

多発性骨髄腫 Multiple Myeloma (MM)

Version 1.2

2015年9月9日
原三信病院 血液内科

上村 智彦

多発性骨髄腫 Multiple Myeloma (MM)

Version 1.2

総論

多発性骨髄腫

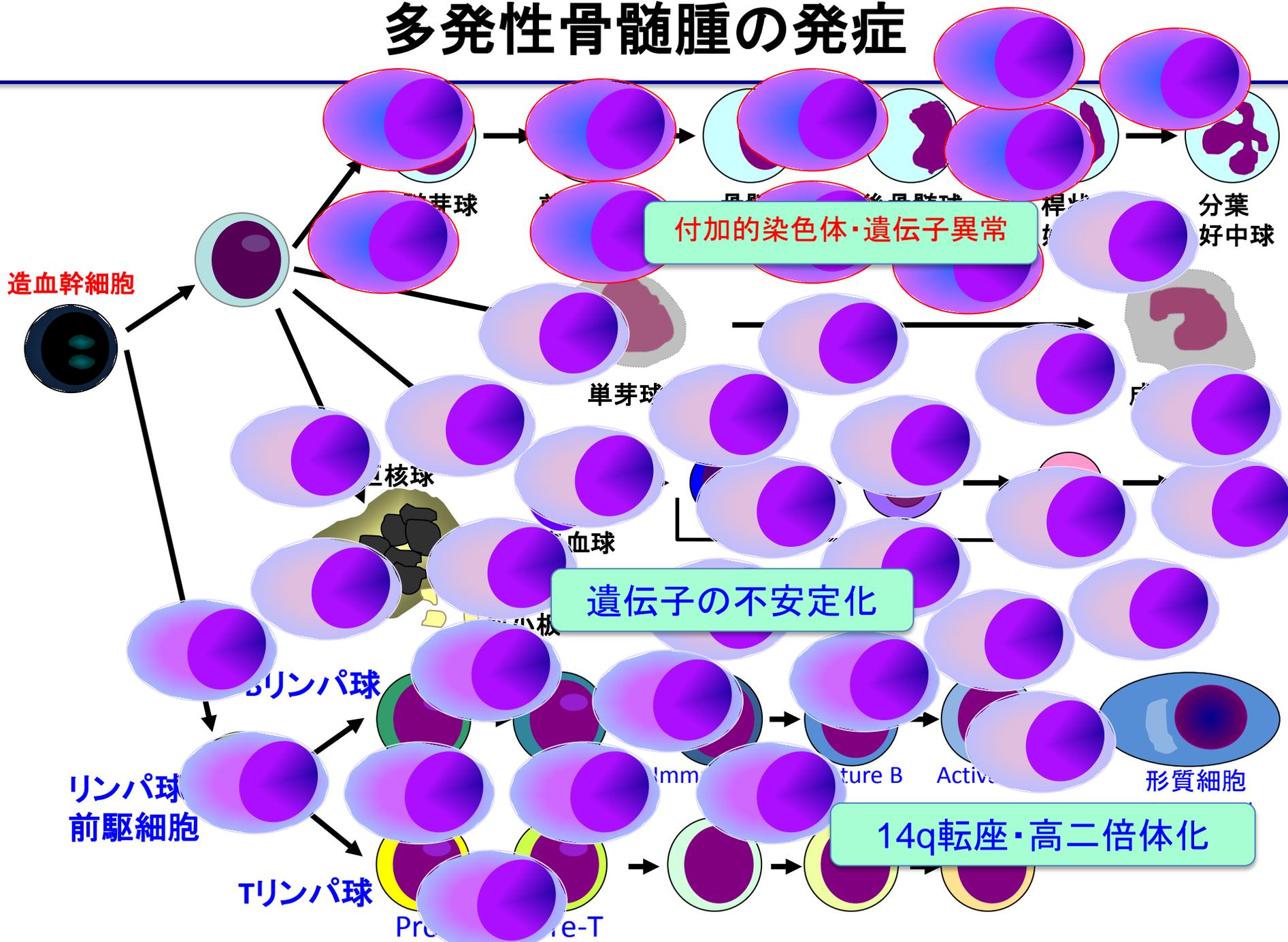
多発性骨髄腫 (MM)

多発性骨髄腫は、血液細胞の一つである「形質細胞」ががん化することで発症する。形質細胞はリンパ球の一種であるB細胞から分化成熟した細胞で、抗体(免疫グロブリン)産生して液性免疫に関わる。形質細胞が、がん化して異常細胞(骨髄腫細胞)になると、不完全な免疫グロブリンが異常に増えてM蛋白が出現する。

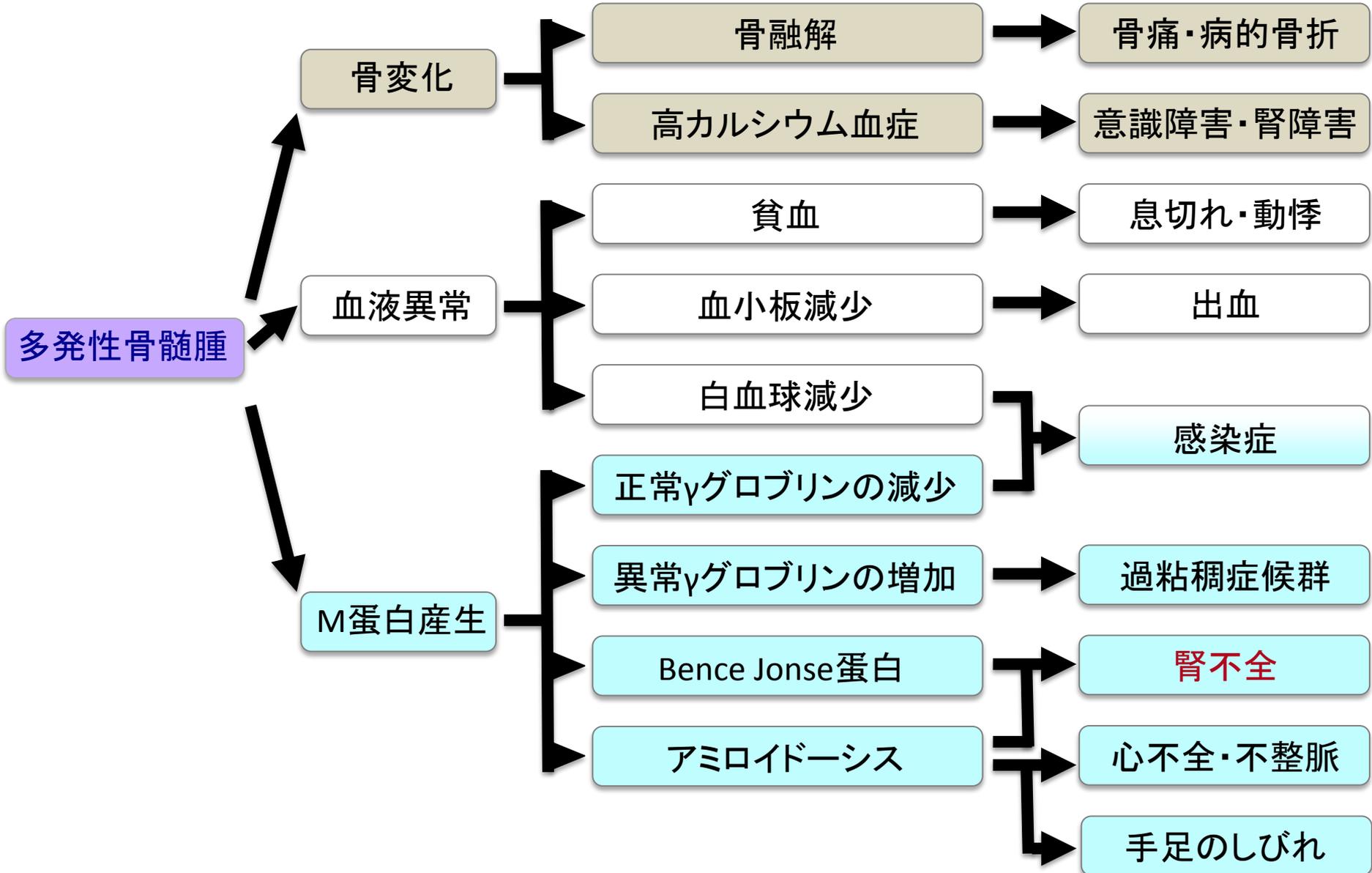
40歳未満での発症は非常に稀で、高齢者に多く、本邦では、年間発症率は人口10万人あたり2-3人と言われている。

。

多発性骨髄腫の発症



多発性骨髄腫の病態



多発性骨髄腫の診断・評価のための検査

- **M蛋白を証明**
 - 血液・尿中の蛋白を免疫電気泳動法で検査
- **骨髄検査**
 - 骨髄で形質細胞の増加(>10%)
- **X線, CT, MRI検査, PET検査**
 - 骨融解病変の評価
- **臓器機能は障害されていないか**
 - 腎機能, 心機能, 肝機能,
血液検査(白血球・赤血球・血小板)
免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM, IgD)

Revised-IMWG* Diagnosis Criteria

IMWG, International Myeloma Working Group

多発性骨髄腫の診断基準

SLiM-CRAB

BM Plasma cell >10%

CRAB

- **C**alcium Elevation : 高カルシウム血症
- **R**enal Impairment : 腎機能障害 (CCr<40 or Cr>2)
- **A**nemia : 貧血 (Hb<10g/dL)
- **B**one Disease : 骨病変 (骨写, CT, PET-CTで1個以上)

SLiM

- BM Plasma Cell Percentage \geq 60 (**S**ixty) %
- Free **L**ight Chain (FLC) Ratio \geq 100
- **M**RIでの骨病変 (5mm大以上) 1個以上

病期分類 (Durie & Salmon)

項目	病期 I 以下の全て	病期 II	病期 III 1つ以上
Hb	>10g/dL		<8.5g/dL
血清Ca	正常		>12mg/dL
単純骨写	正常 or 孤発		広範な骨融解
M蛋白			
IgG	<5g/dL		>7g/dL
IgA	<4g/dL		>5g/dL
尿中BJP	<3g/日		>12g/日

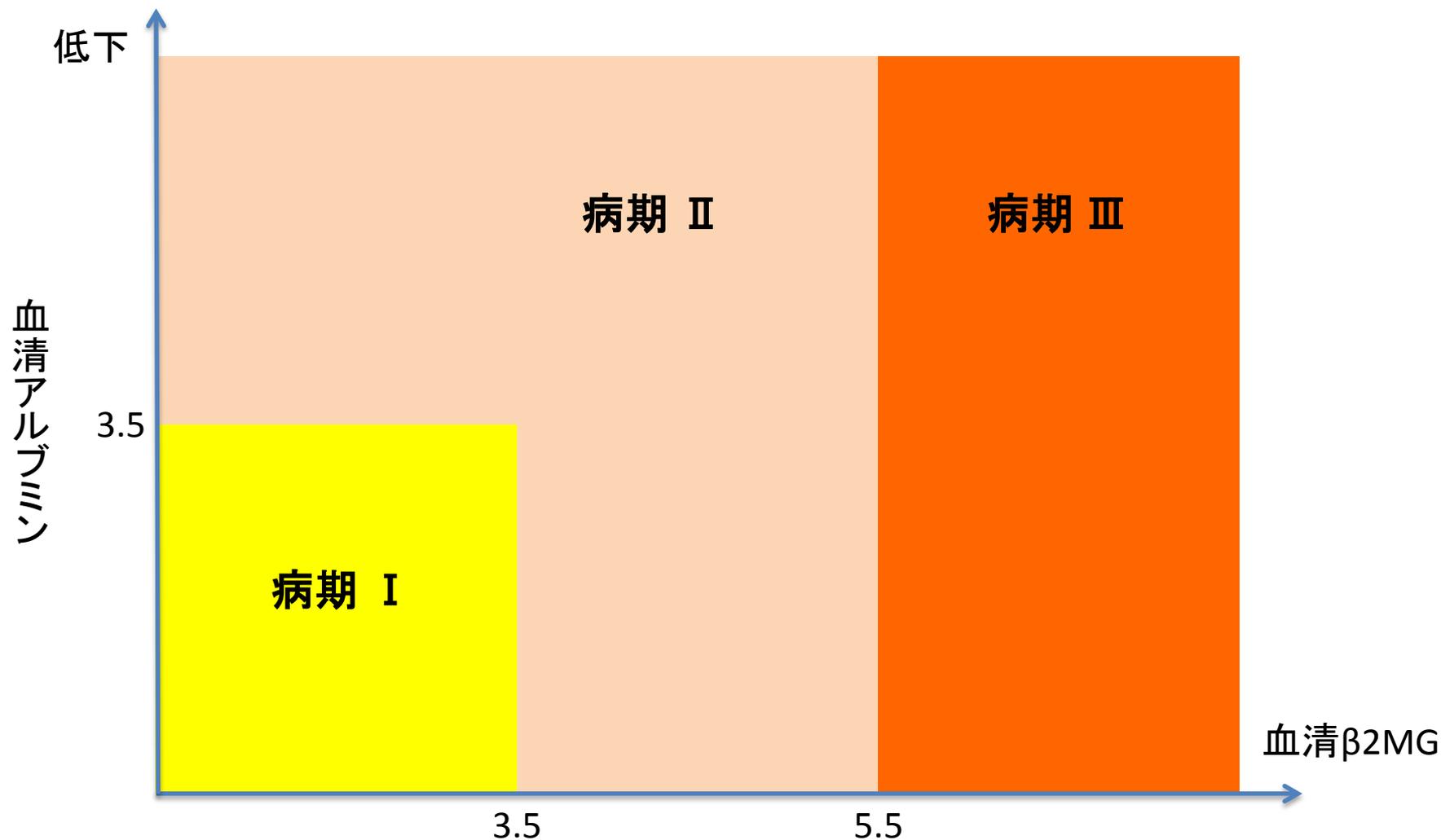
亜分類 Cr<2:A, Cr \geq 2:B

[多発性骨髄腫の診断:\[がん情報サービス\]](#)

ganjoho.jp/public/cancer/data/myeloma_diagnosis.html

Cancer 1975:842

病期分類 (Durie & Salmon)



多発性骨髄腫の診断: [がん情報サービス]

ganjoho.jp/public/cancer/data/myeloma_diagnosis.html

J Clin Oncol 2005;34:12

病期分類 (ISS)

International scoring system, ISS

	所見
Stage 1	血清アルブミンの値が3.5g/dl以上であり、かつ血清β2-ミクログロブリンの値が3.5mg/l以下である
Stage 2	血清アルブミンの値が3.5g/dl以下であり、かつ血清β2-ミクログロブリンの値が3.5mg/l以上である
Stage 3	血清β2-ミクログロブリンの値が5.5mg/l以上である

多発性骨髄腫治療の変遷

1960年代 MP(メルファラン+プレドニゾン)療法

1980年代 自家移植

1990年代 VAD療法 → 自家移植の標準治療化
(MEL大量療法)

1990年代 ビスホスホネート

2000年代 新規薬剤

● Thalidomide

● Lenalidomide

● Bortezomib

予後の改善
QoLの向上

2006年12月 再発・難治 静脈注射

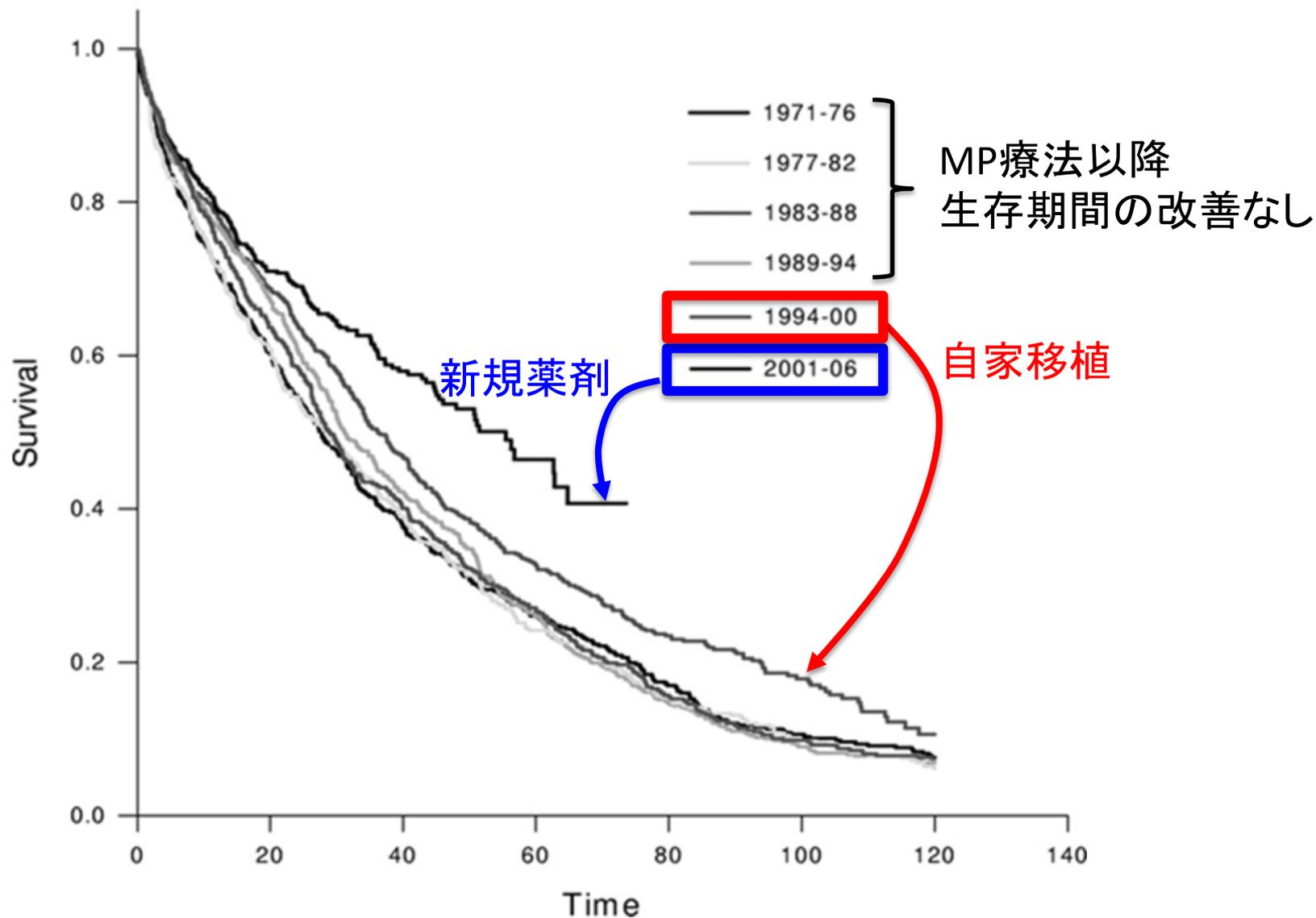
2011年9月 初発 静脈注射

2012年12月 皮下注射

● Pomalidomide
(再発・難治)2015年3月

● Panobinostat(HDAC阻害剤)
(再発・難治)2015年7月

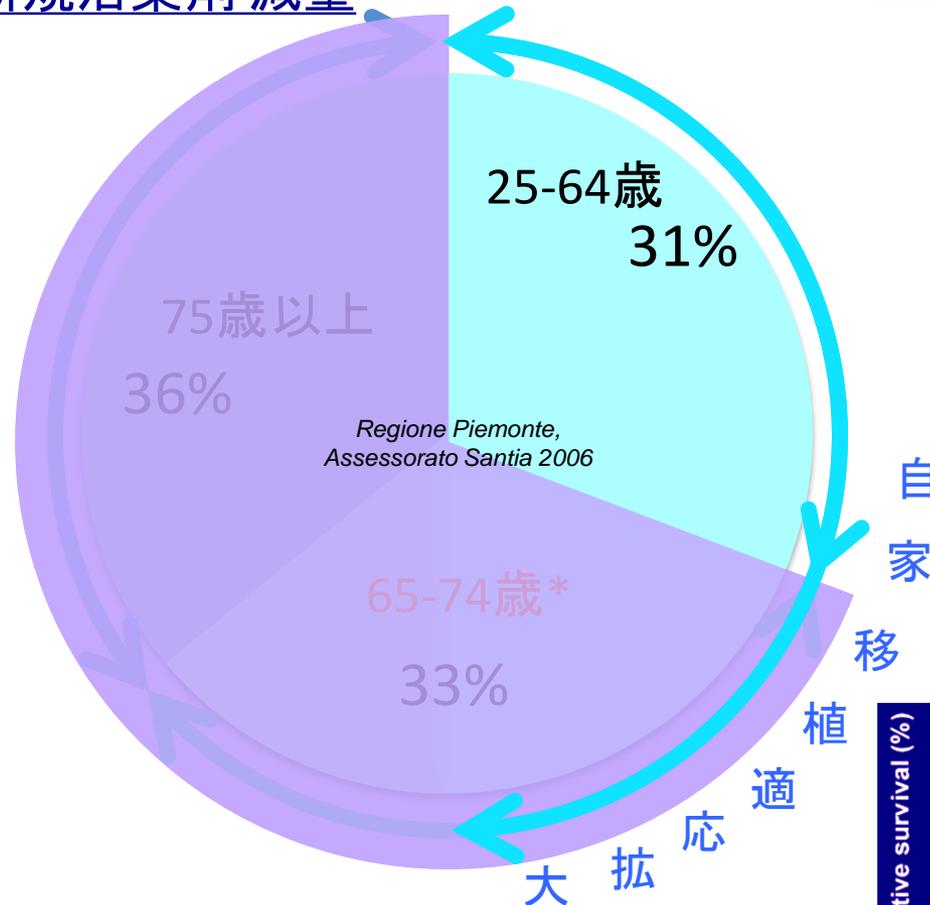
自家移植と新規薬剤による予後の改善



原三信病院の治療コンセプト

Ⅲ. >75歳:

新規治療剤 減量



Ⅱ. 65-75歳: 新規治療剤 full dose

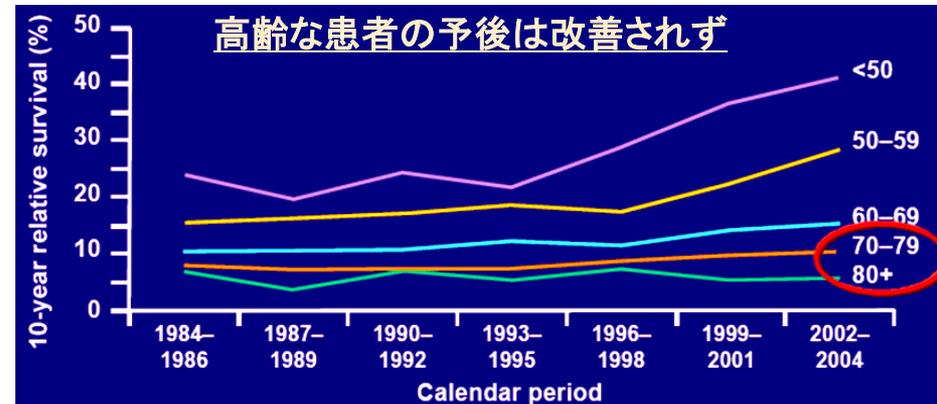
**FBMTG EMM13
全例登録**

Ⅰ. 65歳以下: 自家移植が標準治療

- 導入療法
- 幹細胞採取
- 自家移植 (移植前治療)
- 強化療法・維持療法

治療の強化

J SCT MM14プロトコール



多発性骨髄腫患者に対する治療

初発

65歳以下

導入療法

VCD療法 BD療法
VTD療法 VAD療法 etc

幹細胞採取

HD-CY (or G-CSF単独)

自家移植

移植前治療
MEL大量療法

経過観察または

強化療法

VTD療法

維持療法

Lenalidomide

66歳以上

VMP療法 BD療法 MP療法
CP療法 VAD療法 HDD療法

⇒ 経過観察または
臨床試験による維持療法
新規薬剤を用いた場合
指摘投与期間に関するエビデンスなし

多発性骨髄腫患者に対する治療(原三信病院)

初発

65歳以下

導入療法

VCD療法
VTD療法

} 3剤併用

幹細胞採取

HD-CY + Bor

自家移植

移植前治療

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

維持療法

Lenalidomide

66歳以上

全例登録

66~75歳 自家移植適応
FBMTG-EMM13A

それ以外(年齢上限なし)
付随研究
FBMTG-EMM13B

導入療法

週2回VCD療法 x2

週1回VCD療法 x2

自家移植

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

VCD療法

BD療法

VMMP療法

HDD⇨Rd療法

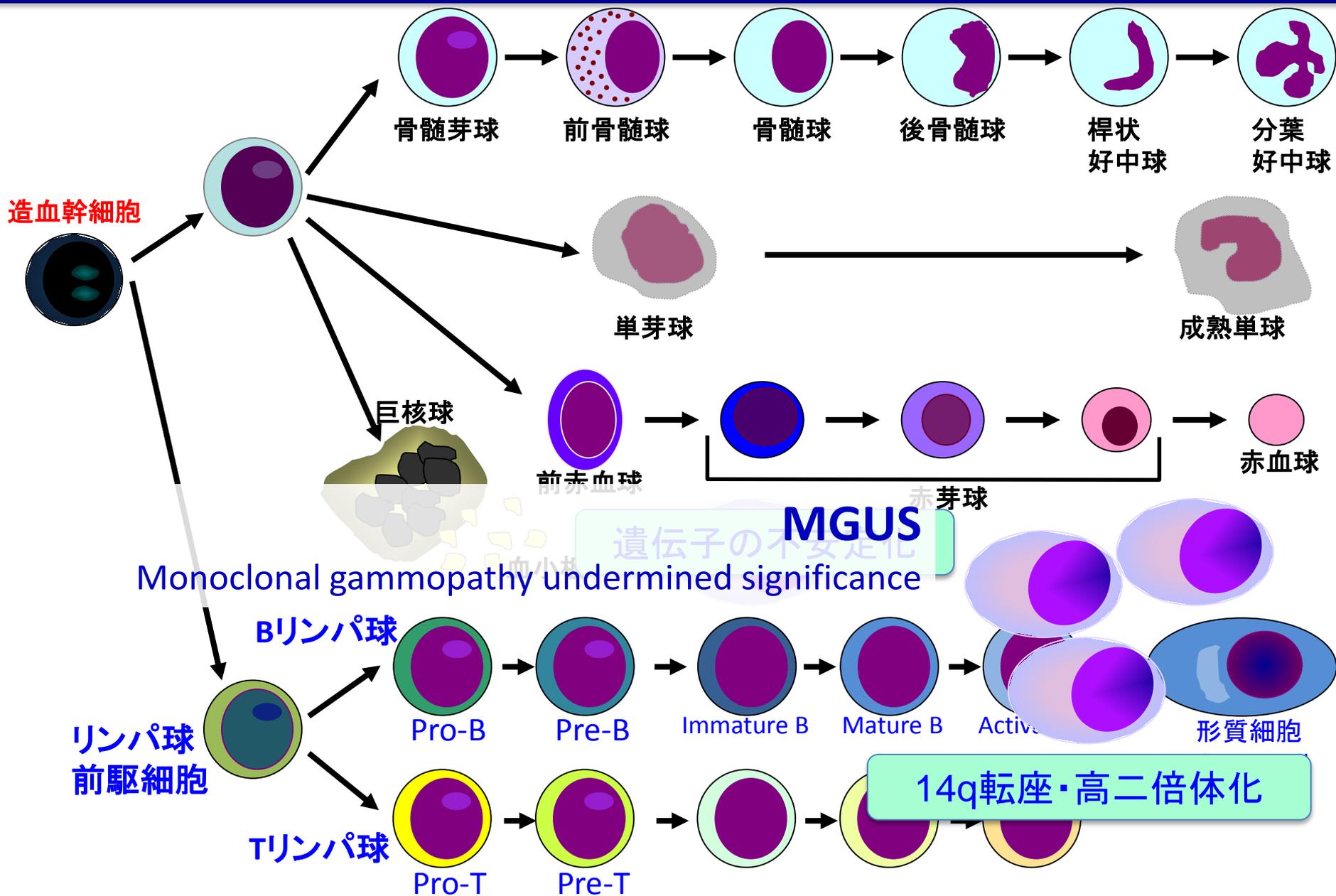
QoL評価

多発性骨髄腫 Multiple Myeloma (MM)

Version 1.2

MGUS & 無症候性骨髄腫

多発性骨髄腫の発症



MGUS

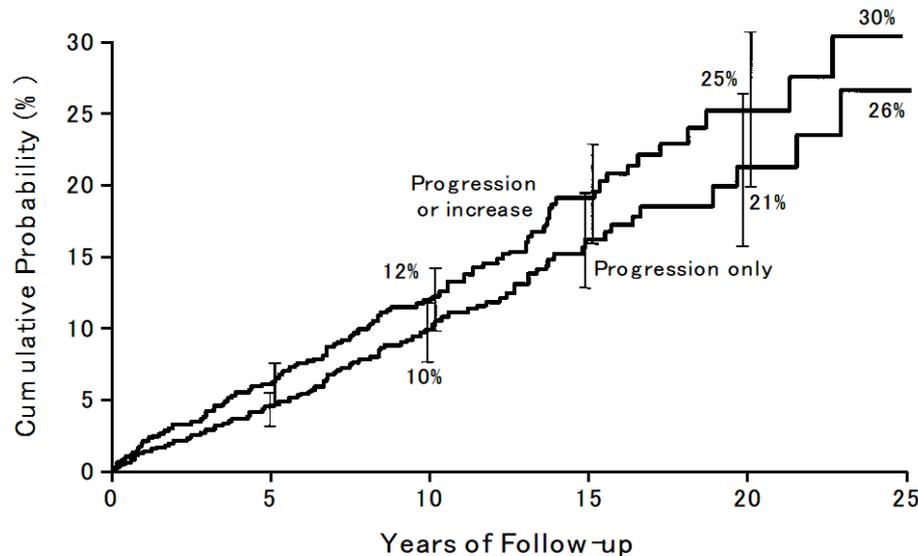
monoclonal gammopathy with undetermined significance



M蛋白 < 3g, 骨髓中形質細胞 < 10%, 臓器障害なし

1960-94年にMayo ClinicでMGUSと診断された1384人

115人(8.3%)が多発性骨髄腫, 慢性リンパ性白血病, 原発性マクログロブリン血症, 原発性アミロイドーシスに進展



進展率 年1%
予測累積進展率
10年 12%
20年 25%
30年 30%

No. AT RISK 1384 867 423 177 56 17

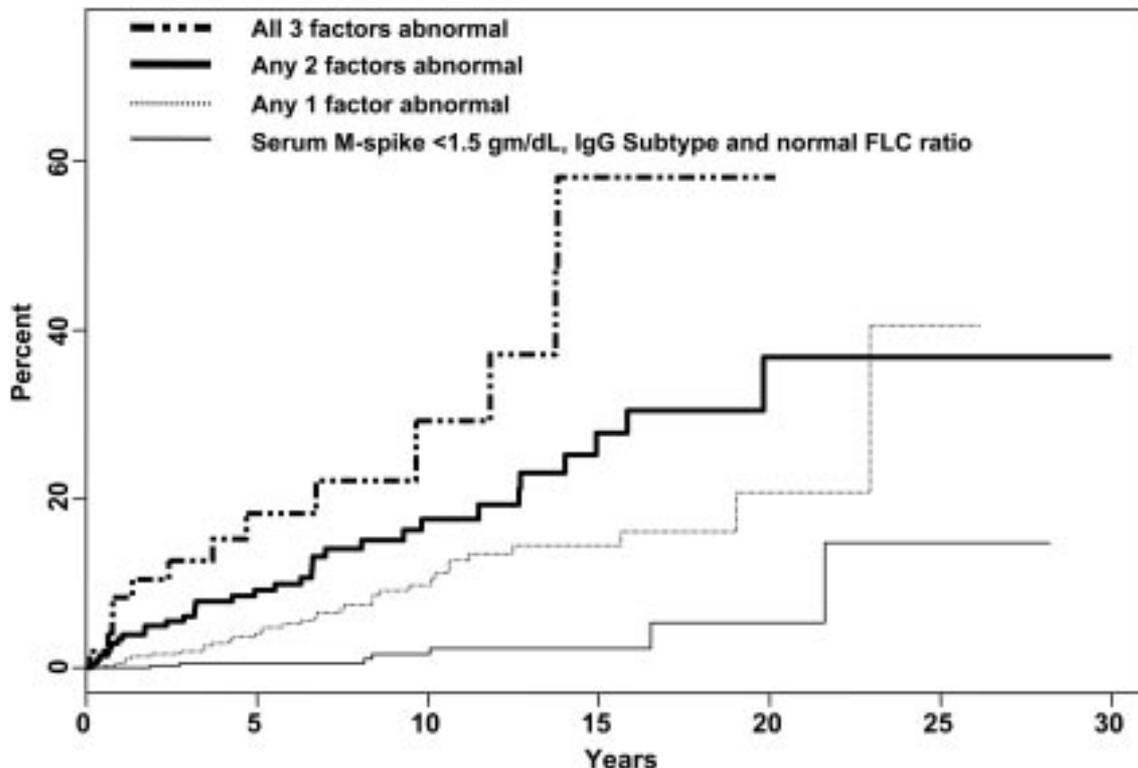
MGUS

monoclonal gammopathy with undetermined significance



M蛋白 < 3g, 骨髓中形質細胞 < 10%, 臓器障害なし

1960-94年にMayo ClinicでMGUSと診断された1384人
診断後30日以内の検査データを利用できる1148人



MGUS進展のリスク因子

1. 血清蛋白 1.5g/dL以上
2. 非IgG型
3. FLC κ/λ 比異常

リスクに応じて3~6ヶ月
ごとのfollow upが推奨

MGUS

monoclonal gammopathy with undetermined significance

MGUSから見れば、骨髄腫への進展は一部だが-----
骨髄腫を発症した患者から見れば-----

米国軍人集団において、多発性骨髄腫を発症した30例



凍結保存されていた過去の血清を後方向視的に検討



30例中の27例にMGUSの病態あり

骨髄腫を発症する患者は、基本的にMGUSの
状態を経る可能性が高い。

無症候性骨髄腫の症候性骨髄腫への進展

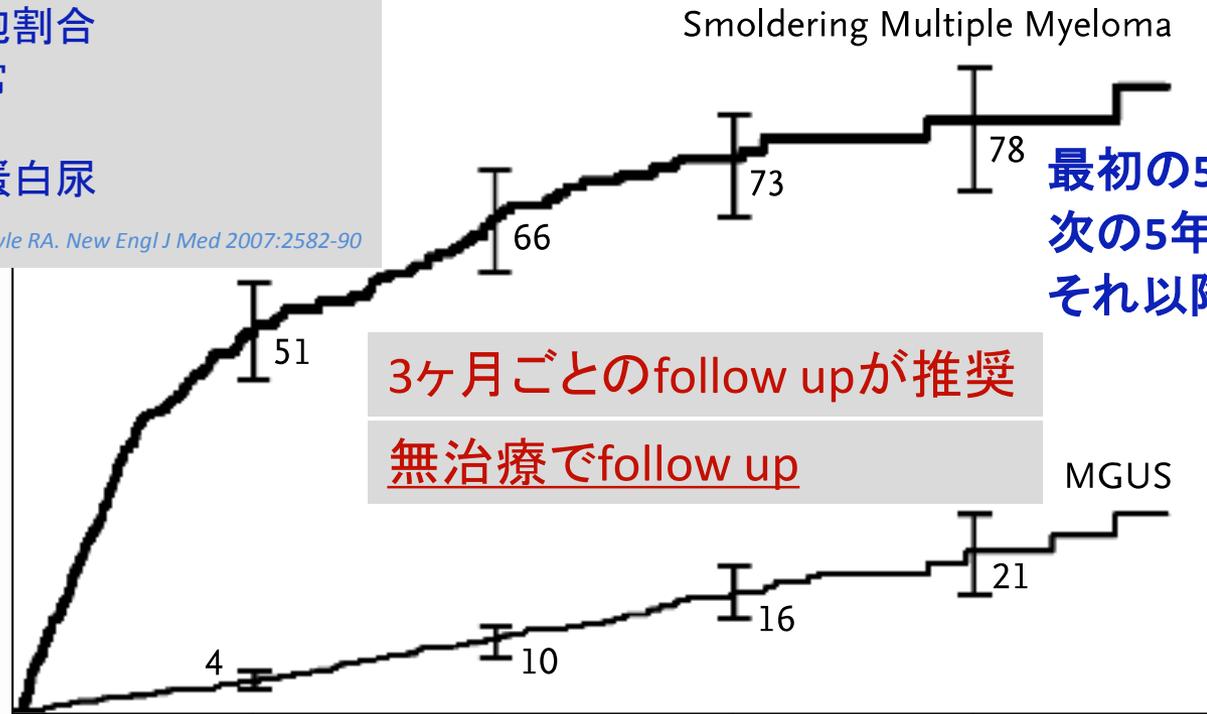


1970～95年の26年間で診断された
無症候性骨髄腫患者 276人

症候性骨髄腫への進展リスク因子

1. M蛋白量
2. 骨髄形質細胞割合
3. FLC κ/λ比異常
4. IgA型
5. Bence Jones蛋白尿

Kayle RA. Leukemia 2010:1121; Kayle RA. New Engl J Med 2007:2582-90



3ヶ月ごとのfollow upが推奨

無治療でfollow up

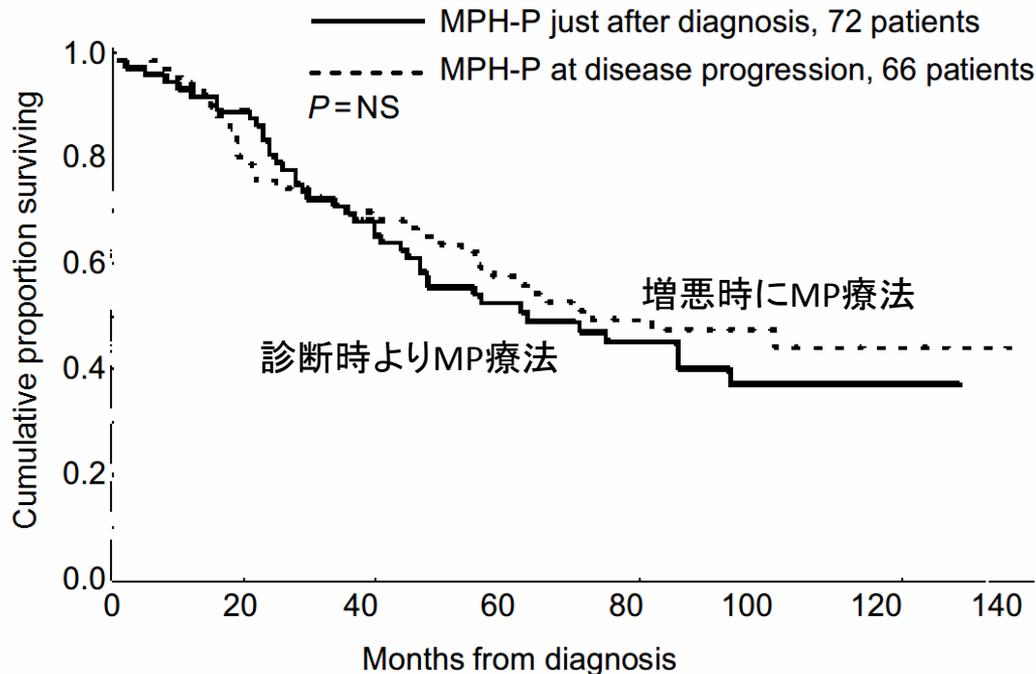
最初の5年
次の5年
それ以降

10%/年
3%/年
1%/年

新規治療薬以前の無症候性骨髄腫への対処

DS stage Iの患者のRCT; 診断時よりMP療法 vs. 増悪時にMP療法

	Patients treated at diagnosis		Patients treated at disease progression		P
	n	%	n	%	
Patients	75	100	70	100	NS
M/F	46/29	61/39	34/36	49/51	NS
IgG/IgA	54/21	72/28	52/18	74/26	NS
K/L	45/30	60/40	41/29	59/41	NS
$\beta 2 </> 4.0 \mu\text{g dl}^{-1}$	62/13	83/17	57/13	82/18	NS
BMPC% $\leq 10/10-20/ \geq 20\%$	6/26/43	8/35/57	5/34/31	7/49/44	NS
With one osteolysis ^a	17	23	18	26	NS
With symptoms	9	12	8	11	NS



他の研究でも、無症候性骨髄腫に対するMP療法は、症候性骨髄腫への進展遅延や生存期間延長という効果は得られず。

Hjorth M. Eur J Haematol 1993:95
Grignani G. Br J Cancer 1996:1101

**無症候性骨髄腫は
 無治療で経過観察**

Riccardi A. Br J Cancer 2000:1254

無症候性骨髄腫の症候性骨髄腫への進展

119人の高リスク無症候性骨髄腫 経過観察 vs Rd療法

本試験における高リスクの定義

1. IgG $\geq 3g$, IgA $\geq 2g$ or BJ蛋白 $> 1g/日$

Kayle RA. New Engl J Med 2007:2582

2. 形質細胞中の異常形質細胞比率 $\geq 95\%$

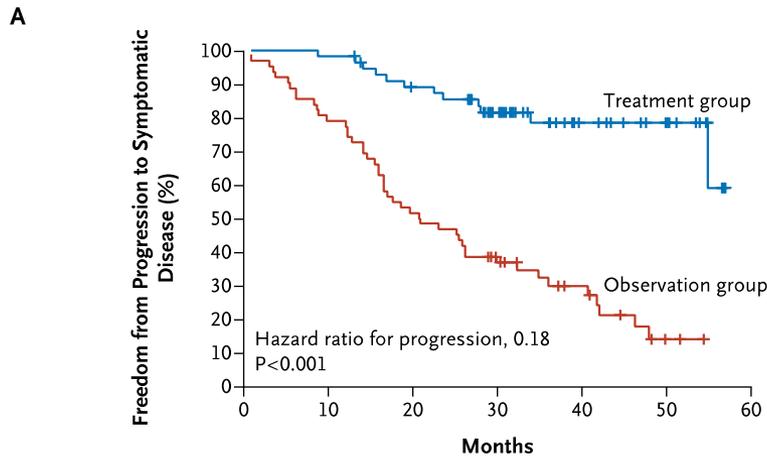
Prez-Persona E. Blood 2007:2586

3. 1~2種類の正常Igの低下 (低下率 $\geq 25\%$)

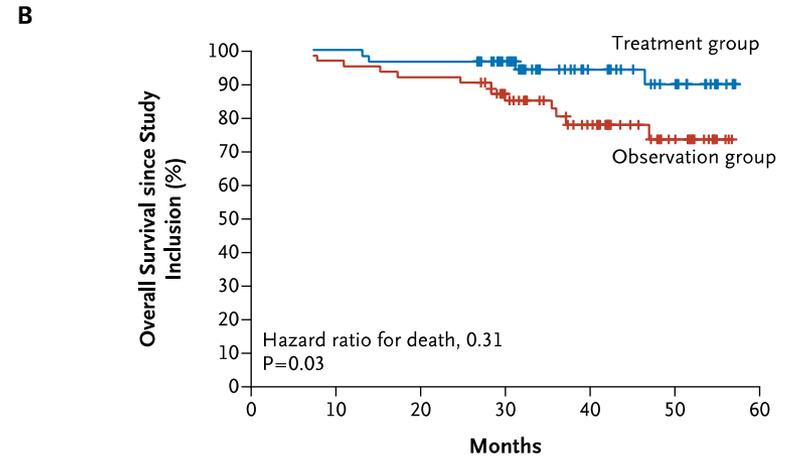
他の高リスク因子

◆ FLC κ/λ 比 > 8 or < 0.25

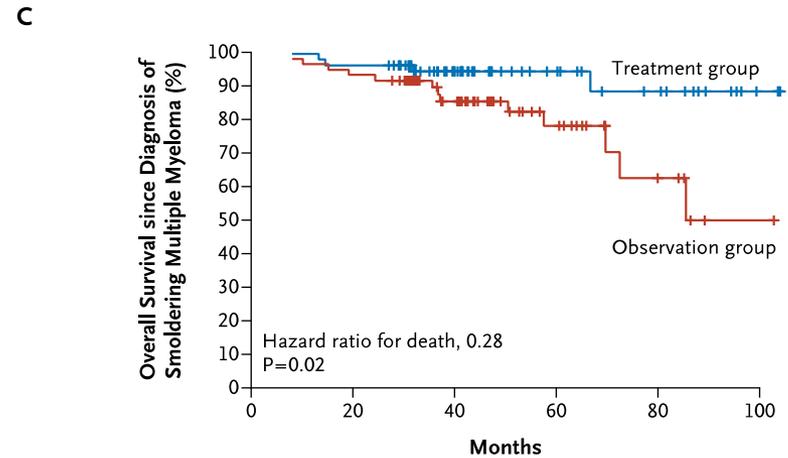
Dispenzieri A. Blood 2008:785



No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60
Treatment group	57	57	48	38	20	14	0
Observation group	62	49	32	21	11	3	0



No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60
Treatment group	57	57	55	48	26	17	0
Observation group	62	60	57	46	27	17	0



No. at Risk	0	20	40	60	80	100
Treatment group	57	55	35	21	13	2
Observation group	62	58	39	19	7	1

多発性骨髄腫 Multiple Myeloma (MM)

Version 1.2

若年者 初発骨髄腫の治療

若年者に対する治療(原三信病院)

初発

65歳以下

導入療法

VCD療法

VTD療法

} 3剤併用

幹細胞採取

HD-CY + Bor

自家移植

移植前治療

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

維持療法

Lenalidomide

福岡BMTグループにおけるVCD療法

(Twice weekly VCD) per 21days

週		1		2		3	
日		1	4	8	11	15	21
Bortezomib	1.3mg/m ²	↓	↓	↓	↓		
Cyclophosphamide	500mg/m ²	↓		↓			
Dexamethasone	40mg/body	↓	↓	↓	↓		

(Once weekly VCD) per 28days

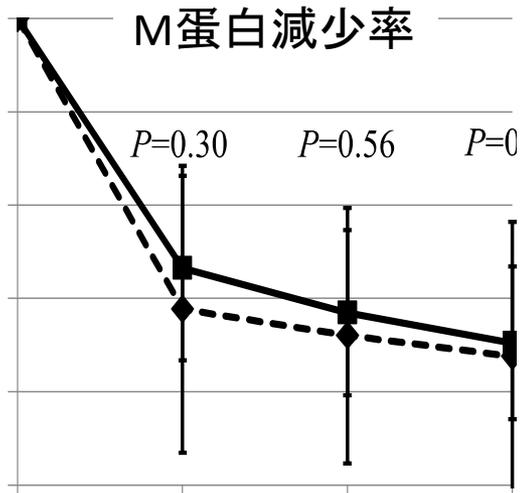
週		1		2		3		4	
日		1	8	15	22	28			
Bortezomib	1.3mg/m ²	↓	↓	↓	↓				
Cyclophosphamide	300mg/m ²	↓	↓	↓	↓				
Dexamethasone	40mg/body	↓	↓	↓	↓				

ivVCD療法の安全性

移植適応の初発骨髄腫の導入療法

ivBD (n=10) vs. ivVCD (n=12)を後方向視的に解析
治療効果, 有害事象を比較

	BD (n=10)	VCD (n=12)	P-value
Bortezomib累積投与量 中央値(範囲)	15.6 (10.4-15.6)	15.6 (14-15.6)	0.29
1サイクルのBortezomib 投与量中央値(範囲)	4.9 (3.5-5.2)	5.2 (4.7-5.2)	0.29



	BD療法 (n=10)	VCD療法 (n=12)	p値
血液毒性, n (%)			
好中球減少 (grade 1-4)	3 (20)	10 (83)	0.02
好中球減少 (grade 3-4)	0	2 (17)	0.29
血小板減少 (grade 1-4)	8 (80)	8 (67)	0.42
血小板減少 (grade 3-4)	3 (30)	2 (17)	0.41
貧血 (grade 1-4)	9 (90)	12 (100)	0.45
貧血 (grade 3-4)	1 (10)	0	0.45
非血液毒性, n (%)			
末梢神経障害 (grade 1-4)	9 (90)	8 (67)	0.22
末梢神経障害 (grade 3-4)	2 (20)	0	0.19
感染症 (grade 1-4)	1 (10)	0	0.45
感染症 (grade 3-4)	1 (10)	0	0.45
肝障害 (grade 1-4)	2 (20)	5 (42)	0.27
肝障害 (grade 3-4)	0	2 (17)	0.29
皮疹	3 (30)	1 (8)	0.23

Bortezomibは皮下注射の承認で忍容性が向上
4サイクル以上のVCD療法で奏効率が向上し得る

福岡BMTグループにおけるVTD療法

VTD療法(週2回;3週間ごと)

Bor (Vel)	1.3mg/sqm	d1, 4, 8, 11
Thal	100mg/body	d1-21
Dexa	40mg	d1, 4, 8, 11

VTD療法(週1回;主に地固め;5週間ごと)

Bor (Vel)	1.3mg/sqm	d1, 8, 15, 22
Thal	100mg/body	d1-35
Dexa	40mg	d1, 4, 8, 11

- VCD療法より奏効率が高い可能性
- CY(シクロホスファミド)が用いられないため造血障害が軽微

腫瘍量が多く、急速に増悪、腎障害がある場合などに選択.

将来的には、VCD療法に取って代わる可能性.

若年者に対する治療(原三信病院)

初発

65歳以下

導入療法

VCD療法

VTD療法

} 3剤併用

幹細胞採取

HD-CY + Bor

自家移植

移植前治療

Bor併用MEL大量療法

強化療法

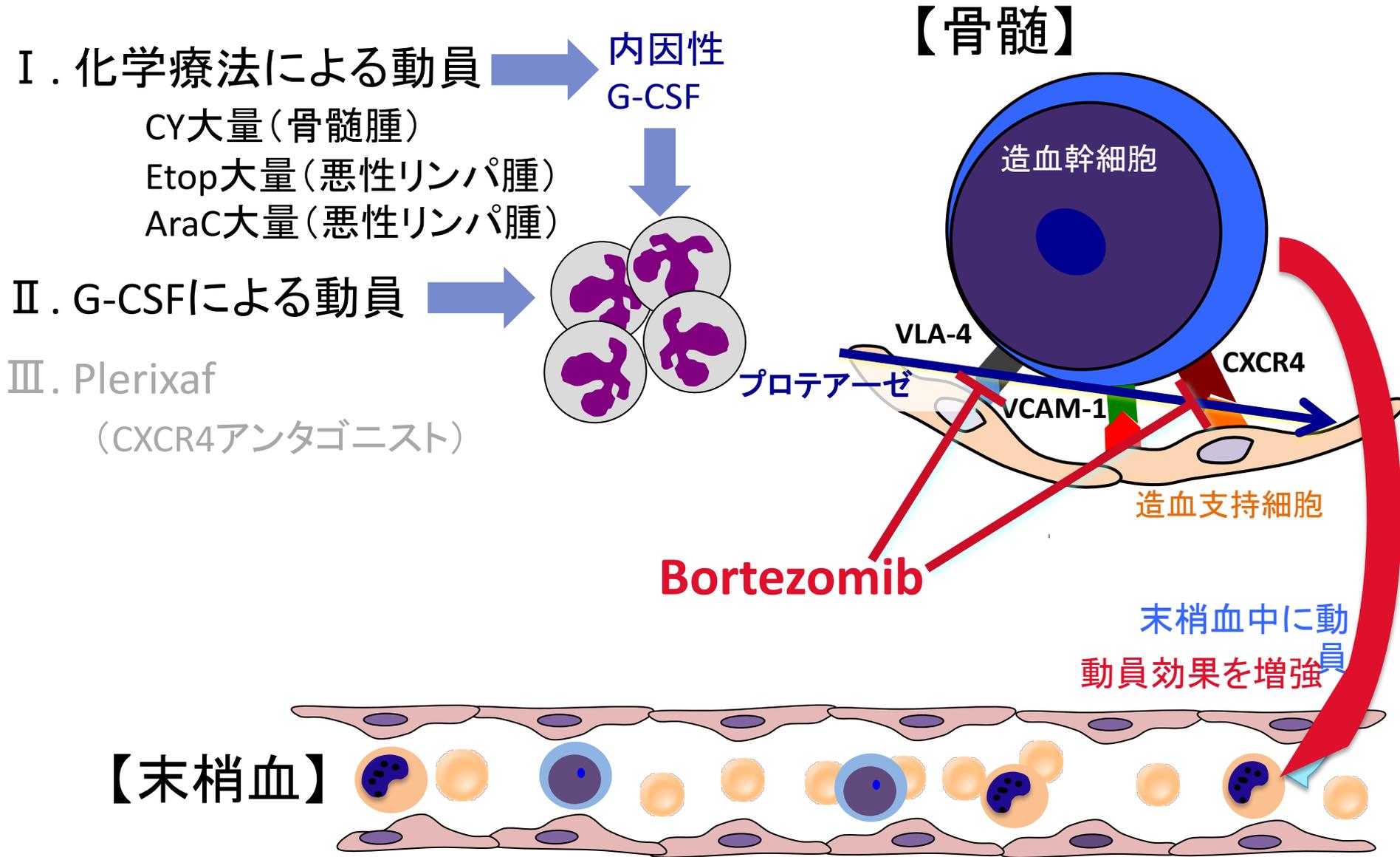
VTD療法

維持療法

Lenalidomide



末梢血幹細胞の動員



Bortezomib併用による造血幹細胞採取

HD-CY 4g/sqm > 3g/sqm + G-CSF

or
G-CSF単独

幹細胞採取効率が勝る

しかし-----

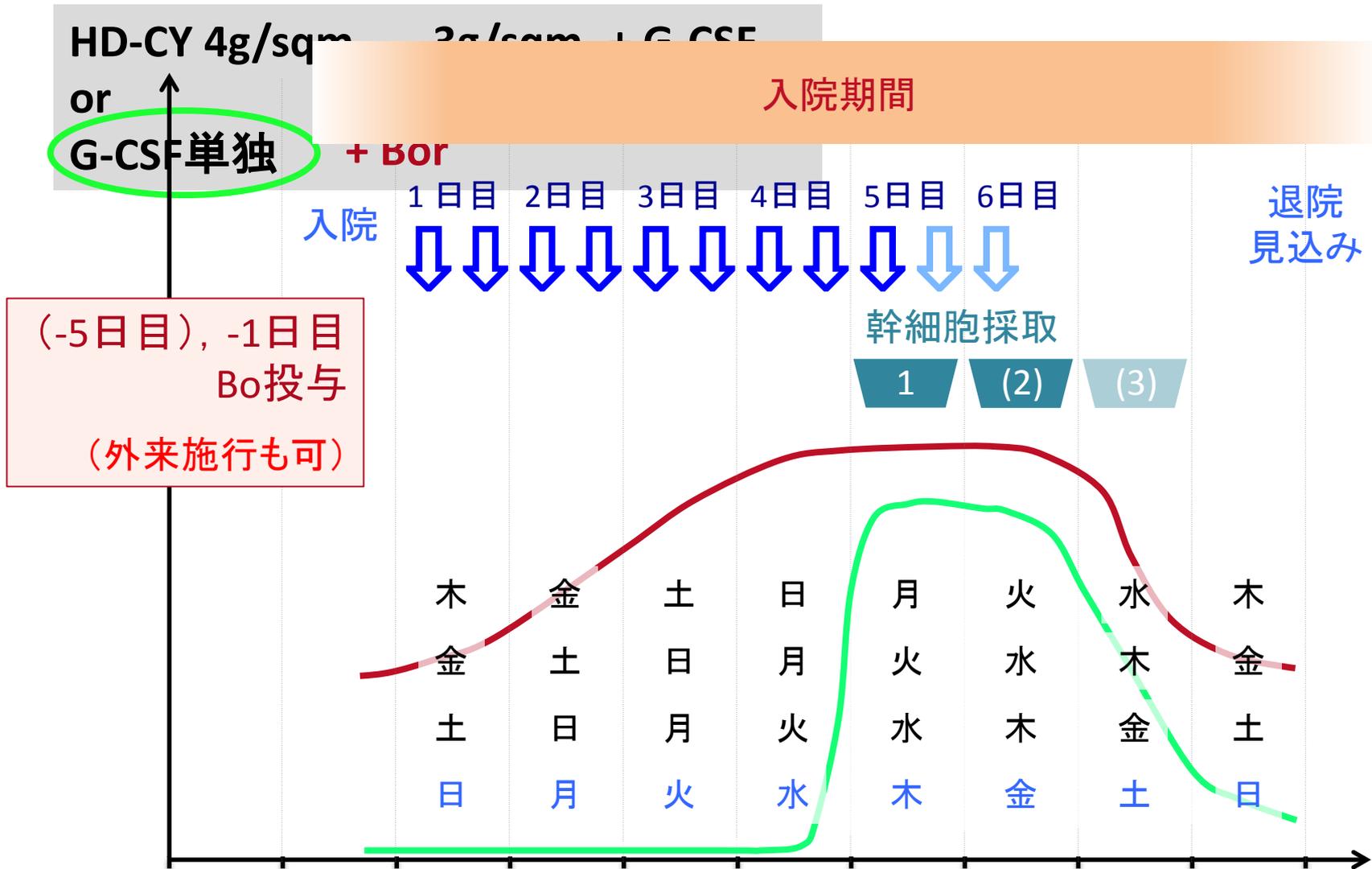
CY(エンドキサン)3g/sqmは
毒性が低く、忍容性に優れる

Day	1	4	8	11
Bor 1.3mg/sqm	↓	↓	↓	↓
CY 3g/sqm			↓	

	Bor併用あり		Bor併用なし
CD34陽性細胞数	23.2 x 10 ⁶ /kg	vs.	10.7 x 10 ⁶ /kg

骨髓腫に対する治療効果も、Bor併用の方が高いと報告されている

Bortezomib併用による造血幹細胞採取



Poor Mobilizerに対するBor + G-CSF

症例 60歳 男性 IgAk stage IIA ISS stage 2

scVTD 療法 x 3コースでPR未到達

Rd療法 x2コースでPR到達

HD-CY(+ G-CSF)でPBSCH試みるも採取出来ず

Bor + G-CSFにて 1回の採取で

CD34: 3.4×10^6 /kg採取

若年者に対する治療(原三信病院)

初発

65歳以下

導入療法

VCD療法

VTD療法

} 3剤併用

幹細胞採取

HD-CY + Bor

自家移植

移植前治療

Bor併用MEL大量療法

強化療法

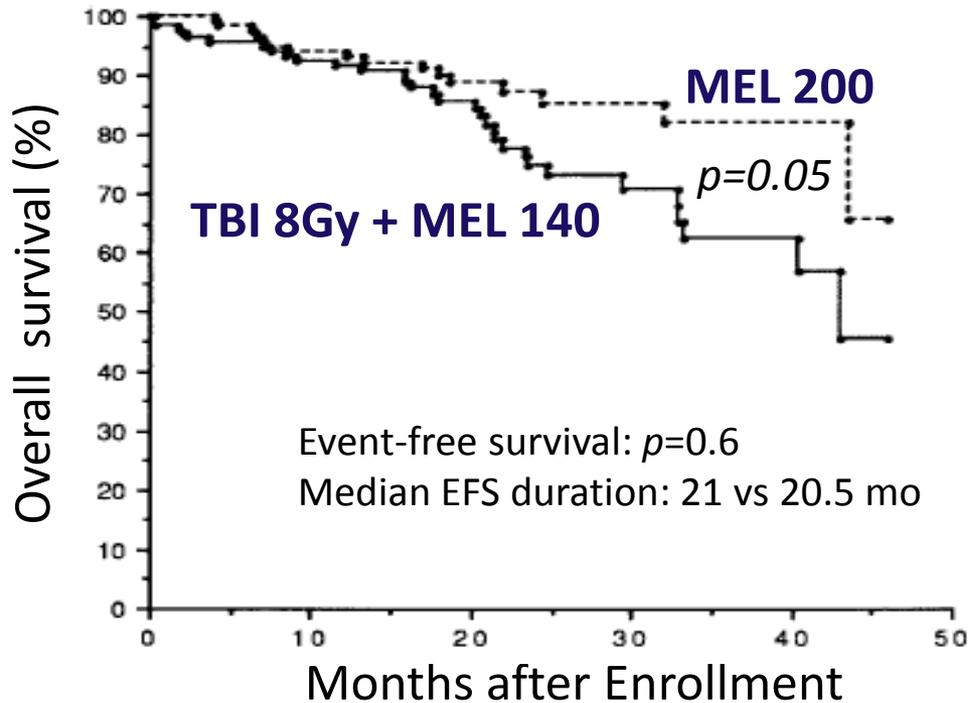
VTD療法

維持療法

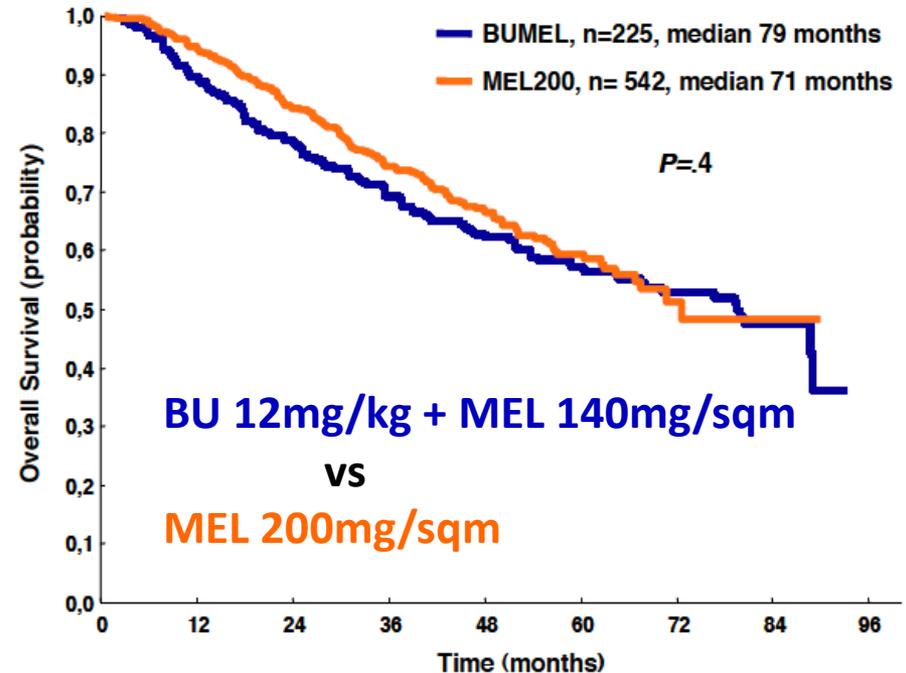
Lenalidomide

移植前処置 メルファラン(MEL)大量療法

IFM9502



PETHEMA/GEM2000 study



BU(12)+MEL140群はMEL200群と比較して有意にPFS(41 vs 31mon, $p=0.009$)は延長するが、TRM(8.4% vs 3.5%, $p=0.002$)が高く、OSは同等となる。TRMではVODが頻度が高い。

移植前処置

新しい移植前処置 (Bor + MEL)

試験	スケジュール	用量	例数	奏効率 3mo	CR+VGPR (CR)
Roussel (IFM) Blood 2010 Phase II	-6 -3 -2 0 1 4 ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ B B M B B	Bor: 1.0mg/m² x 4 Mel:200mg/m²	54	94%	70% (32%)
Lonial (US) Clin Cancer Res 2010 Phase I / II	-4 -3 -2 -1 ↑ ↑ ↑ ↑ ① B M M ② M M B	Bor: 1.0→1.3 → 1.6mg/m² x 1 Mel:100mg/m² x 2	39 ①:19 ②:20	87% ①:79% ②:95%	51%(21%) ①:47% (11%) ②:55% (30%)
Rowley 51 st ASH meeting Phase I / II	-4 -2 -1 ↑ ↑ ↑ B M B	Bor: 1.0→1.3 → 1.6mg/m² x 2 Mel:200mg/m²	23 Phase I :11 Phase II :12	-	対象症例16 例中8例で CR

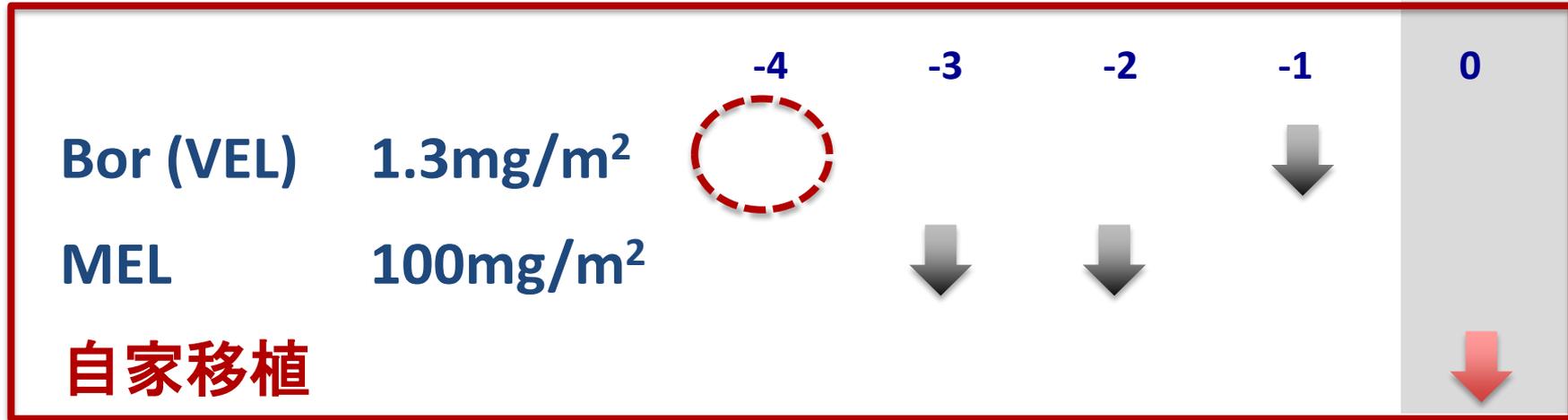
Bor+Melにより奏効率の向上が得られた。 移植関連毒性は軽微であった。

しかし、 至適なBor併用法は確立していない。

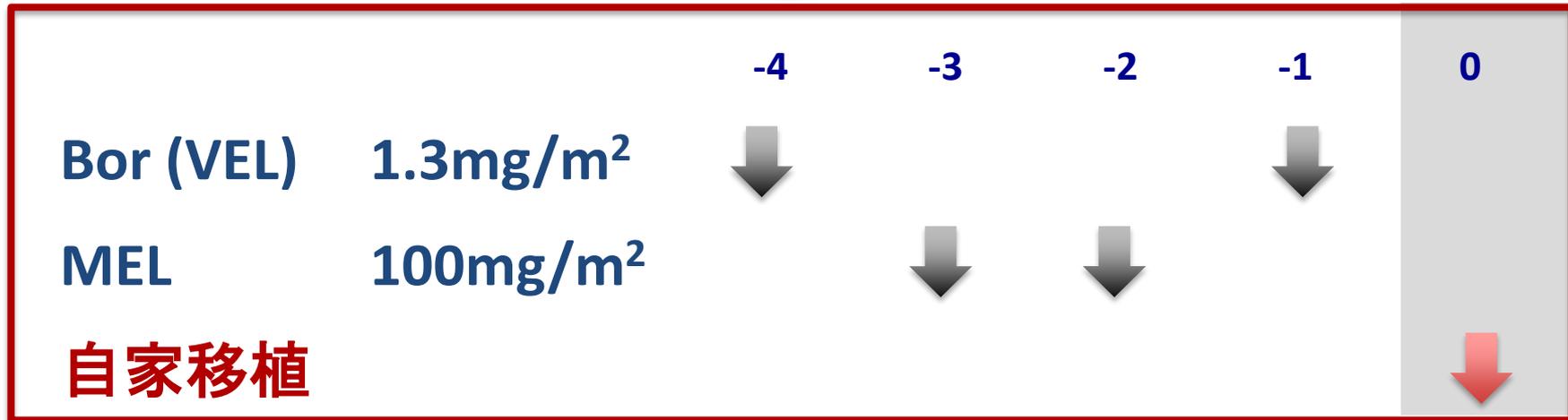
移植前処置

FBMTGによるBor + MEL併用前処置の検討

Bor 1 (n=9)

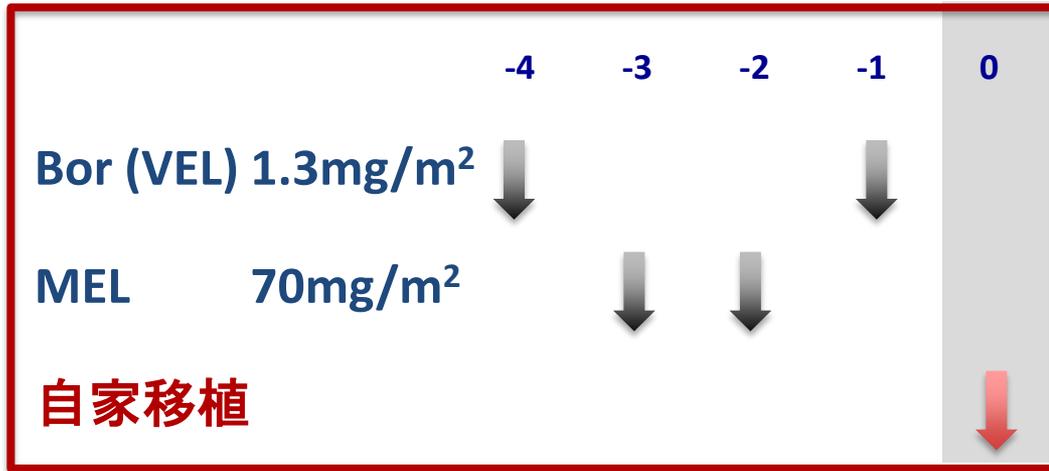


Bor 2 (n=8)

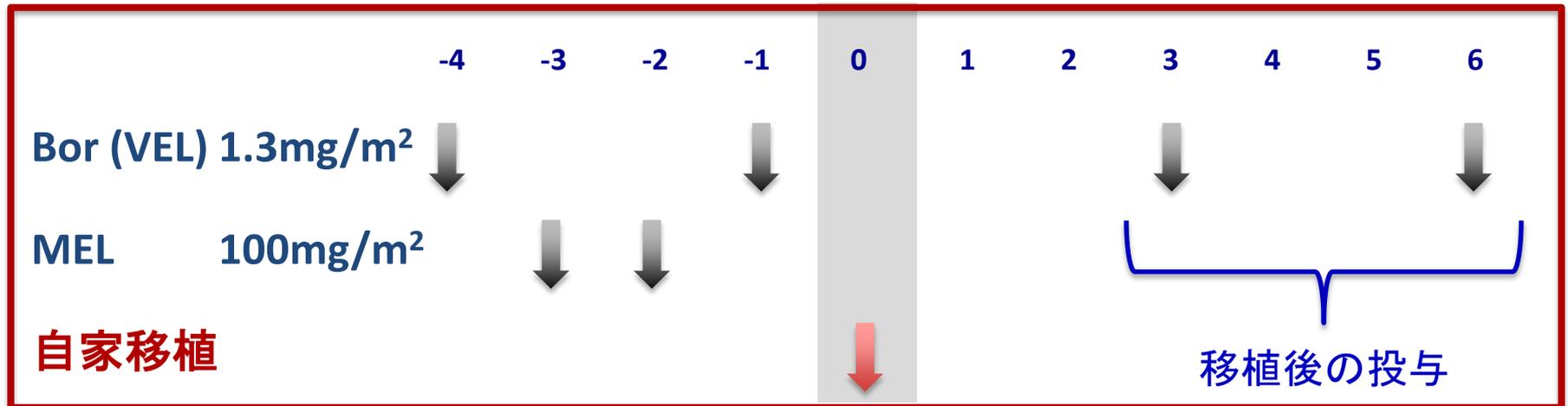


移植前処置

FBMTGにおける現在のBor + MEL併用前処置



高齡者
FBMTG-EMM13A 前処置



若年者 JSCT-MM14 前処置

若年者に対する治療(原三信病院)

初発

65歳以下

導入療法

VCD療法

VTD療法

} 3剤併用

幹細胞採取

HD-CY + Bor

自家移植

移植前治療

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

維持療法

Lenalidomide

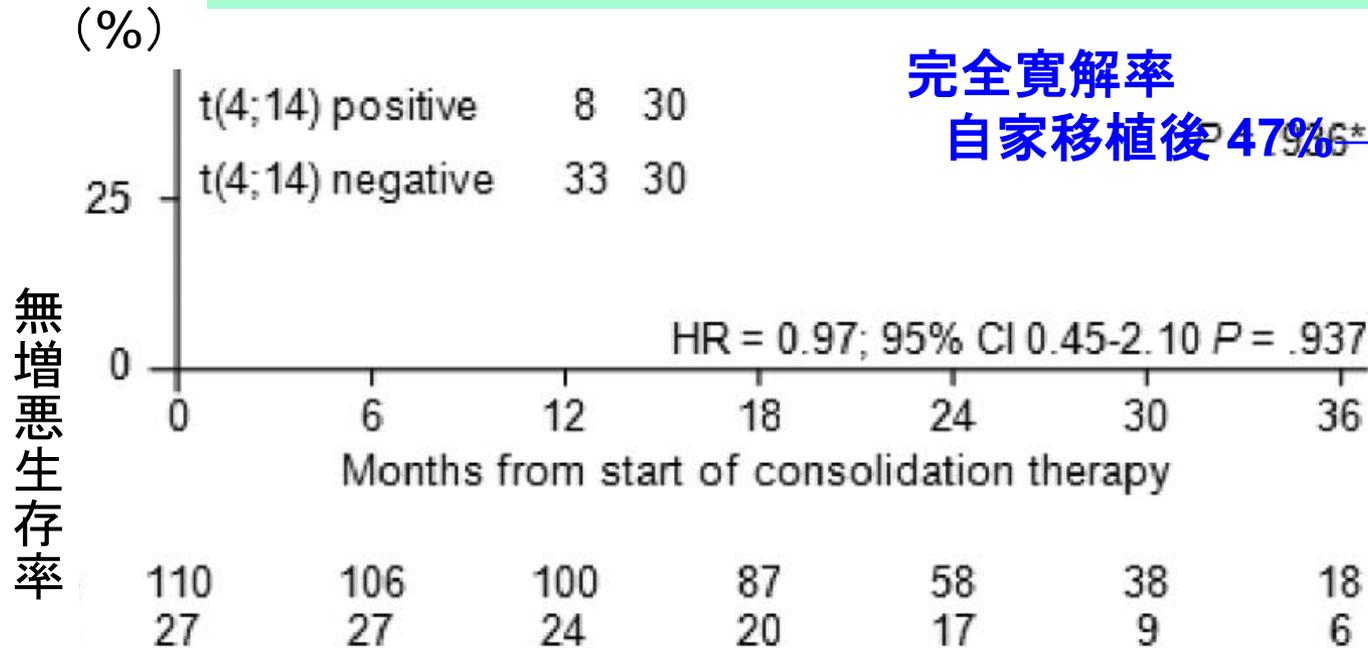
自家移植後の短期間の治療で、奏効率
あるいは奏効の程度を上げる治療
(移植後100日を目処に実施する)

再発リスクを減らし、無増悪生存期間や
全生存率を延長することが目標
(強化療法終了後に開始する)

地固め療法 VTD vs TD

VTD療法 (ボルテゾミブ, サリドマイド, デキサメサゾン)
 TD療法 (サリドマイド, デキサメサゾン)

x 2 サイクル



無増悪生存率

地固め療法開始からの期間 (月)

地固め療法 (VTD) の有無

	全奏効率	寛解率	再発率 (観察期間中央値 30ヶ月)
地固め療法 有 (VTD療法)	92.5%	52%	21%
地固め療法 無	94%	34%	45%
p値	NS	0.003	0.001

日本人に対するVTD療法

Combination of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as a consolidation therapy after autologous stem cell transplantation for symptomatic multiple myeloma in Japanese patients

Shuichiro Takashima · Toshihiro Miyamoto · Masanori Kadowaki ·
Yoshikiyo Ito · Takatoshi Aoki · Ken Takase · Takahiro Shima · Goichi Yoshimoto ·
Koji Kato · Tsuyoshi Muta · Motoaki Shiratsuchi · Katsuto Takenaka ·
Hiromi Iwasaki · Takanori Teshima · Tomohiko Kamimura · Koichi Akashi

Characteristics	No. of patients	%
Sex, M/F	13/11	
Median age (range)	59.5 (45–72)	
Myeloma type (n)		
IgG	14	58
IgA	7	29
IgD	1	4
Bence Jones protein	2	8
International staging system stage (n)		
I	7	29
II	11	46
III	6	25
Durie and Salmon stage (n)		
IIA/B	7	29
IIIA/B	17	71

Bortezomib

静脈内投与 (IV) 12例

皮下投与 (SC) 12例

Grade 3-4 好中球減少 17% (n=4)
Grade 3-4 血小板減少 13% (n=3)
⇒ 血液毒性による減量例なし

Grade 1-2 末梢神経障害 63%
(IV 83% vs. SC 42%, p=0.004)

≥ Very good partial response (VGPR)

自家移植後 54%

VTD療法後 79%



福岡BMTグループにおけるVTD療法

VTD療法(週2回;3週間ごと)

Bor (Vel)	1.3mg/sqm	d1, 4, 8, 11
Thal	100mg/body	d1-21
Dexa	40mg	d1, 4, 8, 11

VTD療法(週1回;主に地固め;5週間ごと)

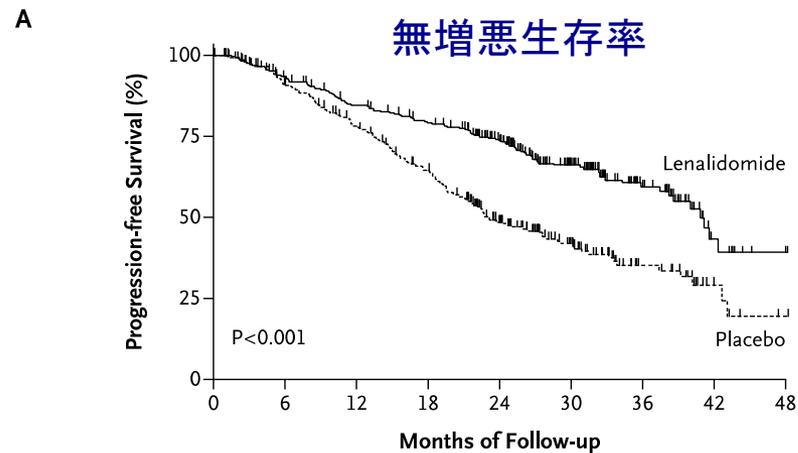
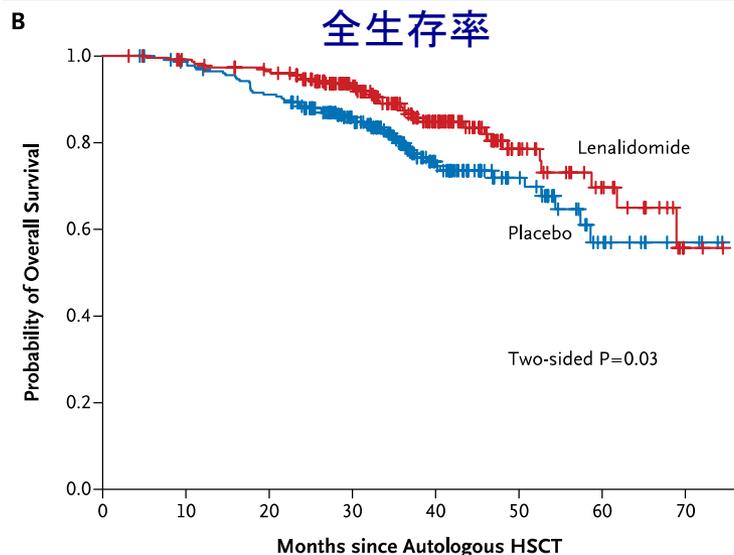
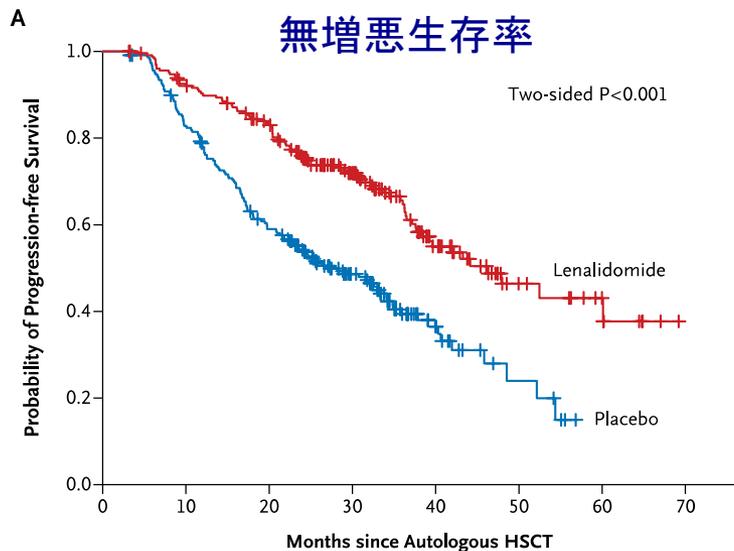
Bor (Vel)	1.3mg/sqm	d1, 8, 15, 22
Thal	100mg/body	d1-35
Dexa	40mg	d1, 4, 8, 11

- VCD療法より奏効率が高い可能性
- CY(シクロホスファミド)が用いられないため造血障害が軽微

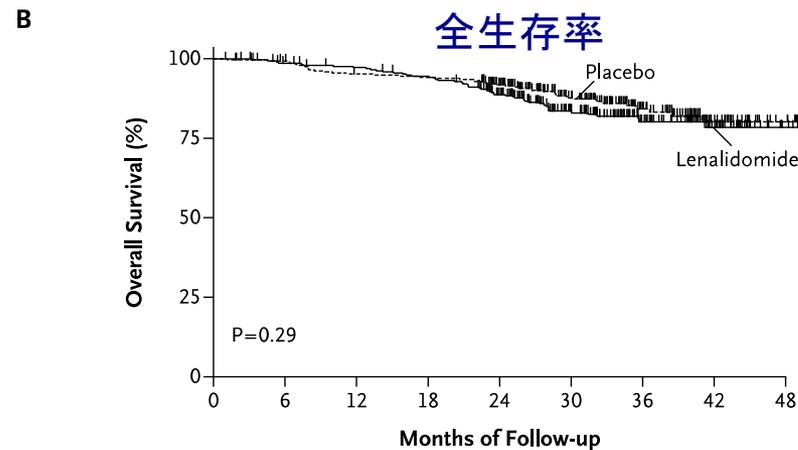
腫瘍量が多く、急速に増悪、腎障害がある場合などに選択.

将来的には、VCD療法に取って代わる可能性.

Lenalidomide維持療法の意義

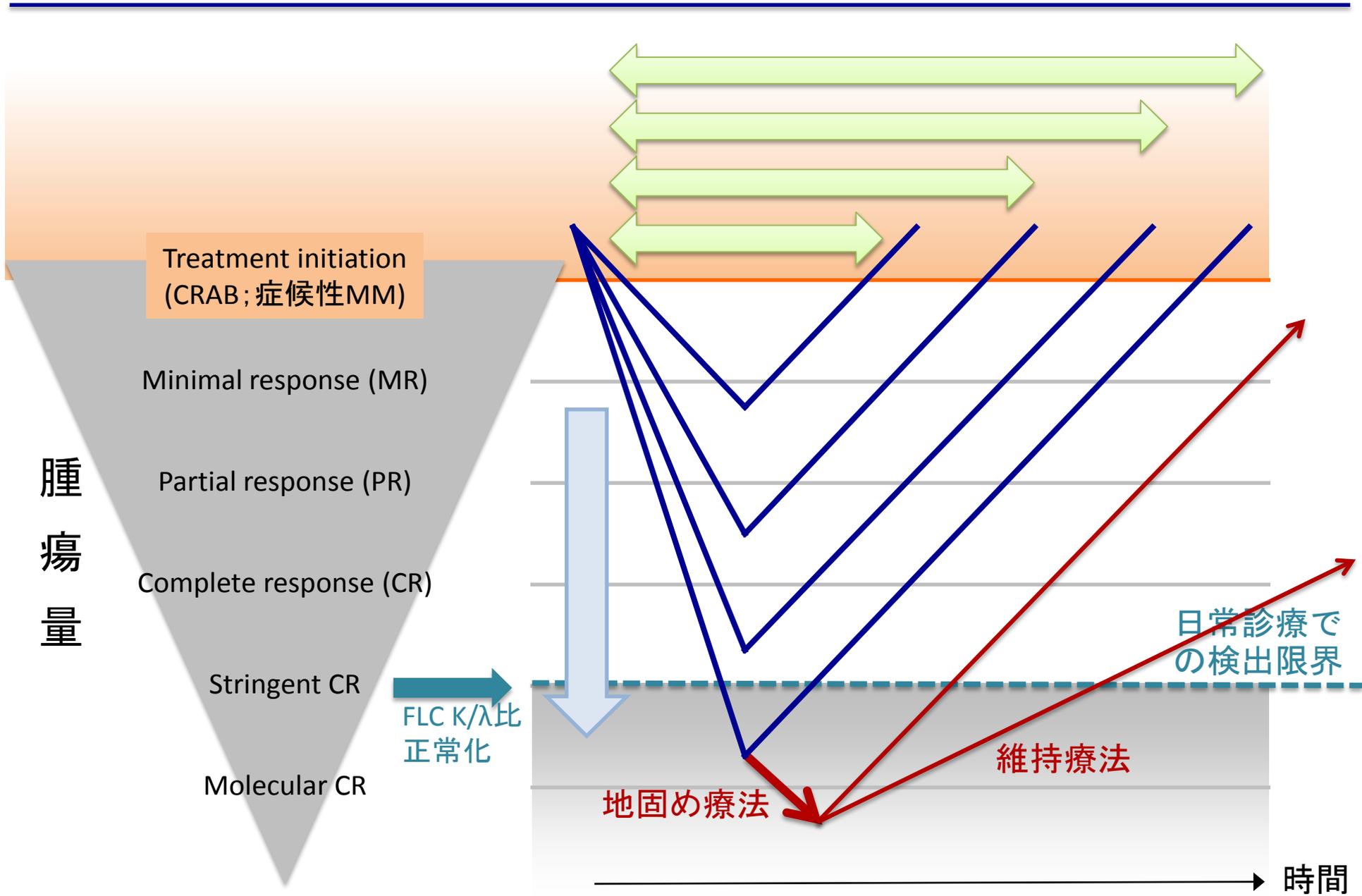


No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Lenalidomide	307	267	236	216	172	103	49	10	1
Placebo	307	255	211	169	102	57	22	6	1



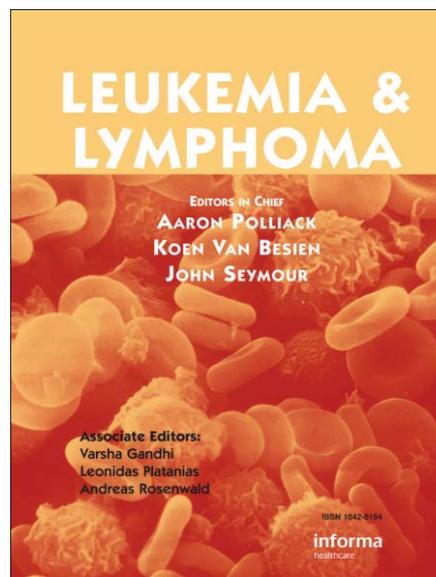
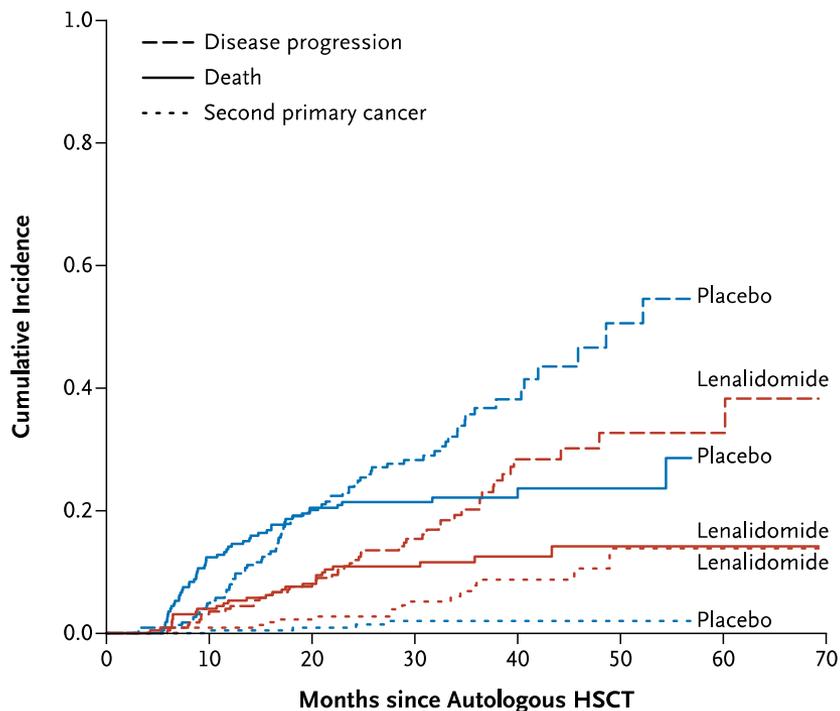
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Lenalidomide	307	298	292	282	240	162	92	38	5
Placebo	307	297	282	279	247	167	87	31	6

深い奏効による非再発生存期間の延長



Lenalidomide維持療法による二次発癌

累積発癌率



The Risk of Secondary Primary Malignancies (SPM) after Therapy for Multiple Myeloma

Lenalidomide ± ステロイドが、独立して二次発癌の増加に関連することを示すデータは存在しない。

ただし、メルファラン(経口長期投与は二次発癌増加に関連)との併用は、二次発癌を増加させる可能性がある。

JSCT MM14(初発 若年者)

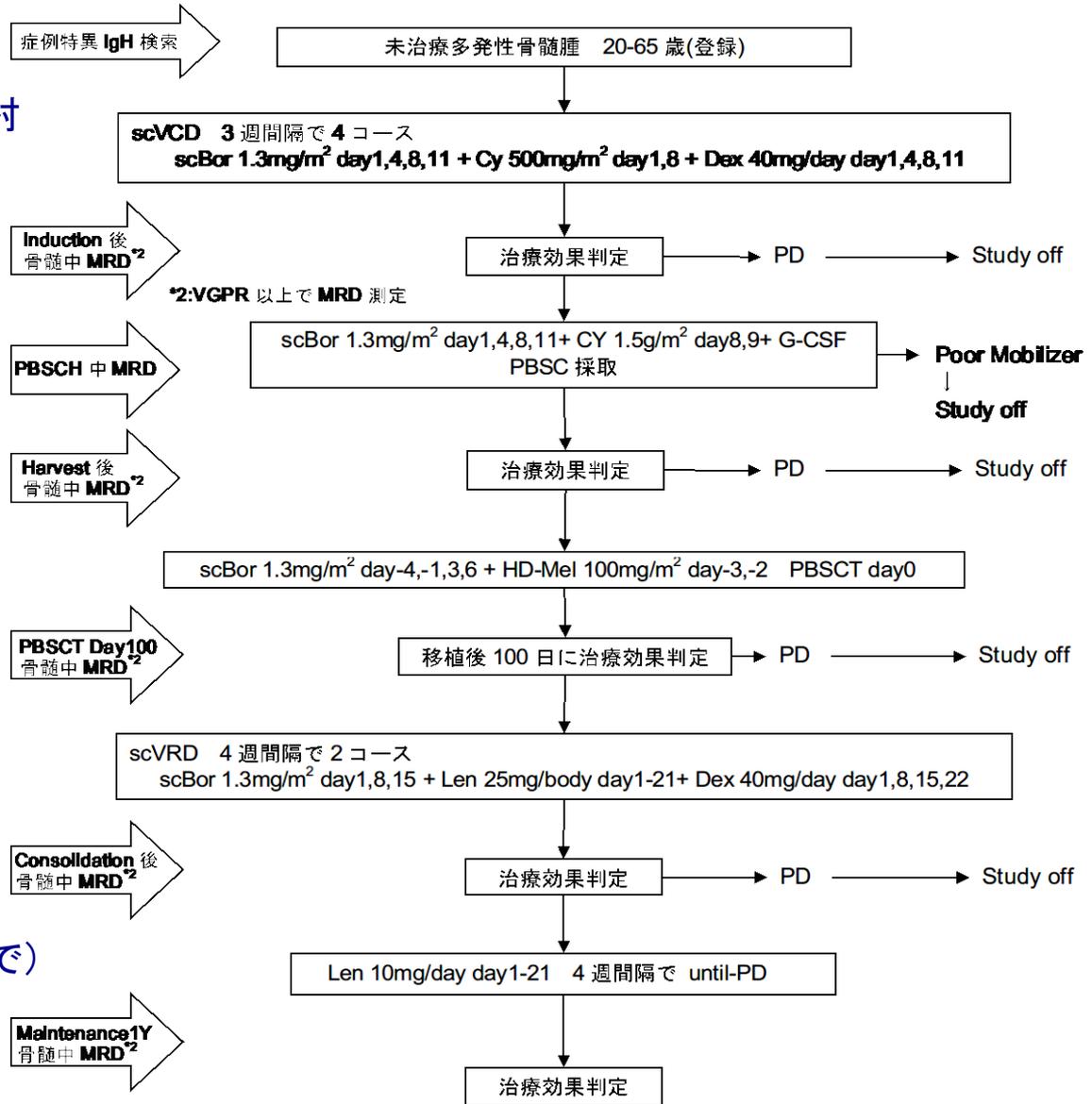
Bortezomibは皮下注射
4コースとも週2回

Bor + CY + G-CSFで
造血幹細胞採取

Bor + MELで
移植前処置

地固め療法
VRD療法

Len維持療法(増悪まで)



多発性骨髄腫 Multiple Myeloma (MM)

Version 1.2

高齢者 初発骨髄腫の治療

多発性骨髄腫患者に対する治療(原三信)

初発

65歳以下

導入療法

VCD療法

VTD療法

3剤併用

幹細胞採取

HD-CY + Bor

自家移植

移植前治療

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

維持療法

Lenalidomide

66歳以上

全例登録

66~75歳 自家移植適応

FBMTG-EMM13A

それ以外(年齢上限なし)
付随研究

FBMTG-EMM13B

導入療法

週2回VCD療法 x2

週1回VCD療法 x2

自家移植

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

VCD療法

BD療法

VMMP療法

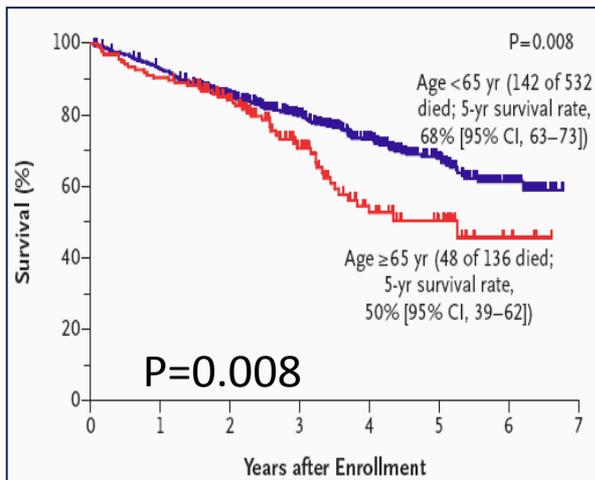
HDD⇒Rd療法

QoL評価

高齢者 (>65歳) に対する 自家移植

全生存率

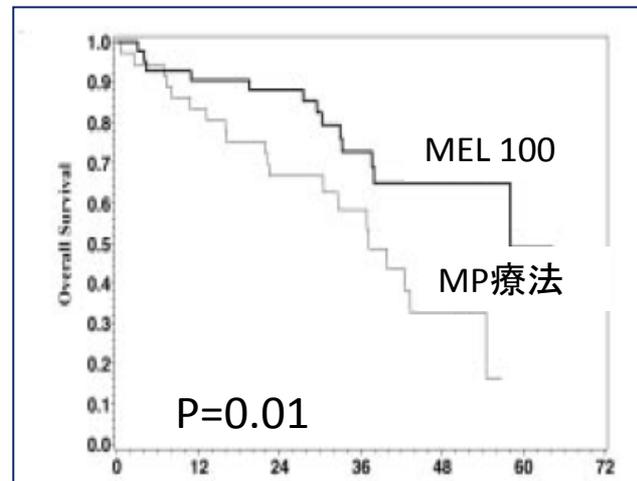
Age <65 vs. ≥65



Tandem MEL200

*Barlogie B. N Engl J Med
2006:1021–30.*

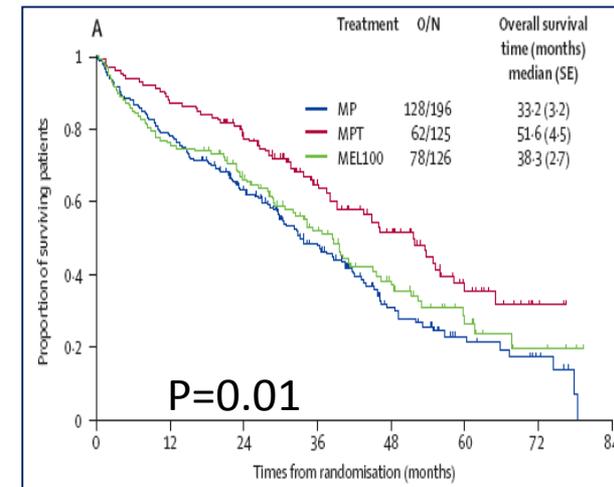
Age 65-70



Tandem MEL100

*Palumbo A. Blood
2004:3052–7.*

Age 65-75



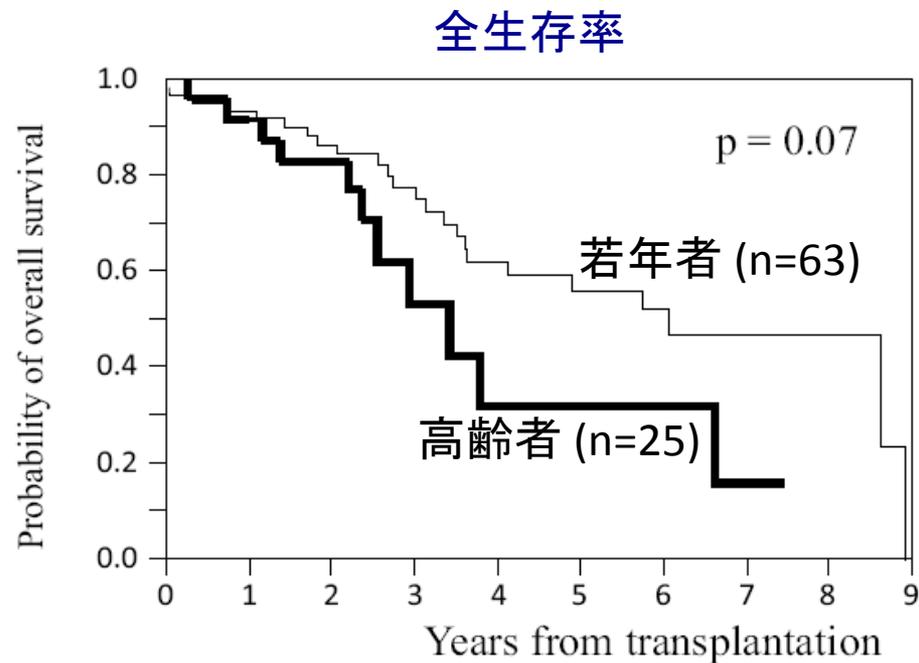
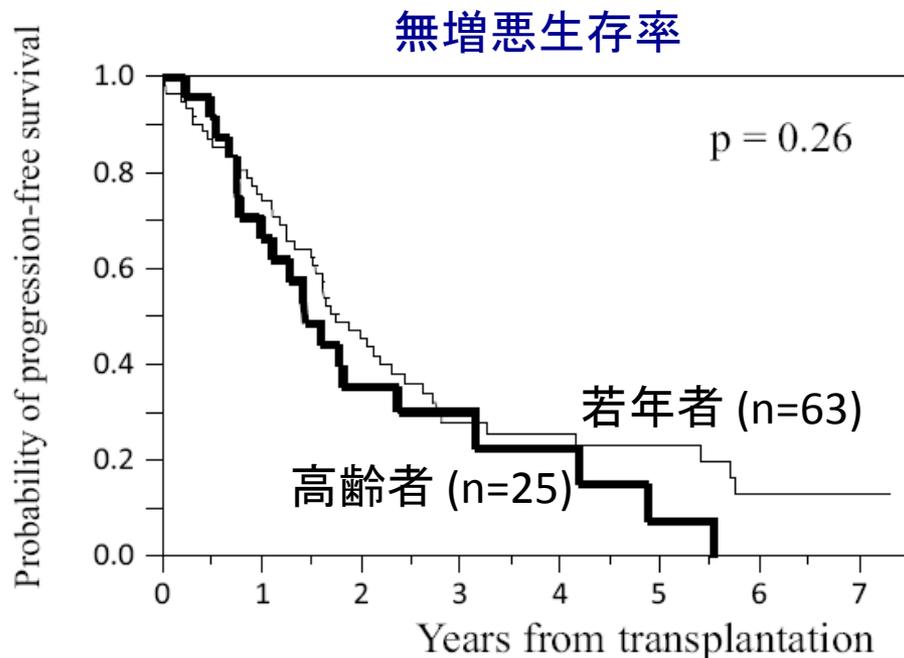
Tandem MEL100

*Facon T. Lancet
2007:1209–18.*

FBMTGにおける 高齢者 (≥65歳) に対する自家移植

	高齢者 (n=25)	若年者 (n=63)	p value
Age, median	67 (65-76)	60 (51-64)	0.8
D&S I/II/III, %	0/16/84	2/24/74	0.38
ISS I/II/III, %	32/36/12	21/41/22	0.5
PS <2, %	8	16	0.3
Conditioning, %			
Mel 180-200 mg/sqm, %	60	90	0.0003
Mel100-120mg/sqm, %	40	10	
Tandem auto-SCT, %	32	56	0.046
Best Response			
CR	12	24	0.06
VGPR	48	59	

FBMTGにおける 高齢者 (>65歳) に対する自家移植



A log-rank comparison of progression-free survival and overall survival in elderly patients (bold line) vs. younger matched controls (thin line) following autologous stem cell transplantation.

FBMTGにおける 高齢者 (>65歳) に対する自家移植

高齢者におけるMEL量による 有害事象の比較	MEL 120以下 (n = 10)	MEL 180以上 (n = 15)	p value
Age, median (range)	71 (67-76)	67 (65-70)	0.0009
Incidence of grade 2-4 toxicities			
Grade 2-4の全ての有害事象	6 (60%)	14 (93%)	0.04
発熱性好中球減少症 n (%)	4 (40%)	15 (100%)	0.0006
Cardiac, n (%)	0 (0%)	4 (27%)	0.07
Renal, n (%)	1 (10%)	1 (7%)	0.7
Electrolite, n (%)	1 (10%)	3 (20%)	0.5
下痢 n (%)	6 (60%)	14 (93%)	0.04
Anorexia, n (%)	6 (60%)	11 (73%)	0.4
Results			
Achieving CR or VGPR	4 (40%)	10 (67%)	0.19

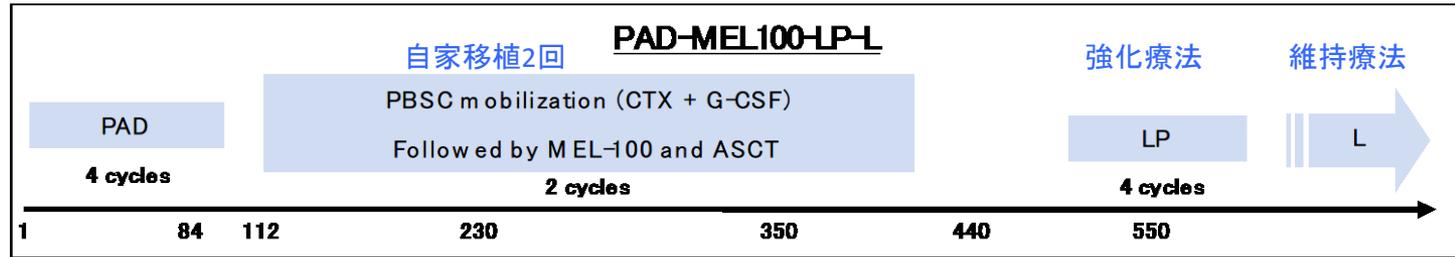
FBMTG-EMM13Aでは
65~75歳ではMEL 140mg/sqmで自家移植

多発性骨髄腫 (MM)

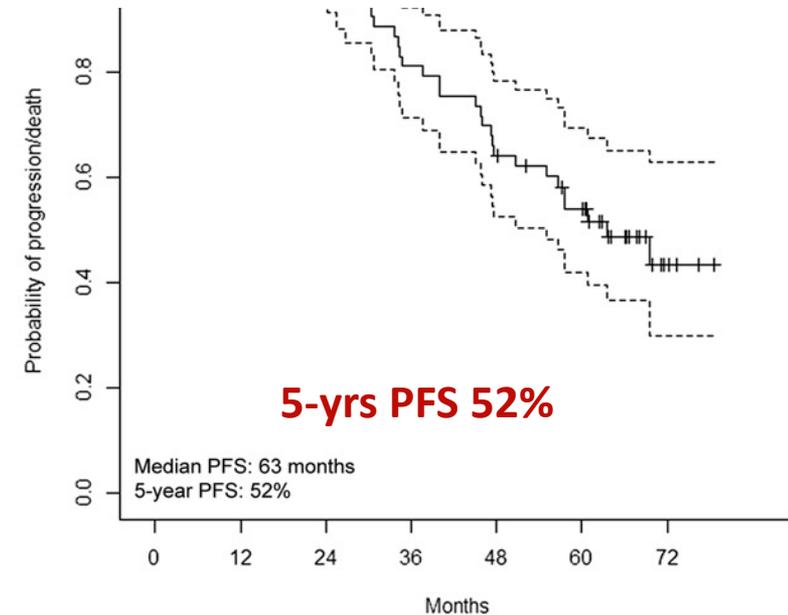
65~75歳 移植成績

65~75歳 初発MM
102例 (CR 54例; 53%)

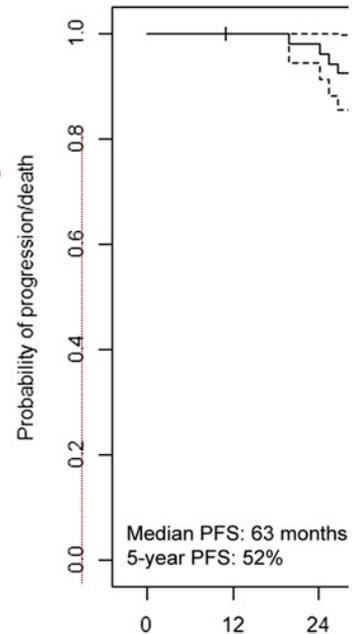
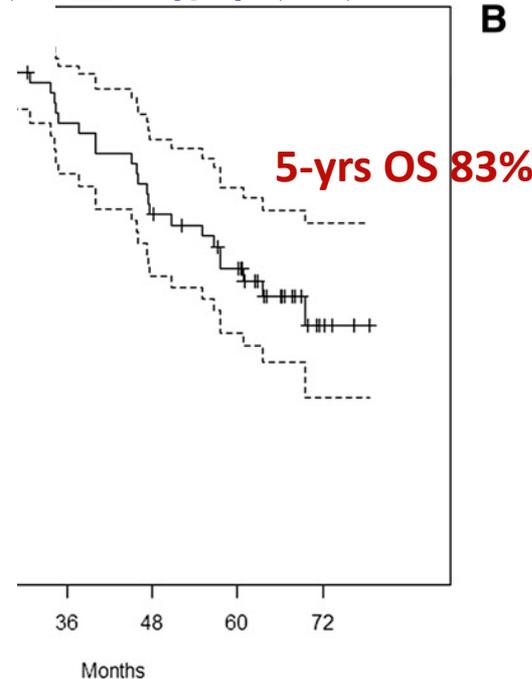
観察期間中央値
⇒ 66ヶ月



CR達成例の無増悪生存率 (PFS) と全生存率 (OS)



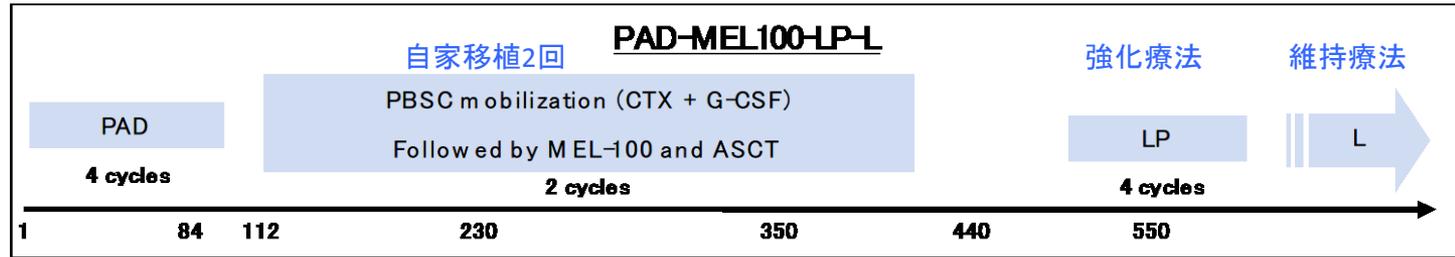
Number at risk: 54, 53, 52, 43, 34, 26, 4



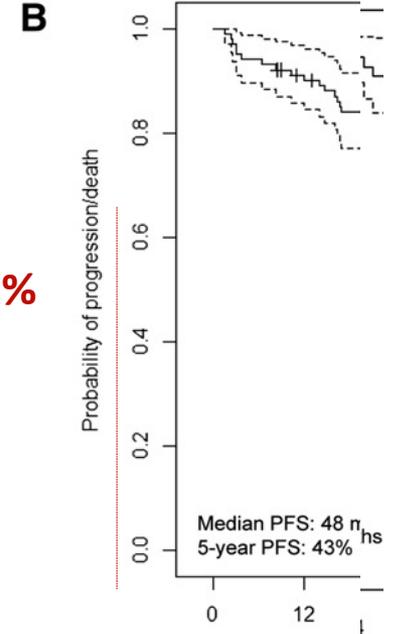
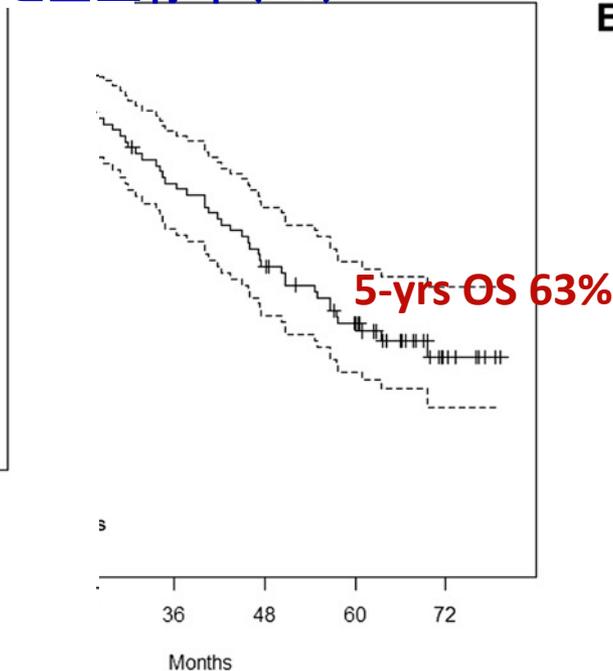
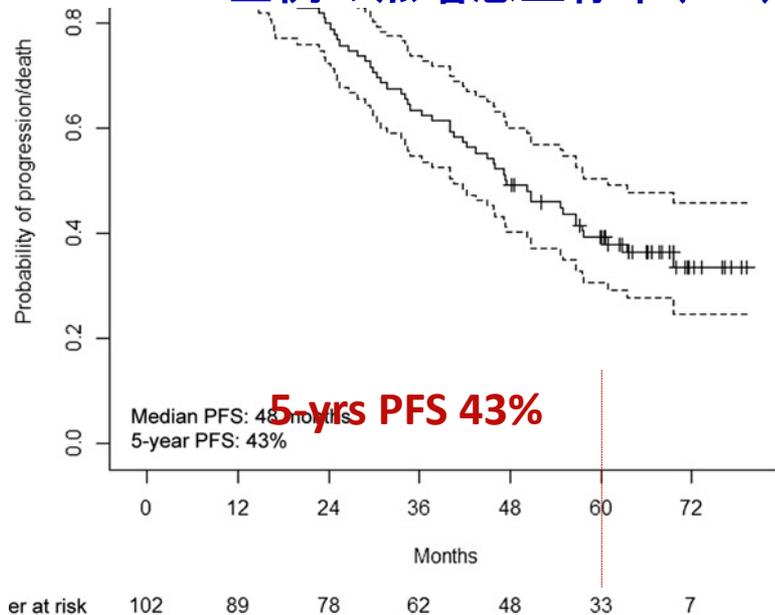
多発性骨髄腫 (MM) 65~75歳 移植成績

65~75歳 初発MM
102例 (CR 54例; 53%)

観察期間中央値
⇒ 66ヶ月



全例の無増悪生存率 (PFS) と全生存率 (OS)



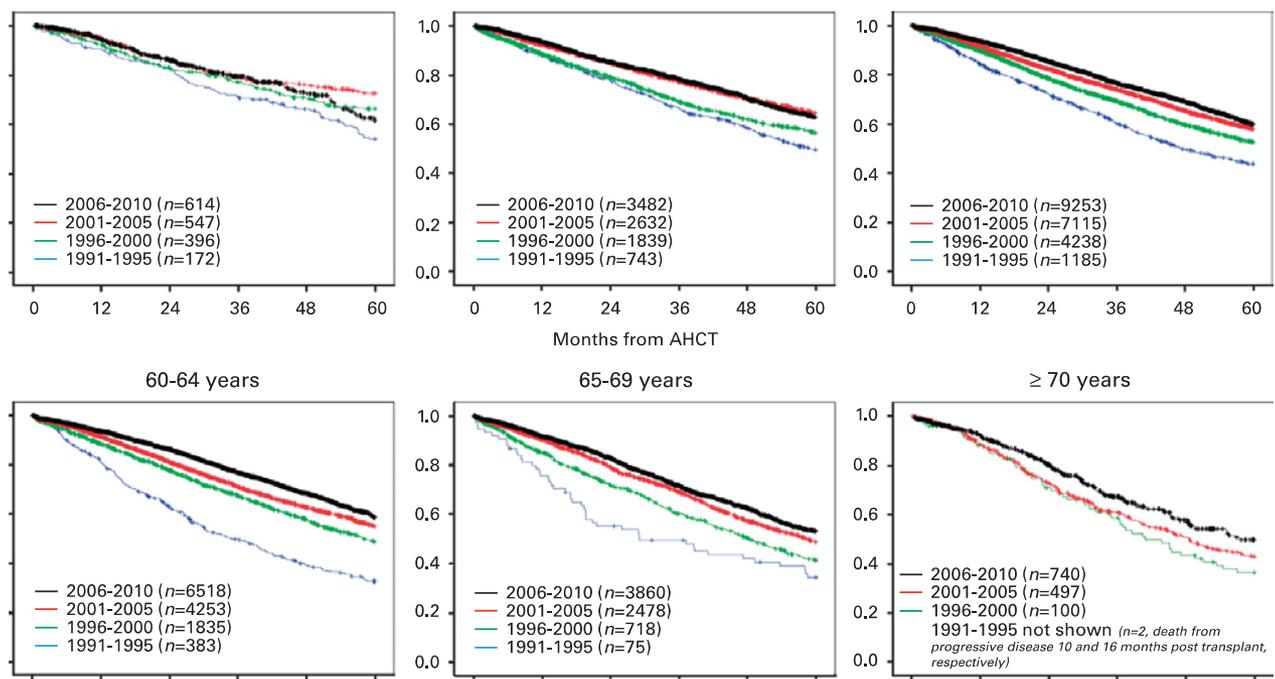
多発性骨髄腫 (MM)

65~75歳 移植成績

	All patients (n = 102)	Patients age < 70 (n = 76)	Patients age ≥ 70 (n = 26)
Discontinuation for AEs or death related to AEs	30 (29%)	20 (26%)	10 (38%)
AEs	22 (22%)	17 (22%)	5 (19%)
Death related to AEs	8 (8%)	3 (5%)*	5 (19%)*

70歳以上では70歳未満より合併症死亡率が高く(5/26 vs. 3/76, p=0.024), 注意を要する。

Palumbo A. J Clin Oncol 2010:800-7
Gay F. Blood 2013:1376-83



年代ごとの自家移植後のOSの変化 (EBMT)

近年高齢者の自家移植を施行された例数が増加, 安全性も向上することで, 自家移植後のOSも改善している。

Auner HW. BBMT 2015:209-15

多発性骨髄腫患者に対する治療(福岡BMTグループ)

初発

65歳以下

導入療法

VCD療法

VTD療法

3剤併用

幹細胞採取

HD-CY + Bor

自家移植

移植前治療

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

維持療法

Lenalidomide

66歳以上

全例登録

66~75歳 自家移植適応

FBMTG-EMM13A

それ以外(年齢上限なし)

付随研究

FBMTG-EMM13B

導入療法

週2回VCD療法 x2

週1回VCD療法 x2

自家移植

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

VCD療法

BD療法

VMMP療法

HDD⇒Rd療法

QoL評価

多発性骨髄腫患者に対する治療(福岡BMTグループ)

初発

65歳以下

導入療法

VCD療法

VTD療法

} 3剤併用

幹細胞採取

HD-CY + Bor

自家移植

移植前治療

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

維持療法

Lenalidomide

66歳以上

全例登録

66~75歳 自家移植適応

FBMTG-EMM13A

それ以外(年齢上限なし)

付随研究

FBMTG-EMM13B

導入療法

週2回VCD療法 x2

週1回VCD療法 x2

自家移植

Bor併用MEL大量療法

強化療法

VTD療法

VCD療法

BD療法

VMMP療法

HDD⇨Rd療法

QoL評価

治療の強化

多発性骨髄腫 Multiple Myeloma (MM)

Version 1.2

再発難治 骨髄腫の治療

再発時の治療選択

初期治療(primary induction Tx)による再治療の適応

- 初期治療で用いなかった新規薬剤を用いた治療が原則
(初回再発では新規薬剤間で変更した方が良い)

- 初期治療で用いた新規薬剤による再治療を許容する条件
 - 再発までの期間 > 6ヶ月 (NCCN 2016 version 1)
 - その患者の再発までの期間 > その治療のPFS中央値 (IMWG)

- 2回目以降の再発では、初期cloneが主体の場合があるため
初期治療が有効な場合がある

新規治療薬の承認状況

Dual refractory MMの予後不良性

Leukemia (2012) 26, 149–157
© 2012 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0887-6924/12
www.nature.com/leu



ORIGINAL ARTICLE

Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study

SK Kumar¹, JH Lee², JJ Lahuerta³, G Morgan⁴, PG Richardson⁵, J Crowley⁶, J Haessler⁶, J Feather⁵, A Hoering⁶, P Moreau⁷, X LeLeu⁸, C Hulin⁹, SK Klein¹⁰, P Sonneveld¹⁰, D Siegel¹¹, J Bladé¹², H Goldschmidt¹³, S Jagannath¹⁴, JS Miguel¹⁵, R Orłowski¹⁶, A Palumbo¹⁷, O Sezer¹⁸, SV Rajkumar¹ and BGM Durie¹⁹ on behalf of the International Myeloma Working Group²⁰

Median OS 9 months

Median EFS 5 monts

Dual refractory MMに
対する治療が求められている

Dual refractoryへの選択肢

新規治療薬の承認状況2015年9月現在

初発で承認
(1st line)

ボルテゾミブ

再発・難治で承認
(2nd line)

ボルテゾミブ

サリドマイド

レナリドマイド

再発・難治で承認
(3rd line)

ポマリドミマイド

パノビノスタット

(商品名 ファーリダック)

VRD療法

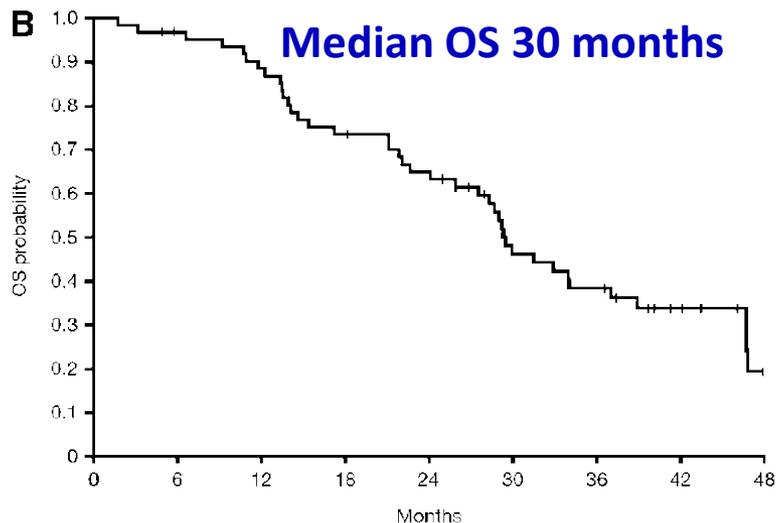
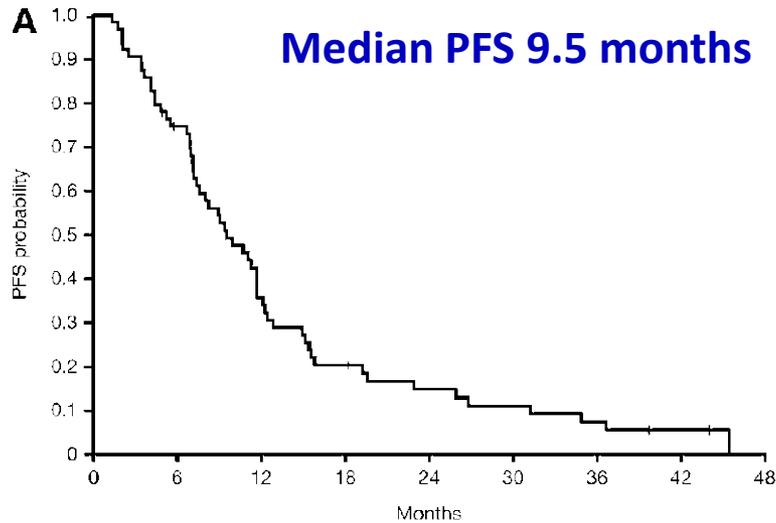
VRd療法 (Phase I ⇒ Phase II臨床試験)

VRd療法 (4週ごと)

Bor (Vel)	1.3mg/sqm	d1, 8, 15
Len	15mg/body	d1-21
Dexa	20mg	d1, 8, 15

多発性骨髄腫の再発・進行

VRd療法 (Dana-Farber Cancer Institute, Boston)



Characteristic	N 5 64
Median age, years (range)	65 (32-83)
Male, n (%)	42 (66)
Patients receiving therapy at least once before study entry, n (%)	
Bortezomib	34 (53)
Thalidomide	48 (75)
Lenalidomide	4 (6)
Dexamethasone	58 (91)
ASCT	23 (36)

Table 2. Best response to lenalidomide-bortezomib-dexamethasone

Response	N = 64		
	n	%	90% CI
CR	7	11	5-20
nCR	9	14	8-23
VGPR	2	3	1-10
PR	23	36	26-47
MR	10	16	9-25
SD	10	16	9-25
PD	1	2	0.1-7
Not evaluable*	2	3	1-10
CR+nCR	16	25	16-36
CR+nCR+VGPR	18	28	19-39
At least PR	41	64	53-74
At least MR	51	80	70-88

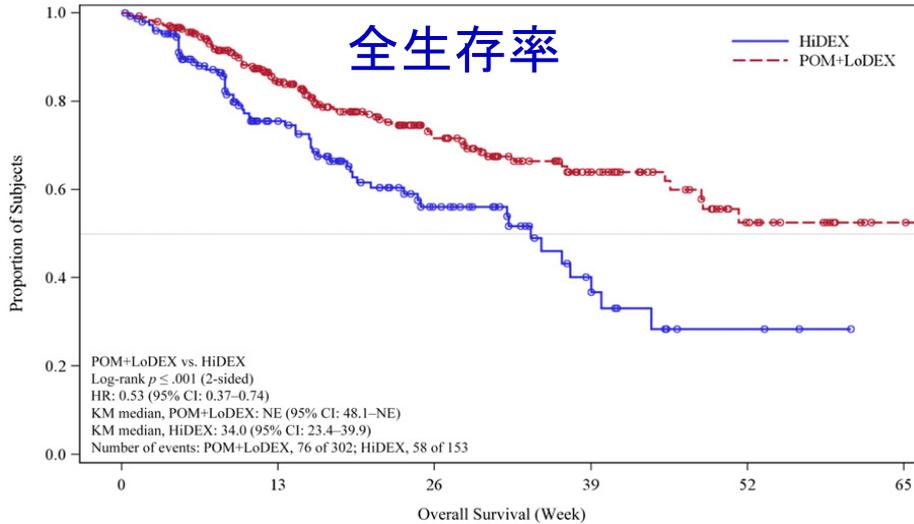
*Two patients were not evaluable for response; 1 received <1 cycle and 1 had nonmeasurable disease.

Immunomodulatory drugs (IMiDs)の作用比較

	Thalidomide サリドマイド (®サレド)	Lenalidomide レナリドミド (®レブラミド)	Pomalidomide ポマリドミド (®ポマリスト)
■免疫賦活化作用			
effector T細胞への共刺激作用	1	10000	10000
制御性T細胞抑制作用	—	1	1
Th1サイトカイン産生	1	1000	10000
NK細胞・NKT細胞の活性化	1	1000	10000
■ADCC活性の増強			
	—	1000	1000
■腫瘍微小環境への感傷			
血管新生抑制作用	1000	100	100
抗炎症作用	1	1000	10000
接着分子の発現抑制		?	
骨破壊制御作用		?	
■抗増殖抑制作用			
	1	100	100

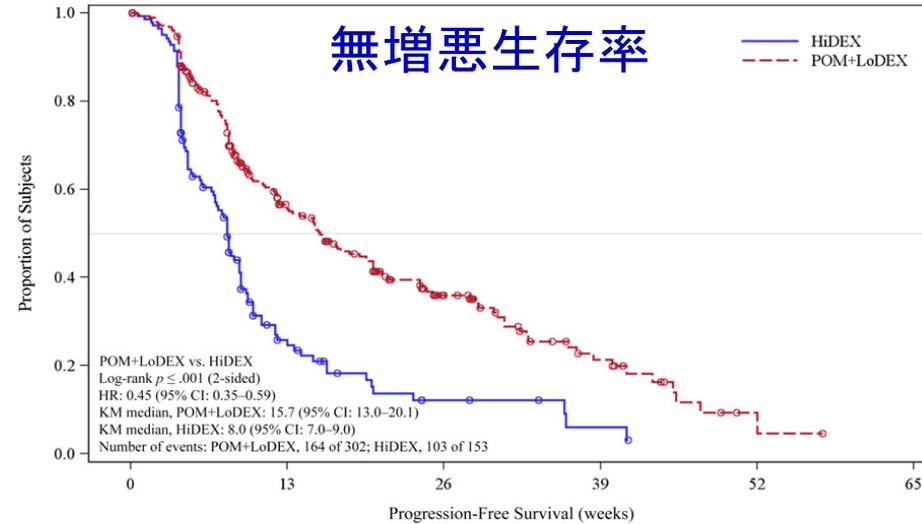
Pomalidomide (ポマリドマイド) [®]ポマリスト

再発難治多発性骨髄腫に対するPomalidomide治療 (vs. Dexa大量)



Number of subjects at risk:

1	153	78	35	12	3	0
2	302	184	97	45	16	2



Number of subjects at risk:

1	153	22	6	2	0
2	302	109	44	15	2

- Pomalidomide 4mg, d1-21, every 28 days
- Dexaとの併用 (≤ 75 ; 40mg, >75 ; 20mg, d1, 8, 15, 22)
- 末梢神経障害はLenalidomideより少ない可能性
- 腎障害でも論理的には減量不要
- 透析患者を含む高度腎障害患者で, 4mg vs. 2mgのRCT進行中

Panobinostat (HDAC阻害剤)

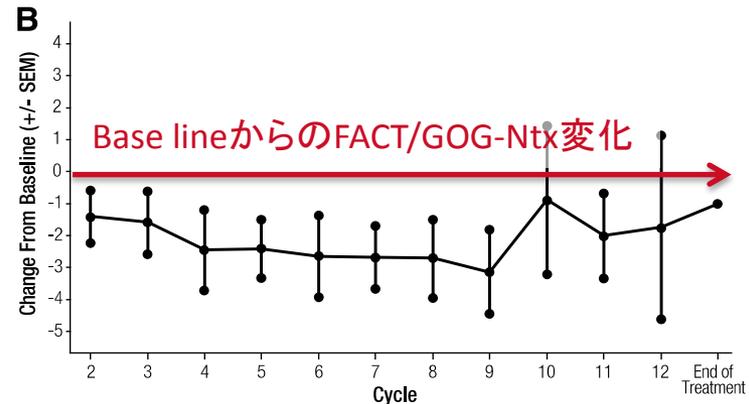
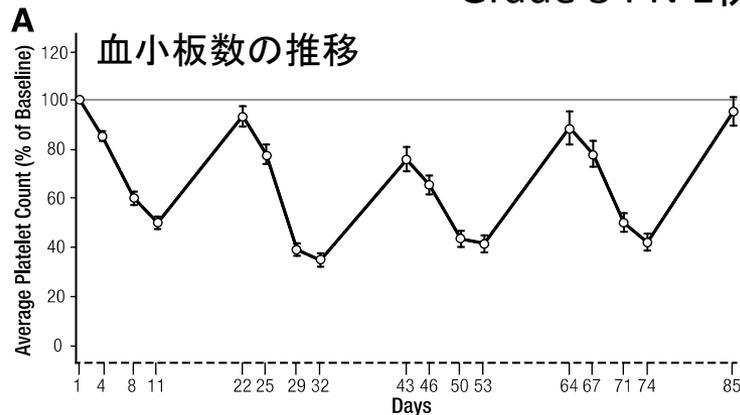
®ファーマーリダック

再発難治骨髄腫に対するBD + Panobinostat (Phase II), n=55

Grade 3-4 AEs

血小板減少(63.6%), 倦怠 (20.0%), 下痢 (20.0%).

Grade 3 PN 1例



Richardson PG. Blood 2013; 2331-7

BortezomibにPanobinostat or Placeboを割り付けるRCT

Group Panobinostat (-) vs. Panobinostat (+)

PFS(無増悪生存期間) 7.6ヶ月 vs. 6.8ヶ月

ただし, 全生存期間は両群間で有意差なし

Bortezomibの治療効果を増強する可能性が示唆される

Haematologica. 2012;93(s1):113. [abstract no. 0281]

多発性骨髄腫 Multiple Myeloma (MM)

Version 1.2

再発難治に対する同種移植
自家移植後再発に対する自家移植
透析患者への自家移植

透析を要する骨髄腫患者への自家移植

骨髄腫患者の腎障害

約50% Cr 1.3mg/dL以上
約20% Cr 2-2.5mg/dL以上
約10% 透析を要する

Wirk B. BMT2011: 771-83

自家移植による腎障害の改善

骨髄腫による腎障害で透析を要する患者54人中, 13人(24%)が自家移植後透析から離脱.

Lee CK. BMT 2004: 823-8

VOLUME 28 · NUMBER 33 · NOVEMBER 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

国際骨髄腫ワーキンググループ

Renal Impairment in Patients With Multiple Myeloma: A
Consensus Statement on Behalf of the International
Myeloma Working Group

Meletios A. Dimopoulos, Evangelos Terpos, Asher Chanan-Khan, Nelson Leung, Heinz Ludwig, Sundar Jagannath, Ruben Niesvizky, Sergio Giralt, Jean-Paul Feraud, Joan Bladé, Raymond L. Comenzo, Orhan Sezer, Antonio Palumbo, Jean-Luc Harousseau, Paul G. Richardson, Bart Barlogie, Kenneth C. Anderson, Pieter Sonneveld, Patrizia Tosi, Michele Cavo, S. Vincent Rajkumar, Brian G.M. Durie, and Jésus San Miguel

CCr 60mL/分 以下 または 透析を要する患者では
MEL 140mg/sqmに減量しての自家移植を推奨
(通常はMEL 200mg/sqmが標準投与量)

透析を要する骨髄腫患者への自家移植

症例 62歳 女性 B₁, stage IIIB

2011年3月診断

BD療法(主に2週間に1回) FLCλ 119

2012年7月

左臀部痛(骨病変)Rd療法 FLCλ 5060

(皮疹で継続不能)→TD療法

2012年11月 維持透析(HD)開始

2013年5月

下肢不全麻痺: Th8骨病変による椎骨圧迫

→放射線治療開始

FLCλ 1800

→VCD療法導入

FLCλ 1800

VCD療法 3サイクル後

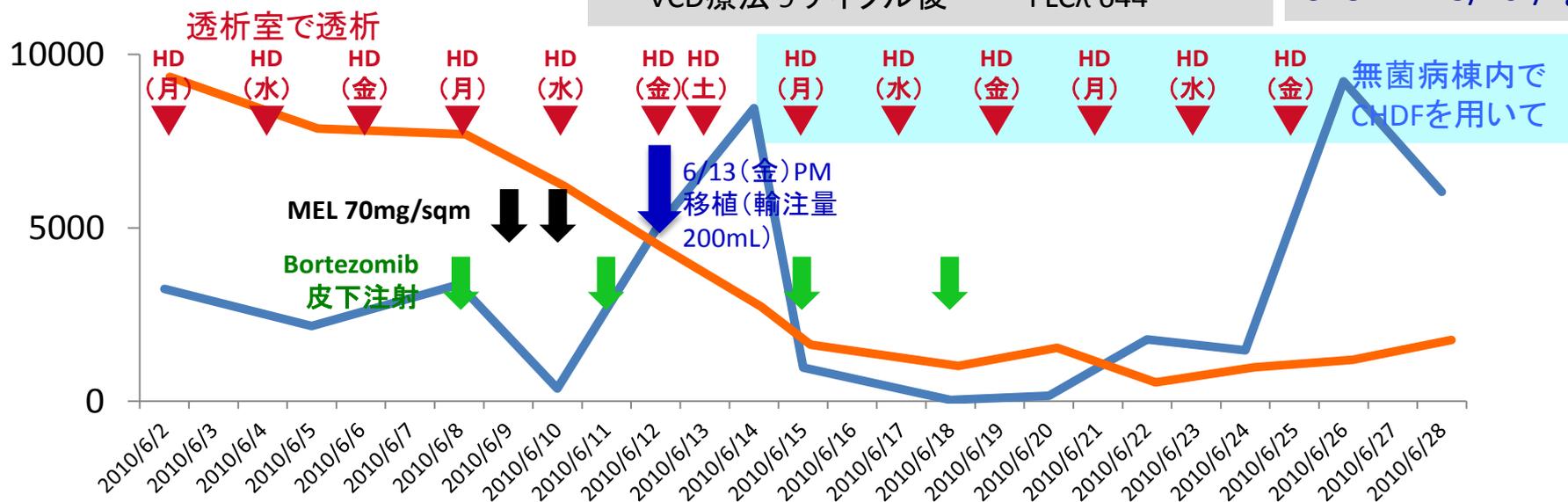
FLCλ 79.8

VCD療法 9サイクル後

FLCλ 644

最大奏効PR
治療歴長い

Bor+G-CSFで
幹細胞採取
CD34: 2.43/10⁶/kg



移植後

CR到達

(FLCλ 0.3mg/dL)

透析中の骨髄腫患者 33例

年齢 56(39-65)歳

導入療法 VAD(15, HD-Dexa(10), Bor-based(4), 他(4)

MEL投与量 200(20), 160(1), 140(12)

生存期間中央値 5.6年

自家移植後再発に対する同種移植の意義

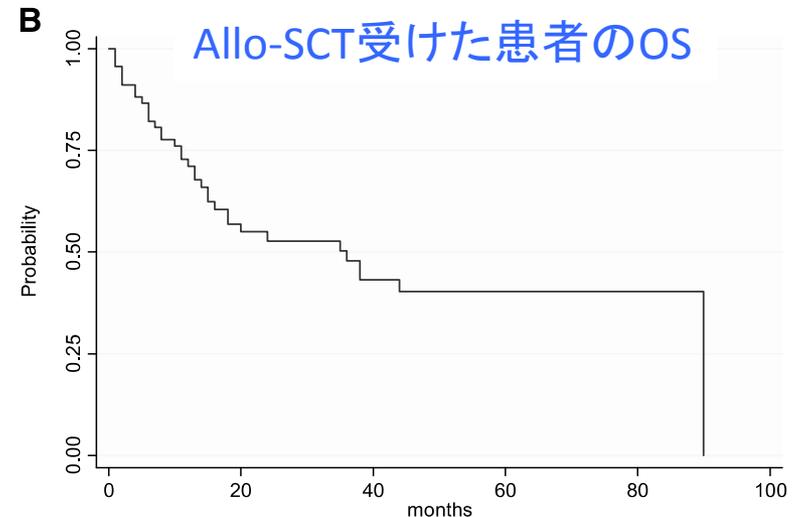
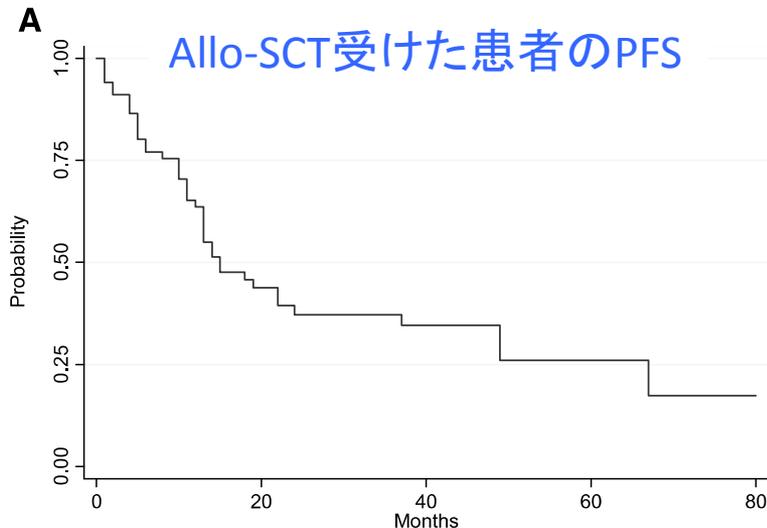
169例の自家移植後再発(2002-2008)
新規薬剤で救援化学療法後
同胞 or 非血縁ドナーいれば同種移植

75例ドナーあり
(DONOR GROUP)

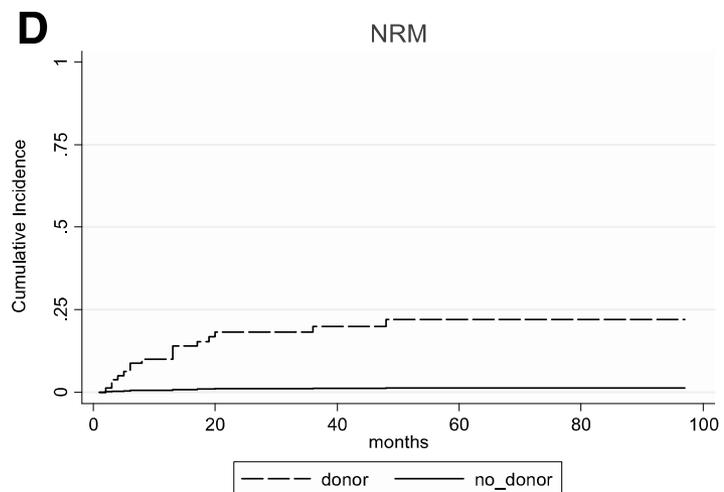
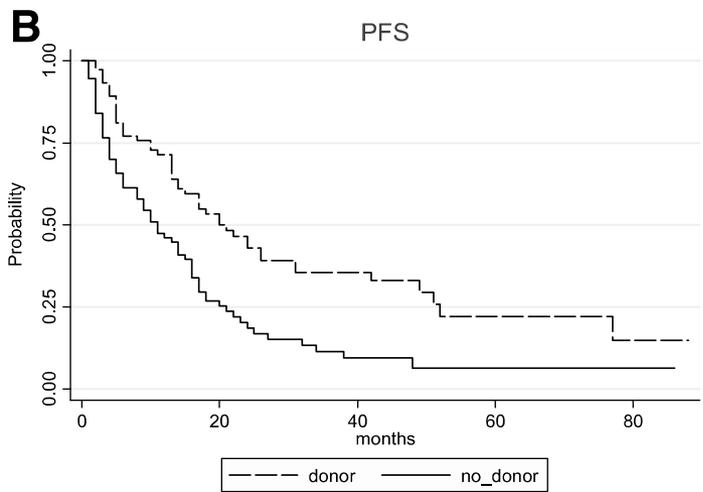
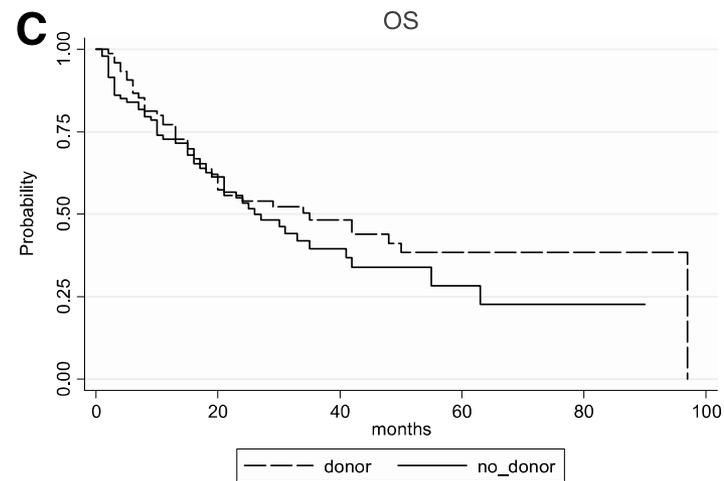
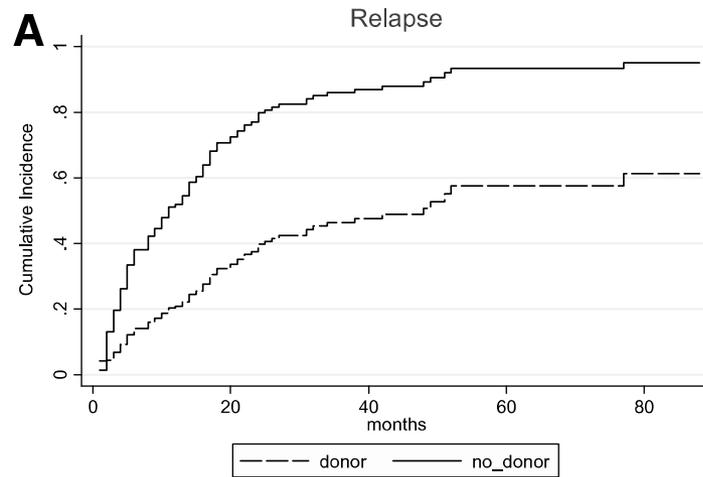
94例ドナーなし
(NO-DONOR GROUP)

66例 同種移植
24例 同胞, 44例 非血縁

94例 新規薬剤による
治療を継続



自家移植後再発に対する同種移植の意義



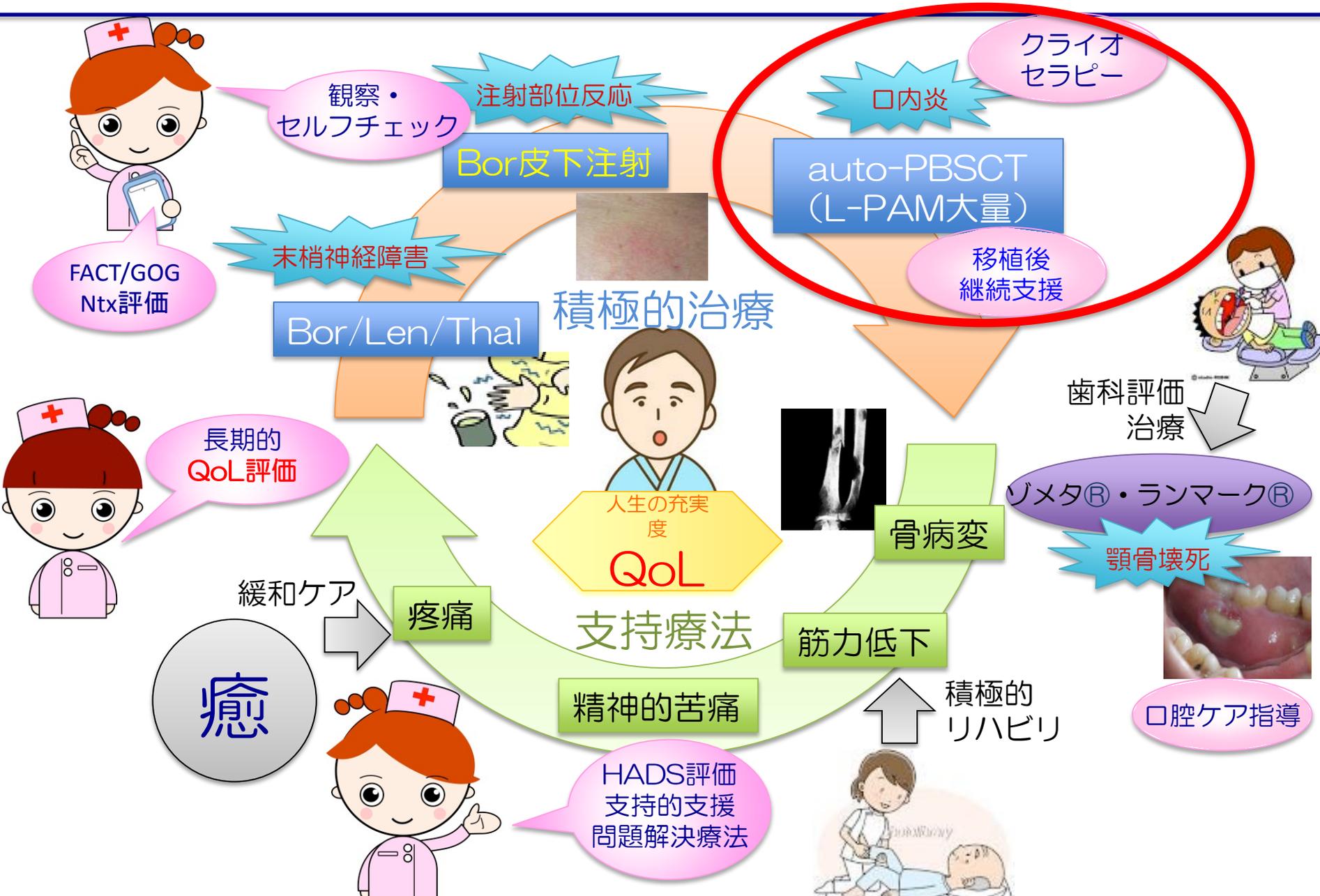
Comparisons between donor and no-donor groups.
(A) Incidence of relapse ($P < 0.0001$). (B) PFS ($P < 0.0001$). (C) OS ($P = 0.329$). (D) NRM ($P = 0.0004$).

多発性骨髄腫 Multiple Myeloma (MM)

Version 1.2

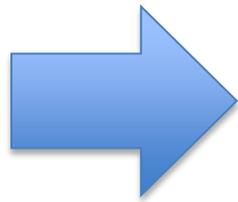
支持療法

多発性骨髄腫患者に対する包括的支援コンセプト



MEL大量療法に対する短時間クライオセラピー

tandem PBSCT(予定的2回移植)
を施行した症例で
クロスオーバー比較したところ、
口内炎発症を抑制した。



PBSCTを受ける患者に実施している！

全3症例平均：粘膜障害と疼痛の推移



MEL大量療法に対するクライオセラピー エビデンスレビュー

報告者 (年)	患者数		試験デザイン	疾患	移植 種類	MEL投 与量 (mg/m ²)	冷罨時間			合計	結果
	冷罨法 (+)	冷罨法 (-)					MEL 開始前	MEL 投与中	MEL 終了後		
Lilleby et al. (2006)	21	19	前方向 無作為比較	多発性 骨髄腫	自家	200	30分	30分	6時間	7時間	≥ grade 3*口内炎 14% vs. 74%, p=0.0005
Mori et al. (2006)	18	7	後方比較	造血器 腫瘍	同種	140	15分	15分	1時間30 分	2時間	grade 2/3*口内炎 11.1% vs. 85.7%, p=0.001
Mori et al. (2006)	17	-	後方比較	造血器 腫瘍	同種	140	15分	15分	30分	1時間	grade 2/3*口内炎 11.8% (2 時間冷罨法と同等, p=0.677)
Vokurka et al. (2012)	52	90	後方比較	造血器 腫瘍	同種	140	5分	15分	15分	35分	grade 3/4**口内炎 78% vs. 25%, p=0.0094

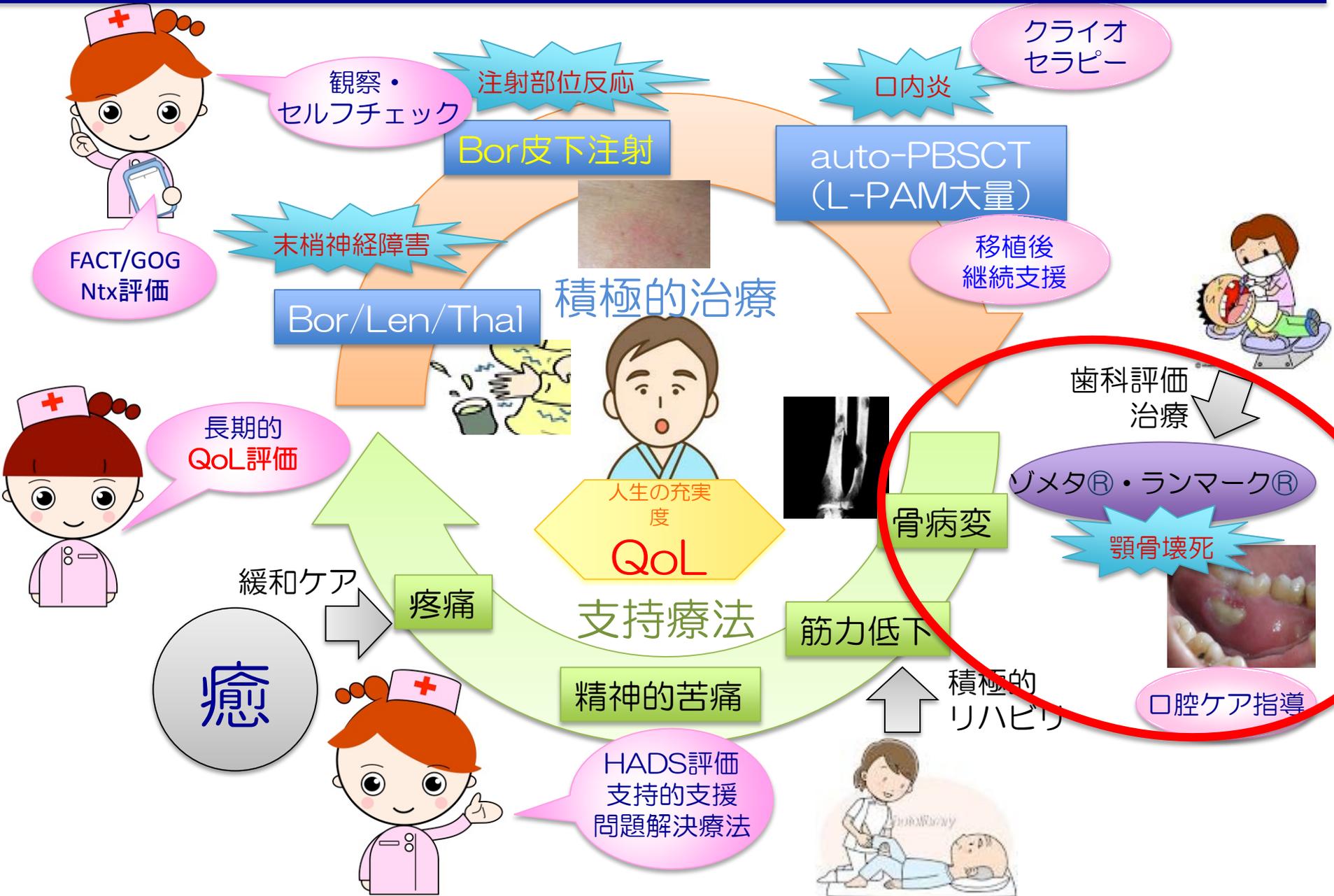
*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

** World Health Organization Grade

MEL, melphalan

原三信病院では60分間を採用！
15分(投与前) + 30分(投与中) + 15分(終了後)

多発性骨髄腫患者に対する包括的支援コンセプト



ゾレドロン酸(®ゾメタ)は骨予後を改善

—— クロドロネート(®ダイドロネル)
—— ゾレドロン酸(®ゾメタ)

骨
関
連
事
象
の
発
症
率

35%

P= 0.0004 有意差あり

27%

全
生
存
率

P= 0.04 有意差あり

観察期間(月)

観察期間(年)

Morgan GJ. Lancet Oncol 2011

Morgan GJ. Lancet 2010

ビスホスホネートに関するガイドライン

表 1. 多発性骨髄腫におけるビスホスホネート剤使用ガイドラインの概要

因子	NCCN ¹⁴	ESMO ¹⁷	ASCO ¹⁵	Mayo ¹⁶	Mayo への IMWG の回答 ¹⁸	EMN ¹⁹
患者	活動性または他の全病期の骨髄腫	従来の用量の化学療法を受けている stage III または再発性疾患の患者	単純 X 線検査または画像診断による溶骨性病変 (融解性骨破壊、骨減少症による脊椎圧迫骨折)	単純 X 線検査により溶骨性病変を認める全患者	X 線検査および他の画像診断 (MRI、CT、PET/CT)	単純 X 線検査により溶骨性病変を認める全患者
骨病変に対する治療法			骨減少症を認めない患者	BMD 検査により骨減少症または骨粗鬆症を認める患者	TMD 検査により骨減少症または骨粗鬆症を認める患者	化学療法を受けている患者
投与経路	IV	経口または IV	経口または IV	IV	経口または IV	経口または IV
PAM IV 時間	N/A	N/A	2 時間以上	2 時間以上	N/A	2~4 時間
投与期間/頻度	N/A	長期	月 1 回、2 年間	月 1 回、2 年間 2 年後: CR 達成または安定期の場合は中止	2 年間 1 年後: CR または VGPR 達成の場合、および活動性骨病変を認めない場合は中止 VGPR 未達成または進行性の活動性骨病変では継続 2 年後: 活動性骨病変を認めない場合は中止 活動性骨病変を認める場合は、医師の判断で継続	CR 未達成の場合は 2 年間 1 年後: CR 達成の場合は医師の判断で継続 再発時に再開
モニタリング	長期投与している患者には、腎機能および ONJ のモニタリング 無症候性/stage I の MM: 臨床試験で BP 剤を投与する場合は毎年 1 回の骨の検査	N/A	PAM または ZOL 投与前に、毎回血清クレアチニン値を測定 定期的に血清カルシウム、電解質、リン酸塩、マグネシウム、ヘマトクリット/ヘモグロビン値を測定	N/A	N/A	腎機能障害のモニタリング (クレアチンクリアランス) 腎機能障害者では、クレアチンクリアランス、血清電解質およびアルブミン値をモニタリング
薬剤選択	PAM または ZOL	N/A	ZOL、PAM または CLO (米国以外)	PAM (好ましい) または ZOL	PAM、ZOL または CLO	ZOL、PAM または CLO (適応の場合)

対象は骨病変を有する骨髄腫患者

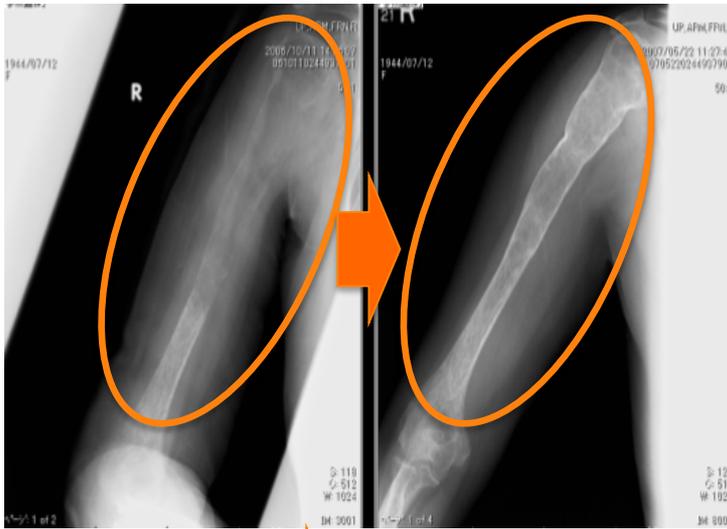
期間は概ね2年間

略語: ASCO (American Society of Clinical Oncology; 米国臨床腫瘍学会)、BMD (bone mineral density; 骨密度)、BP (ビスホスホネート)、CLO (クロドロネート)、CR (完全寛解)、CT (コンピュータ断層撮影)、EMN (European Myeloma Network; 欧州骨髄腫ネットワーク)、ESMO (European Society for Medical Oncology; 欧州腫瘍学会)、IMWG (International Myeloma Working Group; 国際骨髄腫ワーキンググループ)、IV (静脈内投与)、MM (多発性骨髄腫)、MRI (磁気共鳴画像診断)、N/A (該当なし)、NCCN (National Comprehensive Cancer Network)、ONJ (顎骨壊死)、PAM (パミドロネート)、PET (PET; ポジトロン CT)、VGPR (非常に良好な部分寛解)、ZOL (ゾレドロン酸)
許可を得て改変¹⁹。

ビスホスホネートによる顎骨壊死(ONJ) 予防に関する介入



ゾメタ®治療で骨量が改善した事例 (右上腕骨病変の治療前後比較)



開始前 → 治療開始後8ヶ月

ゾメタ®による骨病変の改善を判りやすい事例を用いて説明し、治療への動機づけを行った。

顎骨壊死の主な症状

- 歯肉の痛みや腫れ
- 感染
- 歯のぐらつき
- 抜歯後の治りが悪い
- あごのしびれやだるさ

このような症状やその他の口腔内の症状が起こった場合はすぐに医師や看護師へお知らせください。

顎骨壊死を起こさないために

① ゾメタ®を投与する前に歯科受診し、虫歯や歯周病などはないか、治療が必要な歯はないかチェックしてもらいます。必要に応じて、歯科治療を行い、ゾメタ®を安全に受けられる状態にします。

② ゾメタ®投与中は、定期的に歯科検

診を行っていただけます。

◎ 毎日の口腔ケアを行います。

- 毎食後と寝る前には柔らかい歯ブラシで歯と舌のブラッシングを行います。
- 1日に7~8回水でうがいをして、口腔内を清潔で湿った状態に保ちます。口腔内の乾燥は、虫歯などを起こす可能性があります。水でうがいがしみる、あるいは痛みを伴う場合は看護師へお知らせください。
- アルコール配合のマウスウォッシュは刺激が強いためなるべく使用を避けてください。
- 入れ歯をご使用の方は、毎日入れ歯を洗って清潔にしてください。
- 入院中は、1日1回看護師が口腔内を観察させていただきます。

横田 宜子

デノスマブ(®ランマーク)の低Ca血症

骨髄腫の骨病変に対する第一選択薬はビスホスホネート(®ゾメタ etc)だが、高度の腎障害(CCr<30ml/min)がある場合は、デノスマブ(®ランマーク)を使用。

しかし----

デノスマブ(®ランマーク)では、(®ゾメタ etc)に比べ、低Ca血症が高頻度に発症する。



血清補正Ca値が高値でない限り

ビタミンD製剤

カルシウム製剤

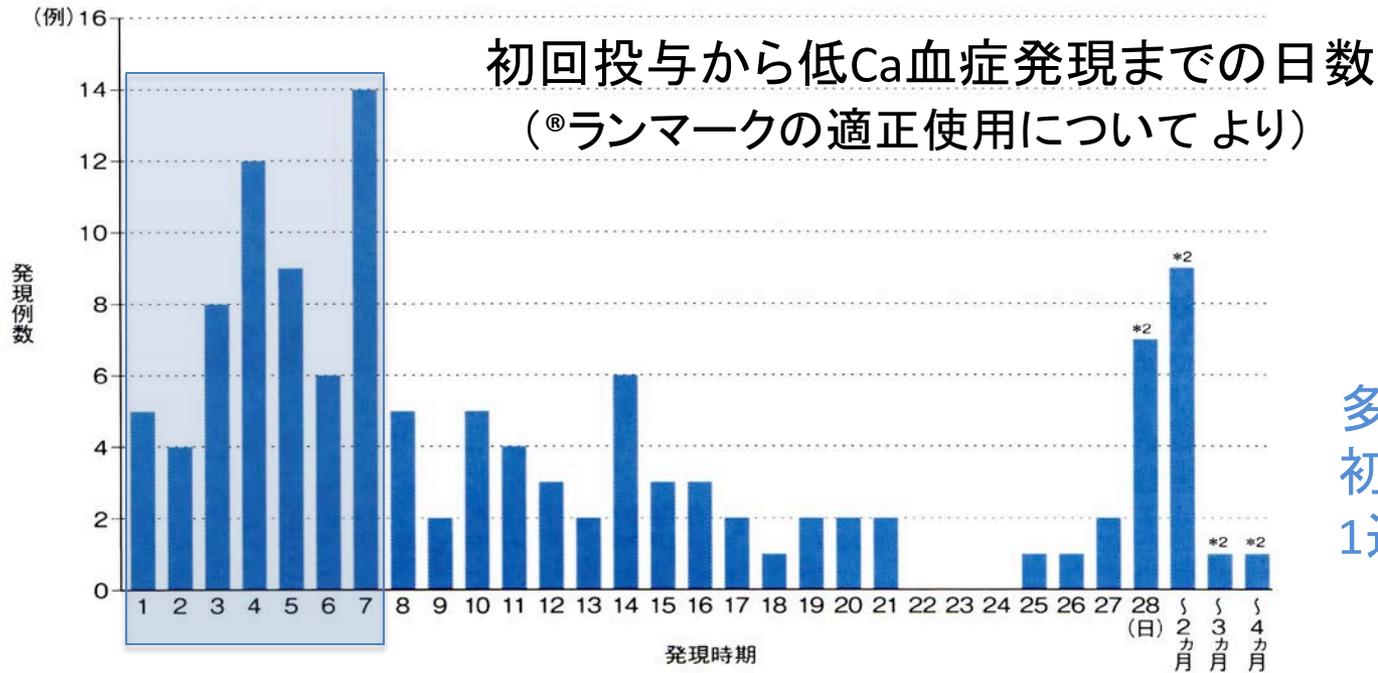
®デノタス

腎障害時には投与不可

(®デノタス;カルシウム/天然型ビタミンD3/マグネシウム配合剤)

補充療法が推奨されている

デノスマブ(®ランマーク)の低Ca血症



腎障害を有する骨髄腫では、活性型ビタミンDを補充し、頻回に血清Ca(およびリン)を採血検査しながら、適宜カルシウム製剤(®アスパラCA etc)を補充する。

しびれやテタニーなどの自覚症状について説明、理解を確認する。

2回目以降はこれに準じた補充療法を施行する。

デノスマブ(®ランマーク)による顎骨壊死(ONJ)

デノスマブ(ランマーク)でも、ゾレドロン酸投与時と同様の口腔ケアが必要！



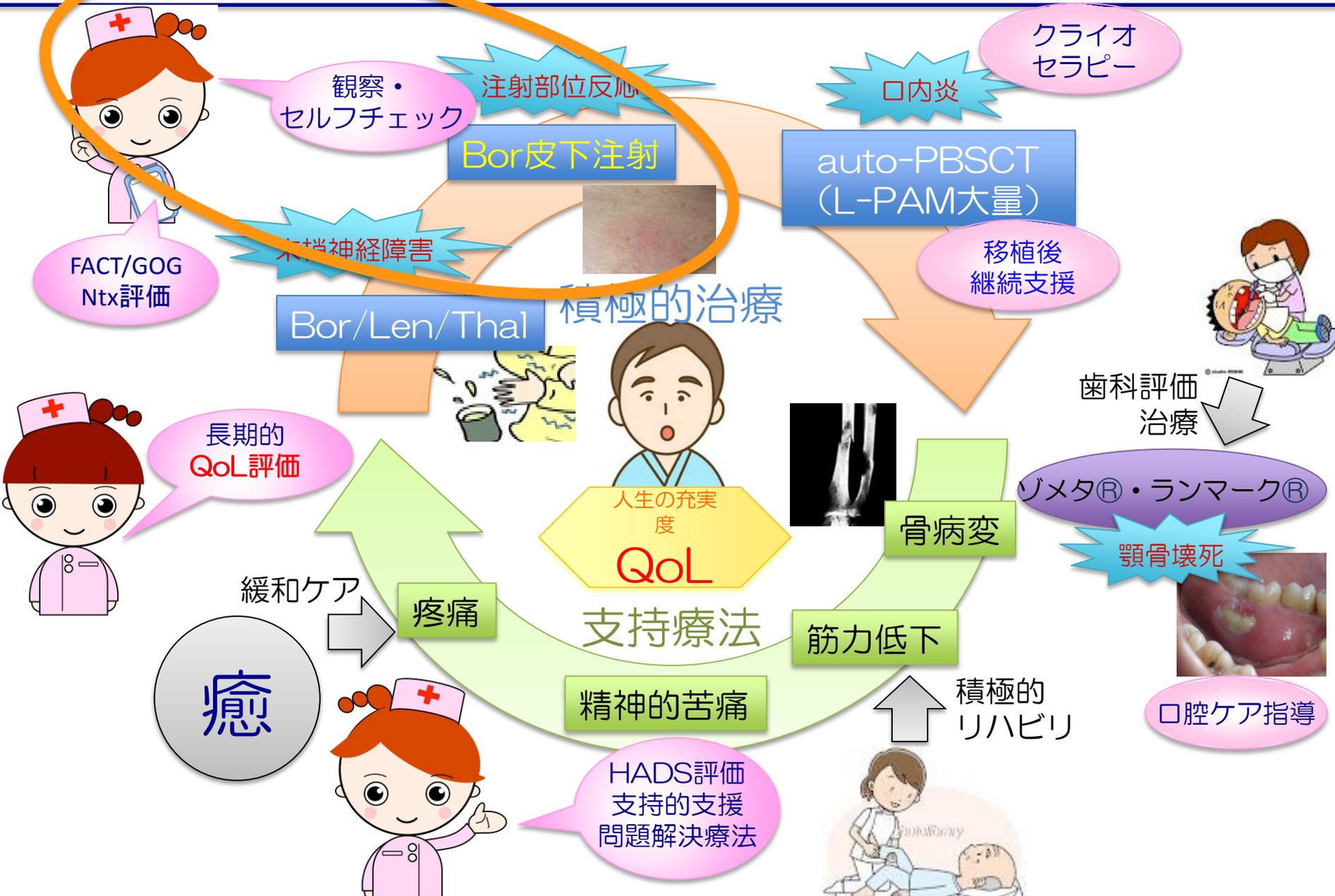
デノスマブでも、ONJが発症することが報告された。

ghaloo TL. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68(5):959-63.

	デノスマブ(®ランマーク) (n = 2841)	ゾレドロン酸(®ゾメタ) (n = 2836)
急性期反応 (投与3日以内)	246 (8.7%)	572 (20.2%)
低カルシウム血症	273 (9.6%)	141 (5.0%)
ONJ	52 (1.8%)	37 (1.3%)

ONJの発症リスクは、ゾレドロン酸と同等であると推定される

多発性骨髄腫患者に対する包括的支援コンセプト

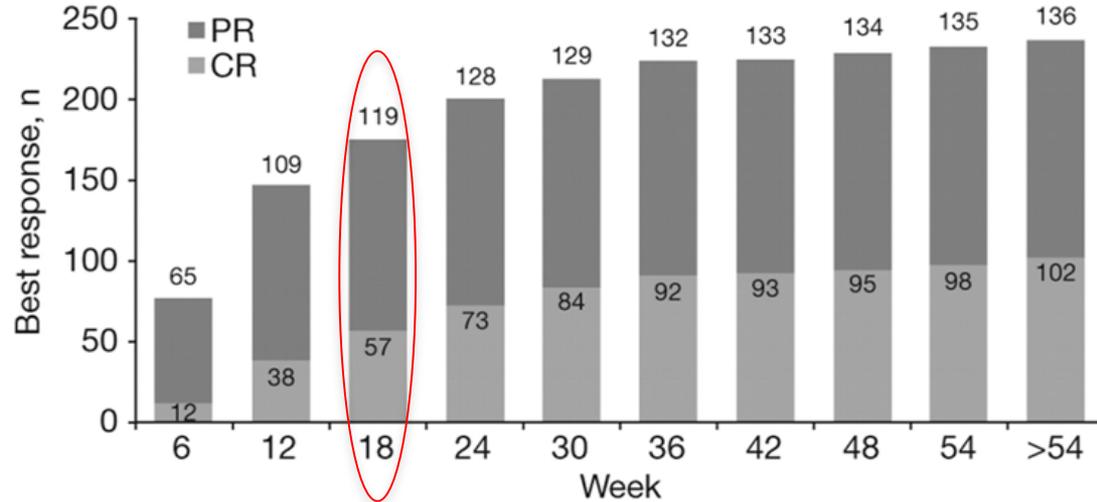


ボルテゾミブ (Bor) の累積的治療効果

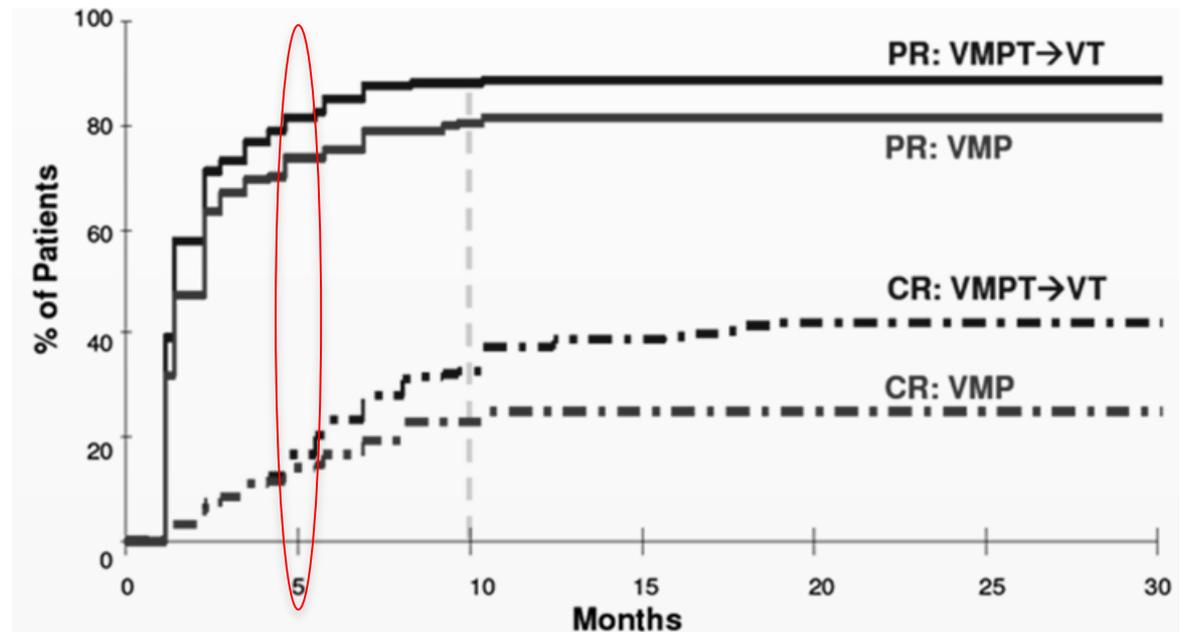
Bortezomibは、継続投与することで深い奏効が得られると期待されるが---

VISTA
Median time to CR
4.2 months

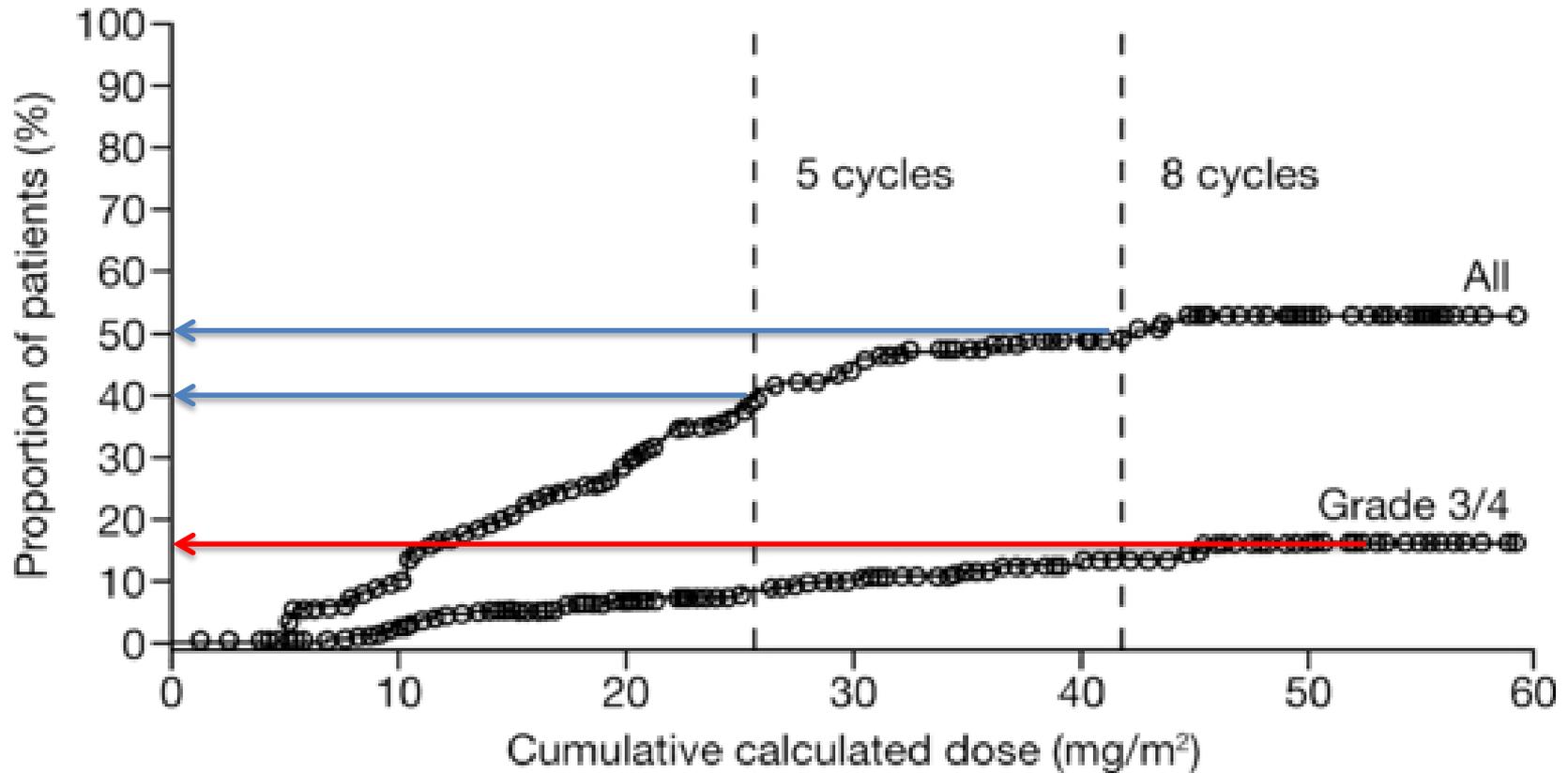
Harousseau. et al., Blood; 2010 (116) 19



GIMEMA
Median time to CR
5.5 months

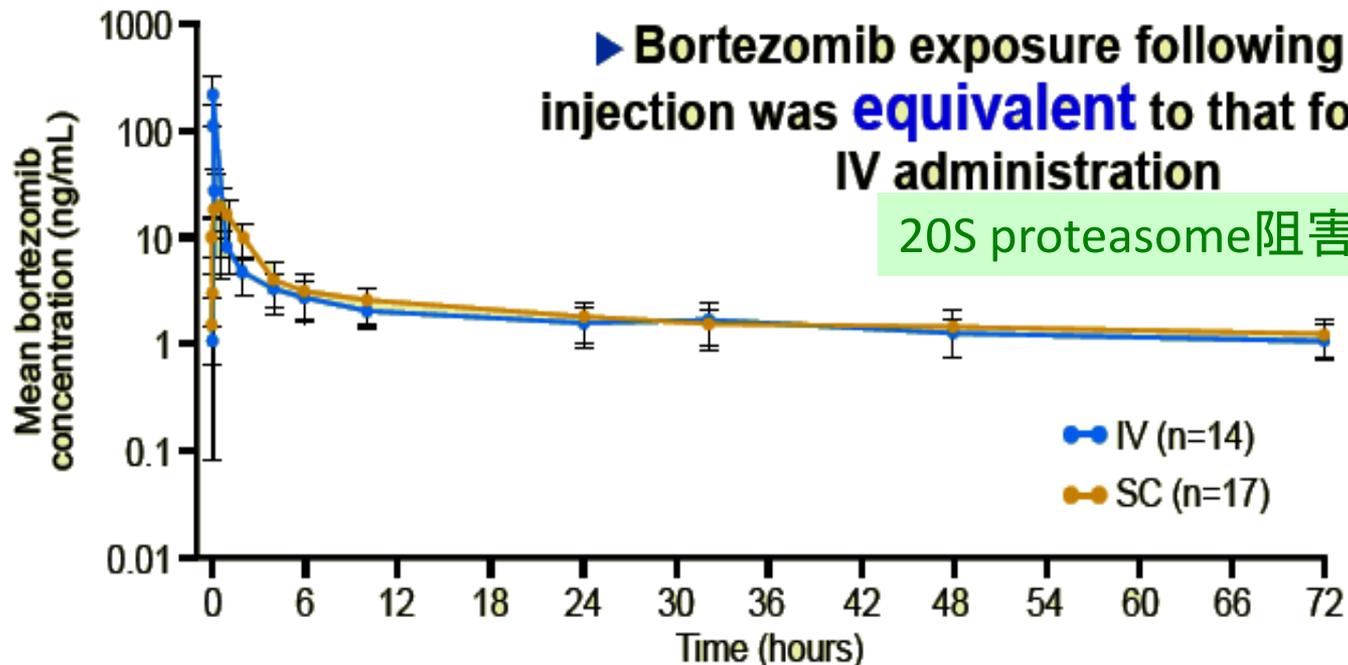


ボルテゾミブ (iv) による骨髄腫治療の障壁 末梢神経障害 (PN)



ボルテゾミブ (Bor) の静注 (iv) & 皮下注 (sc) 薬物動態

	Bortezomib IV (n=14)	Bortezomib SC (n=17)
C_{max} (ng/mL), mean (SD)	223 (101)	20.4 (8.87)
T_{max} (hours), median (range)	0.03 (0.03–0.08)	0.50 (0.08–1.00)
AUC_{last} (ng.h/mL), mean (SD)	151 (42.9)	155 (56.8)



ivBor vs. scBorの比較試験

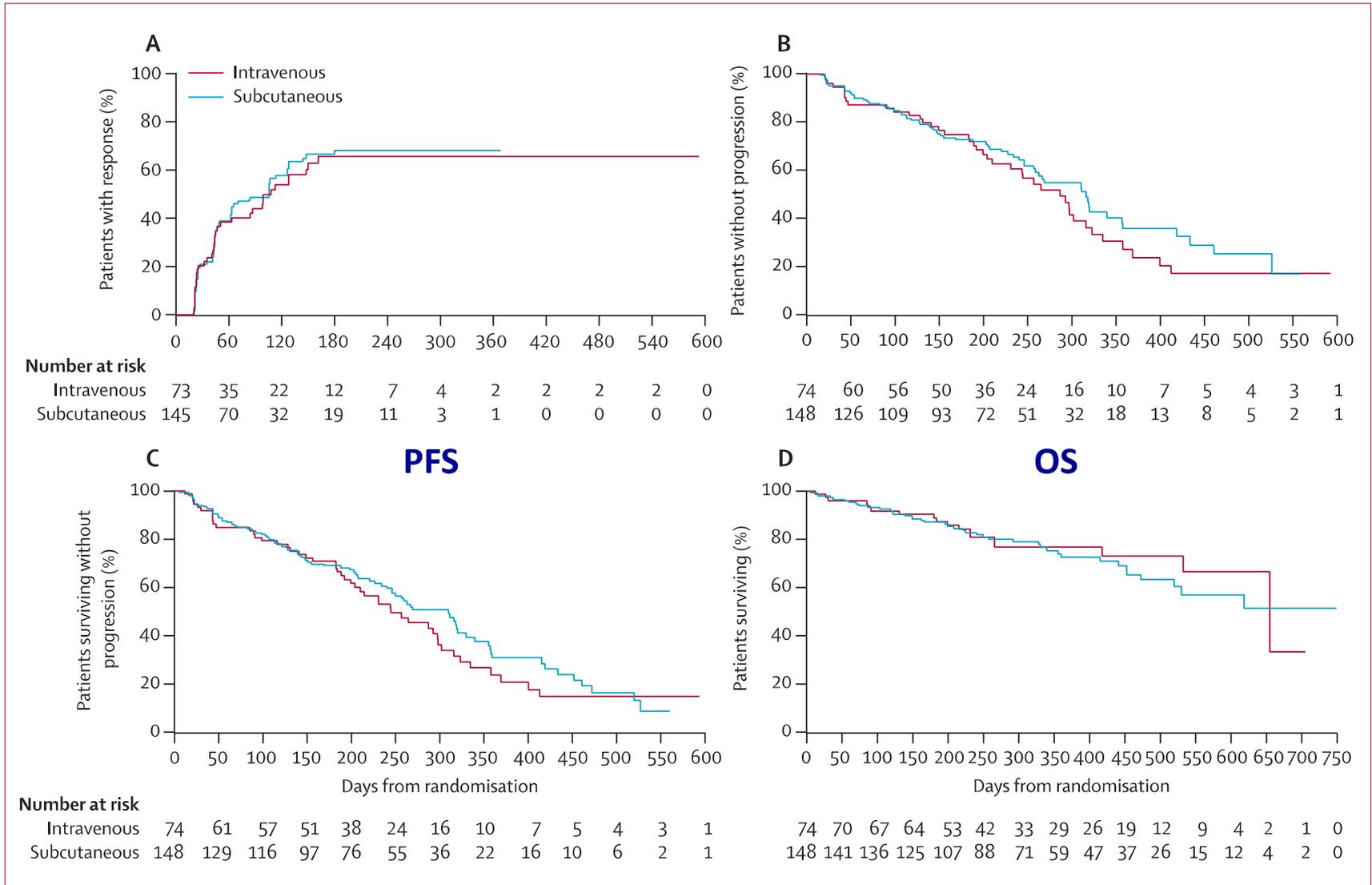


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of time to response in the response-evaluable population (A), and time to disease progression (B), progression-free survival (C), and overall survival (D) in the intention-to-treat population

ivBor vs. scBorの比較試験

Bor静脈注射 (intravenous Bor, ivBor) } RCT
Bor皮下注射 (subcutaneous Bor, scBor) }

Bor 週2回投与, 8サイクル後

scBor

ivBor

反応性

ORR (CR + PR)

52%

52%

\geq VGPR

25%

25%

末梢神経障害

Any grade (PN)

17.3%

44.0%

Grade \geq 2

14.2%

28.0%

Grade \geq 3

5.0%

12.1%

scBorによる注射部位反応

Injection Site Reaction, ISR

- scBorを施行された147例中9例(6%)で、有害事象としての皮膚の注射部位反応がとして報告され、2例(1%)においてはBorの用量調節(中止または休薬)が行われた。
- 治験責任医師から報告された局所注射部位のアンケートにおいては、発赤(147例中84例[57%])が最も頻度が高かった
 - 皮下投与群の147例中2例(1%)で重篤な投与部位反応がみられた。
 - 全ての反応は中央値6日(range 1-73)にて完全に消失した。

Moreau P. et al., Lancet Oncol 2011

- Borは炎症性抗癌剤に分類される。

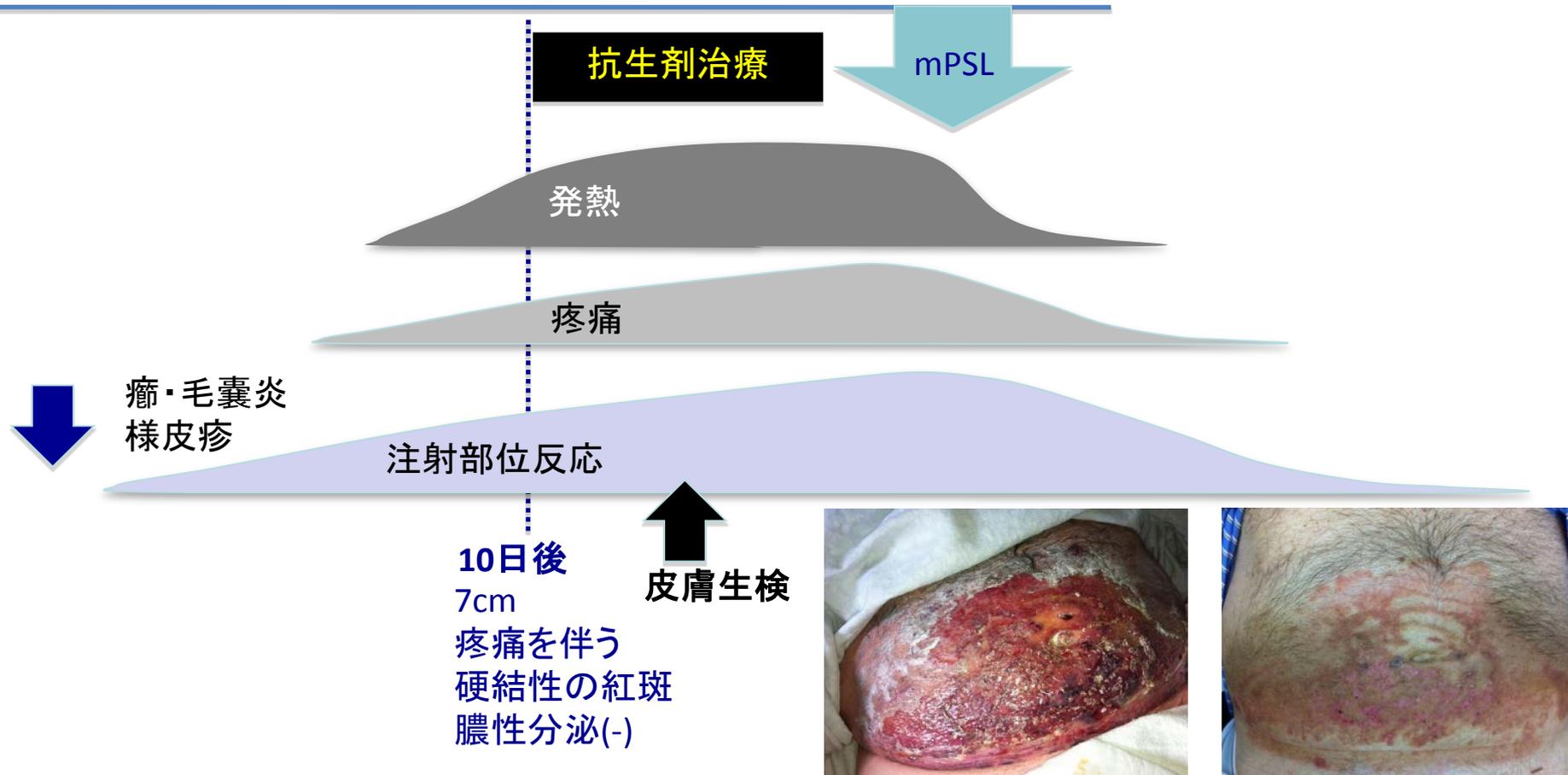
Mader I. et al., Extravasation of cytotoxic drug 2010

重症ISRの症例報告

78歳 男性
2007年 MM診断 MP療法
2009年3月 MM再燃 ivBorD療法
2009年5月 PNのためLenに変更
2010年1月 皮膚発赤のためThalに変更(~8月)
2011年8月 MM再燃 VRD療法 (V, sBor)

Cutaneous Lesion Induced by a Subcutaneous Administration of Bortezomib

Karam M. Obeid,^{1,2} Richard Ferrara,³ Mamta Sharma^{1,2}



ISRのセルフチェックシートを用いた観察

_____様 注射部位反応を毎日観察してください。
 今回注射した部位は、_____です。

	/	/	/	/	/	/	/
	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
赤みが無い, 消えた							
丸く赤い							
血管にそって赤い (*)							
かゆみがある							
押さえると痛みがある							
痛みがある							
皮膚に硬い部分がある							
熱が38.0度ある							
その他 ()							



次の注射日に持参し、看護師にお渡しください。ご不明な点はいつでもお尋ねください。

Grade 2 ISRを来した症例 (1)

Abdomen



a



b



A 65-year old female with skin erythema, (a) classified as grade 1 ISR, 2 days after the 1st scBor injection on the left upper abdomen
(b) Skin erythema quickly resolved without treatment 3 days after the injection.

c



d



e



Thigh

(c) Two days after the 3rd scBor injection on the proximal left thigh, skin erythema recurred and progressively increased in size with phlebitis and finally progressed to grade 2 ISR 3 days after the 3rd injection. This ISR lesion did not expand further; therefore, no treatment was required and ISR resolved after 24 days.

(d) Pigmentation persisted 43 days after the 3rd scBor injection.

Grade 2 ISRを来した症例 (2)

A 62-year old patient with an injection site reaction of grade 2.

1 day after scBor

2 days after scBor

3 days after scBor

4 days after scBor

1st injection

Lt. upper
abdomen



3rd injection

Lt. proximal
thigh



Grade 2 ISR

4th injection

Lt. distal
thigh



Grade 2 ISRを来した症例 (2)

A 62-year old patient with an injection site reaction of grade 2.

(a). Skin erythema and phlebitis of the left thigh with itching 2-days after sBor. Due to moderate itching, external steroid therapy was administered on the day.

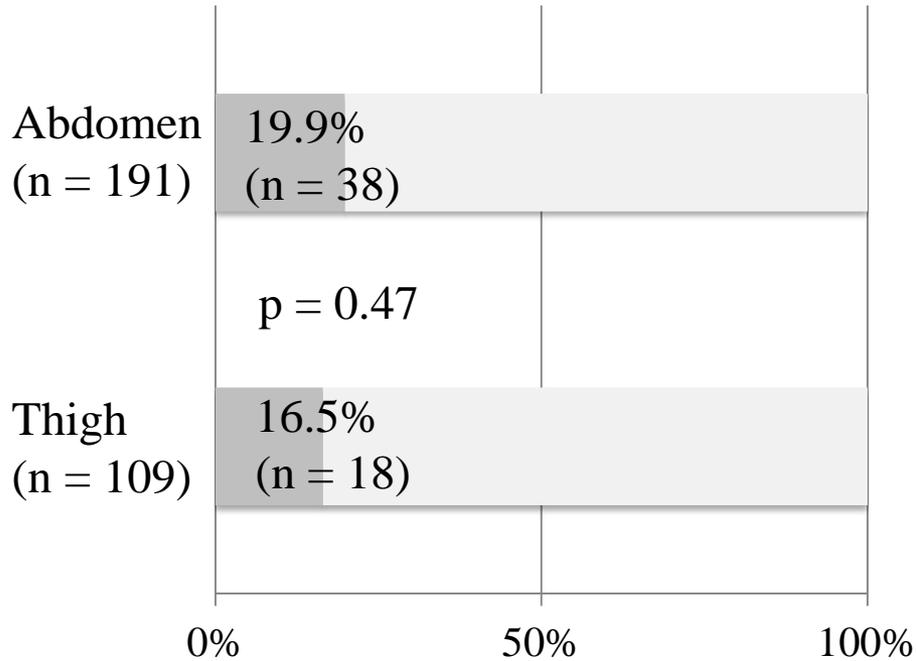
(b). Phlebitis and itching disappeared and skin erythema significantly decreased on the day after administration of **external steroid therapy**.



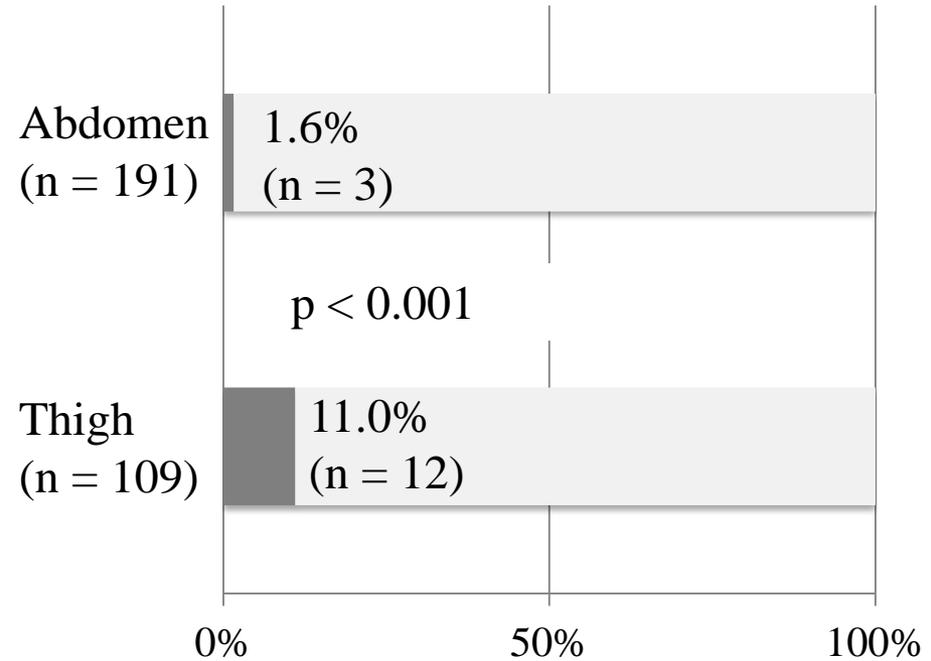
Topical steroid therapy

Grade 2 ISRは腹部より大腿で生じやすい

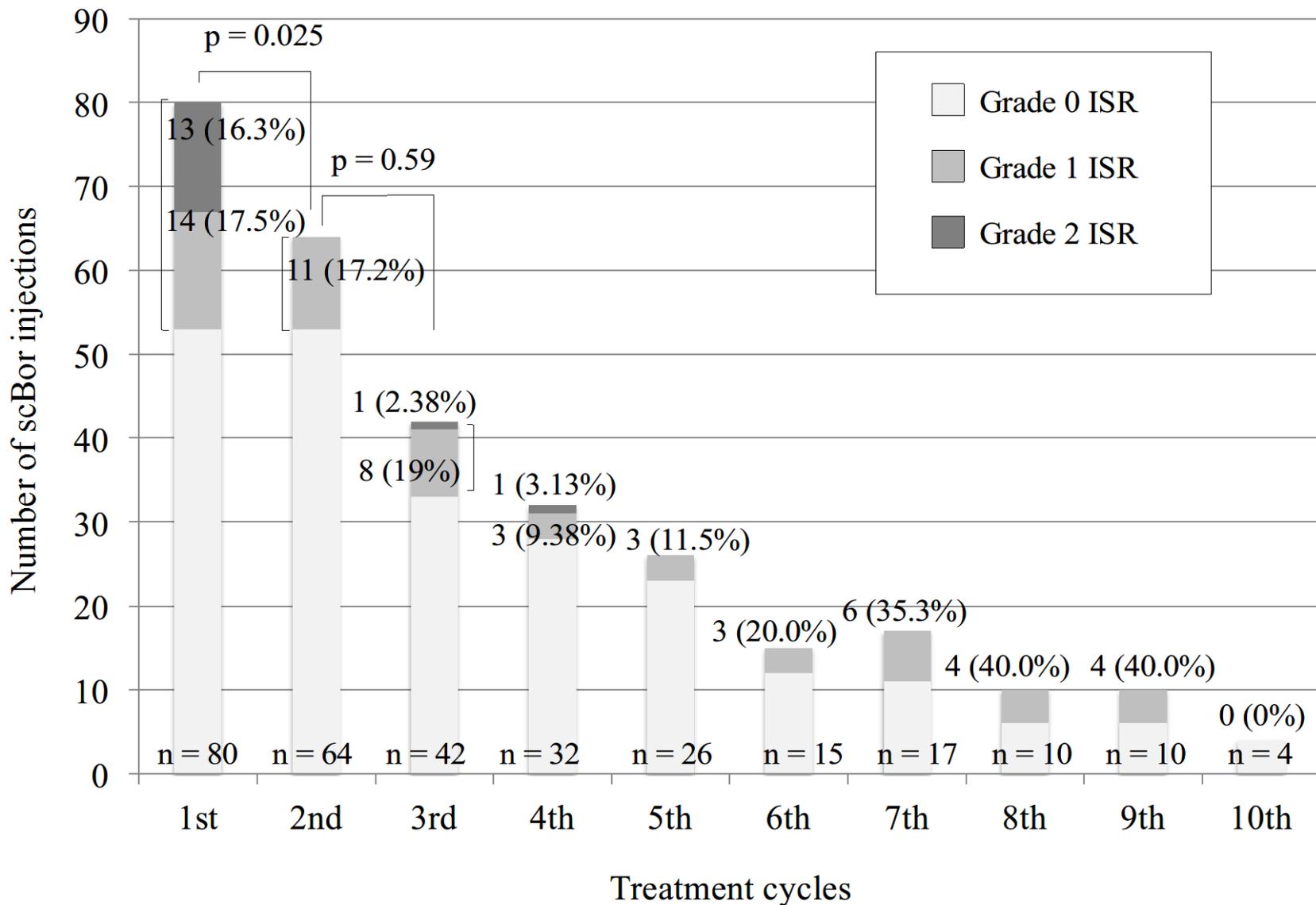
Grade 1 ISR



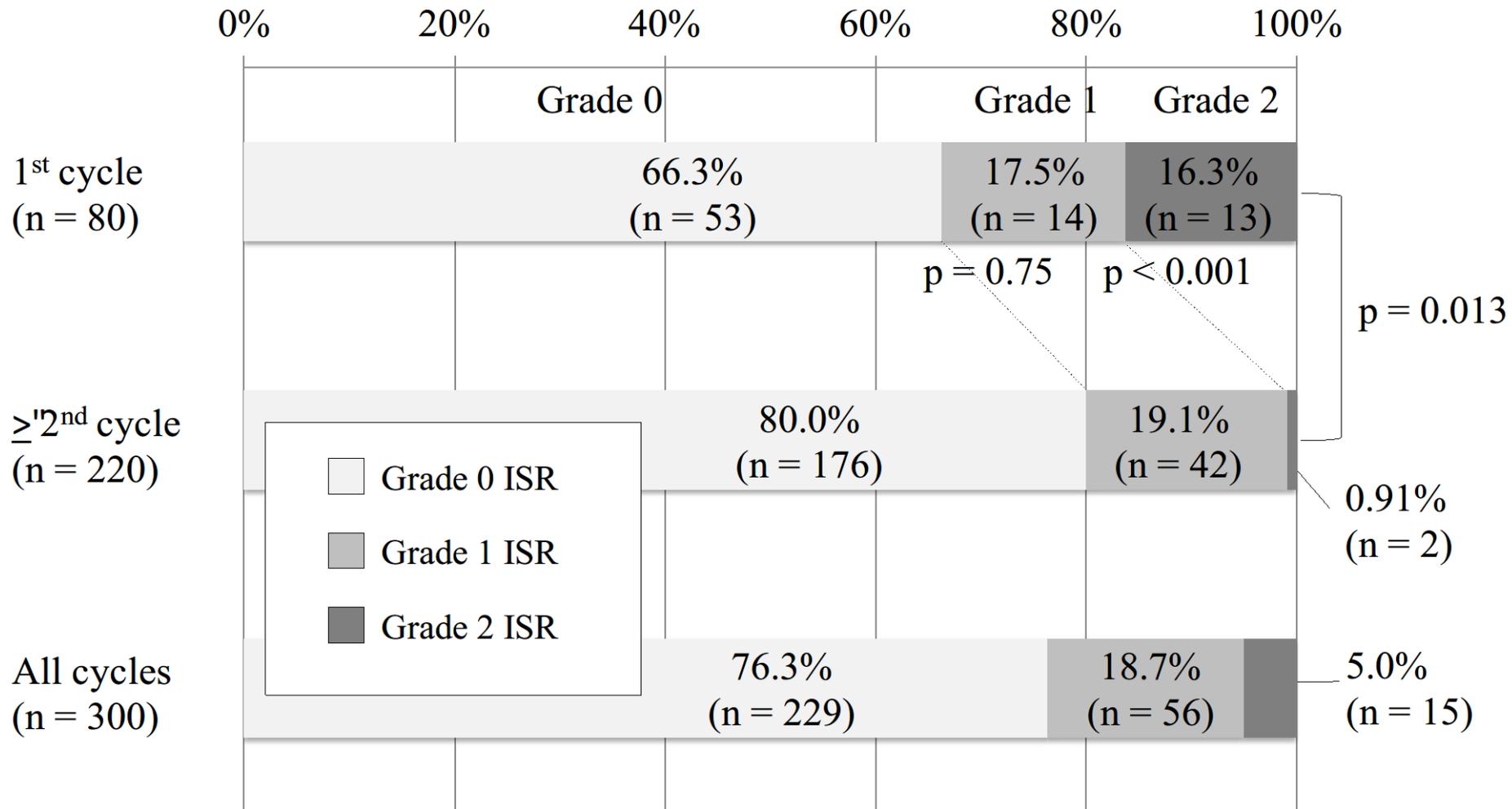
Grade 2 ISR



Grade 2 ISRは1サイクル目で起こりやすい



Grade 2 ISRの発症頻度



多発性骨髄腫治療の変遷

1960年代 MP療法

副作用の強い治療強化をしても生命予後は改善せず, QoLは却って低下

1980年代 自家移植

1990年代 VAD療法 → 自家移植の標準治療化
(MEL大量療法)

1990年代 ビスホスホネート

2000年代 新規薬剤

- Thalidomide
- Lenalidomide
- Bortezomib

予後の改善
QoLの向上

治療強度を保った積極的治療によりより深い奏効を得ることで, 患者の生命予後が改善する時代

● Pomalidomide
(再発・難治) 2015年3月

● Panobinostat (HDAC阻害剤)
(再発・難治) 2015年7月

多発性骨髄腫治療の変遷

1960年代 MP療法

副作用の強い治療強化をしても生命予後は改善せず, QoLは却って低下

限られた余命におけるQoL低下の抑制

1980年代 自家移植

1990年代 VAD療法 → 自家移植の標準治療化 (療法)

治療強化による生命予後の改善

その中でのQoL向上・維持

2000年代 新規薬剤

● Thalidomide

● Lenalidomide

● Bortezomib

予後の改善

QoLの向上

治療強度を保った積極的治療によりより深い奏効を得ることで, 患者の生命予後が改善する時代

● Pomalidomide
(再発・難治)2015年3月

● Panobinostat (HDAC阻害剤)
(再発・難治)2015年7月