

レジメンスケジュール

診療科	血液内科
適応	マントル細胞リンパ腫
レジメン	血内VR-CAP療法

申請・改訂日	2019年5月
備考	202302作成

クール関連	
	総6クール

使用した臨床データ	
	申請書、適正使用ガイド

1~6クール																				
投与順	抗がん剤	薬品名	投与量	投与方法	時間・速度	備考	day1	day2	day3	day4	day5	...	day8	...	day11	day21	
①	○	プレドニゾン	100mg/body	内服			○	○	○	○	○									
②		グラニセトロン注	3mg	メイン	30分	リツキシマブ投与30分前 プレドニゾンと解熱鎮痛薬と抗H1受容体薬内服を確認すること	○													
②		生理食塩液	50mL				○													
③	○	ボルテゾミブ	1.3mg/m2	皮下注			○			○				○		○				
		生理食塩液	1.2mL/Vで溶解																	
④	○	リツキシマブ	375mg/m2	メイン	※※		○													
		生理食塩液	500mL※				○													
※10倍希釈し希釈後1mg/mLとなるよう生理食塩液の量を調整すること。																				
※※infusion reactionに注意しながら、初回は30分毎に25mL→100mL→200mL/hr、2回目以降は30分ごとに100mL→200mL/hr投与速度を上げることが可能。最大400mL/hまで可。□																				
⑤		生理食塩液	50mL	メイン	15分	リツキシマブ投与終了後経過観察	○													
⑥	○	ドキシソルピシン	50mg/m2	メイン	30分	総投与量500mg/m2(心不全)	○													
		生理食塩液	50mL				○													
⑦	○	シクロホスファミド	750mg/m2	メイン	120分	閉鎖式器具使用	○													
		生理食塩液	500mL				○													
⑧		生理食塩液	50mL	メイン	全開	シクロホスファミドフラッシュ用	○													

終了

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

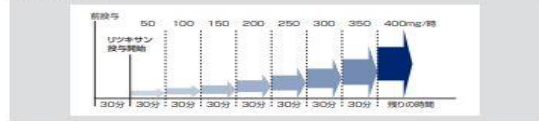
- ・本剤の投与に関連して発現する重篤な副作用等は初回投与時に高頻度に認められることから、初回の投与はできるかぎり入院で実施してください。
- ・患者の状態に応じて、注入開始速度を適宜減速することができます。

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

投与前: 高濃度注用バッグ中の溶液について、外観上の異常がないことを自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、自他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、血酸素飽和度の症状が発現するので注入速度を守ってください。これらの症状は**注入速度を上げた直後に発現しやすい**ので、注入速度を上げた後は特に注意深く観察してください。

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

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

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

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。

② 2回目以降の投与時の注意

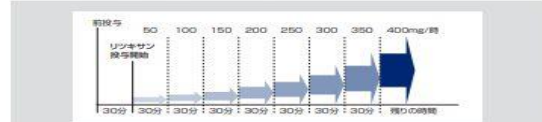
・2回目以降の投与前にも臨床検査等を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。

前投与: 2回目以降の本剤投与前にも**点滴静注開始30分前**に前投与（Premedication）を行ってください。

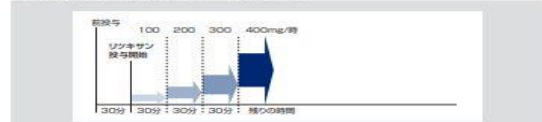
注入速度: 2回目以降の注入開始速度は**初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合**、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができます。

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分で残りの薬量（投与量の80%に相当）を投与します。

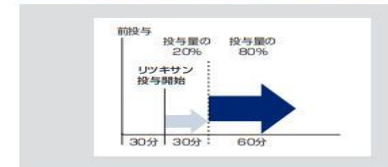
初回投与時に発現した副作用が軽微でなかった場合の注入速度



初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合の注入速度



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



※本剤投与時に発現してはならないinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与する際、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（OEC-C28-B-L7試験）での投与方法
下記条件の患者に対し、第2サイクル以降は、本薬375mg/m²を全量として250mLに調製（前薬濃度は1～4mg/mLとし、最初の30分で投与量の20%（50mL）を投与し、その後60分で投与量の80%（200mL）を投与されました。

＜患者条件＞
①先行したサイクルにおいて、Grade 3又は4のinfusion reactionを認めないこと
②臨床的に重篤な心疾患を認めないこと
③末梢血リンパ球数が5,000/μL未満であること

→初回投与前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。

→初回投与前に副作用が認められなしい症例においても、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かぎり入院で実施してください。
- ・再投与時も初回治療時と同様の検査を実施し、患者の状態を確認してから投与を決定してください。

B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした国内臨床第II相試験¹⁾における再投与と症例は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**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。

リツキサン：副作用・対処法

対処法

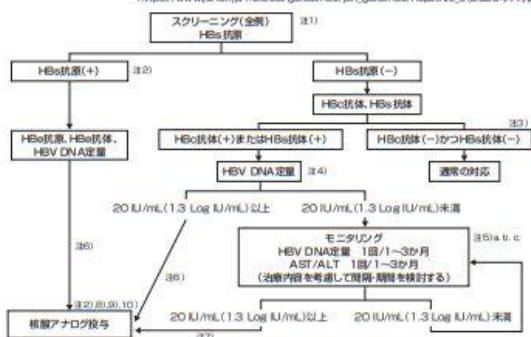
B型肝炎の発症又は増悪が認められた場合は、肝臓専門医に相談するなどの対応も検討ください。

【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 編集B型肝炎治療ガイドライン(第3.2版)①2020年7月、P.78～90)

https://www.jshor.jp/medical/guidelines/gh_guidelines/hepatitis_b(2020年7月版例)



(注) ① 免疫抑制薬に対する強力な化学療法中は、HBsAg陽性例、HBeAg陽性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には重症化する例があり、注意が必要である。また、血液透析療法または透析膜の化学療法およびリリナブ抗体療法・抗体療法などによる免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応の必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝臓病発症、重症化のリスクは低く、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、肝臓アナログ投与による慢性化予防効果も完全に証明されるものではない。

② 免疫抑制・化学療法前、HBV HBeAg、HBV DNA およびHBV DNAをスクリーニングする。HBeAg陽性、HBeAg陰性またはHBsAg陽性である場合は、HBeAg陽性キャリア、HBeAg陽性HBV DNA、HBeAg陰性HBV DNA、HBeAg陰性HBV DNA、HBeAg陰性HBV DNAのいずれかを陽性とする。HBeAg陽性HBV DNA陽性例は、高濃度の測定値を用いて検査することを確認し、また、HBsAg検査陽性例はHBeAg陽性例かつHBeAg陰性例に比べて、HBV再活性化は頻発しており、ワクタン投与が有効である場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

③ HBV再活性化は肝臓専門医に相談すること。また、すべての症例において肝臓アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医と相談することを確認する。

④ 初期化学療法開始時にHBsAg、HBeAg、HBV DNAを定期的に測定し、HBV再活性化が報告されている場合は、HBeAgが低下している場合があり、HBV DNA測定値などによる検査が望ましい。

⑤ ① 陽性例の場合は、リリタイン/プロテシナシ/ソラシド/シタラピリンを用いた化学療法および免疫抑制薬併用療法患者からのHBV再活性化のリスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月間、HBV DNAを月1回モニタリングする。高濃度HBV DNA陽性例は、HBeAg陰性例のモニタリングが必要である。

⑥ ② 陽性の化学療法および免疫抑制作用を有する分子標的治療薬を使用する場合、濃度は少ない。HBsAg陽性化のリスクがある。HBV DNA濃度のモニタリングは1〜3か月ごとを推奨し、治療内容を考慮して間隔および頻度を検討する。血液透析療法においては濃度は対応が望ましい。

⑦ ③ 肝臓アナログ投与、免疫抑制薬、免疫抑制作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療中の変更(中止を含む)少なくとも12か月間毎月1回HBV DNA濃度のモニタリングが望ましい。また、高濃度HBsAg陽性例は、HBV DNA濃度を定期的に測定し、HBV DNA濃度のモニタリングは1〜3か月ごとを推奨し、治療内容を考慮して間隔および頻度を検討する。血液透析療法においては濃度は対応が望ましい。

⑧ ④ 免疫抑制・化学療法を開始する前、できれば事前に肝臓アナログ投与を開始すること。HBV再活性化においては、肝臓アナログ投与開始後も定期的にHBsAg、HBV DNAを測定し、HBV DNA濃度のモニタリングは1〜3か月ごとを推奨し、治療内容を考慮して間隔および頻度を検討することを確認する。

⑨ ⑤ 免疫抑制・化学療法中および治療終了後、HBV DNA濃度が 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL)以上になった時点で肝臓アナログ投与を開始する(20 IU/mL 未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高濃度HBsAg陽性例(注②)にHBV DNA濃度のモニタリングは、HBV DNA濃度のモニタリングも含めて定期的に実施し、経過観察方法は肝臓アナログ投与の投与を参照する。

⑩ ⑥ 肝臓アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて定期的に経過観察する。経過観察方法は肝臓アナログ投与の投与に注意に基づき、経過観察中HBV DNA濃度が 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL)以上になった時点で投与を再開する。

⑪ ⑦ 肝臓アナログ投与は定期的に更新されるので、必要に応じて肝臓専門医に相談すること。

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(生理食塩水、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

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

対処法

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

対処法

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

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

対処法

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

対処法

発熱、呼吸困難、低酸素血症、乾性咳嗽、胸部X線やCTでの異常陰影など間質性肺炎が疑われる症状や検査所見が認められた場合、直ちにステロイド/リリ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患者を対象とした国内臨床試験^{11) 12) 13)}、ならびに国内外での市販後の使用において、以下の症状が発現したとの報告があります。

消化管穿孔・閉塞

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

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

腎障害

本剤の投与により尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇などが認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、腫瘍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に伴う肝機能障害や黄疸が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、消結節機能不全等の心機能障害があらわれた場合は直ちに投与を中止して適切な処置を行ってください。

血圧下降

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

相互作用(併用注意)

2020年12月改訂(第3版)添付文書に基づく

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原菌に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [1.1.1.3参照]	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)もあわせてご確認ください。

減量・中止基準

ボルテゾミブ

副作用	程度	処置
血液毒性	G4	回復するまで休薬する。投与を再開する場合は減量する。
末梢性ニューロパチー、神経障害性疼痛	疼痛または機能消失を伴わないG1(症状がない:深部腱反射の低下または知覚異常)	用法用量は変更しなくてもよい。
	疼痛を伴うG1またはG2(中等度の症状がある:身の回り以外の日常生活動作が制限されている)	1段階減量する。
	疼痛を伴うG2またはG3(高度の症状がある:身の回りの日常生活動作が制限されている)	回復するまで休薬。回復した場合は0.7mg/m ² 週1回投与に変更する。
	G4(生命を脅かす:緊急処置を必要とする)	投与中止
上記以外の非血液毒性	G3以上	回復するまで休薬する。投与を再開する場合は減量する。

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/m ² 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

CHP2薬剤

副作用	程度	対処法
好中球減少	1500/mm ³ 未満	中止
血小板減少	150000/mm ³ 未満	中止