

レジメンスケジュール

診療科	血液内科
適応	CD20陽性悪性リンパ腫
レジメン	血内R-CHOP療法

申請・改訂日	2009年4月
備考	2011/8と2016/1改訂

クール関連	6～8コース 治療前HBV確認
-------	-----------------

使用した臨床データ	がん化学療法レジメンハンドブック
-----------	------------------

全クール(2日間、Rit前日投与)																			
投与順	抗がん剤	薬品名	投与量	投与方法	時間・速度	備考	day1	day2	day3	day4	day5	day6	day21
①		ヒドロコルチゾン注	100mg	メイン	30分	リツキシマブ投与30分前に終了	○												
①		クロルフェニラミン注	5mg																
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/m ²	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	メイン	全開		○												
④	○	プレドニゾン	100mg/body	経口				○	○	○	○	○							
⑤		パロノセトロン注	0.75mg	メイン	15分	デキサメタゾン内服したか確認		○											
		生理食塩液	50mL																
⑥	○	ピンクリスチン	1.4mg/m ²	メイン	全開	最大2mg/body		○											
		生理食塩液	50mL																
⑦	○	ドキソルビシン	50mg/m ²	メイン	30分	総投与量500mg/m ² (心不全)		○											
		生理食塩液	100mL																
⑧	○	シクロフォスファミド	750mg/m ²	メイン	120分	閉鎖式器具使用		○											
		生理食塩液	500mL																
⑨		生理食塩液	50mL	メイン	全開			○											

終了

減量・中止基準 (CHOP療法より)

シクロフォスファミド		
副作用	程度	対処法
腎機能障害	Ccr10未満の場合	25%減量
肝機能障害	T-Bil 3.1~5mg/dL または AST 3×ULN超	25%減量
	T-Bil 5mg/dL超	中止
※特徴的禁忌	ペントスタチンを投与中の患者	投与をしてはいけない
ドキシソルビシン		
副作用	程度	対処法
心筋障害	発現時(総投与量が500mg/m2を超えると起こりやすくなる)	中止
肝機能障害	T-Bil 1.5(or1.2)~3mg/dL または AST 60~180IU/L	50%減量
	T-Bil 3.1~5mg/dL または AST 180IU/L超	75%減量
	T-Bil 5mg/dL超	中止
※特徴的禁忌	心機能異常またはその既往歴のある患者	投与をしてはいけない
ビンクリスチン		
副作用	程度	対処法
肝機能障害	T-Bil 1.5~3mg/dL	50%減量
	T-Bil 3超	中止
消化器障害	重度便秘、腸管麻痺、消化管穿孔	中止
※特徴的禁忌	脱髄性Charcot-Marie-Tooth病の患者	投与をしてはいけない
CHOP 3薬剤		
副作用	程度	対処法
好中球減少	1500/mm3未満	中止
血小板減少	150000/mm3未満	中止

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

1 初回投与時～初回投与終了後の注意

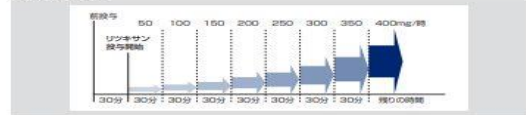
- ・本剤の投与に関連して発現する重篤な副作用等は初回投与時に高頻度で認められることから、初回の投与はできるだけ早期入院で実施してください。
- ・患者の状態に応じて、注入開始速度を適宜減速することができます。

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。

投与前：点滴静注用シリンジ中の溶液について、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、自己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、血腫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速することも考慮してください。

2 2回目以降の投与時の注意

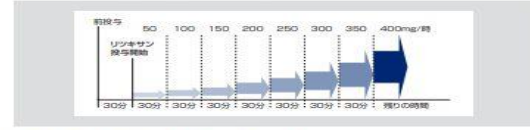
- ・2回目以降の投与にも臨床検査等を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。

■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。

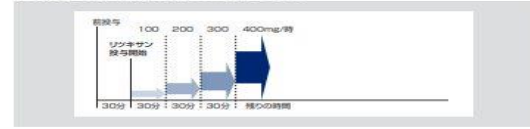
■注入速度：2回目以降の注入開始速度は初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができます。

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分で残りの薬用(投与量の80%に相当)を投与します。

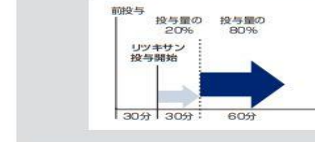
前投与時に発現した副作用が軽微でなかった場合の注入速度



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]



※本剤投与時に発現する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(ICEC-C2B-B17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に溶解(希釈濃度は1~4mg/mL)、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。

3 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だけ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¹⁾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。

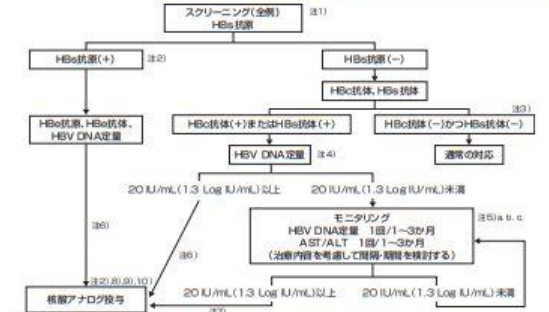
リツキサン:副作用・対処法

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) 日本肝臓学会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第3.2版)」2020年7月、P.79-90)
https://www.jsh.or.jp/med/csl/guidelines/sh_hgdlines/hepatitis_b/2020年7月号版/



(補注)
 ① 治療性効果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抗体陰性陽性の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する例があり、注意が必要である。また、血液毒性疾患または胆管炎に対する適量の化学療法およびブドウ糖注射液による脱水状態に対する免疫抑制療法においてHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。適切な治療法を選択するには、HBV再活性化、肝臓の発症、胆管炎の発症をあらかじめ、ガイドラインに示すエビデンスは十分ではない。また、経過アナログ投与によるHBV再活性化を完全に抑制するものではない。
 ② 1) 免疫抑制化学療法前、HBV再活性化およびHBV再活性化をスクリーニングする。HBs抗原、HBs抗体およびHBV DNAを測定し、HBs抗原陽性かつHBs抗体陰性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL以上あり、HBV再活性化のリスクを評価する。HBs抗原陽性かつHBs抗体陽性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL未満である場合は、HBs抗原陽性かつHBs抗体陽性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL以上あり、HBV再活性化のリスクを評価する。HBs抗原陽性かつHBs抗体陰性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL以上あり、HBV再活性化のリスクを評価する。HBs抗原陰性かつHBs抗体陽性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL以上あり、HBV再活性化のリスクを評価する。HBs抗原陰性かつHBs抗体陰性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL以上あり、HBV再活性化のリスクを評価する。
 ③ 1) 免疫抑制化学療法前、HBV再活性化およびHBV再活性化をスクリーニングする。HBs抗原、HBs抗体およびHBV DNAを測定し、HBs抗原陽性かつHBs抗体陰性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL以上あり、HBV再活性化のリスクを評価する。HBs抗原陽性かつHBs抗体陽性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL未満である場合は、HBs抗原陽性かつHBs抗体陽性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL以上あり、HBV再活性化のリスクを評価する。HBs抗原陰性かつHBs抗体陽性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL以上あり、HBV再活性化のリスクを評価する。HBs抗原陰性かつHBs抗体陰性かつHBV DNA陽性かつHBV DNA定量が1.3 Log IU/mL以上あり、HBV再活性化のリスクを評価する。
 ④ 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上
 ⑤ 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 未満
 ⑥ 1回/1-3か月
 ⑦ 経過アナログ投与

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、腫瘍壊死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。

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^{1) 14) 19)}、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に行い、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候群(症状: 意覚発作、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、聴覚等の視覚障害、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、腫瘍壊死症候群による可能性を考慮してください(腫瘍壊死症候群の詳細はP22を参照)。

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、洞結核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リンパ球機能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リンパ球機能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		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	[1.1.1.13 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。