

レジメン No. 429-②

レジメン名		IsaVRd (2~4 コース目)					
対象疾患 (癌腫)		多発性骨髄腫					
適応分類		<input checked="" type="checkbox"/> 初発・未治療 <input type="checkbox"/> 進行・再発 <input type="checkbox"/> 術後化学療法 <input type="checkbox"/> 術前化学療法 <input type="checkbox"/> 維持療法 <input type="checkbox"/> その他 ()					
No.	薬剤 (商品名)	投与量 (基準値)	投与方法	ルート	投与時間 速度	投与日 (Day●)	投与上の注意
【2~4 コース目】 準備する点滴セット ケモセーフロック輸液セット・フィルター付き							
1.	デカドロン (デキサメタゾン) 抗ヒスタミン剤 (ベポタスチン等) H ₂ 受容体拮抗薬 (ファモチジン等)	20mg 必要量 必要量	内服		ルートキープ 用生食開始時 (サークリサ投 与開始 30 分 前)	Day 1, 15, 29	前投与 (備考)
2	解熱鎮痛剤 (カロナール/アセトアミノフェン等)	アセトアミノフェンとして 650~1000mg/ 回	内服		ルートキープ 用生食開始時 (サークリサ投 与開始 30 分 前)		
3	生食 (ルートキープ)	50mL (適宜)	点滴静注	メイン	30 分で		
4	サークリサ (イサツキシマブ) 点滴静注 生食	10mg/kg 全量を 250mL に 調製	点滴静注	メイン	備考欄②図 1 参照		
5	ボルテゾミブ注射用 生食(溶解用) ※1V あたり 1.2mL で溶解して必要 量を投与	1.3 mg/m ² 必要量	皮下投与			Day 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32	
6.	生食 (フラッシュ用)	50mL (適宜)	点滴静注	メイン		Day 1, 15, 29	
	レブラミド (レナリドミド) カプセル	25mg/日 (寝る前)	内服			Day 1-14、Day22-35	・備考⑤ ・減量基準
	デカドロン (デキサメタゾン)	20mg	内服			75 歳未満 : Day2,4,5,8,9, 11,12,22,23,25,26,30,32,33 75 歳以上 : Day4,8,11,22,25,32	サークリサ 投与日は前 投薬として 投与する (No.1)
備考	<p>① サークリサ (イサツキシマブ) による Infusion reaction は多くの場合、初回投与時に発現が認められる。2 回目以降の投与時にも発現が認められる。</p> <p>Infusion reaction 軽減のため、投与 15~60 分前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、H₂ 受容体拮抗剤を前投与する。</p> <p>異常が認められた場合は、投与を中断又は中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(投与中止基準、Infusion reaction 発生後再開時の投与速度表を参照)</p>						

- ② サークリサは、以下の投与速度に従って点滴静注する。Infusion reaction が認められなかった場合には、投与速度を図1のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は200mL/時を超えないこと。

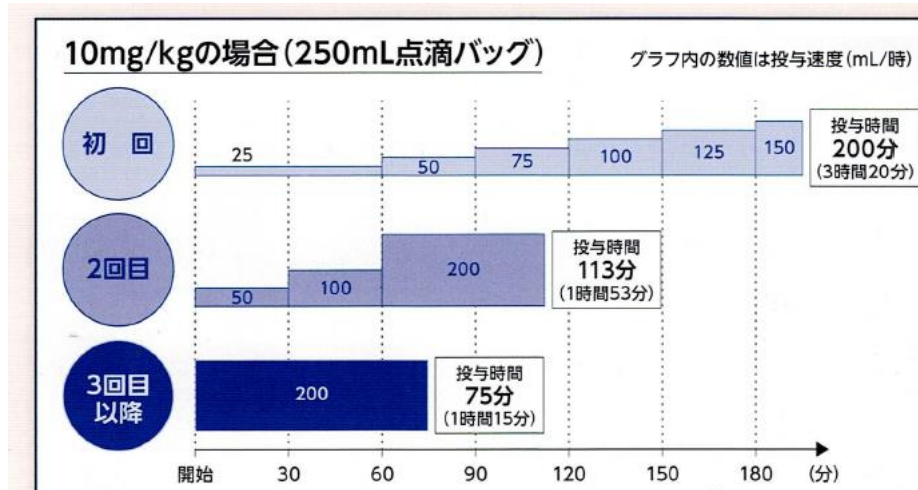


図1 投与速度の増加スケジュールと投与時間 (Infusion reaction が認められなかった場合)

- ③ サークリサによる間接クームス試験への干渉に対する対応
 サークリサは、赤血球上に発現している CD38 と結合し、間接クームス試験が偽陽性になることがある。
- ・ 本剤治療開始前に不規則抗体スクリーニング検査を含めた輸血前検査を実施すること
 - ・ 輸血前検査の結果 (不規則抗体の有無) 等を記載した患者 ID カードを携帯するように患者に指導
 - ・ 輸血の可能性がある場合は、本剤投与中の旨を検査部門へ周知
 - ・ 不規則抗体検査における DTT 処理の考慮
- ④ ボルテゾミブの皮下注射の投与部位について
 繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。
- ⑤ レブラミド (レナリドミド) の使用にあたっては、適正管理手順 (レブメイト) を適正に遵守すること。

【薬剤調製上の注意事項】

<サークリサ>

- ・ 250mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液の点滴バッグより、本剤の必要量 (mL) と同量を抜き取り、本剤を加えて全量が 250mL になるように調製する。
- ・ 本剤の投与の際はインラインフィルターを用いて (孔径: 0.2 または 0.22 μ m) を用いて投与すること。
- ・ 本剤の希釈液は、直ちに使用しない場合は 2~8°C で保管し、48 時間以内に使用すること。その後室温では 8 時間以内 (点滴時間を含む) に使用すること。

<ボルテゾミブ>

- ・ 1V あたり、生理食塩水 1.2mL で溶解する。(ボルテゾミブ最終濃度 2.5mg/mL)
- ・ 溶解後は 8 時間以内に使用すること。

【使用薬剤について】

- ・ 各抗がん剤は患者の状態等に合わせて、医師の判断で適宜減量/中止可能とする。
- ・ 前投薬は患者の状態等に合わせて、医師の判断で適宜変更/減量可能とする。
- ・ レブラミド (レナリドミド) 院内限定薬につき、前投薬は原則院内処方とする。
- ・ 投与スケジュールについては図3を参照すること。

インターバル日数 (1コース期間)	42日間
総コース数	当該レジメンは2~4コース目のみ ※5コース目以降を含む全体の投与スケジュールを添付 (図3)
投与中止・延期基準 減量基準 (別紙添付可)	<p>【サークリサ】</p> <p><Infusion reaction></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade2: Grade1 以下に回復するまで休薬 回復後、投与開始速度の半分の投与速度 (初回投与では 12.5mL/時、2回目投与では 25mL/時、3回目投与以降は 100mL/時) で投与再開できる。投与 30分後までに Infusion reaction の再発が認められなかった場合には、図2に従って投与速度を上げることができる。

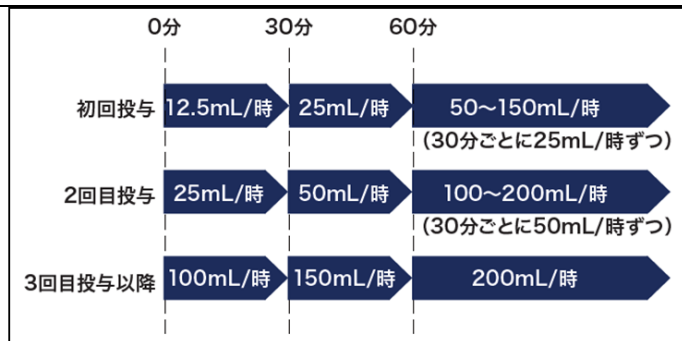


図2 Infusion reaction 発生後、投与再開時のサークリサの投与速度
(投与再開後に Infusion reaction の再発が認められない場合)

・ Grade3 以上： 投与中止、再投与しない。

<好中球減少>

・ Grade3 又は Grade4： 好中球数が 1000/mm³ 以上に回復するまで休薬

【ボルテゾミブ】

休薬基準

- ・ Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く※）
- ・ Grade 4 の血液毒性

再開基準

回復するまで休薬。

投与再開する際の減量の目安：

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3mg/m ²	1.0mg/m ²
1.0mg/m ²	0.7mg/m ²
0.7mg/m ²	投与中止

※末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛の場合

NCI-CTCAE Grade (症状)	用法及び用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1	なし
疼痛を伴う Grade1 又は Grade 2	1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量又は、1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量
疼痛を伴う Grade2 又は Grade 3	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m ² に減量した上で週 1 回投与に変更
Grade 4	投与中止

【レブラミド (レナリドミド)】

<腎機能障害>

以下に示す CL_{Cr} 値を参考値としてレナリドミドの投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

CL_{Cr} ≧ 60 : 25mg

30 ≦ CL_{Cr} < 60 : 10mg を 1 日 1 回で開始、当レジメン 1 コース目終了後忍容可能な場合は 15mg に増量可

CL_{Cr} < 30 (透析不要) : 15mg を 2 日に 1 回

CL_{Cr} < 30 (透析必要) : 5mg を 1 日 1 回 (透析日は透析後)

<骨髄抑制>

●未治療の多発性骨髄腫

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL 未満	休薬。 その後、50,000/μL 以上に回復した場合、休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。
好中球減少	500/μL 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1000/μL 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合)	休薬。 その後、1,000/μL 以上に回復した場合には、休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。

減量した後、医師により骨髄抑制が回復したと判断される場合には、用量を 5mg ずつ増量 (2.5 mg 投与の場合は 5mg へ増量) することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

	<上記以外の副作用> ・血小板減少又は好中球減少を除く Grade 3 または Grade 4 の副作用発現時 : 休薬又は中止を考慮 ※用量調節については、表 1、表 2 も参照すること。
主な副作用	国際共同第Ⅲ相試験 (EFC12522/IMROZ 試験) 末梢性感覚ニューロパチー (54.0%)、下痢 (36.5%)、好中球減少症 (30.4%)、疲労 (24.7%)、便秘 (23.6%)、 Infusion reaction (23.2%)、白内障 (20.9%)、不眠症 (16.7%)、無力症 (14.4%)、肺炎 (14.1%)、血小板減少症 (13.7%)、末梢性浮腫 (13.7%)、上気道感染 (12.5%)、気管支炎 (8.0%)、貧血 (4.6%)、背部痛 (1.5%)、腫瘍崩 壊症候群 (0.4%)、COVID-19 感染 (0.4%) 等
レジメン解説 エビデンス資料 (国内で承認された用法・用量並びに投与経路が異なる場合は必須)	添付文書、適正使用ガイド 国際共同第Ⅲ相試験 (IMROZ 試験) Facon T, et al. N Engl J Med. 2024 ; 391(17) : 1597-1609 海外第Ⅲ相試験 (BENEFIT 試験) Leleu X, et al. Nat Med. 2024 ; 30(8) : 2235-2241

**参考 臨床試験時の処置 (国際共同第3相 (EFC12522/IMROZ) 試験)
 <イサツキシマブ投与群 (IsaVRd群) >**

表 1 ■イサツキシマブ、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用投与を受けた被験者に血液学的毒性が発現した場合の用量調節

有害事象	推奨措置			
	イサツキシマブ	デキサメタゾン	レナリドミド ^a	ボルテゾミブ
血小板減少症 Grade 3 ($\geq 2.5 \sim < 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$)	サイクルの Day1 : $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^{bc} 。 サイクル内 : 規定通りの用量を維持する。	規定通りの用量を維持する。	サイクルの Day1 : $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^{bc} 。 サイクル内 : 規定通りの用量を維持する。	サイクルの Day1 : $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^{bc} 。 サイクル内 : 規定通りの用量を維持する。
血小板減少症 Grade 4 (出血の有無に関わらず) ($< 2.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$)	サイクルの Day1 : $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を維持する ^{bc} 。 サイクル内 : $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復し出血がコントロールされるまで休薬した後、規定通りの用量を投与する。延期が3日を超える場合、休薬する。 さらなる発現 : 同じ推奨措置	規定通りの用量を維持する。	サイクルの Day1 : $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、1レベル減量する ^c 。 サイクル内 : $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復し出血がコントロールされるまで休薬した後、1レベル減量して再開する。 [発現を繰り返す場合] 発現することに1レベル減量する (25mg/日で開始した患者は5mg/日まで、10mg/日で開始した患者は5mg隔日まで)。	サイクルの Day1 : $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、1レベル減量する ^c 。 サイクル内 : $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に回復し出血がコントロールされるまで休薬した後、1レベル減量して再開する。 [サイクル内で延期を少なくとも4回繰り返した場合] 1レベル減量する。

^a 血液学的毒性が発現した場合、骨髄機能が改善 (少なくとも2サイクル連続で血液学的毒性が発現せず、次のサイクル開始時に好中球数 $\geq 1.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ かつ血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$) すればレナリドミドを1レベル増量して投与できる (ただし開始用量を超えない)。ベースラインのクレアチンクリアランス (CrCl) $< 60 \text{ mL/min}$ の被験者はレナリドミド 10mg/日で開始するが、CrCl $> 60 \text{ mL/min}$ が4週間以上継続すれば 25mg/日まで増量できる (ただし非血液学的毒性によりレナリドミドを減量した場合を除く)。

^b ベースライン時に骨髄有核細胞の50%超が形質細胞である被験者がサイクル2を開始するためには、サイクル1終了時の奏効状態にかかわらず、血小板数 $\geq 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であること。サイクル2~4において最後の奏効がSD以下である場合は血小板数 $\geq 3.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であること。ただし、サイクル2~4において最後の奏効がPR以上である場合は、血小板数 $\geq 7.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ の場合にのみ次サイクルのDay1に投与を行うことができる。サイクル5以降又はクロスオーバー後のDay1に投与を行うには、血小板数 $\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ である必要がある。

^c 被験者がベースラインの状態に回復するまで、サイクル間で最大14日の延期が許可される。14日を超えた場合、被験者は本治験を中止しなければならない。

有害事象	推奨措置			
	イサツキシマブ	デキサメタゾン	レナリドミド ^a	ボルテゾミブ
好中球減少症 Grade 3 ($\geq 0.5 \sim < 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1： $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^c 。 サイクル内：規定通りの用量を維持する。	規定通りの用量を維持する。	サイクルのDay1： $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する。 サイクル内：規定通りの用量を維持する。	サイクルのDay1： $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する。 サイクル内：規定通りの用量を維持する。
好中球減少症 Grade 4 ($< 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$)	サイクルのDay1： $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、同じ用量を投与する ^c 。 サイクル内：同じ用量を維持する。 さらなる発現：同じ推奨措置	サイクルのDay1： $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、1レベル減量するか、G-CSFの使用を検討し同用量を維持する ^c 。 サイクル内： $\geq 0.75 \times 10^3 / \text{mm}^3$ （継続投与期間とクロスオーバー群は $\geq 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ）に回復するまで休薬した後、1レベル減量するか、G-CSFの使用を検討し同用量を維持する。 [発現を繰り返す場合]発現することに1レベル減量する（25mg/日で開始した患者は5mg/日まで、10mg/日で開始した患者は5mg隔日まで）。	サイクルのDay1： $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ に回復するまで延期した後、1レベル減量するか、G-CSFの使用を検討し同用量を維持する ^c 。 サイクル内： $\geq 0.75 \times 10^3 / \text{mm}^3$ （継続投与期間とクロスオーバー群は $\geq 0.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ）に回復するまで休薬した後、1レベル減量するか、G-CSFの使用を検討し同用量を維持する。 [サイクル内で延期を少なくとも4回繰り返した場合]1レベル減量する。	
発熱性好中球減少症 又は 好中球減少性感染	サイクルのDay1：発熱と感染から回復するまで延期し、 $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する ^c 。次のサイクルのDay1に同用量を投与する。 サイクル内：G-CSFを投与し、発熱と感染から回復し $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまで休薬した後、同用量で再開する。 さらなる発現：同じ推奨措置	サイクルのDay1：発熱と感染から回復するまで延期し、 $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する ^c 。次のサイクルのDay1に以下の用量を投与する。 サイクル内：G-CSFを投与し、発熱と感染から回復し $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまで休薬した後、以下の用量を投与する。 ●1回目の発現：G-CSFを使用し同用量を維持するか、1レベル減量する。 ●発現を繰り返す場合：発現することに1レベル減量する（25mg/日で開始した患者は5mg/日まで、10mg/日で開始した患者は5mg隔日まで）。	サイクルのDay1：発熱と感染から回復するまで延期し、 $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまでG-CSFを投与する ^c 。次のサイクルのDay1に以下の用量を投与する。 サイクル内：G-CSFを投与し、発熱と感染から回復し $\geq 1.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ になるまで休薬した後、以下の用量を投与する。 ●1回目の発現：G-CSFを使用し同用量を維持するか、1レベル減量する。 ●サイクル内で延期を少なくとも4回繰り返した場合：1レベル減量する。	

^a血液学的毒性が発現した場合、骨髓機能が改善（少なくとも2サイクル連続で血液学的毒性が発現せず、次のサイクル開始時に好中球数 $\geq 1.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ かつ血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ）すればレナリドミドを1レベル増量して投与できる（ただし開始用量を超えない）。ベースラインのクレアチニンクリアランス（CrCl） $< 60 \text{ mL/min}$ の被験者はレナリドミド10mg/日で開始するが、CrCl $> 60 \text{ mL/min}$ が4週間以上継続すれば25mg/日まで増量できる（ただし非血液学的毒性によりレナリドミドを減量した場合を除く）。

^c被験者がベースラインの状態に回復するまで、サイクル間で最大14日の延期が許可される。14日を超えた場合、被験者は本治験を中止しなければならない。

^d投与予定日を含む1日（2週ごとに投与する場合は2日）以内に回復しない場合、サイクル内でイサツキシマブを休薬することができる。

【プロトコルの一部を改変】

表2 イサツキシマブ、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用投与を受けた被験者に神経障害が発現した場合の用量調節

有害事象	推奨措置			
	イサツキシマブ	デキサメタゾン	レナリドミド	ボルテゾミブ
神経障害 Grade 1 (知覚異常、筋力低下、無反射のいずれか)で疼痛又は身体機能障害を伴わない	用量調節なし			
神経障害 Grade 1で疼痛を伴う、又はGrade 2 (身体機能に影響があるが日常生活動作には支障がない)、又はベースラインから1Grade上昇あるいは疼痛の出現	用量調節なし			1.0mg/m ² に減量、又は1.3mg/m ² の週1回投与に変更する。
神経障害 Grade 2で疼痛を伴う、又はGrade 3	用量調節なし			疼痛を伴わないGrade 1以下に回復するまで休薬した後、以下の用量を投与する。 ●1回目の発現：1.0mg/m ² に減量し、週1回投与に変更する。 ●2回目の発現：0.7mg/m ² に減量し、週1回投与に変更する。 ●3回目の発現：投与を中止する。
神経障害 Grade 4	用量調節なし			投与を中止する。

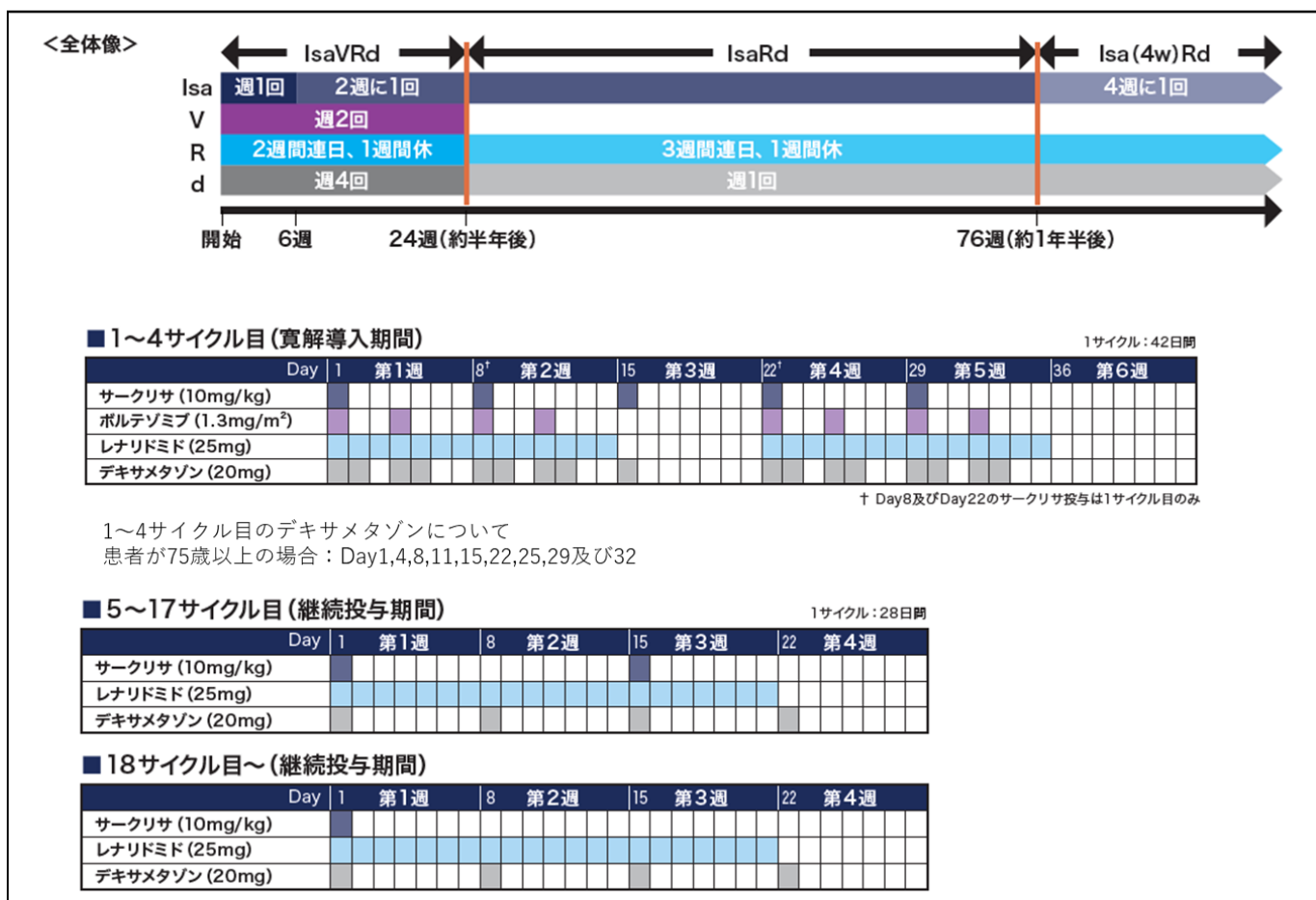


図3 IsaVRd療法の投与スケジュール