レジメンスケジュール

診療科	血液内科
適応	CD20陽性非ホジキンリンパ腫
レジメン	血内Rituximab単独療法(他レジメンとの併用可)

申請・改訂日	2019年6月
備考	

クール関連
併用OK、設定上1クール1日としている。 治療前HBV確認

使用した臨床データ
適正使用ガイド

全クール

投与順	抗がん剤	薬品名	投与量	投与方法	時間・速度	備考	day1	・・・	・・・	・・・	・・・	・・・	・・・	・・・	・・・	・・・	・・・	・・・	day7
①		クロルフェニラミン注	5mg	メイン	30分	リツキシマブ投与30分前に投与終了	○												終了
①		ヒドロコルチゾン注	100mg				○												
①		生理食塩液	50mL				○												
①		アセトアミノフェン	400mg	内服		リツキシマブ投与30分前													
②	○	リツキシマブ	375mg/m2	メイン	※※		○												
		生理食塩液	500mL※																
		※10倍希釈し希釈後1mg/mLとなるよう生理食塩液の量を調整すること。																	
		※※Infusion reactionに注意しながら、初回は30分毎に25mL→100mL→200mL/hr、2回目以降は30分ごとに100mL→200mL/hr投与速度を上げることが可能。最大400mL/hまで可。																	
③		生理食塩液	50mL		全開		○												

リツキサン：Infusion reaction、投与速度関連

リツキサンの投与について

❶ 初回投与時～初回投与終了後の注意

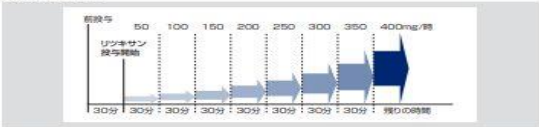
・本剤の投与に関連して発現する重篤な副作用等は初回投与時に高頻度に認められることから、初回の投与はできるかぎり入院で実施してください。
・患者の状態に応じて、注入開始速度を適宜減速することができます。

投与経路：必ず**点滴静脈内投与**としてください。
急速静注、静脈内大量投与及び皮下投与、筋肉内投与等、静脈以外の経路による投与はしないでください。

投与直前：点滴静注用バッグ中の溶液について、外観上の異常がないことを目視にて点検してください。

注入速度：初回投与時は、最初の30分は50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができます。
注入速度を守るために必ず輸液ポンプを使用してください。

初回投与の注入速度



■本剤の注入速度を守り、投与中から投与終了後1時間はバイタルサインのモニタリング、自覚症状の観察を十分に行ってください。

■本剤の注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので注入速度を守ってください。これらの症状は**注入速度を上げた直後に発現しやすい**ので、注入速度を上げた後は特に注意深く観察してください。

■**軽微から中等度**の症状が認められた場合、症状により**注入速度を緩めるか、投与の中断も考慮**してください。また、**重篤**な症状が認められた場合には、**直ちに投与を中止し、適切な処置**を行ってください。

■投与を再開する場合は、**症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度**で投与を開始してください。

→患者の状態によっては、**注入速度をさらに減じることも考慮**してください。

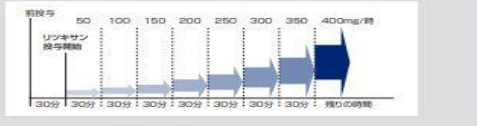
❷ 2回目以降の投与時の注意

・2回目以降の投与前にも臨床検査等を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。

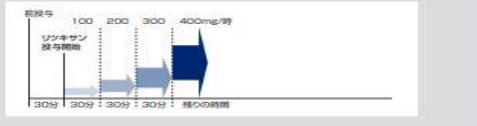
前投与：2回目以降の本剤投与時においても**各回**点滴静注開始30分前に前投与（Premedication）を行ってください。

注入速度：2回目以降の注入開始速度は**初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合**、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができます。
また、B細胞性非ホジキンリンパ腫では、**臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合**、90分間投与を実施することができます。その場合、最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で残りの薬剤（投与量の80%に相当）を投与します。

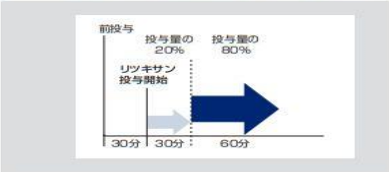
前回投与時に発現した副作用が軽微でなかった場合の注入速度



前回投与時に発現した副作用が軽微であった場合の注入速度



臨床的に重篤な心疾患がなく、前回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合の注入（90分間投与）【B細胞性非ホジキンリンパ腫のみ使用可】



※本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行ってください。

【参考情報：国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C28B-L7試験）での投与方法】
下記条件の患者に対し、第2サイクル以降は、本薬375mg/m²を全量として250mLに調製（希釈濃度は1～4mg/mL）し、最初の30分で投与量の20%（50mL）を投与し、その後60分で投与量の80%（200mL）を投与されました。
<患者条件>
①先行したサイクルにおいて、Grade 3又は4のinfusion reactionを認めないこと
②臨床的に重篤な心疾患を認めないこと
③末梢血リンパ球数が5,000/μL未満であること

→初回投与時と同様に本剤の注入速度を守り、バイタルサインのモニタリングや患者の観察を十分に行ってください。

→初回投与時に副作用が認められない症例においても、2回目以降に初めて副作用が発現することがありますので患者の観察を十分に行ってください。

❸ 再投与（再治療）について

・本剤の再投与時の有効性に関する情報は、本剤添付文書（17．臨床成績）の項に記載しましたので、十分にご参照の上、実施可否を慎重に検討してください。
・初回治療時と同様に、再投与時の初回投与はできるかぎり入院で実施してください。
・再投与時も初回治療時と同様の検査を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験[11]における再投与症例は16例でした。
また、B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした市販後の特別調査の結果、再投与時の副作用は、程度、頻度ともに初回治療（リツキサンによる初めての治療）時より高くなる傾向は認められませんでした。ただし、症例数が少ないことから新たな有害事象が発現する可能性は否定できません。

前投与：本剤の**各回**点滴静注開始30分前に前投与（Premedication）を行ってください。

注入速度：本剤の再投与時の初回投与においても重篤な副作用が発現するおそれがあることから、最初の30分は50mg/時の速度で開始してください。
2回目以降の注入開始速度は**初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合**、100mg/時まで上げて開始できます。
また、**臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合**、90分間投与を実施することができます。その場合、最初の30分で投与量の20%を投与します。

→再投与時にもinfusion reaction、腫瘍崩壊症候群等が発現するおそれがありますので、初回治療時と同様に本剤の注入速度を守り、バイタルサインのモニタリングや患者の観察を十分に行ってください。

→本剤が投与された患者では**異種抗体（ヒト抗キメラ抗体）を生じる**ことがあります。このような患者に再投与した場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがあります。

→再投与の可否を判断するための基準は確立されていません。

対処法

●予防法

Infusion reactionの予防として、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を必ず行ってください。また、本剤の投与に際し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮してください（「前投与（Premedication）について」（P14）参照）。

●軽微～中等度の場合

投与中に異常が認められた場合は、患者の状態を十分に観察し、必要に応じた治療を行ってください。場合により本剤の注入速度を緩めるか投与を中断することも考慮してください。
本剤の中断後に投与を再開する場合は、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始してください。
本剤の投与終了後に症状が発現した場合も、必要に応じた治療を行うとともに、症状が回復するまで慎重に経過観察を行ってください。

（主な対処法）解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等

●重篤な場合

投与中に異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、必要に応じた治療を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。投与を再開する場合は、症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で患者の状態を十分に観察しながら投与を再開してください。

（主な対処法）酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等

なお、重篤なinfusion reactionが認められた患者に対する再投与（再治療）の可否を判断するための基準は確立していないため、本剤投与によるリスク･ベネフィットを評価の上、このような患者に投与する際には、より注意深く患者の状態を観察してください。

リツキサン：副作用・対処法

対処法

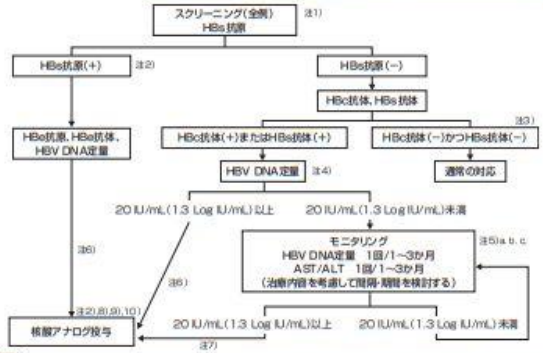
B型肝炎の発症又は増悪が認められた場合は、肝臓専門医に相談するなどの対応もご検討ください。

【参　考】

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

（日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第3.2版）」2020年7月、P78－80）

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b（2020年7月参照）



（補足）

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化により B急性肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法および、リウマチ性疾患、膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1）免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体および抗HBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性（HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性）例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2）HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3）初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体値が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4）既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5）a. リツキシマブ・オビヌツズマブ（±ステロイド）、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合 頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫 修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始 後および治療内容の変更 後（中止を含む）少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定（感度 0.005 IU/mL）で代用することを考慮する。

注6）免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始 する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防 投与中 であっても劇症肝炎による死亡 例が報告 されており、免疫抑制・化学療法 を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7）免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了 後に、HBV DNA量 が20 IU/mL（1.3 Log IU/mL）以上になった時点で直ちに核酸アナログ投 与を開始する（20 IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する）。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未 満陽性（低値陽性）の場合は、HBV DNAを追加測 定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ 投与を開 始する。免疫抑制・化学療 法中の 場合、免疫抑 制薬や免 疫抑制 作用のある抗腫瘍 薬は直ちに投 与を中止するのではなく、対応を肝臓 専門医と相談する。

注8）核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9）下記の①かつ②の条件を満たす場合には核酸アナログ投 与の終了が 可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投 与終了基準を 満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体 陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、（1）免疫抑制・化学療法終了 後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。（2）この継続 期間中にALT（GPT）が正常化していること（ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く）。（3）この継続期 間中にHBV DNAが持続陰 性化していること。（4）HBs抗原および抗HBコア関 連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10）核酸アナログ投与終了 後少なくとも12か月間 は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方 法は長期 アナログの使 用上の注意に基づく。経過観 察中にHBV DNA量が20 IU/mL（1.3 Log IU/mL）以上になった時点で直ちに投 与を再開する。

※ガイドラインは定期的に更新されますので、ご参考いただく際には最新ガイドラインをご確認ください。

対処法

点滴中に認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、尿のアルカリ化、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。投与を再開する場合は、症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度にて患者の状態を十分に把握しながら投与を再開してください。

なお、腫瘍崩壊症候群が認められた患者に対する再投与（再治療）の可否を判断するための基準については確立していないため、本剤投与によるリスク・ベネフィットを評価の上、このような患者に投与する際には、より注意深く患者の状態を観察してください。

対処法

重篤な皮膚粘膜症状が発現した場合には、本剤の投与を中止し、速やかに皮膚科専門医に相談するなど、適切な対応をお願いします。

対処法

治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、重篤な血球減少が認められた場合は、本剤の休薬や必要に応じた治療等の適切な処置を行ってください。特に、重篤な好中球減少が認められた場合においては、本剤を休薬するとともにG-CSFを投与するなどの必要に応じた治療を行ってください。

対処法

感染症の徴候が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
本剤を投与する際には、患者の状態に応じて適切な予防措置を考慮してください。

本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性があります。

対処法

意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

対処法

発熱、呼吸困難、低酸素血症、乾性咳嗽、胸部X線やCTでの異常陰影など間質性肺炎が疑われる症状や検査所見が認められた場合、直ちにステロイドパルス治療など適切な処置を行ってください。

9 その他

B細胞性非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験[11, 12, 13]、ならびに国内外での市販後の使用において、以下の症状が発現したとの報告があります。

消化管穿孔・閉塞

本剤の投与により消化管穿孔・閉塞を発現したとの報告があります。
初期症状である腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分行い、異常が認められた場合は直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し適切な処置を行ってください。

可逆性後白質脳症症候群（RPLS）等の脳神経症状

本剤の投与により可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）が発現したとの報告があります。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されています。
患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

腎障害

本剤の投与により尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇などが認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、腫瘍崩壊症候群による可能性を考慮してください（腫瘍崩壊症候群の詳細はP22参照）。

肝機能障害、黄疸

本剤の投与により、肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸を発現した症例が報告されています。AST、ALT、Al-P、総ビリルビン等の上昇や黄疸が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

心障害

本剤の投与により不整脈、狭心症、心筋梗塞、洞結節機能不全等の心機能障害があらわれた場合は直ちに投与を中止して適切な処置を行ってください。

血圧下降

本剤の投与により一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止して適切な処置を行ってください。

相互作用（併用注意）

2020年12月改訂（第3版）添付文書に基づく

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 ［11.1.13 参照］	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

※ワクチン接種につきましては、「患者ならびにご家族に対する説明」（P11）もあわせてご参照ください。