2023.11.1
DC-003593_01

Basic Expert

血液がん

BR療法

監修 大垣市民病院 薬剤部 薬剤部長 宇佐美 英績 先生

適　応	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 未治療のマントル細胞リンパ腫
投与の詳細	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫：1コース21日間（最大6コース） 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫：1コース28日間 未治療のマントル細胞リンパ腫：1コース28日間

（再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）

薬剤名	投与量	投与方法 投与期間	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	～	21
ベンダムスチン	120mg/m^2	点滴静注 10分または1時間	⬇	⬇															
リツキシマブ	375mg/m^2	点滴静注※	⬇																

（低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫／未治療のマントル細胞リンパ腫）

薬剤名	投与量	投与方法 投与期間	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	～	28
ベンダムスチン	90mg/m^2	点滴静注 10分または1時間	⬇	⬇															
リツキシマブ	375mg/m^2	点滴静注※	⬇																

※初回投与：最初の30分は50mg/時で開始し、忍容性が良好であれば、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。

2回目以降：①初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合は、100mg/時で開始し、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る。

②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分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。

本レジメンについて

●再発・難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫（B-NHL）、強力な化学療法の適応とならない初発進行期マントル細胞リンパ腫（MCL）に対して選択肢となる治療法の1つである。

●再発・再燃 DLBCL患者 を対象にBR療法を施行した国内第III相試験[1]において、主要評価項目である奏効率は76.3%、副次評価項目である完全寛解率は47.4%、全生存期間中央値は 29.2ヵ月と報告されている。

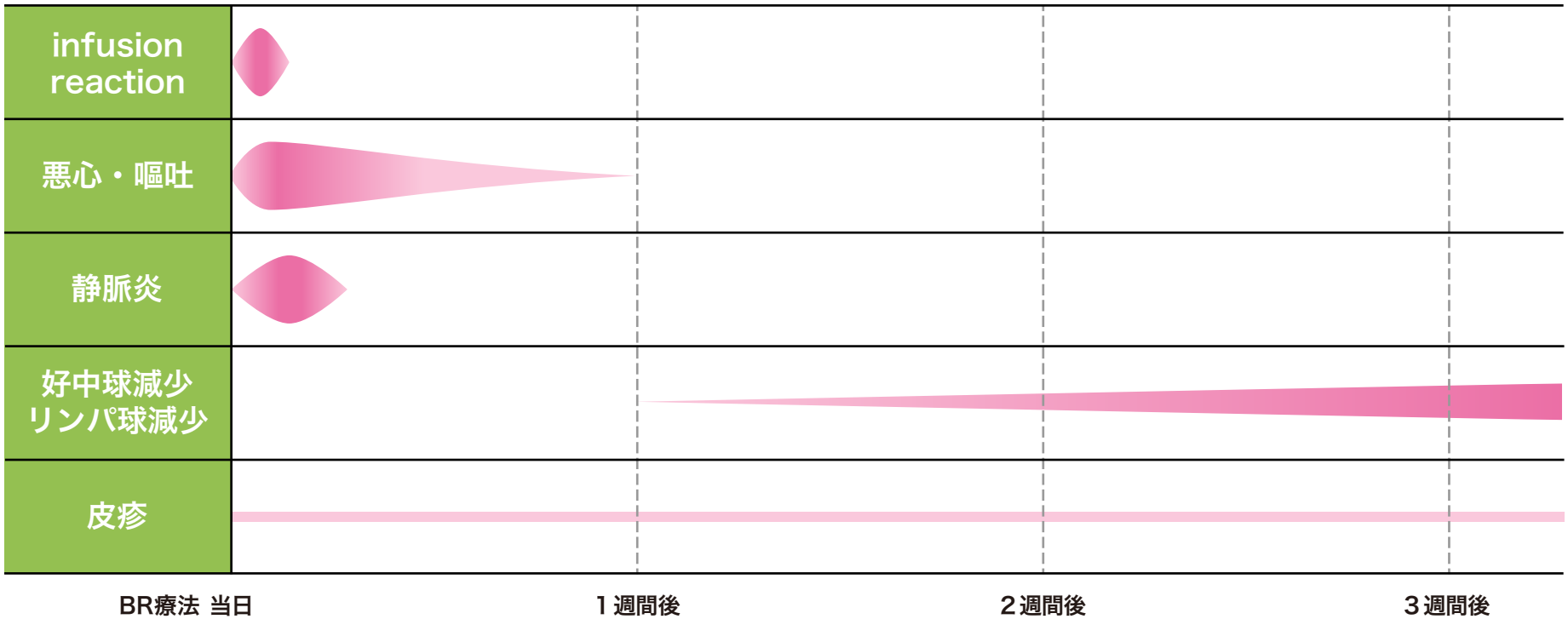
●初発III-IV期低悪性度B-NHL患者またはMCL患者を対象にBR療法とR-CHOP療法（いずれも最大6コース）を比較したSTiL NHL1-2003試験[2]において、主要評価項目である無増悪生存期間中央値はBR療法群69.5カ月、R-CHOP療法群31.2カ月と有意差が報告されている（ハザード比 0.58、95%信頼区間0.44-0.74、p<0.0001、Cox比例ハザードモデル、long-rank検定）。

1) Murayama K, et al.: Ann Hematol. 2022; 101(5): 979-989.
2) Rummel MJ, et al.: Lancet. 2013; 381(9873): 1203-10.

副作用の特徴

●中等度催吐性リスクに分類されるため、適切な制吐療法を実施する。
●リツキシマブのinfusion reaction予防のため、投与開始30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行う。
●骨髄抑制（好中球減少、リンパ球減少）の発現頻度が高く、カンジダ、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス、ヘルペスなど日和見感染のリスクが高くなることに注意する。
●発疹がみられ、痒みを伴うことがある。QOL低下の要因となるため、我慢させずに適切な対応を行う。
●B型肝炎ウイルス再活性化の予防のため、治療開始前にB型肝炎ウイルス感染のスクリーニングおよび適切な予防措置を行う。
●腫瘍崩壊症候群の予防のため、治療開始前にリスク評価と適切な予防措置を行う。

【副作用の出やすい時期と相対的頻度のイメージ図】



BR療法

監修 大垣市民病院 薬剤部 薬剤部長 宇佐美 英績 先生

このレジメンの重要事項・ポイント等

Dr からみたポイント

○BR療法の適応は、未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。
○初発進行期高腫瘍量濾胞性リンパ腫へは、R-CVP療法（R+CPA+VCR+PSL）, R-CHOP療法（R+CPA+DX-R+VCR+PSL）と並び代表的な治療方法のひとつである[1]。
○R-CHOP療法とBR療法を比較したランダム化比較試験では、BR療法の無増悪生存期間が優れていたが、OSは同等であった[2]。

薬剤師からみたポイント

○ベンダムスチンの用法用量は、がん種あるいは併用薬により異なるため注意が必要である。

＜病態とがん種におけるベンダムスチンの用量と休薬期間＞

病態	がん種	用量（mg/m²/ 日）	休薬期間（日間）	併用薬
未治療	B-NHL	90	26	リツキシマブ又はオビヌツズマブ
	MCL	90	26	リツキシマブ
再発又は難治性	B-NHL	120	19	なし
	MCL	120	19	なし
	DLBCL	120	19	リツキシマブ
	DLBCL	90	19	リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチン

ベンダムスチンはいずれも2日間投与、B-NHL：低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、MCL：マントル細胞リンパ腫、DLBCL：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

○副作用による休薬、減量基準がある。

＜ベンダムスチン休薬基準＞

好中球数減少	血小板数減少	非血液毒性	総ビリルビン	血清クレアチニン
Grade 3	Grade 2	Grade 2	2.0mg/dL	2.0mg/dL

＜ベンダムスチン減量基準＞

がん種	減量（m²/ 日）	好中球数減少	血小板数減少	非血液毒性
B-NHL 及び MCL	120→90→60→中止	Grade 4	Grade 4	Grade 3
DLBCL（リツキシマブ併用）	120→90→60→中止	Grade 4、Grade 3が2週間以上継続	Grade 2	
DLBCL（リツキシマブ及びポラツズマブ ベドチン併用）	90→70→50→中止	Grade 3	Grade 3	

○ベンダムスチンの注射液剤では調製後、室温保存では6時間以内、2～8℃保存の場合は24時間以内に投与を終了する。
○リンパ球減少による免疫不全が発現または増悪することがあるため、アシクロビルとST合剤の予防投与が推奨される（保険適用外）。
○催吐性リスクは中等度リスクであるが、遅発性の悪心・嘔吐が出現する可能性がある。また、BR療法はステロイドが治療薬として含まれないため、day2～5あたりの症状の確認と制吐対策をしっかり行う。

看護師からみたポイント

○リツキシマブ投与30分前に抗ヒスタミン剤と解熱鎮痛剤を服用し、特に初回投与時にはinfusion reactionに注意する。
○注射部位の局所、あるいは腕に広がる疼痛や炎症があらわれることがある。

1) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版. 日本血液学会
2) Rummel MJ, et al.: Lancet. 2013; 381(9873): 1203-10.

《副作用の詳細》

副作用の発現率

再発・再燃DLBCLを対象とした国内第III相試験[1]におけるBR療法（n=38）のグレード3以上の有害事象はリンパ球数減少89.5%、好中球数減少73.7%、白血球減少65.8%、CD4陽性リンパ球減少65.8%、血小板数減少21.1%、発熱性好中球減少症 10.5%、貧血7.9%などであった。

1) Murayama K, et al.: Ann Hematol. 2022; 101(5): 979-989.

主な副作用

▶有害事象共通用語規準

副作用名	主な症状	薬剤による対策	指導のポイント
infusion reaction 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1	●掻痒感、蕁麻疹 ●顔面浮腫、顔面紅潮 ●しびれ ●脱力感 ●口腔内・咽頭不快感 ●咳、くしゃみ ●動悸、頻脈、悪心	●リツキシマブの投与開始30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行う。 ●添付文書に従った投与速度で投与する。 ●発現時は投与速度を下げるか、投与を中止する。 ●症状に応じて、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、ステロイド、アドレナリン投与などを投与する。 ●回復後は投与再開が可能だが、投与中止時の点滴速度の半分以下で再開する。	●少しでも何か異常を感じたら、すぐにスタッフに伝えるように指導する。
悪心・嘔吐 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-7	●吐き気 ●嘔吐 ●食欲不振	●中等度（催吐性）リスクに該当する。 ●5-HT3受容体拮抗薬＋デキサメタゾン ●デキサメタゾンを減量し、NK1受容体拮抗薬またはオランザピンの追加併用も考慮。	●強い不安をもつ患者では催吐リスクが高いため、十分な支持療法とday2以降の内服方法の説明が必要。 ●3～4日以上の嘔吐の持続、1日以上食事が困難な場合は、医療機関に連絡するよう指導。 ●悪心・嘔吐時は食事を工夫（水分量が多く、喉ごしのよいものなど）し、食事がとれない場合でも水分をとるように指導する。 ●嘔吐後は、口腔内を清潔にするため、うがいをする。 ●軽い散歩などの気分転換。
静脈炎 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-2	●点滴部位の痛み ●点滴した血管に沿った痛み	●静脈炎発症時に鎮痛薬を考慮する。	●血管外漏出ではないことを確認。 ●血流の良い太い静脈を選択。 ●毎回、できるだけ穿刺部位を変更。 ●静脈炎が発現した場合は、次回投与時に別の血管を選択。 ●血管を拡張させるため、ホットパックなどで穿刺部位の血管を温める。
好中球減少 リンパ球減少 検査でわかる 発現時期の目安 day10-21	●易感染（自覚症状に乏しい）	●好中球数1,000/μL未満で発熱、または好中球数500/μL未満になった時点でG-CSFを考慮。 ●発熱時：抗菌薬（レボフロキサシン500mg/日、シプロフロキサシン600mg/日など） ●発熱性好中球減少症発症後は、患者のリスク因子に応じて、ペグフィルグラスチムの使用も検討する。 ●ウイルス感染が疑われる場合は、適切な検査と抗ウイルス薬の投与を行う。	●自覚症状がないため、感染の予防・早期発見が重要。 ●悪寒・発熱時の対処法と医療機関に連絡するタイミングを確認。 ●手洗い、含嗽、歯磨きの励行。 ●シャワー浴などによる全身の清潔保持。 ●外出時はマスクを着用、人混みは避ける。 ●こまめに室内を清掃。
皮疹 自覚症状でわかる 発現時期の目安 day1-	●皮疹 ●掻痒	●重症度に応じて、外用・経口ステロイドを使用する。 ●重症の場合は、ベンダムスチンを休薬する。	●保湿剤をこまめに塗布して、皮膚の保湿を維持。保湿剤は、すり込まずに押し当てるように塗布。 ●入浴・シャワー浴の際は、ぬるめのお湯、低刺激の洗浄剤でやさしく皮膚を洗浄。入浴後は、早めに保湿剤を塗布。 ●かゆみは、我慢せずに伝えるように指導する。

※本サイトに掲載されている薬剤の詳細は各製品の電子添文をご参照ください。