月的后续分析证实 R-CHOP 比 CHOP 有益：R-CHOP 总生存率 62.4%，CHOP 为 50.8% (p=0.0071)，等价于风险降低了 32%。

对所有次要终点（反应率、PFS、DFS、反应时间）的分析证实 R-CHOP 较 CHOP 有益。8 周期治疗后 R-CHOP 组 CR 为 76.2%，CHOP 组为 62.4% (p=0.0028)，疾病进展风险降低 46%，复发风险降低 51%。

在所有的患者亚组（性别、年龄、IPI、Ann Arbor 分期、ECOG、 β_2 微球蛋白、LDH、白蛋白、B 症状、高肿瘤负荷、节外病灶数量、骨髓累计），无事件生存和总的生存风险率（R-CHOP Vs CHOP）低于 0.83 和 0.95。根据年龄调整的国际预后指数 [IPI]，R-CHOP 治疗对低风险和高风险患者均有益。

类风湿性关节炎

在 3 个随机、对照、双盲、多中心试验中证明了利妥昔单抗治疗类风湿性关节炎的有效性与安全性。

试验 1 (WA17042) 是一项有 517 例患者参加的 III 期双盲对照试验，这些患者对一种或多种 TNF 抑制剂治疗无充分反应或不耐受。为入选该试验，患者必须根据美国风湿病学会 (ACR) 标准诊断为严重的活动性类风湿性关节炎。主要终点为治疗 24 周后达到 ACR20 反应的患者百分数。患者分两次静脉输注 1000mg 利妥昔单抗，两次输注间隔 15 天，每次输注前先输注 100mg 甲基泼尼松龙。所有患者第 1 次输注后口服给药甲氨蝶呤 (10-25mg/周) 外加第 2 天至第 7 天口服泼尼松龙 60mg 和第 8 天至第 14 天口服泼尼松龙 30mg。

24 周研究结束后，对病人进行了长期终点的随访，包括第 56 周时的 X 射线评价。在此过程中，病人可能根据开放标签的延期研究方案接受进一步的利妥昔单抗治疗。

试验 2 (WA17043) 是一项比较利妥昔单抗两种剂量水平 (2 x1000mg 和 2 x500mg) 的随机、对照、双盲、多因素 (3x3)、双模拟 II 期试验。利妥昔单抗在输注或不输注皮质类固醇治疗的情况下 (两种治疗方案之一)，与甲氨蝶呤每周给药联合治疗对除甲氨蝶呤以外至少 1~5 种 DMARDs 治疗无反应的活动性类风湿性关节炎患者。

试验 3 (WA16291) 是一项评价利妥昔单抗单独治疗和与环磷酰胺或甲氨蝶呤联合用药治疗对使用一种或多种 DMARDs 治疗无反应的活动性类风湿性关节炎患者。

全部 3 个试验都选用每周给药甲氨蝶呤 (10-25mg/周) 的一组患者作为对照组。

对疾病活动度的作用

与单独使用甲氨蝶呤治疗相比,全部 3 个试验中使用 2×1000mg 利妥昔单抗治疗结果导致 ACR 值至少改善 20% 的患者比例明显增多(表 7)。所有患者的治疗效应相似,与类风湿因子状况、年龄、性别、体表面积、种族、以前用药的种类数和疾病状况无关。所有 ACR 反应的单个要素(关节触痛和肿胀数、患者和医生的全面评价、HAQ 伤残指数量表、疼痛评价和 C 反应蛋白(mg/dl))都获得了临床上和统计学上的显著改善。

表 7. 各种试验中治疗 24 周后的 ACR 反应率(ITT 人群)

	ACR 反应	安慰剂+MTX	利妥昔单抗+MTX 2 × 1000mg	利妥昔单抗+MTX 2 × 500mg
试验 1 (WA17042) ¹		N=201 RF-阳性和阴性患者	N=298 RF-阳性和阴性患者	-
	ACR20 ACR50 ACR70	36 (18%) 11 (5%) 3 (1%)	153 (51%) ³ 80 (27%) ³ 37 (12%) ³	- - -
试验 2 (WA17043) ²		N=143 RF-阳性和阴性患者	N=185 RF-阳性和阴性患者	N=185 RF-阳性患者
	ACR20 ACR50 ACR70	45 (31%) 19 (13%) 6 (4%)	96 (52%) ⁴ 61 (33%) ⁴ 28 (15%) ⁴	68 (56%) ⁴ 40 (33%) ⁴ 16 (13%) ⁴
试验 3 (WA16291) ²		N=40 RF-阳性患者	N=40 RF-阳性患者	-
	ACR20 ACR50 ACR70	15 (38%) 5 (13%) 2 (5%)	28 (70%) ⁵ 17 (43%) ⁵ 9 (23%) ⁵	- - -

¹ 对 TNF 抑制剂的反应不充分

² 对一种或多种 DMARDs 的反应不充分

³ p≤0.0001; ⁴ p≤0.001; ⁵ p≤0.05

RF=类风湿因子

在试验 3 中,与甲氨蝶呤单独治疗的 ACR20 反应率为 38%相比,利妥昔单抗单独治疗的 ACR20 反应率为 65% (p=0.025)。

使用利妥昔单抗治疗患者的疾病活动度量表评分(DAS28)明显低于单独使用甲氨蝶呤治疗

的患者。使用利妥昔单抗治疗而达到中等至良好 EULAR 反应的患者比例明显高于甲氨蝶呤单独用药组（表 8）。

表 8. 各种试验中治疗 24 周后的 DAS 和 EULAR 反应率（ITT 人群）

	安慰剂+MTX	利妥昔单抗+MTX 2 × 1000mg	利妥昔单抗+MTX 2 × 500mg
试验 1 (WA17042) ¹	N=201 RF-阳性和阴性患者	N=298 RF-阳性和阴性患者	-
DAS28 变化[平均值 (标准差)]	-0.4 (1.2)	-1.9 (1.6) *	-
EULAR 反应 (%)			-
无	78%	35%	
中等	20%	50%	
良好	2%	15%	
试验 2 (WA17043) ²	N=143 RF-阳性和阴性患者	N=185 RF-阳性和阴性患者	N=123 RF-阳性患者
DAS28 变化[平均值 (标准差)]	-0.8 (1.4)	-2.0 (1.6)	-1.9 (1.4)
EULAR 反应 (%)			
无	61%	37%	28
中等	35%	40%	59
良好	4%	23%	14
试验 3 (WA16291) ²	N=201 RF-阳性和阴性患者	N=298 RF-阳性和阴性患者	-
DAS28 变化[平均值 (标准差)]	-1.3 (1.2)	-2.6 (1.3)	-
EULAR 反应 (%)			-
无	50%	18%	
中等	45%	63%	
良好	5%	20%	

¹ 对 TNF 抑制剂的反应不充分

² 对一种或多种 DMARDs 的反应不充分

³ p≤0.0001; ⁴ p≤0.001; ⁵ p≤0.05

RF=类风湿因子

放射学反应

在对一种或多种 TNF 抑制剂治疗反应不佳或者不能耐受的患者中进行研究 1，采用 X 射线检查对结构性关节损伤进行评价，并且以“改良 Sharp 量表”的总分及其各子量表——骨质侵蚀评分和关节腔狭窄评分的变化来表示。在第 56 周时，与单独使用甲氨蝶呤的一组病人相比较，利妥昔单抗组病人的 X 射线进展明显减慢。而且在接受利妥昔单抗治疗的病人中，经过 56 周的时间未出现骨质侵蚀进展的比例也较高（见表 9）。

表 9. 在研究 1 中第 56 周时 X 射线的平均改变

	安慰剂+MTX	利妥昔单抗+MTX 2×1 g
研究 1	(n=184)	(n=273)
Sharp 量表的总分	2.31	1.00 p=0.0046
骨质侵蚀评分	1.32	0.59 p=0.0114
关节腔狭窄评分	0.99	0.41 p=0.0006
经过 56 周的时间未出现骨质侵蚀进展的病人的比例	52%	61% p=0.0494

对生活质量的影响

在所有由患者报告的结果中（HAQ-DI、FACIT-F 和 SF-36 问卷调查；见表 10 和 11），使用利妥昔单抗治疗的患者报告得到改善。与单独使用甲氨蝶呤治疗的患者相比，使用利妥昔单抗治疗患者的残疾（HAQ-DI）和疲劳（FACIT-F）指数明显下降，而按 SF-36 问卷调查分类的身体和精神健康得到明显改善。

表 10 简明健康状况调查表（SF-36）：在 24 周时相对于基线的平均和分级改善

	试验 1		试验 2	
	安慰剂+MTX N=197	利妥昔单抗 +MTX N=294	安慰剂+MTX N=141	利妥昔单抗 +MTX N=178
精神健康				
平均变化 (标准差)	1.3 (9.4)	4.7 (11.8)	1.8 (8.0)	3.2 (11.2)
p-值*	0.0002			
改善	40 (20%)	111 (38%)	29 (21%)	60 (34%)
无变化	128 (65%)	144 (49%)	99 (70%)	90 (51%)
恶化	29 (15%)	39 (13%)	13 (9%)	28 (16%)
p-值*	0.0015			
身体健康				
平均变化 (标准差)	0.9 (5.7%)	5.8 (8.5%)	1.96 (6.3%)	6.1 (8.2%)
p-值*	<0.0001			
改善	25 (13%)	141 (48%)	37 (26%)	88 (49%)
无变化	158 (80%)	136 (46%)	92 (65%)	81 (46%)
恶化	14 (7%)	17 (6%)	12 (9%)	9 (5%)
p-值*	<0.0001			

* 来自试验 2 的数据未进行分析。

“精神健康变化”分类：变化>-6.33=改善，-6.33≤变化<6.33=无变化，变化<-6.33=恶化，

“身体健康变化”分类：变化>-5.42=改善，-5.42≤变化<5.42=无变化，变化<-5.42=恶化，

表 11. 试验 1（WA17042）中在 24 周时的 HAQ 和 FACIT-F 反应

在 24 周时的反应： 相对于基线值的变化	安慰剂+MTX ¹ N=201 平均值（标准差）	利妥昔单抗+MTX ¹ N=298 平均值（标准差）	p-值
HAQ²	-0.1 (0.5)	-0.4 (0.6)	<0.0001
FACIT-F³	-0.5 (9.8)	-9.1 (11.3)	<0.0001

¹ 甲氨蝶呤

² 健康评价问卷调查（HAQ）

³ 慢性病治疗的功能评价（FACIT-F）

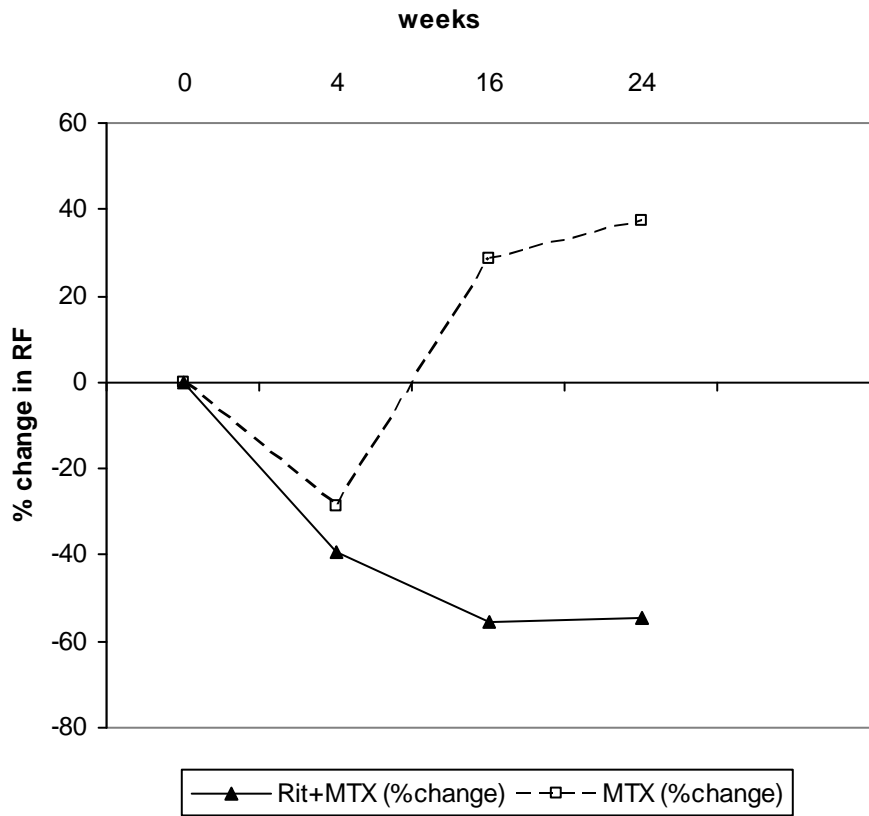
在全部 3 个试验中，治疗 24 周后其 HAQ-DI（定义为个体总分下降 >0.25 ）出现临床上明显改善的患者比例利妥昔单抗大于甲氨蝶呤单独用药。

实验室评价

在临床研究中，约有 10%类风湿性关节炎患者的 HACA 检查结果为阳性。其中大部分病人，HACA 的出现与临床症状的恶化没有关系，而且也不会增加随后输液反应的风险。HACA 发生可能与后续治疗中第二次输注时的输注反应或者过敏反应恶化有关，很少会观察到接受后续治疗过程后 B 细胞衰竭失败。

在全部 3 个试验中，类风湿因子（RF）呈阳性的患者使用利妥昔单抗治疗后其 类风湿因子浓度明显下降（范围 45-64%）。

图 1. 类风湿因子（RF）呈阳性的患者使用利妥昔单抗治疗后其类风湿因子浓度变化



除治疗后前 4 周里白细胞计数短暂下降以外,使用利妥昔单抗治疗后血浆中的免疫球蛋白总浓度、总淋巴细胞计数和白细胞计数一般都保持在正常范围内。类风湿性关节炎患者在接受利妥昔单抗后的 24 周内,其抗流行性腮腺炎、风疹、水痘、破伤风类毒素、流感和肺炎链球菌的抗原特异性 IgG 抗体效价保持稳定。

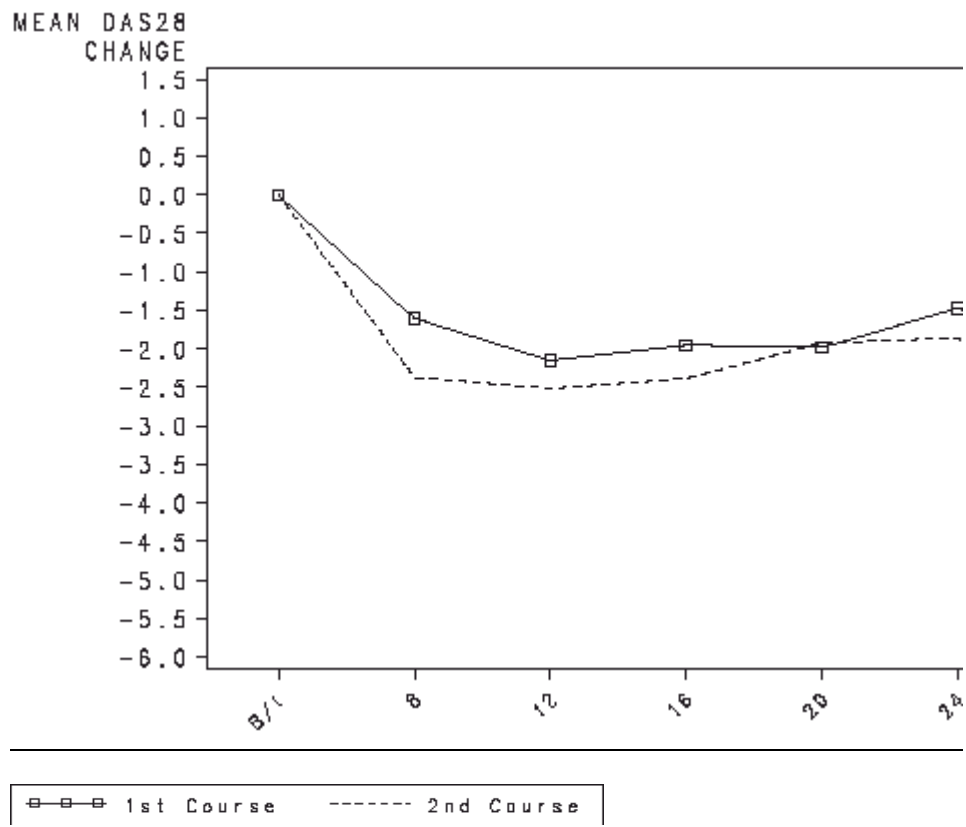
在入选于试验 3 的患者中研究了利妥昔单抗对生物标志物的影响。在该亚试验中研究了一个利妥昔单抗治疗周期对生物化学标志物浓度的影响。这些包括炎症标志物（白细胞介素 6、C-反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A 和蛋白 S100 同种型 A8 和 A9）、自身抗体（RF 和抗环化瓜氨酸肽免疫球蛋白）的产生和骨转运（骨钙蛋白和 1 型胶原蛋白的 N-端前肽[P1NP]）。与单独使用甲氨蝶呤治疗相比,使用利妥昔单抗治疗 - 无论作为单一药物治疗还是与甲氨蝶呤或环磷酰胺联合用药治疗 - 在观察期前 24 周期间明显降低了炎症标志物的浓度。利妥昔单抗组的骨转运标志物骨钙蛋白和 P1NP 浓度较之甲氨蝶呤单独治疗组明显增加。

多疗程治疗

24 周双盲对照试验结束后,患者可入选一开放、长期随访试验。这些患者根据治疗医生对疾病活动度的评价,而无论周围 B 淋巴细胞计数如何,可按需要接受第二疗程的利妥昔单抗

治疗。两个疗程的间隔时间不一；大部分患者在前一疗程结束后 6-12 个月接受再治疗，某些患者需要再治疗的间隔周期较长。根据 DAS28 自基线的变化来看（见图 2），进一步治疗至少具有与初步治疗相同的效果。

图 2. 第一和第二疗程之后，DAS28 随时间的平均改变（曾接受过抗 TNF 治疗的人群）



国内临床研究

初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤

国内一项多中心、随机、开放、对照临床研究在 63 例（40-75 岁）CD20 阳性的初治的弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤患者中进行，包括试验组 32 例，对照组 31 例。试验组接受利妥昔单抗+标准 CHOP 化疗方案，对照组接受标准 CHOP 化疗方案。两组均治疗 6 个疗程。每个疗程 21 天。试验组中本品在化疗周期第 1 天使用，剂量为 $375\text{mg}/\text{m}^2$ BSA，静脉滴注。结果显示：试验组 CR29.0%，PR54.9%，总有效率 83.9%。对照组 CR31.3%，PR31.3%，总有效率 62.5%。

【药理毒理】

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性单克隆抗体，能特异性地与跨膜抗原 CD20 结合。CD20 抗原位于前 B 和成熟 B 淋巴细胞的表面，而造血干细胞、前前 B 细胞、正常浆细胞或其它正常组织不表达 CD20。95% 以上的 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤细胞表达 CD20。抗原抗体结合后，CD20 不会发生内在化，或从细胞膜上脱落进入周围的环境。CD20 不以游离抗原的形式在血浆中循环，因此不可能与抗体竞争性结合。

利妥昔单抗与 B 细胞上的 CD20 抗原结合后，启动介导 B 细胞溶解的免疫反应。B 细胞溶解的可能机制包括：补体依赖的细胞毒作用（CDC），抗体依赖细胞的细胞毒作用（ADCC）。第一次输注利妥昔单抗后，外周 B 淋巴细胞计数明显下降，低于正常水平，6 个月后开始恢复，治疗完成后 9-12 个月之间恢复正常。

在患有类风湿性关节炎的病人中，外周血中 B 细胞耗竭的持续时间各不相同。大多数病人在 B 细胞完全恢复之前已经接受了再治疗。

在 67 例接受人抗小鼠抗体（HAMA）评价的病人中，所有患者的评价结果均为阴性。在 356 例接受人抗嵌合抗体（HACA）评价的非何杰金氏淋巴瘤病人中，有 4 例病人（1.1%）的评价结果为阳性。

体外实验显示，利妥昔单抗可以使耐药的人 B 淋巴瘤细胞株对某些化疗药物细胞毒作用的敏感性增强。

【药代动力学】

非霍奇金淋巴瘤

298 例接受单剂或多剂利妥昔单抗、单药或与 CHOP 联合治疗的 NHL 患者的群体药代动力学分析结果显示，非特异性清除率（ CL_1 ）、可能受 B 细胞或肿瘤负荷影响的特异性清除率（ CL_2 ）以及中央室分布容积（ V_1 ）的典型人群估计值分别为 0.14 L/day、0.59 L/day 和 2.7 L。利妥昔单抗的中位终末消除半衰期估计值为 22 天（范围：6.1 天至 52 天）。161 例接受 375 mg/m² 静脉输注 4 周的患者数据显示，患者基线 CD19 阳性细胞计数和可测量肿瘤病灶大小会一定程度影响利妥昔单抗的 CL_2 变化。CD-19 阳性细胞计数高或肿瘤病灶多的患者 CL_2 较高。但是，在对 CD-19 阳性细胞计数和肿瘤病灶大小进行校正后， CL_2 的个体差异仍然较大。 V_1 值随体表面积（BSA）和 CHOP 治疗方案发生变化。受 BSA 范围（1.53 至 2.32 m²）以及伴随的 CHOP 治疗方案影响的 V_1 变异（27.1% 和 19.0%）相对较小。年龄、性别、种族和 WHO 体能状况对

利妥昔单抗的药代动力学参数没有影响。该分析结果显示按照任一检验协变量调整利妥昔单抗剂量并未明显减低其药代动力学变异性。

203 例首次接受利妥昔单抗治疗的 NHL 患者，接受利妥昔单抗 375 mg/m² 每周静脉输注给药，连续 4 周。第 4 次输注后的平均 C_{max} 为 486 µg/mL（范围 77.5 至 996.6 µg/mL）。利妥昔单抗的峰谷血清水平与血液 CD-19 阳性 B 细胞计数和肿瘤负荷基线值负相关。和无缓解者相比，缓解患者的中位稳定状态血清水平相对较高。国际的工作分类法（IWF）的 B、C 和 D 亚型患者的血清水平高于 A 亚型者。

在完成末次治疗后 3-6 个月时，仍可在患者血清中检测到利妥昔单抗。

37 例 NHL 患者接受利妥昔单抗 375 mg/m² 每周静脉输注，共 8 周。平均 C_{max} 值随着利妥昔单抗连续输注而增加，平均 C_{max} 值从首次输注利妥昔单抗后的平均 243 µg/mL（范围：16 - 582 µg/mL）上升到第八周的 550µg/mL（范围：171-1177µg/mL）。

6 次 375 mg/m² 利妥昔单抗联合 6 个疗程 CHOP 方案化疗，利妥昔单抗药代动力学特征与利妥昔单抗单药相似。

类风湿性关节炎

按 2 周间隔 2 次静脉输注 1000mg 利妥昔单抗后，平均终末半衰期为 20.8 天（范围 8.58-35.9 天），平均系统清除率为 0.23L/day（范围 0.091-0.67L/day），平均稳态分布容积为 4.6 L（范围 1.7-7.51L）。根据相同数据进行的群体药代动力学分析表明系统清除率和半衰期相似，分别为 0.26 L/天和 20.4 天。群体药代动力学分析发现，体表面积和性别是解释药代动力学参数的个体间差异最重要的协变量。按体表面积调整后发现男性患者比女性患者有较大的分布容积且消除迅速。性别相关的药代动力学差异没有临床意义，不需要调整给药剂量。

在 4 项研究中，第 1 天和第 15 天静脉输注利妥昔单抗（500 mg 组或 1000 mg 组）后，评估利妥昔单抗的药代动力学。在这些有限剂量范围的研究中，利妥昔单抗的药代动力学参数随剂量变化成比例变化。首次输注后，血清利妥昔单抗的平均最大浓度（C_{max}）范围是 157 到 171 µg/mL（2x500 mg 剂量组）和 298 到 341µg/mL（2x1000mg 剂量组）。第 2 次输注后，平均最大浓度（C_{max}）范围是 183 到 198 µg/mL（2x500 mg 剂量组）和 355 到 404 µg/mL（2x1000mg 剂量组）。平均终末消除半衰期是 15 到 16.5 天（2x500mg 剂量组）和 17 到 21 天（2x1000mg 剂量组）。与第 1 次输注时相比，第 2 次输注时的平均最大浓度（C_{max}）升高了 16%到 19%。

在第 2 个治疗周期，2 次给予四个剂量的 500mg 和 1000mg 的利妥昔单抗后评价利妥昔单抗的药代动力学。首次输注后，血清利妥昔单抗的平均最大浓度(C_{max})范围是 170 到 175 μg/mL (2x500mg 剂量组) 和 317 到 370 μg/mL (2x1000mg 剂量组)。第 2 次输注后，平均最大浓度 (C_{max}) 是 207 μg/mL (2 x 500mg 剂量组) 和 377 到 386 μg/mL (2x1000mg 剂量组)。第 2 个周期的第 2 次输注后，平均终末消除半衰期是 19 天 (2 x 500 mg 剂量组) 和 21 到 22 天 (2 x 1000 mg 剂量组)。两个治疗周期中，利妥昔单抗的 PK 参数相似。

【贮藏】

瓶装制剂保存在 2-8℃。未稀释的瓶装制剂应避光保存。配制好的本品注射液在室温下保持稳定 12 小时。如配制好的溶液不能立即应用，在未受室温影响的条件下，在冰箱中（2-8℃）可保存 24 小时。由于本品不含有抗微生物防腐剂，因此配制溶液保持无菌非常重要。

超过药品包装盒上的有效期后不得再继续使用。

【包装】

玻璃瓶装

100 毫克/10 毫升：1 瓶/盒，2 瓶/盒

500 毫克/50 毫升：1 瓶/盒

【有效期】

30 个月

【执行标准】

JS20080031

【批准文号】

进口药品注册证号

100mg/10ml：S20080044

500mg/50ml：S20080045

分装批准文号

100mg/10ml : 国药准字 J20080054

500mg/50ml : 国药准字 J20080053

【生产企业】

公 司 名 称 : Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地 址: Schoenmattstrasse 2, CH-4153, Reinach, Switzerland

生 产 厂: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地 址: Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Switzerland

分 装 企 业 : 上海罗氏制药有限公司

地 址 : 上海市浦东新区龙东大道 1100 号

邮 政 编 码 : 201203

电 话 号 码 : 021-28922888(总机), 021-50801159

传 真 号 码 : 021-50801800

免费咨询电话: 800 820 8780 (周一至周五, 9:00-17:00)

美罗华®与 MabThera® 为瑞士巴塞尔豪夫迈一罗氏有限公司的注册商标