

2024年11月22日(金)

さいたま市民医療センター
2024年度第1回レジメン説明会
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
R-CHOP, Pola-R-CHP

社会医療法人 さいたま市民医療センター
 羽鳥 棕吾

当研修は、連携充実加算算定要件に含まれる研修会です

COI開示

本日の内容について開示すべきCOIはありません

社会医療法人 さいたま市民医療センター
羽鳥 椋吾

本日の内容

- 悪性リンパ腫について
- 造血器腫瘍ガイドラインについて
- レジメン紹介R-CHOP Pola-R-CHP

本日の内容

□悪性リンパ腫について

□造血器腫瘍ガイドラインについて

□レジメン紹介R-CHOP Pola-R-CHP

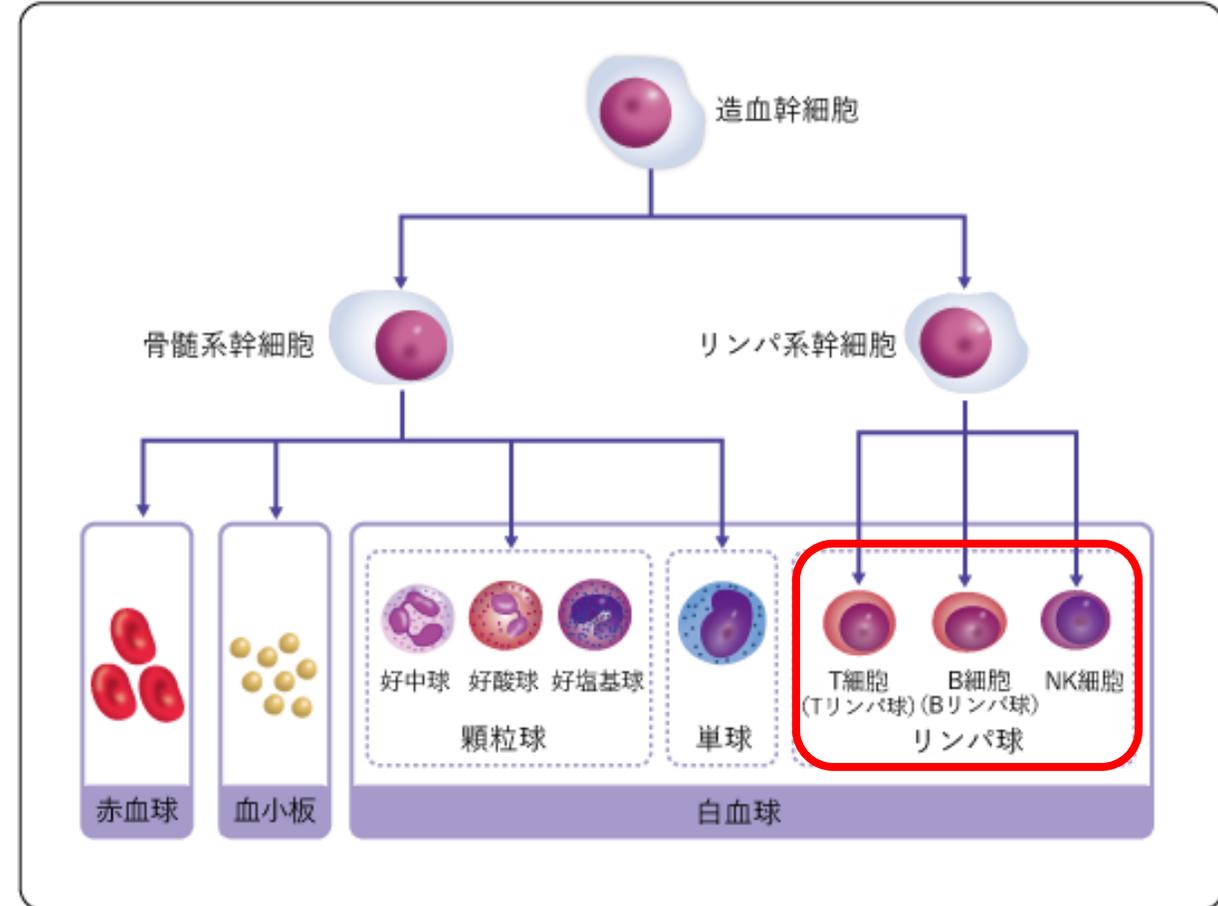
悪性リンパ腫

✓成熟したリンパ球が腫瘍化した疾患

✓腫瘍細胞がリンパ節などのリンパ組織
やリンパ節外で増殖し、腫瘍を形成

リンパ節：頸部、腋下、鼠径

リンパ節外：消化器、肺、脳、皮膚



悪性リンパ腫

悪性リンパ腫

ホジキンリンパ腫

4.4%

Hodgkin細胞、Reed-Sternberg細胞といった特徴的なB細胞由来の細胞が発現

非ホジキンリンパ腫

94.7%

Hodgkinリンパ腫以外のリンパ系腫瘍

- 遺伝的要因
- 感染性要因
- 化学・物理学的要因
- 免疫不全状態

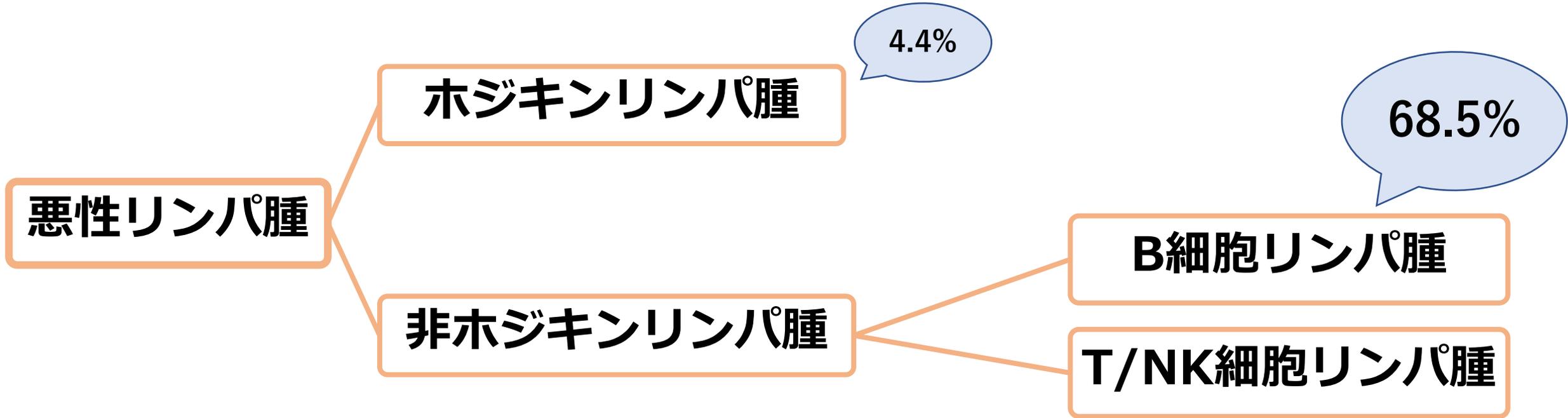
◆初発症状

無痛性リンパ節腫脹(頸部・鎖骨上窩)

B症状(発熱、盗汗、体重減少)

LDH ↑、sIL-2R ↑

悪性リンパ腫



Hodgkinリンパ腫以外のリンパ系腫瘍
B細胞リンパ腫、T/NK細胞リンパ腫に分かれる

- ◆初発症状
 - 無痛性リンパ節腫脹(頸部・鎖骨上窩)
 - B症状(発熱、盗汗、体重減少)
 - LDH ↑、sIL-2R ↑

悪性リンパ腫

・悪性リンパ腫はWHO分類において100種類以上の病型に分類される

悪性リンパ腫	B細胞リンパ腫	<ul style="list-style-type: none">・濾胞性リンパ腫・MALTリンパ腫・リンパ形質細胞性リンパ腫・マントル細胞リンパ腫・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・バーキットリンパ腫・慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 他
	T/NK細胞リンパ腫	<ul style="list-style-type: none">・末梢性T細胞リンパ腫・血管免疫芽球性T細胞リンパ腫・未分化大細胞型リンパ腫・成人T細胞白血病リンパ腫・節外性NK/T細胞リンパ腫 鼻型・皮膚リンパ腫（菌状息肉症など） 他
	ホジキンリンパ腫	

B細胞リンパ腫

悪性リンパ腫	B細胞リンパ腫	<ul style="list-style-type: none">・濾胞性リンパ腫:8.5%・MALTリンパ腫:6.7%・リンパ形質細胞性リンパ腫・マントル細胞リンパ腫・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫:33.3%・バーキットリンパ腫・慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 他
--------	---------	--

日本の非ホジキンリンパ腫の3割強をびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）が占める

→最も発生頻度の高いリンパ腫である

他のB細胞性リンパ腫から組織学的進展する例もあり
(ex.濾胞性リンパ腫→びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)

B細胞リンパ腫

◀臨床分類（悪性度による分類）▶

- ・ 無治療での予後

低悪性度 年単位で進行	濾胞性リンパ腫 MALTリンパ腫
中悪性度 月単位で進行	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫
高悪性度 日単位で進行	バーキットリンパ腫

早期に治療を開始しなければならない病型もある

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は中悪性度に分類されている

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

DLBCL : Diffuse Large B-Cell Lymphoma

・ 予後因子（IPI）と予後予測モデル

DLBCLの場合：NCCN-IPI

予後不良因子	スコア
年齢	
41歳-60歳	1
61歳-75歳	2
76歳以上	3
血清LDH	
正常上限を超えるかつ正常上限の3倍以下	1
正常上限の3倍を超える	2
病期がⅢまたはⅣ期	1
節外病変（骨髄、中枢神経系、肝臓・消化管、肺）	1
Performance statusが2以上	1

スコア0-1：低リスク
スコア2-3：低中間リスク
スコア4-5：高中間リスク
スコア6以上：高リスク

本日の内容

□リンパ腫について

□造血器腫瘍ガイドラインについて

□レジメン紹介R-CHOP Pola-R-CHP

造血器腫瘍ガイドライン

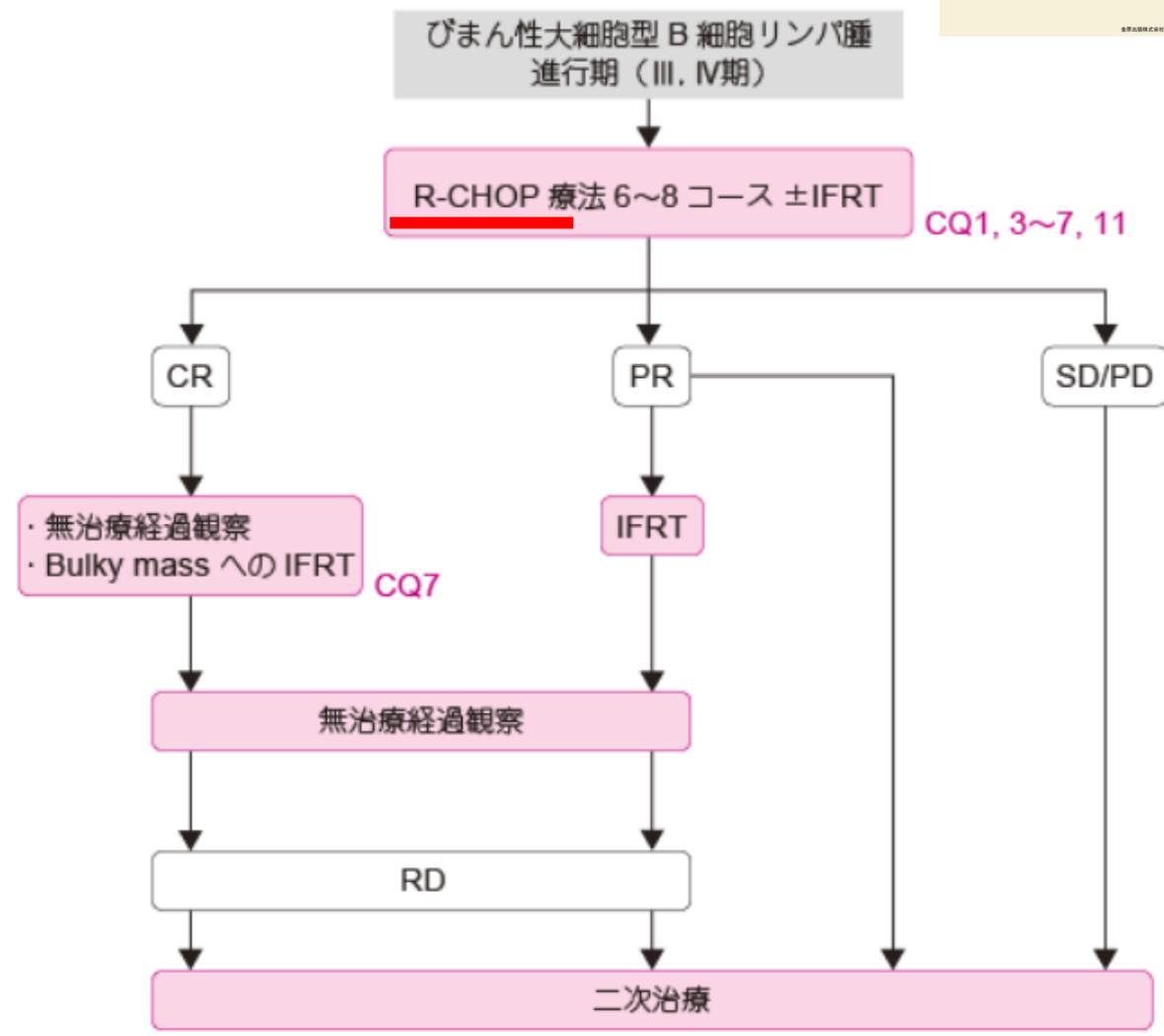
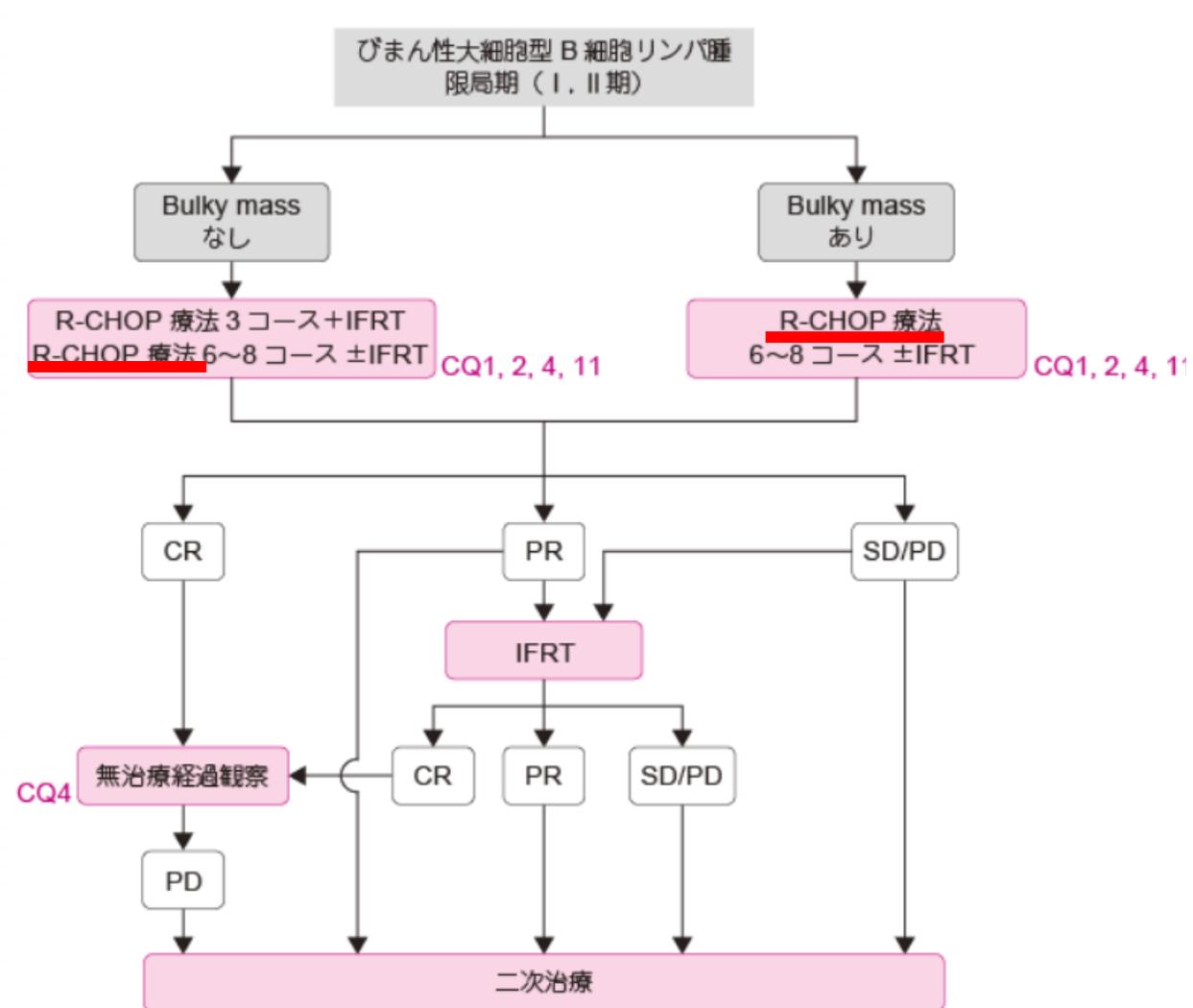
«リンパ腫－びまん性大細胞型B細胞リンパ腫»

Point

- DLBCLに対する標準治療は化学療法
- 抗CD20抗体製剤＋細胞障害性抗がん剤＋ステロイド
→ R-CHOP
- 2023年改訂よりDLBCLにおける標準治療の選択肢が増えた
→ Pola-R-CHP



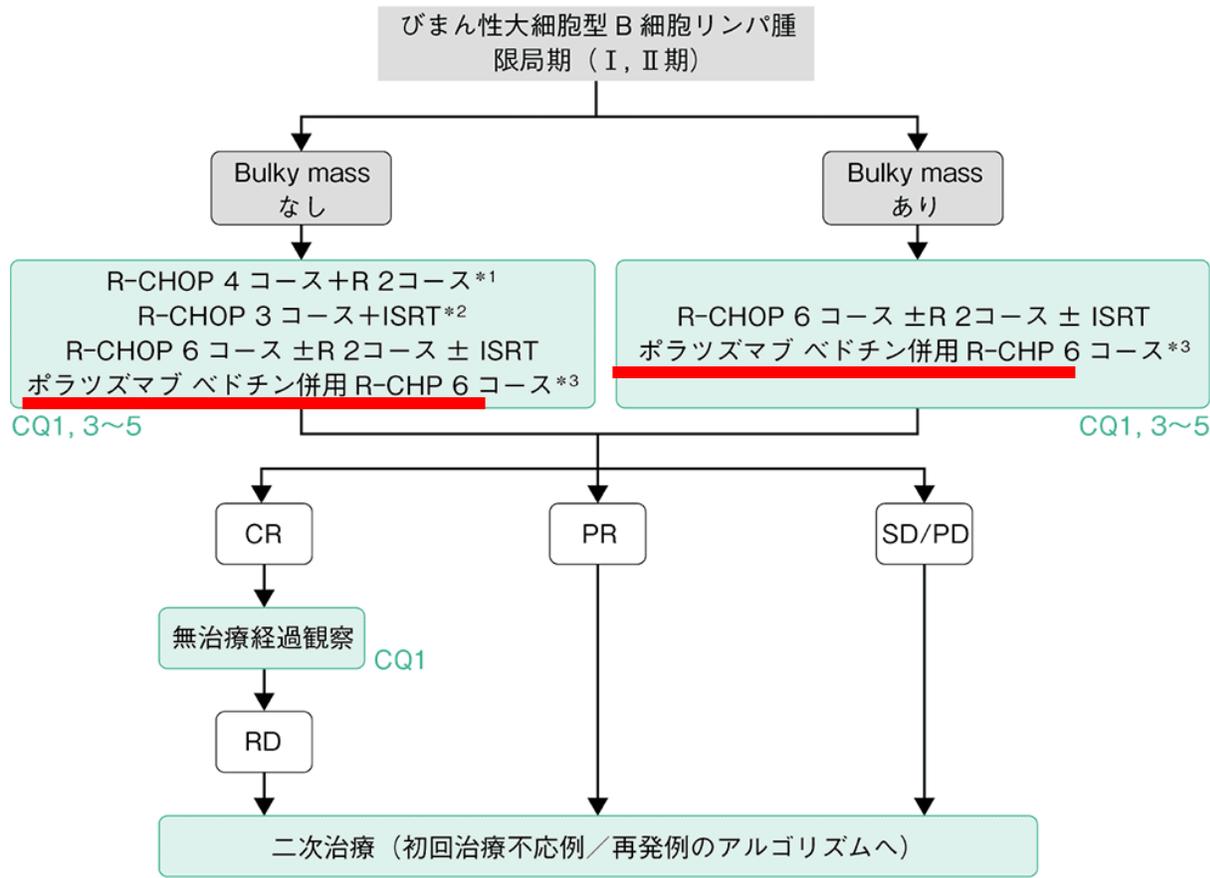
造血器腫瘍ガイドライン（2018年）



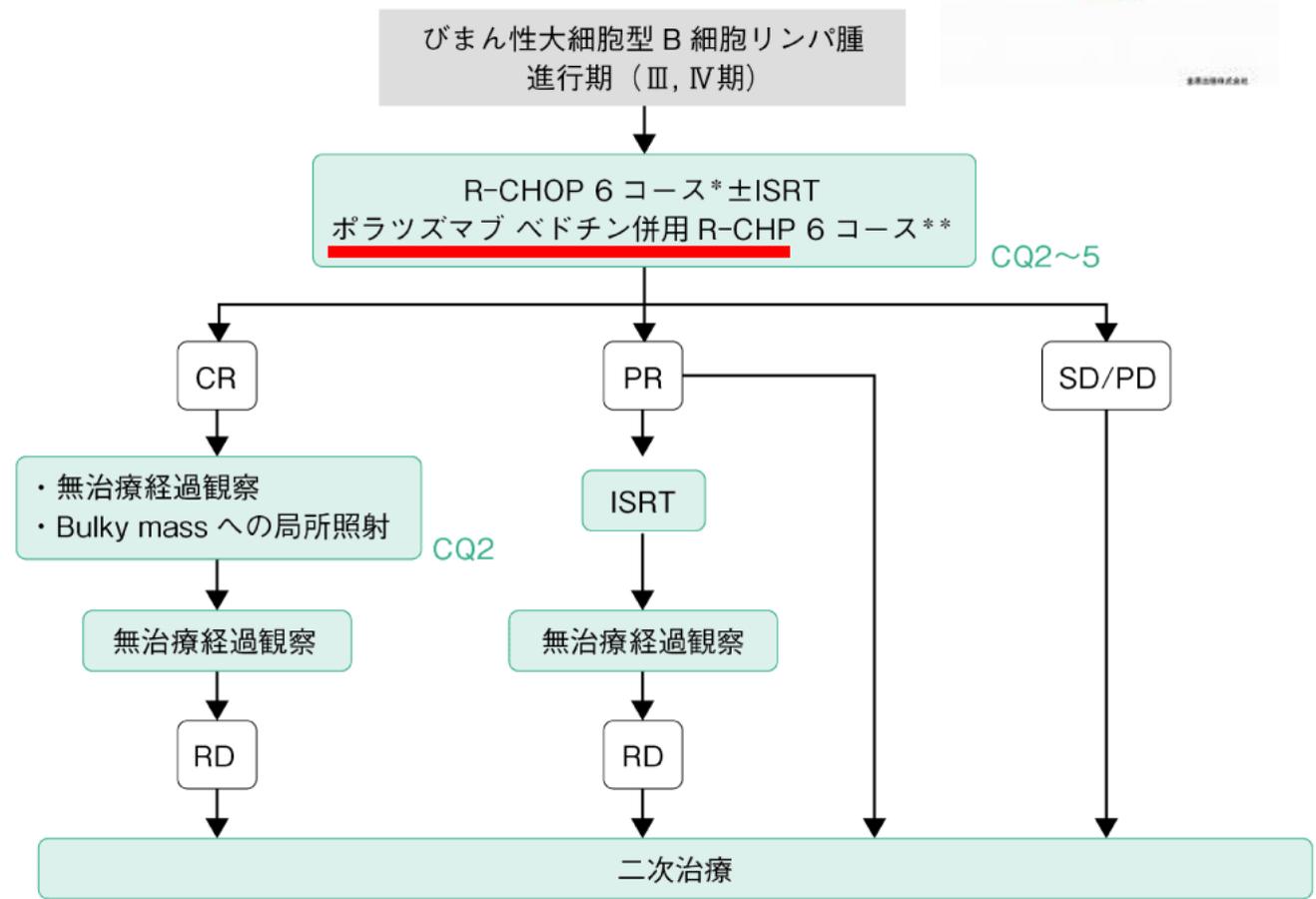
造血器腫瘍ガイドライン (2023年)



アルゴリズム 1



アルゴリズム 2



*1年齢調節 IPI でリスク因子を有しない場合

*2R は計 4 回

*318~80 歳で IPI スコアが 2 以上 +R 単独療法 2 コース

*R-CHOP が 6 コースの場合は, ±R 単独療法 2 コース

**+ R 単独療法 2 コース

造血器腫瘍ガイドライン（2023年）



CQ1 初発限局期DLBCLに対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード

カテゴリー1

3週間隔のR-CHOP療法6コースが推奨される。IPIスコアが2以上の18～80歳の患者に対しては、ポラツズマブ ベドチン併用RCHP療法6コースも標準治療の一つとして勧められる。

CQ2 初発進行期DLBCLに対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード

カテゴリー1

3週間隔のR-CHOP療法6～8コースが標準治療として勧められるが、IPIスコアが2以上の18～80歳の患者に対しては、ポラツズマブ ベドチン併用R-CHP療法6コースも標準治療の一つとして勧められる。

本日の内容

- 悪性リンパ腫について
- 造血器腫瘍ガイドラインについて
- レジメン紹介R-CHOP Pola-R-CHP

R-CHOP療法

- DLBCLの標準治療
- 抗CD20抗体製剤+細胞障害性抗がん剤+ステロイド
- 高用量プレドニゾロンは抗腫瘍効果あり，制吐目的もあり

			day1	day2	day3	day4	day5	~	day21
R	リツキシマブ	375mg/m ²	○						
C	シクロホスファミド	750mg/m ²	○						
H	ドキシソルビシン	50mg/m ²	○						
O	ビンクリスチン	1.4mg/m ² (max2mg/body) *	○						
P	プレドニゾロン	60mg/m ²	○	○	○	○	○		

*悪性リンパ腫の場合の用法用量

ビンクリスチン硫酸塩として小児0.05~0.1mg/kg、成人0.02~0.05mg/kgを週1回投与。

但し、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。

1コース：21日間 6コース
リツキシマブは8コースまで実施

Pola-R-CHP療法

- DLBCLの標準治療
- ADC+抗CD20抗体製剤+細胞障害性抗がん剤+ステロイド
ビンクリスチン→ポラツズマブ ベドチンへ
- 高用量プレドニゾロンは抗腫瘍効果あり, 制吐目的もあり

			day1	day2	day3	day4	day5	~	day21
P	ポラツズマブ ベドチン	1.8mg/kg	○						
R	リツキシマブ	375mg/m ²	○						
C	シクロホスファミド	750mg/m ²	○						
H	ドキシソルビシン	50mg/m ²	○						
P	プレドニゾロン	60mg/m ²	○	○	○	○	○		

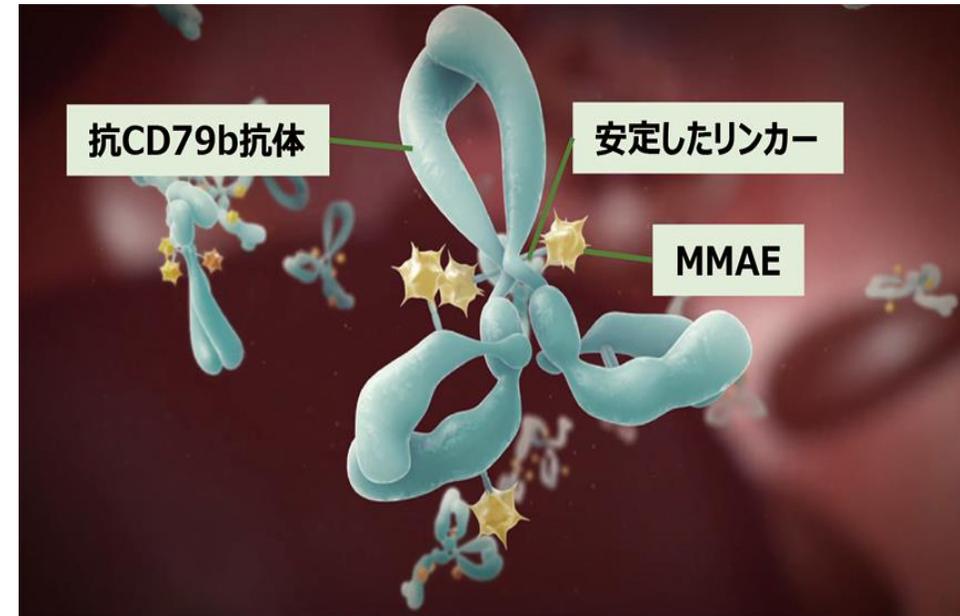
1コース：21日間 6コース
リツキシマブは8コースまで実施

ポラツズマブ ベドチン

«ADC（抗体薬物複合体）»

抗CD79bモノクローナル抗体

- ・ B細胞表面に発現するCD79bに結合
リンカー
- ・ 細胞内のプロテアーゼにより切断される
モノメチルアウリスチンE（MMAE）
- ・ 細胞内で遊離し微小管重合作用を有する



中外製薬HPより引用

抗腫瘍剤であるMMAEを特定の細胞内でのみ作用させることができる

Polatumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Hervé Tilly¹, Franck Morschhauser¹, Laurie H Sehn¹, Jonathan W Friedberg¹, Marek Trněný¹, Jeff P Sharman¹, Charles Herbaux¹, John M Burke¹, Matthew Matasar¹, Shinya Rai¹, Koji Izutsu¹, Neha Mehta-Shah¹, Lucie Oberic¹, Adrien Chauchet¹, Wojciech Jurczak¹, Yuqin Song¹, Richard Greil¹, Larysa Mykhalska¹, Juan M Bergua-Burgués¹, Matthew C Cheung¹, Antonio Pinto¹, Ho-Jin Shin¹, Greg Hapgood¹, Eduardo Munhoz¹, Pau Abrisqueta¹, Jyh-Pyng Gau¹, Jamie Hirata¹, Yanwen Jiang¹, Mark Yan¹, Calvin Lee¹, Christopher R Flowers¹, Gilles Salles¹

Affiliations + expand

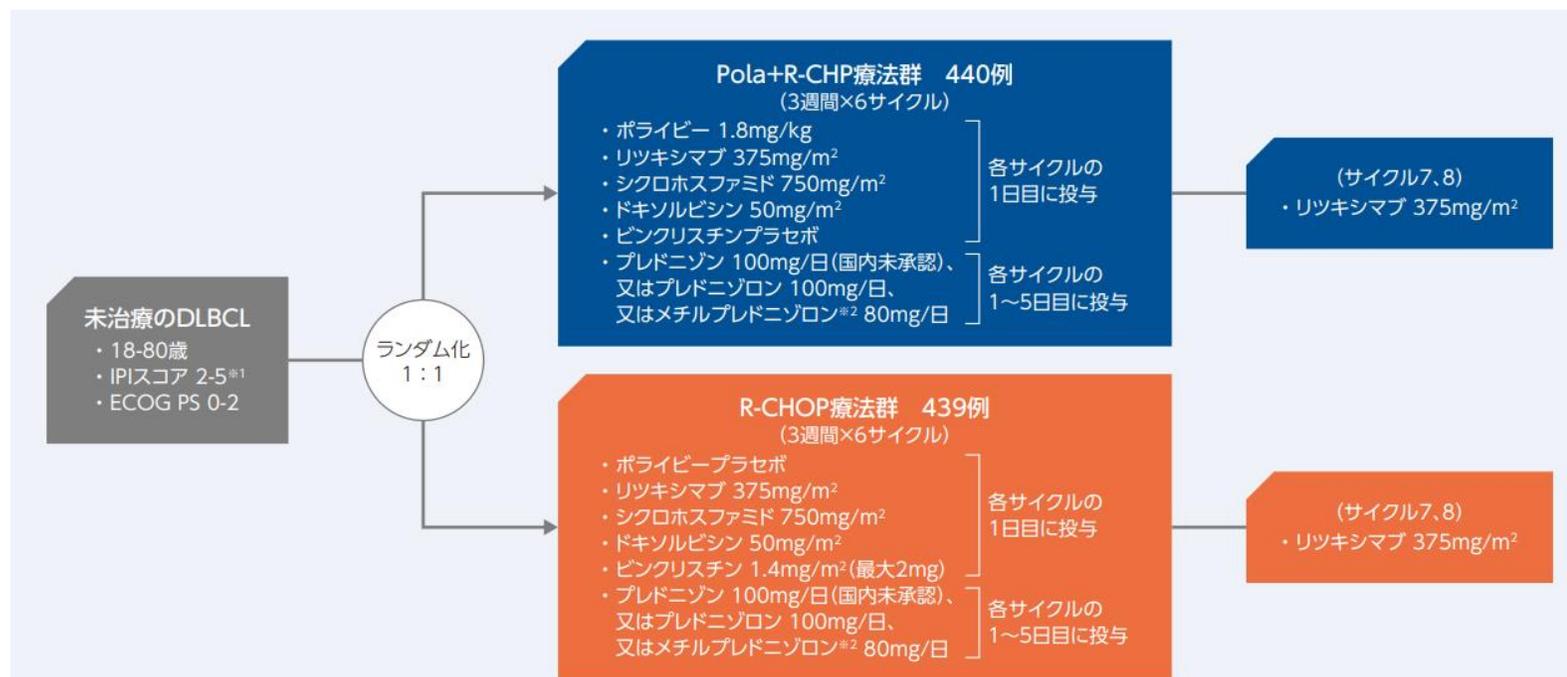
PMID: 34904799 DOI: 10.1056/NEJMoa2115304

POLARIX試験

未治療のDLBCL

Pola-R-CHP V.S R-CHOP

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）



ポライビー 適正使用ガイドより引用

データカットオフ日：2021年6月28日、
フォローアップ期間中央値：Pola+R-CHP療法群28.1か月、
R-CHOP療法群28.2か月

Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Hervé Tilly¹, Franck Morschhauser¹, Laurie H Sehn¹, Jonathan W Friedberg¹, Marek Trněný¹, Jeff P Sharman¹, Charles Herbaux¹, John M Burke¹, Matthew Matasar¹, Shinya Rai¹, Koji Izutsu¹, Neha Mehta-Shah¹, Lucie Oberic¹, Adrien Chauchet¹, Wojciech Jurczak¹, Yuqin Song¹, Richard Greil¹, Larysa Mykhalska¹, Juan M Bergua-Burgués¹, Matthew C Cheung¹, Antonio Pinto¹, Ho-Jin Shin¹, Greg Hapgood¹, Eduardo Munhoz¹, Pau Abrisqueta¹, Jyh-Pyng Gau¹, Jamie Hirata¹, Yanwen Jiang¹, Mark Yan¹, Calvin Lee¹, Christopher R Flowers¹, Gilles Salles¹

Affiliations + expand

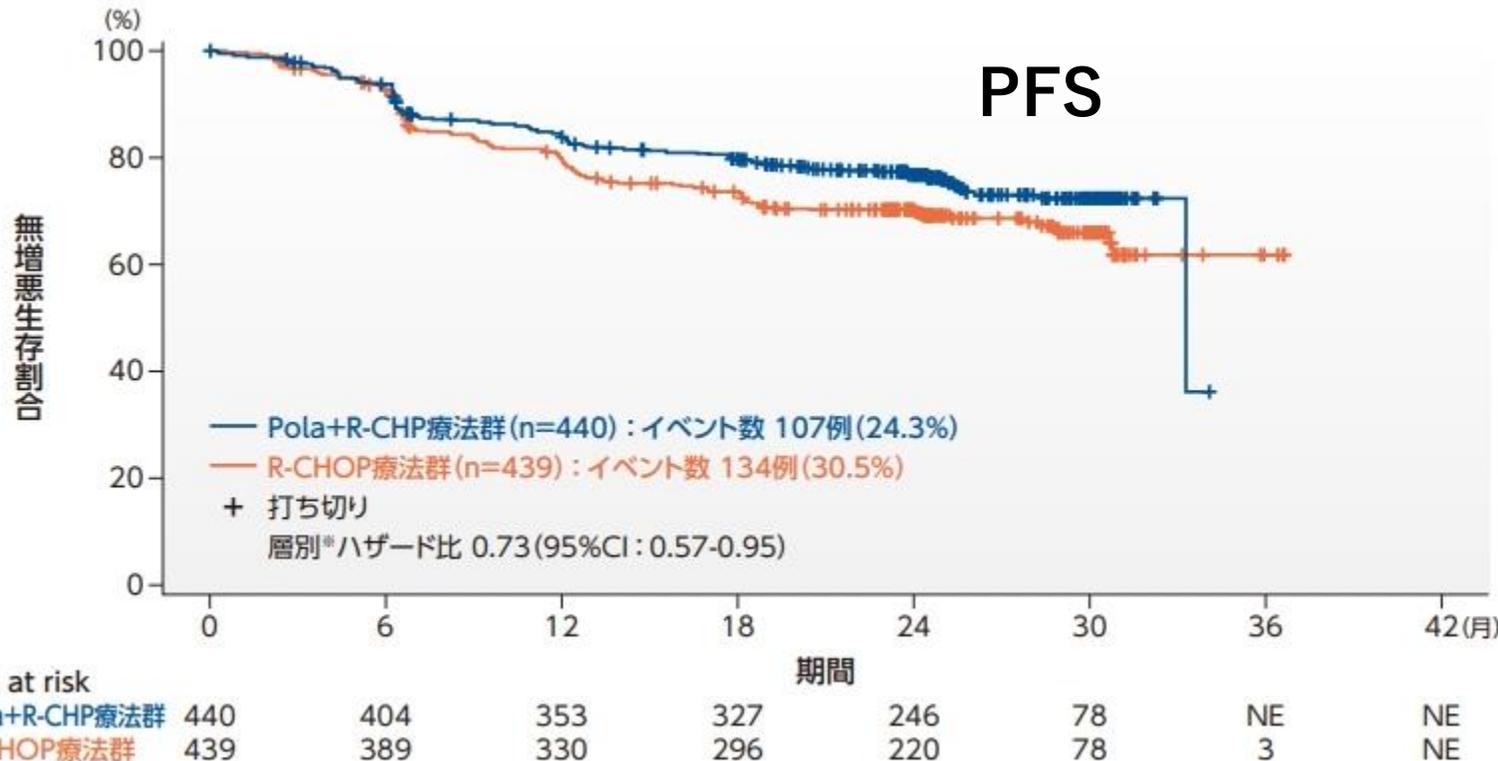
PMID: 34904799 DOI: 10.1056/NEJMoa2115304

POLARIX試験

未治療のDLBCL

Pola-R-CHP V.S R-CHOP

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）



ハザード比
0.73 (95%CI: 0.57-0.95)

POLARIX試験

《有害事象》

	Pola+R-CHP療法群 (n=435)	R-CHOP療法群 (n=438)
有害事象発現例数	426 (97.9%)	431 (98.4%)
Grade 3以上の有害事象	264 (60.7%)	262 (59.8%)
重篤な有害事象	148 (34.0%)	134 (30.6%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	27 (6.2%)	29 (6.6%)
死亡に至った有害事象	13 (3.0%)	10 (2.3%)

主な有害事象(いずれかの群で20%以上)

	Pola+R-CHP療法群 (n=435)	R-CHOP療法群 (n=438)
発現例数	426 (97.9%)	431 (98.4%)
末梢性ニューロパチー*	230 (52.9%)	236 (53.9%)
悪心	181 (41.6%)	161 (36.8%)
好中球減少症	134 (30.8%)	143 (32.6%)
下痢	134 (30.8%)	88 (20.1%)
便秘	125 (28.7%)	127 (29.0%)
貧血	125 (28.7%)	114 (26.0%)
疲労	112 (25.7%)	116 (26.5%)
脱毛症	106 (24.4%)	105 (24.0%)

主な有害事象
末梢性ニューロパチー
悪心
骨髄抑制
下痢・便秘

※：MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー(広域)」に該当する事象を集計(MedDRA PT「筋力低下」、「歩行障害」を除く)

《有害事象》 末梢神経障害

誘因薬剤
ポラツズマブベドチン
ビンクリスチン

- 機序

微小管重合阻害により軸索の輸送障害を引き起こす

- 好発時期：数週間以内に生じることが多い

- 症状

運動性：筋萎縮、筋力低下

感覚性：しびれ、痛み、感覚鈍麻

便秘、排尿障害

- 治療薬：有効性が明らかな薬剤はない

経験的にV.B12、プレガバリン、デュロキセチン等

«有害事象» 末梢神経障害

• 休薬基準

Grade2：身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade3：身の回りの日常生活動作の制限

Grade4：緊急の処置を要する

効果的な予防・治療はない

→減量・中止

ポライビー添付文書より抜粋

		〈リツキシマブ(遺伝子組換え)、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用の場合〉
末梢性ニューロパチー	Grade2	<p>感覚性：1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgで、次回投与日までにGrade2が持続又は再発した場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。</p> <p>運動性：Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。</p>
	Grade3	<p>感覚性：Grade2以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。</p> <p>運動性：Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。</p>
	Grade4	投与を中止する。

《有害事象》 好中球減少症

	Pola-R-CHP	R-CHOP
好中球減少症	30.8%	32.6%
発熱性好中球減少症	9.9%	6.4%

※POLARIX試験ではG-CFS製剤の予防投与が必須とされていた
→臨床においてもペグフィルグラスチム併用は必須となる

- ・好発時期：7-14日

好中球減少症

- 細胞障害性抗がん剤は細胞分裂が盛んな細胞を標的とする
 - 骨髄は抗がん剤の影響を受けやすい
- 骨髄抑制により白血球減少・血小板減少・赤血球減少
- 白血球のうち約50%を占める好中球は生体防御の役割を担っている
- 好中球減少は感染症のリスクが増大するため感染予防が必須になる

発熱性好中球減少症(FN)

以下の1.かつ 2.を満たすものを FN とする。

1. 好中球数

好中球数 500/ μ L未満

又は

**好中球数 1000 / μ L未満で、
48時間以内に500/ μ L未満になることが予想される**

2. 体温

腋下温 37.5 $^{\circ}$ C (口腔内温 38.0 $^{\circ}$ C)

FNに使用する薬剤

必ず**緑膿菌**をカバーする！

■抗菌薬

- 経口：シプロフロキサシン + クラブラン酸/アモキシシリン配合
レボフロキサシン
- 点滴：タゾバクタム/ピペラシリン配合
メロペネム、セフェピム、セフトジジム

■G-CSF製剤

- 治療：フィルグラスチム、レノグラスチム
【注意】 ペグフィルグラスチムは治療には使用できない！
- 予防：ペグフィルグラスチム（Peg G-CSF）
Peg(ポリスチレングリコール)化により作用時間の持続
⇒発熱性好中球減少症の**発症抑制**に用いる！

《有害事象》 Infusion reaction

- ・ 機序：抗体薬と細胞、腫瘍の反応により炎症性サイトカインの放出が原因と考えられている
→腫瘍量多いとサイトカイン放出量↑
- ・ 症状：蕁麻疹・掻痒感、喘鳴、血圧低下、消化器症状等
- ・ 好発時期：投与開始直後～投与開始後24時間以内、投与速度上昇時
- ・ 抗体の異種タンパク由来の割合に依存
マウス>キメラ>ヒト化>完全ヒト型

《有害事象》 Infusion reaction

対策

前投与

アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、
ヒドロコルチゾン等

腫瘍量を減らす（初回投与时）

細胞障害性抗がん剤やプレドニゾロンを先に投与する
→腫瘍量を減らしてからリツキシマブを投与（day2
以降にリツキシマブを投与）

投与速度の調節、バイタルサインのモニタリング

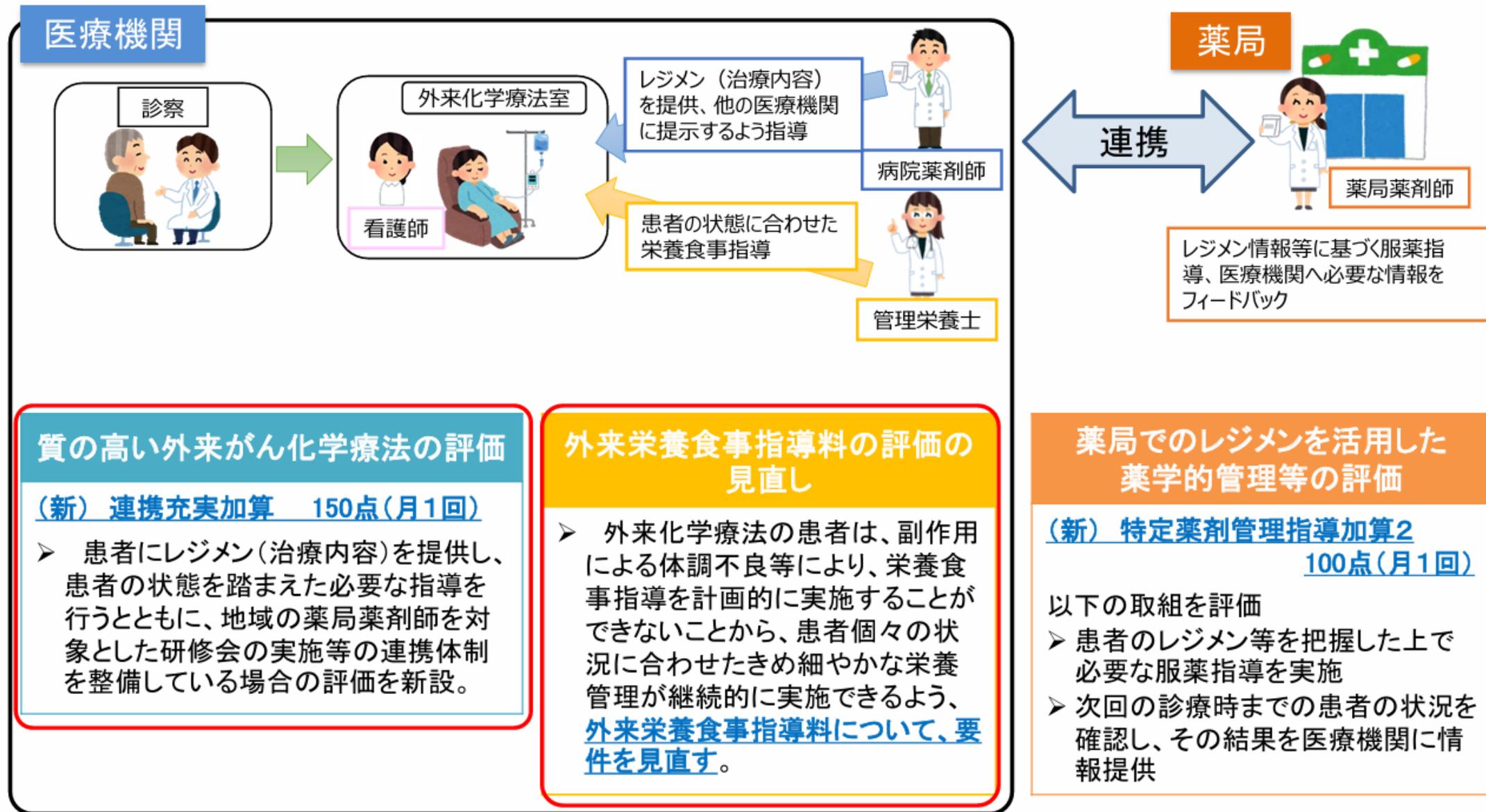
1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]

- ・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/ μ L以上）など腫瘍量の多い患者
- ・脾腫を伴う患者
- ・心機能、肺機能障害を有する患者

外来がん化学療法の質向上のための総合的な取組



質の高い外来がん化学療法の評価

（新）連携充実加算 150点（月1回）

- 患者にレジメン（治療内容）を提供し、患者の状態を踏まえた必要な指導を行うとともに、地域の薬局薬剤師を対象とした研修会の実施等の連携体制を整備している場合の評価を新設。

外来栄養食事指導料の評価の見直し

- 外来化学療法の患者は、副作用による体調不良等により、栄養食事指導を計画的に実施することができないことから、患者個々の状況に合わせたきめ細やかな栄養管理が継続的に実施できるよう、**外来栄養食事指導料について、要件を見直す。**

薬局でのレジメンを活用した薬学的管理等の評価

（新）特定薬剤管理指導加算2 100点（月1回）

- 以下の取組を評価
- 患者のレジメン等を把握した上で必要な服薬指導を実施
 - 次回の診療時までの患者の状況を確認し、その結果を医療機関に情報提供