

# 多発性骨髄腫の最新治療

牧田 雅典

真庭地域・岡山医療センターがん診療連携フォーラム

3/1/2018

# 本日お話しする内容

1. 疫学と予後
2. 治療（ガイドライン）
3. 新規薬剤について

# 本日本話しする内容

1. 疫学と予後
2. 治療（ガイドライン）
3. 新規薬剤について

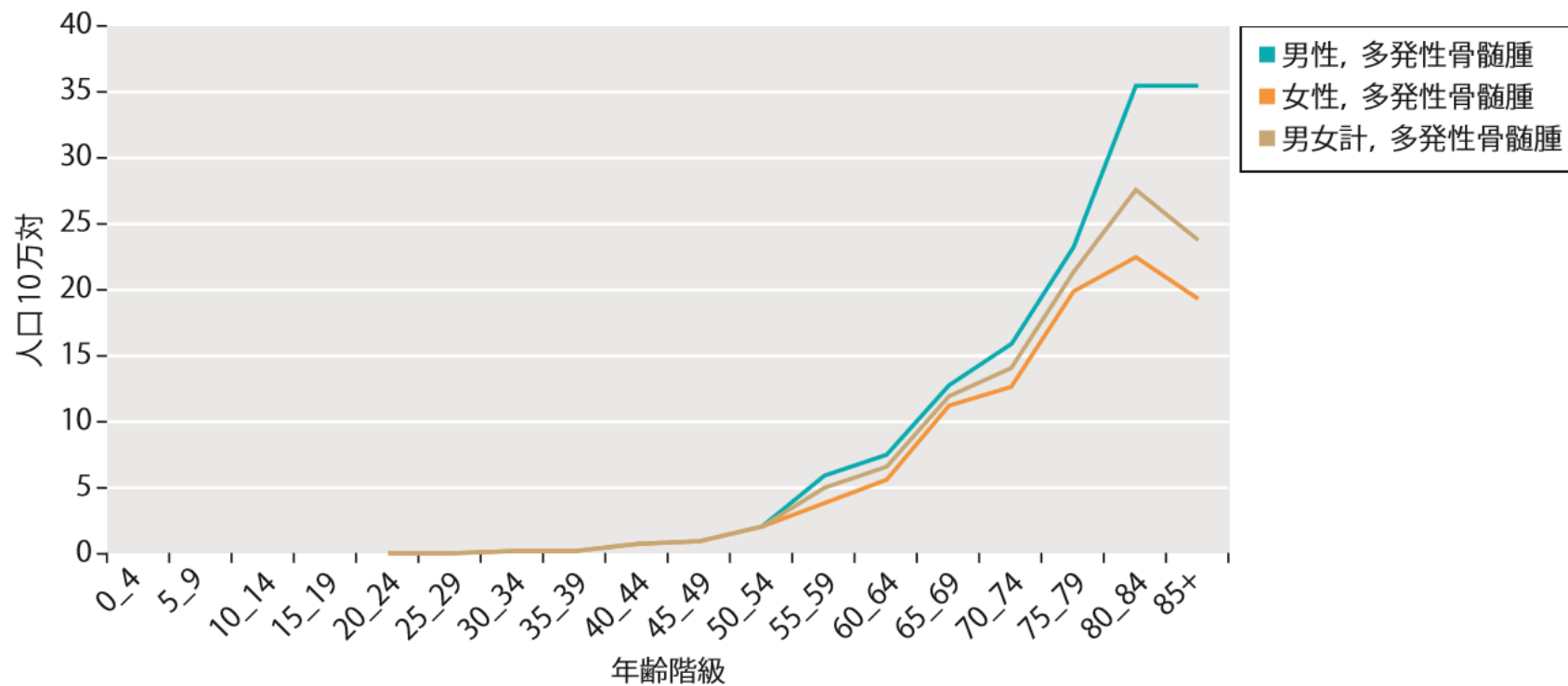
# 造血器腫瘍罹患率

(全国推計値2013年)

10万人当たり (人)	男性	女性
白血病	11.2	7.7
悪性リンパ腫	22.3	18.3
多発性骨髄腫	5.9	4.7

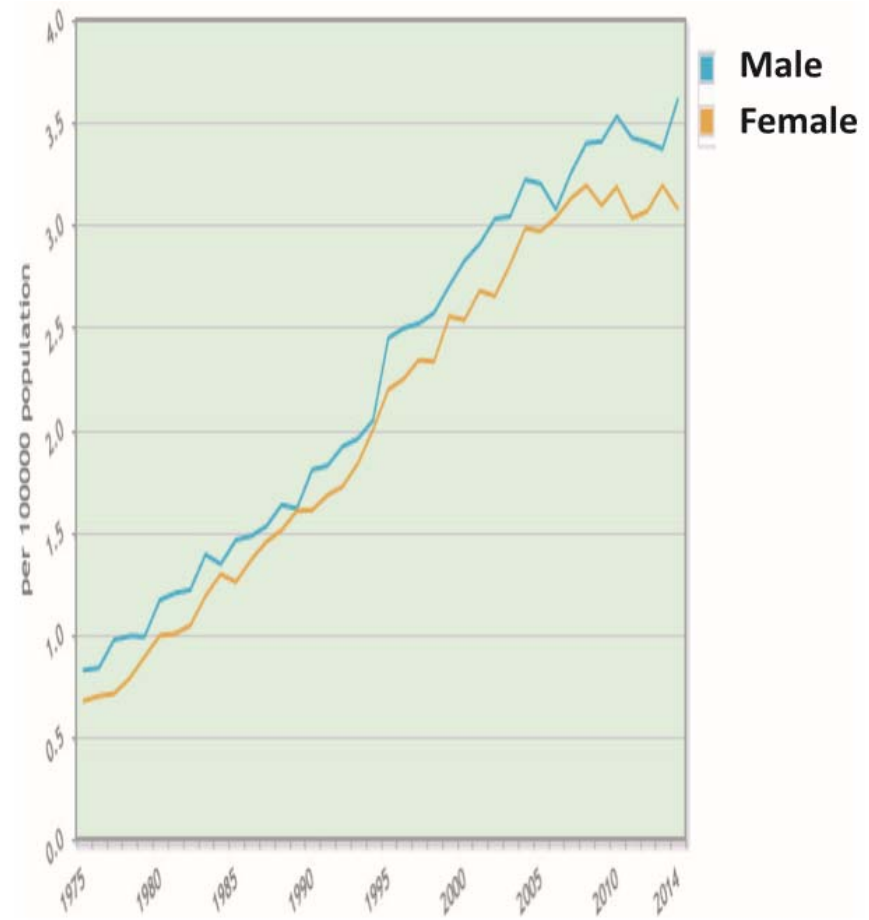
国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」

# 年齢階級別罹患率 (全国推計値2011年)

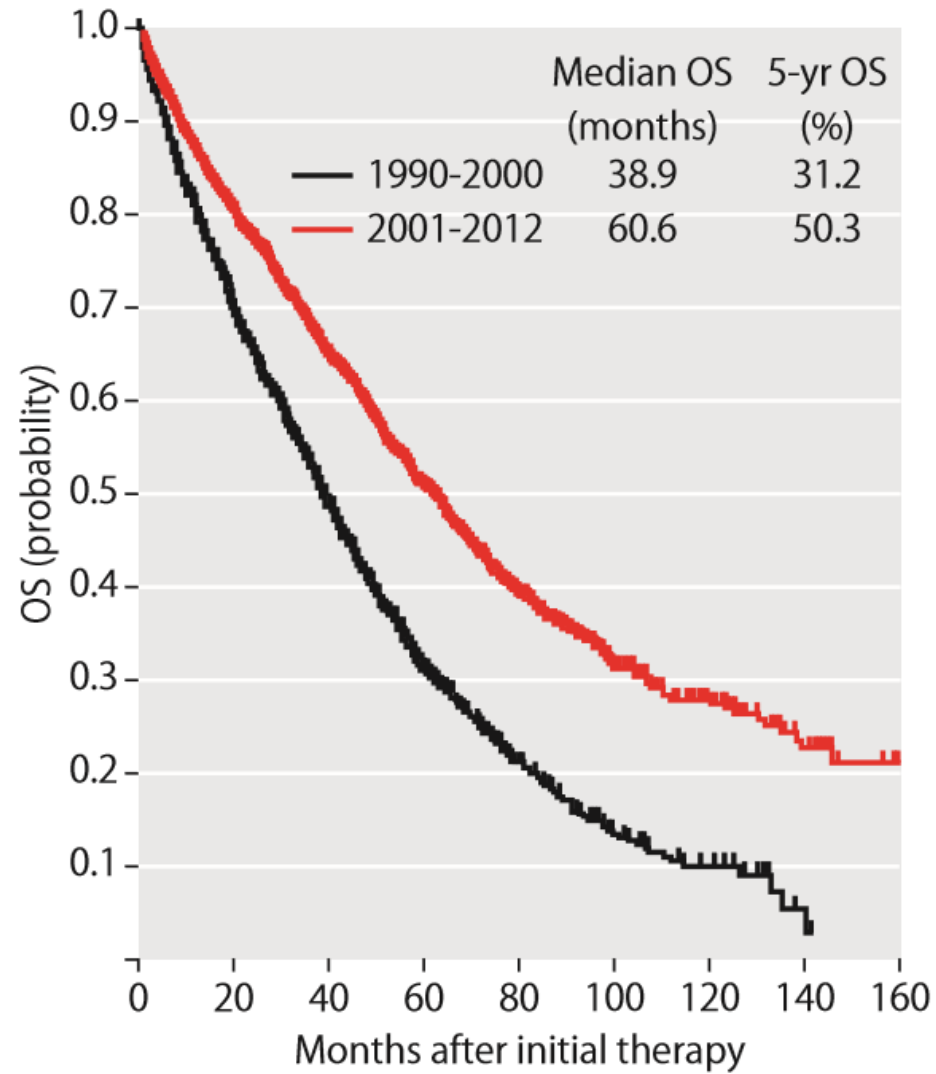


国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」

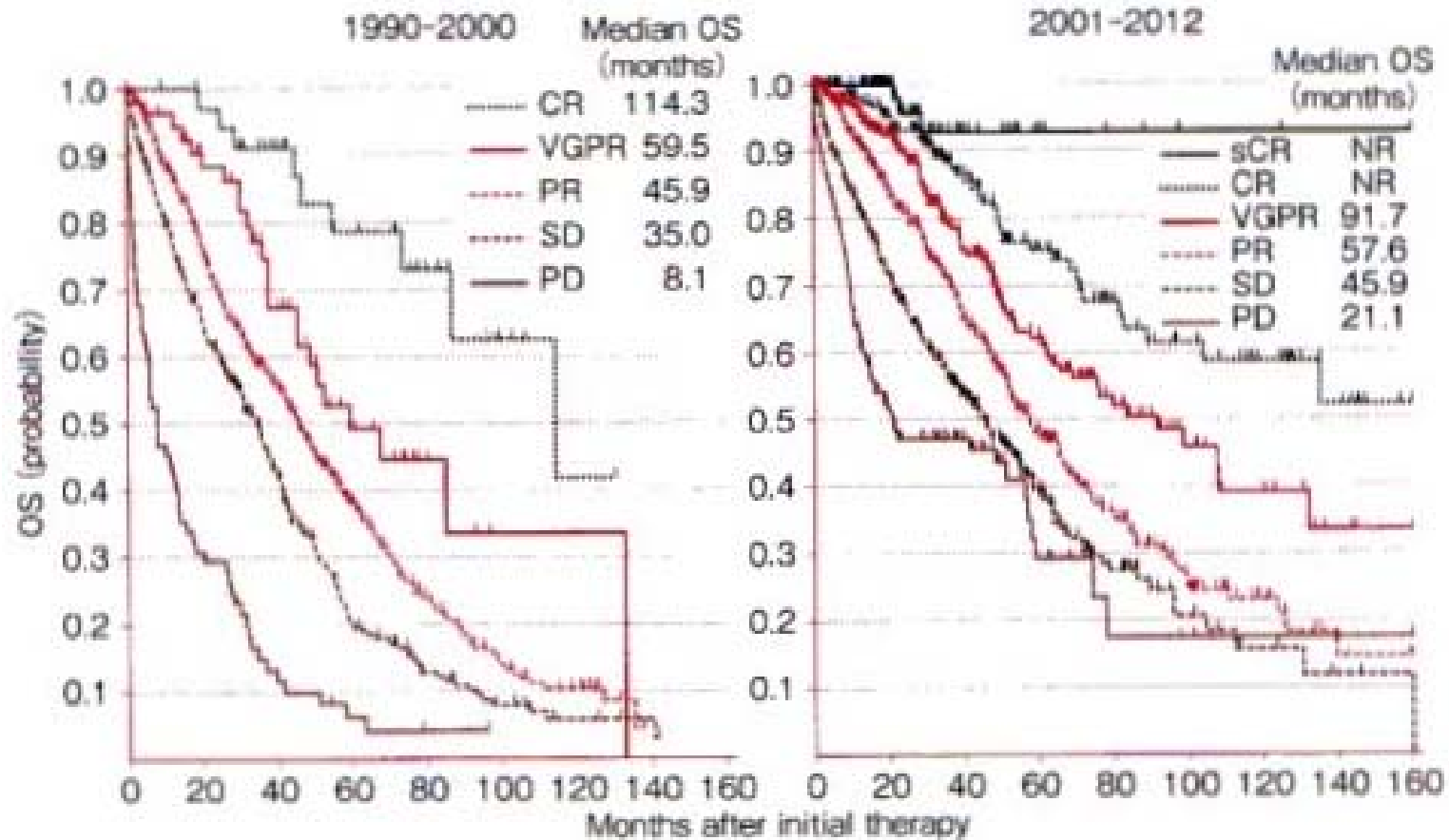
# 罹患率（左）と死亡率（右）年次推移



# 日本の全生存年次推移



# 最大奏効別の生存期間



多発性骨髄腫の診療指針第4版より引用



# 本日本話しする内容

1. 疫学と予後
2. 治療（ガイドライン）
3. 新規薬剤について

# MGUSと形質細胞異常関連疾患の診断基準

## MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

### 【non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)】

- 血清M蛋白 (IgM以外) <3 g/dl
- 骨髄のクローナルな形質細胞の比率<10%
- 形質細胞増殖疾患が原因の高カルシウム血症・腎障害・貧血・骨病変 (CRAB), アミロイドーシスを合併しない
- 進展 (骨髄腫, 孤発性形質細胞腫, 免疫グロブリン関連アミロイドーシス (AL, AHL, AH)) は1年に1%

### 【IgM MGUS】

- 血清IgMのM蛋白<3 g/dl
- 骨髄のクローナルな形質細胞の比率<10%
- 以下の症状がない; 貧血, 全身症状, 過粘稠症候群, リンパ節腫脹, 肝脾腫, リンパ増殖性疾患に伴う臓器障害
- 進展 (マクログロブリン血症, 免疫グロブリン関連アミロイドーシス (AL, AHL, AH)) は1年に1.5%

### 【light-chain MGUS】

- FLC比の異常 (<0.26 or >1.65)
- Involved light chainの増加 ( $\kappa$ が増加する患者は $\kappa/\lambda$ が>1.65,  $\lambda$ が増加する患者は $\kappa/\lambda$ が<0.26)
- 免疫固定法で免疫グロブリンの重鎖の発現を認めない
- CRABや免疫グロブリン関連アミロイドーシスを認めない
- 骨髄のクローナルな形質細胞の比率<10%
- 尿中M蛋白は<500 mg/24h
- 進展 (ライトチェーンMM, ALアミロイドーシス) は1年に0.3%

### 【孤発性形質細胞腫】

- 限局病変の生検によりクローナルな形質細胞の増加を確認
- 骨髄検査でクローナルな形質細胞を認めない
- 病変部以外は正常な全身骨所見 (全身骨のX-Pおよび脊椎・骨盤のMRI (CT))
- 形質細胞増殖疾患が原因の臓器障害 (CRAB) を合併しない
- 進展 (MM) は3年で10%

### 【孤発性形質細胞腫-微小骨髄浸潤】

- 限局病変の生検によりクローナルな形質細胞の増加を確認
- 骨髄のクローナルな形質細胞の比率<10%
- 病変部以外は正常な全身骨所見 (全身骨のX-Pおよび脊椎・骨盤のMRI (CT))
- 形質細胞増殖疾患が原因の臓器障害 (CRAB) を合併しない
- 進展 (MM) は3年以内に60%が骨, 20%が軟部組織

### 【POEMS syndrome】

- 多発神経障害
- モノクローナルな形質細胞増異常 (ほとんど $\lambda$ )
- 3つのメジャークライテリアのうち1つ以上を有する
  - 硬化性骨病変
  - Castleman病
  - VEGF増加
- 6つのマイナークライテリアのうち1つ以上を有する
  - 臓器腫大 (脾腫, 肝腫大, リンパ節腫脹)
  - 血管外体液漏出 (浮腫, 胸水, 腹水)
  - 内分泌異常 (副腎, 甲状腺, 下垂体, 性腺, 副甲状腺, すい臓)
  - 皮膚異常 (色素沈着, 多毛, 血管腫, 多血症, 先端チアノーゼ, 発赤, 爪の蒼白化)
  - 乳頭浮腫
  - 血小板増加/多血症

### 【全身性ALアミロイドーシス】

- アミロイド関連の全身症状 (腎, 肝, 心, 消化管, 末梢神経)
- 病理検査: Congo red染色でアミロイド陽性 (脂肪吸引, 骨髄, 臓器生検)
- アミロイドが軽鎖であることを証明 (mass spectrometry-based proteomic analysis or immunoelectron microscopy)
- モノクローナルな形質細胞増殖のエビデンス (血清中/尿中のM蛋白, FLC比の異常, 骨髄でクローナルな形質細胞増殖)

# 多発性骨髄腫の診断基準 (症候性骨髄腫とくすぶり型骨髄腫)

## □骨髄腫診断基準

骨髄におけるクローナルな形質細胞比率 $\geq 10\%$ または生検で証明された髄外形質細胞腫の存在, 加えて下記の骨髄腫診断事象 (myeloma defining events: MDE) を1つ以上有すること

### ➤形質細胞の増殖に伴う臓器障害

- ◇高カルシウム血症: 基準値より  $0.25 \text{ mmol/l}$  ( $1 \text{ mg/dl}$ ) を超える上昇または  $2.75 \text{ mmol/l}$  ( $11 \text{ mg/l}$ ) を超える高カルシウム血症
- ◇腎不全: クレアチンクリアランス  $< 40 \text{ ml/min}$  または血清クレアチニン  $> 177 \mu\text{mol}$  ( $> 2 \text{ mg/dl}$ )
- ◇貧血: Hbが基準値より  $> 2 \text{ g/dl}$  低下または  $10 \text{ g/dl}$  未満
- ◇骨病変: 1つ以上の溶骨病変 (X線, CT, PET-CT)

### ➤1つ以上の下記の悪性のバイオマーカーを有する

- ◇骨髄の形質細胞が $\geq 60\%$
- ◇Involved: uninvolved 血清FLC比 $\geq 100$
- ◇MRIで巣状病変 $> 1$

## □SMM診断基準

以下の2つの基準を満たすこと

- 血清M蛋白 (IgGまたはIgA)  $\geq 3 \text{ g/dl}$  または蓄尿中M蛋白 $\geq 500 \text{ mg/24時間}$  または骨髄のクローナルな形質細胞が10%以上, 60%未満
- MDEを有さない

# 多発性骨髄腫の病期分類

## Revised International Staging System (R-ISS)

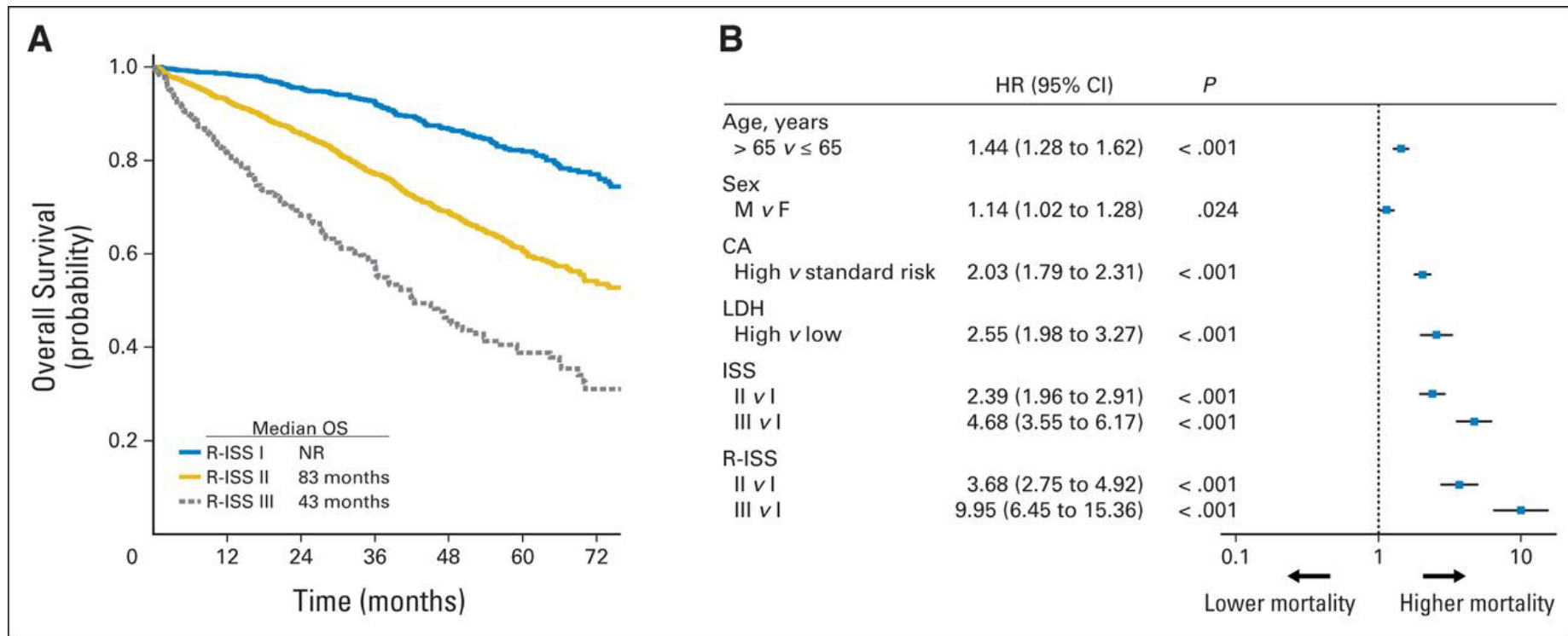
病期	定義	OS 中央 値 (月)	PFS 中央 値 (月)	5年 OS (%)	5年 PFS (%)
I	血清β2ミクログロブリン値 < 3.5 mg/L、かつ血清アルブミン値 ≥ 3.5 g/dL、かつ高リスクCAがない、かつ正常LDHレベル	NR	66	82	55
II	IでもIIIでもない	83	42	62	36
III	血清β2ミクログロブリン値 > 5.5 mg/L、かつ高リスクCAまたは正常LDHレベル	43	29	40	24

高リスクCA (chromosomal abnormalities 染色体異常) : 間期核FISHでdel(17p)かつ/  
またはt(4;14)かつ/またはt(14;16)

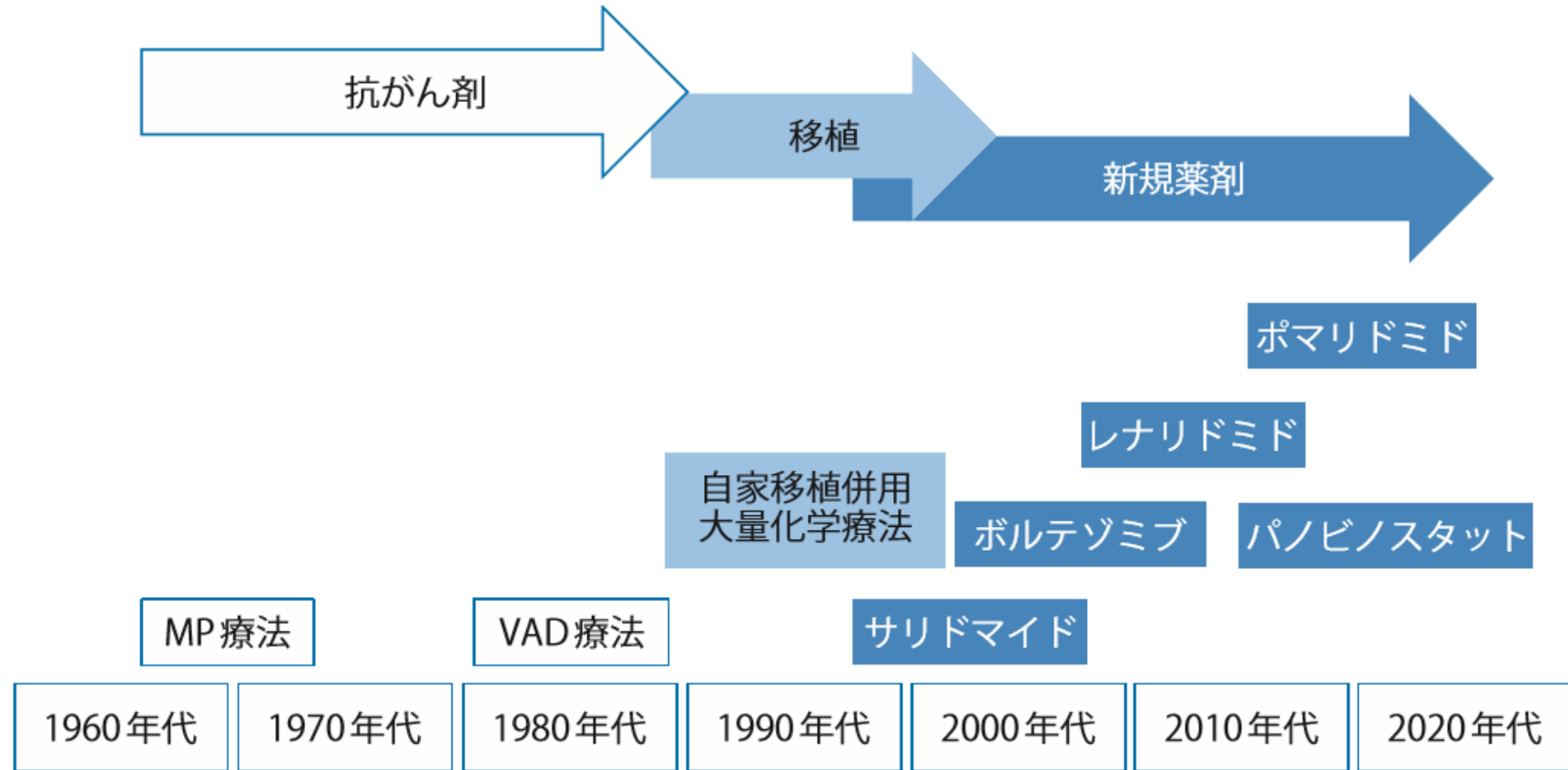
OS: overall survival全生存割合, PFS: progression-free survival無増悪生存割合, NR: not reached

# 多発性骨髄腫の病期分類

## Revised International Staging System (R-ISS)



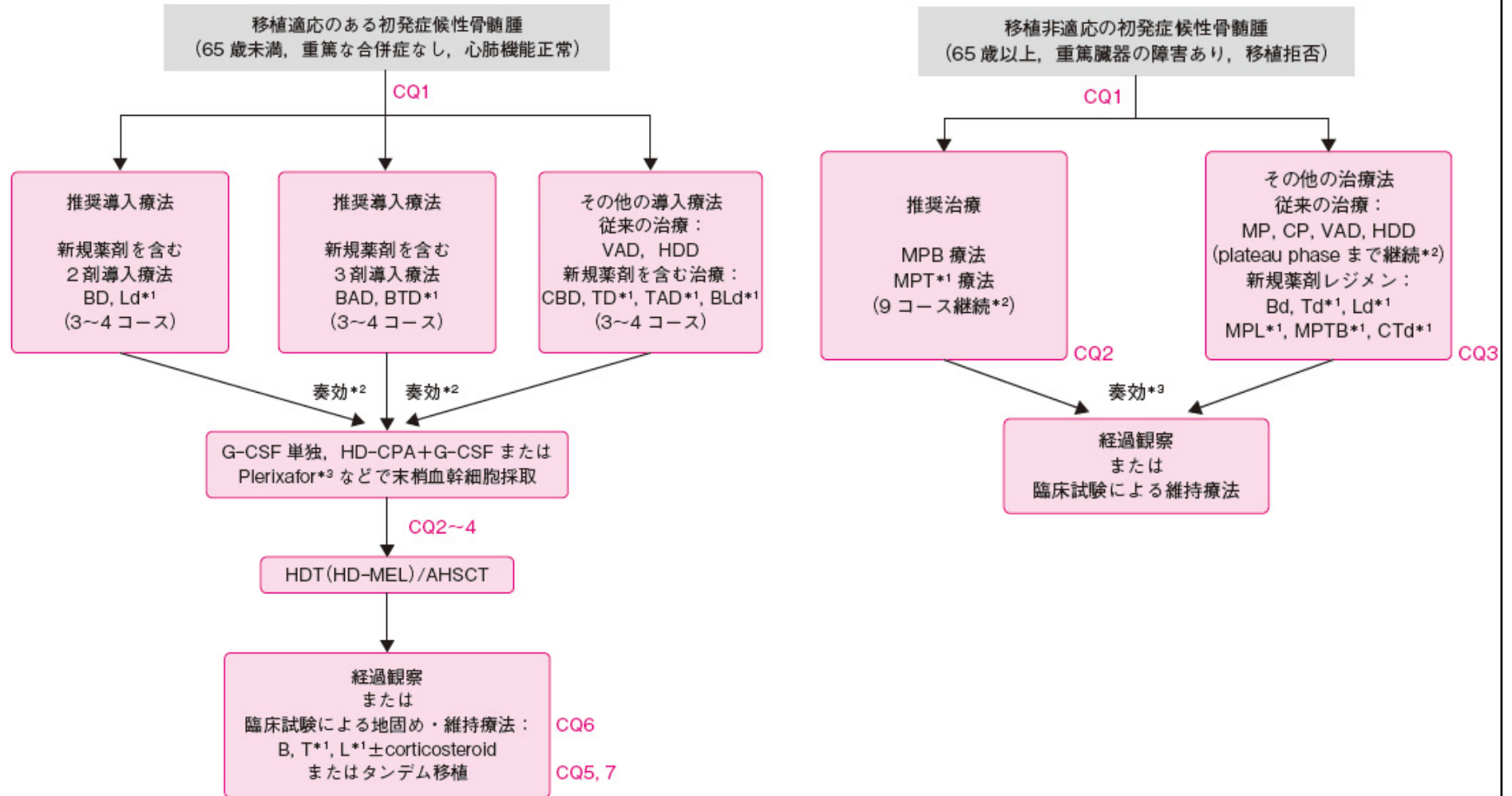
# 多発性骨髄腫の治療の変遷



# 我が国における多発性骨髄腫新規薬剤の状況

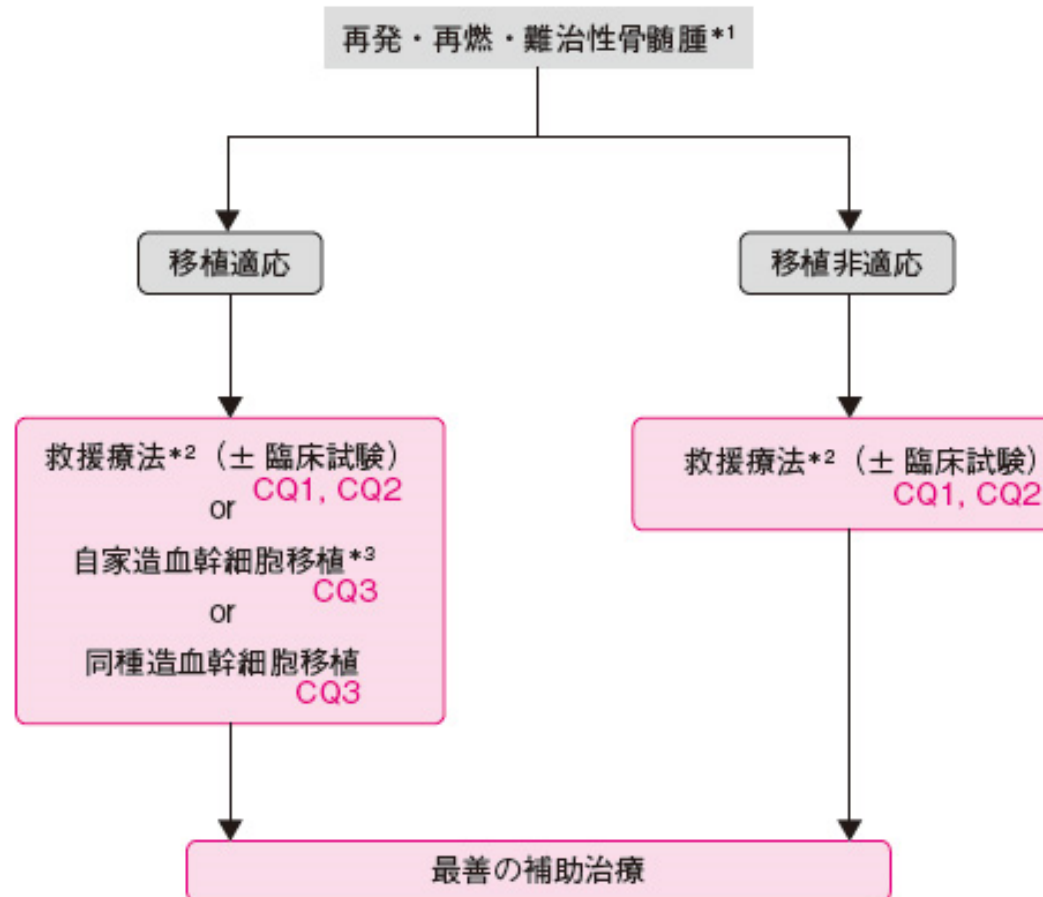
Category	Agent	Relapsed/ refractory MM	Newly diagnosed MM
Proteasome inhibitor	Bortezomib	2006	2011
	Carfilzomib	2016	—
	Ixazomib	2017	—
Immunomodulatory drug (IMiD)	Thalidomide	2008	—
	Lenalidomide	2010	2015
	Pomalidomide	2015	—
HDAC inhibitor	Panobinostat	2015	—
Monoclonal antibody	Elotuzumab	2016	—
	Daratumumab	<b>2017</b>	—

# 初発症候性多発性骨髄腫の治療アルゴリズム





# 再発・再燃・難治多発性骨髄腫の治療アルゴリズム



日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版より

# 再発・難治性骨髄腫患者に対する新規薬剤を中心とした救援療法

## BOR-based

BOR  
BOR/DEX  
BOR/PLD<sup>\*1</sup>  
BOR/CPA/DEX<sup>\*2</sup>  
【第1.2版追記】  
BOR/DEX/PAN

## BOR/IMiD-based

BOR/LEN/DEX<sup>\*2</sup>  
BOR/THAL/DEX<sup>\*2</sup>

## その他

High-dose CPA  
DEX/CPA/ETP<sup>\*1</sup>/CDDP<sup>\*1</sup> (DCEP)  
DEX/THAL/CDDP<sup>\*1</sup>/DXR/CPA/ETP<sup>\*1</sup> (DT-PACE) ±BOR (BDT-PACE)  
Bendamustine<sup>\*1</sup>

## LEN-based

LEN/DEX  
LEN/CPA/DEX<sup>\*2</sup>  
LEN/DXR/DEX<sup>\*2</sup>

## THAL-based

THAL  
THAL/DEX  
THAL/DEX/PLD<sup>\*1</sup>

## 【第1.2版追記】

## POM-based

POM/DEX<sup>\*3</sup>



**MYELOMA THERAPY<sup>1-4</sup>**

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

**PRIMARY THERAPY FOR TRANSPLANT CANDIDATES (assess for response after each cycle)**

**Preferred Regimens**

- Bortezomib/lenalidomide<sup>5</sup>/dexamethasone (category 1) **VRd**
- Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone<sup>6</sup> **VCd**

**Other Recommended Regimens**

- Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1) **PAd**
- Carfilzomib<sup>7,8</sup>/lenalidomide<sup>5</sup>/dexamethasone **KRd**
- Ixazomib/lenalidomide<sup>5</sup>/dexamethasone (category 2B) **IRd**

**Useful In Certain Circumstances**

- Bortezomib/dexamethasone (category 1)<sup>9</sup> **Bd**
- Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1) **VTd**
- Lenalidomide<sup>5</sup>/dexamethasone (category 1)<sup>9</sup> **Ld**
- Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide/bortezomib (VTD-PACE)

<sup>1</sup>Selected, but not inclusive of all regimens.

<sup>2</sup>Herpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors or daratumumab.

<sup>3</sup>Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.

<sup>4</sup>Full-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis.

<sup>5</sup>Consider harvesting peripheral blood stem cells prior to prolonged exposure to lenalidomide.

<sup>6</sup>Preferred initial treatment in patients with acute renal insufficiency. Consider switching to bortezomib/lenalidomide/dexamethasone after renal function improves.

<sup>7</sup>Optimal dosing in this regimen has not been defined.

<sup>8</sup>Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

<sup>9</sup>Triplet regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, elderly or frail patients may be treated with doublet regimens.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

**MYELOMA THERAPY<sup>1-4</sup>**

**PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES (assess for response after each cycle)**

**Preferred Regimens**

- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) **VRd**
- Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)<sup>9,10</sup>
- Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone<sup>6</sup> **VCd**

**Other Recommended Regimens**

- Carfilzomib<sup>8</sup>/lenalidomide/dexamethasone **KRd**
- Carfilzomib<sup>8</sup>/cyclophosphamide/dexamethasone **KCd**
- Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone **IRd**

**Useful In Certain Circumstances**

- Bortezomib/dexamethasone<sup>9</sup> **Bd**

**MAINTENANCE THERAPY**

**Preferred Regimens**

- Lenalidomide<sup>11</sup> (category 1)

**Other Recommended Regimens**

- Bortezomib

<sup>1</sup>Selected, but not inclusive of all regimens.

<sup>2</sup>Herpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors or daratumumab.

<sup>3</sup>Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.

<sup>4</sup>Full-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis.

<sup>6</sup>Preferred initial treatment in patients with acute renal insufficiency. Consider switching to bortezomib/lenalidomide/dexamethasone after renal function improves.

<sup>8</sup>Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.

<sup>9</sup>Triplet regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, elderly or frail patients may be treated with doublet regimens.

<sup>10</sup>Continuously until progression. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371:906-917.

<sup>11</sup>There appears to be an increased risk for secondary cancers, especially with lenalidomide maintenance following transplant. The benefits and risks of maintenance therapy vs. secondary cancers should be discussed with patients.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



# 本日本話しする内容

1. 疫学と予後
2. 治療（ガイドライン）
3. **新規薬剤について**



## 再発・難治性骨髄腫患者に対する 新規薬剤の第Ⅱ相臨床試験結果

レジメン	CR (%)	VGPR (%)	ORR (%)	PFS Median (m)	臨床試験名
KRd	31.8	38.1	87.1	26.3	ASPIRE
Kd	12.5	41.8	76.7	18.7	ENDEAVOR
IRd	14.2	36.4	78.3	20.6	TOURMALINE MM1
Pd	1	5	31	4	MM-003
Pano-Bd	10.9	16.8	60.7	11.99	PANORAMA-1
DLd	24.9	32.7	92.9	NR	POLLUX
DBd	14.6	40.0	82.9	NR	CASTOR
ELd	4	28	79	19.4	ELOQUENT-2

# 本日お話しする多発性骨髄腫の新規薬剤

## プロテアソーム阻害薬(Proteasome inhibitor: PI)

Carfilzomib (カルフィルゾミブ ; カイプロリス®)

Ixazomib (イクサゾミブ ; ニンラーロ®)

## 免疫調節薬(Immunomodulatory drugs: IMiDs)

Pomalidomide (ポマリドミド ; ポマリスト®)

## ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬(HDAC inhibitor)

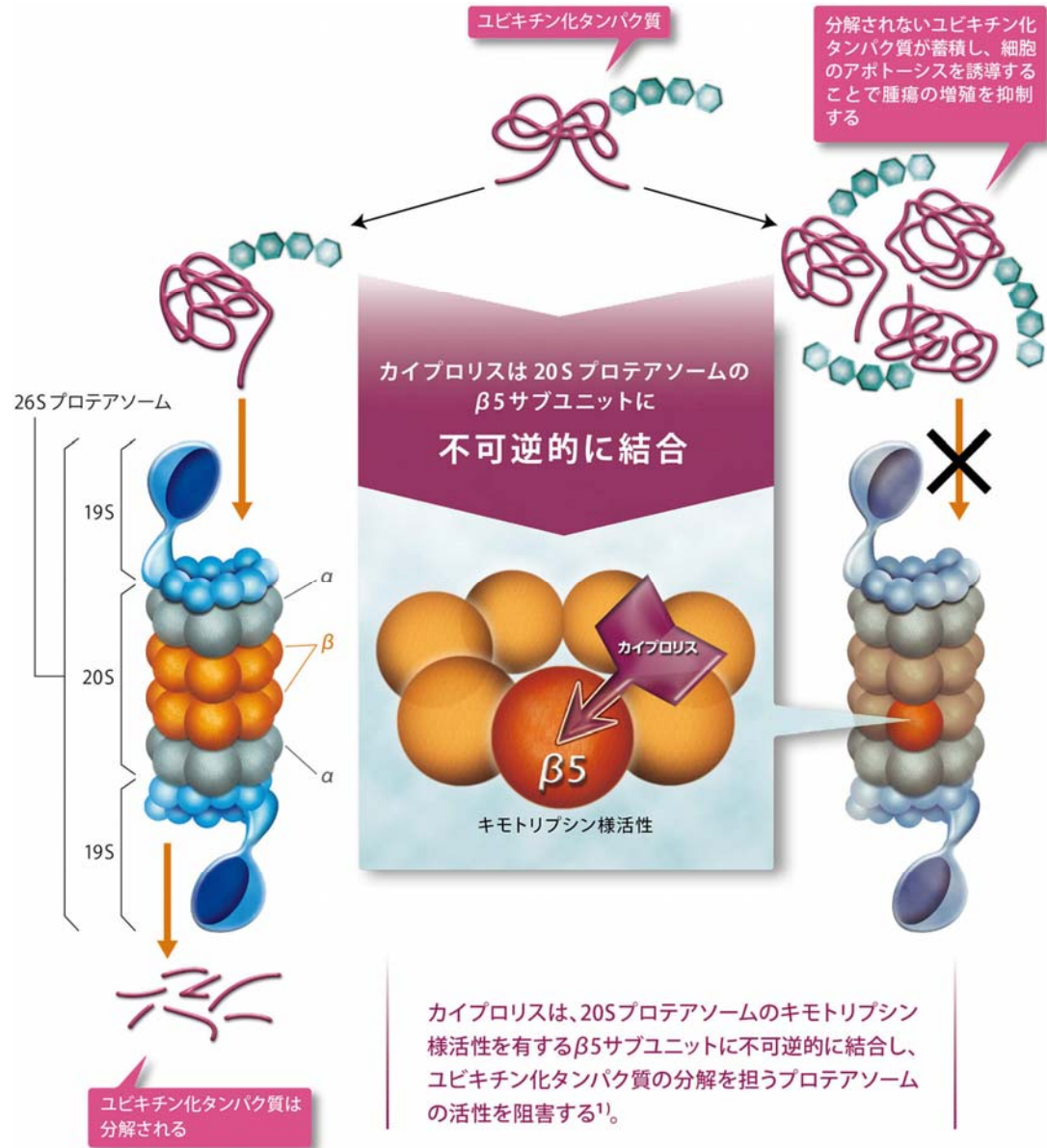
Panobinostat (パノビノスタット ; ファリーダック®)

## モノクローナル抗体(Monoclonal antibody)

Daratumumab (ダラツムマブ ; ダラザレックス®)



# カルフィルゾミブ（カイプロリス®）の作用機序



ボルテゾミブと比べ  
強力に阻害

# カルフィルゾミブ（カイプロリス®）の投与方法

KRd: カルフィルゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合

KRd





# カルフィルゾミブ（カイクプロリス®）の特記すべき副作用

	PX-171-009試験 (ASPIRE)				ONO-7057-05試験	
	KRd群 (N=392)		Rd群 (N=389)		KRd療法 (N=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
心障害	15(3.8)	8(2.0)	16(4.1)	9(2.3)	1(3.8)	0
うっ血性心不全	3(0.8)	2(0.5)	3(0.8)	0	1(3.8)	0
心不全	0	0	1(0.3)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0
心電図QT延長	1(0.3)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	1(0.3)	0	0	0

KRd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

Rd: レナリドミド+デキサメタゾン

	PX-171-009試験 (ASPIRE) KRd群		ONO-7057-05試験 KRd療法		2011-003試験 (ENDEAVOR) Kd群	
	例数	発現までの日数中央値(範囲)	例数	発現までの日数中央値(範囲)	例数	発現までの日数中央値(範囲)
心障害	15	57.0(1-1018)	1	149.0(149-149)	33	123.0(2-515)

# イクサゾミブ（ニンラーロ®）の投与方法

IRd:イクサゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン

	1週目							2週目							3週目							4週目						
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
イクサゾミブ	○	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
レナリドミド	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	—	—	—	—	—	—
デキサメタゾン	○	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—

## ★特徴

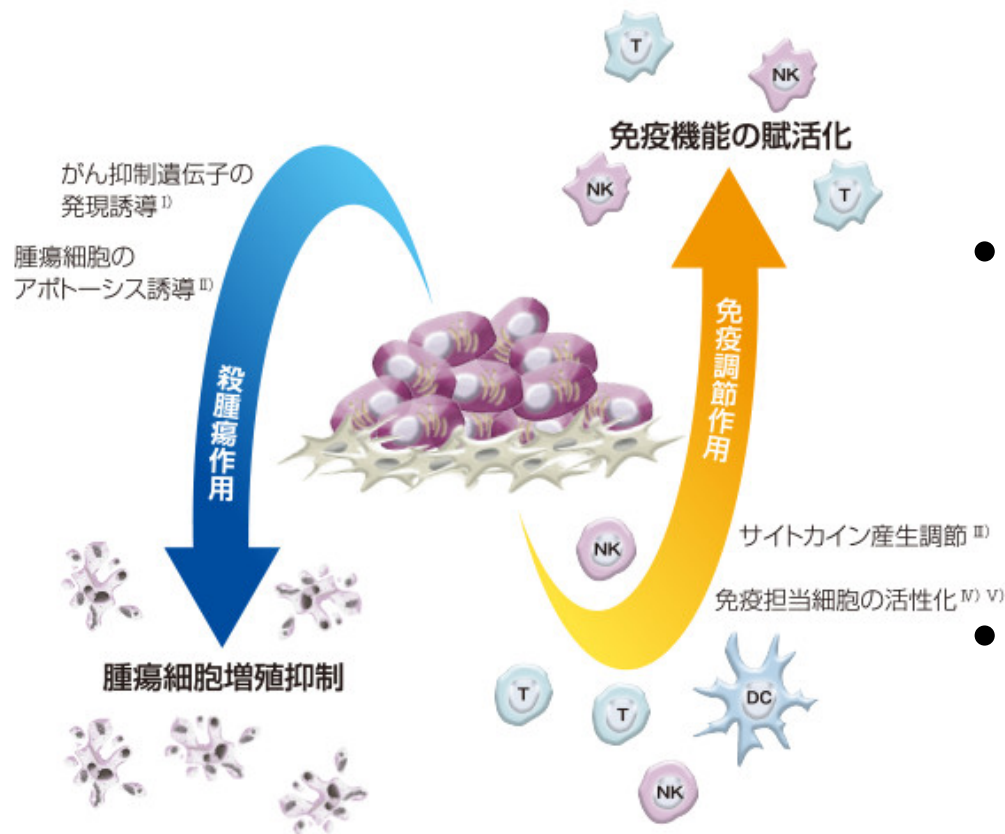
PIとして初の内服薬であり、ボルテゾミブで高頻度にみられる末梢神経障害がきわめて少ない。

# イクサゾミブ（ニンラーロ®）の 特記すべき副作用

1. 血小板減少症
2. 重度の胃腸障害
3. 皮膚障害
4. 末梢神経障害
5. 感染症
6. 可逆性後白質脳症症候群

★国際共同第Ⅲ相試験において、プラセボ群(Rd群)と比較してIRd群で発現頻度が10%以上高かった主な有害事象は、血小板減少症(24% vs 11%)と嘔吐(23% vs 12%)である。

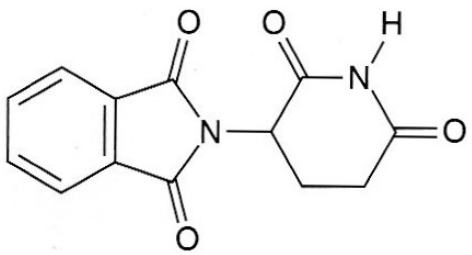
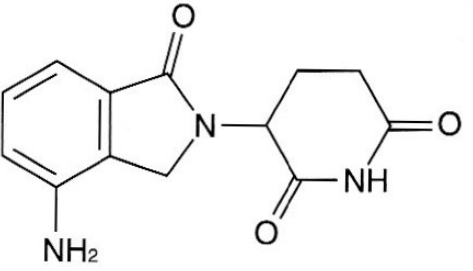
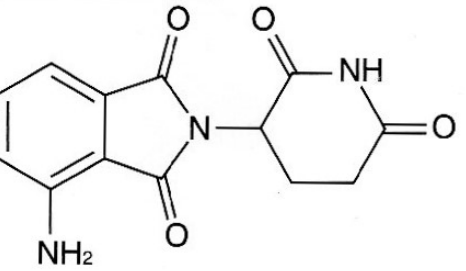
# 免疫調節薬(IMiDs)の作用機序



- IMiDsは、セレブロンと結合し細胞タンパク質の分解を制御することで薬理作用を発揮する。
- 免疫調節作用として抗原提示細胞によるCD4/CD8陽性Tリンパ球活性化の増強、NK細胞及びNKT細胞の活性化など。
- 直接の抗骨髄腫作用としてIkaros/Aiolosの分解がある（骨髄腫細胞の増殖停止とアポトーシスを誘導）。



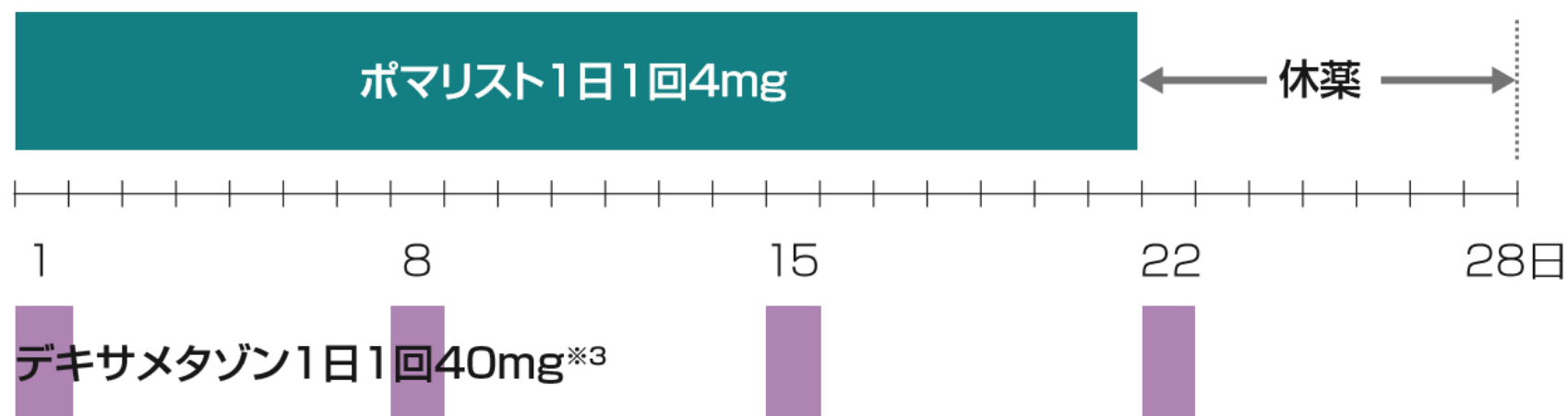
# 各免疫調節薬(IMiDs)の特徴

	Thalidomide	Lenalidomide	Pomalidomide
構造			
免疫調節作用			
T細胞刺激	+	++++	+++++
NK活性化	+	++++	+++++
間質への作用			
血管新生抑制	++++		++
抗骨髄腫作用	+		+++
主な副作用	末梢神経障害		骨髄毒性



# ポマリドミド（ポマリスト®）の投与方法

Pd:ポマリドミド、デキサメタゾン



## ★特徴

レナリドミド耐性細胞に有効である。またcytotoxic T-cell やNK細胞の増加及びIFN- $\gamma$ 、perforinなど殺細胞因子の産生亢進など免疫賦活化作用も強いと考えられる。

## ポマリドミド（ポマリスト®）の頻度の高い有害事象

- |           |     |                |
|-----------|-----|----------------|
| 1. 感染症    | 68% | (grade3以上 34%) |
| 2. 貧血     | 52% | (grade3以上 33%) |
| 3. 好中球減少症 | 51% | (grade3以上 48%) |
| 4. 疲労     | 34% | (grade3以上 5%)  |
| 5. 血小板減少症 | 30% | (grade3以上 22%) |

★好中球減少に対する注意が必要で、好中球数によって、適宜、休薬・減量を行うことやG-CSFの予防投与が推奨されている。

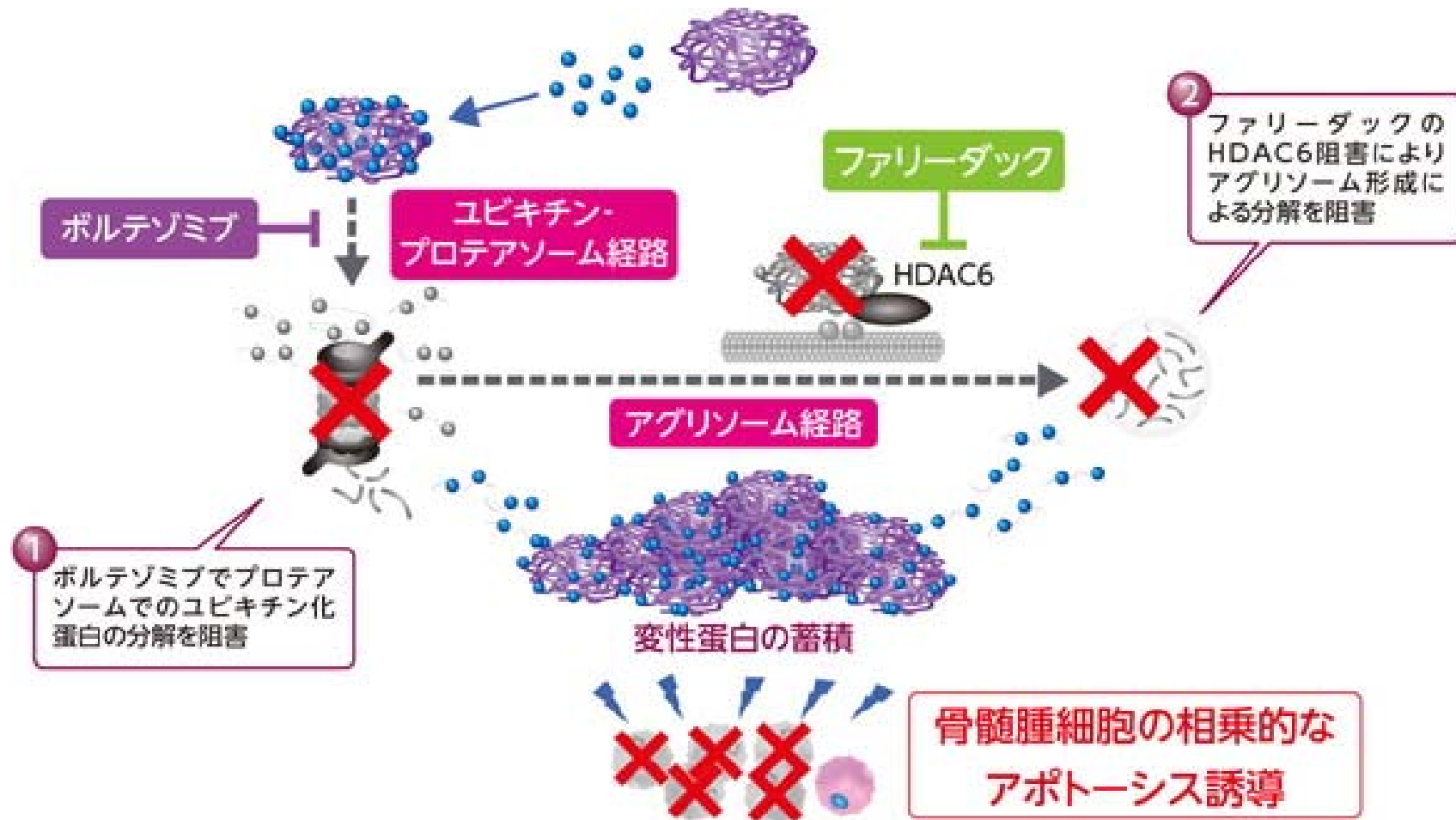
# ポマリドミド（ポマリスト®）の注意すべき副作用 血栓塞栓症

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	Grade 3 未満	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	7(2.3)	4(1.3)
深部静脈血栓症	2(0.7)	2(0.7)
肺塞栓症	1(0.3)	2(0.7)
静脈血栓症	2(0.7)	0
静脈塞栓症	1(0.3)	0
血栓性静脈炎	1(0.3)	0
動脈血栓塞栓症	0	1(0.3)
虚血性脳梗塞	0	1(0.3)
その他血栓塞栓症	4(1.3)	0
塞栓症	2(0.7)	0
脳血管発作	1(0.3)	0
心房血栓症	1(0.3)	0

例数(%)

**抗血栓薬あるいは抗凝固薬の予防投与が推奨されている。**

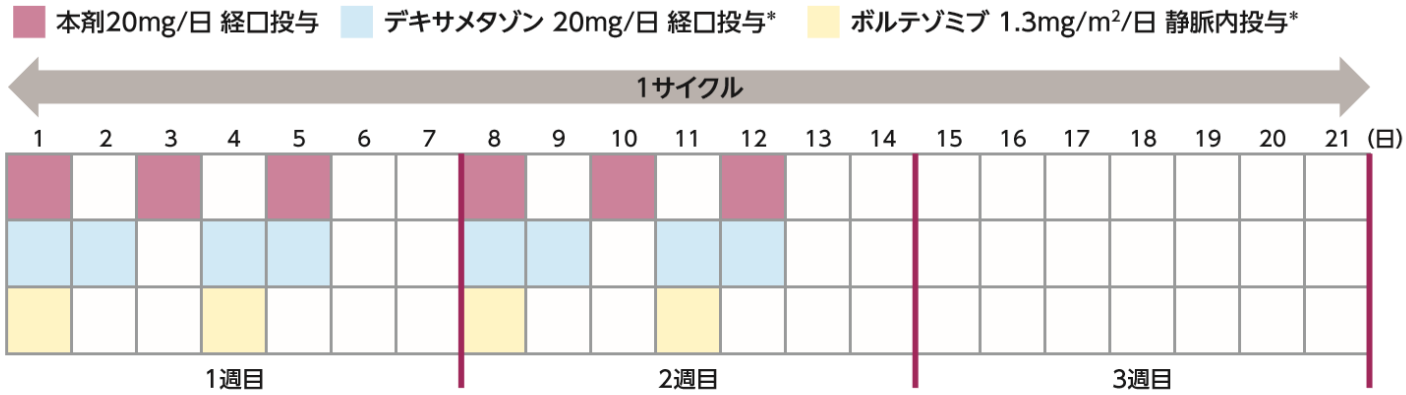
# パノビノスタット（ファリーダック®）の作用機序



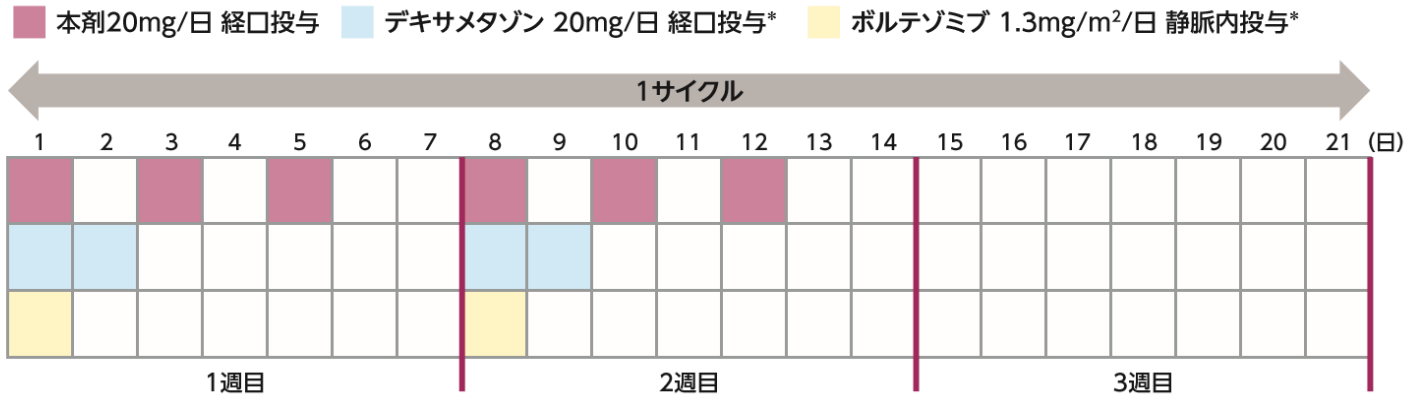
# パノビノスタット（ファリーダック®）の投与方法

Pano-Bd:パノビノスタット、ボルテゾミブ、デキサメタゾン

## 治療期1（1～8サイクル）



## 治療期2（9～16サイクル）



# パノビノスタット（ファリーダック®）の 主な副作用

1. QT間隔延長(1.3%)
2. 血小板減少症(50.7%)、好中球減少症(21.8%)、貧血(25.5%)
3. 出血(0.3～1.3%)
4. 感染症(0.5～8.4%)
5. 下痢(50.9%)、悪心(23.4%)、嘔吐(16.3%)
6. 低血圧(6.3%)、起立性低血圧(4.7%)、失神(2.1%)、意識消失(0.8%)

# ダラツムマブ (ダラザレックス®) の作用機序

## 腫瘍への直接作用



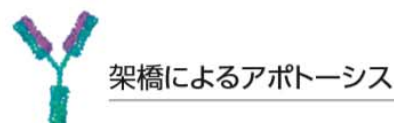
CDC  
補体依存性細胞傷害



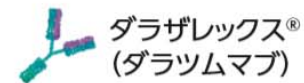
ADCC  
抗体依存性細胞傷害



ADCP  
抗体依存性細胞貪食



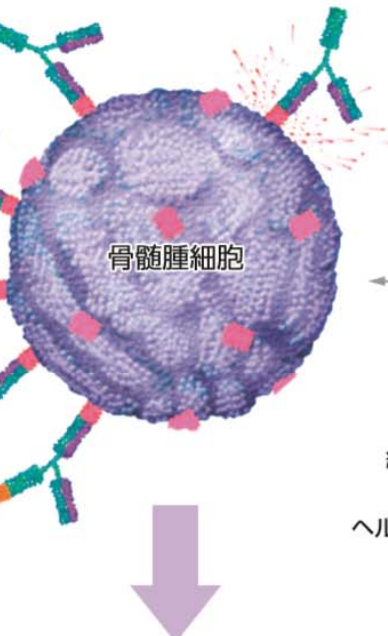
架橋によるアポトーシス



ダラザレックス®  
(ダラツムマブ)



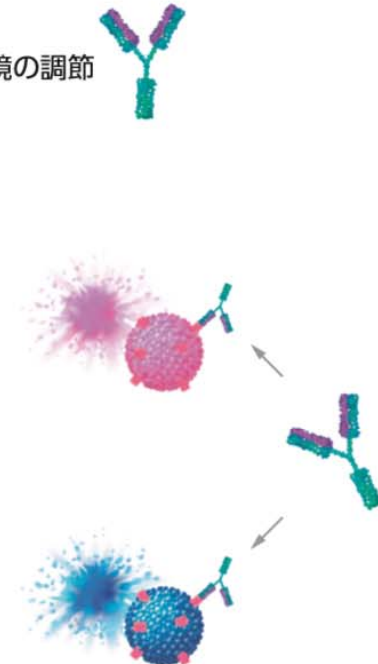
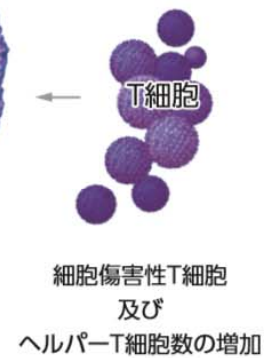
CD38



骨髓腫細胞死

## [参考情報] 免疫調節

腫瘍微小環境の調節

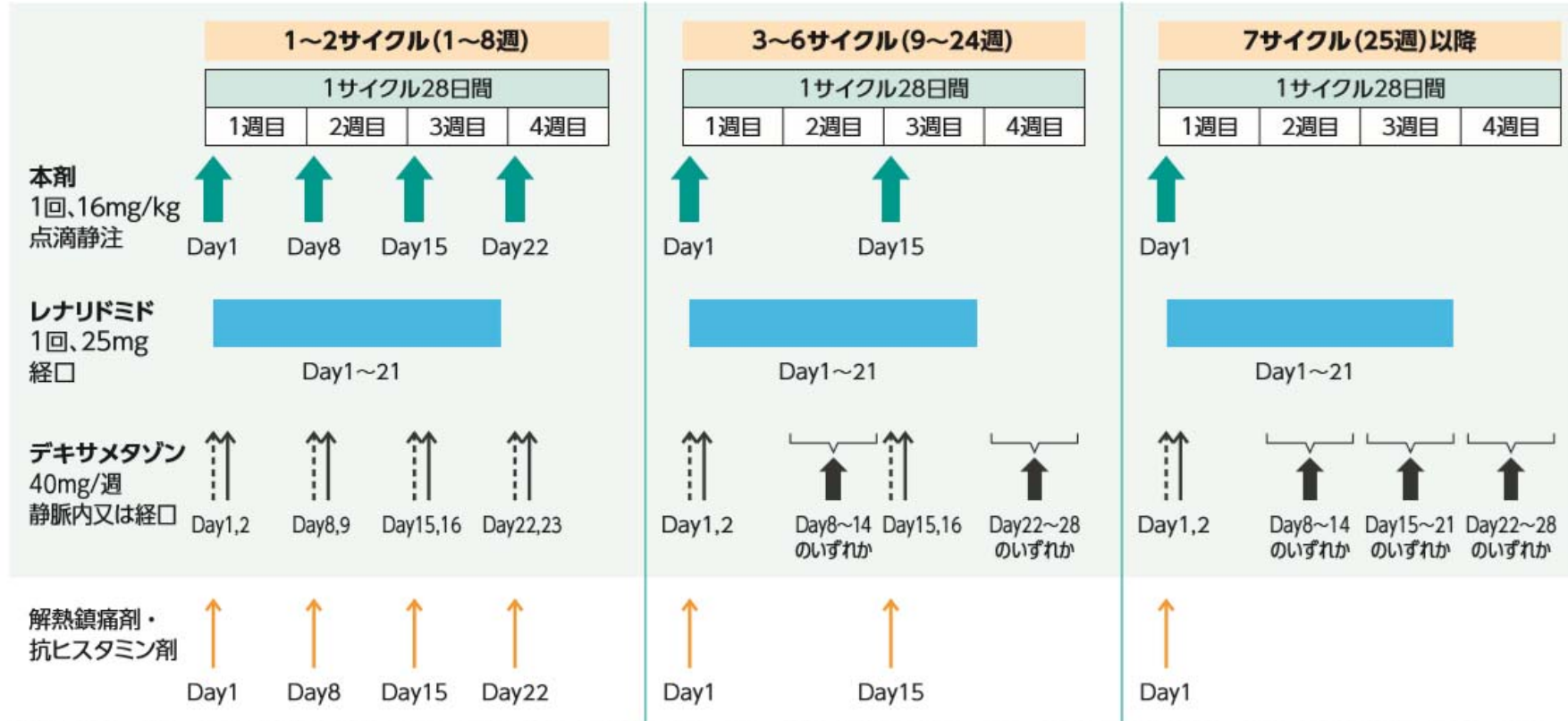


免疫抑制細胞数の減少\*

\* 制御性T細胞、制御性B細胞、  
骨髓由来免疫抑制細胞 (MDSC)

# DLd療法の投与方法

DLd:ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメタゾン



↑↑ デキサメタゾン静脈内投与  
(静脈内投与が不可の場合のみ経口投与を可)  
: 20mg、本剤投与1~3時間前

↑ 解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン静脈内又は経口投与: 650~1000mg)・  
抗ヒスタミン剤[ジフェンヒドラミン静脈内又は経口投与: 25~50mg又は同等品(プロメタジン静脈内投与以外)]  
: 本剤投与1~3時間前

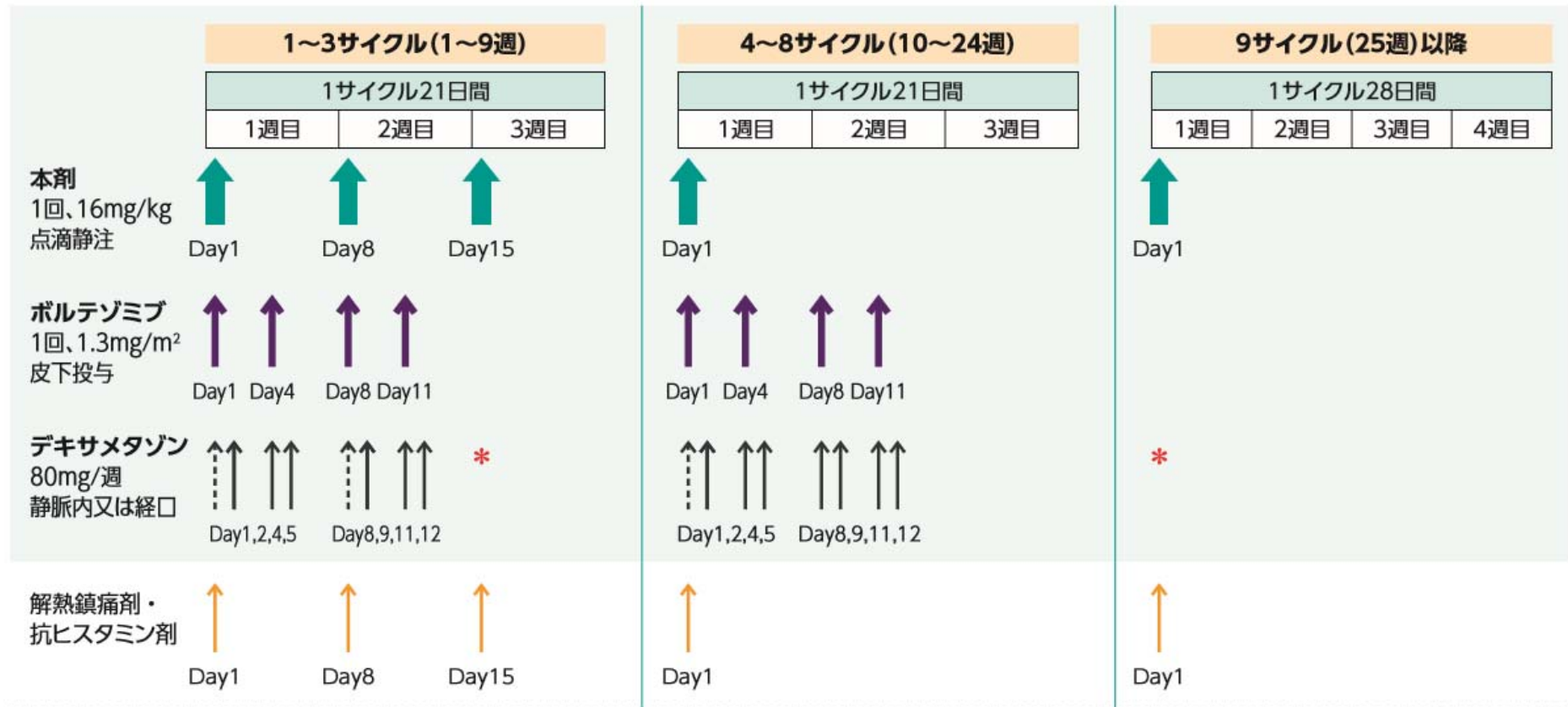
↑ デキサメタゾン経口投与  
: 20mg

↑↑ デキサメタゾン経口投与: 40mg/週



# DBd療法の投与方法

DBd:ダラツムマブ、ボルテゾミブ、デキサメタゾン



↑↑ デキサメタゾン静脈内投与  
(静脈内投与が不可の場合のみ経口投与を可)  
: 20mg、本剤投与1~3時間前

↑ 解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン静脈内又は経口投与: 650~1000mg)・  
抗ヒスタミン剤[ジフェンヒドラミン静脈内又は経口投与: 25~50mg又は同等品(プロメタジン静脈内投与以外)]  
: 本剤投与1~3時間前

↑ デキサメタゾン経口投与: 20mg

# ダラツムマブ（ダラザレックス®）の副作用

## 特に注意を要する重要な副作用

1. Infusion reaction
2. 間接クームス試験への干渉
3. 骨髄抑制
4. 感染症
5. 腫瘍崩壊症候群

# ダラツムマブ（ダラザレックス®）の副作用

## Infusion reaction

試験	MMY3003		MMY3004		MMY1005	
	DLd群 (n=283)		DBd群 (n=243)		DBd群 (n=8)	
投与群 (例数) <sup>*2</sup>	全Grade	Grade 3以上 <sup>*3</sup>	全Grade	Grade 3以上 <sup>*3</sup>	全Grade	Grade 3以上 <sup>*3</sup>
Infusion reaction全発現例	219(77.4%)	34(12.0%)	156(64.2%)	29(11.9%)	5(62.5%)	0

### 1. 呼吸器系の症状を多く認めた。

主な症状：鼻閉・咳嗽・咽喉刺激感・悪寒・嘔吐 等

その他の症状：喘鳴・アレルギー性鼻炎・発熱・低血圧 等

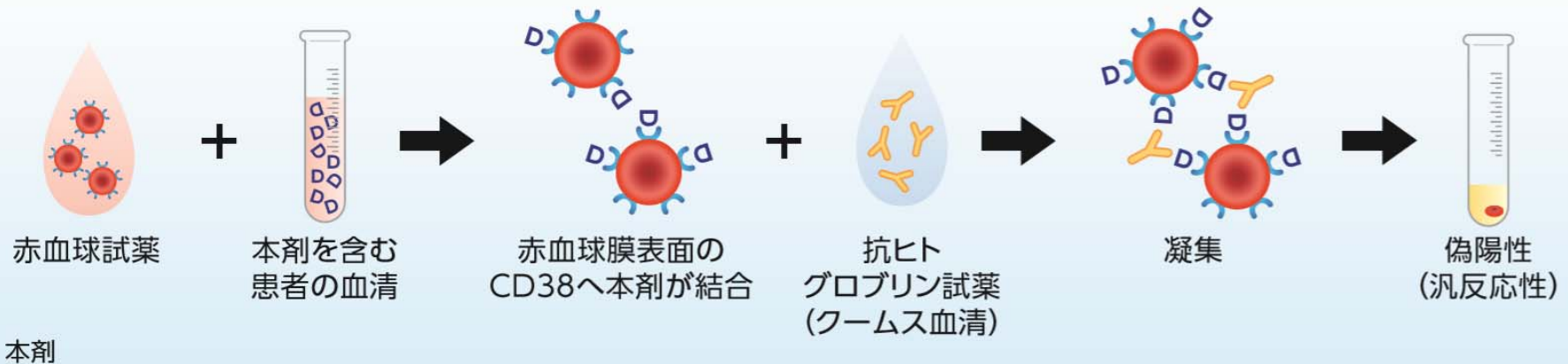
重度の症状：アナフィラキシー・気管支痙攣・呼吸困難・  
低酸素症 等

### 2. 初回投与時に多い。

### 3. 投与開始後2時間以内に大部分が発症する。

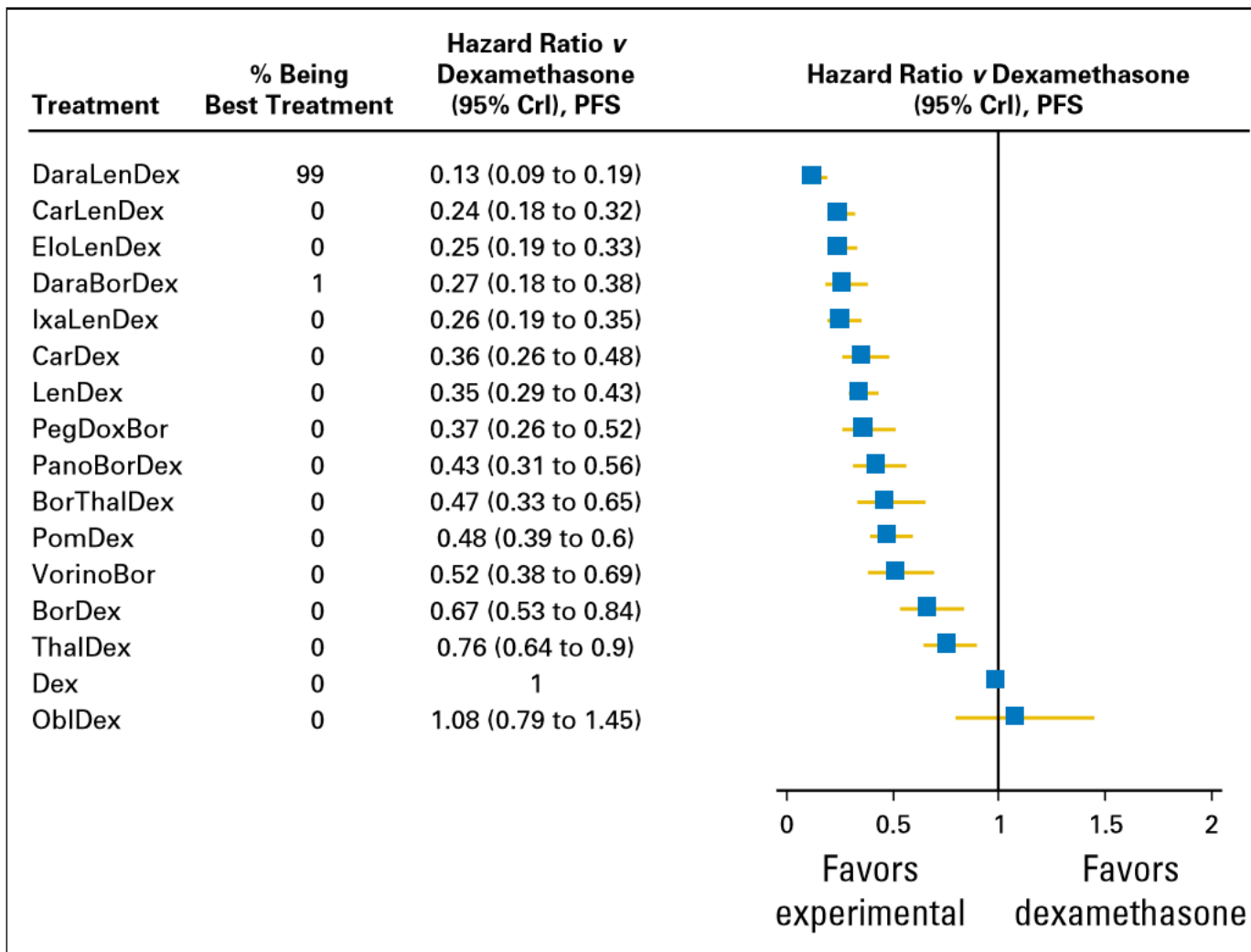
# ダラツムマブ（ダラザレックス®）の副作用 間接クームス試験への干渉

偽陽性（汎反応性）：本剤治療患者（不規則抗体を持たない場合）



- ◆ **ダラツムマブが赤血球膜表面上に発現しているCD38と結合すると不規則抗体の検出を目的とする間接クームス試験において偽陽性になることがある。**
- ◆ **この干渉は、ダラツムマブ治療中及び最終投与から6か月後まで続く可能性がある。**

# 再発・難治性骨髄腫患者に対する新規薬剤治療効果のMeta-Analysis



# まとめ

- ◆ 多発性骨髄腫は、プロテアソーム阻害剤である bortezomib が臨床導入されて以後、免疫調節薬、モノクローナル抗体治療薬含め新規薬剤が続々と開発され治療成績は大幅に改善している。
- ◆ 治療を選択するにあたり、症例ごとに臨床病理（骨髄腫関連臓器障害や検査値異常、髄外病変、既往歴など）、分子病態（染色体異常、免疫学的表現型など）、治療経過（前治療歴、治療反応性など）と患者背景（家族構成、居住地など）を評価・検討する必要がある。