

- | | | | |
|---------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 進行・再発 | <input type="checkbox"/> 術後補助化学療法 | <input type="checkbox"/> 術前補助化学療法 | <input type="checkbox"/> 維持療法 |
| <input type="checkbox"/> 初発 | <input checked="" type="checkbox"/> 再発・再燃・難治 | <input type="checkbox"/> 寛解導入 | <input type="checkbox"/> 地固め |
| <input type="checkbox"/> 大量化学療法 | <input type="checkbox"/> 局所療法 | <input type="checkbox"/> その他() | |

名称	抗癌剤名(商品名・略号)	1日投与量	投与方法	投与時間	投与日(d1, d8等)
1	ダラツムマブ (ダラキューロ・DARA)	ダラツムマブ:1,800mg +ボルヒアルロニダーゼアル ファ:30,000単位 (15ml/1V/body)	SC	3-5分	1,2サイクル:d1,8,15,22 3-6サイクル:d1,15 7サイクル~:d1
2	カルフィルゾミブ (カイプロリス・CAR)	初回(d1,2):20mg/m ² 2サイクル~:56mg/m ²	注射	30分	d1・2,8・9,15・16
3-1	デキサメタゾン (注射:デキサート注・DEX)	・CAR投与:16.5mg/body ・1,2サイクルd22: 33mg/body ※76歳以上:20mg/週を 考慮(減量規定参照)	注射	30分	d1・2,8・9,15・16,(22) (d22は1,2サイクル目のみ)
3-2	デキサメタゾン (内服:レナデックス・DEX)	40mg/body ※76歳以上:20mg/週を 考慮(減量規定参照)	経口	朝食後	3サイクル~:d22

1コース期間(次コースまでの標準期間)	28日
総コース数	・PDまたは副作用が許容できなくなるまで
コース間での休薬の規定	・DARA: 血液毒性G4(リンパ球減少症を除く)、G3で出血を伴う血小板減少症、G3の疲労感・無力感、FN、感染症、支持療法したがG3以上の悪心・嘔吐・下痢 ・CAR 血液毒性:G3:好中球減少症、G4:血小板減少症、リンパ球減少症、貧血 非血液毒性:G3以上(脱毛、悪心・嘔吐、下痢、疲労を除く) 腎障害:投与後Ccr<15

減量規定・中止基準	<p>* 減量規定</p> <p>・DARA:なし</p> <p>・CAR:透析時:20mg/m² その他の減量時:45mg/m²(80%)→36mg/m²(64%)→27mg/m²(48%)</p> <p>・DEX:76歳以上:20mg/週、それ以外の基準および減量方法は下記参照</p> <p>※1サイクル目:d1,2,8,15,22:16.5mg、d9,16:6.6mg 2サイクル目:d1,8,15,22:16.5mg 3-6サイクル目:d1,15,22:16.5mg(経口:20mg)、d8:9.9mg、d9:6.6mg 7サイクル目以降:d1,22:16.5mg(経口:20mg)、d8,15:9.9mg、d9,15:6.6mg</p> <p>* 中止基準</p> <p>DARA:2回目のインフュージョンリアクション(以下IR)G3,またはG4 その他の重篤な有害事象発現時(間質性肺炎・心障害等)</p>
投与量の増量規定	なし
投与期間の短縮規定	なし
コースによる変化	なし
1日の中での抗癌剤投与順	DEX→CAR→DARA
プレ Medikation・ポスト Medikation	プレメド(DARA投与時のみ):ジフェンヒドラミン50mg、アセトアミノフェン900mg、モントェルカスト10mg、デキサート注16.5mg

※CTCAE v5.0

患者条件

- ・再発・難治の患者
- ・心機能が保たれている患者

除外規定

- ・CAR:心血管関連
例)NYHAⅢ/Ⅳ、EF<40%、コントロール不良の不整脈、QT間隔>470msec
- ・重篤な感染症を合併している患者
- ・DARA、CAR、DEXに対して過敏症の既往歴のある患者

実施上の注意点

- * DARA
 - ・腹部のみ投与可能(大腿部は基本不可,院内運用のため)
 - ・IR予防:本剤投与前の1時間前に、ジフェンヒドラミン50mg、アセトアミノフェン900mg(650-1000)、モンテルカスト10mgを内服、30分前にはデキササート注16.5mg投与終了
 - ・IR Grade3以下が発現したら一旦中断、回復したら再投与
- * CAR
 - ・心血管イベントのリスク因子(下記参照)
 - ・投与前:アセスメント(BNP、NT-proBNP、心電図、血圧、心エコー等)
 - ・投与後:疑いがある時、BNP>100、NT-proBNP>400→心エコー→精査

その他(特記事項)

- * DARA
 - ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験時に偽陽性(汎反応性)の可能性があるため、不規則抗体スクリーニング検査を含めた一般的な輸血前検査を実施し、検査結果(不規則抗体の有無)等を確認
 - ・DARAのIRが強い場合は、DARA投与日デキササート注33mgも検討
 - ・ダラキューロはダラザレックスよりIRの発現時間の中央値が遅いため注意が必要
 - ・IRの主な症状(呼吸器系の症状:鼻閉、咳嗽、咽喉刺激感、悪寒、嘔吐、悪心等)
 - ・呼吸器系合併症(FEV1<80%,COPD,喘息):翌日から2日間ジフェンヒドラミン、短時間型β2作動薬、モンテルカストを検討
- その他
 - ・骨髄抑制:ST合剤(規定はなし)を検討、抗ウイルス薬(規定あり)
 - ・B型肝炎の再燃に注意
 - ・ステロイドの副作用に注意
 - ・腫瘍崩壊症候群予防に補液やキサンチンオキシダーゼ阻害薬を推奨(多発性骨髄腫:低リスクだが適正使用に記載あり、詳細は下記参照)
 - ・CAR:ケモセーフ(テルモ・KL-VA202)で白色浮遊物の報告あり

ダラツムマブ及びデキサメタゾン併用(週2回投与)の場合

年齢	用量	1段階目	2段階目	3段階目
75歳以下	40mg	20mg	12mg ^{*1}	8mg ^{*2}
76歳以上	20mg	12mg ^{*1}	8mg	中止

※1:2日に分けて投与する場合は、1日目に8mg、2日目に4mgを投与する。

※2:3回目の減量は、ステロイド不耐の75歳以下の患者が対象である。

表5-6 デキサメタゾンとの因果関係が否定できない有害事象に対する用量調節基準^{*3}

器官系	症状	推奨される処置
消化器系	<ul style="list-style-type: none"> ・消化不良、胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は胃炎、Grade 1~2の消化器毒性^{*4*}^{*5*}^{*7} ・Grade 1~2の消化不良、胃炎、胃若しくは十二指腸潰瘍^{*6} ・Grade 3以上の消化器毒性^{*4*}^{*5} ・Grade 3以上の消化不良、胃炎、胃若しくは十二指腸潰瘍^{*6*}^{*7} ・急性膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・H₂受容体拮抗薬、スクラルファート又はプロトンポンプ阻害薬を投与する。これらの処置にもかかわらず症状が持続する場合、デキサメタゾンを1段階減量する。^{*4*}^{*5*}^{*7} ・医学的管理を実施して投与を継続し、症状が持続する場合には、1段階減量する。^{*6} ・症状が十分コントロールされるまでデキサメタゾンを中断する。1段階下の用量で再開し、H₂受容体拮抗薬、スクラルファート又はプロトンポンプ阻害薬を投与する。これらの処置にもかかわらず症状が持続する場合、デキサメタゾンを永続的に中止する。^{*4*}^{*5} ・投与を中断し、症状がベースラインの状態に回復したとき、1段階減量して再開する。適切な医学的管理を実施しても症状が再発する場合には、デキサメタゾンを永続的に中止する。^{*6} ・デキサメタゾンを永続的に中止する。
心血管系 ^{*4*} ^{*7}	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 3以上の浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・必要に応じて利尿薬を投与し、デキサメタゾンを1段階減量する。これらの処置にもかかわらず浮腫が持続する場合、用量を更に1段階減量する。2回目の全身障害の減量後も症状が持続する場合、デキサメタゾンを永続的に中止する。^{*4*}^{*5*}^{*7} ・投与を中断して必要に応じて利尿薬を投与し、Grade 1以下又はベースラインまで回復したとき、1段階減量して再開する。^{*6}
全身障害	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 3以上の浮腫[四肢の体積の差が30%を超え、解剖学的な輪郭の異常が著明である。身の回りの日常生活動作(ADL)の制限]^{*5*}^{*7} ・Grade 3以上の四肢、体幹の浮腫^{*6} 	<ul style="list-style-type: none"> ・必要に応じて利尿薬を投与し、デキサメタゾンを1段階減量する。これらの処置にもかかわらず浮腫が持続する場合、用量を更に1段階減量する。2回目の全身障害の減量後も症状が持続する場合、デキサメタゾンを永続的に中止する。^{*4*}^{*5*}^{*7} ・投与を中断して必要に応じて利尿薬を投与し、Grade 1以下又はベースラインまで回復したとき、1段階減量して再開する。^{*6}
神経系	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 2以上の錯乱又は気分変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・症状が消失するまで、デキサメタゾンを中断する。1段階下の用量で再開する。これらの処置にもかかわらず症状が持続する場合、デキサメタゾンを更に1段階減量する。^{*4*}^{*5*}^{*7} ・投与を中断し、症状がベースラインの状態に回復したとき、1段階減量して再開する。^{*6}
筋骨格系 ^{*8}	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 2以上の筋力低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・1段階減量する。筋力低下が持続する場合、用量を更に1段階減量する。それでも症状が持続する場合、デキサメタゾン投与を永続的に中止する。
代謝系 ^{*8}	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 3以上の高血糖 	<ul style="list-style-type: none"> ・必要に応じてインスリン又は経口の血糖降下薬を投与する。これらの処置にもかかわらずコントロールできない場合、十分な血糖コントロールが得られるまでデキサメタゾンを1段階減量する。^{*4} ・血糖がGrade 2以下(250mg/dL未満)になるまでデキサメタゾンを中断し、必要に応じてインスリン又はその他の血糖降下薬により治療する。上記の方法を用いても管理できない場合には、Grade 2以下(250mg/dL未満)になるまで1段階ずつ減量する。^{*5*}^{*7}
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・デキサメタゾンとの因果関係が否定できないGrade 3以上のその他の非血液毒性 	<ul style="list-style-type: none"> ・デキサメタゾン投与を中断する。有害事象がGrade 2以下又は投与前値まで回復した場合、1段階下の用量で再開する。有害事象が再発した場合、デキサメタゾンを永続的に中止する。^{*4*}^{*5*}^{*7} ・投与を中断し、毒性がGrade 2以下に回復したとき、1段階減量して再開する。^{*6}

※3:ONO-7057-05試験においては、デキサメタゾンとの因果関係が否定できない有害事象が発現した場合、治験担当医師の判断で実施医療機

PX-171-009試験、ONO-7057-05試験及び2011-003試験における腫瘍崩壊症候群の予防措置

	48時間前～前日	本剤投与日		
		投与前	本剤投与 (KRd療法:10分 Kd療法:30分)	投与後
1サイクル目	hydration (p.o.) ・ 30mL/kg/Day ・ Day 1のみ	hydration (i.v.) ・ 250~500mL ・ 生理食塩液又はその他の適切な輸液製剤	カイトロリス ・ 20mg/m ² (Day 1,2のみ) ・ 27mg/m ² (KRd療法時) ・ 56mg/m ² (Kd療法時)	hydration (i.v.) ・ 投与前と同様
2サイクル目以降	hydration (p.o.) ^{※1} ・ 第1サイクルと同様	hydration (i.v.) ^{※2} ・ 第1サイクルと同様	カイトロリス ・ 27mg/m ² (KRd療法時) ・ 56mg/m ² (Kd療法時)	hydration (i.v.) ^{※2} ・ 第1サイクルと同様

- ・ 腫瘍崩壊症候群の予防を目的として治験薬投与開始前よりアロプリノールの経口投与を行うことを推奨する^{※3}。アロプリノールの投与を行う場合は、予定されている本剤の初回投与の48時間以上前に開始し、第一サイクルの17日目まで継続する。
 - ・ 20140355試験では、第1サイクルのカルフィルゾミブ各投与前に補液を行う。投与前の補液には、250~500mLの生理食塩液又はその他の適切な静脈内輸液を用いる。以降のサイクルでは、患者の状態、危険因子又はその両方により補液が必要な場合にのみ、本剤投与前に補液を行う。
 - ・ 20160275試験では、腫瘍量が多く腫瘍崩壊症候群のリスクが高い被験者には既承認の尿酸降下薬 (例: アロプリノール) を処方してもよい。腫瘍崩壊症候群及び腎機能低下のリスクを低減するために十分な補液を行う。ダラツムマブ投与日のカルフィルゾミブ投与前の補液は不要である。
- ※1: 第1サイクル終了時に腫瘍崩壊症候群のリスクが消失していないと判断した場合に必要なに応じて実施。
 ※2: 第2サイクルの1日目にLDH値又は尿酸値が上昇している場合に実施。また、第1サイクル終了時に腫瘍崩壊症候群のリスクが消失していないと判断した場合は必要なに応じて実施。

カイトロリスによる心血管イベントのリスク因子: EMN コンセンサスペーパー 2019

リスク因子	臓器障害(無症候性を含む)	心障害リスクを有する治療歴
<ul style="list-style-type: none"> ■ 是正不可能な因子 <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 ・ 性別 ・ 遺伝的要因 ・ 人種 ■ 是正可能な因子 <ul style="list-style-type: none"> ・ 高血圧症 ・ 喫煙 ・ 糖尿病 ・ 運動不足 ・ 肥満 ・ 脂質異常症 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高血圧による臓器障害 <ul style="list-style-type: none"> ・ 脈圧\geq 60mmHg ・ 心電図、心エコーで確認された左室肥大 ・ 頸動脈の壁肥厚 (IMT$>$ 0.9mm)、プラーク ・ 足関節上腕血圧比 (ABI$<$ 0.9) ・ 慢性腎臓病 (CKD) Stage III ・ 微量アルブミン尿 (30-300mg/24時間) ・ アルブミン・クレアチニン比 (30-300mg/g, 3.4-34mg/mmol) ・ 網膜症の進行: 出血、滲出、乳頭浮腫 ■ 既往歴、合併症 <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳血管疾患: 虚血性脳卒中、脳出血、一過性脳虚血発作 ・ 冠状動脈性心疾患: 心筋梗塞、狭心症、心筋血行再建 ・ 心不全 (拡張不全を伴う心不全を含む) ・ 症候性の下肢末梢動脈疾患 ・ CKD Stage IV -V: 蛋白尿 ($>$ 300mg/24時間) ・ 心房細動 	<ul style="list-style-type: none"> ・ アントラサイクリン系薬剤 ・ 放射線療法: 胸部、縦隔

Bringham S et al.: J Intern Med 2019; 286: 63-74 (Supplementary Appendix) より作表