

多発性骨髄腫で 「移植適応」と診断された 患者さんにご家族へ

VRD 療法（ベルケイド/レブラミド/レナデックス）

CyBorD 療法（ベルケイド/エンドキサン/レナデックス）

<はじめに>

一般名「ボルテゾミブ」（商品名、ベルケイド）はプロテアソームという酵素の働きを抑える作用をもっている注射用の薬で、プロテアソーム阻害剤と呼ばれています。また、一般名「レナリドミド」（商品名、レブラミド）は免疫調節薬（IMiDs [イミッズ]）という種類のお薬のひとつです。どちらも新規薬剤と呼ばれています。ベルケイドは本邦では 2006 年に再発・難治の多発性骨髄腫、2011 年 9 月に初発の多発性骨髄腫の治療に、レブラミドは 2010 年に再発難治の多発性骨髄腫、2016 年に初発の多発性骨髄腫に保険承認されました。「シクロフォスファミド」（商品名、エンドキサン）は最も古くから使われている殺細胞性抗がん剤の一つで、多種のがんに対する効果が認められています。「デキサメタゾン」（商品名、レナデックス）はステロイドホルモンの一種です。こちらも長くリンパ系の悪性腫瘍に使われています。それぞれ単独でも効果がありますが、複数を組み合わせることで、より高い効果が期待できます。ただし副作用には注意が必要です。

- ① わからない言葉や表現、疑問点等があればどんなことでも遠慮せずに、治療を受ける前に主治医に聞いてください。
- ② これら治療を受けた場合、好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状または病気が生じることがあることを十分に理解したうえで、治療を受けるかどうか主治医と相談してください。

<多発性骨髄腫について>

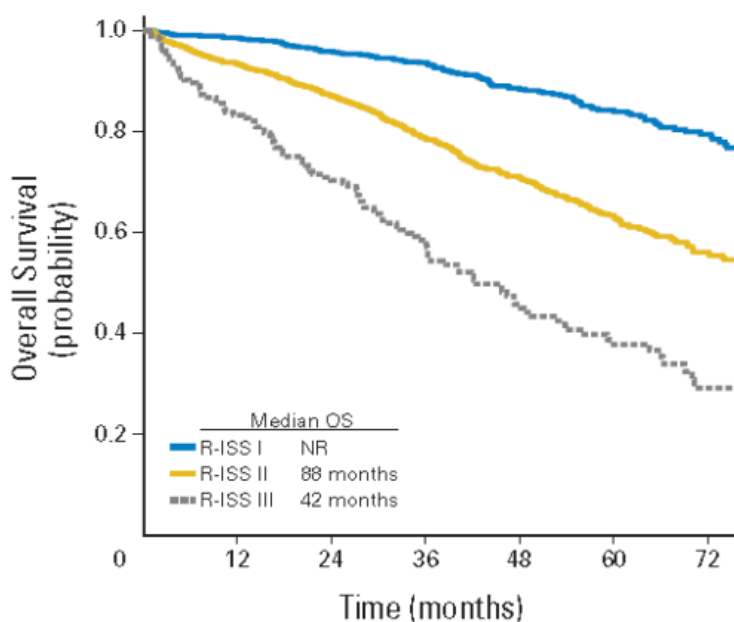
多発性骨髄腫は血液の悪性腫瘍の一種です。多発性骨髄腫は、骨の中の骨髄にある形質細胞が腫瘍化（がん化）することによって起こります。この病気の進行には非常に多くの因子が関係しており、ゆっくり進行することもあるれば、急速に悪化してしまうこともあります。基本的には長期間付き合っていく病気です。毎年 10 万人に 2~3 人発症し、高齢者に多い病気です。今後高齢化の進行に伴って患者さんの数も増えることが予想されます。症状は様々ですが、骨が弱くなることで骨折しやすくなったり、骨の強い痛みがでたりします。多発性骨髄腫と診断されたら、以下のような病期分類によって予後の予測がされています。

参考資料（多発性骨髄腫の新しいステージ：病期、分類）

病期	国際病期分類 (ISS)	新国際病期分類 (R-ISS)
1	血清 β ミクログロブリン < 3.5mg/L 血清アルブミン \geq 3.5g/dL	遺伝子変異 (FISH) が標準リスク かつ血清 LDH が正常値より低い
2	病期 1、3 の定義に当てはまらない	病期 1、3 の定義に当てはまらない
3	血清 β ミクログロブリン \geq 5.5mg/L	血清 β ミクログロブリン \geq 5.5mg/L かつ、遺伝子変異 (FISH) ハイリスク* か、血清 LDH が正常値より高い

*FISH ハイリスク = del(17p), t(4;14), t(14;16) がある

参考 R-ISS 分類による全生存率（海外の臨床試験データです）



A. Palumbo et. al, JCO 61, 2267. 2015

<VRD 療法、CyBorD 療法の効果および安全性に関する情報>

① 治療によって期待される効果

あなたの病気に対してこの薬を使うことによって、がん細胞が分泌する特別な蛋白質(M 蛋白)が減少する、病気の進行を抑えるといった効果が期待されます。ベルケイドの効果は世界的に広く認められており、多発性骨髄腫の標準治療薬となっています。現在当院では、初発の移植適応のある多発性骨髄腫患者さんには、VRD (ベルケイド®+レブラミド®+レナデックス®) 療法もしくは、CyBorD (ベルケイド®+エンドキサン®+レナデックス®) 療法を標準治療としています。その後に自家末梢血幹細胞移植を行います。さらに地固め療法、維持療法など行うかどうか、個々の患者さんの状態で決定します。効果には「完全寛解、部分寛解、不変、進行」などがありますが、部分寛解以上の効果があれば、治療を続けていきます。完全寛解を目指して治療します。

- ・ 海外の臨床試験(第Ⅱ相)では、初発の移植適応多発性骨髄腫患者で、自家移植を行う前の段階(3~4コース治療を行った状態)で、VRD では少なくとも部分寛解以上の効果があった患者さんの割合が 73~94% (Richardson ら 2010 年, Blood/Roussel ら 2014 年, JCO)、CyBorD でも 82~88% (Reeder ら 2009 年, Leukemia/Kumar ら 2012 年, Blood) と高いことが報告されています。
- ・ その後に自家末梢血幹細胞移植、地固め療法を行うことで、さらに効果が高まることが分かっています。

② 安全性に関する情報

- ・ 海外での VRD 療法の第 2 相試験における主な副作用は、感覚性末梢神経障害で、ごく軽度のものを含めた手足のしびれは 55%の方に認められました。重篤と判断される好中球減少症が 35%、血小板減少症が 13%でしたが、いずれも対応可能で、治療関連死亡はありませんでした。レブラミドによる発疹、深部静脈血栓症も頻度は不明ですが時々起こる症状です。
- ・ 海外での CyBorD 療法の第 2 相試験における主な副作用は、重篤な神経障害症状(手足のしびれでつかみにくい、歩きにくいなど症状がある)は 18%の方に、重篤と判断される好中球減少症は 24%、貧血 12%、下痢 6%、肺炎 6%などがそれぞれ報告されています。
- ・ それぞれ重篤と判断される有害事象があらわれた場合は、適宜薬剤の休薬・減量や、対症療法を行います。

<国内の臨床試験で認められた重篤な(症状の重い)肺障害について>

国内での臨床試験で、使い始め当初、ベルケイドの副作用として症状の特に重い肺障害(間質性肺炎)が発現し、死亡された患者さんがいました。海外と比較して肺障害の起こる頻度が高い可能性が指摘されました。しかし、その後多数のベルケイド使用例を重ねるにつれ、重篤な肺障害はあまり見られず、頻度は低いものと現在は考えられています。

- * 間質性肺炎とは・・・通常の肺炎は酸素と二酸化炭素を交換する肺胞という部分に炎症が起きるものですが、間質性肺炎は肺胞と肺胞の間の壁（間質）に炎症が起きるものです。主な症状は空咳や息切れで、疲労、微熱、筋肉痛などを伴うこともあります。間質性肺炎の原因は多様で、体の免疫機能の異常、ウイルス感染、放射線、粉塵のほか、一部の薬剤によって引き起こされることがあります。また原因が特定できないものは特発性間質性肺炎と言われ難病に指定されています。この病気には、急激に発症して悪化するもの、薬物治療で治り難く予後不良なものなどがあります。

<VRD/Cy BorD の治療を受ける前の注意点>

次のような方は、治療を受ける前に必ず主治医にお話してください。治療前に必要な検査をおこなってから治療を開始することになります。場合によっては、ベルケイドによる治療を見合わせることもあります。

- ・ 肺の検査で異常が見られた方
- ・ 肝臓の病気がある方
- ・ 腎臓の病気がある方
- ・ 心臓の病気がある方
- ・ 末梢神経障害（手足のしびれ、刺痛、焼けるような痛み、感覚がにぶくなる等）がある方
- ・ 深部静脈血栓症 [しんぶじょうみやくけっせんしょう] を起こしやすい方

<VRD/Cy BorD の治療にかかる費用について>

ベルケイド、レブラミドといった新薬は効果も高いですが、費用も高額です。患者さんの身長・体重から計算される体表面積によって投与量も変わるため費用も変わりますが、1か月の薬剤費のみでVRD療法は約180万円、CyBorD療法は約85万円かかります。その他に診療費、検査費などがかかります。自己負担した医療費が患者さんごとに決められた一定の支払額を超えた際、その差額が加入する医療保険の窓口から払い戻される制度ですとして、「高額療養費制度」などがありますので、ご心配な場合はご相談ください。

<VRD/Cy BorD 療法の投与方法>

ベルケイドは注射用のお薬で、皮下注射を行います。1回あたりの量は、体表面積(m²)あたり、1.3mgから始めます。レブラミド、エンドキサン、レナデックスはそれぞれ内服薬です。スケジュールが薬剤によって違いますので間違いのないように薬を使用することが大切です。

また、副作用の発現などによって減量、投与のスキップ、休薬期間の延長などを行うことがあります。

VRd療法 治療スケジュール

1サイクル：21日間（3週間）

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
ボルテソミブ (商品名：ベルケイド)	皮下注射 (腹部)	●			●				●			●											
レナリドミド (商品名：レプラミドカプセル)	内服 1日1回 朝食後	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●								
デキサメタゾン (商品名：レナデックス錠)	内服 1日1回 朝食後	●							●							●							

ベルケイド®注

・週2回 腹部に注射

レプラミド®カプセル

・1日1回 朝食後
・2週間毎日内服し、
1週間休み

*服用後の空シートは保管が
必要です。捨てないで下さい。

レナデックス®錠

・1日1回 朝食後
・週1回

VCd療法 治療スケジュール

1サイクル：21日間（3週間）

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
治療薬	ボルテソミブ (商品名：ベルケイド)	皮下注射 (腹部)	●			●					●			●									
	デキサメタゾン (商品名：レナデックス錠4mg)	内服 1日1回 朝食後	●	×	×	×	×	×	×	●	×	×	×	×	×	×	●	×	×	×	×	×	×
	シクロホスファミド (商品名：エンドキサン錠50mg)	内服 1日1回 朝食後	●	×	×	×	×	×	×	●	×	×	×	×	×	×	●	×	×	×	×	×	×
吐き気止	カイトリル錠1mg	内服 1日1回 朝食後	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	

ベルケイド注

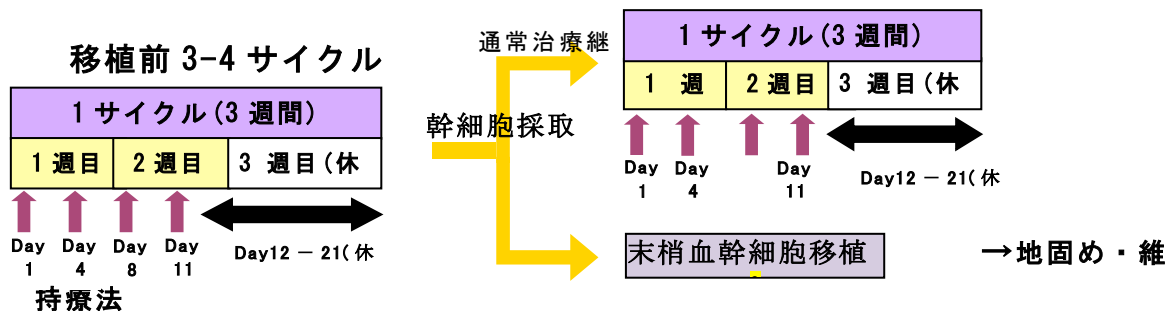
・週2回 腹部に注射

エンドキサン錠50mg

・1日1回 朝食後
・週1回

レナデックス錠4mg

・1日1回 朝食後
・週1回



<VRD/Cy BorD 療法 治療中の検査について>

治療中に副作用などが起こっていないかなどを確認するため、定期的に検査を受けていただきます。検査は日常の診療で行っている検査のみです。

治療を開始する前も患者さんの身体の状態や病気の状況を確認するための問診や検査を受けていただくことになります。なお、主治医が必要と判断した場合には、追加の観察や検査をおこない、安全性の確認を行うことがあります。

<入院について>

これらの治療は基本的に外来通院で治療が可能です。痛みが強い、骨折があるなどで状態が悪く、通院困難な場合はその限りではありませんので、ご相談下さい。

<投与当日>

- ・ ベルケイド投与前に採血や問診をおこない、身体の状態を確認してから治療を開始します。
- ・ ベルケイド投与後に投与部位が赤く腫れたり、痛んだり熱感があったり違和感を覚えたりすることがあります。外来受診時に診察いたします。ひどいときはお薬を処方しますので、医師・看護師にご相談ください。
- ・ レブラミドは、レブメイトという薬剤管理手順を順守していただきます。別に説明します

<副作用の初期症状>

これらの症状があらわれたときは、すみやかに医師または看護師にお知らせください。

- ・ 肺障害を疑う症状
息切れ、呼吸がしにくい、咳などの呼吸器症状（しばしば発熱を伴う）、持続的な発熱
- ・ 心障害（うっ血性心不全など）を疑う症状
足のむくみ、胸の圧迫感、労作時（坂道を登ったり、重いものを持ったとき）の息切れ
- ・ 末梢性神経障害を疑う症状
手足のしびれ、刺痛、焼けるような痛み、感覚がにぶくなる
- ・ 皮膚の発疹がひどい
- ・ 手足が片方のみ腫れる