

# 当院の造血器腫瘍レジメン 多発性骨髄腫DMPB療法について

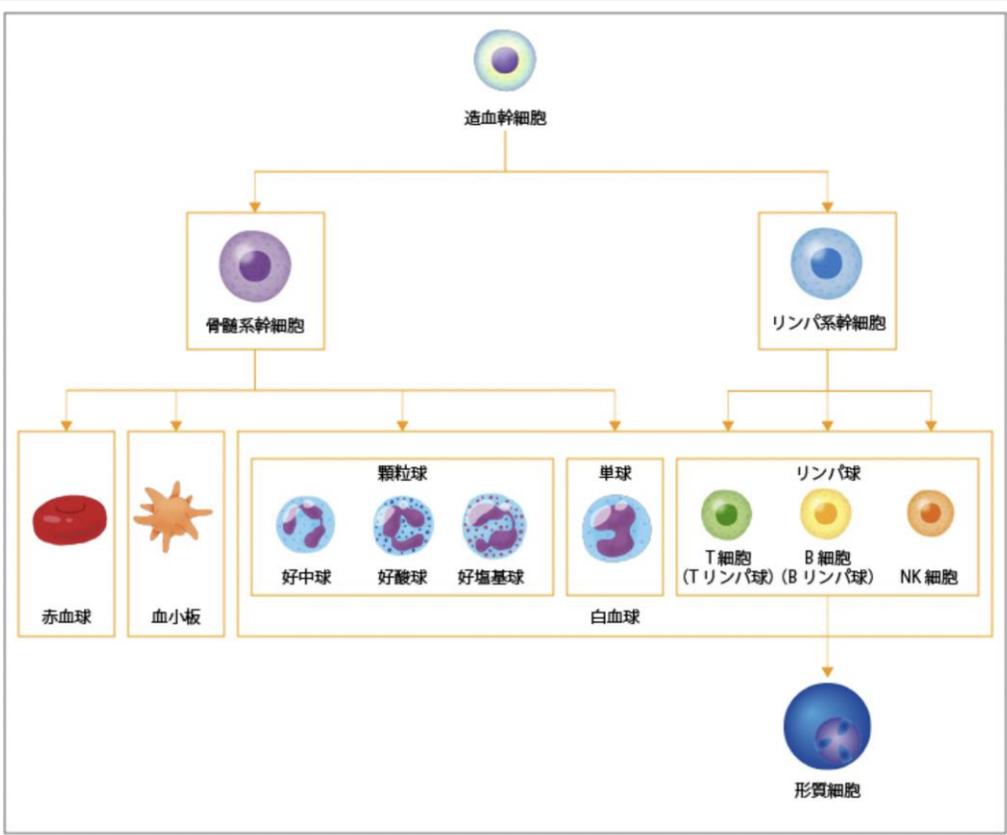
埼玉メディカルセンター 薬剤部

菅原 真那

## 利益相反の開示

今回の演題に対して、  
開示すべき利益相反はありません

# 多発性骨髄腫について



- 形質細胞の単クローン性（腫瘍性）増殖と、その産物である**単クローン性免疫グロブリン（M蛋白）**の血清・尿中増加により特徴づけられる疾患
- 我が国では人口10万人あたり約5人の発症率
- 死亡者数は年間4000人前後
- 全悪性腫瘍の約1%、全造血器腫瘍の約10%、発症率・死亡率ともに年々増加傾向

# 多発性骨髄腫について

- 全身化学療法の対象  
→ (症候性) 多発性骨髄腫

CRAB症候（高カルシウム血症，腎不全，貧血，骨病変）のうち1つ以上を有している

or

骨髄腫診断バイオマーカーの1つ以上を満たす

- M蛋白量は治療開始の指標としては用いない
- myeloma-defining biomarkerのみを有しMDE（CRAB症候）を示さない多発性骨髄腫の中には長期間進展しない患者も一部含まれている

Myeloma-defining events (MDE) *	形質細胞腫瘍に起因する下記の臓器障害 (end organ damage)
	高カルシウム血症：血清Ca>11 mg/dLまたは正常上限値よりも1mg/dLを超えて増加
	腎不全：CrCl<40 mL/minまたは血清Cr>2.0 mg/dL
	貧血：ヘモグロビン値<10g/dLまたは正常下限値よりも2 g/dLを超えて低下
	骨病変：1つ以上の病変を骨X線，CTまたはPET-CT検査で認める
Myeloma-defining biomarkers**	下記のバイオマーカー (biomarker) **の1つ以上を有する： ①骨髄中のクローナルな形質細胞≥60% ②involved/uninvolved FLC（血清遊離軽鎖）比≥100（involved FLC≥100 mg/Lであること） ③MRIで2カ所以上の5 mm以上の巣状骨病変あり

治療開始すべきか経過観察を行うかは個別に判断される

# 多発性骨髄腫について

表1 IMWGによる形質細胞腫瘍の診断規準

<p><b>Non-IgM MGUS</b> 非IgM型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症</p>	<p>①血清中非IgM型M蛋白&lt;3 g/dL ②クローナルな骨髄中形質細胞&lt;10% ③臓器障害 (CRABまたはアミロイドーシス) を認めない ①~③のすべてを満たす</p>
<p><b>IgM MGUS</b> IgM型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症</p>	<p>①血清中IgM型M蛋白&lt;3g /dL ②骨髄中リンパ形質細胞浸潤&lt;10% ③次の症候を欠如 (貧血, 全身症状, 過粘稠, リンパ節腫大, 肝脾腫とそれ以外の臓器障害) ①~③のすべてを満たす</p>
<p><b>Light-chain MGUS</b> 軽鎖型意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症</p>	<p>①血清遊離軽鎖比の異常 (&lt;0.26または&gt;1.65) ②該当する血清遊離軽鎖の増加 ③免疫固定法にて重鎖発現を認めない ④臓器障害 (CRABまたはアミロイドーシス) を認めない ⑤クローナルな骨髄中形質細胞&lt;10% ⑥尿中M蛋白量&lt;500 mg/24時間 ①~⑥のすべてを満たす</p>
<p><b>Solitary plasmacytoma of bone/of soft tissue</b> 孤立性形質細胞腫 (骨/軟部組織の)</p>	<p>①生検にてクローナルな形質細胞から成る骨あるいは軟部組織の形質細胞腫の存在 ②骨髄中にクローナルな形質細胞を認めない ③孤立性形質細胞腫病変以外には骨X線, 椎体および骨盤MRI (またはCT) で異常を認めない ④臓器障害 (CRAB) を認めない ①~④のすべてを満たす</p>
<p><b>Solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement of bone/of soft tissue</b> 微小骨髄浸潤を有する孤立性形質細胞腫 (骨/軟部組織の)</p>	<p>①生検にてクローナルな形質細胞から成る骨あるいは軟部組織の形質細胞腫の存在 ②骨髄中のクローナルな形質細胞&lt;10% ③孤立性形質細胞腫病変以外には骨X線, 椎体および骨盤MRI (またはCT) で異常を認めない ④臓器障害 (CRAB) を認めない ①~④のすべてを満たす</p>

<p><b>Smouldering (Asymptomatic) multiple myeloma</b> くすぶり型 (無症候性) 多発性骨髄腫</p>	<p>①血清中M蛋白 (IgGまたはIgA型) <math>\geq 3</math> g/dLまたは尿中M蛋白<math>\geq 500</math> mg/24時間 ②クローナルな骨髄中形質細胞が10%以上で60%未満 ③ myeloma defining events (MDE) *またはアミロイドーシスを認めない ①または②に加えて③を満たす</p>
<p><b>(Symptomatic) multiple myeloma secretary/non-secretary</b> (症候性) 多発性骨髄腫 (分泌型/非分泌型)</p>	<p>①クローナルな骨髄中形質細胞<math>\geq 10\%</math>または生検にて診断された骨性または軟部組織の形質細胞腫を認める ② MDE*の1つ以上, またはbiomarker**の1つ以上を満たす ①と②の両者を満たす ①の骨髄中形質細胞が10%未満の場合は, 2カ所以上の骨病変を認めることが必要</p>
<p><b>Multiple solitary plasmacytoma</b> 多発性形質細胞腫</p>	<p>①血清または尿中にM蛋白を検出しないか, 検出しても微量である ②クローナルな形質細胞による2カ所以上の形質細胞腫または骨破壊を認める ③正常骨髄 ④形質細胞腫病変以外の骨所見に異常を認めない ⑤臓器障害 (CRAB) を認めない ①~⑤のすべてを満たす</p>
<p><b>Plasma cell leukemia</b> 形質細胞白血病</p>	<p>①末梢血中形質細胞<math>&gt; 2,000/\mu\text{L}</math> ②白血球分画中形質細胞比率<math>\geq 20\%</math> ①と②の両者を満たす</p>
<p><b>POEMS syndrome</b> POEMS症候群</p>	<p>POEMS症候群の項参照</p>
<p><b>Systemic AL amyloidosis</b> 全身性ALアミロイドーシス</p>	<p>全身性ALアミロイドーシスの項参照</p>

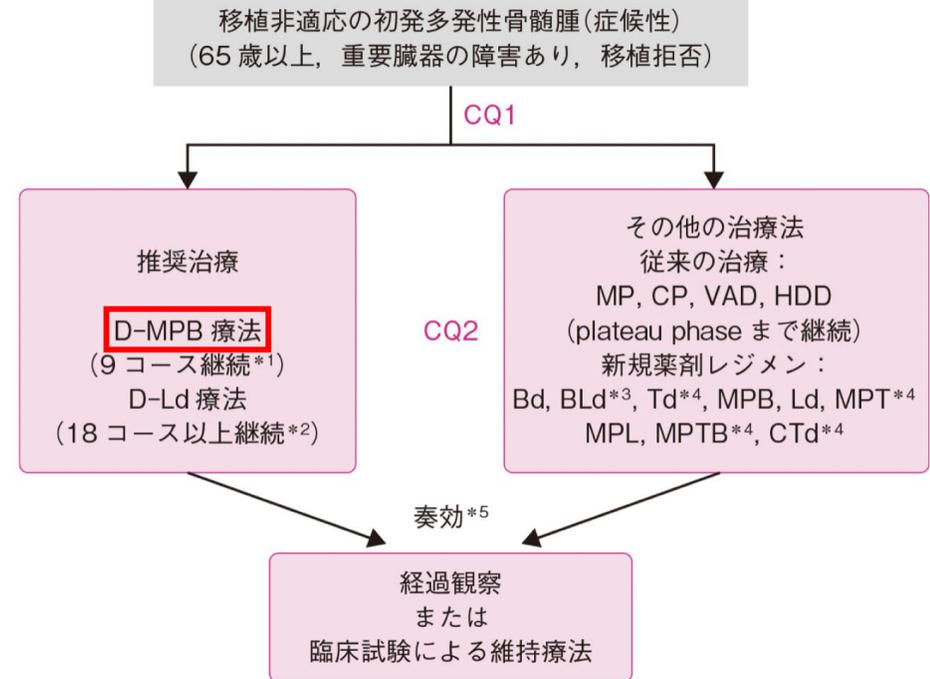
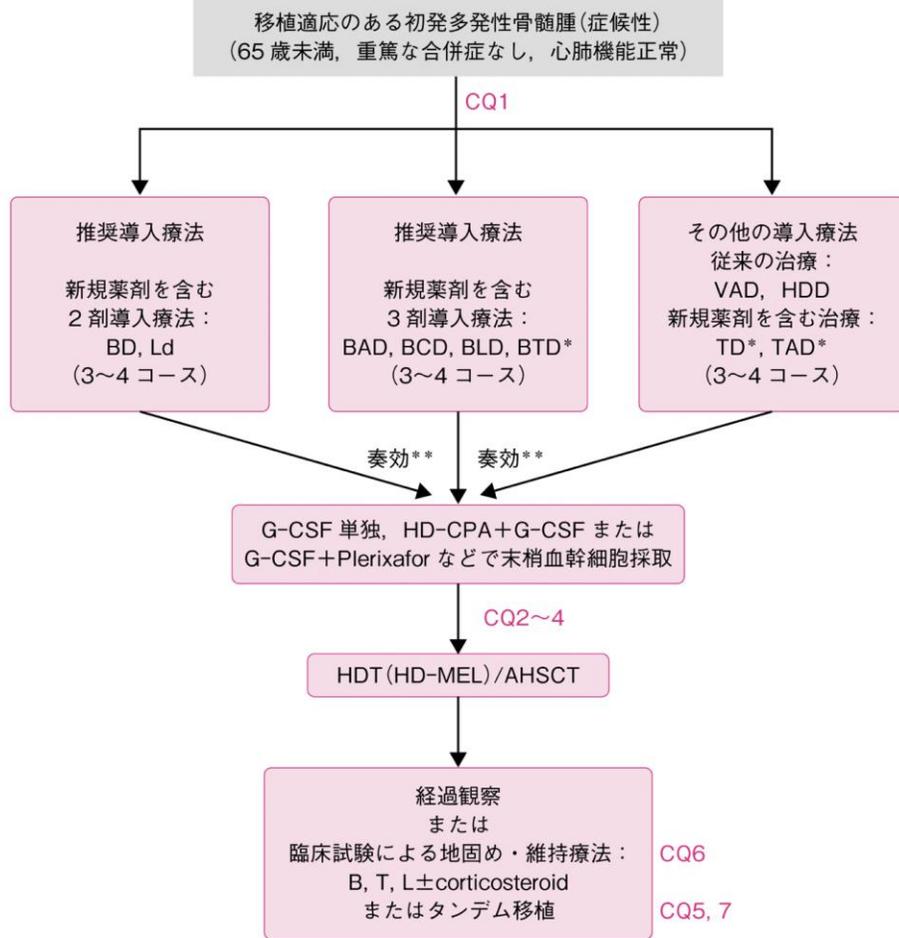
## 多発性骨髄腫について

- MGUSやくすぶり型（無症候性）多発性骨髄腫は無治療経過観察が原則  
→ 多発性骨髄腫（症候性）に移行した時点で全身化学療法を開始
- 現時点では、多発性骨髄腫は治癒を期待できる疾患ではない
- 治療介入により長期の生存が可能となっている疾患



良好な生活の質（quality of life :  
QOL）を維持しながら長期生存を  
目指すことが治療目標

# 治療：初発多発性骨髄腫（症候性）患者



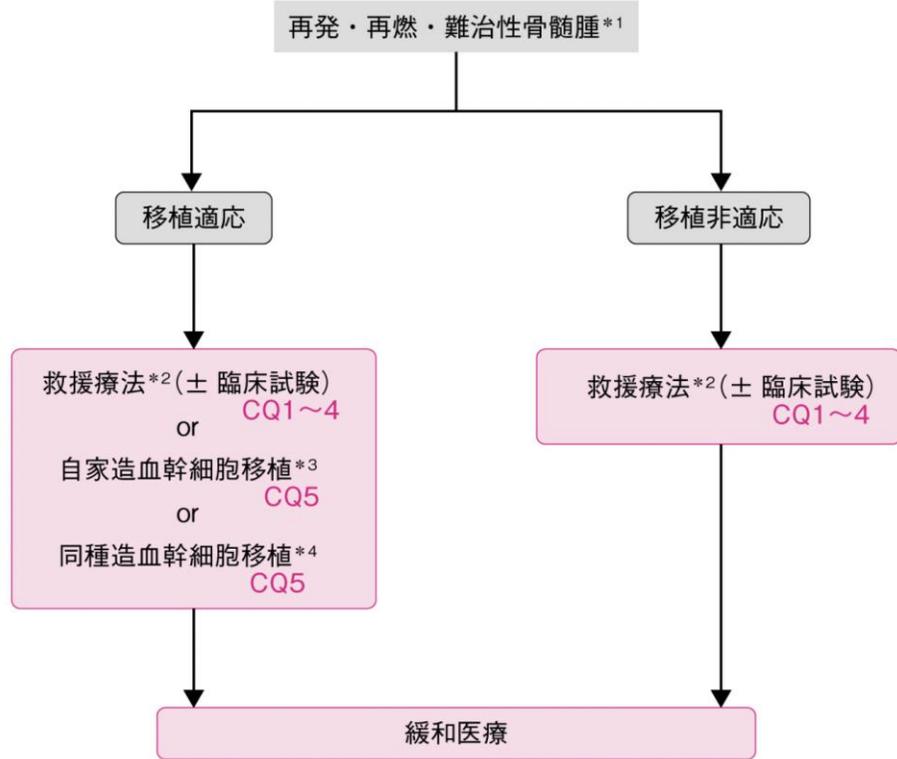
- \*1MPB療法は9コース継続する。グラツムマップの投与期間に関するエビデンスはない。
  - \*2Ld療法を18コースを超えて継続した場合、無増悪生存期間は延長するものの全生存期間を延長するというエビデンスはない。D-Ld療法の場合の投与期間に関するエビデンスはない。
  - \*3移植非適応患者に対するBLd療法のエビデンスは十分ではない。毒性軽減を目的としてmodified BLd療法の開発がなされているが、ランダム化試験は実施されていない。
  - \*4国内保険適用外
  - \*5導入療法にて非奏効の場合は、導入療法の変更、あるいは再発・難治例に対する治療を選択
- B: 間質性肺炎, 重篤な末梢神経障害を有する場合は不適**  
L: 血栓症や進行性の腎障害を有する場合は不適  
T: 血栓症や重篤な末梢神経障害を有する場合は不適

\*国内保険適用外

\*\*導入療法にて非奏効の場合は、導入療法の変更、あるいは再発・難治例に対する治療を選択

M (MEL) : melphalan, P : prednisolone, B : bortezomib, T : thalidomide, L : lenalidomide,  
C (CPA) : cyclophosphamide, V : vincristine, A : doxorubicin, D : dexamethasone,  
HDD : high-dose dexamethasone, d : low-dose dexamethasone, HDT : high-dose therapy,  
AHSCT : autologous hematopoietic stem cell transplantation

# 治療：再発・難治性骨髄腫患者



\*1 自家移植後も含む。M蛋白増加速度が早い、LDH上昇など劇症型再発や高リスク染色体病型は直ちに救療療法を導入することを推奨する。M蛋白増加速度が緩やかなbiochemical relapseは、4~6週ごとに経過観察しつつ治療開始時期を判断する。

\*2 救療療法の選択：①初回治療終了時から9~12カ月以上経過後の再発・再燃であれば、初回治療と同じキードラッグを用いた救療療法を試みてよい。②初回治療終了時から9~12カ月未満の再発・再燃に対しては、キードラッグとなる新規薬剤を変更した救療療法を選択する。

\*3 救療療法としての自家造血幹細胞移植は、18カ月以上の初回移植後奏効期間が得られた染色体標準リスク患者で有効性が高い。

\*4 同種造血幹細胞移植は、移植片対骨髄腫効果が期待できるが、治療関連死亡のリスクも高く、研究的治療との位置づけである。

表1 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療療法

<b>PI-based</b> BOR BOR/DEX BOR/PLD* BOR/CPA/DEX BOR/DEX/PAN CFZ 20-27* CFZ 20-56/DEX CFZ 20-70 weekly/DEX	<b>IMiD-based</b> LEN/DEX LEN/CPA/DEX LEN/DXR/DEX THAL THAL/DEX THAL/DEX/PLD* THAL/DEX/CPA POM/DEX
<b>PI/IMiD-based</b> BOR/LEN/DEX BOR/THAL/DEX CFZ/LEN/DEX CFZ/POM/DEX IXA/LEN/DEX BOR/POM/DEX	<b>mAb-alone/combination</b> DARA* LEN/DEX/DARA BOR/DEX/DARA LEN/DEX/ELO POM/DEX/ELO
<b>その他</b> High-dose CPA DEX/CPA/ETP*/CDDP* (DCEP) DEX/THAL/CDDP*/DXR/CPA/ETP* (DT-PACE) ±BOR (BDT-PACE) Bendamustine*	

上記の救療療法の中で、わが国における推奨投与量や安全性・有効性の確立していないレジメンについては臨床試験の範疇で実施されることが望ましい。

\* PLD, ETP, CDDP, Bendamustine, CFZ 20-27単剤, DARA単剤：国内保険適用外

PI : proteasome inhibitor, IMiD : immunomodulatory drug, mAb : monoclonal antibody, BOR (B) : bortezomib, LEN (L) : lenalidomide, THAL (T) : thalidomide, DEX : dexamethasone, PLD : pegylated liposomal doxorubicin, DXR (A) : doxorubicin, CPA : cyclophosphamide, ETP : etoposide, CDDP : cisplatin, PAN : panobinostat, POM : pomalidomide, CFZ : carfilzomib, IXA : ixazomib, DARA : daratumumab, ELO : elotuzumab

## キードラッグ

### <PI：プロテアソーム阻害薬>

成熟したクローンに作用

カルフィルゾミブ

>ボルテゾミブ

>イキサゾミブ

### <IMiDs：免疫調節薬>

骨髄腫幹細胞を含む未分化クローンに作用

ポマリドミド

>レナリドミド

>サリドマイド



全ての分化段階のクローンをカバーできる

## 新規薬剤

### <モノクローナル抗体薬>

CD38,SLAMF7はほぼ全ての骨髄腫細胞に発現

・ダラツムマブ（標的分子：CD38）

・エロツズマブ（SLAMF7）

・イサツキシマブ（CD38）



PI・IMiDsの両者と相乗・相加作用が期待される  
（特に免疫増強作用を有するIMiDsとの併用は効果的）

これらの薬剤を組み合わせ  
合わせた治療が行われる



# 当院の皮下注射DMPB療法

注射薬・指示処方箋(内科・多発性骨髄腫 化学療法) 1-47：皮下注DMPB療法(6週毎)：2-9サイクル目

6週1サイクルとして  
2～9サイクル目

施行開始日	<<DYTDAY>>	
ID (外来)	<<SYPID>>	
患者名 (カタカナ)	<<ORIBP_KANA>> <<ORIBP_KANJD>>	
生年月日(西暦)	<<ORIBP_BIRTHDAY>>	<<ORIBP_SEX>>

(\*)ダラキューロのみmg/body

薬剤	投与方法			計算投与量(mg/body)			患者情報	
	mg/kg(*)	day	hr	100%	67%	50%		
ダラキューロ	1800	1,22	sc	1800	-	-	年齢	<<SYAGE>>
ボルネゾミブ	1.3	1/8,22/29	皮下注、静注	0.0	0.0	0	PS	
メルファラン	9	1-4	p.o	0.0	0	0	身長	cm
ブレドニン	60	2-4	p.o	0	0	0	実測体重	kg
							標準体重	kg
							実測体表面積	m <sup>2</sup>
							標準体表面積	m <sup>2</sup>

体重の少ない方を投与量とする

7メプラは、2mg単位で切り捨てる  
ブレドニンは、5mg単位で切り捨てる

間接抗グロブリン試験において、偽陽性となることがあります。

\*体表面積=(身長cm)<sup>0.725</sup>×(体重kg)<sup>0.425</sup>×0.007184      \*実際は計算式の1位を四捨五入したものを投与量とする。

サイクル数	( )-1	( )-2	( )-3	( )-4	( )-5	( )-6
日付	<<DYTDAY>>	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!
量(%)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
指示Dr						
監査						
実施確定印						

- 処方考慮

H<sub>2</sub>ブロッカー or PPI

尿酸降下薬

ST合剤

投与順/投与時間(投与方法)	注射処方									
① ラインナップ用(点滴静注)	生食 100mL									
② 経口(1～3時間前)	<b>デカドロ</b>	<b>20</b> mg								
経口(1～3時間前)	カロナール	1000mg								
経口(1～3時間前)	レスタミン	50mg								
経口(1～3時間前)	モンテカルスト	10mg								
経口	<b>7メプラ</b>	0 mg/日	day1～4							
経口	<b>ブレドニン</b>	0 mg/日	day2～4							
③ 皮下注射	<b>ダラキューロ</b>	1800 mg/15mL								
皮下注射	<b>ベルケイド</b>	<b>0.0</b> mg + 生食	0.00 mL							
	(1Vを生食1.2mLに溶解:2.5mg/mL)									
④ もしくは										
静脈注射	<b>ベルケイド</b>	<b>0.0</b> mg + 生食	0.0 mL							
	(1Vを生食3mLに溶解:1.0mg/mL)									
				day1	day8	day15	day22	day29	day36	

各サイクルのday1～4で  
**アルケラン**内服

2～9サイクル目

- **ダラキューロ** 1回/3週
- **ベルケイド** 1回/週 (3週目休み)

※ ベルケイドは副作用考慮し減らす事もあり

ダラキューロ配合皮下注は、臍から左又は右に約7.5cmの腹部皮下に、約3～5分かけて投与する。

ダラキューロシリンジに充填した薬液を室温及び室内光下で保存する場合は4時間を上限。



## DMPB療法：各薬剤の注意点

### ●メルファラン

2 mg/錠、高齢者の場合frailの評価に応じて減量  
1-9サイクルのday1-4のみ

副作用：悪心、嘔吐、下痢、口内炎・粘膜炎等の粘膜障害



### ●ボルテゾミブ

frailの評価に応じて減量 8回/35日 → 4回/35日など

**神経毒性** ※静注から皮下注になり重症度軽減

細胞性免疫の低下（予防内服：アシクロビル、ST合剤）

→ 骨髄腫自体が液性免疫が弱るため感染症注意

副作用：肺障害、**末梢神経障害**、自律神経ニューロパチー、  
イレウス、低血圧、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、心障害など



## DMPB療法：各薬剤の注意 点



### ●ダラツムマブ

#### Infusion reaction

...アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等が発現する可能性  
前投薬 → 副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤 + ロイコトリエン阻害剤

※遅発性Infusion reaction（投与開始から24時間以降に発現）軽減のための副腎皮質ホルモン  
等も必要に応じて考慮

#### 間接抗グロブリン（間接クームス）試験への干渉

...赤血球膜表面上に発現しているCD38と結合し、不規則抗体の検出を目的とする間接抗グロブリン（間接クームス）試験において偽陽性となる可能性

→ 開始前に一般的な輸血前検査を実施し、検査結果等を記載した患者IDカードを携帯してもらう  
/ 検査部門へ連絡

その他副作用：骨髄抑制、感染症、間質性肺炎、溶血、注射部位反応等

## ダラツムマブについて

販売名	<b>ダラキューロ®・配合皮下注射</b> 	<b>ダラザレックス®・点滴静注</b> 100mg / 400mg 
有効成分	(1V 15mL中) <b>ダラツムマブ（遺伝子組換え）1800mg、ボルヒアル          ロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30000単位</b>	(1V 中) <b>ダラツムマブ（遺伝子組換え）</b> 100mg/5mL、400mg/20mL
薬効分類名	<b>ヒト型抗CD38モノクローナル抗体          / ヒアルロン酸分解酵素配合剤</b>	<b>ヒト型抗CD38モノクローナル抗体</b>
投与経路	<b>皮下投与</b>	<b>点滴静注</b>
効能又は効果	<b>多発性骨髄腫          全身性ALアミロイドーシス</b>	<b>多発性骨髄腫</b>
用量	<b>固定用量（体重によらず一定）</b>	<b>1回16mg/kg</b>
投与時間	<b>3~5分</b>	<b>3~6時間半</b>

## 皮下注射について

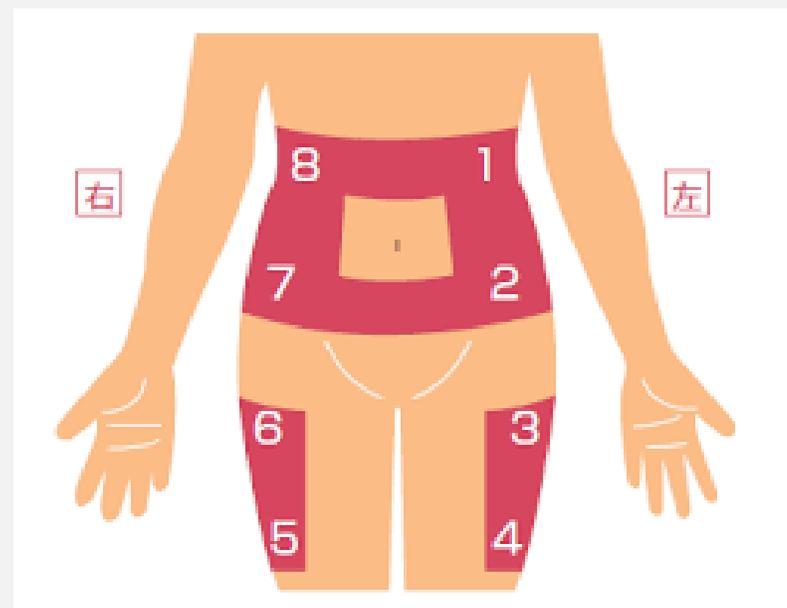
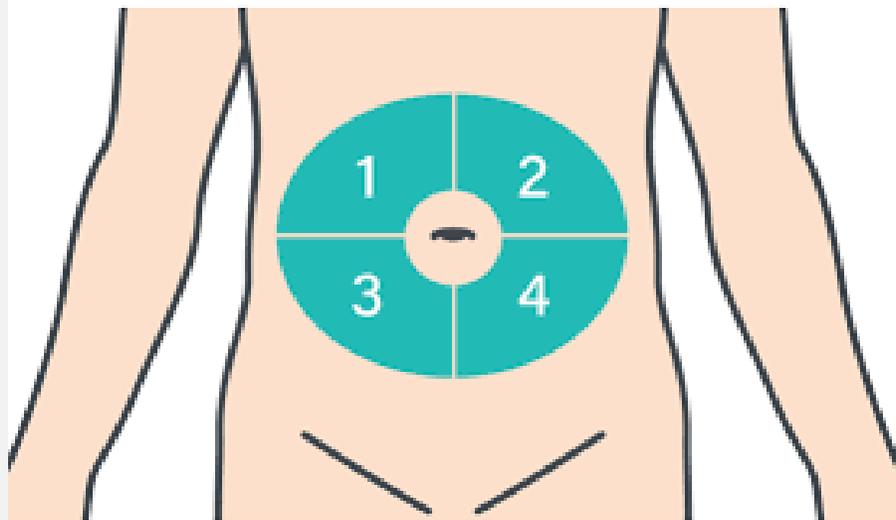
### ダラキューロ®

- ・ 臍から左又は右に約7.5cmの腹部皮下に
- ・ 15mLを約3～5分かけて
- ・ 同一部位への反復注射は行わない
- ・ 同一部位に他の薬剤を投与しない

### ベルケイド®

- ・ 1Vを日局生理食塩液1.2mLで溶解、  
1.3mg/m<sup>2</sup>（体表面積）
- ・ 前回と同じ位置への投与を避ける

投与部位と投与順番例



適正使用ガイドより

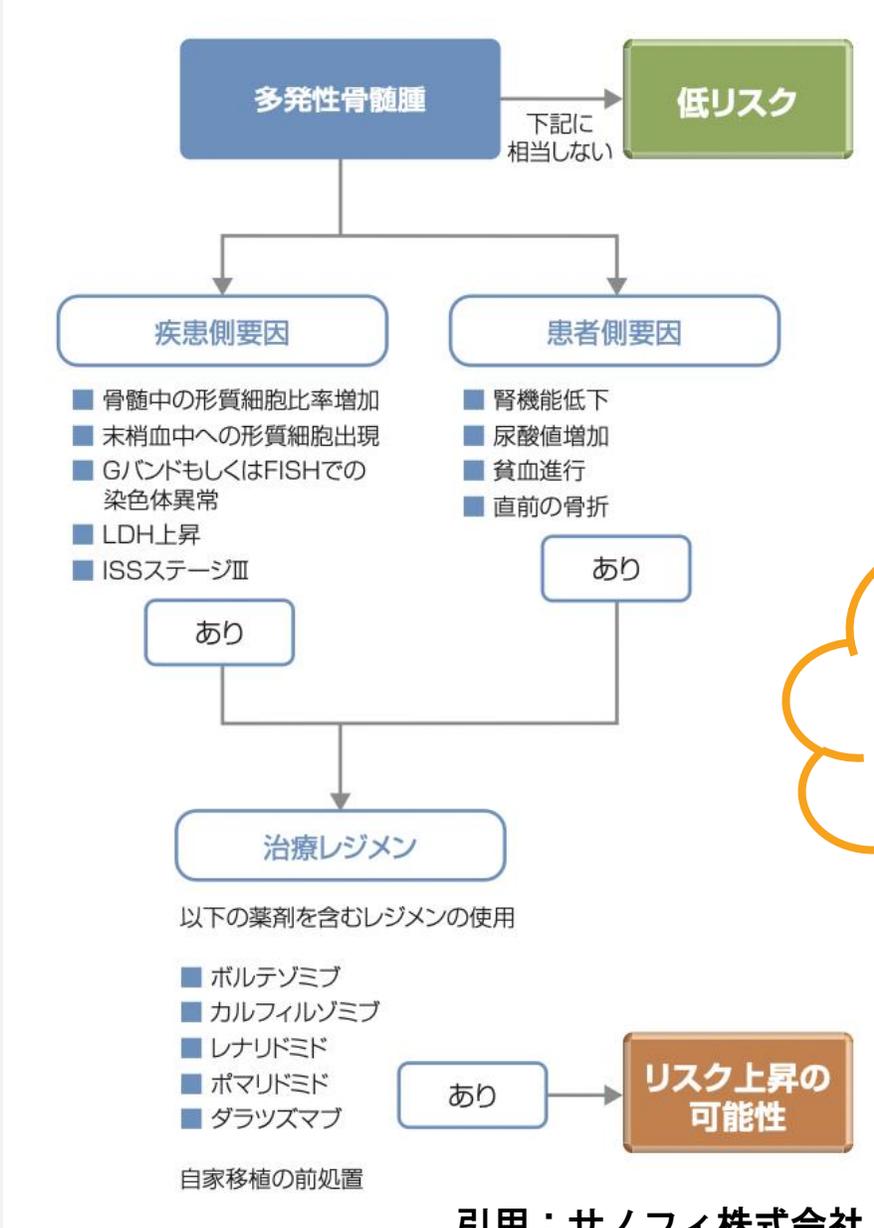
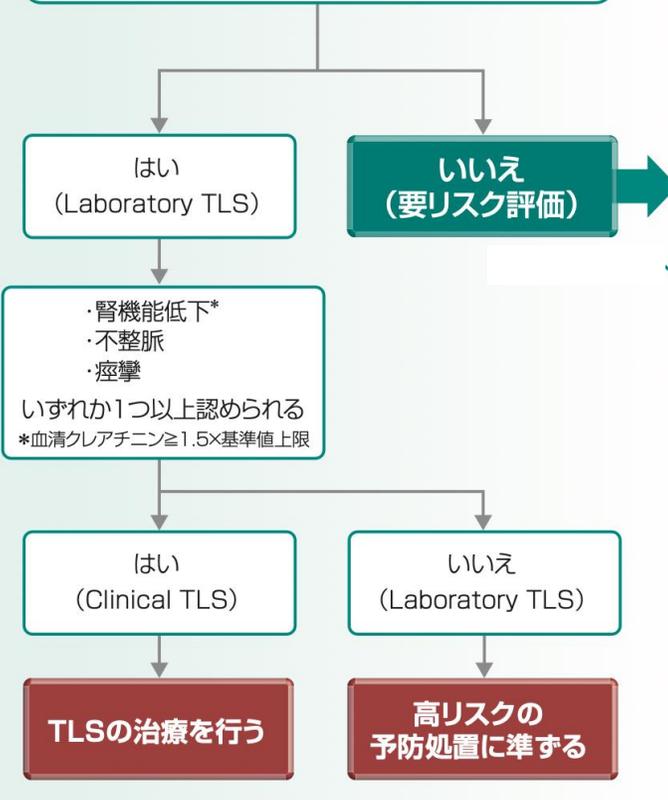
# 腫瘍崩壊症候群

## 腫瘍崩壊症候群 (TLS) リスク評価の手順

### Laboratory TLS

下記の臨床検査値異常のうち2個以上が化学療法開始3日前から開始7日後までに認められる

高尿酸血症	基準値上限を超える
高カリウム血症	基準値上限を超える
高リン血症	基準値上限を超える



※リスクに応じて追加

- ・ 補液
- ・ フェブキシソスタット
- またはアロプリノール
- ・ ラスブリガーゼ

## 症例

(入院時) 72歳、男性 高血圧で近医通院中  
既往歴 股関節骨折、交通外傷で右足手術、高血圧、脳梗塞（構音障害あり）、肺気腫

2022.3月 食思不信が出現。近医CTで胃壁の肥厚を指摘。

2022.4/13 近医に入院。入院時BUN/Cr=170/20と高度腎機能障害を認め、緊急透析。

↓

2022.4/15

BUN/Cr=90/12.76に改善。TP/Albの解離、FLC測定で $k/\lambda$ 比0.02と著明な $\lambda$ 偏位を認め、骨髄腫腎症の疑いで、腎不全管理含め加療継続目的で当院に転院。

2022.4/18~ 週3回で透析開始

## 症例

2022.4/19 上部消化管内視鏡、骨髄穿刺  
胃生検 → アミロイドーシスは否定的  
腸骨生検 → 形質細胞10%以上

2022.4/15 採血結果

Hb 9.0(g/dL), TP 9.6(g/dL), Alb 2.3(g/dL), BUN 65(mg/dL), Cr 9.7(mg/dL)

Ca 7.4(mg/L), IgG 4858.5(mg/dL), IgA 84.7(mg/dL), IgM 29.6(mg/dL)

FLC 遊離κ型 61.7(mg/L), 遊離λ型 2390(mg/L), κ/λ比=0.026

※血清FLC κ/λ比基準範囲 0.26-1.65 (腎機能低下患者 0.37-3.1) 参考：MBL株式会社HP

頭蓋骨にpunched-out lesion (骨の一部が薄くなり穴があいたように見える打ち抜き像) あり  
免疫固定法(IFE) ⇒ IgG(λ)型多発性骨髄腫

2022.4/21 皮下注DMPB療法 (メルファラン、ボルテゾミブ①) 開始

2022.4/26 ダラツムマブ①、ボルテゾミブ②

2022.4/26 ボルテゾミブ③

2022.5/02 血便(+) 中止

2022.5/10 ダラツムマブ②、ボルテゾミブ③

(Symptomatic) multiple myeloma  
secretory/non-secretary  
(症候性) 多発性骨髄腫 (分泌型/非分泌型)

- ①クローナルな骨髄中形質細胞 $\geq 10\%$ または生検にて診断された骨性または軟部組織の形質細胞腫を認める
- ② MDE\*の1つ以上, またはbiomarker\*\*の1つ以上を満たす
- ①と②の両者を満たす
- ①の骨髄中形質細胞が10%未満の場合は, 2カ所以上の骨病変を認めることが必要



## 症例

2022.5/17 ダラツムマブ③、ボルテゾミブ④ ~ボルテゾミブ週1回へ

2022.5/23 透析skip (BUN 59, Cr 5.94, 尿酸 6.3, K 4.7, Ca 7.2, Alb 2.1, P採血なし)  
食事摂取良好、常軟ハーフ主食・副菜ともに8-10割摂取

2022.5/24 ダラツムマブ④、ボルテゾミブ⑤ (P 4.4)

2022.5/25 透析skip (BUN 75, Cr 6.84, 尿酸 7.7, K 5.2, Ca 7.1, Alb 2.2)  
ロケルマ®・懸濁用散5g開始

2022.5/27 透析skip (BUN 80, Cr 6.89, 尿酸 7.8, K 4.9, Ca 7.1, Alb 2.3,)  
両上肢、体幹、両大腿部に発赤 → 被疑薬としてファモチジン・ダイフェン・ゾビラッ  
クス中止

2022.5/30 透析離脱 ⇨ バスカスカテーテル抜去  
(BUN 85, Cr 6.74, 尿酸 7.9, K 4.4, Ca 7.4, Alb 2.3)

2022.5/31 ダラツムマブ⑤



## 症例

6/02



2022.6/07 2サイクル目開始（メルファラン、ダラツムマブ⑥、ボルテゾミブ⑥）  
全身の発赤は消退、ゾビラックス再開

2022.6/14 ボルテゾミブ⑦

2022.6/28 ダラツムマブ⑦、ボルテゾミブ⑧

## 症例

### 2022.7/01 採血結果

Hb 8.9(g/dL), TP 5.5(g/dL), Alb 2.7(g/dL), BUN 69(mg/dL), Cr 4.75(mg/dL),  
Ca 8.5 (mg/L), IgG 1295.2(mg/dL)↓, IgA 12.0(mg/dL), IgM 10.2(mg/dL),  
FLC 遊離κ型 6.3(mg/L), 遊離λ型 34.2(mg/L), κ/λ比=0.18↑



2022.7/04 ボルテゾミブ⑨ ⇒ 退院

2022.7/19 外来にて3サイクル目開始（ダラツムマブ⑧、ボルテゾミブ⑩）  
3週に1回へ

- \* 化学療法開始することにより、腎機能改善し透析離脱できた
- \* 多発性骨髄腫においては、QOLを維持し生命予後を延ばすことが目標のため、レジメン通りではなく患者さんに合った治療を行うことが大切

ご清聴ありがとうございました！

