

B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者における
リツキシマブ投与時のインフュージョンリアクションを
最小限に抑えるための投与方法に関する研究

堤 大輔

2022

本論文中に用いた略語の一覧

ALC : absolute lymphocyte count

BL : burkitt lymphoma

B-NHL : B cell non- Hodgkin lymphoma

CLL : chronic lymphocytic leukemia

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events version

DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

FL : follicular lymphoma

HDC : hydrocortisone phosphate

IL : interleukin

IPI : International Prognostic Index

IQR : inter-quartile range

IRRs : infusion related reactions

LDH : lactate dehydrogenase

MALT : mucosa-associated lymphoid tissue

MCL : mantle cell lymphoma

OR : odds ratio

PS : performance status

RTX : Rituximab

sIL-2R : serum soluble interleukin-2 receptor

SMZL : splenic marginal zone lymphoma

TNF- α : tumor necrosis factor

UMIN : University Hospital Medical Information

目次

序章.....	1
第 1 章 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブによるインフュージョ ンリアクション発現の臨床予測モデルの検討.....	5
第 1 節 目的.....	5
第 2 節 方法.....	5
第 3 節 結果.....	7
第 4 節 考察.....	13
第 5 節 小括.....	15
第 2 章 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブによるインフュージョ ンリアクション発現を最小限に抑えるための投与プロトコルの検討.....	16
第 1 節 目的.....	16
第 2 節 方法.....	16
第 3 節 結果.....	19
第 4 節 考察.....	28
第 5 節 小括.....	31
総括.....	32
謝辞.....	33
引用文献.....	34

序章

悪性リンパ腫は、リンパ球由来の悪性腫瘍の総称であり、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma : NHL) に大別され、約 90% が NHL である。さらに NHL は、B 細胞性 NHL (B cell non- Hodgkin lymphoma : B-NHL)、T 細胞性およびNK 細胞性に分類され、B-NHL は NHL の約 70% を占める。また、NHL は無治療での予後進行度により悪性度分類がなされており、年単位で進行する低悪性度リンパ腫 (indolent lymphoma)、月単位で進行する中悪性度リンパ腫 (aggressive lymphoma)、週単位で進行する高悪性度リンパ腫 (high aggressive lymphoma) と分類されている。中～高悪性度リンパ腫では診断と同時に薬物治療が開始されるが、低悪性度リンパ腫では腫瘍量が少ない初期は無治療での経過観察が行われ、進行とともに薬物治療が開始される。

NHL に対する薬物治療の標準治療としてシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを併用した CHOP 療法が挙げられ、その他にも各分類のリンパ腫で様々な化学療法が実施されている。B-NHL に対してはリツキシマブ (Rituximab : RTX) がほぼすべての化学療法に併用されており、キードラッグとなっている^{1,2)}。RTX は、1990 年代に臨床応用されはじめ、B-NHL の治療成績を大きく向上させた^{3,4)}。本邦でも 2000 年代に B-NHL への適応を取得し広く用いられている。

RTX は、B 細胞表面に存在する CD20 抗原に特異的に結合するヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体製剤であり、CD20 に結合したのち、補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity : CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) により、B 細胞を傷害するとされている。RTX の有害事象として、インフュージョンリアクション (infusion related reactions : IRRs)、腫瘍崩壊症候群、B 型肝炎ウイルス再活性化などが挙げられる。RTX の安全性プロファイルは一般的に良好であるが、IRRs は特に注意を有する副作用とされている。

IRRs は、投与時の過敏症反応の 1 つである。体内に吸収された薬物が、通常示す作用で

はない症状や所見といった非特異的な有害事象が薬物過敏症として示されている。一般的にアレルギー反応、アナフィラキシーとして示される過敏症は、アレルゲン等により IgE を介してヒスタミンなどの化学伝達物質が放出されることにより引き起こされ、抗がん薬では白金系やタキサン系の薬剤により生じることが多い。一方で、IRR_s は狭義ではサイトカイン放出症候群と同義とされ、非アレルギー性により生じるもので、薬剤により直接あるいは補体系の活性化を介してサイトカインを放出することにより生じる過敏反応と考えられ、RTX をはじめとしたモノクローナル抗体で多く認められるとされる。RTX の IRR_s 発現機序の詳細は十分に明らかとなっていないが、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) - α やインターロイキン (interleukin : IL) -6、IL-8、インターフェロン-c などのサイトカイン放出が関与するものと考えられている^{5,6)}。

RTX による IRR_s の特徴的な症状としては、発熱、悪寒、頭痛、悪心、掻痒感、発疹、血圧低下、血管浮腫などのアレルギー様の症状や、心筋梗塞、心室細動などの心血管症状や低酸素症、気管支痙攣、急性呼吸促迫症候群などの呼吸器症状などがある。これらの症状の多くは軽度から中等度のもの⁷⁾であり、投与の一時中断や副腎皮質ステロイド薬などの対症療法の実施により管理可能である⁸⁾が、時には重篤で生命を脅かす症例も見られる^{9,10)}。RTX の IRR_s は、初回投与時の約 80~90% で発現が報告されており¹¹⁾、他のモノクローナル製剤と比較しても高頻度の発現率である^{12,13)}。症状発現は投与中から投与開始 24 時間以内に多く発現がみられる。また、RTX の初回投与時が最も頻度が高く、2 回目以降の投与では発現率は減少する傾向を示している。RTX は IRR_s を考慮して段階的に投与速度を上げていく投与方法が取られるが、投与速度を上げた際に IRR_s が発現することが多い。

IRR_s を含む薬物アレルギーは、生体での抗原認識の閾値の低下や局所でセットポイント以上の薬物濃度上昇などにより誘発されると考えられている¹⁴⁾。これらのように薬物過敏症を抑制するためには、生体側の要因と投与薬物側の特性の両側面からのアプローチを考える必要がある。生体側の要因から検討すると、RTX の IRR_s 発現のリスク因子として高

腫瘍量 (>25,000/ μ L)、脾腫、心機能・肺機能障害患者、骨髄浸潤、リンパ球数高値、血清可溶性インターロイキン-2 受容体 (serum soluble interleukin-2 receptor : sIL-2R)、血清乳酸脱水素酵素濃度 (lactate dehydrogenase : LDH)、B 症状などが報告されている¹⁵⁻²⁰⁾。一方、投与薬物側の要因として、RTX の投与方法の特性と IRRs 発現を考慮して、抗ヒスタミン薬と解熱鎮痛薬の予防前投与が行われている。投与速度は、従来、RTX の初回投与時 25 mg/h から開始し、症状発現が認められなければ 1 時間毎に 100 mg/h、200 mg/h と段階的に速度を上げる方法 (投与方法 B) が用いられてきた。2 回目の投与以降は、初回投与時の副作用が軽微であった場合、100 mg/h から開始できるものである。2013 年に海外の投与方法に準じた新たな投与方法 (投与方法 A) が追加された。この方法での初回投与速度は 50 mg/h から開始し、30 分毎に 50 mg/h ずつ速度を上げ最大速度が 400 mg/h である。投与方法 A を選択することで従来よりも 1 時間以上投与時間を短縮することが可能となった。しかし、安全性の面から考えると、投与方法 A は投与方法 B よりも IRRs による一時中断や 24 時間以降での IRRs 発現、重篤例が多い。さらに、投与方法 A ではほとんどの例で副腎皮質ステロイド薬の前投薬が行われている。

IRRs による臨床上的問題が幾つか挙げられる。IRRs 発現後は投与中断が必要となることとなり、その場合、投与速度の制限や対症療法の実施により投与再開は可能となるが、投与終了までの時間は延長することとなり患者および医療スタッフへの負担が増大している²¹⁾。近年、外来治療を受ける B-NHL 患者は増えており¹⁵⁾、IRRs の予防と管理がより重要となっている。一律な前投薬などの IRRs 対策では一定の患者集団には有効であるものの、その恩恵を受けない集団も存在している。また、オーバートリートメントとなる集団も存在する可能性がある。IRRs 発現のリスク因子の抽出は患者の個別化にはつながるが、これらを考慮した具体的な対策が必要である。前述のように患者側の側面からリスク因子を検討した研究はいくつか報告されているが、その因子を用いて IRRs 発現を軽減させる投与は未だ検討されていない。さらに、短時間で新たな投与方法が示されており、安全か

つ患者負担が少なくなる投与方法を個別に選択することも必要とされている。

そこで本研究では、B-NHL 患者に対して RTX を投与した際の IRRs 対策を個別化することを旨し、「患者側」と「投与薬物側」の両側面を考慮した発現予測モデルと投与方法を検討する目的で、以下の研究を行った。

第 1 章では患者側の面から RTX による IRRs 発現のリスク因子を抽出し、発現予測モデルの構築を行った。第 2 章では、第 1 章にて得られた予測モデルを用いて、リスク毎の層別化を行い、投与薬物の面から IRRs の発現を最小限に抑える個別化対策を講じた RTX の投与方法を検討した。

第1章 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブによるインフュージョン リアクション発現の臨床予測モデルの検討

第1節 目的

B-NHL の治療には十数年の治療経験があるにも関わらず、どのような患者の特性が RTX による IRRs 発現の高いリスクに繋がっているのかについてはほとんど知られていない。そこで本章では、RTX 治療を受けた B-NHL 患者における IRRs 発現のリスク因子を抽出し、予測モデルを構築することを目的として、後方視的観察研究を行った。

第2節 方法

第1項 患者選択

2004 年 3 月 1 日から 2014 年 11 月 30 日までの期間に、日本大学医学部附属板橋病院血液膠原病内科において、RTX を含む化学療法を導入した 18 歳以上の B-NHL 患者を対象とした。観察期間以前に RTX による治療歴のあった患者は除外した。CD20 の免疫組織学的陽性を含むすべての組織学的診断は、世界保健機関の基準²²⁾に従って、血液病理医が行った。

第2項 リツキシマブの投与方法

IRRs の発現予防のための前投薬として、RTX 投与の約 30 分前に、全患者にアセトアミノフェン 400 mg と *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 2 mg の経口投与が行われた。RTX の用量は 375 mg/m²であり、生理的食塩水で 1 mg/mL の濃度に希釈し、点滴投与された。RTX の投与方法は従来通りのものであり、25 mg/h の投与速度で開始し、有害事象が発現しない場合は、1 時間毎に 100 mg/h、200 mg/h と速度を上昇させ最大投与速度は

200 mg/h として投与する速度設定が用いられた。これらの予防策、投与方法は、2004 年から 2014 年の観察期間中は一貫して行われた。

RTX の投与中、患者の脈拍、酸素飽和度、呼吸数、体温などのバイタルサインは注意深くモニタリングし、有害事象が発現した場合は RTX の投与を中断し、副腎皮質ステロイド薬や抗アレルギー薬による対症療法を実施したうえで、各担当医の判断で RTX の投与が再開された。RTX 投与中に発現したすべての有害事象の日時、重症度、バイタルサイン、処置、結果などの詳細は、担当看護師と医師がカルテに記録した。

第3項 調査項目

対象患者の性別、年齢、アレルギー歴、化学療法の先行治療、病理組織分類、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) によるパフォーマンスステータス (performance status: PS)、臨床病期 (Ann Arbor 分類)、LDH、リンパ節外病変数、国際予後指標 (International Prognostic Index : IPI) スコア、脾腫、bulky 病変 (腫瘍径 >10cm)、B 症状、sIL-2R 濃度、リンパ球絶対数 (absolute lymphocyte count : ALC)、骨髄浸潤の各項目について、電子カルテの診療録および薬剤師記録から収集した。RTX による IRRs としては、蕁麻疹、低血圧、血管浮腫、低酸素、気管支痙攣、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心臓性ショック、アナフィラキシー様症状または死を含む有害反応を定義した²³⁾。RTX 投与によって生じた各 IRRs は、腫瘍内科医と薬剤師によるカルテ調査に基づいて特定された。各 IRRs の重症度は、米国国立がん研究所の Common Terminology Criteria for Adverse Events version (CTCAE) ver.4.0²⁴⁾に基づいて評価した。

第4項 統計解析

連続変数は中央値と四分位範囲 (inter-quartile range : IQR) で示し、カテゴリー変数は数値と百分率 (%) で示した。連続変数については Mann-Whitney U 検定、カテゴリー変

数については χ^2 検定を用いて、2 群間の差を比較した。初めに患者を IRR 群と非 IRR 群のいずれかに割り付け、各調査項目について両群間の差を評価した。次に、単変量解析にて $p < 0.1$ を認めた項目に対して、多変量ロジスティック回帰分析を適用し、IRRs 発現のリスク因子について検討した。各リスク因子の p 値、オッズ比 (odds ratio : OR)、95%信頼区間 (confidence interval : CI) を算出した。 $p < 0.05$ 未満の場合、統計的に有意であると判断した。すべての解析は、JMP® 9 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。

第5項 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び人を対象とする医学系研究に関する倫理的指針に従い、日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認 (承認番号 ; RK- RK-141209-2) を得て実施した。

第3節 結果

第1項 患者背景

観察期間内 RTX が導入された B-NHL 患者 161 名が特定された。これらの患者のうち、観察期間以前に RTX を用いた治療歴を有する 21 名は解析から除外され、140 名の患者が解析対象となった。患者は中央値で 4 サイクル (1~18 サイクル) の RTX の投与を受け、全体で 485 サイクルの投与を受けていた。B-NHL の組織型は約 4 分の 3 の患者において、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) であった。その他の組織型は、バーキットリンパ腫 (burkitt lymphoma : BL)、マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma : MCL)、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL)、粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue : MALT) リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫 (splenic

marginal zone lymphoma : SMZL) であった。RTX は、本試験実施時において、本邦の保険制度では慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia : CLL) の治療薬として承認されていないため、本研究では CLL の患者は含まれていなかった。RTX を併用したレジメンは、CHOP をベースとした化学療法 (n=131)、IVAD (イホスファミド、エトポシド、シタラビン、デキサメタゾン) (n=5)²⁵⁾、経口エトポシド (n=1)、ベンダムスチン (n=1)、または併用化学療法なし (RTX 単独) (n=2) であった。RTX 投与の最初のサイクルでは、129 人 (92%) の患者で RTX の前に細胞障害性化学療法が行われていた。

第2項 リツキシマブによる IRRs

140 名の患者のうち、55 名 (39%) において RTX 治療中にいずれかの grade の IRRs が発現した。この IRRs 群 55 名のうち、46 名 (84%) の患者において IRRs は RTX の初回投与時に発現した。IRRs 群の他の患者において、初めて IRRs 発現が認められた投与サイクルは、2 回目が 5 名、4 回目が 1 名、5 回目が 1 名、7 回目が 2 名だった。7 回目の投与で IRRs が発現した 2 名の患者は再発例であった。IRRs の重症度は、23 名 (42%) が grade 1、32 名 (58%) が grade 2 の IRRs であった。Grade 3 以上の重篤な IRRs を発現した患者は認められなかった。IRRs が発現すると、患者は副腎皮質ステロイド薬や抗ヒスタミン薬を対症療法として投与されていた。Grade 2 の IRRs が発現した 32 名すべての患者は、症状が改善した後、RTX が投与再開された。

第3項 リツキシマブによる IRRs のリスク因子

患者は RTX による IRRs の発現の有無によって、IRRs 群 (n=55) と非 IRRs 群 (n=85) のいずれかに割り当てられた。2 群間を比較すると、組織学的分類 (低悪性度リンパ腫に MCL、FL、MALT リンパ腫、SMZL を含み、中/高悪性度リンパ腫に BL、DLBCL

を含む)、bulky 病変 (>10 cm)、血清 IL-2R 濃度、骨髄浸潤の 5 項目において有意差が認められた(表 1)。これらの有意な因子について多変量ロジスティック回帰分析を行った。なお、多変量解析に代入する血清 IL-2R 濃度のカットオフ値は 2000 U/mL に設定した²⁶⁾。その結果、血清 IL-2R 濃度が 2000 U/mL 以上であった患者の割合は、IRRs 群では非 IRRs 群に比べて有意に高かった (40% vs. 20%、 $p=0.011$)。多変量解析では、低悪性度リンパ腫 (OR [95% CI]=2.81 [1.20–6.69]、 $p=0.017$) と bulky 病変 (>10cm) (OR [95% CI]=2.52 [1.06–6.13]、 $p=0.037$) の 2 項目が有意に因子となることが明らかとなり、RTX による IRRs の独立した危険因子として抽出された。(図 1)。

第 4 項 IRRs リスクのスコアリング

抽出された 2 つのリスク因子の OR の結果より、低悪性度リンパ腫を 1 点、bulky 病変を 1 点とスコア化した。各因子のスコアが 1 点であることから、リスク因子の存在に基づいて、リスクカテゴリーを低リスク (0 点)、中リスク (1 点)、高リスク (2 点) と層別化してリスク予測モデルを定義した。この予測モデルに、本研究の患者を当てはめると、低リスク群 81 名、中リスク群 50 名、高リスク群 9 名に層別化された。これらのリスク群における IRRs の発現率は、低リスク群 26%、中リスク群 54%、高リスク群 78% であり、3 群間に有意な差が認められた ($\chi^2=16.4$ 、 $p<0.001$) (図 2)。

表 1 リツキシマブによる IRRs 発現の有無による患者の臨床的特徴の比較

Category	IRRs group	Non-IRRs group	<i>p</i> value
	<i>n</i> , (%)	<i>n</i> , (%)	
Number of patients	55 (100)	85 (100)	NA
Men /Women	30/25	47/38	0.931
Age, years, median [IQR]	63 [50–74]	64 [54–69]	0.900
History of allergy	10 (18)	10 (12)	0.294
Chemotherapy preceding	51 (93)	78 (92)	0.836
Histological subtypes			
Indolent lymphomas ^a	22 (40)	14 (16)	0.003*
Aggressive lymphomas ^b	33 (60)	71 (84)	
ECOG PS 2–4	15 (27)	17 (20)	0.317
Ann Arbor Stage III or IV	41 (75)	53 (62)	0.130
LDH, U/mL, median [IQR]	211 [163–279]	202 [160–236]	0.354
Extra nodal sites ≥ 2	20 (36)	20 (24)	0.103
IPI score ≥ 3	27 (49)	38 (44)	0.612
Splenomegaly	11 (20)	12 (14)	0.363
Bulky disease (>10cm)	19 (35)	13 (15)	0.009*
B symptom	21 (38)	15 (18)	0.045*
sIL-2R, U/mL, median [IQR]	1,890 [917–4,370]	1090 [409–1,980]	0.013*
ALC, ×10 ⁹ /L, median [IQR]	1.0 [0.6–1.7]	1.1 [0.7–1.6]	0.634
Bone marrow involvement	15 (27)	11 (13)	0.035*

NA not analyzed

^a Indolent lymphomas included FL, MCL, MALT lymphoma, SMZL.

^b Aggressive lymphomas included BL, DLBCL.

* $p < 0.05$

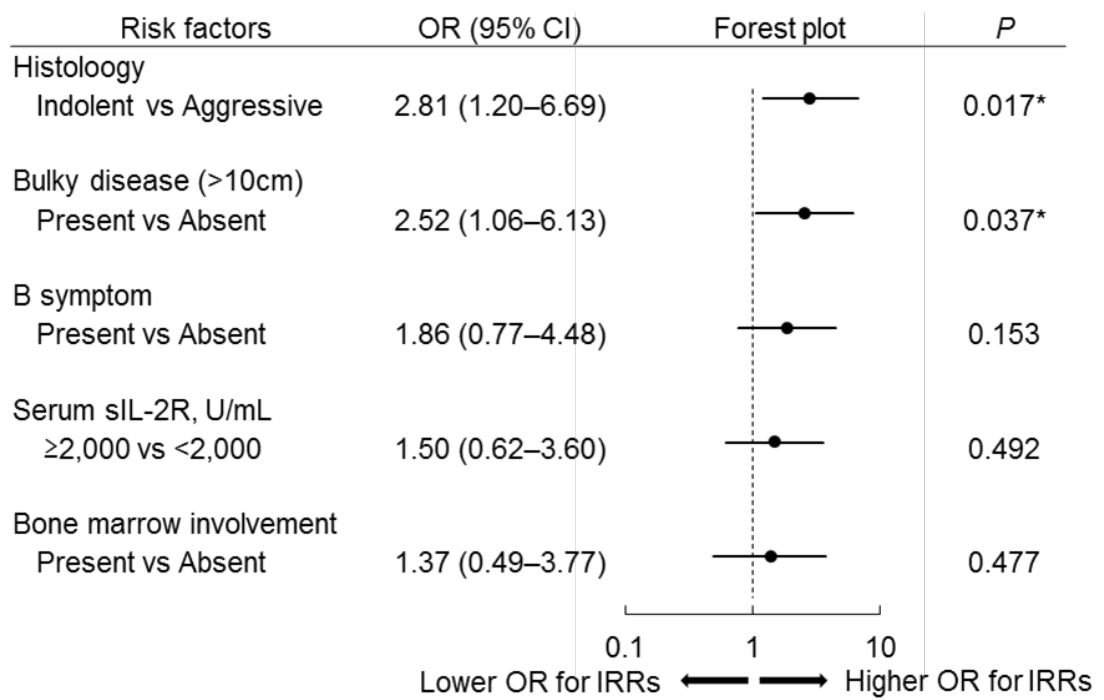


図1 リツキシマブによる IRRs 発現リスク因子

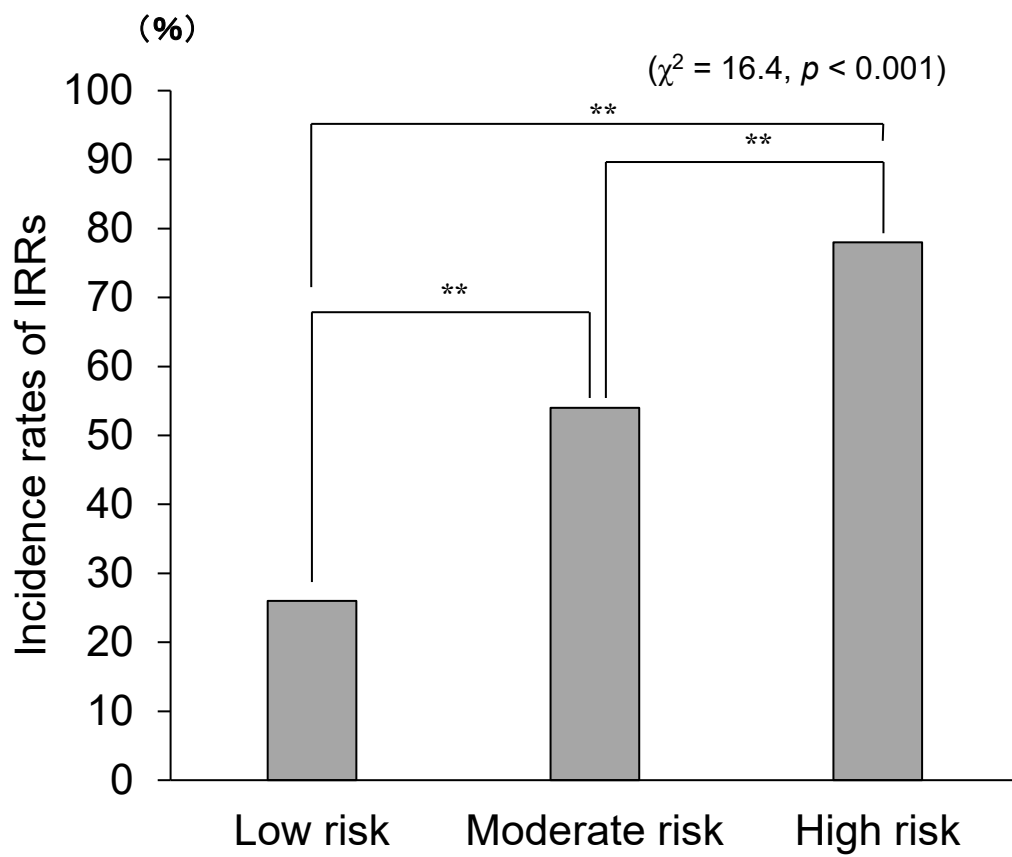


図2 予測モデルを用いて層別化したリスク群毎の IRRs 発現率

第4節 考察

本研究において、RTX 投与時に IRRs が発現していた B-NHL 患者では、低悪性度の組織型、bulky 病変 (>10cm) の存在、B 症状の存在、血清 IL-2R 濃度の高さおよび骨髄浸潤がより多く認められた。さらに、実証した多変量解析では、低悪性度リンパ腫、bulky 病変 (>10cm) が、RTX による IRRs に高い OR を示し、独立した因子として抽出された。この結果から、この 2 つのリスク因子を用いたスコアリングシステムを構築し、B-NHL 患者を RTX による IRRs の発現しやすさに応じた異なるリスク群に層別化することができると示唆された。

低悪性度リンパ腫と bulky 病変が、RTX による IRRs 発現のリスクを高める詳細な機序は不明である。Byrd らは、初期段階の調査で、血中腫瘍細胞が多く、肥大化したリンパ節病変を有する 5 名の患者において、重篤な IRRs が発現したと報告している²⁷⁾。今回の結果とも併せて考えると、患者の体内の腫瘍 B 細胞の絶対数が多いことは、RTX による IRRs の強いリスク因子であることが示唆される。低悪性度リンパ腫の患者に対する初期治療は、一般的に疾患が進行するまで無治療で経過観察が行われるため、本研究の結果と一致する。また、B-NHL 患者 169 名について Hong らが行ったレトロスペクティブ研究²⁸⁾において、骨髄浸潤が IRRs の発現を予測すると報告している。我々の検討では、骨髄浸潤は IRRs 群で多く見られたが、多変量解析では IRRs との関連の有意性は認められなかった。この違いは、先の研究では 150 名 (89%) の患者が DLBCL であったのに対し、我々の検討では 74% であり、研究コホートにおける病理組織的サブタイプ分類の割合に起因するものと考えている。しかし、先の研究では、低悪性度リンパ腫の患者の一部しか解析に含まれておらず、疾患の悪性度については十分に評価されていなかった。今回構築した RTX による IRRs 発現の予測モデルは、B-NHL のより多様な組織的サブタイプに対して適用できる可能性が考えられた。

RTX の従来の投与方法では約 5 時間の注入時間が必要であり、良好な安全性を示した投

与時間を短縮した投与方法がいくつか研究されている²⁹⁻³¹⁾。それに基づいて、現在では 90 分以内に RTX を急速投与方法が海外では採用されてきている。しかし、その場合においても RTX の初回投与は一般的に従来の方法通りの投与時間で行われ、前サイクルで重度の IRRs を示した患者に対して急速な投与方法は用いられていない。また、RTX の短時間投与には副腎皮質ステロイド薬が併用されるのが一般的である。したがって、今回の予測モデルは、RTX の短時間投与方法が安全に行える患者や、副腎皮質ステロイド薬の使用が不要な患者を特定するうえでの一助となると考えられる。Lang らは、さまざまな B-NHL の患者 294 名を対象に、リンパ球絶対数の多さが RTX の 90 分間急速投与時の IRRs と独立して関連していることを報告している¹⁶⁾。急速投与のプロトコルでは、悪性度や腫瘍病変の大きさの影響が不明であるため、このような投与方法での RTX による IRRs 発現については更なる調査が必要である。

本研究で得られた知見は、B-NHL の治療において有用性は高いものと考えられるものの、いくつかの限界も挙げられる。まず、本研究では生化学的な分析が行われていないため、RTX による IRRs のメカニズムが不明である。IRRs をより明らかにするためには、各患者のサイトカイン分析や病理組織学的分析などのさらに詳細な検討が必要と考える。次に、本研究では本邦の適応の問題から CLL 患者は含まれておらず、循環腫瘍細胞を有する患者もわずしか含まれていない。したがって、我々の RTX による IRRs 発現予測モデルは、それらの患者には適用できないものと考えられる。最後に、本研究は単一施設の後方視的研究であり、サンプルサイズは必ずしも大きくなかった。本研究結果の有用性を確認するには、多施設研究や、前向き研究での検討が必要であると考えられた。

第5節 小括

本章では、患者側の要因の面から検討を行った。RTX による IRRs 発現のリスク因子として、低悪性度リンパ腫と bulky 病変 (>10cm) の 2 つが選択された。得られたリスク因子を用いて RTX 投与時の IRRs 発現をリスク別に層別化する臨床予測モデルを構築した。

予測モデルで層別化したリスク毎に IRRs 発現率は段階的に高くなっており、リスク因子を有する中リスク群、高リスク群に対し個別化した発現予防策を検討することで、発現率を抑制させ、より安全な投与が行える可能性が考えられた。

予測モデルの有用性と個別化対策による IRRs 発現率の低下を評価するために、次章では前向き試験での検証を行った。

第2章 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者におけるリツキシマブによるインフュージョン リアクション発現を最小限に抑えるための投与プロトコルの検討

第1節 目的

B-NHL 患者に対して、第 1 章において構築した予測モデルを用いて、IRR_s の発現リスクに患者を層別化し、リスクに応じた個別化発現予防策を講じることにより、短時間で安全に RTX を投与する投与方法を構築することを目的として、前向き研究を行った。

第2節 方法

第1項 患者選択

2018 年 4 月から 2019 年 11 月までの期間に、日本大学医学部附属板橋病院血液膠原病内科において、RTX の投与を開始した B-NHL 患者を対象とした。選択基準は、20 歳以上の者、CD20 陽性 B 細胞リンパ腫の病理診断を受けた者および文書による同意が得られた者とした。除外基準は、研究開始前に RTX による治療歴のある者、研究参加を拒否した者とした。

各リスク群における IRR_s の発現率を検証するための目標症例数は 70 名に設定した。これは約 40% の患者において RTX による IRR_s が発現した第 1 章の研究で解析対象となった 140 名の半数として設定した。なお、このサンプルサイズは、片側検定に基づいて、80% の検出力と 10% の α エラーで、すべての患者の IRR_s 発現率の 30% 減少を検出するために必要な最小値と同等とした。

第2項 リツキシマブの調製と前投薬

RTX の用量は 375 mg/m^2 であり、生理的食塩水で 1 mg/mL の濃度に希釈し、点滴投与された。IRR_s の発現予防のための前投薬として、すべての患者に対して、RTX 投与の 30 分前に、アセトアミノフェン 400 mg と α -クロルフェニラミンマレイン酸塩 2 mg を経口投与した。

第3項 リツキシマブの投与

本試験における RTX の投与方法のフローチャートを図 3 に示す。

第 1 章において構築された予測モデルを用いて患者の層別化を行った。第 1 章にて、低悪性度リンパ腫と bulky 病変 ($>10\text{cm}$) の 2 つがリスク因子として選択されており、このリスク因子の保有数に応じて、登録された患者を 0 個の場合は低リスク群、1 個の場合は中リスク群、2 個の場合は高リスク群の 3 群に分類した。この層別化に従い、RTX の投与の 1 サイクル目と 2 サイクル目の投与方法を個別に設定した。IRR_s の多くは RTX の初回投与時に発現し、2 回目以降のサイクルでは IRR_s の発現率が低下することが知られている³²⁾ ため、3 サイクル目の投与方法は主治医判断として設定した。

RTX の 1 サイクル目は、原則として添付文書に従って投与され、各群の詳細な投与法は以下の通りとした。低リスク群では、投与速度を最初の 1 時間は 25 mg/h 、次の 1 時間は 100 mg/h 、その後は最大 200 mg/h (convention infusion #1) とし、追加の予防前投薬は投与しなかった。中リスク群では、低リスク群と同様の投与速度 (convention infusion #1) にて投与し、追加前投薬として、RTX 投与の 30 分前にヒドロコルチゾンリン酸エステル (hydrocortisone phosphate : HDC) 300 mg の点滴投与を行った。高リスク群では、重篤な IRR_s のリスクがあるため、投与速度を最初の 1 時間は 25 mg/h とし、その後は最大 100 mg/h に制限した (long infusion)。また、中リスク群と同様に HDC 300 mg の追加前投薬を行った。副腎皮質ステロイド薬は、コハク酸エステルである場合、NSAIDs (Non-Steroidal

Anti-Inflammatory Drugs) 喘息患者では喘息発作が誘発される可能性があるためリン酸エステルである HDC を選択した。

2 サイクル目は、1 サイクル目における IRRs の発現の有無によって決定した。1 サイクル目に IRRs が発現しなかった場合の各群の投与方法を以下に示す。低リスク群では、投与速度を最初の 30 分間は 100 mg/h で開始し、30 分ごとに 100 mg/h ずつ増やし最大 400 mg/h (short infusion : 短時間投与方法) とした。この投与の際は HDC 300 mg の追加前投薬を行った。中リスク群では、投与速度を最初の 1 時間は 100 mg/h、その後は最大 200 mg/h (convention infusion #2) とし、HDC 300 mg の追加前投薬を行った。高リスク群では、convention infusion #1 の投与速度とし、HDC 300 mg の追加前投薬を行った。1 サイクル目で IRRs が発現した場合は、すべての群において 1 サイクル目と同じ投与方法を選択すると設定した。

第4項 IRRs の定義

IRRs は、発疹、蕁麻疹、血管浮腫、紅潮、嘔気、腹痛、鼻閉、気管支痙攣、低血圧、低酸素症、心筋梗塞、心血管反応、アナフィラキシー様症状、死など RTX 投与時に生じた有害事象と定義した。各 IRRs の重症度は、CTCAE ver.4.0³³⁾ に基づいて評価した。

第5項 評価項目

主要評価項目を、1 サイクルにおける RTX による IRRs の発現率とした。副次的評価項目として、各群における RTX による IRRs 発現率、IRRs 発現時の投与速度、3 サイクル目における短時間投与への全体での移行率および各群での短時間投与への移行率とした。

第6項 統計解析

連続変数は平均値±標準偏差または中央値 [IQR] で示し、カテゴリー変数は数値と百分率

(%) で示した。各群間の差はカテゴリー変数については χ^2 検定を用いて比較した。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。すべての解析は、JMP® 14.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。

第7項 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び人を対象とする医学系研究に関する倫理的指針に従い、日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認（承認番号；RK-180313-1）を得て実施した。また、本研究は本邦大学病院医療情報ネットワーク（University Hospital Medical Information：UMIN）の臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録（試験 ID；UMIN000032309）を行い実施した。

第3節 結果

第1項 患者登録

文書同意が得られた 83 名が試験に登録された。しかし、研究に同意した後に病態の悪化や治療方針が放射線治療に変更された 2 名は RTX が投与されなかったため、解析から除外された。残りの 81 名が解析対象となった（図 4）。

本試験における患者群の患者背景を表 2 に示す。登録された患者の年齢中央値は 69 歳（22～87 歳）、平均体表面積が 1.63m^2 であった。最も多かった病理分類サブタイプは、DLBCL が 62% であり、次いで FL が 11% であった。RTX と併用した化学療法は、CHOP 療法が 59 名（73%）と最も多く、次いでベンダムスチンが 17 名（21%）であった。67 名（83%）の患者は、RTX の初回投与の前に、細胞障害性化学療法が行われた。

予測モデルにて層別化したところ、低リスク群 39 名（48%）、中リスク群 35 名（43%）、高リスク群 7 名（9%）にそれぞれ分類された。リスク因子が 1 つである中リスク群にお

ける各リスク因子の割合は、低悪性度リンパ腫が 15 名 (43%)、bulky 病変 (>10cm) が 20 名 (57%) であった。

第2項 リツキシマブによる IRRs

1 サイクル目の RTX 投与後の各リスク群における IRRs 発現は、低リスク群は 12 名 (31%)、7 名 (20%)、4 名 (57%) に認められた (図 5、表 3)。3 群間に有意な差はなかった ($\chi^2=3.923, p=0.1407$)。IRRs が発現した者のうち、grade 2 の IRRs は低リスク群 8 名 (75%)、中リスク群 4 名 (57%)、高リスク群 4 名 (100%) に認められた (表 4)。Grade 2 の IRRs が発現した患者は、RTX の投与を一時中断し、少なくとも 30 分間は状態の観察が行われ、医師および看護師によって対症療法の薬剤投与や再開時の投与速度の制限が検討された。IRRs が発現したすべての患者は、症状消失後 RTX の投与が再開され、予定した RTX の投与はすべて行われた。

2 サイクル目の投与は 81 名全員が実施した。2 サイクル目で IRRs が発現したのは低リスク群における 1 名のみであり、この時の IRRs の重症度は grade 1 だった (表 4)。この患者は 1 サイクル目でも IRRs が発現しており、2 サイクル目の投与は conventional infusion #1 の投与方法で投与を受けた後に 2 回目の IRRs が発現していた。低リスク群のうち、27 名 (69%) の患者は、試験プロトコルに従い、RTX の 2 回目の投与は短時間投与で行われた。RTX の 1 サイクル目と 2 サイクルの間で、予防薬投与と投与速度が設定されたものから変更された患者が、低リスク群で 2 名、中リスク群で 1 名、高リスク群で 2 名おり、本試験のプロトコル遵守率は、それぞれ 95%、97%、71% であった。

2 サイクル目の治療完了後、80 名の患者に 3 サイクル目の投与が行われた。3 サイクル目における IRRs の発現は認められなかった。全患者における RTX の 3 サイクル目での短時間投与方法への移行率は 44 名 (54%) だった。各リスク群での短時間投与方法への移行は、低リスク群で 32 名 (82%)、中リスク群で 10 名 (29%)、高リスク群で 2 名 (29%)

であり、3 群間に有意な差が認められた ($\chi^2=24.772$ 、 $p<0.0001$) (表 3)。

以上より、1 サイクル目での IRRs の全体的な発現率は 28% だった。IRRs の重症度はすべて grade 2 以下であり、重篤とされる grade 3 以上のものは認められなかった (表 4)。また、IRRs が発現した時の投与速度は、100 mg/h が最も多かった (図 6)。

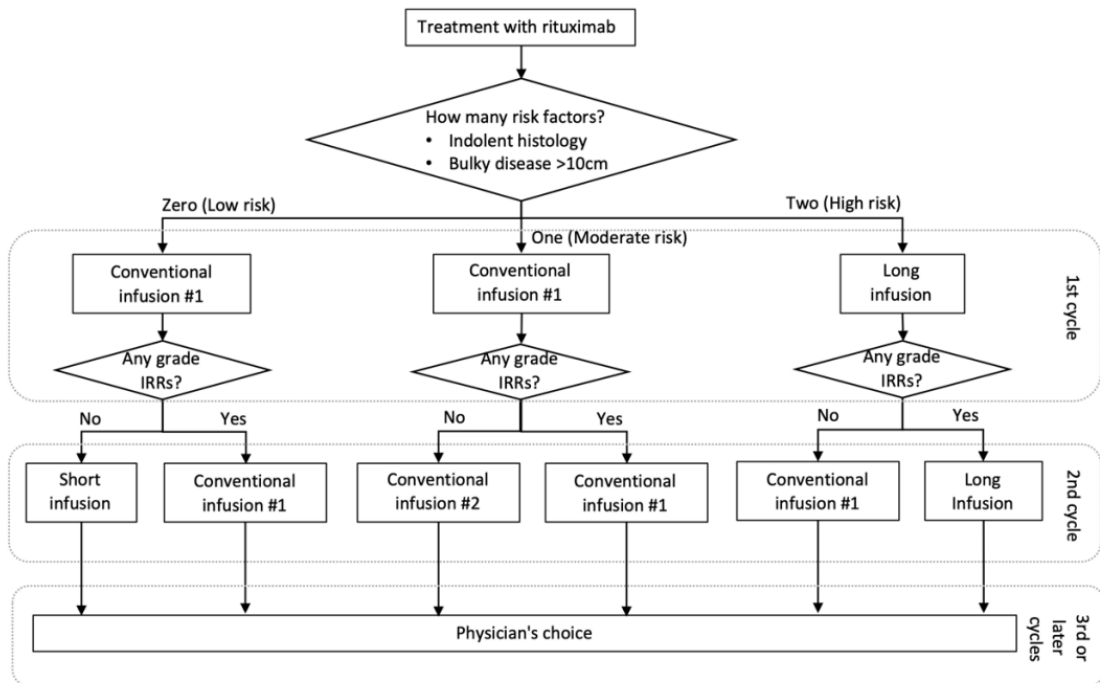


図3 本試験における投与プロトコルのフローチャート

Conventional infusion #1 : 25 mg/h より開始し 1 時間毎に 100 mg/h、最大 200 mg/h として投与

Long infusion : 25 mg/h より開始し 1 時間後に最大 100 mg/h として投与

Conventional infusion #2 : 100 mg/h より開始し 1 時間後に最大 200 mg/h として投与

Short infusion : 100 mg/h より開始し 30 分毎に 100 mg/h ずつ上げ、最大 400 mg/h で投与

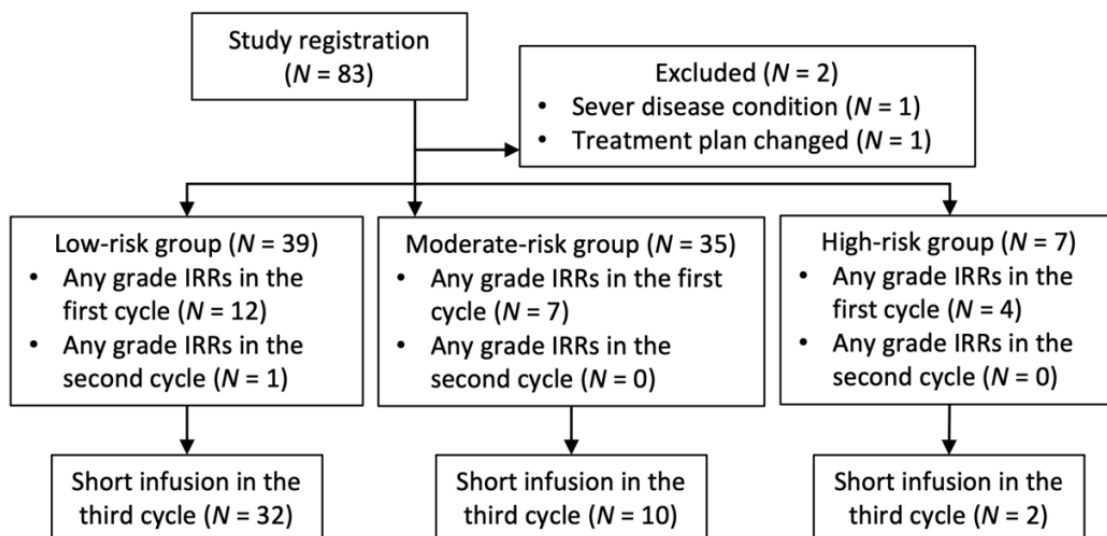


図 4 調査結果のフロー

表 2 患者背景

	Total	Low risk	Moderate risk	High risk
Total number of patients	81	39 (48)	35 (43)	7 (9)
Sex, N (%)				
Men	52 (64)	30(77)	17(49)	5(71)
Women	29 (36)	9(23)	18(51)	2(29)
Median age (range), years	69 (22-87)	71(45-86)	66(22-87)	69(40-84)
Mean body surface area (range), m ²	1.63 (1.31-2.05)	1.67(1.31-2.04)	1.61(1.32-2.05)	1.62(1.37-1.85)
Histological subtypes, N (%)				
Low-grade lymphoma	22 (27)	0	15(43)	7(100)
Follicular lymphoma	9 (11)	0	5(14)	4
Aggressive lymphoma	59 (73)	39(100)	20(57)	0
DLBCL	50 (62)	32(82)	18(51)	0
Bulky disease (>10 cm), N (%)	27 (33)	0	20(57)	7(100)
Median LDHc [IQR], U/mL	216 [169-312]	215 [152-291]	230 [176-362]	215 [169-240]
Median ALC [IQR], × 10 ⁹ /L	0.86 [0.31-1.24]	1.02 [0.55-1.49]	0.74 [0.28-1.18]	0.43 [0.26-0.80]

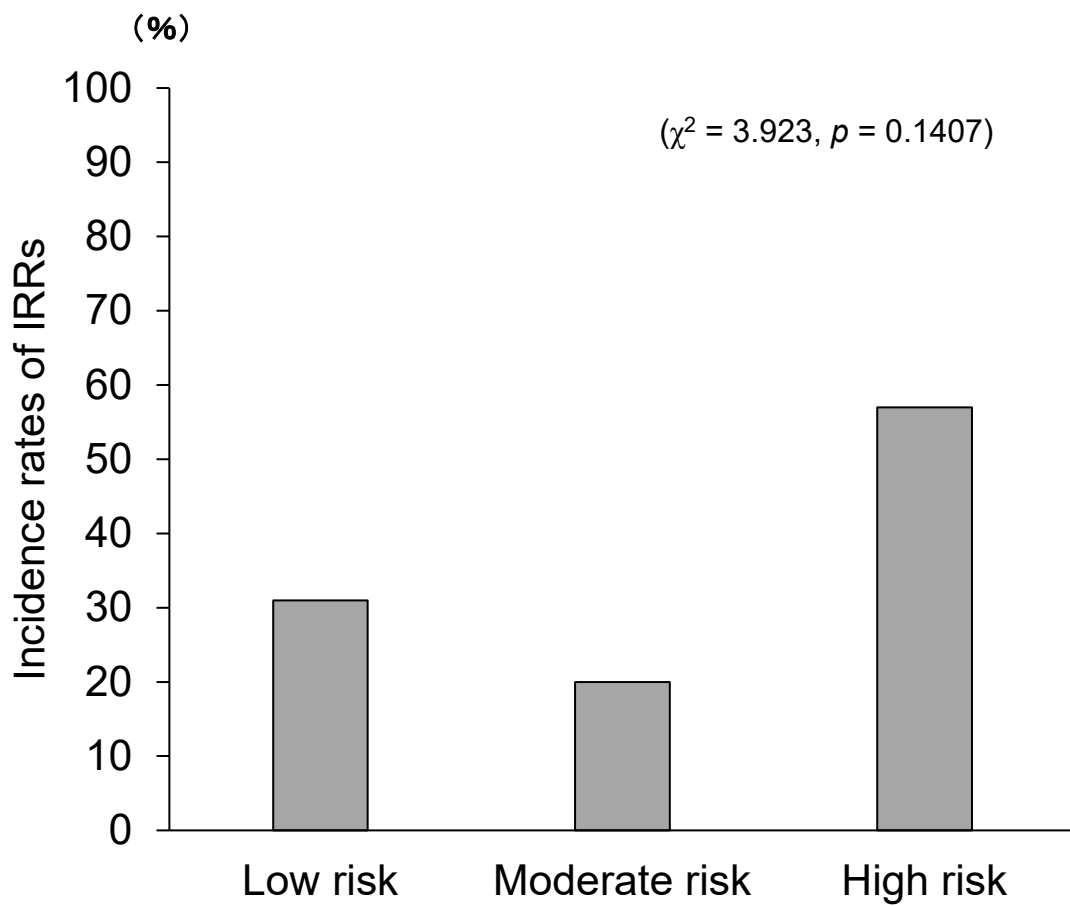


図5 各リスク群のリツキシマブによる IRRs 発現率

表 3 各リスク群における IRRs 発現率および短時間投与法への移行率

	Total (N = 81)	Low-risk (N = 39)	Moderate-risk (N = 35)	High-risk (N = 7)	<i>p</i> value
IRRs during cycle #1-3	23(28%)	12(31%)	7(20%)	4(57%)	0.1407
Short infusion on cycle #3	44(54%)	32(82%)	10(29%)	2(29%)	<0.0001
IRRs during cycle #1	23(28%)	12(31%)	7(20%)	4(57%)	0.1407
IRRs during cycle #2	1(1%)	1(3%)	0	0	NA
IRRs during cycle #3	0	0	0	0	NA

NA not analyzed

表4 リツキシマブによる IRRs の詳細

Patient No.	Risk group	IRRs symptom(s)	CTCAE grade
3	Moderate	Fever, chill	1
6	Low	Hypoxia, chill	2
12	Low	Chill, allergic reaction	2
13	Low	Allergic reaction	2
18	Low	Allergic reaction, urticaria	2
20	High	Allergic reaction, sore throat	2
26	Moderate	Allergic reaction	1
29	Low	Allergic reaction, nasal congestion	2
32	Moderate	Allergic reaction, abdominal distension	2
35	Moderate	Allergic reaction, sore throat	2
38	High	Fever	2
39	Moderate	Urticaria	2
45	Low	Fever	1
48	Low	Urticaria, allergic reaction, chill	2
49	Low	Fever	1
52	Moderate	Sore throat	1
65	Low	Fever	1
67	Low	Fever, nausea	1
68	High	Dyspnea, sore throat	2
69	Moderate	Fever, allergic reaction	2
73	High	Urticaria	2
74	Low	Allergic reaction (during cycle #1)	2
74	Low	Flushing (during cycle #2)	1
79	Low	Allergic reaction, nausea	2

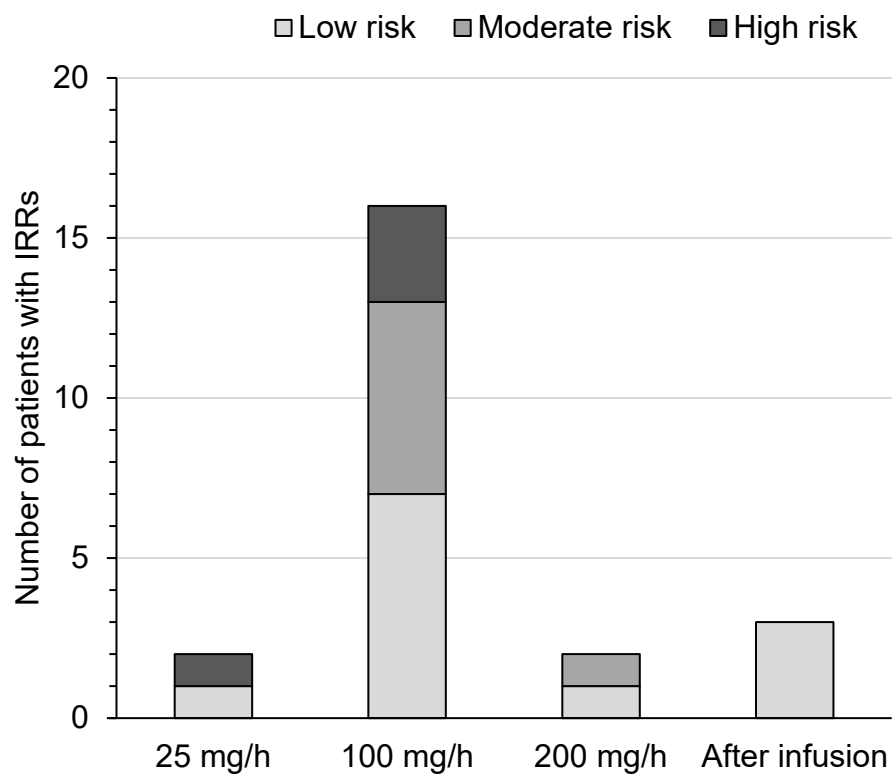


図 6 リツキシマブによる IRRs 発現時の投与速度

考察

本研究の対象患者における RTX による IRRs の全体的な発現率は 28% であり、IRRs 発現率が 80-90% と報告されている過去の研究で得られたものよりも低かった^{6,32)}。本研究の患者のうち、RTX 投与 2 サイクル目において IRRs が発現したのはわずか 1% であり、3 サイクル目においては IRRs が発現した患者はいなかった。一方で、2 サイクル目、3 サイクル目ではそれぞれ 33% と 54% の患者が短時間投与法で実施していた。低リスク群では、約 3 分の 1 の患者が 1 サイクル目の投与で IRRs が発現していたが、3 サイクル目では 80% 以上の割合で短時間投与法へ移行することができ、IRRs が発現した患者はいなかった。したがって、今回の結果から、適切なプロトコルを使用することにより、様々なサブタイプの組織分類の B-NHL 患者に対して、IRRs の発現率と重症度を低く抑えることができ、RTX を効率的に短時間で投与することができることが示唆された。

IRRs の発現率は、低リスク群、中リスク群、高リスク群の 3 群間に差はなかった。これは、中リスク群における IRRs の発現率が予想よりも低かったためと考えられる。この群においては HDC が追加前投薬として使用されており、この投与が IRRs の発現率を低下させた可能性が考えられる¹¹⁾。同じ前投薬が使用された高リスク群における IRRs の発現率は、予想通りの高さであった。しかし、高リスク群では患者数が少なく、プロトコル遵守率も比較的良かったため、解析の際の統計的検出力が低下した可能性があることに留意する必要がある。

一般的に、IRRs の発現率と重症度は RTX の初回投与時に最も高いとされており、初回投与は遅い速度から始め、約 4~6 時間の時間がかかる。対照的に、2 回目以降の IRRs の発現は少なく、そのほとんどは軽度で管理が可能な程度である。このため、初回の RTX 投与時に重度の IRRs が発現しない限り、2 回目以降の投与には 90 分以内での急速投与法が行われることも多い³⁴⁾。RTX は 10 年以上臨床で用いられているが、従来の投与方法を行った後、どの様な患者に RTX を急速投与法で安全に投与するかを決定できる標準化された

方法はまだ明らかにされていない^{16,31,34)}。

未治療の DLBCL および FL の患者を対象にした RTX の 90 分間投与の安全性を評価した第 III 相試験がある³⁵⁾。この試験では、合計 425 名の患者が標準的な投与方法で RTX の初回投与を受け、投与時間の中央値は 4 時間であった。Grade 3 以上の IRRs が発現しなかった 363 名は、90 分間での投与方法が行われた。2 サイクル目では、135 名 (37%) の患者に grade 1/2、4 名 (1%) の患者に grade 3 の IRRs が発現していた。本研究では、RTX の 90 分間での急速投与方法に対する IRRs の発現率は評価していない。しかし、短時間投与方法で投与された患者は、最大投与速度が 400 mg/h であり、90 分間の急速投与方法の投与速度と大きく変わらないことから、短時間投与方法に移行できた患者においては、急速投与方法を安全に受けることができると想定された。したがって、今回設定したプロトコルは、90 分間の急速投与が安全に行える患者の選択にも適用できる可能性が考えられた。

重篤または生命を脅かすような grade 3 以上の IRRs は約 10% に発現するとされている^{6,9,32)}。しかし、本研究において grade 3 以上の IRRs 発現は一例もなかった。重篤な IRRs が発現しなかった理由は、いくつか考えられる。まず、83% の患者において RTX の初回投与の前に、細胞障害性化学療法が行われていたことが挙げられる。この順での投与は IRRs 発現の要因の一つとされる腫瘍量を減らすことに寄与していると考えられる。次に、高リスク群の患者において最大投与速度を 100 mg/h に制限したことが挙げられる。これにより、ほとんどの患者で総投与時間は 6 時間以上となったが、重篤な症状発現を防ぐことができた。最後に、2 サイクル目以降に RTX を短時間投与方法で投与する患者を慎重に選択したことが挙げられ、全体でのプロトコル遵守率は 94% に達した。その結果、本研究では様々なリスク因子を持つ B-NHL 患者の IRRs の重症度をできるだけ最小限に抑えることができた。

さらに、本研究において IRRs が最も頻繁に発現していた投与速度が 100 mg/h であったことは注目される点である。IRRs に最も関連するものと考えられる投与速度は、腫瘍量な

どの患者特性によって異なる可能性がある^{36,37)}。しかしながら、本研究の結果は RTX の投与速度を上げることに関わる医師、看護師などの医療スタッフに対して IRRs 発現に備えるよう注意を促すのに役立つ可能性がある。

本研究における限界はいくつか考えられる。まず 90 分間の急速投与法に関する安全性のデータがないことが挙げられる。本研究の実施期間において RTX の先行品、バイオシミラーともに 90 分間の投与法は保険適応上の承認用法となっておらず、2020 年 12 月に先行品で、バイオシミラーでは 2021 年 9 月に適応の追加されたところである。なお、RTX の先行品とバイオシミラーにおける IRRs の発現率は同等であるとされている³⁶⁾。本研究のほとんどの患者は RTX のバイオシミラーが投与されていた。次に、高リスク群の患者における患者数が少なく、プロトコル遵守率も低かったことが挙げられ、これらにより統計学的な検出力が低下したものと考えられる。

第4節 小括

本章では、第1章で構築した IRRs 発現の予測モデルを用いて患者を層別化して検証を行った。投与薬物側の特性の面から投与方法を検討し、層別化したリスク毎に IRRs 発現予防の個別化対策を講じた投与プロトコルを構築した。リスク毎に段階的な投与方法を設定して構築した投与プロトコルを使用することで、様々な組織分類サブタイプの B-NHL 患者において RTX 投与時の IRRs の発現率と重症度を低く抑えることが可能となると示唆された。また、プロトコルに沿って、短時間投与方法への移行を安全に進めることができた。適切に患者選択がなされ、短時間投与方法へ移行できることは、患者および医療スタッフの治療に対する負担軽減につながるものと考えられる。

総括

本研究では、RTX 投与による IRRs の発現を低減させるための個別化対策を目指すために、「患者側」、「投与薬物側」の両面を考慮した投与方法の検討を行った。

第 1 章においては RTX による IRRs 発現に対する患者側の要因について検討した。後方視的研究により IRRs 発現に対するリスク因子を抽出し、低悪性度リンパ腫と bulky 病変 (>10cm) の 2 つを独立した因子として示した。これらの因子を用いたスコア化を検討し、因子保有数によって発現リスクの層別化を行う IRRs 発現の臨床的予測モデルを構築した。単一施設の後方視的研究の結果であることから、第 2 章として、得られた予測モデルの検証を行う前向き研究を計画した。第 2 章においては投与薬物側の検討を行った。第 1 章にて得られた予測モデルに準じて患者を層別化し、リスク毎に発現予防の個別化対策を施した投与プロトコルを構築した。設定した段階的な RTX の投与プロトコルにより、IRRs の発現率、重症度は低く抑えられ、投与時間は効率的に短縮して実施することができた。この投与プロトコルは、RTX 投与の安全性および患者負担の軽減に寄与することが示唆された。

IRRs 発現について「患者側」、「投与薬物側」の両面からのアプローチを検討することで、IRRs に対する個別化予防策を講じた新たな RTX の投与方法を見出した。このような段階的な投与方法を設定した新たな RTX の投与プロトコルは、患者および医療スタッフにとって、安全で的確な RTX の投与を可能とすると考えられる。さらに、この投与プロトコルは予期せぬ重篤な有害事象の発現率も低下させ、患者と医療スタッフの負担を軽減することに寄与するものと考えられる。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました日本大学薬学部医療薬学研究室 岸川幸生 教授に心より深謝致します。

これまでの研究に際して、様々な御助言を賜り、臨床研究の細部に亘り多大な御指導、御協力を頂きました日本大学医学部血液・膠原病内科 三浦勝浩 准教授、日本大学医学部附属板橋病院薬剤部技術長補佐 葉山達也 先生に心より感謝致します。

本論文の審査にあたり、有益な御助言を賜りました日本大学薬学部 福岡憲泰 教授、林宏行 教授に深く感謝致します。また、終始惜しみない叱咤激励、御助言を頂きました日本大学薬学部医療薬学研究室 野伏康仁 専任講師に感謝いたします。

さらに、多大なる御協力、御支援を賜りました日本大学医学部附属板橋病院薬剤部長 大塚進 先生ならびに前薬剤部長 吉田善一 先生をはじめ、日本大学医学部附属板橋病院薬剤部、血液・腫瘍内科、腫瘍センターの皆様心より感謝申し上げます。

最後に、大学院での生活を送るにあたり応援してくれた家族に感謝致します。

引用文献

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235–42.
2. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther* 2017;34:2232–73.
3. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al : The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007 ; 109 (5) : 1857–1861
4. 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
5. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol*. 2001;19:2153–64.
6. Paul F, Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:383–9.
7. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, Scullin DC Jr, Corso SW, Yardley DA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4261–7.
8. D'Arena G, Simeon V, Laurenti L, et al. Adverse drug reactions after intravenous

rituximab infusion are more common in hematologic malignancies than in autoimmune disorders and can be predicted by the combination of few clinical and laboratory parameters: results from a retrospective, multicent. *Leuk Lymphoma* 2017;58:2633–41.

9. Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Fortner BV, Houts AC. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer*. 2008;16:393–8.
10. Vogel H W. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs* 2010;14:E10–21.
11. Jung JW, Kang HR, Lee SH, et al. The incidence and risk factors of infusion-related reactions to rituximab for treating B cell malignancies in a single tertiary hospital. *Oncologist* 2014;86:127–34.
12. ImClone: ERBITUX. drug label information Revised 4/2019
13. GENENTECH:HERCEPTIN drug label information Revised: 2/2019
14. 宇野 勝次 : 薬剤アレルギーの起因薬検出,臨床解析および発現機構に関する研究. *医療薬学* 2010;36(9) 613–634
15. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA: A Cancer J Clin*. 2014;64:252–71.
16. Lang DS, Keefe DM, Schultz T, Pearson A. Predictors of acute adverse events from rapid rituximab infusion. *Support Care Cancer*. 2013;21:2315–20.
17. GENENTECH:RITUXAN drug label information Revised 06/2021
18. Yasuda M, Tachi T, Umeda M, et al : Analysis of factors influencing the occurrence of infusion reaction after initial treatment with rituximab. *Gan To Kagaku Ryoho*.

2014;41(8):975-979

19. リツキサン点滴静注 100 mg 500 mg インタビューフォーム
20. Cho KM, Keam B, Ha H, et al : Clinical significance of rituximab infusion-related reaction in diffuse large B-cell lymphoma patients receiving R-CHOP, Korean J Intern Med, 2017;20: 1-9
21. Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Walker MS, Mathias S, Houts AC, Fortner BV. Implications of IV monoclonal antibody infusion reaction for the patient, caregiver, and practice: results of a multicenter study. Support Care Cancer. 2009;17:91–8. Int J Clin Pharm (2017) 39:380–385
22. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117:5019–32.
23. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, RITUXAN (rituximab) injection, for intravenous use. Last updated 2013.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s5414lbl.pdf.
Accessed 30 Nov 2016.
24. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0. 2010. <http://ctep.cancer.gov/pro> tocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40. Accessed 30 Nov 2016.
25. Miura K, Takei K, Kobayashi S, Kiso S, Hirabayashi Y, Hojo A et al. An effective salvage treatment using ifosfamide, etoposide, cytarabine, dexamethasone, and rituximab (R-IVAD) for patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma. Int J Hematol. 2011;94:90–6.
26. Goto N, Tsurumi H, Goto H, Shimomura YI, Kasahara S, Hara T, et al. Serum

- soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level is associated with the outcome of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP regimens. *Ann Hematol.* 2011;91:705–14.
27. Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ, Murphy T, Ward FT, Monahan BP, et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol.* 1999;17:791–5.
 28. Hong J, Kim JY, Ahn HK, Lee SM, Sym SJ, Park J, et al. Bone marrow involvement is predictive of infusion-related reaction during rituximab administration in patients with B cell lymphoma. *Support Care Cancer.* 2013;21:1145–52.
 29. Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, Fitzgerald C, Gill KK, Runzer N, 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;109:4171–3.
 30. Salar A, Casao D, Cervera M, Pedro C, Calafell M, Abella E, et al. Rapid infusion of rituximab with or without steroid-containing chemotherapy: 1-yr experience in a single institution. *Eur J Haematol.* 2006;77:338–40.
 31. Provencio M, Cerdeira S, Bonilla F, Sanchez A, Espana P. Rapid infusion rituximab in lymphoma treatment. *Ann Oncol.* 2006;17:1027–8.
 32. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008;13:725–32.
 33. Common terminology criteria for adverse events. 2010.
https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/, accessed on 10 Sept 2021.
 34. Atmar J. Review of the safety and feasibility of rapid infusion of rituximab. *J Oncol*

Pract 2010;6:91–3.

35. Dakhil S, Hermann R, Schreeder MT, et al. Phase III safety study of rituximab administered as a 90-minute infusion in patients with previously untreated diffuse large B-cell and follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2335–40.
36. Courville J, Nastoupil L, Kaila N, et al. Factors influencing infusion-related reactions following dosing of reference rituximab and PF-05280586, a rituximab biosimilar. *Bio Drugs* 2021;35:459–68.
37. Sharman JP, Liberati AM, Ishizawa K, et al. A randomized, double-blind, efficacy and safety study of PF-05280586 (a rituximab biosimilar) compared with rituximab reference product (MabThera®) in subjects with previously untreated CD20-positive, low-tumor-burden follicular lymphoma (LTB-FL). *Bio Drugs* 2020;34:171–81

原著論文

Daisuke Tsutsumi, Tatsuya Hayama, Katsuhiko Miura, Akihiro Uchiike, Shinya Tsuboi, Susumu Otsuka, Yoshihiro Hatta, Yukinaga Kishikawa. A novel rituximab administration protocol to minimize infusion-related adverse reactions in patients with B-cell lymphoma. International Journal of Clinical Pharmacy, Published online: 11 December 2021. doi: 10.1007/s11096-021-01348-6.

Tatsuya Hayama, Katsuhiko Miura, Akihiro Uchiike, Masaru Nakagawa, Daisuke Tsutsumi, Masashi Sakagami, Yoshikazu Yoshida, Masami Takei. A clinical prediction model for infusion-related reactions to rituximab in patients with B cell lymphomas. International Journal of Clinical Pharmacy, 39:380–385, 2017