

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本リンパ網内系会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>位 (全 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>リツキシマブ (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>リツキサン注 10mg/mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>全薬工業株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>なし。</p>

	<p>用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）</p>	<p>本剤の投与速度*1 及び希釈濃度*2 に関する開発要望。 *1 用法・用量に関連する使用上の注意に係る要望 *2 用法・用量（承認事項）変更に係る要望</p> <p>本開発要望の目的は、リツキシマブの 90 分間急速投与（rapid infusion）に関するものである。90 分間急速投与を実施するうえで、欧米では、点滴液中のリツキシマブ濃度を 1～4 mg/mL で調整可能となっていることから、リツキシマブの 1 回投与あたりの点滴液量を、生理食塩液ボトルの規格である 250mL 又は 500mL に調製することが可能である。これに対し、現在の日本の承認用法・用量である投与時の希釈濃度：10 倍希釈（1mg/mL）では、250mL 又は 500mL といった一定量に調整することが困難であり、さらに 1 回あたりに要する希釈調整後の点滴液量が多くなり、患者への負荷が大きいことから、欧米同様により濃い希釈液を調製し投与する必要がある。希釈倍率（希釈濃度）を変更するため、用法・用量の製造販売承認事項一部変更承認申請が必要である。</p> <p>用法・用量 2. 本剤は用時生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて <u>1～4mg/mL</u> に希釈調製し使用する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回（第 1 回目）投与：50 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・ 2 回目以降の投与：100 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分ごとに 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 <p><u>未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL 及びびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL (DLBCL) 患者に対する投与</u></p> <p><u>リツキシマブ併用化学療法の第 1 サイクル時でグレード 3 又はグレード 4 の infusion reaction の発現を認めない場合には、グルココルチコイドを含む化学療法の第 2 サイクルにおいて、90 分間急速点滴静注により投与できる。</u></p> <p><u>投与開始速度として、投与量の 20%を初期 30 分間で</u></p>
--	---------------------------------------	--

		<p>点滴静注し、その後 60 分間で残りの薬剤（投与量の 80%に相当）を点滴静注する。第 2 サイクルで 90 分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第 3 サイクル以降の残りの治療サイクルで（第 6 サイクル又は第 8 サイクルまで）、90 分間点滴静注を用いることができる。</p> <p>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第 2 サイクル開始前の末梢血リンパ球数が 5,000/mm³ 以上の患者については、90 分間点滴静注を用いるべきではない</p> <p><u>(下線部が要望内容)</u></p>
	<p>備 考 (該当する場合は チェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用 医薬品の該 当性（推定対 象患者数、推定 方法について も記載する。）</p>	<p>約 47,000 人 <推定方法> 非ホジキンリンパ腫患者の総数については、厚生労働省が公表している厚生労働統計一覧より、患者調査-平成 20 年患者調査- 閲覧-年次-2008 年 (Available from : http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268) (文献番号 1) における「表番号 100 総患者数、傷病基本分類別」の「C859 非ホジキン〈non-Hodgkin〉リンパ腫，型不明」は 47,000 人*である。</p> <p>*平成 23 年患者調査の数値は、宮城県の石巻医療圏、気仙沼医療圏及び福島県を除いた数値であることから平成 20 年患者調査のデータを使用。</p>	
<p>国内の承認 内容（適応外 薬のみ）</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能又は効果</p> <ol style="list-style-type: none"> CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ※CD : cluster of differentiation 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与 <p>用法及び用量</p> <ol style="list-style-type: none"> <CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合> 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として 1 回量 375mg/m² を 1 	

	<p>週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。</p> <p><免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合></p> <p>通常、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。</p> <p><ヴェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に用いる場合></p> <p>通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。</p> <p><インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与に用いる場合></p> <p>通常成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として250mg/m²を1回、点滴静注する。</p> <p>2.本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。</p> <p>(用法及び用量に関連する使用上の注意)</p> <p>1.本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction(発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。</p> <p>2.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分ごとに50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができる。また、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分ごとに100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。</p> <p>3.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本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、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する。</p> <p>4.本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること(【臨床成績】の項参照)。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p>

該当性

(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

非ホジキンリンパ腫はリンパ増殖性の悪性腫瘍で、多様な病型の集団であり、それぞれ異なる特徴を示し、治療方針及び治療に対する効果も異なる(文献番号 2)。

WHO 分類(文献番号 3)において、B 細胞性の非ホジキンリンパ腫は成熟 B 細胞腫瘍に分類され、病理組織型によりいくつかのタイプに細分類されるほか、臨床的経過から低、中、抗悪性度に分類が可能である。

無治療で観察した場合の予後により、年単位で疾患が進行する病型を低悪性度、月単位で進行する病型を中等度(中悪性度)、週単位で進行する病型を高悪性度と分類している(文献番号 4)ほか、生存期間により、5 年以上の生存が期待できる疾患を **indolent**、5 年以下の生存しか期待できない疾患を **aggressive** と分類されている(文献番号 5)。

ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は、日本における非ホジキンリンパ腫の 7～15%を占め(文献番号 6, 7)、欧米では 20%程度で低悪性度非ホジキンリンパ腫の 70%を占める(文献番号 5, 8, 9)。多くは無症状の臨床経過を辿り、患者の多くは初診時にⅢ期～Ⅳ期の臨床病期にある(文献番号 10, 11)。初診時の病状によっては無治療で経過観察する場合もあるが、いずれ治療が必要となる。化学療法や免疫化学療法による初回治療に対しては多くの患者が奏効し、一時的な症状の改善を認めるものの治癒は期待し難く(文献番号 12, 13)、再発・再燃を繰り返しているうちに奏効率は低下し、奏効期間が短くなる。初回再発後の生存期間中央値は 4 年～5 年といわれている(文献番号 14-17)。また、低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の多くは、再発・再燃を繰り返しているうちに、予後不良である中等度、又は高悪性度型への病理組織学的転換が生じ、死に至る可能性が高い(文献番号 18,19)。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、中等度(中悪性度)の特徴を示し、非ホジキンリンパ腫の 30%を占める(文献番号 5, 6)。進行期の場合、ドキシソルビシンを含む化学療法とリツキシマブとの併用療法により 50%の患者は治癒するといわれている(文献番号 20-22)、多くの場合 2 年以内に再発し、**indolent** と **aggressive** の病理組織型が混在する場合には、再発のリスクが高いことが報告されている(文献番号 23)。また、**aggressive** の非ホジキンリンパ腫患者に対する国際予後インデックスにより(文献番号 24)、リスク因子が多い患者では、5 年無再発期間及び全生存期間が 50%未満となるといわれている。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

	<p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>米国では、リツキシマブの B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療に対する 90 分急速投与 (rapid infusion) が承認されており、またカナダ及び英国において 90 分急速投与が日常的に使用されている報告がある。海外からの報告では、90 分急速投与における安全性上の懸念は示されておらず、海外と日本の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療を考慮した場合、日本国内においても 90 分急速投与は有用であると考えられる。</p> <p>B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療において、既承認の標準的投与速度によるリツキシマブ投与では、約 3 時間を要し、患者の拘束時間及び身体的及び精神的負担を考慮した場合、安全性への懸念がなく短時間に治療が完了できることは、有用である。</p> <p>また、現在では多くの医療機関で外来化学療法センター等が整備され、B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療においても、リツキシマブの発売以降外来での治療が実施可能となり、外来で多くの治療が行われているが、患者が集中することにより、治療に必要なベッドの確保が難しくなる状況が多々発生している。リツキシマブのような生物学的製剤の投与には数時間を要することから、リツキシマブの投与を短時間に完了できることは、効率的に外来化学療法センター等のベッドを運用することが可能となり、医療関係者のみならず、適切な治療機会を提供するという観点から患者にも大きなメリットがある。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名) RITUXAN® (Genentech Inc.)
	効能・効果	1. 適応症と用法 1.1 非ホジキンリンパ腫 (NHL) リツキサン®注 (リツキシマブ) は、以下の患者の治療に使用される。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する単剤療法。 ・ 未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対して、初回化学療法との併用による治療、及び、リツキサン併用化学療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対する単剤維持投与。 ・ 非進行期 (含 安定状態) の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する初回 CVP 療法後の単剤療法。 ・ 未治療のびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL に対する、CHOP 又はアントラサイクリンを含む化学療法との併用療法。 1.2 慢性リンパ性白血病 (CLL) リツキサン®注 (リツキシマブ) とフルダラビン及びシクロホスファミド (FC) の併用による、未治療及び既治療の CD20 陽性 CLL に対する治療。 1.3 関節リウマチ (RA) リツキサン®注 (リツキシマブ) とメトトレキサートの併用による、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤の効果が不十分な中等度～重症の活動性関節リウマチを有する成人患者の治療。 1.4 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) リツキサン注® (リツキシマブ) とグルココルチコイドの併用による、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェゲナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患している成人患者の治療。
	用法・用量	2 投与量と投与方法 2.1 投与方法 静脈内へ、push や bolus での投与はしない

			<p>こと。</p> <p>各回の投与前にプレメディケーションを実施すること [Dosage and Administration (2.7) 参照]。投薬は静脈内への輸注のみとすること [Dosage and Administration (2.7) (2.6) 参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回投与: 50 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 ・ 2 回目以降の投与: 100 mg/hr で点滴静注を開始する。投与に関連した毒性が発現しない場合は、30 分ごとに 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。 <p><u>未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL 及びびまん性大細胞型 B 細胞性、CD20 陽性 NHL (DLBCL) 患者に対する投与</u></p> <p><u>第 1 サイクルでグレード 3 又はグレード 4 の infusion reaction を認めない場合には、グルココルチコイドを含む化学療法の第 2 サイクルにおいて、90 分間点滴静注により投与できる。</u></p> <p><u>投与開始速度として、投与量の 20% を初期 30 分間で点滴静注し、その後 60 分間で残りの薬剤（投与量の 80% に相当）を点滴静注する。第 2 サイクルで 90 分間点滴静注の忍容性が確認された場合には、第 3 サイクル以降の残りの治療サイクルで（第 6 サイクル又は第 8 サイクルまで）、90 分間点滴静注を用いることができる。</u></p> <p><u>治療にあたり注意が必要な循環器系の疾患を有する患者、又は第 2 サイクル開始前の末梢血リンパ球数が 5,000/mm³ 以上の患者については、90 分間点滴静注を用いるべきではない [Clinical Studies (14.4) 参照]。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction が出現した場合、投与を中止するか注入速度を減速する [Boxed Warning, Warnings and Precautions(5.1) 参照]。症状が改善したら、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を続ける。 <p>2.2 非ホジキンリンパ腫 (NHL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量は 375mg/m² で、以下のスケジ</p>
--	--	--	--

			<p>ジュールにより静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 1 週間に 1 回投与を、4 回又は 8 回繰り返す。 ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する再投与 1 週間に 1 回投与を、4 回繰り返す。 ・未治療のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクル1日目に投与し、最大 8 回繰り返す。リツキササン併用化学療法に完全奏効又は部分奏効した患者に対しては、その 8 週後よりリツキササン単剤による維持投与を開始し、8 週ごとに 12 回繰り返す。 ・初回 CVP 療法後の非進行期の低悪性度、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 6～8 サイクルの CVP 療法 完了後、6 カ月ごとに週 1 回 4 週間投与する。最大投与回数は 16 回とする。 ・びまん性大細胞型、CD20 陽性、B 細胞性 NHL に対する投与 化学療法の各サイクル 1 日目に投与し、最大 8 回投与とする。 <p>2.3 慢性リンパ性白血病 (CLL) への推奨投与量</p> <p>推奨投与量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・FC 化学療法開始前日に 375 mg/m^2 を投与し、その後の 2-6 サイクルは各サイクルの初日 (day 1) に 500 mg/m^2 を投与する(28 日ごと)。 <p>2.4 Zevalin[®]療法に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Indium-111-(In-111-) Zevalin 及び Yttrium-90- (Y-90-) Zevalin を投与する 4 時間以内に 250 mg/m^2 を投与する。 ・リツキササンと In-111-Zevalin の投与は、リツキササンと Y-90-Zevalin の投与の 7～9 日前に行う。 ・Zevalin の治療レジメンに関しては Zevalin の処方情報全文を参照のこと。 <p>2.5 関節リウマチ (RA) に使用する場合の推奨投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1000 mg を 2 週間の間隔を開けて 2 回静脈内投与する。
--	--	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> • Infusion reactions の発現頻度を減らし、重篤度を軽減するため、メチルプレドニゾン 100 mg 又は相当量のグルココルチコイドを、各投与の 30 分前に静注することが推奨される。 • 2 回投与後の再投与は、24 週ごと、又は臨床評価に基づいて投与可能だが、16 週間より早期に投与してはならない。 • リツキサンはメトトレキサートと併用して投与する。 <p>2.6 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) (ウェグナー肉芽腫症) 及び顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に使用する場合の推奨用量</p> <ul style="list-style-type: none"> • リツキサン 375 mg/m² を週 1 回、4 回投与する。 • 重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾン 1000 mg/日に相当するグルココルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾン 1 mg/kg/day を経口投与 (80 mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減) することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時又はリツキサン投与開始前 14 日以内にはじめ、リツキサン投与期間中及びリツキサン投与終了後も継続する。 • 4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない [Warnings and Precautions (5.14) 参照]。 <p>2.7 推奨される併用療法</p> <p>各投与前にアセトアミノフェンと抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを行うこと。90 分間点滴静注を用いる患者では、化学療法を構成するグルココルチコイドを、本剤の点滴静注前に投与する [Clinical Studies (14.4)参照]。</p> <p>RA 患者では、各投与 30 分前に、メチルプレドニゾン 100 mg の静注又は相当量のグルココルチコイドの投与が推奨される。</p> <p>WG 及び MPA 患者では、グルココルチコイドをリツキサンに併用して投与する [Dosage And Administration (2.6) 参照]</p> <p>CLL 患者では、投与中及び投与終了後 12 カ月間、適宜、ニューモシスティス肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルスに対する予防的処置が推奨される。</p> <p>PCP に対する予防的処置は、WG 及び MPA 患者にも、リツキサン投与中及びリツキサン最終投与後 6 カ月間以上継続することが推</p>
--	--	--	---

		<p>奨される。</p> <p>2.8 投与に際しての準備</p> <p>適切な無菌操作を採用すること。注射用剤は、投与に先立って、異物や変色を目視で検査する必要がある。異物混入や変色を認めたら使用しないこと。必要量のリツキサンを採取して輸注バッグ中の最終濃度が 1~4 mg/mL となるよう 0.9%生理食塩液 USP 又は 5%ブドウ糖液 USP で希釈して用いること。穏やかにバッグを反転し混和する。他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。バイアルに残った溶液は破棄する。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
	効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>マブセラは、成人患者において、以下の適応症に使用される。</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>化学療法との併用で、未治療の臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>寛解導入療法に効果を示したろ胞性リンパ腫患者に対する維持療法。</p> <p>マブセラ単剤投与として、化学療法抵抗性若しくは化学療法後に 2 回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV のろ胞性リンパ腫患者に対する治療。</p> <p>CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）との併用療法において、CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する治療。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>マブセラと化学療法との併用で、未治療及び再発／治療抵抗性の慢性リンパ性白血病患者に対する治療。過去にマブセラを含むモノクローナル抗体による治療歴がある患者、若しくはマブセラと化学療法の併用療法に抵抗性を示した患者に関する有効性と安全性については、データが限られている。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートの併用で、1 剤以上の TNF 拮抗剤を含む抗リウマチ薬 (DMARDs) で効果不十分若しくは忍容性がない重症の活動性関節リウマチを有する成</p>

		<p>人患者に対する治療。 マブセラとメトトレキサートの併用療法により、関節破壊の進行を遅らせる効果があることが X 線診断により示され、また、身体機能改善効果も示されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入治療。</p>	
	用法・用量		<p>4.2 薬量学及び投与方法</p> <p>マブセラは、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで、緊急時に最大限の蘇生処置が実施可能な医療施設において投与を行う。</p> <p>薬量学</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブセラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤には標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>ろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>併用療法</p> <p>化学療法との併用により、未治療又は再発／治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象に寛解導入療法を行う場合のマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）/サイクルで、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは各治療サイクルの 1 日目に、必要に応じて、化学療法に用いられるグルココルチコイドの静脈内投与後に投与する。</p> <p>維持療法</p> <p>未治療ろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した未治療のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375 mg/m²（体表面積）を 2 ヶ月ごとに（寛解導入療法のマブセラ最終投与から 2 ヶ月後に開始）、疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大 2 年間継続する。</p> <p>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</p> <p>寛解導入療法に効果を示した再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫患者を対象とした維持療法でのマブセラの推奨投与量：375</p>

			<p>mg/m² (体表面積) を3ヵ月ごとに (寛解導入療法のマブセラ最終投与から3ヵ月後に開始) 疾患の増悪を認めるまで、若しくは最大2年間継続する。</p> <p>単剤療法</p> <p>再発又は治療抵抗性ろ胞性リンパ腫</p> <p>化学療法抵抗性又は化学療法後に2回以上の再発を認めた臨床病期 III-IV の成人ろ胞性リンパ腫患者を対象とした寛解導入療法でのマブセラ単剤投与の推奨投与量: 375 mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週1回、4週間行う。</p> <p>再発又は治療抵抗性のろ胞性リンパ腫に対する先行治療で、マブセラ単剤で効果を示した患者にマブセラの再投与を行う場合のマブセラ単剤投与の推奨投与量: 375 mg/m² (体表面積) の静脈内投与を、週1回、4週間行う。(5.1 参照)</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラは CHOP 化学療法と併用する。マブセラの推奨投与量は体表面積あたり 375 mg/m² (体表面積) であり、化学療法による各治療サイクルの day1 において、CHOP を構成するグルココルチコイドの静脈内投与後に投与を行い、これを8サイクル繰り返す。びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした治療において、CHOP 以外の化学療法を併用した場合の、マブセラの安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーション及び尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が 25×10⁹/L を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/若しくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるため、マブセラ投与直前にプレドニゾン/プレドニゾロン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>未治療及び再発又は治療抵抗性 CLL 患者に対して、化学療法併用におけるマブセラの推奨投与量は、第1サイクルでは day 0 に 375 mg/m² (体表面積)、第2サイクル以降は day1 に 500 mg/m² (体表面積) で、合計6サイクル行う。化学療法はマブセラ投与後に施行する。</p> <p>関節リウマチ</p>
--	--	--	--

			<p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す (Annex IIIA-Labeling)。</p> <p>Infusion related reaction の発現率を減らし、重篤度を軽減するために、マブセラ投与の30分前までにメチルプレドニゾン 100 mg の静脈内投与を完了する。鎮痛剤/解熱剤 (パラセタモール等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) によるプレメディケーションを、マブセラ投与前に行う (section 4.4 参照)。</p> <p>マブセラ治療コースは、1000 mg の静脈内投与 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>2 回投与後に治療を施行する場合は、前回の投与を起点として 24 週間後に判断する。疾患活動性の残存を認めた場合に再投与を行い、それ以外の場合には疾患活動性が再燃するまで再投与を行わない。</p> <p>これまで得られているデータから、マブセラによる臨床的効果は、通常最初の投与から 16-24 週の間に見ることが示されている。この期間内に治療効果が認められなかった患者については、継続治療の実施を慎重に検討する。</p> <p>各コースの初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr とし、その後、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p>各コースの 2 回目投与</p> <p>2 回目以降の投与では、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎</p> <p>マブセラの治療を受けた患者には各投与時に患者カードを渡す (Annex IIIA-Labeling)。鎮痛剤/解熱剤 (パラセタモール等) 及び抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン等) によるプレメディケーションを、マブセラ投与前に行う (4.4 参照)。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎に対する寛解導入治療におけるマブセ</p>
--	--	--	--

			<p>ラの推奨投与量は、375 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を、週1回、4週間行う。</p> <p>マブセラの初回投与前に、メチルプレドニゾン 1000mg/日を1～3日間静脈内投与することを推奨する（マブセラの初回投与当日にメチルプレドニゾンの最終投与を行う）。</p> <p>その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/日を投与すること（80mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する）。</p> <p>初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/時として30分間投与し、その後、30分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p>2回目以降の投与（2回目投与から4回目投与）</p> <p>2回目以降の投与では、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後30分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PCP）に対する予防処置が、必要に応じて、多発血管炎性肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>小児科集団</p> <p>小児に対するマブセラの有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>高齢者</p> <p>高齢者患者では投与量の調節は必要とされない。</p> <p>投与方法</p> <p>例えばアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンといった解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬から構成される前投薬を、各々のマブセラ投与前に必ず行うこと。</p> <p>関節リウマチでは、infusion reaction の発現率と重篤度を軽減させるために、グルココルチコイドを用いた前投薬も必ず行うこと。</p>
--	--	--	--

		<p>NHL 及び CLL の治療にステロイド剤を含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドを用いた前投薬による処置を考慮する。</p> <p>初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度は 50mg/時であり、投与を開始してから 30 分後から 30 分ごとに 50mg/時ずつ、最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与</p> <p>2 回目以降は 100mg/時でマブセラの投与を開始でき、30 分ごとに 100mg/時ずつ最大 400mg/時まで注入速度を上げることができる。</p> <p>準備されたマブセラを、専用ラインを通じて静脈内注射すること。ボラス投与はしないこと。</p> <p>患者のサイトカイン放出症候群の発現を綿密に監視すること（4.4 項参照）。重篤な反応、特に重篤な呼吸困難、気管支痙攣及び低酸素状態の徴候が生じた患者は、直ちに投与を中断すること。NHL 患者に関しては、適切な臨床検査を含めて腫瘍崩壊症候群の徴候を評価し、胸部 X 線を用いて肺浸潤の評価を行うこと。全ての患者に対し、全ての症状が完全に消散し、臨床検査値及び胸部 X 線所見が正常値に回復するまで投与を再開してはならない。その際、中断前の 1/2 以下の開始速度で投与を再開できる。同様の重篤な副作用が再び発現した場合、投与中止の判断を症例ごとに厳密に検討すること。</p> <p>軽度及び中程度の infusion reaction（4.8 項）は通常、注入速度の減速により改善する。症状の改善により、注入速度を上げてよい。</p>
	備考	承認なし。
独国	販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。

		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
		備考	承認なし。
仏国		販売名（企業名）	MabThera 100 mg concentrate for solution for infusion (Roche Registration Limited)
		効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
		用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様。
		備考	承認なし。
加国		販売名（企業名）	RITUXAN® (Hoffmann-La Roche Ltd.)
		効能・効果	<p>適応症と臨床使用</p> <p>非ホジキンリンパ腫 (NHL)</p> <p>リツキサン（リツキシマブ）は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発又は治療抵抗性、低悪性度又はろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療。 ・CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (DLBCL) に対する、CHOP 療法（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性、CD20 陽性、B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する、CVP 療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）との併用療法。 ・CHOP 又は CHOP とリツキシマブ併用療法による寛解導入療法で効果が得られたろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する維持療法。 ・未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者において、CHOP 療法とリツキシマブとの併用療法又は CVP とリツキシマブとの併用療法による寛解導入療法で効果が得られた患者に対するリツキシマブ単剤による維持療法。 <p>慢性リンパ性白血病 (CLL)</p> <p>リツキサン（リツキシマブ）は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未治療又は既治療の B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) で Binet 分類 B 又は C の患者に対するフルダラビン及びシクロホスファミドとの併用療法。 <p>CLL に対するリツキサンの使用は、無増悪</p>

			<p>生存期間の改善を根拠として行われている。全生存期間に関する有用性は、未治療又は既治療 CLL 患者において認められていない。R-FC 療法（リツキシマブ、フルダラビン及びシクロホスファミド）による治療歴がある患者に対する R-FC 療法の治療効果は検討されていない（詳細は、CLINICAL TRIALS 参照）。</p> <p>高齢者 (65 歳以上)： CLL において、探索的なサブグループ解析により、高齢者への使用が、有効性及び安全性の差に関連していることが示されている。詳細は、CLINICAL TRIALS 及び ADVERSE REACTIONS を参照。</p> <p>関節リウマチ (RA)</p> <p>成人患者に対するリツキサンの併用療法は以下の治療に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度～重症の活動性関節リウマチを有し、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤による治療で効果が不十分若しくは忍容性が認められない成人患者における疾患の徴候及び症状の緩和。 <p>リツキサンの併用療法で、関節破壊の進行を遅らせる効果が X 線診断により示されている。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)</p> <p>リツキサンの併用による、重症の活動性多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に罹患している成人患者に対する寛解導入治療。</p> <p>血管炎に関する最新の治療ガイドラインを参照すること。</p>
		用法・用量	<p>投与量及び投与方法</p> <p>リツキサンの投与は、緊急時に蘇生処置が実施できる環境下において (Serious Warnings and Precautions 参照)、重篤な infusion-related reactions への対処の経験がある又は対処可能な医師の厳密な管理のもとで行う。</p> <p>リツキサンの投与は、専用ラインにより静脈内投与する。静脈内へ、push や bolus での投与はしないこと (Administration 参照)。</p> <p>リツキサンの投与により、過敏症状や重篤な infusion-related reaction が発現する可能性がある (WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照)。リツキサン投与中に一時的な血圧低下</p>

			<p>が認められる場合があることから、リツキサン投与 12 時間前から投与終了まで、降圧剤の投与中止を考慮すべきである。</p> <p>臨床的に重篤な不整脈を発現する患者においては、リツキサン投与中及び投与後に心機能のモニタリングを実施する。狭心症や不整脈などの心疾患を有する患者に対して、リツキサン投与中及び投与後にモニタリングを行う。</p> <p>リツキサンの調製</p> <p>適切な無菌操作を行うこと。リツキサンは、保存剤又は静菌剤を含まない。適量のリツキサンを採取し、最終濃度が 1~4 mg/mL となるよう、輸注バッグ内で、0.9%生理食塩液 USP 又は 5%ブドウ糖液 USP で希釈する。泡立ちを避けるため、穏やかにバッグを反転させ混合する。バイアルに残った溶液は破棄する。注射用剤は、投与前に異物や変色について目視確認する。</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>投与量</p> <p>低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫： プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。 (WARNING AND PRECAUTIONS/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/ Infusion-Related Events を参照)</p> <p>初回治療</p> <p>リツキサンの単剤投与における推奨投与量は 375 mg/m² とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す (day 1、8、15 及び 22)。</p> <p>CVP 療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は 375 mg/m² とし、8 サイクル繰り返す (1 サイクルは 21 日ごと)。化学療法の day 1 において、CVP 療法のコルチコステロイド静脈内投与後に、リツキサンを静脈内投与する。</p> <p>維持療法</p> <p>未治療、進行期、高腫瘍量のろ胞性リンパ腫において、寛解導入療法で完全奏効又は部分奏効した患者に対するリツキサン維持療法の推奨投与量は 375 mg/m² とする。リツキ</p>
--	--	--	---

			<p>サン維持療法は、化学療法と併用されるリツキサンの投与完了から 8 週後に開始する。リツキサン単剤を 8 週間ごとに最大 12 回（2 年間）投与する。</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた再発又は治療抵抗性の患者に対するリツキサンの推奨投与量は、375 mg/m^2 を 3 ヶ月ごとに投与し、疾患の増悪を認めるまで又は最大 2 年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫:</p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。 （ WARNING AND PRECAUTIONS/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/ Infusion-Related Events を参照）</p> <p>リツキサンは CHOP 療法と併用する。リツキサンの推奨投与量は 375 mg/m^2 とし、化学療法の day 1 において、CHOP 療法のグルココルチコイドの静脈内投与後に、リツキサンを投与する。リツキサン投与後に、CHOP 療法の他の薬剤（シクロホスファミド、ドキシルビシン及びビンクリスチン）を投与する。</p> <p>慢性リンパ性白血病:</p> <p>プレメディケーション</p> <p>解熱/鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>ステロイド剤を含む化学療法とリツキサンを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。 （ WARNING AND PRECAUTIONS/ NON-HODGKIN'S LYMPHOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/ Infusion-Related Events を参照）</p> <p>未治療及び既治療患者に対する化学療法との併用におけるリツキサンの推奨投与量は、第 1 サイクルでは 375 mg/m^2（体表面積）を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2（体表面積）を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。リツキサン投与後に、化学療法を開始する。</p>
--	--	--	---

			<p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤（アロプリノール等）の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9 / L$ を超える場合は、急性の infusion reactions 及び／もしくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし重篤度を軽減させるために、リツキサンの投与直前にメチルプレドニゾロンの静脈内投与を推奨する。ML17102 試験において、リツキサン投与前にメチルプレドニゾロン 80 mg 相当量（100mg プレドニゾン静注）を投与した。ML17102 試験において、R-FC 群の 74% の症例でコルチコステロイドが 1 回以上投与され、27% の症例では 2 回以上投与が行われた。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>リツキサン投与量の減量は推奨しないが、ML17102 試験の 47% の CLL 症例において、投与延期及び／又は減速が必要であり、17% の症例では初回投与を 2 日に分割した。リツキサンを CHOP 療法と併用する場合、化学療法剤については標準的な減量法が適用可能である。リツキサンを維持療法で投与する場合、標準的方法に則り、重篤な有害事象が発現した症例の治療を延期する。</p> <p>Zevalin®(イブリツモマブ チウキセタン)療法に使用する場合</p> <p>リツキサンは、ゼヴァリン治療レジメンに必要な薬剤であり、リツキサンを 2 回投与する。リツキサンの初回投与は 250 mg/m^2 の単回投与であり、2 回目投与の 7~9 日前に投与する。第 2 回目投与はリツキサン 250 mg/m^2 とし、^{90}Y-イブリツモマブ チウキセタンの投与前 4 時間以内に投与する。ゼヴァリンの処方情報全文について、ゼヴァリンの製品モノグラフを参照すること。</p> <p>投与方法</p> <p>静脈内へ push や bolus での投与はしないこと。</p> <p>リツキサンを、ステロイドを含む化学療法と併用しない場合は、糖質コルチコイドによるプレメディケーションを考慮すること。プレメディケーションが infusion-related events を減弱する可能性がある。ML17102 試験において、ほとんどの CLL 症例に対し、各サイクル投与前にメチルプレドニゾロン 80mg 相当量（100mg プレドニゾン静注）を投与した。</p> <p>初回投与: リツキサン希釈溶液は、50 mg/hr</p>
--	--	--	--

			<p>で静脈内投与を開始する。リツキサンは、他の薬剤で希釈したり、他の薬剤と混ぜたりしないこと。過敏反応又は infusion-related events を認めない場合、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。過敏反応又は infusion-related events を発現した場合、注入速度を一時的に減速するか投与を中止する（WARNINGS AND PRECAUTIONS 参照）。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の注入速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与: 100 mg/hr で投与を開始でき、忍容性がある場合には、30 分ごとに 100 mg/hr ずつ最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>投与できなかった場合 投与できなかった場合や投与が延期される場合、それらの投与を省略すべきではなく、予め規定した治療サイクル数及び治療間隔を遵守するよう、専門医の判断により、後日投与すべきである。</p> <p>関節リウマチ プレメディケーション 解熱/鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）を用いたプレメディケーションは、リツキサン投与前に必ず行う。</p> <p>Infusion-related reactions の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。リツキサン投与の 30 分前までにメチルプレドニゾロン 100mg 静注を完了する。(WARNING AND PRECAUTIONS/ RHEUMATOID ARTHRITIS/ Infusion-Related Events を参照)</p> <p>投与量 リツキサンによる治療コースは、1000 mg の点滴静注 2 回で構成する。リツキサンの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>RA 患者に対する再治療 再治療の必要性については、残存病変又は DAS28-ESR2.6 (treatment to remission) を超えるレベルの疾患活動性の悪化を基に、先行治療後 24 週間かけて評価を行う。</p> <p>先行治療の 16 週間以内にリツキサンによる再治療は行わない。</p> <p>投与方法 各コースの初回投与: 投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr として 30 分間投与し、その</p>
--	--	--	--

		<p>後 30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの 2 回目投与：2 回目投与の場合、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫（GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>GPA 又は MPA 治療におけるリツキサンの推奨投与量は、375 mg/m²（体表面積）とし、週 1 回の静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>重篤な血管炎症状に対する治療においては、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日に相当するグルココルチコイドを 1 日目から 3 日間静脈内投与し、引き続きプレドニゾロン 1 mg/kg/day を経口投与（80 mg/day を超えず、臨床的必要性により漸減）することが推奨される。このレジメンはリツキサン投与開始と同時に又はリツキサン投与開始前 14 日以内にはじめ、リツキサン投与期間中及びリツキサン投与終了後も継続する。</p> <p>4 週間投与後の再投与について、安全性と有効性は確立していない。（WARNING AND PRECAUTIONS and CLINICALSTUDIES を参照）</p> <p>投与方法</p> <p>初回投与：投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/hr として 30 分間投与し、その後 30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>2 回目以降の投与：2 回目以降の投与の場合、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げることができる。</p> <p>GPA 及び MPA 患者において、リツキサン投与中及びリツキサン投与後にニューモシスティス肺炎（PCP）に対する予防的処置の実施が推奨される。</p>
	備考	承認なし。
豪国	販売名（企業名）	MABTHERA®（Roche Products Pty Limited）
	効能・効果	<p>効能効果</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ® は、下記疾患を有する患者の治療に使用される</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD20 陽性、未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。 ・ CD20 陽性、再発又は治療抵抗性の低悪性

		<p>度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD20 陽性、びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する化学療法との併用療法。 <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>化学療法との併用による CD20 陽性の慢性リンパ性白血病患者の治療</p> <p>関節リウマチ</p> <p>マブセラとメトトレキサートとの併用で、少なくとも 1 剤以上の TNF 拮抗剤治療で効果不十分又は忍容性がない重症かつ活動性の関節リウマチを有する成人患者の治療</p> <p>マブセラは、メトトレキサートとの併用により、関節破壊の進行を遅らせることが X 線診断により確認されている。</p> <p>多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー）（GPA）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）</p> <p>マブセラとグルココルチコイドとの併用で、重篤な活動性の多発血管炎性肉芽腫症（GPA、ウェゲナー肉芽腫症）及び顕微鏡的多発血管炎（MPA）の成人患者に対する寛解導入治療。マブセラによる再治療の有効性及び安全性は確立していない。</p>	
	用法・用量		<p>投与量及び投与方法</p> <p>マブセラは、外来投与が可能である。マブセラは、緊急時に最大限の蘇生処置が直ちに実施できる環境下において、十分な経験を持つ医師の厳密な管理のもとで投与する。</p> <p>投与量</p> <p>非ホジキンリンパ腫</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>再発又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>マブセラ単剤投与における推奨投与量は 375 mg/m² とし、週 1 回静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>CHOP 化学療法と併用する場合のマブセラの推奨投与量は、375 mg/m² とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する（6 サイ</p>

			<p>クル)。</p> <p>未治療、臨床病期 III/IV のろ胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は 375 mg/m^2 とし、化学療法の各サイクルの day 1 に投与する。寛解導入療法は、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>マブセラは化学療法の施行前に投与する。Infusion related reactions が発現した場合、化学療法開始までに回復しなければならない。</p> <p>維持療法</p> <p>寛解導入療法で効果が認められた患者に対してマブセラの維持療法を行うことができる。375 mg/m^2 (体表面積) を 3 ヶ月ごと投与し、疾患の増悪を認めるまで、もしくは最大 2 年間継続する。</p> <p>びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫</p> <p>CHOP 療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は 375 mg/m^2 とし、化学療法の各サイクルの day 1 に静脈内投与し、最大 8 サイクル繰り返す。</p> <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。ステロイドを含む化学療法とマブセラを併用しない場合は、グルココルチコイドによるプレメディケーションを考慮する。</p> <p>化学療法との併用におけるマブセラの推奨投与量は、第 1 サイクルでは 375 mg/m^2 を day1 に投与し、第 2 サイクル以降は 500 mg/m^2 を day1 に投与する。合計 6 サイクル繰り返す。マブセラ投与後に、化学療法を開始する。</p> <p>CLL 患者においては、腫瘍崩壊症候群のリスクを減らすため、治療開始 48 時間前に、十分なハイドレーションと尿酸生成阻害剤の投与による予防的処置の開始を推奨する。CLL 患者のリンパ球数が $25 \times 10^9 / \text{L}$ を超える場合は、急性の infusion reactions 及び/もしくはサイトカイン放出症候群の発現率を減らし、重篤度を軽減させるために、マブセラの投与直前にプレドニゾン/プレドニゾン 100 mg の静脈内投与を行う。</p> <p>治療中の投与量調整</p> <p>マブセラ投与量の減量は推奨しない。マブ</p>
--	--	--	--

			<p>セラを化学療法と併用して使用する場合、化学療法剤では標準的な減量法が適用可能である。</p> <p>初回投与：投与開始時の推奨注入速度は 50 mg/h とする。過敏症状や infusion-related events が発現しない場合、30 分ごとに 50 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで注入速度を上げる。過敏症状や infusion-related event が発現した場合、一時的に注入速度を減速するか投与を中止する（Precaution 参照）。症状が改善した後、減速又は中止前の 1/2 の投与速度で投与を継続できる。</p> <p>2 回目以降の投与：2 回目以降のマブセラ投与は、100 mg/h で開始することができ、その後、30 分ごとに 100 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで注入速度を上げることができる。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。IRRs (Infusion-related Reactions) の発生頻度を減らし、重篤度を軽減させるためグルココルチコイドによるプレメディケーションを行う。マブセラ投与の 30 分前までにメチルプレドニゾン 100mg 静注を完了する（PRECAUTIONS-Rheumatoid Arthritis 参照）。</p> <p>マブセラによる治療コースは、1000 mg の点滴静注 2 回で構成する。マブセラの推奨投与量は 1000 mg であり、2 週間間隔で 2 回目の点滴静注を行う。</p> <p>マブセラの治療では、患者に対して、忍容性が認められた投与量のメトトレキサートを併用する。最小有効量は確立していない。</p> <p>マブセラ治療期間中、糖質コルチコイド、サリチル酸、非ステロイド抗炎症剤、又は鎮痛剤による治療を継続する。</p> <p>疾患活動性は定期的に評価する。疾患の徴候及び症状により再治療を行うことができる。臨床試験では、初回治療の第 1 回目投与の 16 週間以内にマブセラによる再治療を実施した症例はない。治療間隔は多様であり、多くの患者は先行治療コースの 6~12 ヶ月後に再治療を受けていた。一部の患者では、頻繁な再治療が必要なかった。再治療の有効性及び安全性については、初回治療と同様であった。</p> <p>ヒト抗キメラ抗体 (HACA) は、マブセラ初回治療コース後に一部の患者で発現した。</p>
--	--	--	--

			<p>HACA の存在は、初回治療コース後の第 2 回目投与後に発現する infusion reactions 又はアレルギー反応の悪化に関連する可能性がある。更に、HACA を発現した 1 例について、再治療コース時に B 細胞減少が認められなかった。マブセラの再治療コースを開始する前に、マブセラ治療のベネフィットとリスクのバランスについて慎重に検討すること。再治療を行う場合は、16 週間より短い間隔で投与してはならないこと考慮する。</p> <p>各コースの初回投与: 投与開始時の注入速度を 50 mg/h として 30 分間投与し、その後 30 分ごとに 50 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで注入速度を上げることができる。</p> <p>各コースの 2 回目投与: 2 回目投与の場合 100 mg/h で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/h ずつ、最大 400 mg/h まで注入速度を上げることができる。</p> <p>多発性血管炎を伴う肉芽腫 (GPA、いわゆるウェゲナー肉芽腫症) 及び 顕微鏡的多発性血管炎 (MPA)</p> <p>パラセタモール等の鎮痛剤/解熱剤及びジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤によるプレメディケーションを、マブセラ投与の 30 分から 60 分前に行う。</p> <p>GPA 及び MPA 治療における推奨投与量は 375 mg/m² とし、週 1 回静脈内投与を 4 回繰り返す。</p> <p>重症の血管炎症状を治療するため、メチルプレドニゾン 1000mg/日の 1~3 日間静脈内投与とマブセラを併用することを推奨する。その後、マブセラ治療中及び治療後に、経口プレドニゾン 1mg/kg/日を投与する (80mg/日を超えないこと。臨床的必要性に応じ、可能な限り早期に漸減する)。</p> <p>初回投与</p> <p>投与開始時の推奨注入速度を 50 mg/時として 30 分間投与し、その後、30 分ごとに 50 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を上げる。</p> <p>2 回目以降の投与</p> <p>2 回目以降の投与では、100 mg/hr で投与を開始することができ、その後 30 分ごとに 100 mg/hr ずつ、最大 400 mg/hr まで注入速度を</p>
--	--	--	---

			<p>上げることができる。</p> <p>ニューモシスチス・イロベチ肺炎（PJP）に対する予防処置が、必要に応じて、GPA 及び MPA 患者に対するマブセラ治療中及び治療後に推奨される。</p> <p>特別な患者集団</p> <p>高齢者：高齢者（65 歳超）に対して、用量調節は不要である。</p>																																				
	備考		承認なし。																																				
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況</p> <p>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="405 875 507 920"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 875 1382 920">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 920 507 1442">米国</td> <td data-bbox="507 920 715 1016">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 920 1382 1016">—</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1016 507 1160"></td> <td data-bbox="507 1016 715 1160"> 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） </td> <td data-bbox="715 1016 1382 1160"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1160 507 1303"></td> <td data-bbox="507 1160 715 1303"> 用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所） </td> <td data-bbox="715 1160 1382 1303"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1303 507 1400"></td> <td data-bbox="507 1303 715 1400">ガイドラインの根拠論文</td> <td data-bbox="715 1303 1382 1400"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1400 507 1442"></td> <td data-bbox="507 1400 715 1442">備考</td> <td data-bbox="715 1400 1382 1442"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1442 507 1964">英国</td> <td data-bbox="507 1442 715 1538">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 1442 1382 1538">不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1538 507 1682"></td> <td data-bbox="507 1538 715 1682"> 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） </td> <td data-bbox="715 1538 1382 1682"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1682 507 1825"></td> <td data-bbox="507 1682 715 1825"> 用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所） </td> <td data-bbox="715 1682 1382 1825"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1825 507 1921"></td> <td data-bbox="507 1825 715 1921">ガイドラインの根拠論文</td> <td data-bbox="715 1825 1382 1921"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1921 507 1964"></td> <td data-bbox="507 1921 715 1964">備考</td> <td data-bbox="715 1921 1382 1964"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1964 507 2007">独国</td> <td data-bbox="507 1964 715 2007">ガイドライン</td> <td data-bbox="715 1964 1382 2007">不明</td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	ガイドライン名	—		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）			用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）			ガイドラインの根拠論文			備考		英国	ガイドライン名	不明		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）			用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）			ガイドラインの根拠論文			備考		独国	ガイドライン	不明	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）																																						
米国	ガイドライン名	—																																					
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）																																						
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）																																						
	ガイドラインの根拠論文																																						
	備考																																						
英国	ガイドライン名	不明																																					
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）																																						
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）																																						
	ガイドラインの根拠論文																																						
	備考																																						
独国	ガイドライン	不明																																					

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
豪州	ガイドライン名	不明	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		

	る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

- 1) 米国において、リツキシマブの 90 分間 rapid infusion 承認の根拠となった臨床第 III 相試験（RATE 試験）データについて、文献として発表されていないが、ClinicalTrials.gov に結果が掲載されている。
- 2) 2013 年 10 月に、PubMed.gov (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において、“rituximab”、“rapid infusion”をキーワードに文献を検索した結果、61 件の文献を得た。この中より、非ホジキンリンパ腫に対する治療において、rapid infusion が行われていると考えられた文献 11 件を選定し、review に該当すると考えられた 2 件を除く 9 件について本項に示した。また、合わせて“rituximab”、“infusion”及び“90 minutes”をキーワードに文献を検索した 6 件について、本開発要望に関連があり上記検索に含まれていない 1 件（文献番号 30）を得て本項に示した。

＜海外における臨床試験等＞

90 分投与による rapid infusion

- 1) 未治療びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に対するリツキシマブの代替投与速度の検討（米国、前方視的、オープンラベル、臨床第 III 相試験、RATE 試験、NCT00719472、
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00719472?term=NCT00719472&rank=1>）（文献番号 30）

未治療のびまん性大細胞型 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（DLBCL）及び未治療のろ胞性リンパ腫（FL）を対象に、リツキシマブ（375mg/m²）の 90 分間投与（faster infusion）の安全性、薬物動態及び薬力学を評価する、前方視的、多施設共同、オープンラベル、単一アームによる臨床第 III 相試験が実施された。

DLBCL に対しては R-CHOP 療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）を、FL に対しては R-CVP 療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン及びプレドニゾン）を、それぞれ 21 日ごとに 6～8 サイクル実施した。第 1 サイクルでは、標準的投与速度（50mg/時で開始、30 分ごとに 50mg/時ずつ上昇させ最大 400mg/時）により投与し、重篤及び/又は grade 3/4 の infusion related AE を認めない場合には、第 2 サイクル以降、心血管系に障害がある症例又は末梢血リンパ球数が 5,000/μL を超える症例以外に対して、90 分間で

リツキシマブを投与した。90分間投与は、最初の30分間で全量の20%を投与し、その後の60分間で全量の80%を投与した。なお、リツキシマブの投与30分前に鎮痛剤/解熱剤及び抗ヒスタミン剤による前投与（premedication）を行い、また、CHOP療法及びCVP療法のプレドニゾンはリツキシマブ投与前に投与した。

主要評価項目は、90分間投与を行った第2サイクルのday 1及びday 2におけるgrade 3又は4のinfusion-related reactions (IRR)を発現した症例の割合とした。

RATE試験に、451例が登録され、第1サイクルが425例に対して行われた。425例の平均年齢は62.7±13.4歳、男性234例、女性191例であった。

第1サイクルは425例に対して行われ372例で投与を完了し、第2サイクルでは372例に対して投与が行われ、304例で第2サイクルの観察が完了できた。第2サイクルを完了できなかった症例の内訳は、有害事象が12例、死亡が6例、疾患増悪が3例、追跡不能が3例、医師の判断による中止が13例、被験者による同意撤回が6例、その他の理由が25例であった。

RATE試験の主な結果を表1に示す。

表1 RATE試験結果概要

主要評価項目		結果
90分間投与を行った第2サイクルのday 1及びday 2で発現したgrade 3又は4のinfusion-related reactions (IRR)を発現した症例の割合		1.1% (95%CI 0.3～2.8) (n=363)
副次的評価項目		結果
第1サイクル中に全てのgrade又は重篤な有害事象を発現した症例の割合		91.8% (n=425)
第2サイクルから第6サイクル又は第8サイクル（治療終了まで）までに、全てのgrade又は重篤な有害事象を発現した症例の割合		98.6% (n=363)
投与中断を含むリツキシマブの投与時間 (n=363)	第1サイクル (n=362)	245分 (225～273分)
	第2サイクル (n=363)	91分 (90～98分)
	第3サイクル (n=344)	91分 (90～98分)
	第4サイクル (n=329)	91分 (90～96分)
	第5サイクル (n=312)	91分 (90～95分)
	第6サイクル (n=303)	91分 (90～96分)
	第7サイクル (n=59)	91分 (90～95分)
初回90分間投与（第2サイクル）後及び治療終了後（第6サイクル又は第8サイクル）の最大血中濃度（C _{max} ） ^{*1} (n=335)	第2サイクル (n=335)	228.0±63.7µg/mL
	第6サイクル (n=238)	275.0±71.5µg/mL
	第8サイクル (n=36)	299.0±90.6µg/mL
初回90分間投与（第2サイクル）後及び治療終了後（第6サイクル又は第8サイクル）にCD19陽性リ	第2サイクル (n=338)	50.5%
	第6サイクル (n=240)	68.3%

リンパ球が検出限界以下の患者割合 (n=338)	第 8 サイクル (n=32)	87.5%
-----------------------------	-----------------	-------

95% CI, 95%信頼区間.

*1 平均±標準偏差

なお、試験期間中の有害事象は 425 例中 421 例に認められ、重篤な有害事象は 25.18% (107 例/425 例) に認められた。

2) シンガポールがんセンターにおけるリツキシマブ rapid infusion の実行可能性と経済学的ベネフィットを評価する前方視的試験 (前方視的オープンラベル試験、シンガポール)

Chiang J, Chan A, Shih V, et al. A prospective study to evaluate the feasibility and economic benefits of rapid infusion rituximab at an Asian cancer center. Int J Hematol. 2010;91(5):826-830. (文献番号 26)

リツキシマブを 1 サイクル投与したリンパ腫患者において、grade 3 又は 4 の infusion reaction を認めなかった患者を被験対象とした。リツキシマブの 1 回投与量 (375 mg/m²) を点滴液量として 500mL となるように任意の希釈濃度で調整した。90 分間の rapid infusion は、1 回あたり投与量の 20%をはじめの 30 分で投与し、残りの 80%を 60 分で投与した。本試験に 79 例が登録され、269 回の投与が行われた。患者の年齢中央値は 56 歳、ECOG PS が 0 又は 1 の患者が 96%であり、リツキシマブ rapid infusion の平均投与回数は 3.4 サイクルであった。患者の 69 例 (87%)がリツキシマブと化学療法との併用療法を施行した。標準的な pre-medication としてジフェンヒドラミン 25mg と経口パラセタモール 1g を投与し、副腎皮質ホルモン剤が含まれる化学療法との併用の場合には、リツキシマブ投与後に副腎皮質ホルモン剤を投与した。

リツキシマブの rapid infusion の忍容性は良好であり、grade3 又は 4 の輸注関連有害事象は認めなかった。R-CHOP 療法を施行した 63 歳の 1 例において、rapid infusion 中に grade 1 の輸注関連反応 (悪寒) が認められ、rapid infusion を中断した。当該症例に対しては、標準的投与速度により投与を再開し、全量を投与したが、その後 rapid infusion は行わなかった。また、3 例 (R-CHOP 2 例、R-CVP 1 例)において rapid infusion 後に悪心及び嘔吐が認められ、そのうち 2 例では、rapid infusion 終了直後に嘔吐を認めた。また 3 例中 2 例では、当該事象発現以前に R-CHOP による重症の悪心・嘔吐又は不安による悪心・嘔吐の既往があった。患者当たりの infusion にかかる時間短縮は、治療期間の全体を通して平均 10.2 時間であった。

3) リツキシマブの rapid infusion の安全性及び実行可能性の評価 (前方視的観察試験、豪州)

Lang D, Prouse J, Barry F, et al. Evaluation of the safety and feasibility of rapid

rituximab infusion. Asia Pac J Clin Oncol. 2012;8(1):71-75. (文献番号 27)

リツキシマブ rapid infusion の輸注関連副作用及び毒性を検討し、安全性を評価するため、前方視的観察試験を実施した。

初回リツキシマブ投与は、標準的投与速度により投与し、grade 3 又は 4 の毒性が認めなかった患者を登録した。その後の投与は、1 回あたり投与量の 20%を 30 分で投与し、残りの 80%を 60 分で投与した (90 分間の rapid infusion)。Pre-medication として、経口パラセタモール 1g、ロラタジン 10mg、治療において副腎皮質ホルモン剤が含まれない場合には、静注ヒドロコルチゾン 100mg を投与した。R-CHOP 等の副腎皮質ホルモン剤が含まれるレジメンの場合には、リツキシマブ投与前に、経口プレドニゾン 50mg を投与し、12 時間ごとに 5 日間投与した。

本試験に 65 例が登録され、計 243 回の投与を対象に評価を行った。平均年齢は 65.9 歳 (範囲 18~85 歳)、平均 3.7 回の rapid infusion が行われた。治療対象疾患はリンパ腫が 84.6%、慢性リンパ球性白血病が 10.8%、その他が 4.6%であった。リツキシマブは単剤又は化学療法併用 (R-CHOP、R-CVP、R-CEPP、FCR) 等により投与された。リンパ球数高値が 27 例 (41%)、LDH 高値が 28 例 (43%) であった。

合計 7 例に 7 件の infusion reaction が認められ、うち 6 件は grade 1 で、残りの 1 件は grade 3 であった。Grade 3 の事象を発現した症例には、その後リツキシマブを投与しなかった。また Grade 1 の事象を発現した 6 例中 2 例は標準的投与速度で治療を継続したが、infusion reaction は認めなかった。

Grade 1 の事象を認めた残りの 4 例は、再度 rapid infusion を行った。再度 rapid infusion を行った際の pre-medication は、初回 rapid infusion と同じであった。3 例で grade 1 の有害事象を認めたが、1 例では有害反応は認めなかった。2 回目の rapid infusion で忍容性が認められなかった 3 例は、本試験を途中で中止し標準的投与速度でリツキシマブの投与を継続した。標準的投与速度による投与の際に、1 例で grade 1 の有害事象が認められたが、残りの 2 例は有害事象を認めなかった。

Rapid infusion で有害事象を発現した 7 例は、全例男性で平均年齢は 60 歳であった。5 例がリンパ腫で、2 例が慢性リンパ性白血病であり、主に FCR 療法が施行され、その後に R-CHOP 又は R-CVP が施行されていた。Grade 3 の事象を発現した患者のリンパ球数は非常に高かった ($55.13 \times 10^9/L$)。また、有害事象発現と関連がある因子として、男性及び LDH 高値 ($>230U/L$) が有意 (それぞれ、 $p=0.018$ 、 $p=0.009$) に関連していた。

4) ステロイドを含む又は含まない化学療法との併用における rituximab の rapid infusion (前方視的に症例を登録した検討、スペイン)

Salar A, Casao D, Cervera M, et al. Rapid infusion of rituximab with or without steroid-containing chemotherapy: 1-yr experience in a single institution. Eur J Haematol. 2006 ;77(4):338-340. (文献番号 28)

Salar 等は、ステロイド剤を含む化学療法にリツキシマブを併用した場合、又はステロイド剤を含まない化学療法とリツキシマブを併用した場合に rapid infusion を実施し、その実行可能性を検討した。

主な選択基準は、文書により同意が得られた CD20 陽性のリンパ増殖性の疾患又はリツキシマブの治療対象となる疾患を有する患者で、初回投与時に標準的投与速度でリツキシマブが投与された患者とした。一方、リンパ球増加 ($>5 \times 10^9/L$) が認められる患者、リツキシマブの先行投与中に grade 3 以上の毒性が認められた患者、又はリツキシマブ 375 mg/m^2 を超える用量で治療が計画されていた患者は除外した。

リツキシマブ投与に際しては、リツキシマブを含む希釈液の総量を 250 mL に調製し、全量を 90 分間で投与した。最初の 30 分間で総投与量の 20%を投与し、残りの 80%を 60 分間で投与した。ステロイド剤含有化学療法と併用する場合には、pre-medication としてアセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、メチルプレドニゾロンを投与し、メチルプレドニゾロンの投与量については免疫化学療法における投与量に従い増減し、経口プレドニゾンの代わりに静注メチルプレドニゾン換算量を用いた。ステロイド剤を含まない化学療法と併用する場合には、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミンのみを投与し、ステロイド剤投与又はその他の処置は行わなかった。投与の多くは外来で行われた。

2005年2月から2006年2月までに70例が登録され、合計319回の rapid infusion が行われた。1例あたりの rapid infusion 投与回数の中央値は4回(範囲:1~12回)であった。また、ステロイド剤の併用による rapid infusion は126回(40%)であり、ステロイド剤を投与しなかった場合の rapid infusion は193回(60%)であった。リツキシマブの先行投与から、第1回目 rapid infusion までの期間の中央値は28日(範囲:7~272日)であり、16例(23%)では90日を超えていたことから、増悪後の再投与又は維持療法の投与間隔と一致していた。

Rapid infusion の忍容性は高く、grade 3 又は grade 4 の有害事象は認めなかった。ステロイド剤を含まない化学療法と併用した3例(0.9%)に grade 1 の症状が認められた。2例では投与初期の30分間に有害事象が発現し、1例目には投与速度の減速を要する咽頭炎が認められ、2例目には腹部不快感が認められたが、いずれも自然に消失した。3例目はリツキシマブ投与終了24時間後に発熱を訴えたが、感染症の徴候は血液検査及び尿検査のいずれにおいても確認されなかった。1例目は、以降の投与を標準的投与速度で継続したが、全投与時に軽度の咽頭痛を訴えた。2例目及び3例目については、rapid infusion による投与を継続し、特記すべき事象の発現を認めなかった。

- 5) 副腎皮質ステロイドを含む化学療法との併用、又は維持療法における rituximab の rapid infusion (前方視的に症例を登録した検討、カナダ)

Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, et al. Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting.

Blood. 2007 15:109(10):4171-4173. (文献番号 29)

2004年3月より、カナダの British Columbia 州の British Columbia Cancer Agency において、リツキシマブとステロイド剤含有化学療法との併用による非ホジキンリンパ腫治療を予定していた全患者に対し、リツキシマブの rapid infusion が行われた。

初回投与は、製品モノグラフ (50 mg/時、30 分間で投与を開始し、その後 30 分ごとに 50 mg/時ずつ投与速度を上げ、最大 400 mg/時まで上昇) に従い投与した。2 回目以降の投与は、化学療法の投与当日に実施し、全量を 90 分間で投与した (リツキシマブを含む希釈液 (生理食塩液) の総量を 250 mL に調製して、総投与量の 20% を最初の 30 分間で投与し、80% を残りの 60 分間で投与した)。なお、化学療法を構成するステロイド剤の 1 日量をリツキシマブの投与前に投与した。Pre-medication として経ロジフェンヒドラミン 50mg と経ロアセトアミノフェン 375mg を投与した。

Rapid infusion の実行可能性と安全性について初期の証明がなされた後の 2004 年 6 月に、Rapid infusion は、British Colombia Cancer Agency により推奨され、リツキシマブとステロイド含有化学療法との併用による全リンパ腫治療の標準的投与方法として採用され、British Colombia 州全体で用いられるようになった。

2006 年 3 月には、寛解導入療法が奏効した後、リツキシマブ 375 mg/m² を 3 ヶ月ごとに 2 年間投与する維持療法施行患者においても、維持療法の第 1 回目投与から rapid infusion が採用された。

(1) Rapid infusion に関する初期解析 (2004 年 3 月からの検討)

最初に 150 例を対象として、ステロイド剤含有化学療法との併用で 473 回の rapid infusion が行われ、初期安全性が解析された。1 例あたりの rapid infusion 回数の中央値は 3 回であった。リツキシマブの rapid infusion の忍容性は高く、grade 3 又は 4 の infusion reaction は認められず、grade 3 又は 4 の有害事象発現率は 0% であった (95% 信頼区間 : 0% ~ 0.019%)。これは、標準的投与方法から推測された発現率より高くなかった。また、軽微な薬物有害反応についても、発現頻度の上昇は認められなかった。

10 例において、初回投与 (標準的投与速度) 時に薬物有害反応が認められたが、2 回目以降の rapid infusion 時には有害事象は認められなかった。

ステロイド剤が禁忌であった 8 例についても、ステロイド剤を投与しない状況で rapid infusion が行われたが、有害事象は認めなかった。

(2) British Colombia Cancer Agency プロトコールによる解析 (2004 年 6 月以降の検討)

カナダ、British Colombia 州の British Colombia Cancer Agency プロトコールに従い、ステロイド剤含有化学療法との併用におけるリツキシマブの rapid infusion が 1,200 例以上に対して実施された。その結果、1 例において grade 3 の薬物有害反応が報告された。本症例は、軽度から中等度の咽頭痙攣を伴う掻痒性発疹を発現し、非経ロステロイド剤及び抗ヒスタミン剤により改善した。この

検討により、リツキシマブの rapid infusion の安全性は確認された。

(3) 維持療法施行時の解析

寛解導入後に奏効が得られた症例について、リツキシマブ単剤による維持療法（ステロイド剤の併用なし）における初期安全性解析が行われ、56例に対して合計92回の rapid infusion が行われた（1例あたりの投与回数中央値は2回）。

Grade 3 又は 4 の infusion reaction は認められなかった。2例に一時的な grade 1 の有害事象が認められたが、そのうちの 1 例については寛解導入時にリツキシマブが投与されていなかった。

維持療法の初回投与において、リツキシマブを初めて投与する患者に対しては、標準的投与速度に従うことが推奨された。

その後、British Columbia Cancer Agency 維持療法プロトコールに従い、32例に対してリツキシマブの rapid infusion が行われたが、有害事象は報告されなかった。

6) 外来患者における rituximab の 90 分間点滴静注（前方視的に症例を登録した検討、カナダ）

El-Agnaf MR, McCoy C, Ong YL, et al. Infusion of rituximab over 90 minutes on an out-patient basis is safe and improves resource utilization. Leuk Lymphoma. 2007;48(9):1875-1877. (文献番号 30)

El-Agnaf 等は、2005 年 4 月から 1 年間にわたりリツキシマブの rapid infusion について検討した。

選択基準は、CD20 陽性の非ホジキンリンパ腫（DLBCL 又は FL）と診断され、リツキシマブの効能・効果のいずれかに該当する年齢 16 歳超の症例で、標準的投与速度によるリツキシマブ治療歴があり、その治療で grade 3 以上の infusion related syndrome 又は cytokine release syndrome の発現を認めず、腫瘍径が 10 cm を超える病変を有さず、リツキシマブ投与前の末梢血リンパ球細胞が $10 \times 10^9/L$ 未満である症例とした。

リツキシマブの投与量は 375 mg/m^2 とし、全て外来で投与した。初回投与時は 50 mg/時 の投与速度で開始し 30 分間投与した後、30 分ごとに 50 mg/時 ずつ投与速度を上げ、最大 400 mg/時 まで上昇させた。2 回目投与以降は、リツキシマブを含む希釈液の総量を 500 mL とし、最初の 30 分間は 200 mL/時 （総量の 20%、 100 mL ）で投与し、有害事象を認めない場合には、その後 400 mL/時 （80%、 400 mL ）で 60 分間投与し、合計 90 分間で全量を投与した。リツキシマブの投与に先立ち、標準的 pre-medication として投与 30 分前に、抗ヒスタミン剤（クロルフェニラミン 10 mg ）と副腎皮質ホルモン剤（ヒドロコルチゾン 100 mg ）を静注し、アセトアミノフェン 1 g を経口投与した。この pre-medication は、併用化学療法におけるステロイド剤の含有の有無にかかわらず実施した。

17 例が登録され、73 回の rapid infusion が行われた。平均投与回数は 4 回であ

った。患者の年齢中央値は 75 歳（範囲 44～87 歳）、男性が 10 例（59%）、DLBCL が 12 例（71%）、FL が 4 例（23%）であった。

初回投与時に薬物有害反応は報告されず、また、90 分間 rapid infusion においても infusion related syndrome 又は cytokine release syndrome は認められず、rapid infusion の忍容性は高かった。

- 7) リンパ腫治療におけるリツキシマブの rapid infusion : 単施設における 2 年間の経験（前方視的に症例を登録した検討、トルコ）

Atay S, Barista I, Gundogdu F, et al. Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment: 2-year experience in a single institution. *J Oncol Pract.* 2012;8(3):141-143. (文献番号 31)

2006 年 7 月から非ホジキンリンパ腫治療において rapid infusion を採用し、第 1 サイクルのリツキシマブ投与は標準的投与速度により投与し、grade 3 以上の毒性を認めた患者は除外した。第 2 サイクル以降は、リツキシマブを生理食塩液で希釈し総量を 500mL とし、1 回あたり投与量の 20%を 30 分で投与し、残りの 80%を 60 分で投与した。リツキシマブ投与前に、化学療法に含まれる副腎皮質ホルモン剤を投与し、pre-medication としてアセトアミノフェン 500mg を投与した。

75 例において、主にリツキシマブ単剤（37.3%）又は R-CHOP 療法（45.3%）により rapid infusion が行われた。372 回の rapid infusion において、体温上昇が 5.4%、脈拍低下が 1%、脈拍上昇が 1.9%、血圧低下が 8%、血圧上昇が 4.8%に認められた。

Rapid infusion の忍容性は良好であり、grade 3 又は 4 の infusion reaction は認めなかった。

- 8) リツキシマブ rapid infusion の急性有害事象の予測因子（後方視的コホート試験、豪州）

Lang DS, Keefe DM, Schultz T, Pearson A. Predictors of acute adverse events from rapid rituximab infusion. *Support Care Cancer.* 2013;21(8):2315-2320. (文献番号 32)

リツキシマブの 90 分 rapid infusion における急性の有害事象の予測因子を確認するため、後方視的コホート試験を実施した。2007 年から 2011 年 5 月の間に入院及び外来で治療を行った非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病及び自己免疫疾患患者 294 例、376 コース、1,571 サイクルを対象に評価を行った。Rapid infusion を行った 294 例中 43 例（14.6%）で 80 件の有害事象を認めた。最も多く認められた有害事象は、低血圧（26.25%）であり、熱感及び顔面潮紅（15%）及びそう痒（12.5%）が多く認められた。

患者の背景因子（年齢、性別、診断、臨床病期、心肺機能に関連する合併症の有無、治療法、治療コース及びサイクル、白血球数、リンパ球数、LDH）について、

ログ一般化推定方程式を用いた単変量及び多変量解析を行った。その結果、リンパ球数が多い場合、リツキシマブ rapid infusion の急性有害事象の独立した因子として確認された ($p=0.0009$)。リンパ球数が多い場合、リンパ球数が少ない場合と比較し、有害事象発現の確率が 6.9382 倍であった。

- 9) リツキシマブの rapid infusion による治療の変化 (症例報告、サウジアラビア)
Al Zahrani A, Ibrahim N, Al Eid A. Rapid infusion rituximab changing practice for patient care. J Oncol Pharm Pract. 2009;15(3):183-186. (文献番号 33)

2007年4月から2007年9月までの間に、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫と診断された21例に対して、リツキシマブと化学療法との併用療法を行った。患者の平均年齢は51歳(範囲28~68歳)であり、男性が10例(47%)、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が15例(72%)、低悪性度リンパ腫が3例(14%)、その他が3例(14%)であり、B症状が4例(19%)、かさばり病変が5例(24%)に認められ、白血球数高値($>25,000$)が2例(10%)に認められた。R-CHOP療法が13例(62%)に施行され、3例に対してリツキシマブ単剤治療が行われた。

初回リツキシマブ投与は、標準的投与速度により投与し、grade 3以上の毒性を認めた患者は除外した。その後の投与は、リツキシマブを生理食塩液で希釈し総量を500mLとし、1回あたり投与量の20%を30分で投与し、残りの80%を60分で投与した。Pre-medicationとして、パラセタモール1g、ヒドロキシジン20mgを投与し、ステロイド剤は投与しなかった。

126回のinfusion reactionが行われ、患者1人あたりの平均は6回(範囲1~8)であった。そのうち84回はステロイドを含むレジメンにおいてrapid infusionが行われた。

Rapid infusionにおいてgrade3又は4の有害事象は認めなかった。Grade 1の症状が、標準的投与速度による初回投与時に3件報告された。これらの患者において、その後のrapid infusionで事象は認められず、忍容性が認められた。

60分投与による rapid infusion

- 10) リンパ腫治療におけるリツキシマブの rapid infusion (前方視的に症例を登録した検討、前方視的試験、スペイン)
Provencio M, Cerdeira S, Bonilla F, et al. Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment. Ann Oncol. 2006 Jun;17(6):1027-1028. (文献番号 34)

Provencio等はリツキシマブの初回投与時に忍容性が確認された患者に対して、2回目投与以降は 375 mg/m^2 を1時間で投与する方法について検討した。

2003年1月から2005年9月にかけて、びまん性大細胞B細胞性リンパ腫、低悪性度リンパ腫及びホジキンリンパ腫患者40例を対象にrapid infusionが検討された。主な患者背景は、平均年齢60歳(75歳超は8例、80歳超は2例)、びまん性大細胞

B 細胞性リンパ腫が 24 例 (60%)、初回治療例が 33 例 (83%) であった。

リツキシマブの投与量は 375 mg/m^2 とし、初回投与時は 50 mg/時 の投与速度で開始し、30 分間この速度を維持した後、30 分ごとに 50 mg/時 ずつ投与速度を上げ、最大 400 mg/時 まで上昇させた。リツキシマブの投与に先立ち pre-medication として、パラセタモール 1 g の静注及び dexchlorpheniramine (d-マレイン酸クロルフェニラミン) 5 mg の経口投与が行われ、ステロイドの追加投与が推奨された。初回投与時に忍容性が認められた場合、次回以降の投与は外来で行われた。初回投与時と同じ pre-medication が行われた後、リツキシマブ 375 mg/m^2 を一定速度にて投与し、1 時間以内に投与を終了した。

39 例に対しては、主にリツキシマブと化学療法の併用療法が実施され、1 例あたり 3 回以上の rapid infusion が行われた。投与回数は合計 233 回、平均投与回数は 5.8 回であった。初回投与時間の平均は 5 時間 (範囲は 3 時間～6 時間 30 分) であった。

2 回目投与以降に 1 時間の rapid infusion が全症例に実施されたが、初回投与時に投与速度の減速を要する過敏反応が発現した症例においても、1 時間の rapid infusion が可能であった。

1 時間の rapid infusion における有害事象は、発熱 1 例、悪寒 2 例、発疹を伴う限局的な皮膚反応が 2 例で、いずれも grade 1 であり、これら有害事象の発現率は 1 時間の rapid infusion において 0.017% であった。

また、リツキシマブの 60 分間 rapid infusion における左心室駆出機能を、前方視的試験において評価した (文献番号 35)。

2005 年 1 月から 2007 年 9 月までの期間に、42 例のリンパ腫患者に対してリツキシマブを rapid infusion により投与した。79% の患者で R-CHOP 療法が行われた。年齢中央値は 58 歳 (範囲 28～86 歳) であり、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫が 16 例 (38%)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 26 例 (62%) であり、24 例 (57%) で、1 つ以上の心血管系のリスク因子があった。8 例 (19%) で高血圧の治療が行われており、19 例 (45%) が喫煙をしており、9 例 (21%) が高脂血症、5 例が心疾患を有していた。

治療前と比較し、治療後の駆出率が 10% を超えて低下した症例が 13 例 (全例の 31%、R-CHOP 施行例の 39%) に認められたが、アドリアマイシンを投与していない患者では、左心室駆出機能の低下は認めなかった。駆出率が 10% を超えて低下した症例では、6 ヶ月の follow-up 期間内に正常値 (正常値下限 50%) に回復したが、15% を超えて左心室駆出機能が低下した患者 6 例 (14.2%) では、正常値に回復しなかった。収縮機能が正常な患者の左心室駆出機能の平均は $64.09 (\pm 3.86)$ 、収縮機能が低下している患者では $59.38 (\pm 5.43)$ であった。

リツキシマブ rapid infusion と心毒性との関連は示唆されなかったが、左心室駆出機能が 10% を超えて低下する割合が高かった。

11) Rituximab の 60 分間 rapid infusion (前方視的安全性確認、英国)

Tuthill M, Crook T, Corbet T. et al. Rapid infusion of rituximab over 60min. Eur J Haematol.2009; 82: 322-325. (文献番号 36)

英国において、20歳から86歳までの悪性リンパ腫患者等の54例について、60分間の rapid infusion を検討した。リツキシマブ 375mg/m²を500mLの生理食塩液に希釈し、リツキシマブの初回投与時に grade 3 又は grade 4 の infusion reaction を認めない症例に対して、60分間の急速静注を行った。Pre-medication として、ヒドロコルチゾン (100mg 静注)、パラセタモール (1000mg 経口) 及びクロルフェニラミン (10mg 静注) を投与した。

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 34 例、ろ胞性リンパ腫が 10 例、マントル細胞リンパ腫が 4 例であり、年齢中央値は 60 歳 (範囲 20~86 歳) であった。

リツキシマブの初回投与時、4 例 (7%) に grade 1 又は grade 2 の infusion reaction を認めたが、忍容性は高かった。各症例に対して 2 回 (中央値、範囲 1 回~4 回) の rapid infusion が行われたが、infusion reaction は認めなかった。

また、英国内の医療機関 20 施設に対して、rapid infusion の実施状況を電話にて聞き取り調査した。その結果、リツキシマブの初回投与時は、全ての施設において規定の投与速度又はそれに準じた投与速度を用いて投与が行われていたが、2 回目以降の投与では、70% (14/20 施設) の施設が 90 分間の rapid infusion を、5% (1/20 施設) が 60 分間の rapid infusion を採用していた。

更に、the European Medicines Agency が保有する市販後薬物有害反応報告データベースを用いて調査を行った結果、欧州におけるリツキシマブの rapid infusion に関する重篤な infusion reaction は確認されなかった。

<日本における臨床試験等* >

1) CD20 陽性の B 細胞性リンパ腫患者に対するリツキシマブの輸注速度上昇に関する試験：日本の単施設における解析 (第 I 相の 3×3 デザインに準じた試験)

Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, et al. Infusion Rate Escalation Study of Rituximab in Patients with CD20+ B-Cell Lymphomas: A Single Institution Analysis in Japan. *ISRN Oncol.* 2013;2013:863909. doi: 10.1155/2013/863909. (文献番号 37, 38)

2010 年 2 月から 2010 年 10 月の間に CD20 陽性の非ホジキンリンパ腫患者 18 例を 3 例ずつ 6 つのコホートに登録し検討を行った。

リツキシマブ 375mg/m²を 250mL の生理食塩液で混和した (濃度 1mg/mL 以上)。第 1 サイクルは、10mL/時で 1 時間投与した後、50mL/時に投与速度を上昇して 1 時間投与し、その後 100mL/時で残りの量を投与した。第 2 サイクル以降は、コホートごとに 50mL/時から 300mL/時の一定投与速度で全量を投与した。

18 例の患者背景は、年齢中央値が 56 歳 (範囲 38~79 歳)、5 例が男性、16 例が ECOG の PS が 0 であった。また、全例で心機能が十分に保持されていた。18 例中 2 例がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) であり R-CHOP 療法を施行し、ろ胞性リンパ腫の 1 例と節外性ろ胞辺縁帯リンパ腫の 1 例に対して R-CVP 療法が施行され、残りの 14 例に対しては維持療法としてリツキシマブが 4 回投与された。

主要評価項目は、最大耐性投与速度の評価とし、副次的評価項目は実行可能性と安全性とした。

全 18 例に対してリツキシマブの rapid infusion が行われ、合計 88 サイクル（各症例 4～8 サイクル）の投与が行われた。Rapid infusion の忍容性は良好であり、毒性により rapid infusion を中止した患者はいなかった。

18 例中 4 例において、初回投与時に grade 1 の輸注関連毒性が認められたが、全例で回復を認めた。Grade 2 から 4 の輸注関連毒性は認めなかった。血液毒性として、白血球減少症が 3 例 (grade 3 が 1 例)、好中球減少症が 3 例 (grade 4 が 1 例)、grade 1 の貧血が 2 例に認められた。

コホート 6 の 3 例に対して 300mL/時一定速度投与が行われた。この 3 例の体表面積は、1.82m²、1.70 m² 及び 1.39 m²、であり、リツキシマブの投与速度は 642mg/時、604mg/時及び 517mg/時に相当した。

これらの結果から、リツキシマブの最大耐性投与速度は不明であるが、300mL / 時 (700mg/時未満) は安全に投与可能な速度であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) リツキシマブの rapid infusion の安全性及び実行可能性に関する総説

Atmar J. Review of the safety and feasibility of rapid infusion of rituximab. J Oncol Pract. 2010;6(2):91-93. (文献番号 39)

本総説の内容は以下のとおりである。

- (1) 投与時間が短縮されることで、患者の拘束時間が短縮されるほか、外来投与施設において診療時間中の利用可能な外来投与用ベッド数が増加し、看護の効率化が可能である。
- (2) Rapid infusion の方法として、90 分間の rapid infusion と 60 分間の rapid infusion の安全性及び実行可能性がいくつかの試験で検討されている。60 分間の rapid infusion では、一定速度による投与と、初期 15 分間投与後に残りを 60 分間で投与する方法が検討されている。90 分間の rapid infusion は、投与量の 20%を初期 30 分で投与し、残りの 80%を 60 分で投与する方法である。なお、初回投与は、患者の忍容性を評価するため、標準的投与速度で行われる。いくつかの試験では、rapid infusion において副腎皮質ホルモン剤の前投与の必要性について検討している (文献番号 28、40)。また、リツキシマブは、様々な化学療法との併用、又は、寛解導入療法及び維持療法で単剤投与されている。
- (3) Rapid infusion 対象患者の多くは非ホジキンリンパ腫又は慢性リンパ性白血病患者である。
- (4) Rapid infusion の安全性について、有害事象はほとんど認められず大多数の有害事象は grade 1 であった。206 例を対象とした試験で 90 分間の rapid infusion が検討され (文献番号 29)、維持療法で投与が行われた 56 例において、grade 1

の事象が1件認められ、1,232例の追加解析では、1例のみに grade 3の反応が認められた。また、61例に対して90分間の rapid infusion を行った前方視的試験で毒性は認められず、完全奏効及び全生存期間は標準的投与速度で治療を行った試験と同等であった。

- (5) Infusion reaction の発現リスクは、末梢血腫瘍細胞が多い患者、心臓及び肺障害を有する患者、初回投与時に心肺機能に関連する有害事象を発現した患者で高くなる。42例を対象とした試験において、平均6.5回の rapid infusion (60分投与)が行われ、24例で1つ以上の心血管系のリスク因子があった(文献番号35)。32例において心臓機能を評価した試験(文献番号40)では、ECGによる臨床的变化は認められなかったが、1例で無症候性の変化が認められた。心血管系のリスクがある患者では、治療前に心臓機能を評価し、治療中及び治療後は細心の注意を払い観察することが推奨されている。
- (6) オープンラベル第IIIB試験(MAXIMA)では(文献番号41)、ろ胞性リンパ腫患者549例に対して2ヵ月ごとの維持療法を実施しており、リツキシマブの投与は標準的投与速度又は rapid infusion (90分投与)で行われている。公表された結果では、rapid infusion における有害事象発現率が0.9%(12/1,367例)、標準的投与速度における発現率が0.8%(32/3,980例)であり、rapid-infusion 終了後24時間以内に重篤な有害事象は認められなかった。
- (7) Rapid infusion は複数の国で検討されており、国際的に使用される投与方法になっている。
- (8) 英国のがんセンター20施設を対象とした調査で、70%が90分間の rapid infusion、5%が60分間の rapid infusion 投与、その他が標準的投与速度であった(文献番号36)。
- (9) 論文中に示した試験結果から、初回リツキシマブを標準的投与速度により投与した後、その後の投与は rapid infusion で安全に投与可能であることが示されている。

2) 成人癌患者におけるリツキシマブ rapid infusion の安全性：システマティック・レビュー

Lang DS, Hagger C, Pearson A. Safety of rapid rituximab infusion in adult cancer patients: a systematic review. Int J Nurs Pract. 2011;17(4):357-369. (文献番号42)

非ホジキンリンパ腫(NHL)及び慢性リンパ性白血病(CLL)成人患者におけるリツキシマブ rapid infusion の安全性を評価した。評価の観点、rapid infusion における急性の有害事象発現頻度と重症度、及び急性有害反応を管理するための戦略であった。

システマティックレビューは Joanna Briggs Institute Model of Evidence-Based Health Care を基に批判的吟味、統合、及び医療現場に提供する最良のエビデンスを提示した。

評価対象データは、公表又は未公表の試験について、電子的データベース、灰色文献及び参照リストから得た。対象となる試験の選択基準は、実験的又は非実験的にかかわらず18歳以上のNHL又はCLL患者でリツキシマブの投与癢があり、化学療法の併用の有無は問わなかった。また、リツキシマブの投与が120分以内に完了したrapid infusionにより治療が行われた試験とした。比較グループとして、120分を超える投与が行われた場合、又は比較グループは設定しなかった。

選択基準を満たす試験について、標準化された批判的吟味の手法を用いた方法の妥当性を担保するため、独立した2人の担当者が批判的吟味を行った。Random effect modelを用いたDerSimonian-Laird weightsに基づくpopulation meta analysisは、StatsDirectを用いた統計学的なプールに使用した。不均質性はCochranQにより評価した。統計学的なプールが不可能な場合には、要約を文章で記載した。

NHL患者に対する90分間のrapid infusionが行われた9つの試験で、559例に1,799サイクルのrapid infusionが行われ、12件の急性有害反応が認められた。12件の内訳は、grade 1が7件、grade 2が5件で、grade 3又は4の事象は認めなかった。最も一般的に発現した事象は悪心・嘔吐であり、他の事象は発疹、悪寒、背部痛、腹部痛、咽頭痛及び低血圧であった。9つの試験では、アセトアミノフェン及びパラセタモール等の解熱薬が375~1,000mg、錠剤又は注射剤により投与された。最も一般的な抗ヒスタミン剤は、経口又は非経口のジフェンヒドラミン25~50mgで、他に、非経口のクロルフェニラミン10mg、経口デキスクロルフェニルアミン5mg及びヒドロキシジン20mgであった。最も多く選択された副腎皮質ホルモン剤は、非経口の水コルチゾン100mg、プレドニゾン100mg及びメチルプレドニゾンであった。Random effect model (DerSimonian-Laird)を使用したpopulation meta analysis (pooled population 0.026 (95%CI 0.01, 0.048))で、9つの試験の559例における急性の有害事象の発現率換算値は2.6%であった。非結合性試験がP=0.0955及びI²=40.8% (95%CI 0%, 71.3%)であったことから、各試験は均質であった。Harbord bias試験はP=0.30であり、出版バイアスはなかった。

NHLに対する60分のrapid infusion及びCLLに対するrapid infusionについては、それぞれ2つの試験が選択され、要約のみが記載された。利用可能なエビデンスを基に、リツキシマブの90分間のrapid infusionによるrapid infusionはNHL患者の第2回目投与以降に推奨され、現時点のエビデンスではCLL患者に対するrapid infusionは推奨されないことが示された。

90分投与レジメンのrapid infusionは、非ホジキンリンパ腫患者で安全であることが示された。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

なし

＜日本における教科書等＞

なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) NCCN Guidelines version 2.2013, Non-Hodgkin's Lymphomas (文献番号 43)

米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) が作成し、海外及び日本国内で広く利用されている NCCN Guidelines version 2.2013 の、非ホジキンリンパ腫、NHL の支持療法の項にリツキシマブの rapid infusion に関する以下の記載がある。

Non-Hodgkin's Lymphomas

SUPPORTIVE CARE FOR NHL

Rituximab Rapid Infusion

- If no infusion reactions were experienced with prior cycle of rituximab, a rapid infusion over 90 min can be used. (リツキシマブの前サイクルで infusion reaction が発現しなかった場合、90 分間の rapid infusion を用いることができる。)

＜日本におけるガイドライン等＞

なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

該当なし。

＜要望用法・用量について＞

1) 米国で行われた RATE 試験 (NCT00719472、文献番号30) において、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対し、第1サイクルで標準的投与速度により投与を行い、重篤及び/又は grade 3/4 の infusion related AE を認めない場合に、第2サイクル以降90分間の rapid infusion を行った場合、第2サイクルの day 1 及び day 2 で発現した grade 3 又は4の IRR 発現率 (n=363) は1.1% (95%CI 0.3-2.8) であり、90分間の rapid infusion の忍容性及び実行可能性が示されている。

2) 海外で行われた (文献番号26から33) 90分間及び60分間の rapid infusion (文献番号34から36) において、rapid infusion の忍容性及び実行可能性が示されている。

90分間の rapid infusion に関連する grade3 又は 4 の有害事象の発現について、Lang ら及び Sehn らから報告がある。その他の報告では、rapid infusion に関連する grade3 又は grade 4 の有害事象又は infusion reaction の報告はない。

Lang らの試験には 65 例が登録され、243 回の投与を対象に評価を行い、1 例(1.5%)において grade3 の輸注関連有害事象が認められたことが報告されている（文献番号 27）。この 1 例については、その後リツキシマブの投与は行わなかった。なお、当該患者のリンパ球数は非常に高かった ($55.13 \times 10^9/L$) ことが確認されている。

Sehn らは、カナダ、British Columbia 州の British Columbia Cancer Agency プロトコルに従い、ステロイド剤含有化学療法との併用におけるリツキシマブの rapid infusion が 1,200 例以上に対して実施され、1 例 (0.08%以下) において grade 3 の薬物有害反応が認められたことを報告している。この患者は、軽度から中等度の咽頭痙攣を伴う掻痒性発疹を発現し、非経ロステロイド剤及び抗ヒスタミン剤により改善した。

90分間の rapid infusion に関連する有害事象の発現について、Chiang ら、Lang ら、Salar ら、及び Atay らから報告されている。

Chiang らの試験では、79 例が登録され、269 回の投与が行われた。リツキシマブの rapid infusion は平均 3.4 サイクルであった。R-CHOP 療法を施行した 63 歳の 1 例において、grade 1 の輸注関連反応（悪寒）が認められ、rapid infusion を中断した。標準的投与速度により投与を再開し、全量を投与したが、その後、当該患者において rapid infusion は行わなかった。また、3 例（R-CHOP 2 例、R-CVP 1 例、1.1%）において rapid infusion 後に悪心及び嘔吐が認められ、そのうち 2 例では、rapid infusion 終了直後に嘔吐を認めた。また 3 例中 2 例では、当該事象発現以前に R-CHOP による重症の悪心・嘔吐又は不安による悪心・嘔吐の既往があった（文献番号 26）

Lang らの試験では、65 例が登録され、243 回の投与を対象に評価が行われた。合計 7 例に 7 件の infusion reaction が認められ、6 例に grade1、1 例に grade3 の重篤度の infusion reaction であった。Grade 3 の事象を発現した症例は、その後リツキシマブを投与しなかった。また、grade 1 の事象を発現した 6 例中 2 例は標準的投与速度で治療を継続したが、更なる infusion reaction は認めなかった。Grade 1 の事象を認めた残りの 4 例は、再度 rapid infusion を行った。再度 rapid infusion を行った際の pre-medication は、初回 rapid infusion と同じであった。3 例で grade1 の有害事象を認めたが、1 例では有害反応は認めなかった。2 回目の rapid infusion で忍容性が認められなかった 3 例は、本試験を途中で中止し標準的投与速度でリツキシマブの投与を継続した。標準的投与速度による投与の際に、1 例で grade 1 の有害事象が認められたが、残りの 2 例は有害事象を認めなかった（文献番号 27）。また、Lang らは、リツキサンの 90 分 rapid infusion における急性の有害事象の予測因子を確認するため、NHL、CLL 及び自己免疫疾患患者 294 例、376 コース、1,571 サイクルを対象に評価を行った。Rapid infusion を行った 294 例中 43 例 (14.6%) で 80 件の有害事象を認め、最も多く認められた有害事象は低血圧 (26.25%) であり、また、

熱感及び顔面潮紅（15%）及びそう痒（12.5%）が多く認められた。

患者の背景因子（年齢、性別、診断、臨床病期、心肺機能に関連する合併症の有無、治療法、治療コース及びサイクル、白血球数、リンパ球数、LDH）について、ログ一般化推定方程式を用いた単変量及び多変量解析を行った。その結果、リンパ球数が多い場合、リツキシマブ rapid infusion の急性有害事象の独立した因子として確認された（ $p=0.0009$ ）。リンパ球数が多い場合、リンパ球数が少ない場合と比較し、有害事象発現の確率が 6.9382 倍であった（文献番号 32）。

Salar らの試験では、70 例が登録され、合計 319 回の rapid infusion が行われた（中央値 4 回）。Rapid infusion の忍容性は高く、grade 3 又は grade 4 の有害事象は認めなかった。ステロイド剤を含まない化学療法と併用した 3 例（0.9%）に grade 1 の症状が認められた。2 例では投与初期の 30 分間に有害事象が発現し、1 例目には投与速度の減速を要する咽頭炎が認められ、2 例目には腹部不快感が認められたが、いずれも自然に消失した。3 例目はリツキシマブ投与終了 24 時間後に発熱を訴えたが、感染症の徴候は血液検査及び尿検査のいずれにおいても確認されなかった。1 例目は、以降の投与を標準的投与速度で継続したが、全投与時に軽度の咽頭痛を訴えた。2 例目及び 3 例目については、rapid infusion による投与を継続し、特記すべき事象の発現を認めなかった（文献番号 28）。

Atay らは、患者 75 例において、主にリツキシマブ単剤（37.3%）又は R-CHOP（45.3%）により 372 回の rapid infusion を行い、体温上昇が 5.4%、脈拍低下が 1%、脈拍上昇が 1.9%、血圧低下が 8%、血圧上昇が 4.8%に認められこと（grade 3 又は 4 の infusion reaction はなし）を報告している（文献番号 31）。

60 分間の rapid infusion に関連する有害事象の発現について、Provencio らから有害事象の報告があった。Provencio らは、40 例を対象に 1 時間の rapid infusion を検討し、有害事象は、発熱 1 例、悪寒 2 例、発疹を伴う限局的な皮膚反応が 2 例で、いずれも grade 1 であり、これら有害事象の発現率は 1 時間の rapid infusion において 0.017% であった（文献番号 34）。

- 3) 日本においては、横山らが（文献番号 37, 38）、2010 年 2 月から 2010 年 10 月の間に CD20 陽性の非ホジキンリンパ腫患者 18 例を 3 例ずつ 6 つのコホートに登録し検討を行った結果が報告されている。第 2 サイクル以降は、コホートごとに 50mL/時から 300mL/時の一定投与速度で全量を投与した。18 例に対してリツキシマブの rapid infusion が行われ、合計 88 サイクル（各症例 4~8 サイクル）の投与が行われた。Rapid infusion の忍容性は良好であり、毒性により rapid infusion を中止した患者はいなかったことが確認されている。18 例中 4 例において、初回投与時に grade 1 の輸注関連毒性が認められたが、全例で回復を認めている。また、grade 2 から 4 の輸注関連毒性は認めなかった。コホート 6 の 3 例に対して 300mL/時一定速度投与が行われた。この 3 例の体表面積は、1.82m²、1.70 m²及び 1.39 m²、であり、リツキシマブの投与速度は 642mg/時、604mg/時及び 517mg/時に相当した。

DuBois の式（文献番号 44）から算出した体表面積と 375mg/m²に対するリツキシマブの 1 回あたりの投与量、及び 90 分間の rapid infusion を想定した場合の単位時間あたりの投与量と投与速度を表 2 に示した。体表面積が 1.30m²の場合、現在日本で使用可能な最高投与速度：400mg/hr の範囲内で 90 分間の rapid infusion が可能であると考えられた。また、横山らの検討におけるコホート 6 の 3 例中 2 例では、90 分間の rapid infusion で想定される最高投与速度（624mg/時）とほぼ同等の投与速度（642mg/時、604mg/時）において実行可能性と忍容性が確認されていたと考えられた。

表 2 90 分間 rapid infusion を想定した場合の投与速度

身長	150cm	156cm	160cm	164cm	168cm	172cm	176cm	180cm	190cm
体重	40kg	44kg	50kg	56kg	62kg	68kg	74kg	80kg	90kg
体表面積	1.30m ²	1.40 m ²	1.50 m ²	1.60 m ²	1.70 m ²	1.80 m ²	1.90 m ²	2.00 m ²	2.08 m ²
投与量/ 回	487.5mg	525.0mg	562.5mg	600.0mg	637.5mg	675.0mg	712.5mg	750.0mg	780.0mg
投与量/ 回の 20%	97.5mg	105.0mg	112.5mg	120.0mg	127.5mg	135.0mg	142.5mg	150.0mg	156.0mg
投与量/ 回の 80%	390.0mg	420.0mg	450.0mg	480.0mg	510.0mg	540.0mg	570.0mg	600.0mg	624.0mg
30 分間 投与速度	195mg/hr	210mg/hr	225mg/hr	240mg/hr	255mg/hr	270mg/hr	285mg/hr	300mg/hr	312mg/hr
60 分間 投与速度	390mg/hr	420mg/hr	450mg/hr	480mg/hr	510mg/hr	540mg/hr	570mg/hr	600mg/hr	624mg/hr

4) 以上より、90分間のrapid infusionについて、grade 3又は4の有害事象又はinfusion reactionの発現はまれであり（0.008%～1.5%）であり、有害事象についても新たな懸念は認められないと考えられ、rapid infusionの忍容性は高いと考えられた。

また、Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス等においてもB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるリツキシマブの90分間のrapid infusionの使用を否定する見解は認められないことから、リツキシマブの90分間rapid infusionは有用であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) リツキシマブは CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫治療において必要不可欠な薬剤であり、様々な化学療法剤と併用され、また外来においても投与可能である。海外の第 III 相試験において、90 分間の rapid infusion の実行可能性及び忍容性が確認されているほか、海外の文献報告においても同様に 90 分間の rapid infusion の実行可能性及び忍容性が報告されている。海外では、60 分間の rapid infusion も検討されており、その実行可能性及び忍容性が確認されている。
- 2) 日本で行われた検討では、90 分間の rapid infusion に相当する投与速度により検討が行われており、実行可能性及び忍容性が認められている。
- 3) リツキシマブの rapid infusion の導入により、治療に伴う患者の拘束時間及び負担の

軽減、医療機関における治療提供機会の増加、及び医師、看護師及び薬剤師等の医療従事者の作業効率化が図れることから、リツキシマブの rapid infusion は患者及び医療機関にとって、非常に有用であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 未治療びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)、又は、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者 (indolent) を対象として、現在一般診療で使用されているリツキシマブと化学療法の併用療法 (R-CHOP 療法等) を施行する際、第 1 サイクルにおいてはリツキシマブを添付文書に記載された標準的投与速度で投与を行う。第 1 サイクルにおいて、CTC grade 3 以上の infusion reaction が認められなかった患者に対し、第 2 サイクル以降はリツキシマブの 90 分投与を行う。リツキシマブ希釈後の生理食塩液等の総量を 250mL 又は 500mL とし、はじめの 30 分間で 1 回あたりの投与量の 20% を投与し、その後の 60 分間で 1 回あたりの投与量の 80% を投与し、90 分間の rapid infusion の実行可能性 (1 回あたりの投与量が全量投与できる) と重篤な infusion reaction (CTC grade 3 以上の infusion reaction) の発現を確認し、90 分間 rapid infusion の忍容性を確認するオープンラベル試験が考えられる。

5. 備考

- <その他>
- 1)

6. 参考文献一覧

1. 厚生労働統計一覧、患者調査-平成 20 年患者調査-閲覧-年次-2008 年. Available from: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268> [Cited 2013 October 31]
2. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2012;380 (9844): 848-857.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC; 2008.
4. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Cancer. 1982; 49(10): 2112-2135.
5. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998 ;16(8):2780-2795.
6. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of

- recently recognized entities. *Pathology International* 2000; 50:696-702.
7. Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int.* 2008;58(3):174-82.
 8. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood.* 1997;89 (11): 3909-3018.
 9. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol.* 1998;9(7):717-20.
 10. Rohatiner A, Lister TA. Follicular lymphoma, in Magrath IT (ed.): *The Non-Hodgkin's Lymphomas.* London: Oxford University Press. p867-896, 1997.
 11. Berger F, Felman P, Sonet A, et al. Nonfollicular small B-cell lymphomas: a heterogeneous group of patients with distinct clinical features and outcome. *Blood* 1994; 83(10):2829-2835.
 12. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005; 23:5019-5026.
 13. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Ongoing improvement in outcomes for patients diagnosed as having Non-Hodgkin lymphoma from the 1990s to early 21st century. *Arch Intern Med* 2008; 168:469-476.
 14. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 1986; 4(10):1470-1480.
 15. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol.* 1995; 13(1):140-147.
 16. Montoto S, Lopez-Guillermo A, Ferrer A et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Ann Oncol.* 2002; 13:523-530.
 17. Weisdorf DJ, Andersen JW, Glick JH, Oken MM. Survival after relapse of low-grade non Hodgkin's lymphoma: implications for marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1992; 10:942-947.
 18. Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, et al. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995; 13(7):1726-1733.
 19. Montoto S, Davis AJ, Matthews J et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2426-2433.
 20. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al.: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell

- lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346 (4): 235-242.
21. Coiffier B: State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23 (26): 6387-6393.
 22. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al.: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24 (19): 3121-3127.
 23. Cabanillas F, Velasquez WS, Hagemester FB, et al.: Clinical, biologic, and histologic features of late relapses in diffuse large cell lymphoma. *Blood.*1992;79 (4): 1024-1028.
 24. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993;329 (14): 987-994.
 25. A Study of Rituximab Alternative Dosing Rate in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (RATE). Available from:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00719472?term=NCT00719472&rank=1> [Cited 2013 October 31]
 26. Chiang J, Chan A, Shih V, et al. A prospective study to evaluate the feasibility and economic benefits of rapid infusion rituximab at an Asian cancer center. *Int J Hematol.* 2010;91(5):826-830.
 27. Lang D, Prouse J, Barry F, et al. Evaluation of the safety and feasibility of rapid rituximab infusion. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012;8(1):71-75.
 28. Salar A, Casao D, Cervera M, et al. Rapid infusion of rituximab with or without steroid-containing chemotherapy: 1-yr experience in a single institution. *Eur J Haematol.* 2006 ;77(4):338-340.
 29. Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, et al. Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting. *Blood.* 2007 15;109(10):4171-4173.
 30. El-Agnaf MR, McCoy C, Ong YL, et al. Infusion of rituximab over 90 minutes on an out-patient basis is safe and improves resource utilization. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(9):1875-1877.
 31. Atay S, Barista I, Gundogdu F, et al. Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment: 2-year experience in a single institution. *J Oncol Pract.* 2012;8(3):141-143.
 32. Lang DS, Keefe DM, Schultz T, Pearson A. Predictors of acute adverse events from rapid rituximab infusion. *Support Care Cancer.* 2013;21(8):2315-2320.
 33. Al Zahrani A, Ibrahim N, Al Eid A. Rapid infusion rituximab changing practice for patient care. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15(3):183-186.

34. Provencio M, Cerdeira S, Bonilla F, et al. Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment. *Ann Oncol*. 2006 Jun;17(6):1027-1028.
35. Provencio M, Sanchez A, Maximiano C, et al. A prospective study of left ventricle function after treatment with rapid-infusion rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(10):1642-1646.
36. Tuthill M, Crook T, Corbet T. et al. Rapid infusion of rituximab over 60min. *Eur J Haematol*.2009; 82: 322-325.
37. Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, et al. Infusion Rate Escalation Study of Rituximab in Patients with CD20+ B-Cell Lymphomas: A Single Institution Analysis in Japan. *ISRN Oncol*. 2013;2013:863909. doi: 10.1155/2013/863909.
38. 横山雅大. リツキシマブの外来治療と rapid infusion. *医学のあゆみ*. 2013;246(9):687-692.
39. Atmar J. Review of the safety and feasibility of rapid infusion of rituximab. *J Oncol Pract*. 2010;6(2):91-93.
40. Siano M, Lerch E, Zucca E, et al: A phase I-II study to determine the maximum tolerated infusion-rate of rituximab, with a special emphasis on monitoring the effect of rituximab on cardiac function. *Clin Cancer Res*. 2008;14:7935-7939.
41. Witzens-Harig M, van Hazel G, Chamone DFA, et al: Safety and efficacy in patients receiving maintenance rituximab for follicular lymphoma: Early results from Phase IIIb MAXIMA trial. *Blood* 2009;114 suppl: abstr 3756.
42. Lang DS, Hagger C, Pearson A. Safety of rapid rituximab infusion in adult cancer patients: a systematic review. *Int J Nurs Pract*. 2011;17(4):357-369.
43. Non-Hodgkin's Lymphoma version 2.2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2013.
44. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-871.
45. 米国添付文書
46. 欧州添付文書
47. 加国添付文書
48. 豪州添付文書