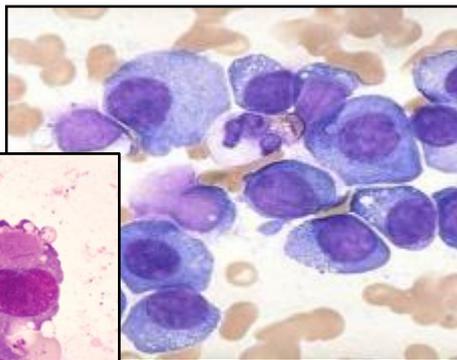
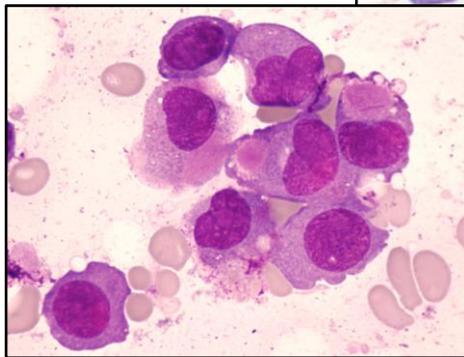


多発性骨髄腫における薬物療法の進歩とボルテゾミブの役割



名古屋市立大学医薬学総合研究院 血液・腫瘍内科学
飯田 真介

名古屋市立大学医薬学総合研究院
血液・腫瘍内科学分野
飯田 真介

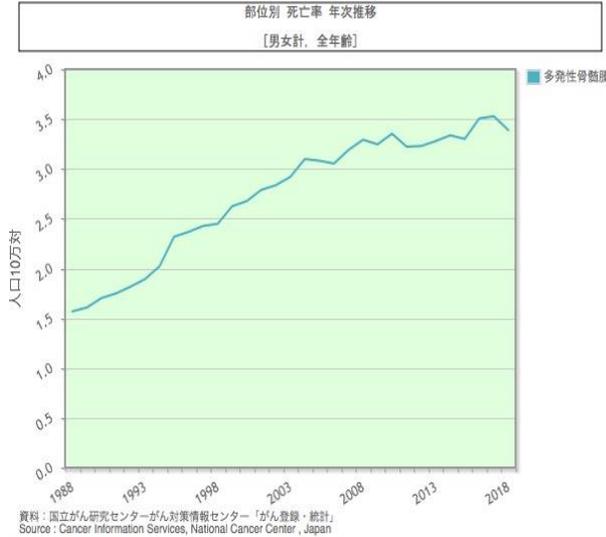
発表者のCOI開示

講演料：ファイザー、 Bristol・マイヤーズスクイブ、サノフィ、
ヤンセンファーマ、武田薬品工業、小野薬品工業、アストラゼネカ

受託研究・共同研究費：ファイザー、 Bristol・マイヤーズスクイブ、
サノフィ、ヤンセンファーマ、武田薬品工業、アッヴィ、アムジェン、
第一三共、ノバルティス、塩野義製薬

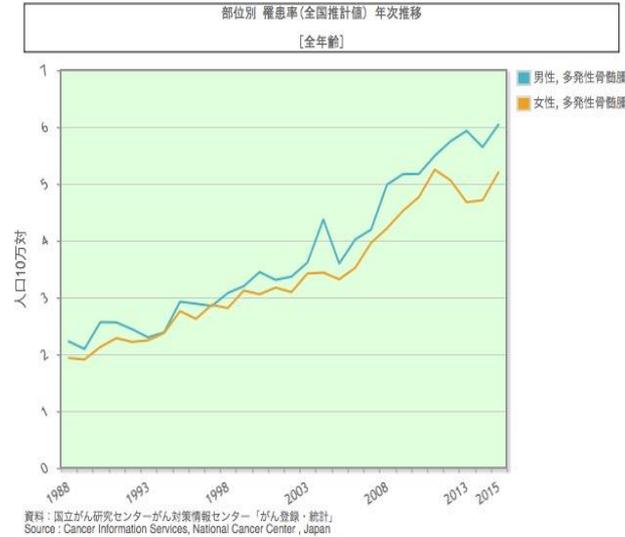
奨学寄付金：中外製薬

我が国における骨髄腫による 死亡者数と推定罹患率の推移



Mortality

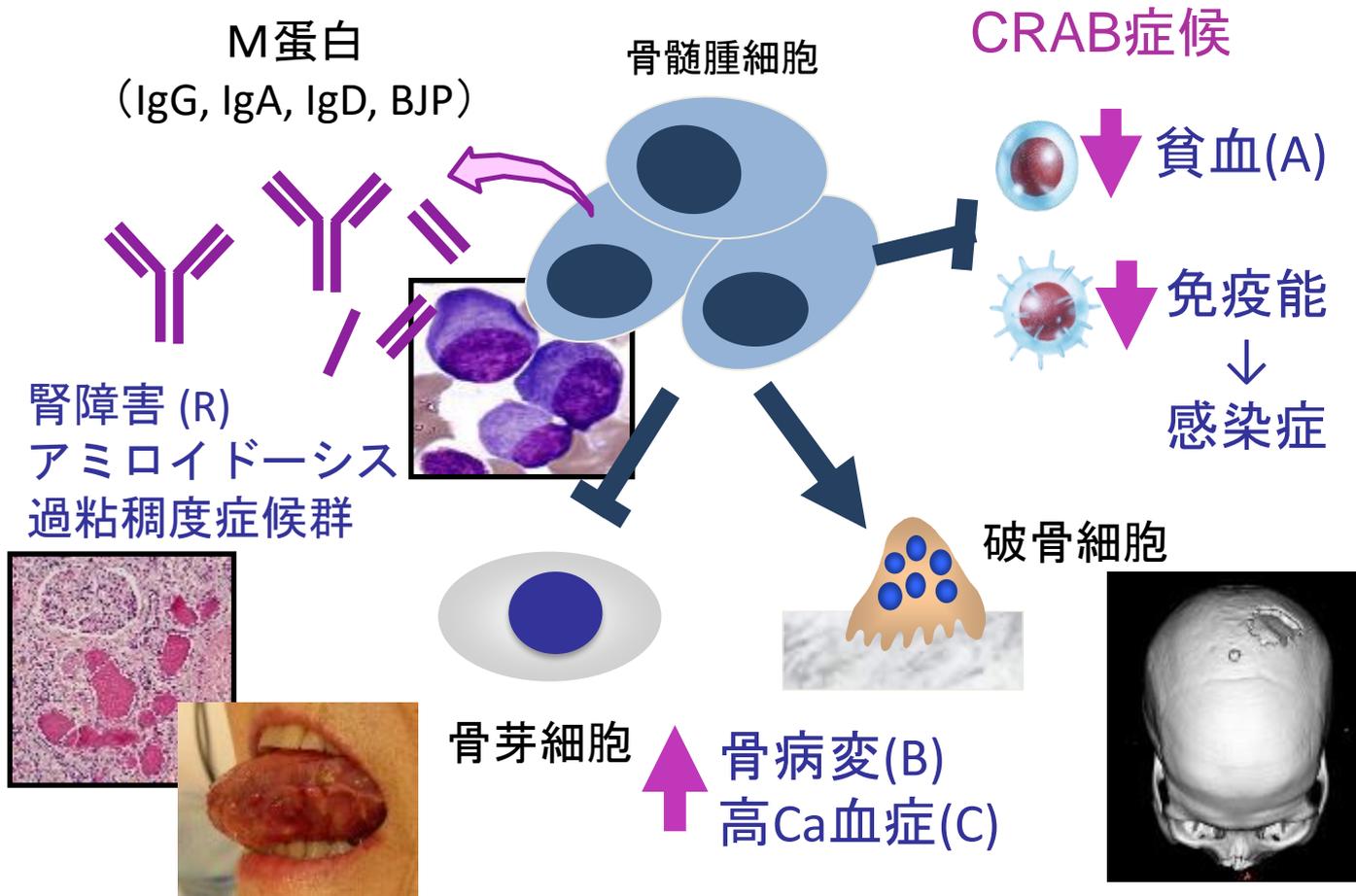
4,209 deaths in 2018
3.5 deaths / 100,000



Incidence

7,880 in 2017
6.8 / 100,000 male in 2017
5.7 / 100,000 female in 2017

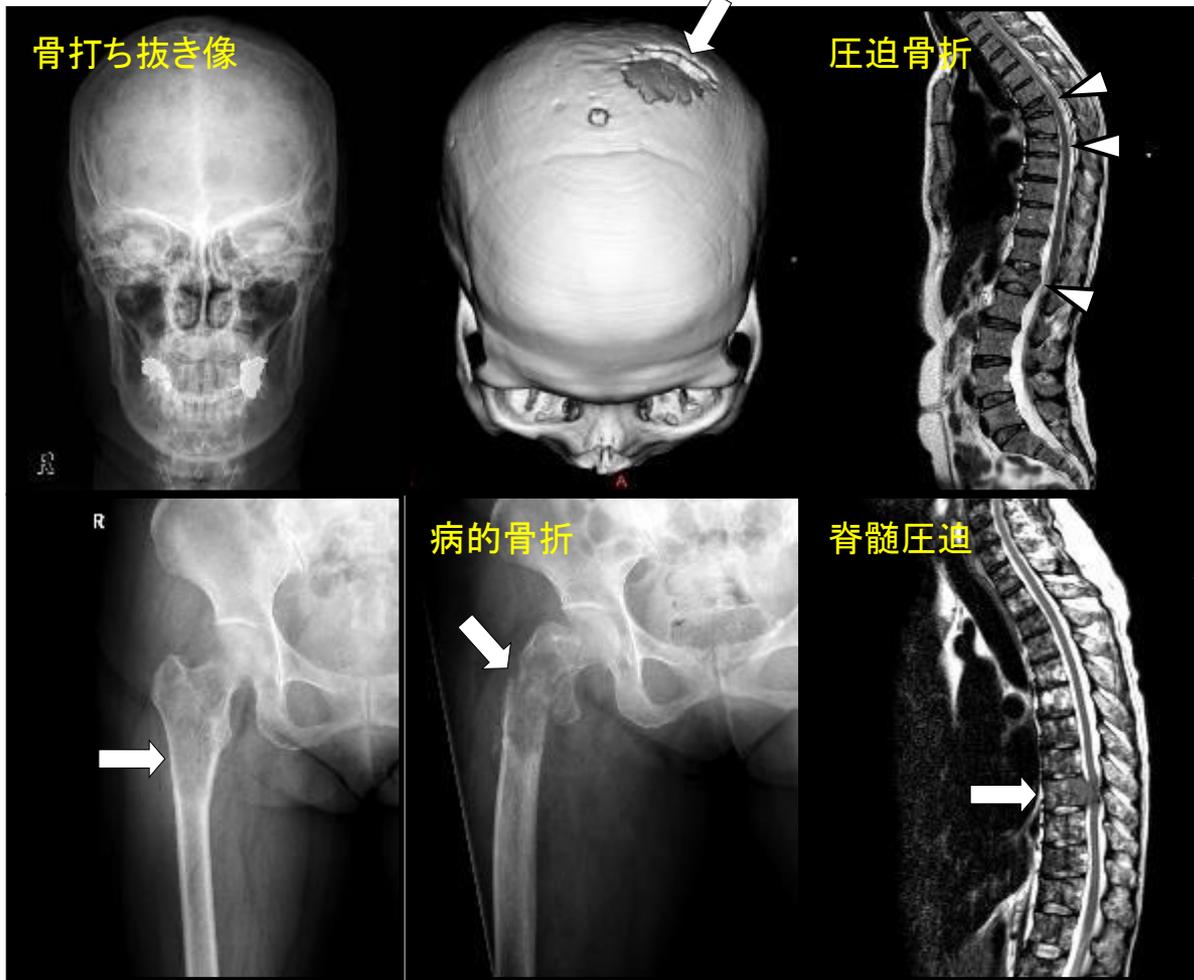
多発性骨髄腫(症候性) Multiple myeloma (Symptomatic)



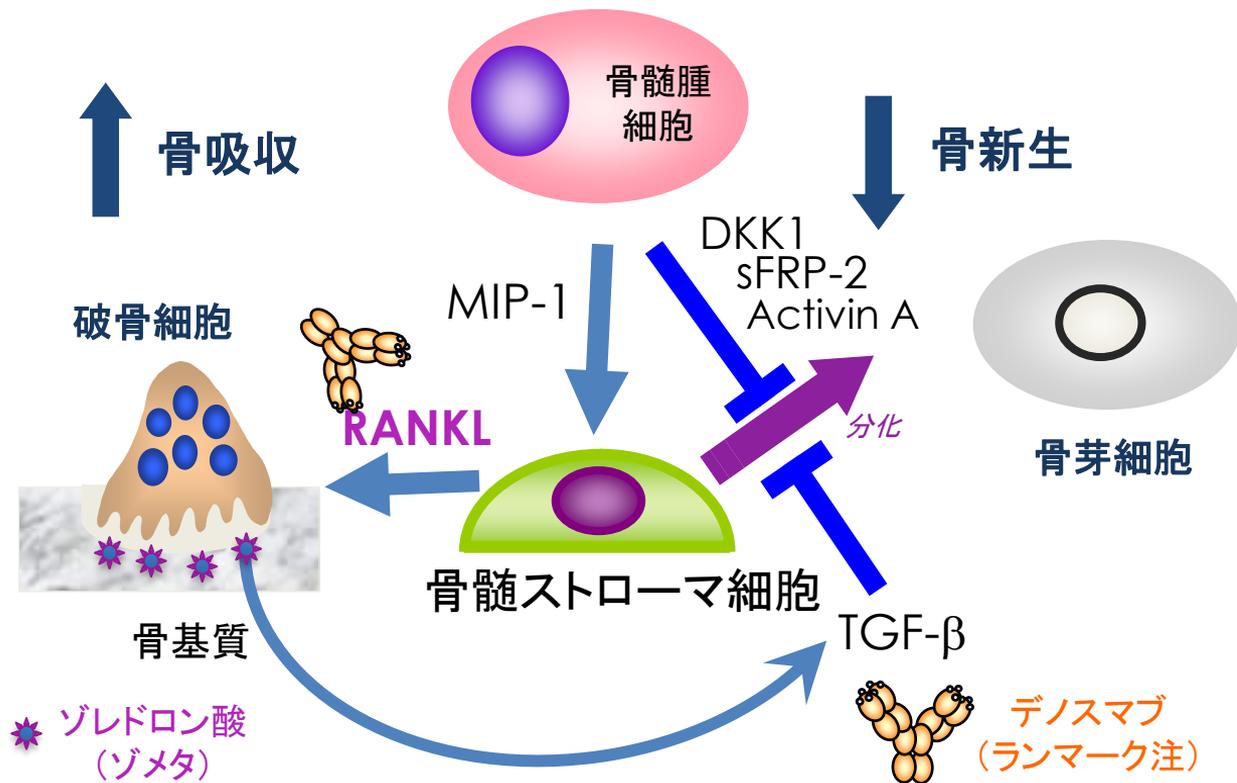
国際骨髄腫作業部会 (IMWG) による多発性骨髄腫を 規定するMDE/MDB

<p>myeloma-defining events (MDE)</p> <p>骨髄腫診断事象 (通称CRAB)</p>	<p>形質細胞腫瘍に起因する下記の臓器障害 (end organ damage: CRAB)</p>
	<p>高カルシウム血症: ~10%</p> <p>血清Ca > 11mg/dL または正常上限値よりも1mg/dLを超えて増加</p>
	<p>腎不全: ~25%</p> <p>CrCl < 40mL/min または血清Cr > 2.0mg/dL</p>
	<p>貧血: ~60%</p> <p>ヘモグロビン値 < 10g/dL または正常下限値よりも2g/dLを超えて低下</p>
	<p>骨病変: ~60%</p> <p>1つ以上の病変を骨X-P, CTまたはPET-CT検査で認める</p>
<p>myeloma-defining biomarkers (MDB)</p> <p>(通称SLiM)</p>	<p>下記のバイオマーカー(biomarker)の1つ以上を有する:</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 骨髄中のクローナルな形質細胞 \geq 60% ② involved/ uninvolved FLC(血清遊離軽鎖)比 \geq 100 (involved FLC \geq 100mg/Lであること) ③ MRIで2力以上の5mm以上の巣状骨病変あり

骨髓腫患者に認められた溶骨病変



骨髓腫患者に認められる骨リモデリングの異常



骨病変の治療

① 骨を溶かす細胞を抑える薬：月に1回程度

- ・ビスホスフォネート製剤（ゾレドロン酸）の点滴
- ・デノスマブ（ランマーク^R）の皮下注射

副作用：低カルシウム血症

合併症：顎骨壊死1-5%（あごの骨が炎症を起こして骨破壊が起こる
⇒歯肉の痛み、腫れ、歯のぐらつき） ※口腔ケアを続けましょう



② 骨髄腫細胞を減らす治療

- ・化学療法
- ・局所放射線照射：疼痛緩和、病的骨折の予防

③ 対症・補助療法

外科的手術、コルセット、杖、鎮痛薬、リハビリ



骨痛に対する鎮痛薬の使い方

少しでも腎障害がある場合には、アセトアミノフェン製剤（カロナール、タイレノールなど）以外の解熱鎮痛薬(NSAIDs)は避けて下さい。急性腎不全に陥ることがあります。

早期からオキシコドン+オキノーム、フェンタニル製剤などのオピオイド系鎮痛薬のご使用を検討してください。



鎮痛薬（麻薬製剤を含む）

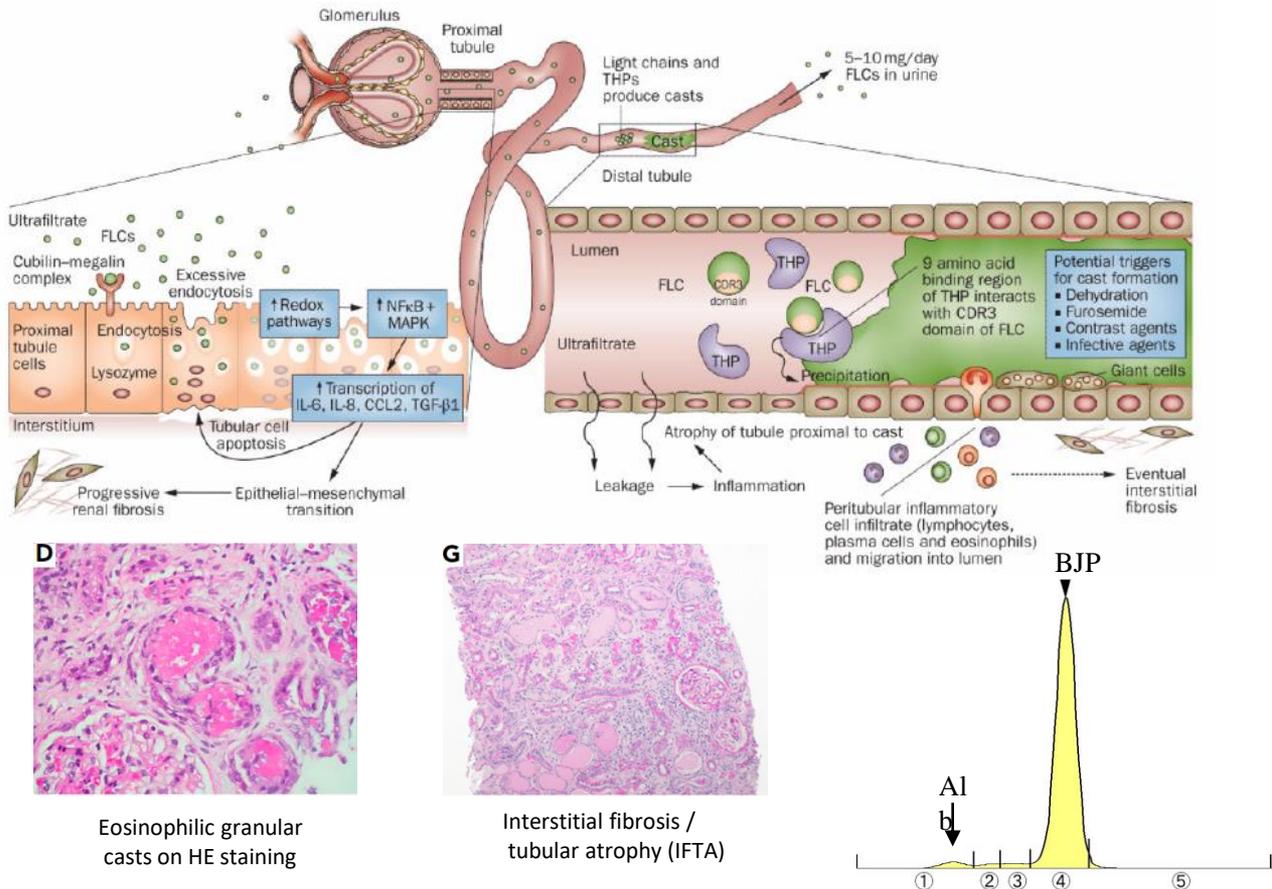
痛みのもとになる物質が作られるのを抑えたり、痛みの信号が脳に伝わるのを抑えます。

<治療のしかた>

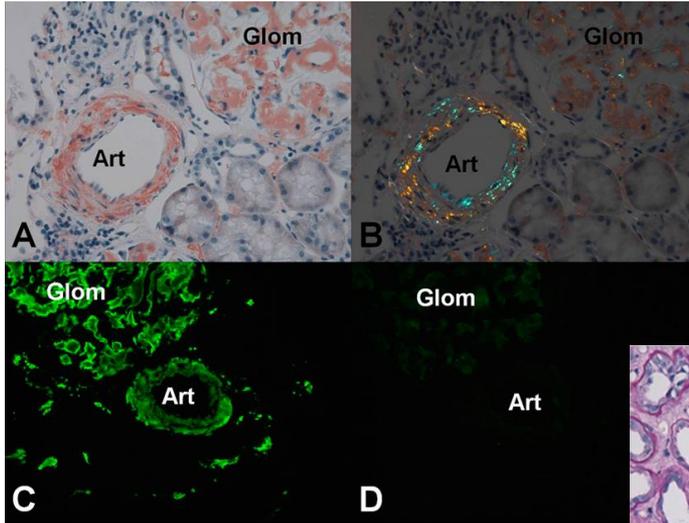
- ・鎮痛薬の多くは飲み薬や貼り薬、坐薬などで、外来で治療が可能です。
- ・痛みの強さに応じてくすりの種類を選びます。
- ・腎臓が悪い場合にはNSAIDsと呼ばれる鎮痛薬はつかうことができません。

ノバルティスファーマ社
インフォームドコンセントサポートライブラリー
目で見える多発性骨髄腫
カウンセリングブック
より引用

Myeloma Kidney: 遊離軽鎖によるAKIの発症メカニズムと腎機能改善に関する因子

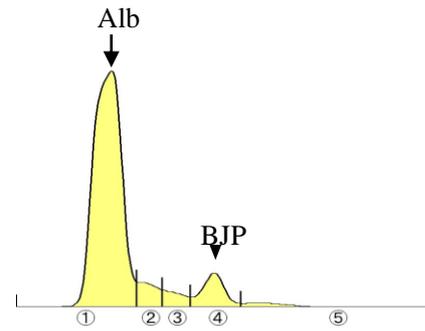


ALアミロイドーシス

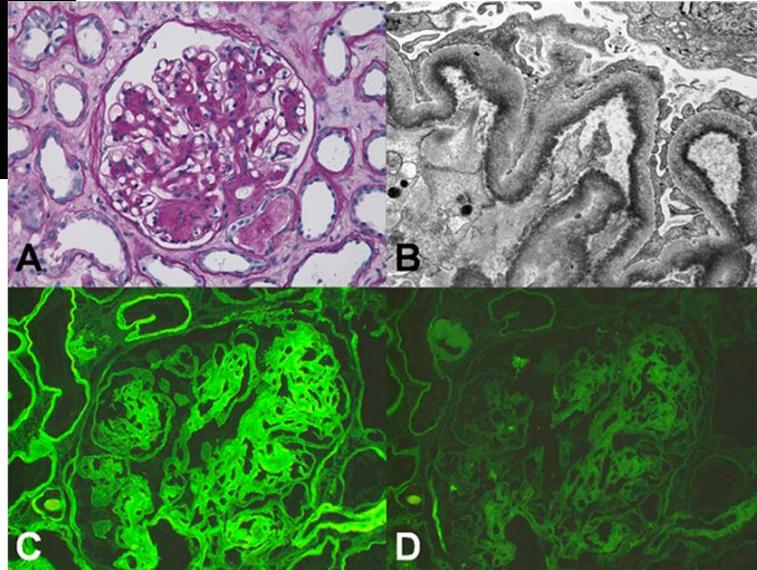


- A. The Congo red stain
- B. Apple-green birefringence under polarized light
- C. D. Anti-lambda staining

- B. Randall-type dense deposits by EM
- C. anti-kappa staining by fluorescence microscopy
- D. anti-lambda staining

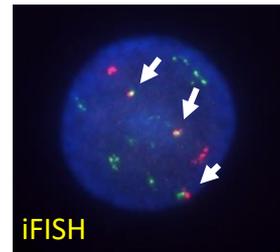


免疫グロブリン(軽鎖)
沈着病 (LCDD: MIDD)

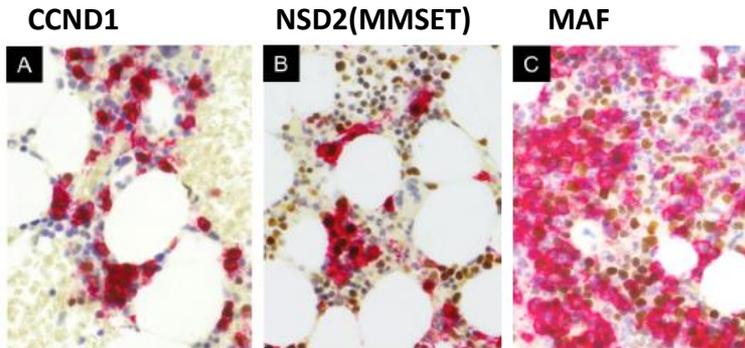


Mayo Clinicにおける染色体異常からみたリスク分類

FISH法による染色体異常	頻度	リスクカテゴリー	生存期間中央値 (年)
Hyperdiploidy (高二倍体)	50%	標準リスク	7 ~ 10
t(11;14)(q13;q32)	20%		
t(6;14)(p21;q32)	4%		
t(4;14)(p16;q32) Gain(1q21)	15% 40%	中間リスク	~5
t(14;16)(q32;q23) t(14;20)(q32;q11) Del(17p)	4% 1% 7%	高リスク	~3



High-risk MM by IMWG



赤は細胞表面のCD138染色、
茶色はそれぞれのがん遺伝子産物

Murase T et al. Cancer Sci 2019.

Modified from Rajkumar SV. Am J Hematol 2016; 91: 720-734

Frequencies were quoted from Sonneveld P and IMWG. Blood 2016; 127: 2955-2962

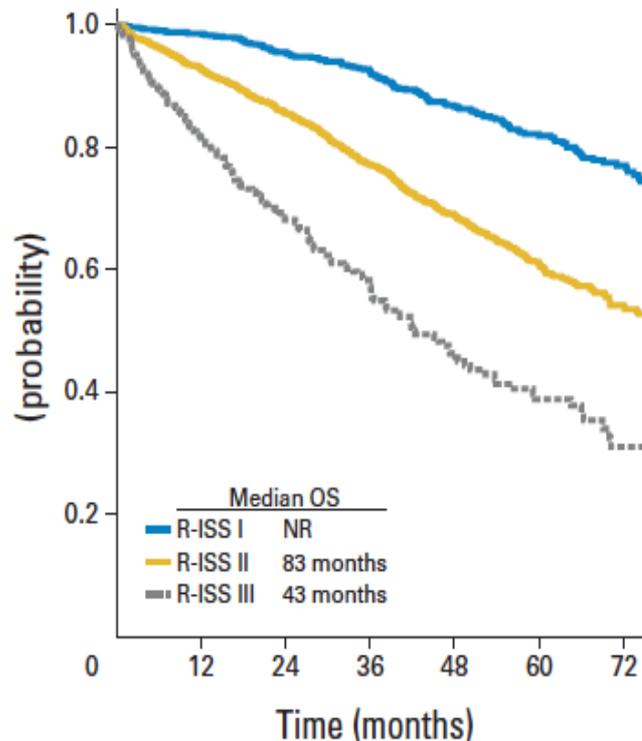
改訂國際病期分類 : Revised International Staging System (R-ISS) for Multiple Myeloma: A Report from IMWG

R-ISS stage	Criteria
I	All of the following: Serum albumin ≥ 3.5 g/dL Serum $\beta 2$ -microglobulin < 3.5 mg/L No high-risk CA* Normal serum LDH level
II	Not R-ISS stage I or III
III	Both of the following: Serum $\beta 2$ -microglobulin ≥ 5.5 mg/L High-risk CA by iFISH or high LDH

Adapted from Palumbo et al with permission.²⁸

CA, chromosomal abnormalities; iFISH, interphase FISH.

*High-risk CA: presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16).





多発性骨髄腫の治療薬



イラストは、協和キリンメディカルサイトより引用

オーソライズド・ジェネリック ..一般的な解釈として..

(Authorized Generic) :「許諾を受けたジェネリック」

- 新薬メーカーから許諾を得て製造した、原薬、添加物および製法等が新薬（先発医薬品）と同一のジェネリック医薬品
- 溶出試験や安定性試験、薬物動態は先発医薬品のデータを活用している

	有効成分	原薬	添加物	製法	製造工場	形状色・味	効能効果
先発品との比較	同一	同一	同一	同一	同一 ¹	同一	同一 再審査対象の 適応症除く

1 同一でない場合も有

オーソライズド・ジェネリック

	有効成分	原薬	添加物	製法	製造工場	形状色・味	効能効果
先発品との比較	同一	同一	同一	同一	同一 ¹	同一	同一 再審査対象の適応症除く

1 同一でない場合も有



抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

毒薬、処方箋医薬品^{注)}

注射用ボルテゾミブ

ボルテゾミブ[®]注射用3mg「DSEP」

21.12月薬価収載・発売中
先発品:ベルケイド注射用3mg

ボルテゾミブ注射用3mg「DSEP」効能・効果

多発性骨髄腫

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

【参考】ベルケイド注射用3mg 効能・効果

多発性骨髄腫

マンテル細胞リンパ腫

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

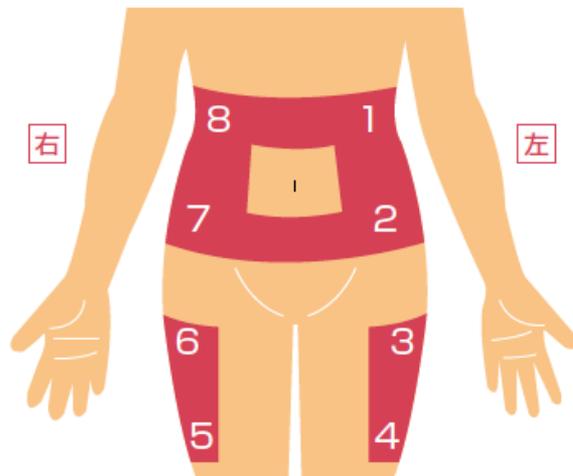
全身性ALアミロイドーシス

【投与方法】

ボルテゾミブの皮下投与

*皮下投与

- ・投与部位について、左右の大腿部、腹部に交互に投与するなど、前回と同じ位置への投与を避けて下さい。
- ・内筒を少し引き血液の逆流がないこと、神経損傷に注意し刺入して下さい。



同じ部位に繰り返し針を刺すと、

■皮下脂肪組織の萎縮や皮膚の硬結を来たして薬液の吸収が悪くなり、十分な薬効を得られなくなります¹⁾。

■皮膚の炎症等の起こる可能性が高くなります。



ボルテゾミブ療法の注意点：

带状疱疹予防は必須

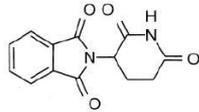
末梢神経障害（性疼痛）に注意し

減量や休薬での適切ば対応が必要

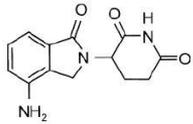
投与開始早期には肺障害に注意が必要

ヤンセンファーマ社
ベルケイド適正使用ガイド
より引用、追記

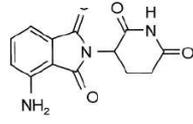
免疫調節薬(Immunomodulatory Drugs; IMiDs)



サリドマイド



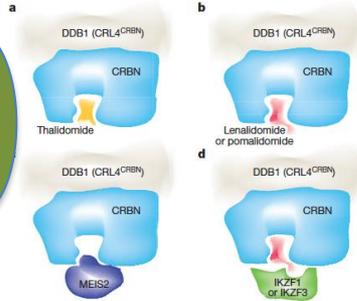
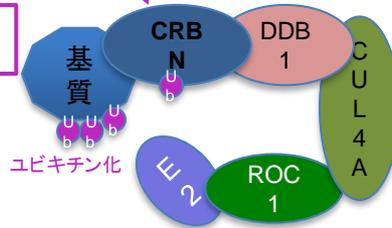
レナリドミド



ポマリドミド

免疫調節薬

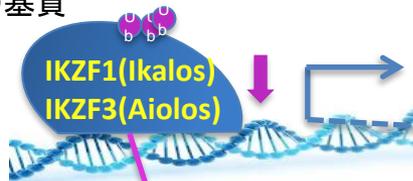
セレブロン E3ユビキチンリガーゼ複合体



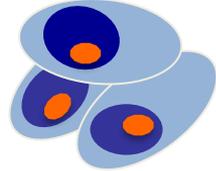
Cereblon → ARID2↓
TP53RK↓ → cMyc↓

骨髓腫細胞はIRF4に依存して生存

CRBNの基質



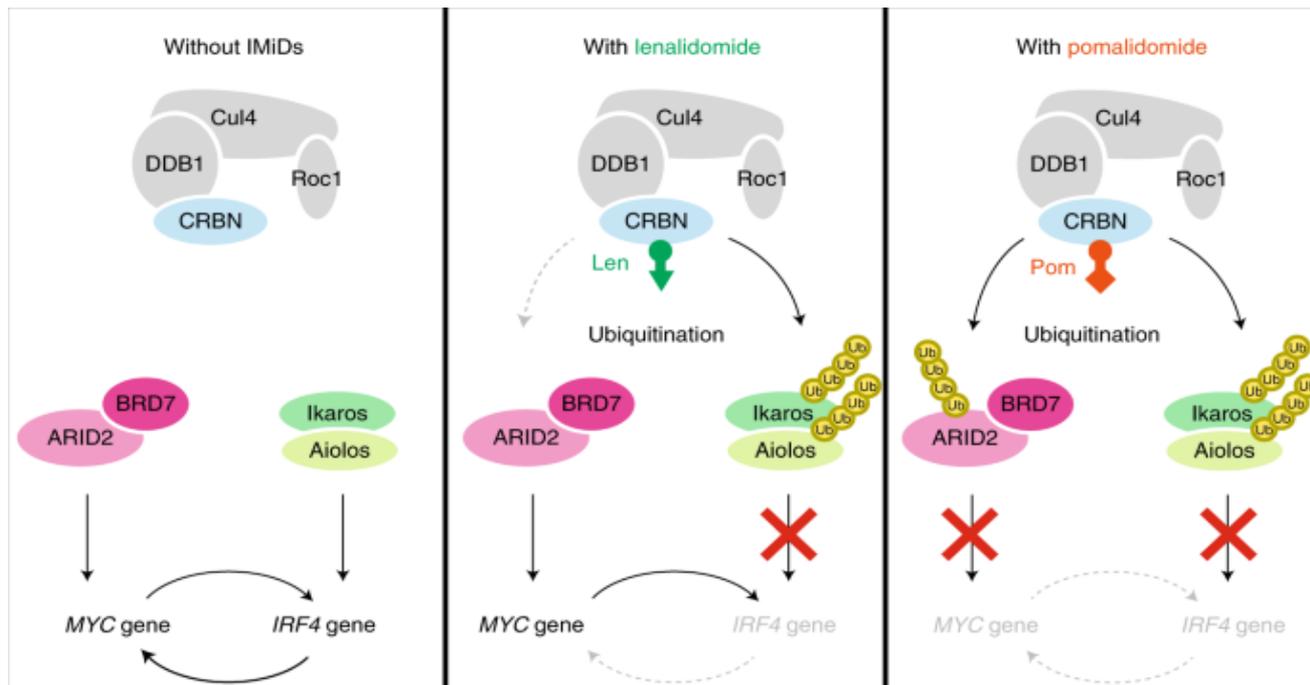
プロテアソームで分解



IRF4蛋白

細胞死
増殖抑制

多発性骨髄腫細胞では、ARID2はBRD7の存在下において ポマリドミド依存性のCRL4(CRBN)蛋白の基質である

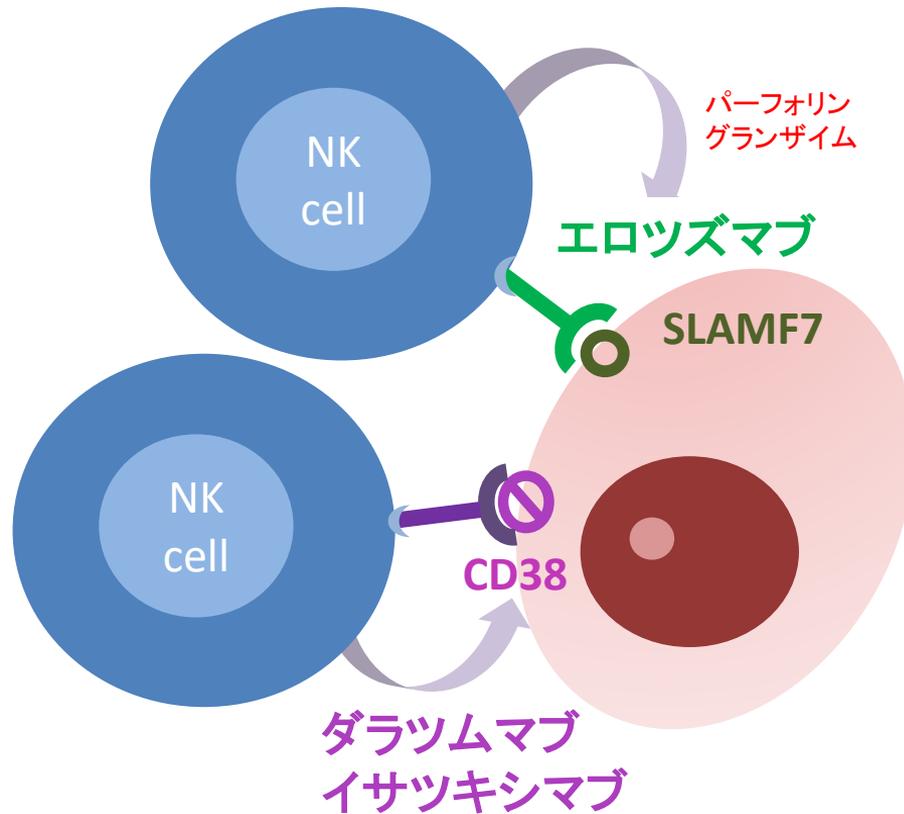


ARID2/BRD7 complexはcMycの発現を促進している。
ARID2, BRD7ともにpolybromo-associated BAF(PBAF) chromatin-remodeling complexを形成

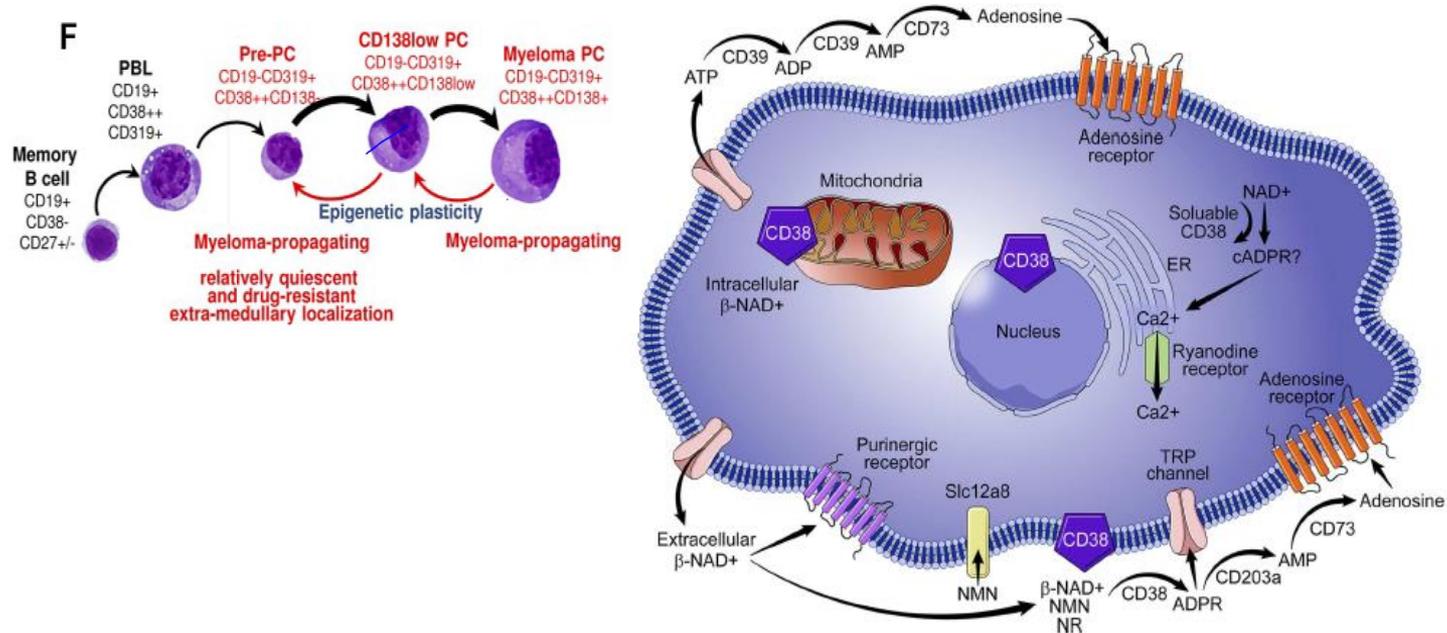
再発・難治性骨髄腫患者に対する2剤併用（Doublet）療法

レジメン	薬剤	利点・特徴	注意すべき副作用
Bd	Bor/dex	腎障害例でも減量は不要 迅速な効果発現 染色体高リスク病型にも高い効果	末梢神経障害 間質性肺障害 血小板減少 帯状疱疹
Kd	Cfz/dex	深い奏効と長い無増悪生存期間が期待できる 染色体高リスク病型にも高い効果	心血管障害 腎障害 血小板減少、TMA
Ld	Len/dex	経口薬のみ 継続治療に向いている 腎機能に応じた減量が必要	深部静脈血栓症・肺塞栓症 皮疹、発熱 好中球減少 二次性悪性腫瘍
Td	Thal/dex	経口薬のみ 腎障害例でも減量は不要 局所放射線照射との併用が可能 血球減少が少ない	深部静脈血栓症・肺塞栓症 末梢神経障害 便秘、倦怠感、眠気
Pd	Pom/dex	経口薬のみ 腎障害例でも使用しやすい Ld療法耐性例にも効果が期待できる 17p-欠失例にも一定の効果あり	深部静脈血栓症・肺塞栓症 皮疹、発熱 好中球減少症 感染症合併

抗体療法 (Monoclonal Antibodies: mAbs)

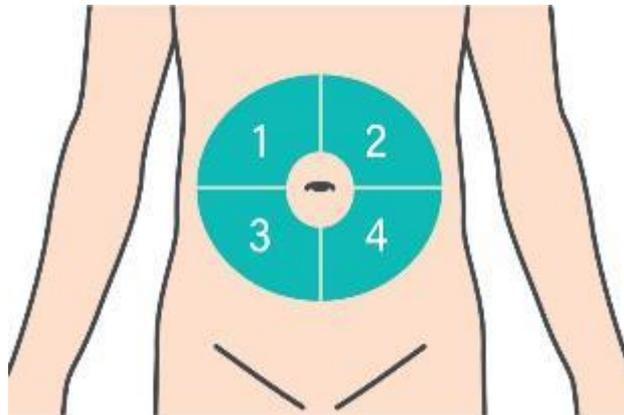


CD38のB細胞での発現とNAD⁺代謝における役割



Hogan KA et al. Front Immunol. 2019; 10: 1187-

ダラツムマブ皮下注（ダラキューロ）の方法



前投薬：
1時間前に、
レナデックス
レスタミン
カロナル
モンテルカスト
を内服



ダラキューロ（ダラツムマブ 1,800mg + ヒアルロニダーゼ） 15mLを3～5分かけて皮下注射

ダラツムマブ皮下注（ダラキューロ）投与時の輸注反応の予防と対応

〈前投与〉

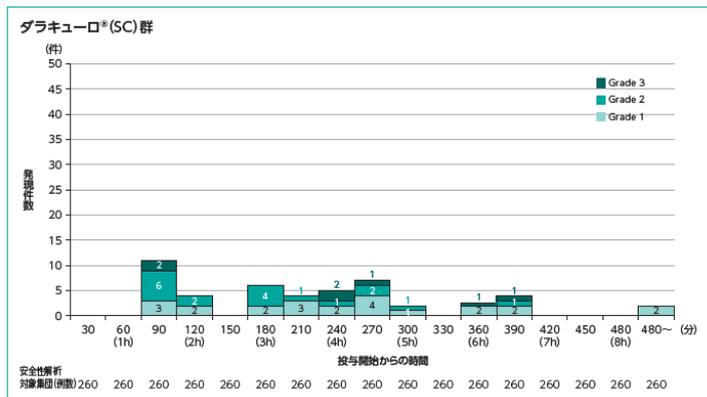
ダラキューロ®(SC)投与によるInfusion reactionを軽減させるために、ダラキューロ®(SC)投与開始1～3時間前に

- 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 (サイクル1 Day1)

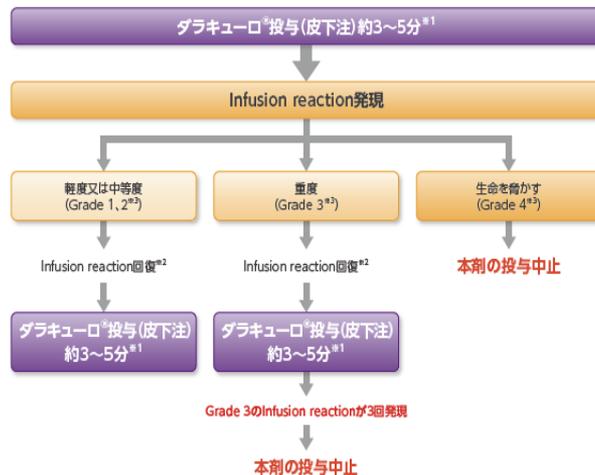
ダラキューロ®(SC)投与約1～3時間前に投与するが、必要に応じて、経口薬に関しては、ダラキューロ®(SC)投与前1～3時間以内に患者宅で服用できることとした。

副腎皮質ステロイド	MMY3012では、最初の2回はメチルプレドニゾン100mg又は同等品を静脈内又は経口投与。それ以降は60mg(最初の2回の投与でInfusion reactionを認めなかった場合)。MMY2040では、デキサメタゾン20mg又は同等品を投与。
アセトアミノフェン	650～1,000mg静脈内又は経口投与 ^{*1} 。
抗ヒスタミン剤	抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン25～50mg又は同等品の静脈内又は経口投与 ^{*1} 。ただしプロメタジンの静脈内投与は避けること。)
ロイコトリエン阻害剤	任意でサイクル1 Day1にモンテルカスト10mg又は同等品の経口投与可 ^{*2} 。

MMY3012試験の初回投与時Infusion reaction*(有害事象)発現までの時間



副腎皮質ステロイド	ダラキューロ®(SC)投与後2日間(投与の翌日から開始) 長時間又は中時間作用型副腎皮質ステロイド(メチルプレドニゾン20mg又は同等品)を経口又は静脈内投与。 最初の3回のダラキューロ®(SC)投与後にInfusion reactionが認められない場合は、投与後の副腎皮質ステロイドの投与は医師の判断に委ねた。
-----------	---



Gradeは、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)に準じる

*1 本剤の投与中(約3～5分)にInfusion reactionが認められた場合には、患者の状態に応じて、医師の判断で注射速度の減速又は投与中断等、適切に対応ください。

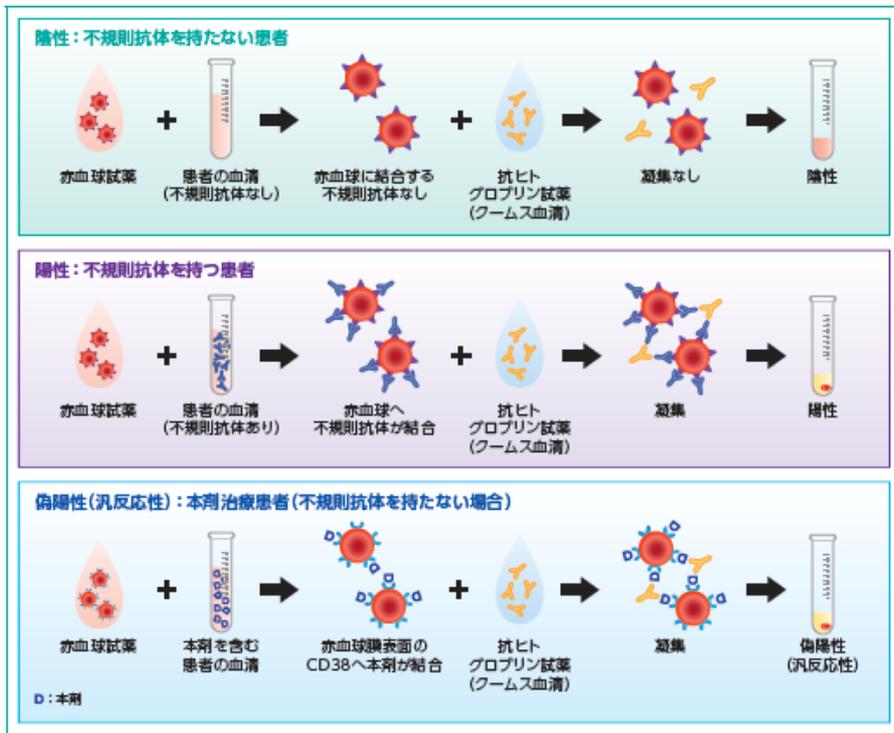
*2 Infusion reactionが回復しない場合：患者の状態に応じて、本剤の次回投与の延期等、適切に対応ください。

*3 CTCAEにおける「Infusion related reaction」のGrading

Grade 1	軽度で一過性の反応。点滴の中断を要さない。治療を要さない。
Grade 2	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には遅やかに反応する。≤24時間の予防的投薬を要する。
Grade 3	重症(例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して遅やかに反応しない)：一度改善しても再発する；続発症により入院を要する。
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する。
Grade 5	死亡。

[有害事象共通用語集 ver.4.0(日本製薬JCOG版)](CTCAE ver. 4.0 - JCOG)2017年9月12日

1) 間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉^{1,2)}



ダラツムマブ投与開始前に、必ず血液型、クームス試験を実施しておく

ダラツムマブ投与中の患者に赤血球輸血を行う場合は、輸血部技師さんに、ダラツムマブ投与中であることを伝える

DTT処理でCD38抗原の高次構造を破壊することによりダラツムマブの結合性を阻害できるが、Kell血液型抗原も破壊されるため、ダラツムマブ投与前に抗K抗体陽性の場合にはKell抗原陰性の赤血球を使用する

1) Chapuy, C., et al. Transfusion, 55(6 Pt 2), 1545-1554, 2015
2) Oostendorp, M., et al. Transfusion, 55(6 Pt 2), 1555-1562, 2015

多発性骨髄腫の治療目標

骨髄腫細胞とM蛋白をできる限り減少させる

貧血・腎障害・骨痛などの症状を改善させる

長期生存と生活の質(QOL)改善を目指す

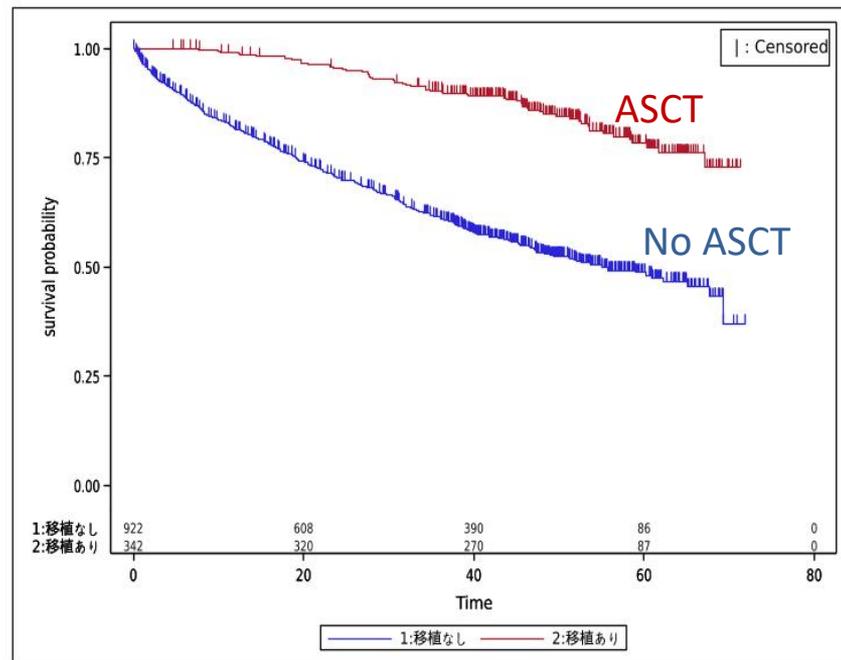
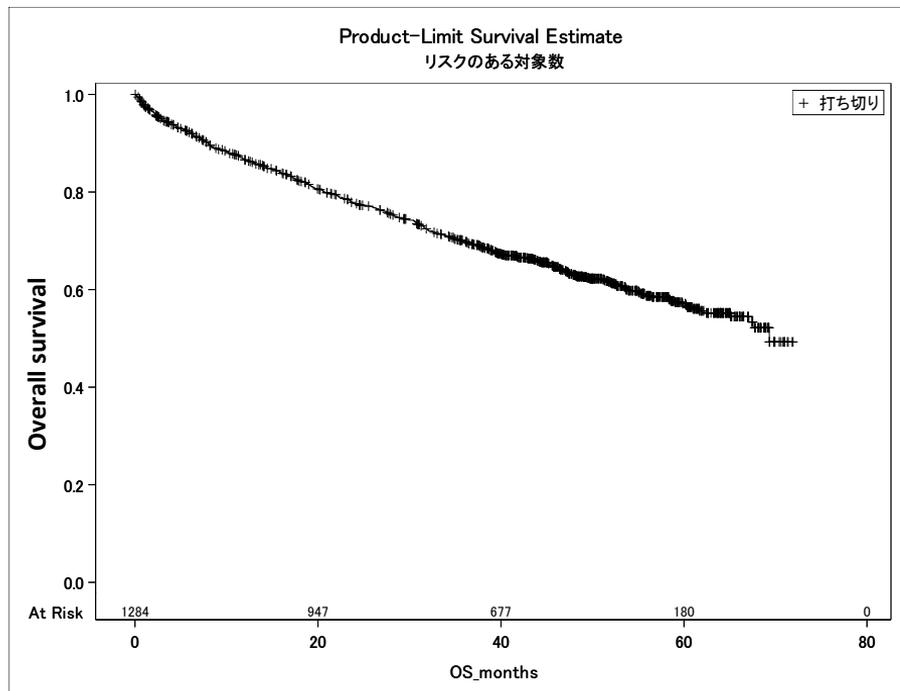
治療導入時や自家造血幹細胞移植以外は、
外来治療を基本とする



日本血液学会のレジストリ研究で2016～2018年の3年間に前方視的に登録された新規に多発性骨髄腫と診断されて治療を受けた患者の生存期間（JSH-MM-15）

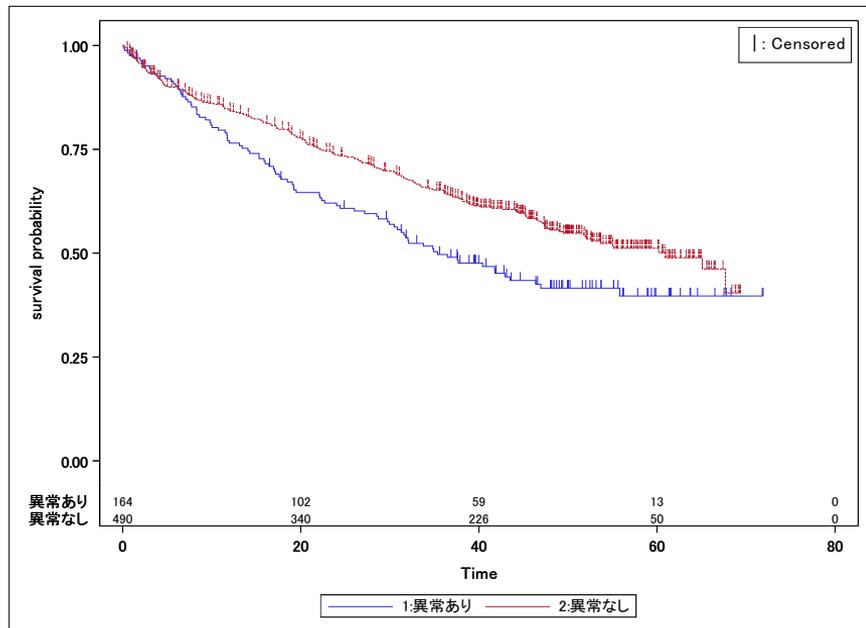
3-year OS% 70.0% (95%CI 67.4– 72.6%)
median OS 69.3 mo (95%CI: 67.1 -)

3-year OS%: no ASCT 61.4% (95%CI: 58.0 – 64.6)
ASCT 90.3% (95%CI :86.6 – 93.1)
median OS: no ASCT 55.1 mo (95%CI: 47.4 – 67.7)



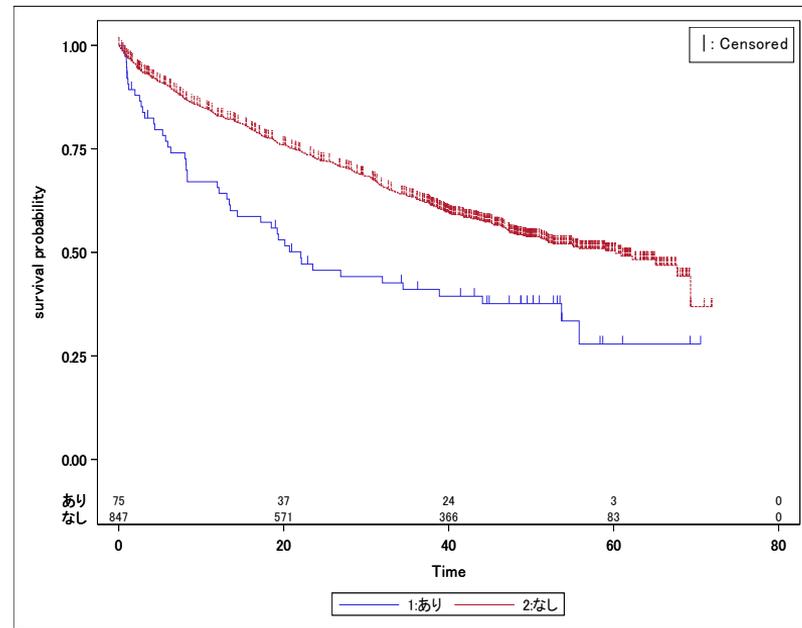
移植非適応多発性骨髄腫患者において、高リスク染色体と髄外腫瘤形成は予後不良因子である (JSH-MM-15 study)

standard vs high risk cytogenetics



3-year OS 65.2%(60.6 – 69.4) vs 49.7%(41.6 – 57.2)

absence vs presence of extramedullary tumor at diagnosis

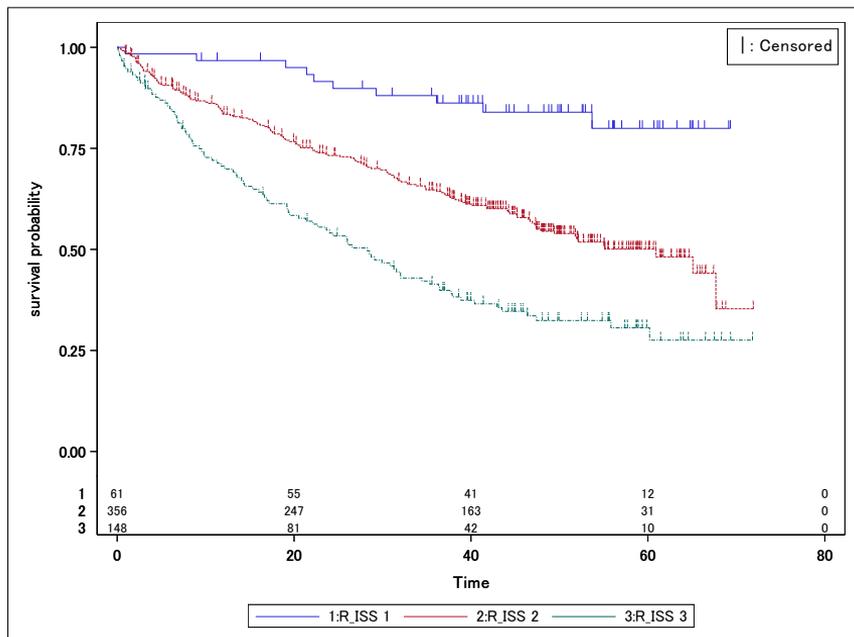


3-year OS 63.2%(59.7 – 66.6) vs 41.1%(29.5 – 52.2)

移植非適応多発性骨髄腫患者においてR-ISS病期とフレイティ/合併症（FCIスコア）は予後の推定に役立つ（JSH-MM-15 study）

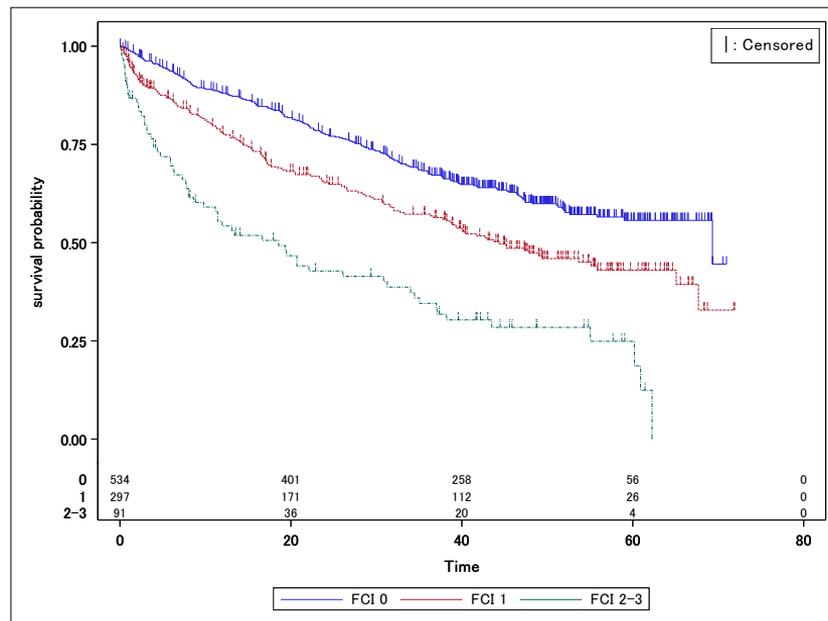


Overall survival according to the baseline R-ISS



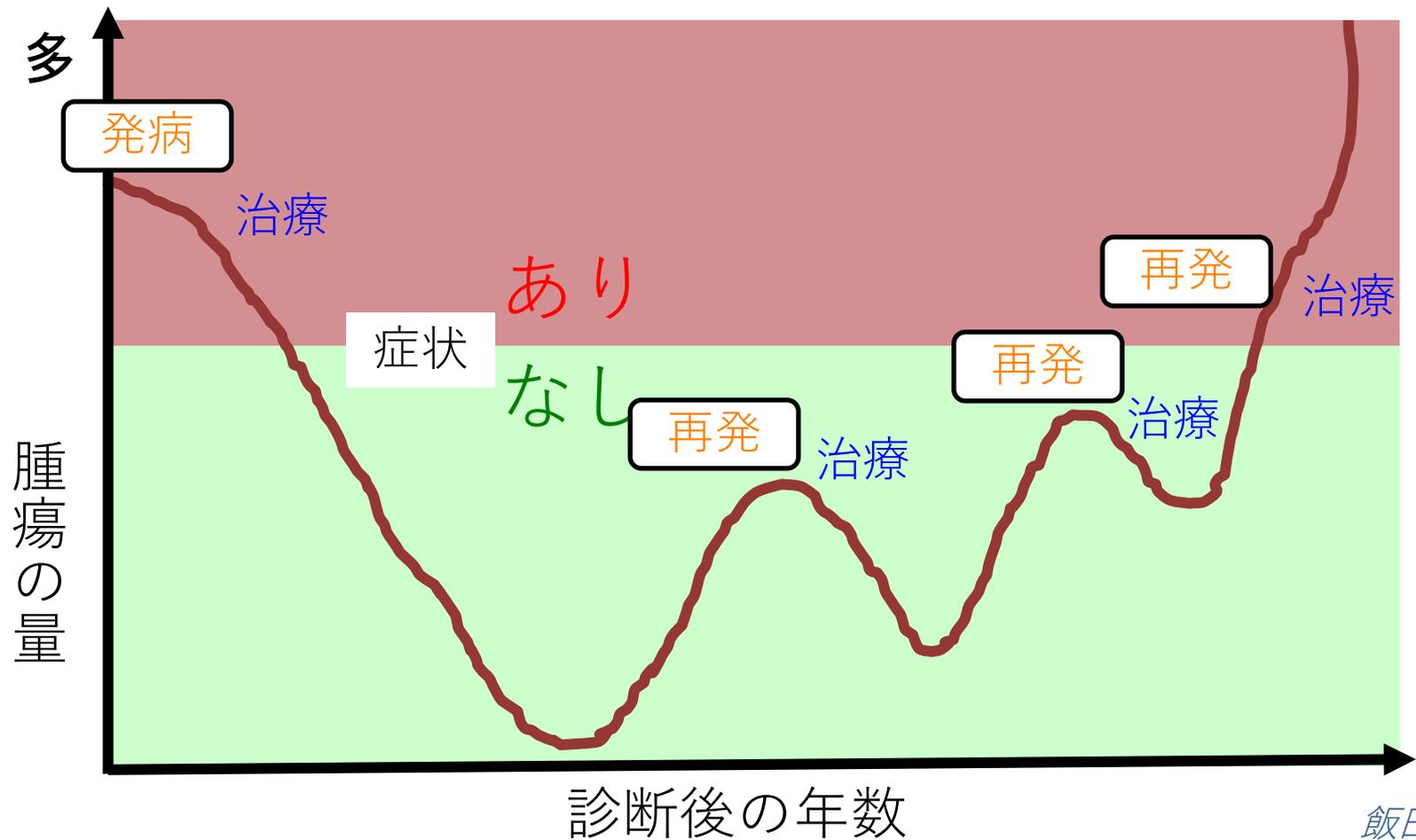
3-year OS: stage 1 88.1% (76.5 – 94.1)
 stage 2 64.7% (59.2 – 69.6)
 stage 3 41.4% (33.2 – 49.5)

Overall survival according to the baseline FCI index



3-year OS: FCI 0 68.1% (63.7 – 72.0)
 FCI 1 57.2% (51.0 – 63.0)
 FCI 2 34.5% (24.4 – 44.9)

多発性骨髄腫患者さんの一般的な経過



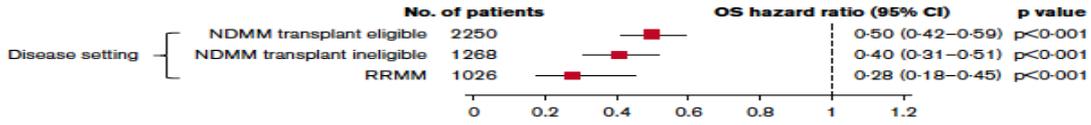
IMWGで用いられるMRD判定規準

IMWG MRD criteria	CR以上の場合で下記の定義を満たすこと
Sustained MRD-negative 持続的微小残存腫瘍陰性	NGFまたは/およびNGSを用いた骨髄中のMRD陰性化に加えて、画像診断でも病変を認めない状態が最低1年以上継続している状態 その後もMRD陰性期間を評価していく
Flow-MRD-negative FACSでの微小残存腫瘍陰性	EuroFlowを用いた標準化法、または同等性が検証されたNGF検査法を用い、骨髄中有核細胞 10^5 に1個以上の感度を有する検査で表面形質上同定できる異常な単クローン性形質細胞を骨髄穿刺液中に認めない状態
Sequencing MRD-negative NGSでの微小残存腫瘍陰性	骨髄中有核細胞 10^5 に1個以上の感度を有するLymphoSIGHTプラットフォーム、もしくは検証された同等のNGS検査法を用いたDNAシーケンスで2リード以上の同一配列を有する単クローン性形質細胞を認めない状態
Imaging plus MRD-negative 画像プラスでの微小残存腫瘍陰性	NGF/NGSを用いたMRD陰性化に加えて、治療前あるいは先行して実施したPET/CTにて認めた全トレーサー取り込み部位の消失、または縦隔blood poolまたは周囲の正常組織のSUV値未満への低下を認める状態

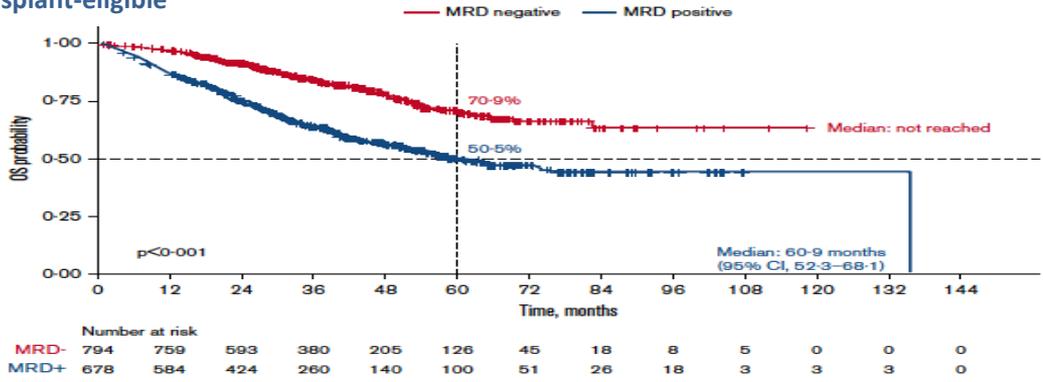
10^{-5} の感度を有するiCR or mCRを微小残存腫瘍 陰性 minimal residual disease (MRD) negativityと定義。
12ヶ月以上の間隔をあけた2回測定で連続してMRD陰性の場合にsustained MRD negativityと定義。

Kumar S et al. IMWG consensus criteria for response and MRD Assessment in MM. Lancet Oncol. 2016; 17: e328-46.

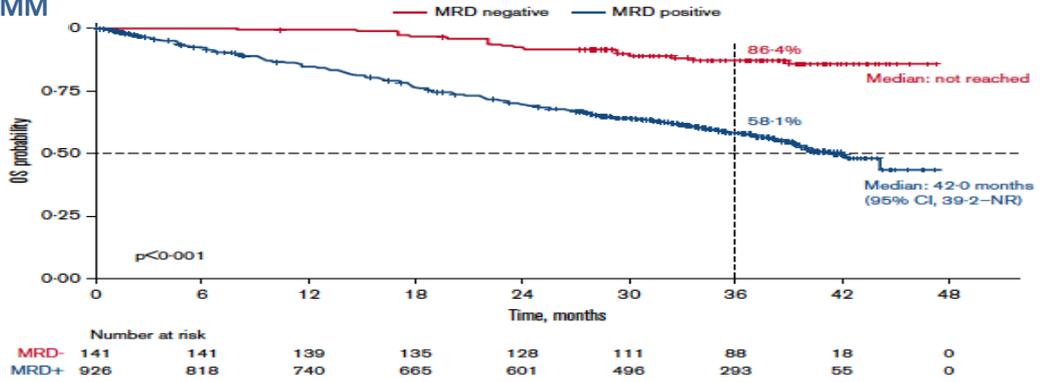
Overall survival according to the MRD results; A large meta-analysis



Transplant-eligible



R/RMM

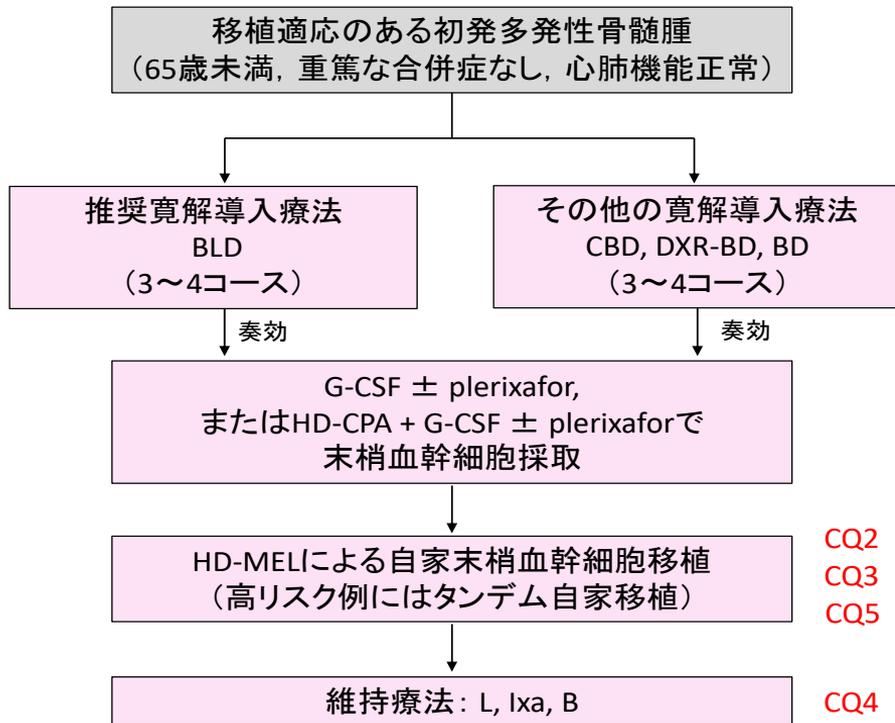


Munshi NC et al.
 Blood Adv. 2020;
 4(23): 5988-5999

移植適応のある初発多発性骨髄腫患者



日本血液学会
The Japanese Society of Hematology



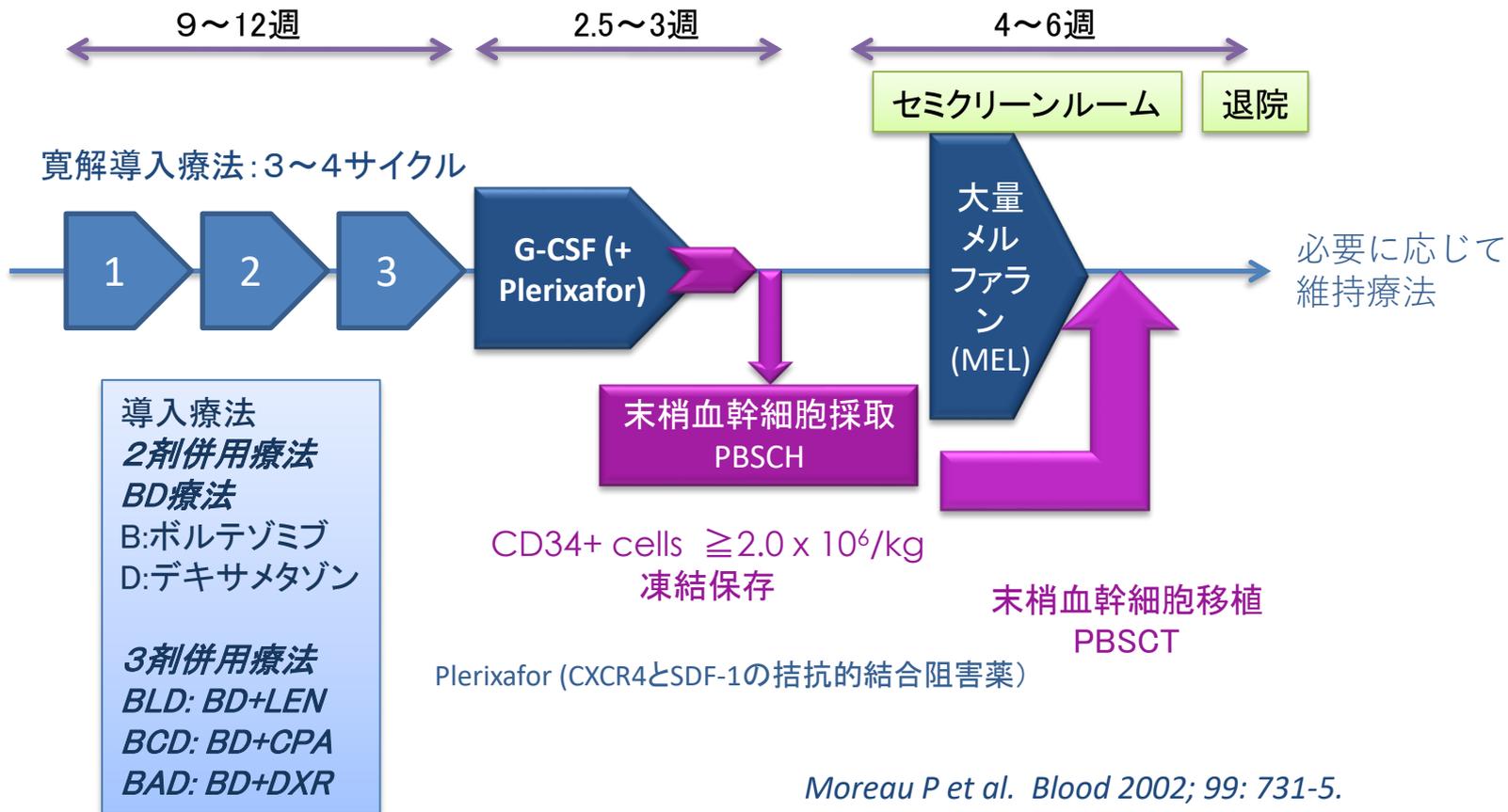
CQ1

CQ2
CQ3
CQ5

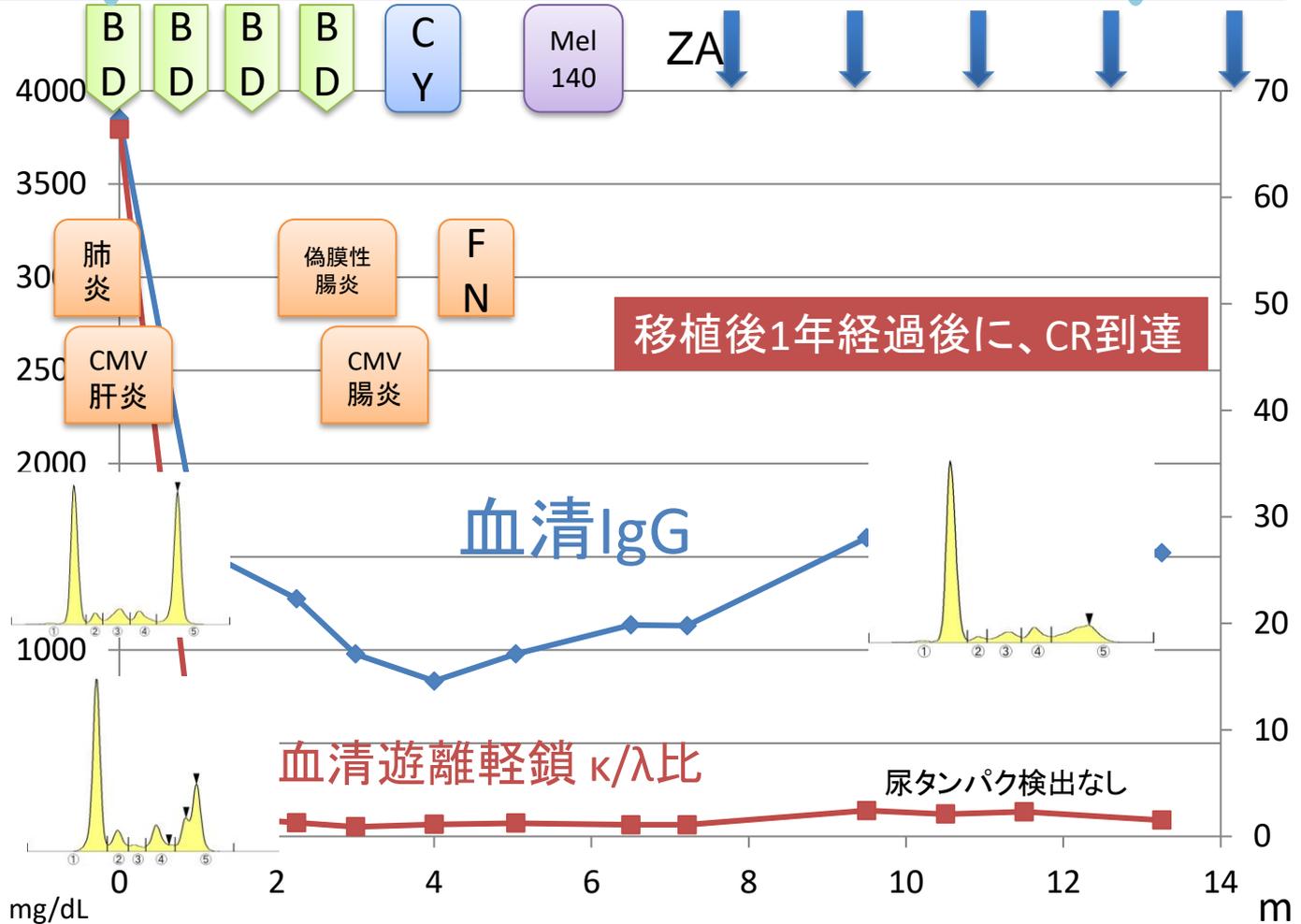
CQ4

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、

寛解導入療法から自家造血幹細胞移植まで



52歳 男性 IgG-κ型・症候性MM(標準リスク): 治療経過



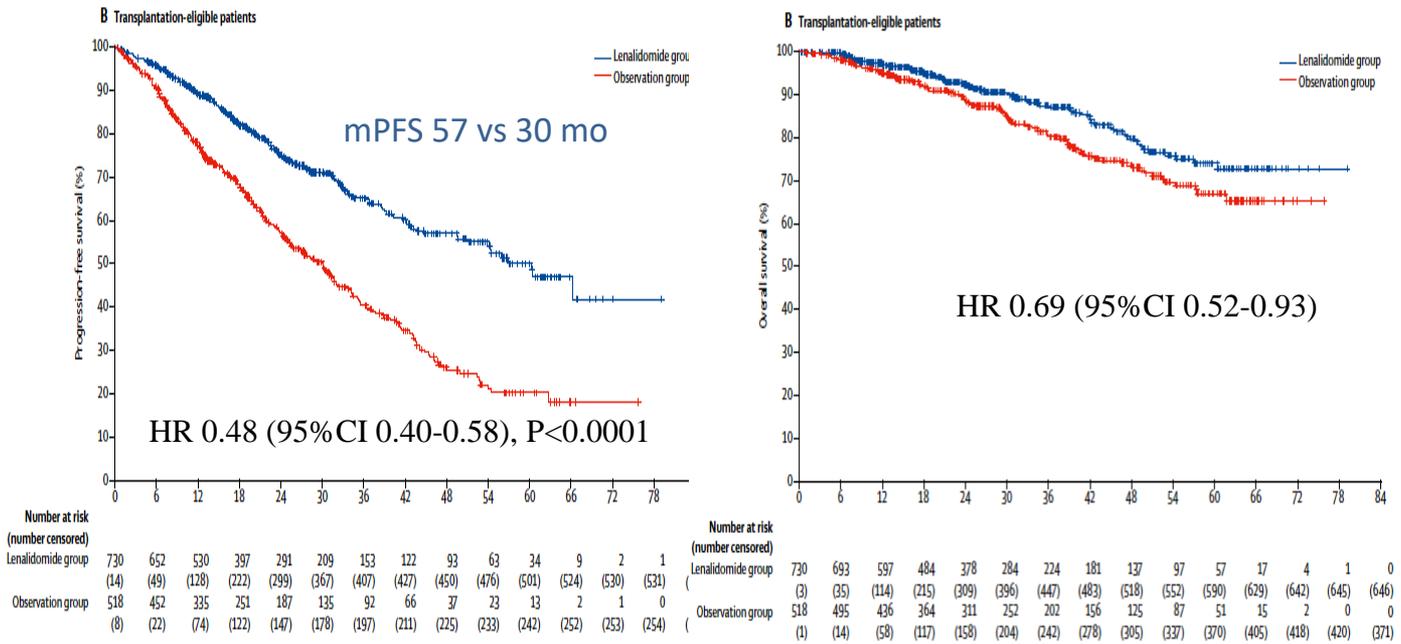
大量メルファラン療法による有害事象

MEL200	Grade3/4%	Grade 4 %
好中球減少		77
血小板減少		76
粘膜炎	17	
消化器症状	11	
感染（FNを含む）	40	
血栓・塞栓症	2	
腎障害	1	
心障害	1	
肺障害	1	
末梢神経障害	1	
出血	1	

BLd + ASCT + Len maintenanceを実施したDETEMINATION試験では、median follow up 76ヶ月で10例/357例(2.8%)の患者にAML/MDSが発症

Harousseau J-L et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4621-4629.
Richardson PG et al. N Engl J Med 2022; 387: 132-147.

移植後のレナリドミド少量維持療法は、移植患者の無増悪生存期間と全生存期間を延長した（英国 Myeloma XI a multicenter, open-label, randomized phase 3 trialのサブグループ解析）



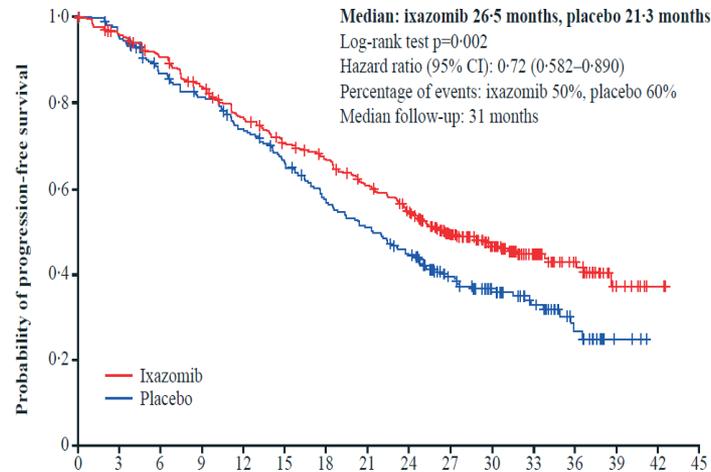
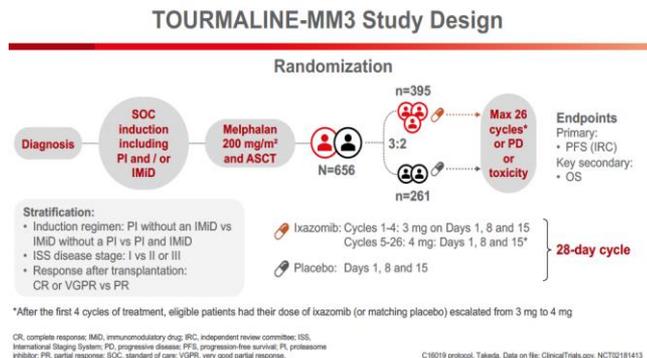
G3 neutropenia 33%, Respiratory tract infection ~10%
G1/2 fatigue 35%, constipation 29%

→ Median treatment duration: 18 mo.

レナリドミドの維持療法は我が国では適応外です。

Jackson GH et al. Lancet Oncol 2019; 20: 57-59.

自家造血幹細胞移植後の2年間のイキサゾミブ単剤維持療法は、無増悪生存期間（PFS）を延長した：TOURMALINE-MM3 study



G3 thrombocytopenia 5%, neutropenia 5%,
rash 2%, diarrhoea 3%, vomiting 2%
Any G rash 30%, diarrhoea 35%, nausea 39%

→ Median treatment cycle: 25 cycle / 26 cycle

本試験の最終解析では、OS延長効果は示されていない。

DETERMINATION study of RVD followed by R or RVD, ASCT and R maintenance, a phase 3 trial

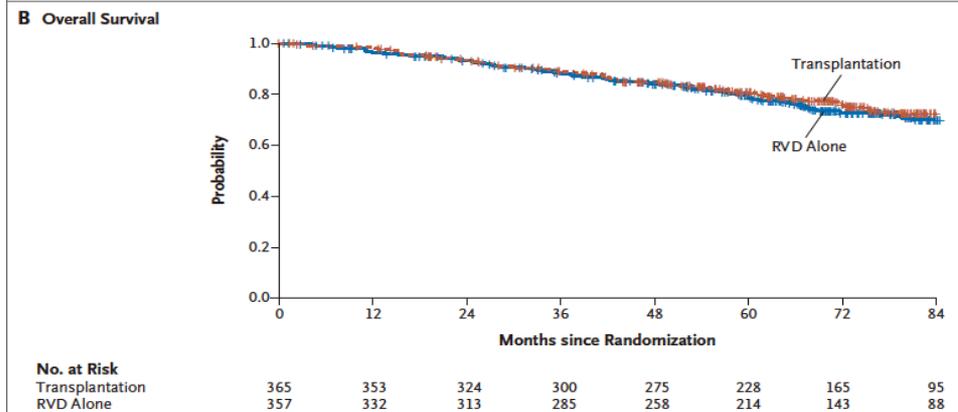
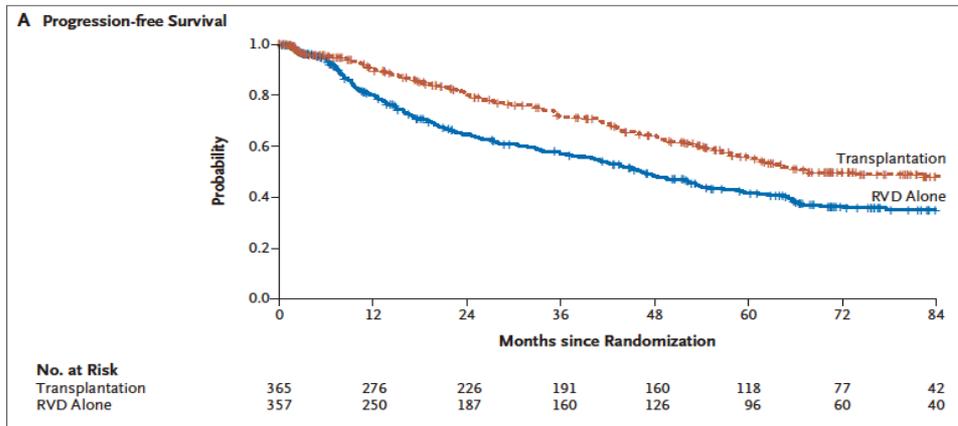


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Progression-free Survival and Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.

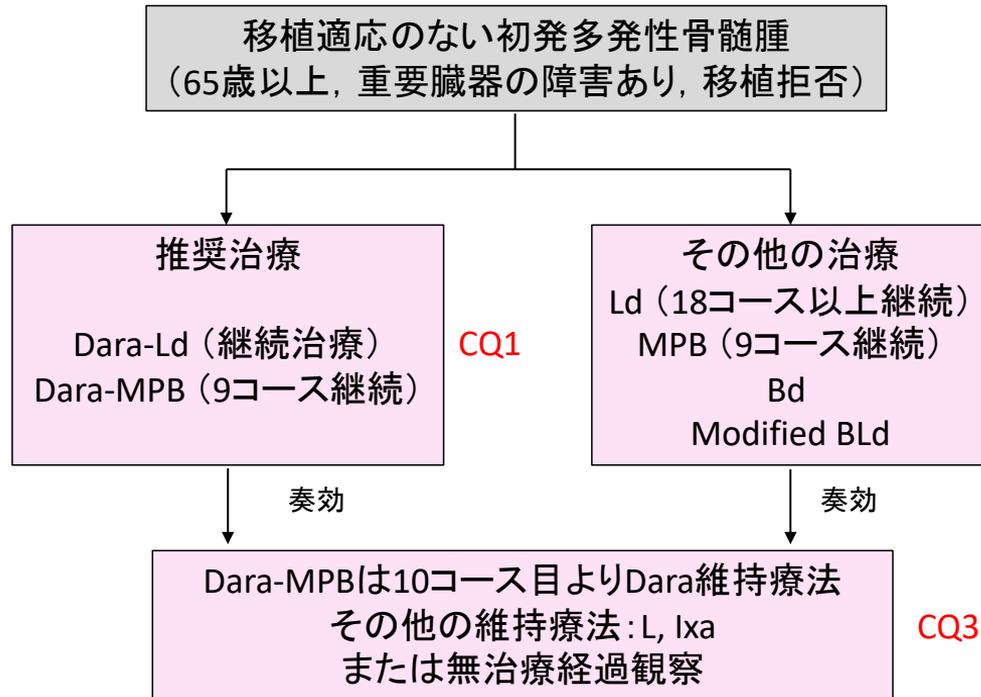
Table 2. Response to Treatment.*

Variable	RVD-Alone Group (N=357)	Transplantation Group (N=365)	Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted P Value†
Best response				
Partial response or better				0.55‡
No. with response	339	356		
Percentage with response (95% CI)	95.0 (91.0–97.5)	97.5 (94.5–99.2)		
Very good partial response or better				0.99‡
No. with response	284	302		
Percentage with response (95% CI)	79.6 (73.3–85.0)	82.7 (76.8–87.7)		
Complete response or better				0.99‡
No. with response	150	171		
Percentage with response (95% CI)	42.0 (35.0–49.3)	46.8 (39.8–54.0)		
Stringent complete response — no. (%)	99 (27.7)	120 (32.9)		
Complete response — no. (%)	51 (14.3)	51 (14.0)		
Very good partial response — no. (%)	134 (37.5)	131 (35.9)		
Partial response — no. (%)	55 (15.4)	54 (14.8)		
Stable disease — no. (%)	15 (4.2)	7 (1.9)		
Progressive disease — no. (%)	1 (0.3)	1 (0.3)		
Not evaluable — no. (%)	2 (0.6)	1 (0.3)		

Among patients with hematologic SPMs, significantly more cases of AML/MDS developed among patients assigned to VRd + ASCT vs VRd alone (10 vs 0 cases; $P = .002$)

Richardson PG et al. NEJM 2022; published online on June 5.
Richardson. ASCO 2022. Abstr LBA4. Richardson. NEJM. 2022;[Epub].

移植非適応の初発多発性骨髄腫患者に対する治療アルゴリズム 2023



Dara-Ld療法, Dara-MPB療法の投与期間に関するエビデンスはない。

Ld療法は18コース以上, MPB療法は9コース継続する。

移植非適応患者に対し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。

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

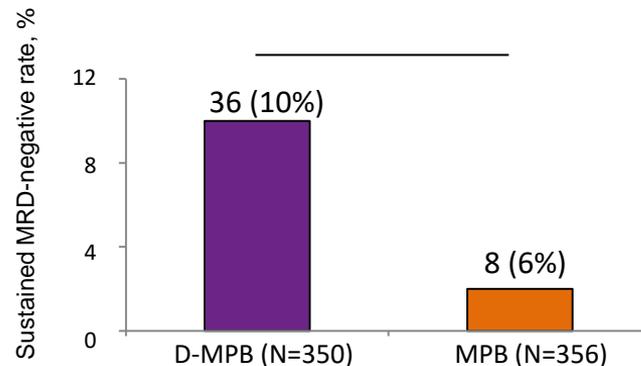
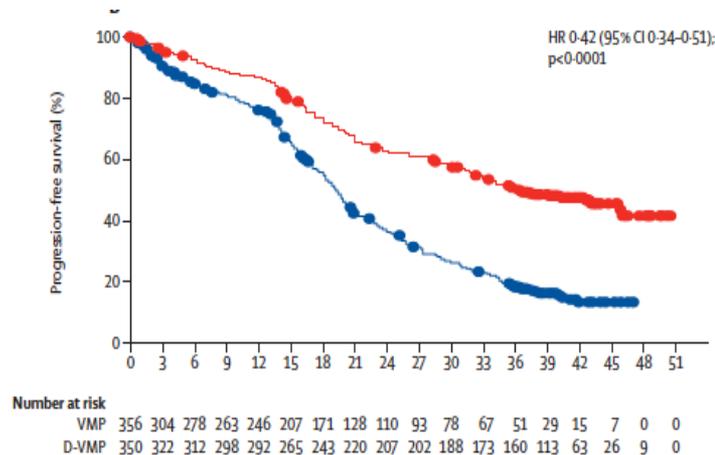
B: 間質性肺炎, 重篤な末梢神経障害を有する場合は不適

L: 血栓症や進行性の腎障害を有する場合は不適

Daratumumab plus modified MPB 療法は、modified MPB療法に比して無増悪生存期間 (PFS) を延長する : *ALCYONE trial*

Median follow-up: 40.1months

Median PFS 36.4mo (95% CI: 32.1-45.9) vs 19.3mo (18.0-20.4)



Modified MPB q6w x 9 cycles (Bor: 1.3 mg/m², twice weekly in 1st cycle and once weekly in cycles 2 – 9, Mel: 9 mg/m² and PDN: 60mg/m² days 1-4)

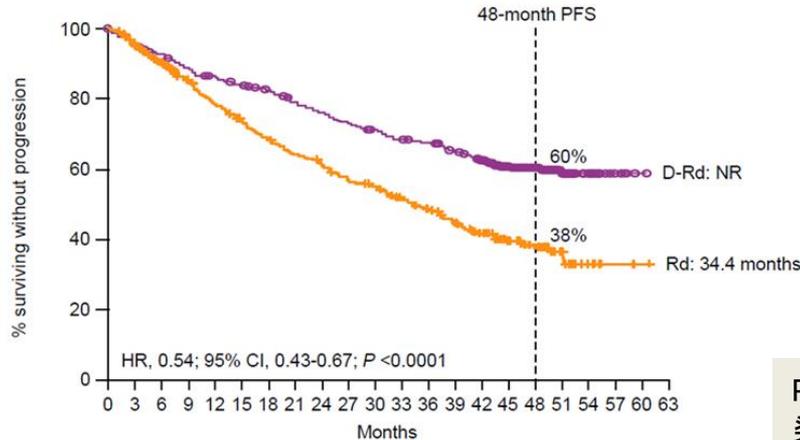
Modified MPB q6w x 9 cycles + Dara (16 mg/m², once weekly in cycle 1 and every 3 weeks in cycles 2-9 followed by every 4 weeks thereafter)

Mateos MV, et al. *N Engl J Med*. 2018; 378(6): 518-528.

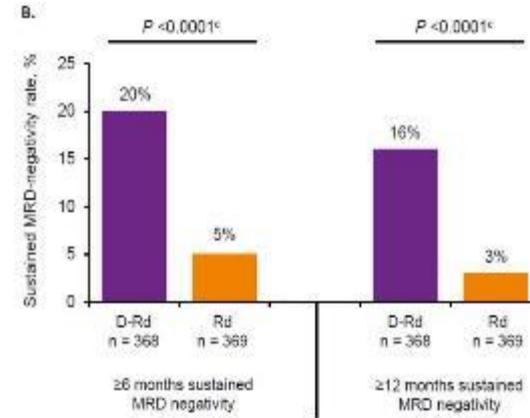
Mateos MV, et al. *Lancet* 2019; Published online on Dec 9.

ダラツムマブ + Ld併用 (D-Ld) 療法は、Ld療法に比して 無増悪生存期間(PFS)を延長した : MAIA study

Median PFS NR vs 34.4mo at med f/u of 56.2mo
5-year PFS 52.5% vs 28.7%



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	155	145	132	114	79	53	22	9	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	221	201	153	111	63	26	7	1	0



Prespecified subgroup analysis of PFS:
染色体高リスク患者: HR 0.85 (0.44–1.65)
染色体標準リスク患者: HR 0.49 (0.36–0.67)

Patients with ASCT-ineligible NDMM, ECOG PS 0-2, CrCl ≥ 30 mL/min (N = 737)



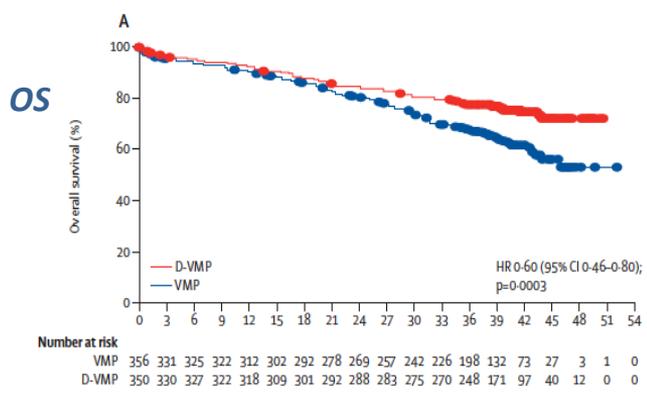
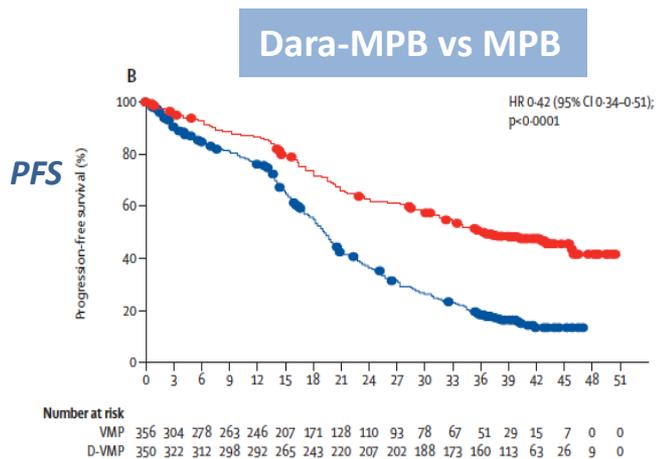
- Ld (Len 25mg/day PO on Days 1-21 + *Dex 40mg/wk PO or IV, Q4W)
- Ld + Dara (16 mg/m² IV, QW cycles 1-2, Q2W cycles 3-6, Q4W cycle 7+)

Until PD or unacceptable toxicity

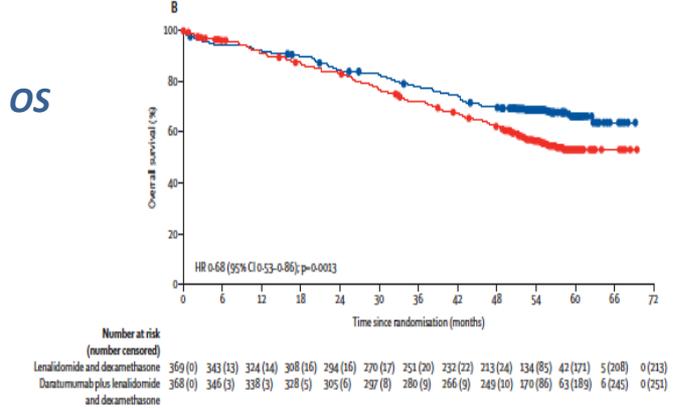
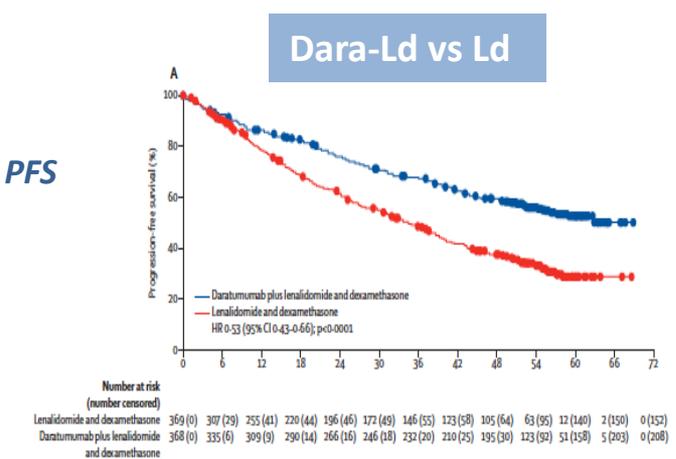
*Reduced to 20 mg/wk if > 75 yrs of age or BMI < 18.5.

Stratified by ISS (I vs II vs III), region (N America vs other), age (< 75 vs ≥ 75 yrs)

Daratumumab combinations improve PFS and OS in transplant-ineligible newly diagnosed patients with multiple myeloma: Long-term outcomes of ALCYONE and MAIA studies



Mateos MV et al. Lancet 2020; 395: 132-141.



Facon T et al. Lancet Oncol 2021; 22: 1582-96.

Cumulative incidence and relative risk of infection in patients with MM treated with anti-CD38 monoclonal antibody-based regimens: A systematic review and meta-analysis from 11 RCTs

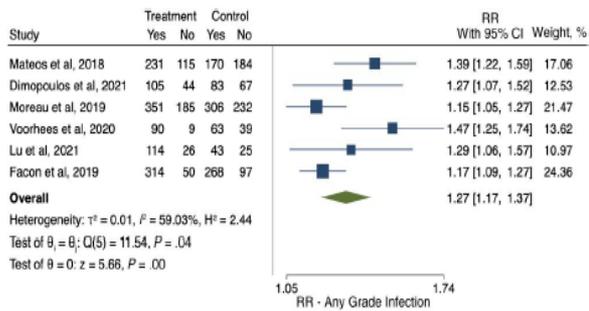
Table 1. Relative Risk for all Outcomes of Interest

Infectious Outcome	Relative Risk	95% CI
Any grade infections	1.27	1.17–1.37
Severe infections	1.27	1.14–1.41
Any grade pneumonia	1.39	1.12–1.72
Severe pneumonia	1.38	1.09–1.75
URIs	1.51	1.35–1.70
Severe URIs	1.71	1.00–2.90
VZV reactivation	3.86	0.66–22.50
Death attributed to infection	1.35	0.76–2.40

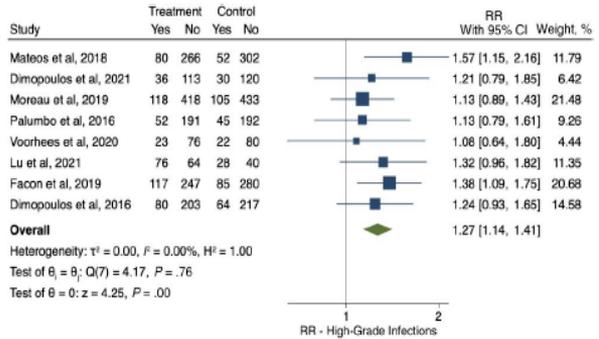
Abbreviations: URIs, upper respiratory tract infections; VZV, varicella-zoster virus.

Patients treated with anti-CD38 mAb had a 39% higher risk of any grade pneumonia (RR 1.39, 95%CI, 1.12 – 1.72) and a 38% higher risk of severe pneumonia (RR 1.38, 95%CI, 1.09 – 1.75).

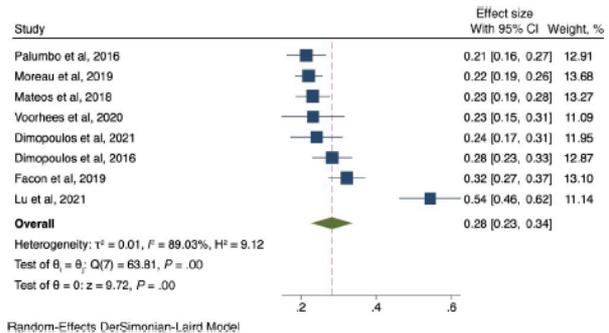
RR: any infections



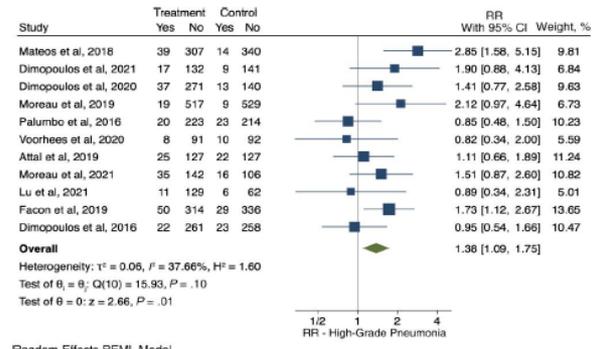
RR: severe infections



CI: severe infections



RR: severe pneumonia



CMV reactivation in patients with plasma cell dysplasia receiving anti-CD38 mAbs

Among 154 pts receiving anti-CD38 mAb, 76 were tested for CMVpp65 Ag. Of 76 tested, 29 (38%) showed positivity.

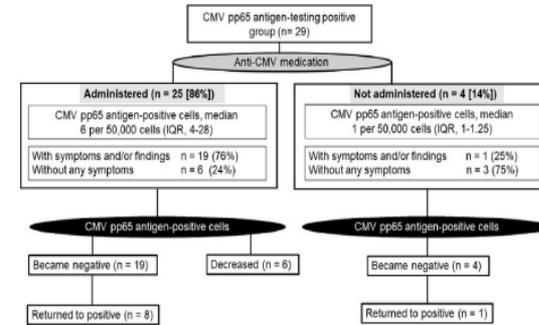
Table 1 Baseline Characteristics at the Start of Anti-CD38 mAb Therapy in 76 Patients Tested for CMV pp65 Antigen

Factors	Results of CMV pp65 Antigen Testing			P-Value ^b
	Overall (N = 76)	Positive (n = 29)	Negative (n = 47)	
Age, years, median (IQR)	71 (66-76)	73 (70-77)	69 (63-76)	.152
Sex, male: female, n	39:37	18:11	21:26	.163
Disease				
Multiple myeloma, n (%)	71 (93)	25 (86)	46 (98)	
AL amyloidosis, n (%)	3 (4)	3 (10)	0 (0)	
Other plasma cell dyscrasia, n (%)	2 (3)	1 (4)	1 (2)	
Disease status				
Newly diagnosed, n (%)	27 (36)	9 (31)	18 (38)	.624
Relapsed or refractory, n (%)	49 (64)	20 (69)	29 (62)	
Number of previous lines of therapy ≥ 2, n (%)	27 (36)	12 (41)	15 (32)	.803
Prior autologous PBSCT, n (%)	20 (26)	7 (24)	13 (28)	.794
Planned regimen				
Daratumumab: Isatuximab, n	68:8	24:5	44:3	.247
Concurrent PI use, n (%)	46 (61)	19 (66)	27 (57)	.63
Concurrent IMiD use, n (%)	22 (29)	8 (28)	14 (30)	1
ISS stage ^a (n = 67)				
I or II, n (%)	47 (70)	15 (60)	32 (76)	.179
III, n (%)	20 (30)	10 (40)	10 (24)	
Laboratory findings				
Lymphocyte count, median (IQR), /μL	1203 (769-1607)	1395 (1040-1800)	1054 (682-1539)	.441
LDH, median (IQR), U/L	199 (163-257)	179 (151-217)	209 (178-270)	.305
Serum albumin, median (IQR), g/dL	3.4 (2.9-3.8)	3.2 (2.7-3.6)	3.5 (3.3-3.9)	.007
eGFR, median (IQR), mL/min/1.73m ²	56 (39-71)	50 (38-62)	60 (45-77)	.057
β2MG, median (IQR), mg/L (n = 67)	4.3 (2.7-6.1)	4.7 (3.3-6.7)	3.4 (2.4-5.5)	.405

Abbreviations: β2MG, beta-2 microglobulin; anti-CD38 mAb, anti-CD38 monoclonal antibody; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IMiD, immunomodulatory drug; IQR, interquartile range; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation; PI, proteasome inhibitor.

^a The ISS stage at the first administration of anti-CD38 mAbs.

^b The P value was based on a comparison between positive and negative groups.



Supplemental Table 2 Clinical Characteristics and Outcomes of the Three Patients Who Developed CMV Disease

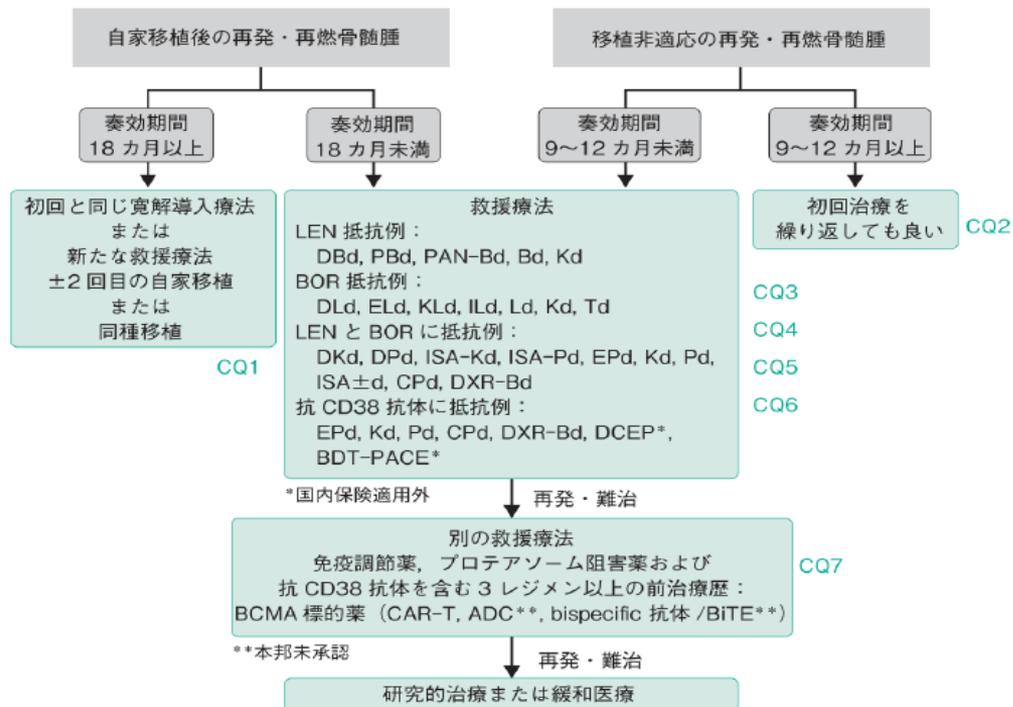
	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age (years)	64	82	73
Sex	Male	Male	Male
Disease	AL amyloidosis	Multiple myeloma	Multiple myeloma
Treatment regimen	D-CyBorD	D-Ld	D-Cd
Number of prior treatment lines	0	1	3
Affected organ	Liver	Gastrointestinal tract	Retina
Clinical symptoms and/or findings	Fever, elevated liver enzyme levels (AST, 86 IU/L; ALT, 96 IU/L)	Hematochezia, diarrhea	Yellow-white retinal lesions on ophthalmoscopy
Number of CMV pp65 antigen-positive cells per 50,000 leukocytes at CMV disease onset	108	255	20
Duration between anti-CD38 mAb administration and the development of CMV disease, days	22	30	6
Treatment for CMV disease	Ganciclovir	Ganciclovir	Ganciclovir
Outcomes of CMV disease	Recovered	Recovered	Ophthalmoscopic finding was improved

Abbreviations: anti-CD38 mAb, anti-CD38 monoclonal antibody; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CMV, cytomegalovirus; D-Cd, daratumumab, carfilzomib and dexamethasone; D-CyBorD, daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone; D-Ld, daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone.

再発・難治性多発性骨髄腫患者の治療を考える上で重要な因子

- 治療開始時期の決断
 - 2回目の自家造血幹細胞移植の適応を検討
 - 前治療の最終投与日から再発までの期間を考慮
 - キードラッグに対する耐性化の有無を考慮
 - 染色体リスク、増殖速度、髄外腫瘍の有無など
 - 患者さん側の因子（合併症、Frailty、利便性など）
-

再発・再燃・難治性骨髄腫患者に対する治療アルゴリズム



日本血液学会
The Japanese Society of Hematology

- ・ M 蛋白増加速度が速い、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。
- ・ 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も良い。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。
- ・ 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。
- ・ 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付けである。

(5) 再発・難治性骨髄腫

CQ 1

再発・難治性骨髄腫患者に対する自家造血幹細胞移植
や同種造血幹細胞移植は生存期間を延長させるか

推奨グレード

カテゴリー 2B

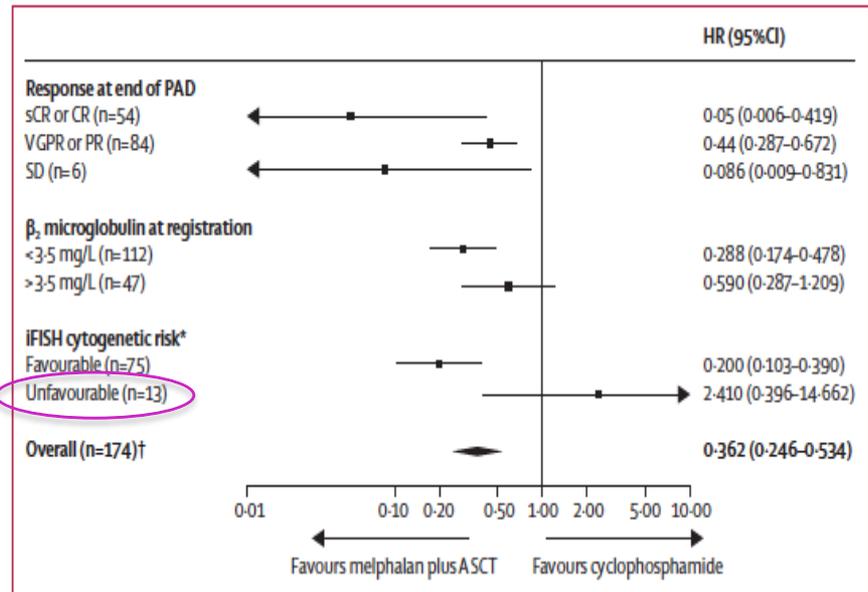
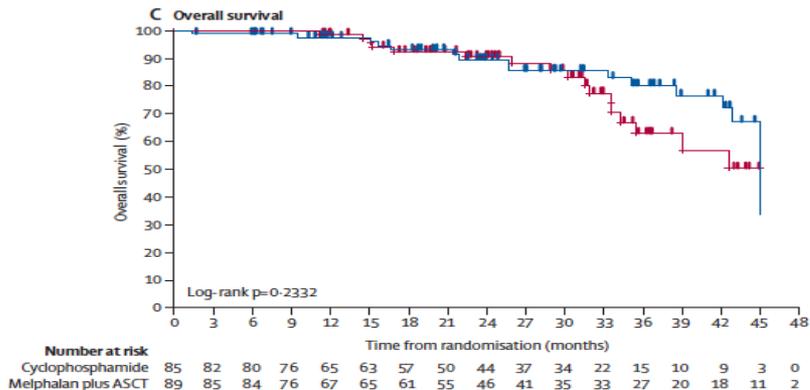
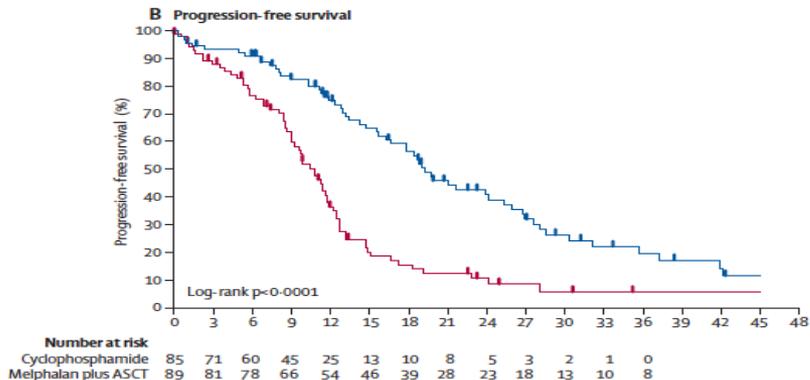
再発・難治性骨髄腫患者に対する自家造血幹細胞移植は適切な患者選択を行うことで生存期間の延長が期待できる。

推奨グレード

カテゴリー 3

同種造血幹細胞移植は若年患者で PFS の延長をもたらす可能性はあるが、非再発死亡率が高く生存期間の延長は明らかでない。

初回移植後に再発した多発性骨髄腫患者におけるBAD→HD-MEL/AHSCT vs BAD→weekly CPAのRCT



2回目の自家移植の適応

- 染色体標準リスク
- 初回移植後18ヶ月以上経てからの再発 (実際には3年以上経てからの再発)

CQ 2

初回再発時の骨髄腫患者に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード

カテゴリー 1

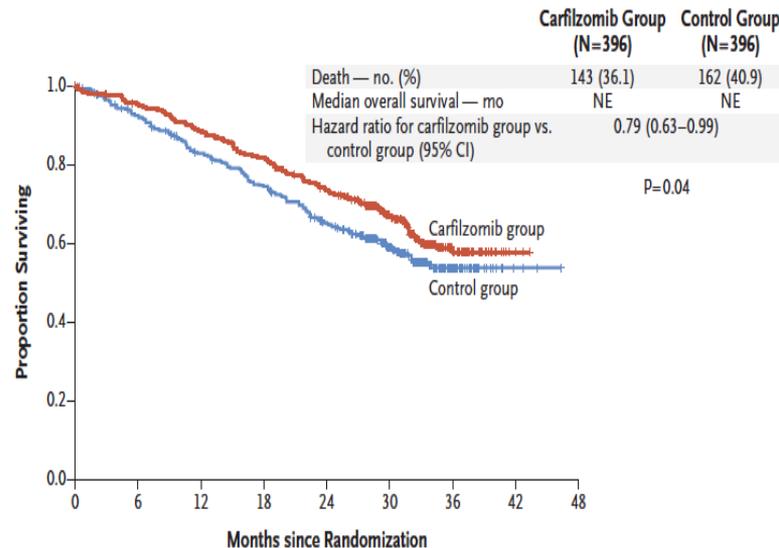
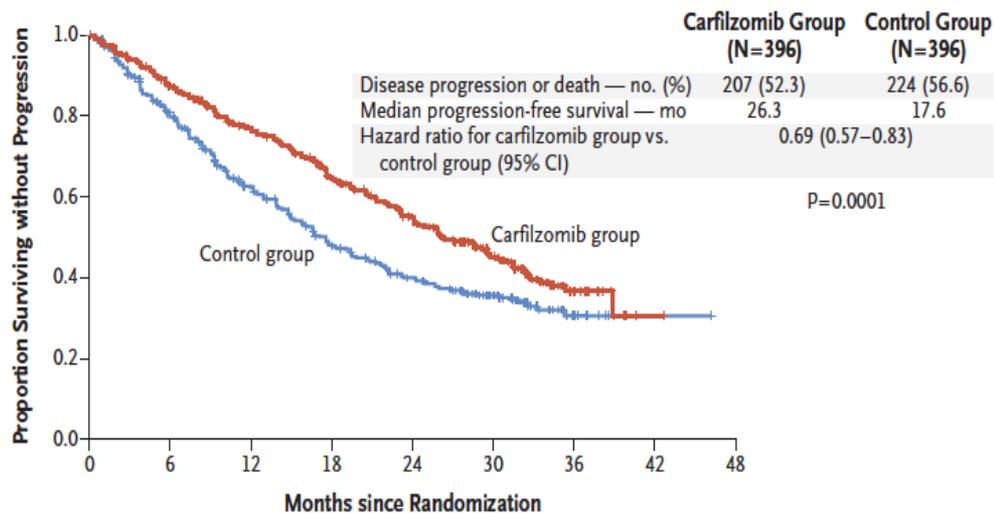
プロテアソーム阻害薬や免疫調節薬を含む 3 剤併用療法は、2 剤併用療法よりも PFS の延長効果が期待できるため推奨される。

推奨グレード

カテゴリー 2B

初回治療の最終投与日から 9~12 カ月以上経てからの再発には初回治療と同種の薬剤（プロテアソーム阻害薬または免疫調節薬）を用いた治療レジメンが推奨されるが、短期間で再発した場合には主要薬剤を変更した治療レジメンが推奨される。

早期再発骨髄腫患者に対するカルフィルゾミブ + レナリドミド + デキサメタゾン (KLd) 療法と vs レナリドミド + デキサメタゾン (Ld) 療法の比較試験 (ASPIRE試験)



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Carfilzomib group	396	332	279	222	179	112	24	1	
Control group	396	287	206	151	117	72	18	1	

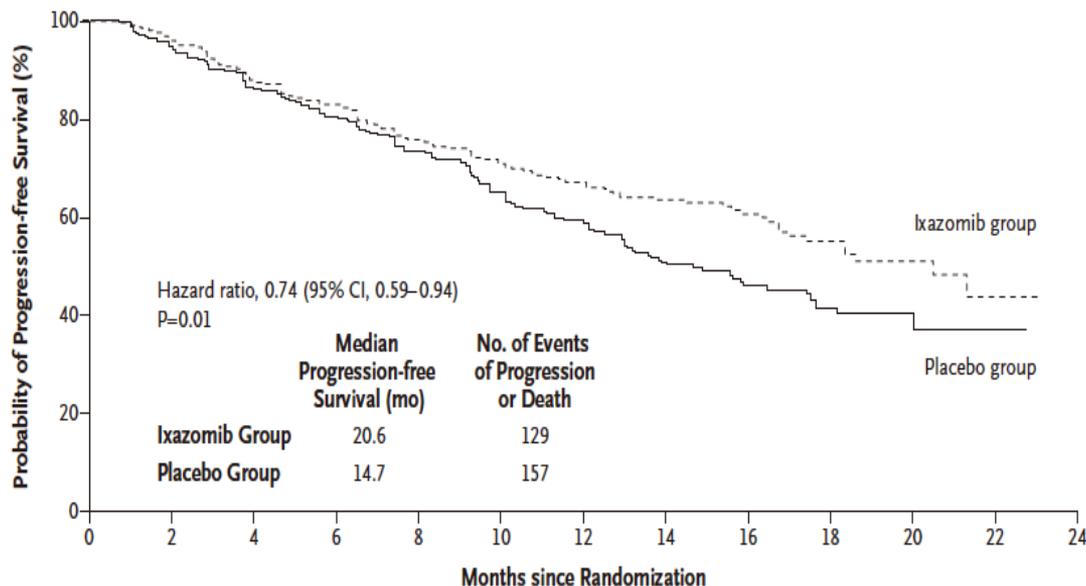
at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Carfilzomib group	396	369	343	315	280	191	52	2	
Control group	396	356	313	281	237	144	39	3	

Median PFS: 26.3 vs 17.6mo. HR 0.69 (0.57-0.83) (P=0.00001)
 2-year OS: 73.3% vs 65.0% HR 0.79(0.63-0.99) (P=0.04)
 ORR: 87.1% vs 66.7% (P < 0.001)
 CR rate: 31.8% vs 9.3%

Stewart AK, et al. *N Engl J Med.* 2014;
 Dec 6 published online

早期再発骨髄腫患者に対する経口のイキサゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン (ILd) 療法とレナリドミド+デキサメタゾン療法 (Ld) 療法の比較試験 (TOURMALINE-MM1試験)

A Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population



median PFS: 20.6mo vs 14.7mo
HR 0.74 (P=0.01)

Grade 3 or higher sAE: 74% vs 69%
Thrombocytopenia \geq Gr 3: 19% vs 9%
Rash 36% (G3 3%) vs 23% (G3 1%)
PN: 27% (G3 2%) vs 22%
GI toxicity, peripheral edeme, hepatotoxicity
Pt-reported QOL: similar in the two groups

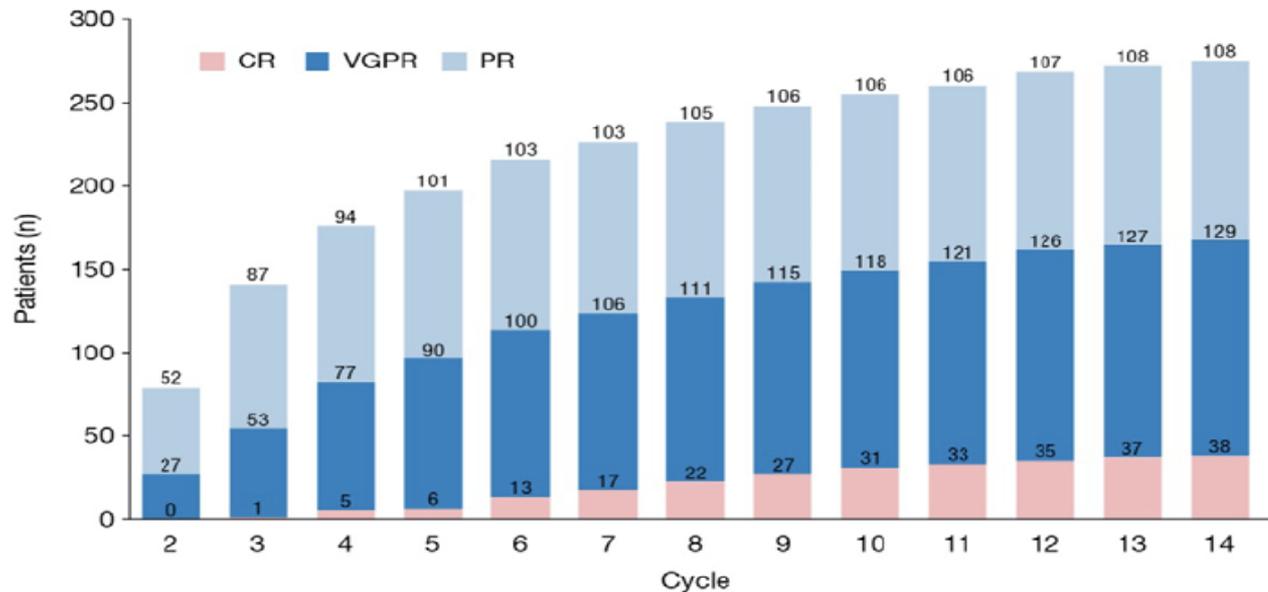
No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24												
Ixazomib group	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0
Placebo group	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0

早期再発骨髄腫患者に対する経口のイキサゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン (ILd) 療法とレナリドミド+デキサメタゾン療法 (Ld) 療法の比較試験 (TOURMALINE-MM1試験)

Figure S2. Cumulative best responses over time in the intent-to-treat population. A. Ixazomib group, B. Placebo group.

A

高い効果を得るには副作用に応じた適切な用量調節、アドヒアランスが重要



CQ 4

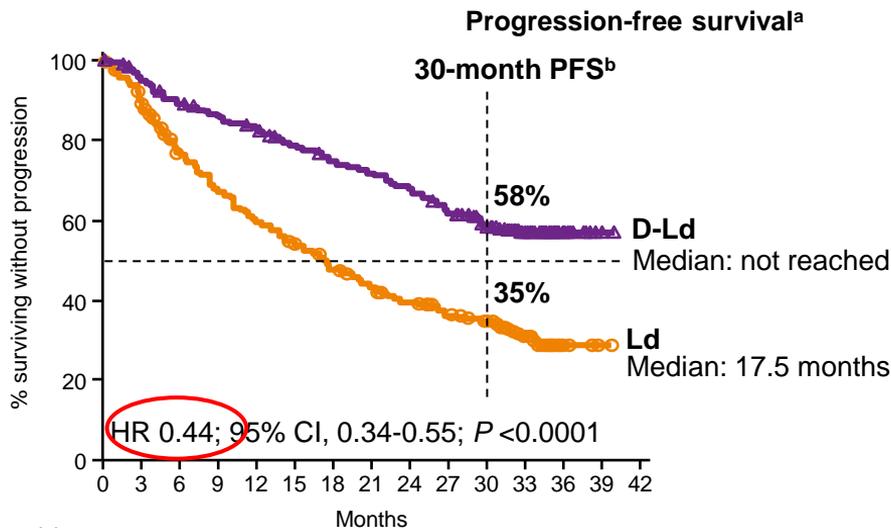
ボルテゾミブに抵抗性の再発性骨髄腫に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード

カテゴリー 2A

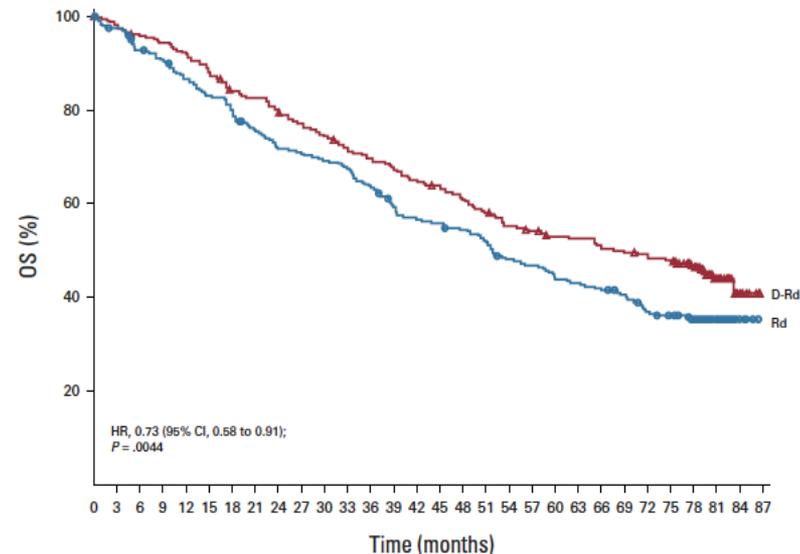
免疫調節薬を含む 3 剤併用療法やカルフィルゾミブを含む 3 剤併用療法は、PFS の延長効果が期待できるため推奨される。

Lenに感受性のある再発・難治性骨髄腫に対して、Dara-Ld (DLd) 療法はLd療法に比してPFSを延長する: POLLUX study



No. at risk

Rd	283	249	206	181	160	143	126	111	100	89	80	36	5	1	0
DRd	286	266	249	238	229	214	203	194	183	167	145	67	16	2	0



No. at risk:

Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

Median follow-up: 32.9 months (range, 0 - 40.0 months)

56% reduction in risk of progression/death for DRd versus Rd

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

^aExploratory analyses based on clinical cut-off date of October 23, 2017; ^bKaplan-Meier estimate.

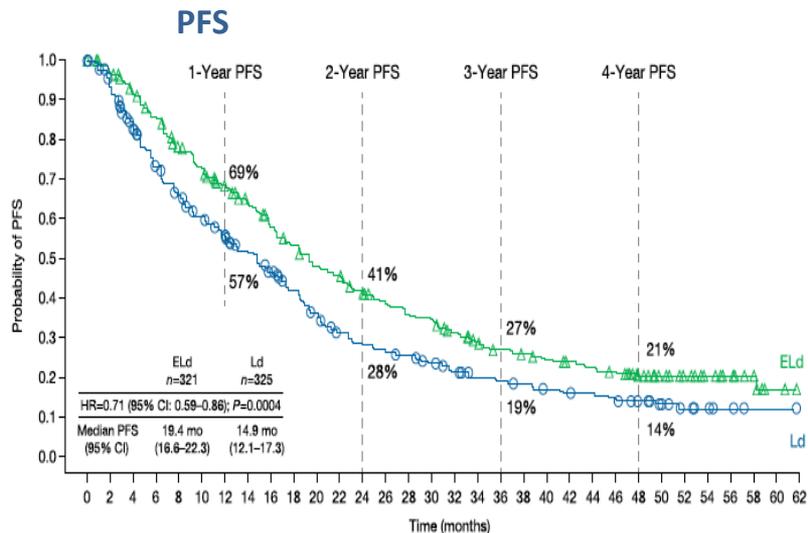
Dimopoulos MA, et al. Presented at ASH 2017 (Abstract 739), oral presentation.

Dimopoulos MA, et al. Haematologica 2018; 103: 2088-2096

Median follow-up 79.7 mo

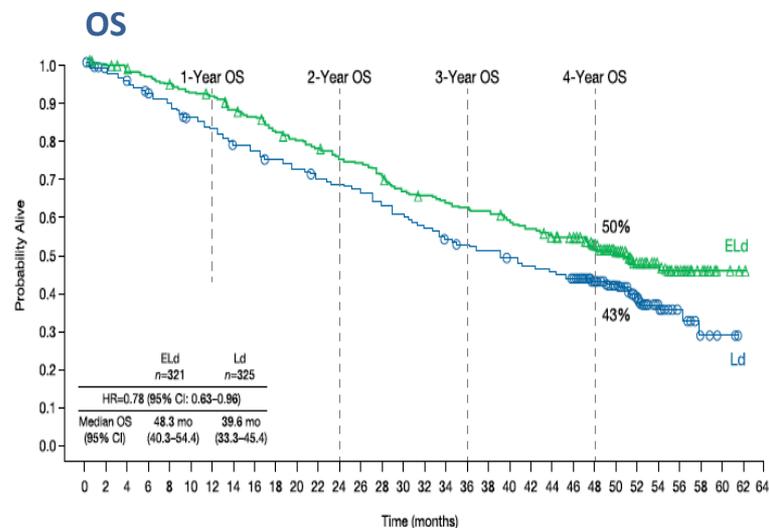
Dimopoulos MA et al. J Clin Oncol 2023

Len感受性のある再発骨髄腫患者に対するElotuzumab (anti-SLAMF7) + Len/dex 併用(ELd)療法は、Ld 療法に比してPFSを改善する: ELOQUENT-2 study



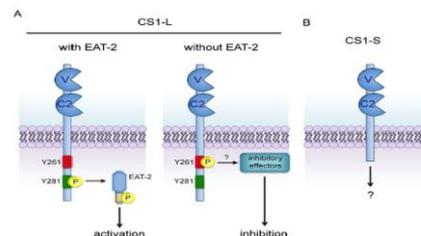
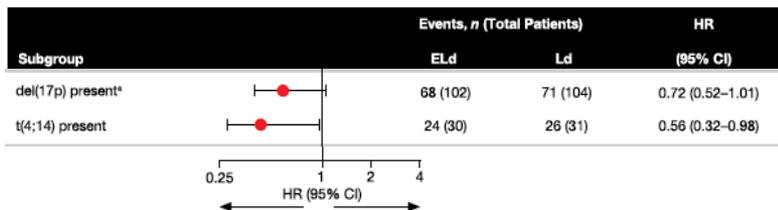
Patients at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
ELd	321	304	280	260	233	216	196	180	160	147	132	125	111	103	94	91	79	70	63	60	55	52	49	46	36	31	24	17	13	6	2	0
Ld	325	295	249	216	192	173	158	141	124	108	91	76	68	64	61	54	47	41	39	37	33	31	30	27	22	13	9	6	3	1	1	0



Patients at Risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62	
ELd	321	316	308	303	296	288	283	270	264	250	242	236	224	221	210	197	182	187	181	178	170	163	155	150	132	93	64	42	24	10	4	2	0
Ld	325	312	296	287	278	264	255	243	237	228	222	213	208	202	193	184	174	164	156	154	147	141	137	128	109	80	53	30	13	7	3	0	0



CQ 3

レナリドミドに抵抗性の再発性骨髄腫に対してどのような治療が勧められるか

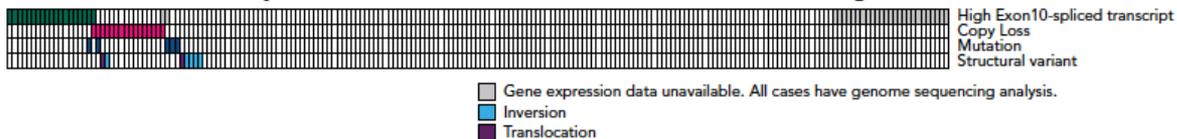
推奨グレード

カテゴリー 2A

プロテアソーム阻害薬を含む 3 剤併用療法やポマリドミドを含む 3 剤併用療法は，無増悪生存期間の延長効果が期待できるため推奨される。

レナリドミドやポマリドミド抵抗性となった骨髄腫患者に見られたCRBN遺伝子異常

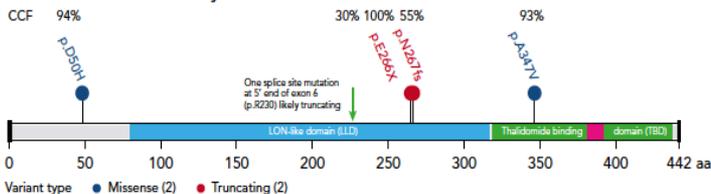
Lenalidomide refractory cohort (n = 203). 42/203 = 20.7% have CRBN change



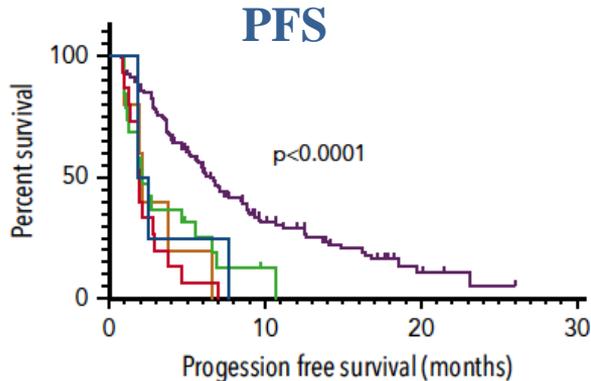
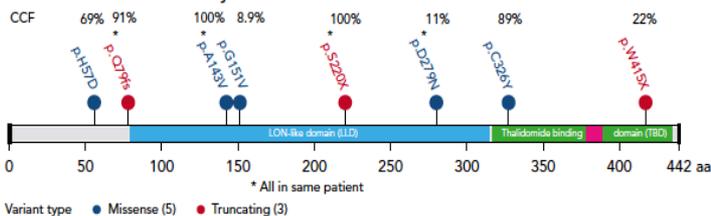
Pomalidomide refractory cohort (n = 54). 16/54 = 29.6% have CRBN change.



Lenalidomide refractory

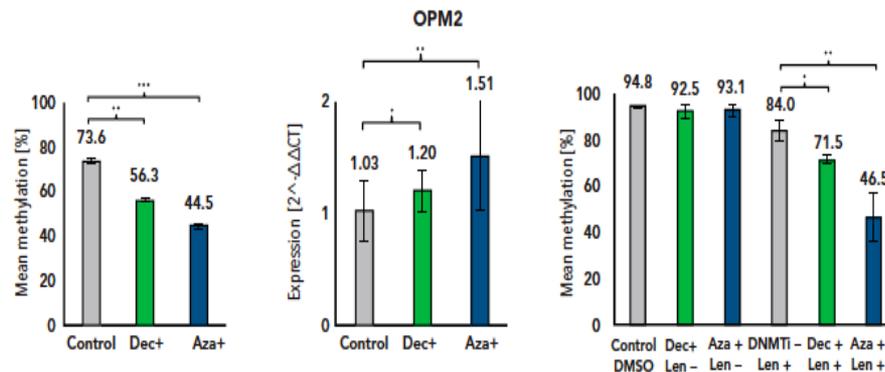
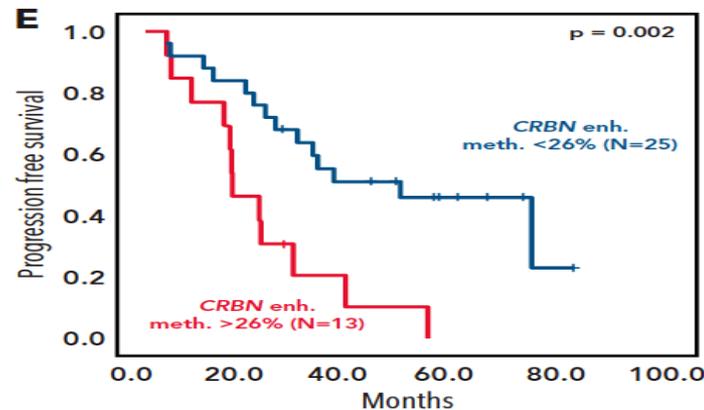
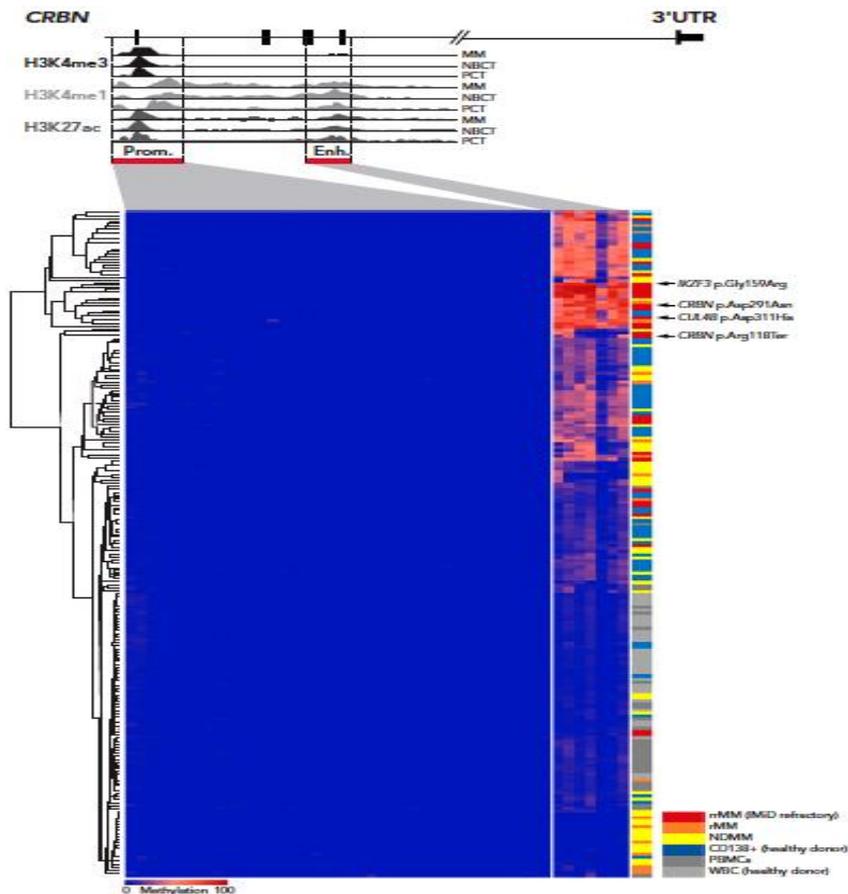


Pomalidomide refractory



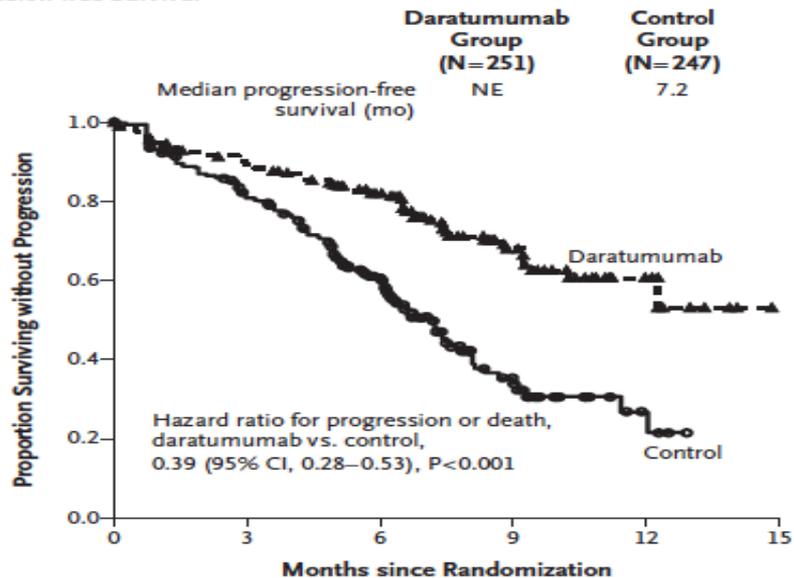
- Unaffected
- Mutation CRBN
- Copy loss CRBN
- High exon10-spliced CRBN transcript ratio (>2.6)
- Other structural variant

CRBN遺伝子のイントロン領域のエンハンサーメチル化によるセレブロン蛋白の発現低下は免疫調節薬の耐性に関与



Borに感受性のある再発・難治性骨髄腫に対して、Dara-Bd (DBd)療法はBd療法に比してPFSを延長する：CASTOR study

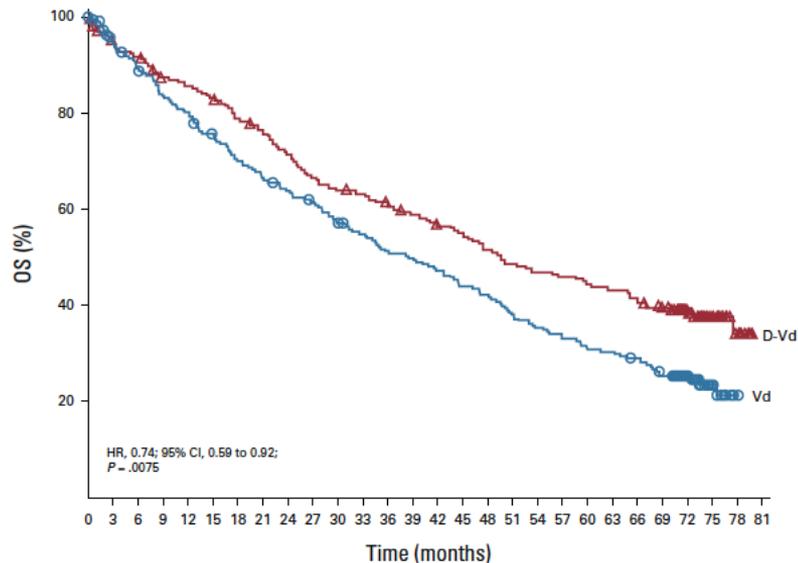
A Progression-free Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15
Daratumumab group	251	215	146	56	11	0
Control group	247	182	106	25	5	0

ORR 82.9% vs 63.2% ($P < 0.001$)
 CR rate 19.2% vs 9.0% ($P = 0.001$)

Palumbo A et al. *New Engl J Med* 2016; 375: 754-66.



No. at risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81
Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Median follow-up 72.6 mo

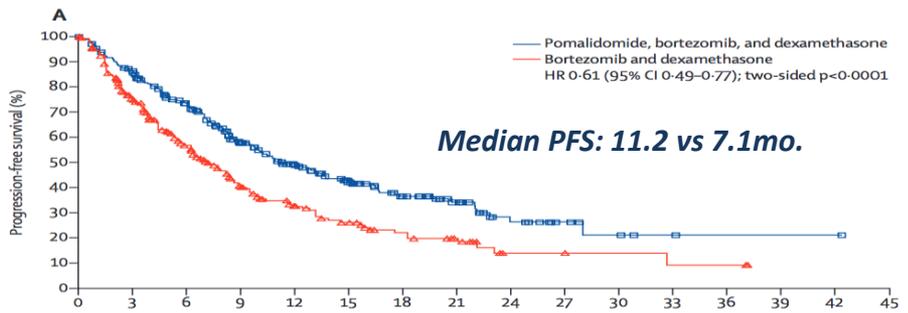
Sonneveld P et al. *J Clin Oncol* 2022

Bor感受性のあるLen抵抗性再発・難治性骨髄腫患者に対して、Pom/Bor/dex 併用(PBd)療法はBd療法に比してPFSを延長する：OPTIMISMM study

Pom 4mg/day d 1-14
 Bor 1.3mg/m² d 1, 4, 8, 11 in C1-C8
 d 1 and 8 in C8 and beyond
 Dex 20mg/body d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in C1-C8
 d 1, 2, 8, 9 in C8 and beyond
 q21 days
 Dex was reduced to 10mg/day in pats aged
 >=75yo.

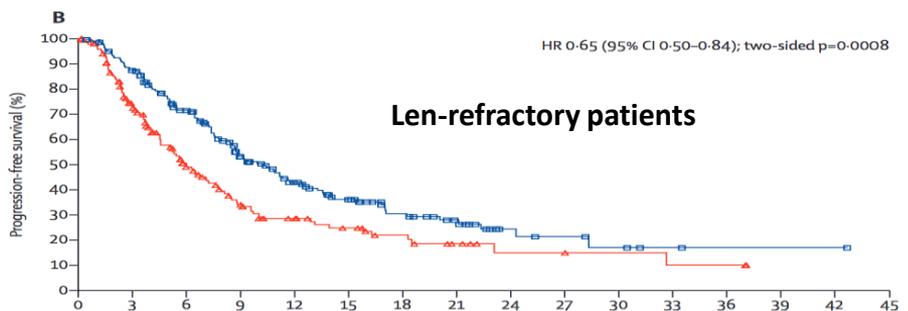
71% of the patients were
 Lenalidomide-resistant.

Grade 3 or higher AE	PBd	Bd
neutropenia	42%	9%
infection	31%	18%



Number at risk (number censored)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone	281 (0)	233 (11)	182 (28)	128 (46)	94 (62)	67 (76)	47 (88)	28 (105)	13 (115)	7 (121)	4 (123)	2 (125)	1 (126)	1 (126)	1 (126)	0 (127)
Bortezomib and dexamethasone	278 (0)	176 (39)	112 (63)	66 (79)	42 (92)	30 (96)	20 (102)	14 (106)	4 (113)	4 (113)	3 (114)	2 (114)	2 (114)	0 (114)	0 (116)	0 (116)

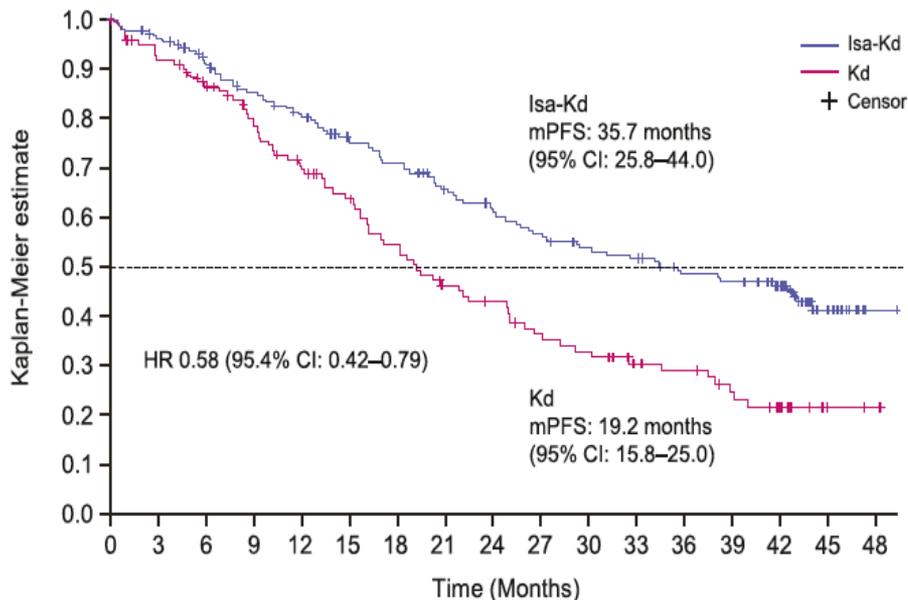


Number at risk (number censored)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone	200 (0)	162 (8)	119 (22)	77 (34)	54 (45)	37 (54)	25 (60)	16 (67)	7 (74)	6 (75)	4 (76)	2 (78)	1 (79)	1 (79)	1 (79)	0 (80)
Bortezomib and dexamethasone	191 (0)	113 (26)	63 (43)	37 (50)	25 (57)	19 (60)	13 (64)	8 (67)	4 (70)	4 (70)	3 (71)	2 (71)	2 (71)	0 (73)	0 (73)	0 (73)

早期の再発・難治性骨髄腫患者におけるIsa-Kd vs Kd 療法のランダム化比較試験(IKEMA): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study

Progression-free survival

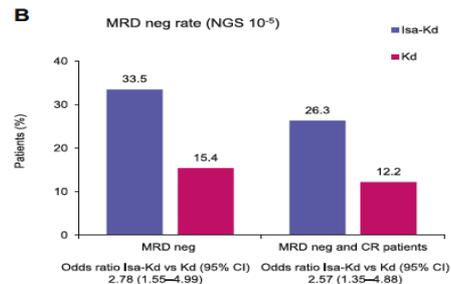


Number at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Isa-Kd	179	164	151	136	127	114	108	95	88	81	75	72	64	62	50	18	1
Kd	123	108	99	85	73	63	53	43	39	32	29	23	21	16	10	3	2

CR: 44.1% vs 28.5%
MRD negative at 10⁻⁵: 33.5% vs 12.2%

Subgroup	Isa-Kd		Kd		Hazard ratio (95% CI)
	Events/total	Events/total	Events/total	Events/total	
All patients	86/179	77/123			0.576 (0.418–0.792)
Age					
<65 years	43/88	38/66			0.637 (0.410–0.990)
≥65 years	43/91	39/57			0.497 (0.321–0.771)
Baseline eGFR (MRD)					
≥60 mL/min/1.73 m ²	55/122	60/93			0.553 (0.382–0.801)
<60 mL/min/1.73 m ²	23/43	10/18			0.562 (0.266–1.189)
ISS staging at study entry					
I	39/89	43/71			0.541 (0.350–0.837)
II	34/63	17/31			0.608 (0.336–1.099)
III	13/26	16/20			0.607 (0.290–1.268)
High-risk cytogenetic status					
Yes	26/42	21/31			0.724 (0.406–1.290)
No	50/114	48/77			0.508 (0.341–0.758)
1q21+					
Yes	39/75	35/52			0.582 (0.368–0.923)
No	39/84	33/55			0.546 (0.342–0.873)
Number of prior lines of therapy (IRT)					
1	41/80	31/55			0.712 (0.445–1.138)
>1	45/99	46/68			0.460 (0.302–0.698)
Prior PI treatment*					
Yes	43/81	26/47			0.824 (0.506–1.343)
No	43/98	51/76			0.434 (0.286–0.657)
Prior IMiD treatment*					
Yes	37/81	37/62			0.562 (0.355–0.892)
No	49/98	40/61			0.560 (0.367–0.854)
Refractory to lenalidomide					
Yes	31/57	30/42			0.586 (0.353–0.972)
No	55/122	47/81			0.560 (0.378–0.829)



CQ 5

レナリドミドとボルテゾミブの両者に抵抗性 (double-refractory) の再発性骨髄腫に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード

カテゴリー 2A

ポマリドミドを含む併用療法は PFS の延長効果が期待できるため推奨される。

推奨グレード

カテゴリー 2B

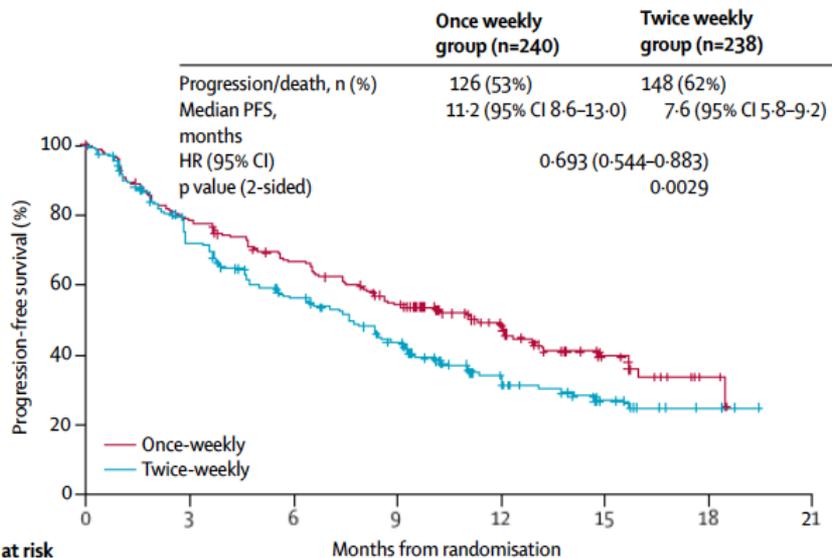
カルフィルゾミブを含む併用療法や抗 CD38 抗体医薬治療は PFS の延長効果が示唆されており推奨される。

推奨グレード

カテゴリー 2B

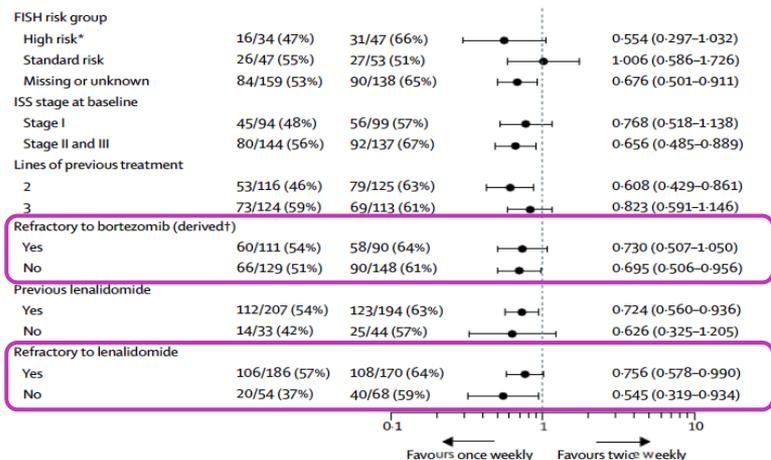
従来の化学療法または化学療法とプロテアソーム阻害薬や免疫調節薬との併用療法は一定の奏効率が示されており選択肢となり得る。

Once weekly CFZ 20/70 mg/m² Kd療法は、Twice weekly CFZ 20/27 mg/m² Kd療法に比してPFSを延長した (ARROW試験)



Number at risk (number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21
Once weekly	240 (0)	178 (13)	145 (19)	114 (24)	69 (60)	24 (94)	5 (110)	0 (114)
Twice weekly	238 (0)	164 (11)	119 (21)	86 (28)	41 (57)	15 (76)	4 (86)	0 (90)

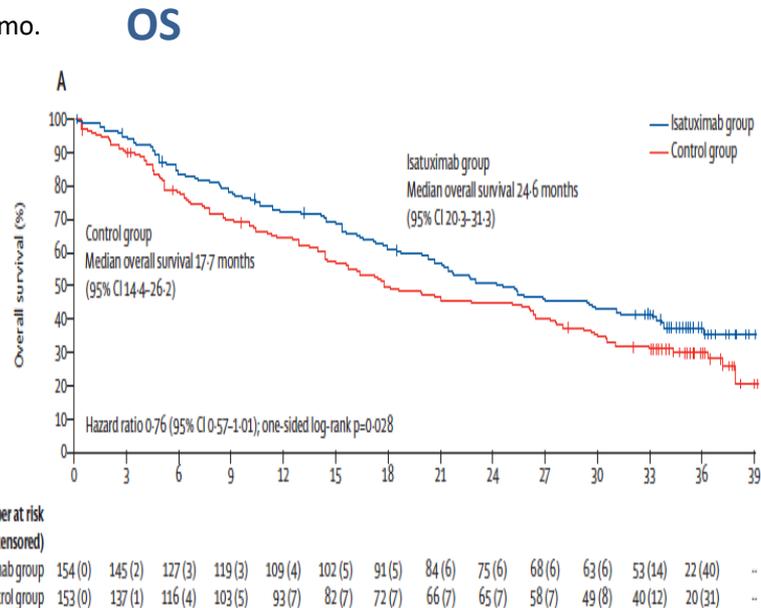
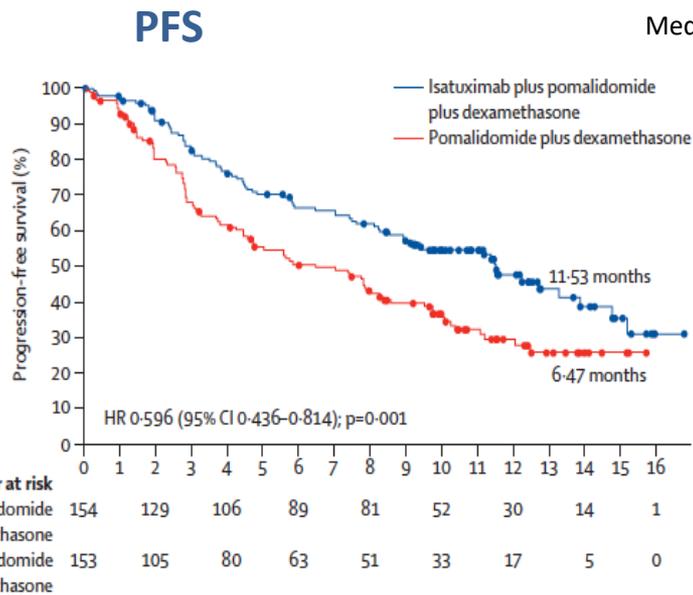
~60% of the enrolled pts were refractory to Len and PI.



	Once weekly group (n=238)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Peripheral neuropathy	10 (4%)	0	0	0
Acute renal failure	8 (3%)	4 (2%)	5 (2%)	0
Cardiac failure	2 (1%)	3 (1%)	4 (2%)	0
Ischaemic heart disease	2 (1%)	2 (1%)	0	0
Pulmonary hypertension	4 (2%)	0	0	0

再発・難治性骨髄腫患者に対してPom/dex療法に抗CD38抗体Isatuximabを加えると、 無増悪生存期間が延長される

(a randomised, multicentre, open-label phase 3 study: ICARIA-MM)



median PFS: 11.5 mo(8.9 –13.9) vs 6.5mo (4.5 – 8.3) in Isa-Pd vs Pd arms

ORR 60 % vs 35 % (OR 2.795), VGPR or better 32 % vs 9 % (OR 5.026)

grade 3 or higher non-Hem AEs:

Infusion reaction 38% vs 0%, URT infection 28% vs 17%, diarrhea 26% vs 20%

~70% of the enrolled pts were refractory to Len and PI.

Attal M et al. Lancet 2019; 394: 2096-2107.

Richardson PG et al. Lancet Oncol 2022; Feb 10.

CQ 6

抗 CD38 抗体に抵抗性の再発・難治性多発性骨髄腫 に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード

カテゴリー 2A

ポマリドミド，カルフィルゾミブ，またはパノビノスタット+ボルテゾミブを含む併用療法は無増悪生存期間の延長効果が期待できるため推奨される。

推奨グレード

カテゴリー 2B

従来 of 化学療法，または化学療法とプロテアソーム阻害薬や免疫調節薬との併用療法は一定の奏効率が示されており選択肢となり得る。

推奨グレード

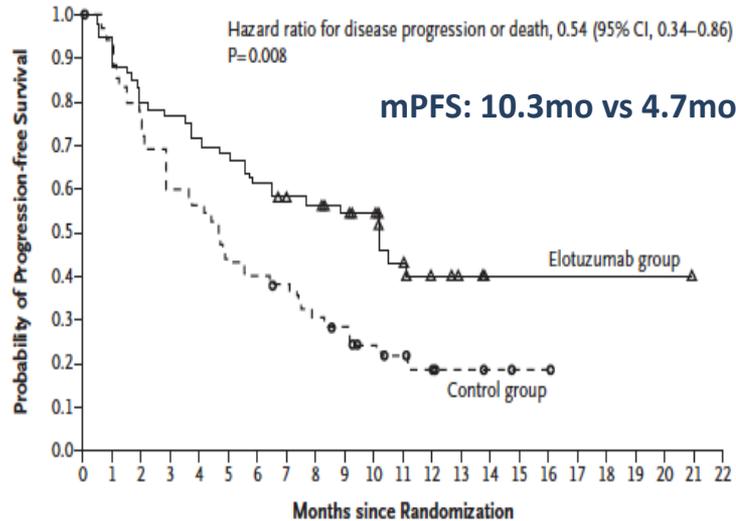
カテゴリー 2A

B 細胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen: BCMA) に対するキメラ抗原受容体導入 T 細胞 (chimeric antigen receptor-T cell: CAR-T) 療法，二重特異性抗体や抗体薬物複合体などの高い効果が示されており，わが国で承認されれば推奨される。

Len/Bor抵抗性の再発多発性骨髄腫患者に対して、 エロツズマブ(抗SLAMF7抗体) + Pom/dex併用(EPd)療法の、 Pd療法に比してPFSを延長する

Progression-free survival

med f/u 9.1mo

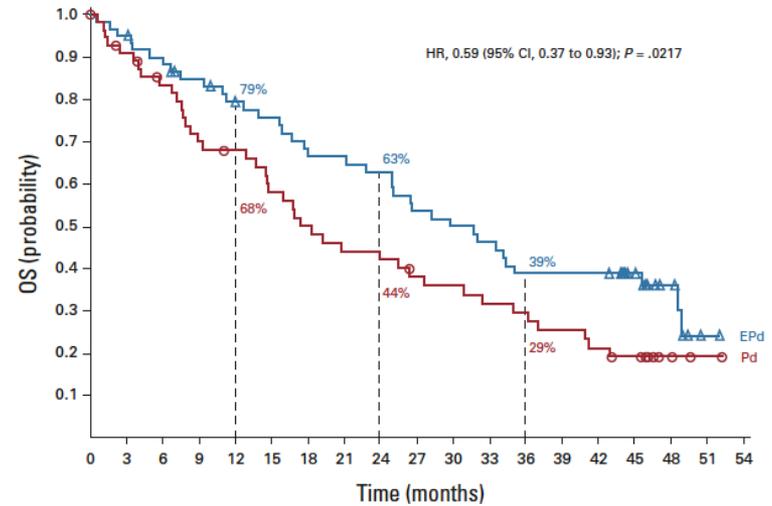


No. at Risk

Elotuzumab group	60	54	48	46	43	41	37	33	32	27	25	15	7	4	1	1	1	1	1	1	0
Control group	57	51	42	33	31	24	22	20	16	14	10	8	6	3	2	1	1	0	0	0	0

Overall survival

minimum f/u 45 mo

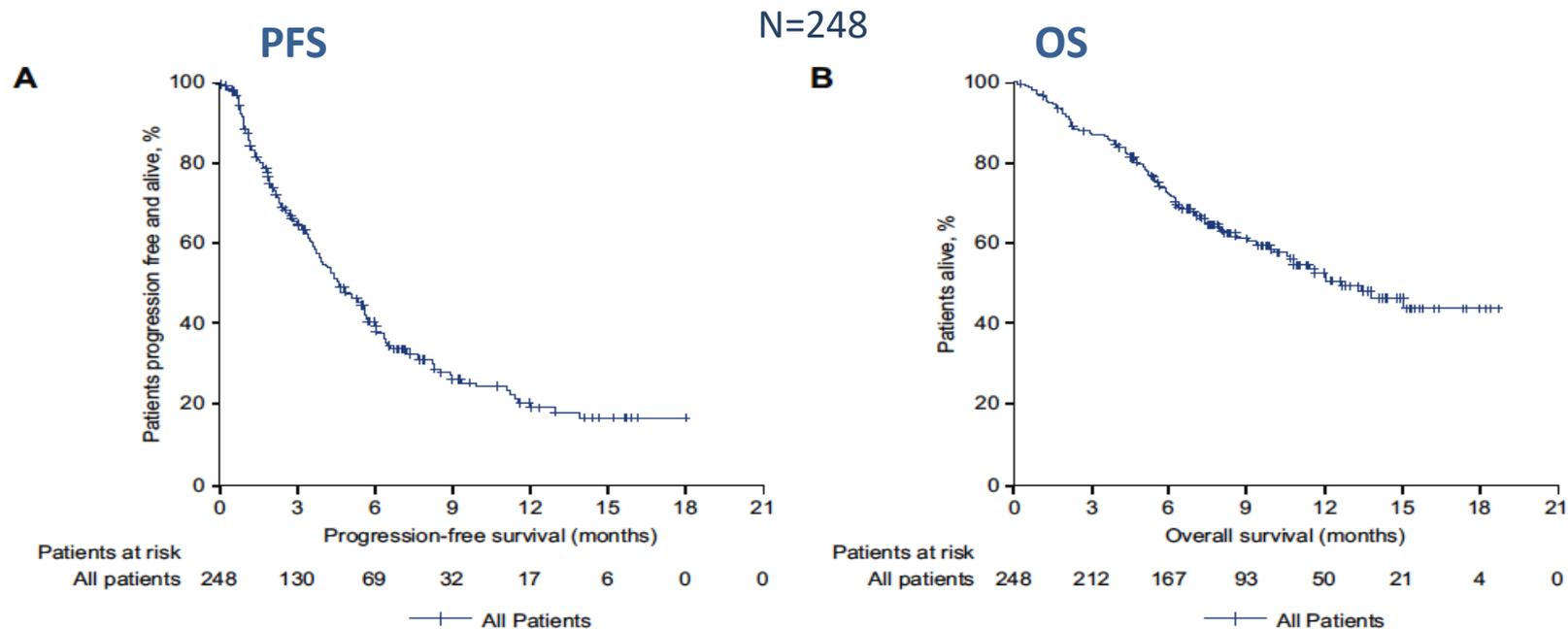


No. at risk:

EPd	60	57	53	48	43	41	37	36	34	29	27	25	21	21	21	15	7	1	0
Pd	57	49	43	36	34	29	25	22	22	18	17	15	14	12	10	8	3	1	0

~70% of the enrolled pts were refractory to Len and PI.
Bor/Len double-refractory pts: median PFS 10.2 vs 4.7 months

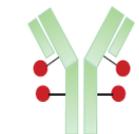
LocoMMotion: Prospective study of real-life standard of care in triple-class (PI, IMiD and anti-CD38 mAb) exposed (TCE) patients with RRMM



ORR 29.8% (95%CI: 24.2 – 36.0)
Median PFS 4.6 mo (95%CI: 3.9 – 5.6)
Median OS 12.4 mo (95%CI: 10.3 – NE)

骨髓腫細胞の表面抗原を標的とした免疫療法の開発

Antibody drug conjugate (ADC)

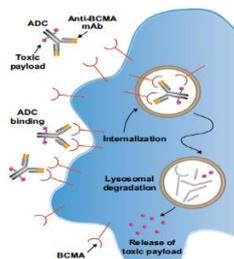


■ J6M0 antibody-drug conjugates:
 - J6M0-valine-citrulline MMAE: generated by conjugation of valine-citrulline (protease cleavable linker) and MMAE

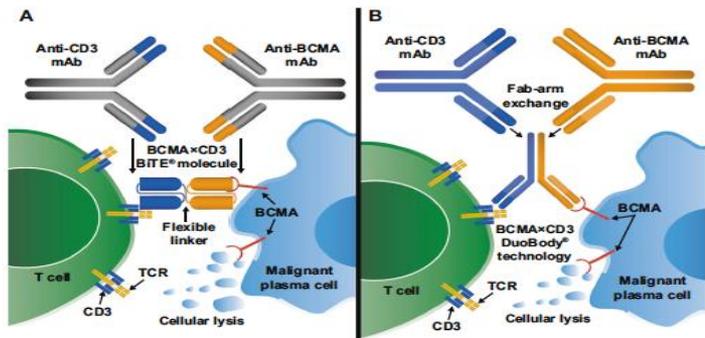
- J6M0-maleimidocaproyl MMAF/GSK2857916: generated by conjugation to maleimidocaproyl (noncleavable linker) MMAF; once rapidly internalized, it is degraded in the lysosome and cysMMAF (nonpermeable) is released inside target cells

- Microtubule disrupting Drug (MMAE, MMAF)
- Linker (valine-citrulline, maleimidocaproyl)

Betantamab mafodotin
 MEDI2228

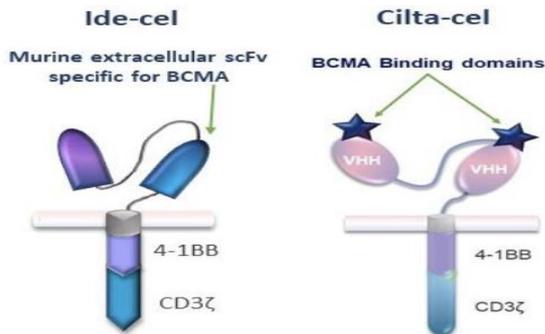


Bispecific T-cell engager (BiTE) Bispecific antibody



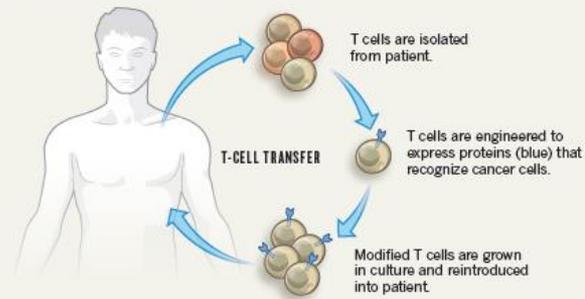
Target antigen
 BCMA x CD3
 GPRC5D x CD3
 FcRH5 X CD3

Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy



CALL TO ARMS

A promising cancer therapy called adoptive T-cell transfer genetically engineers a patient's own immune cells to target tumours.



Tai Y-T et al. *Immunother* 2015; 7: 1187-1199

Shah N et al. *Leukemia* 2020; 34: 985-1005.

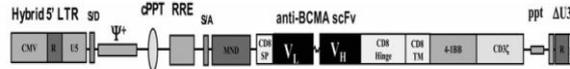
Madduri D et al. *Clin Lymphoma Myeloma & Leukemia* 2019; 9: 537-544.

Ledford H. *Nature* 2015; 516: 156.

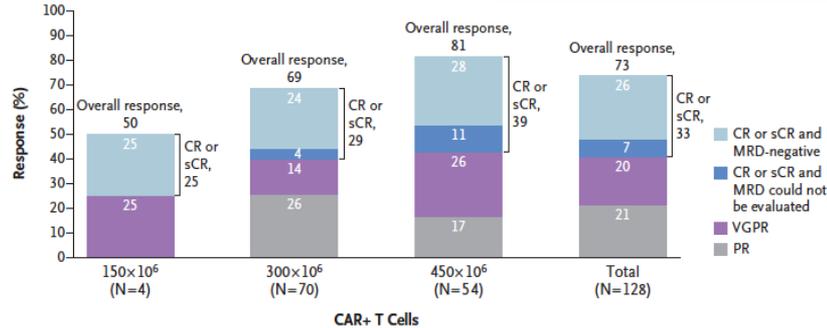
ADCおよびElranatamab以外のBispecific mAb製剤は、我が国においては未承認薬です。

Idecabtagene vicleucel (bb2121) for RRMM in phase 2 study (KarMMA)

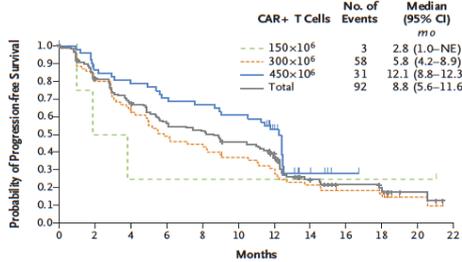
Triple-refractory 84%, Penta-refractory 26%



A Tumor Response, Overall and According to Target Dose



C Progression-free Survival, Overall and According to Target Dose

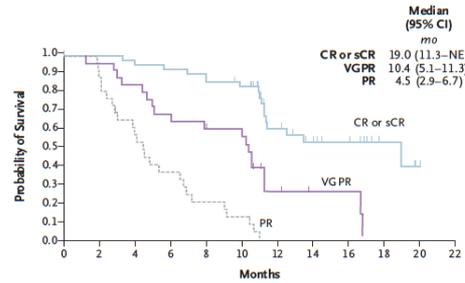


No. at Risk	4	2	1	1	1	1	1	1	1	0
150x10 ⁶	4	2	1	1	1	1	1	1	1	0
300x10 ⁶	70	56	42	33	29	24	17	14	11	7
450x10 ⁶	54	44	40	36	34	31	17	4	1	0
Total	128	102	83	70	64	56	35	19	13	8

N=128, med f/u 13.3mo
ORR 73%, CR or better 33%
 MRD negativity 26%
 mPFS 8.8 mo (5.6-11.6)

150, 300, or 450 x 10⁶ CAR T cells after lymphodepletion with flu plus CPA

B Duration of Response According to Best Response



No. at Risk	42	42	40	39	36	34	18	13	10	4	1	0
CR or sCR	25	24	21	17	15	14	4	2	2	0	0	0
VGPR	27	23	14	9	5	3	0	0	0	0	0	0

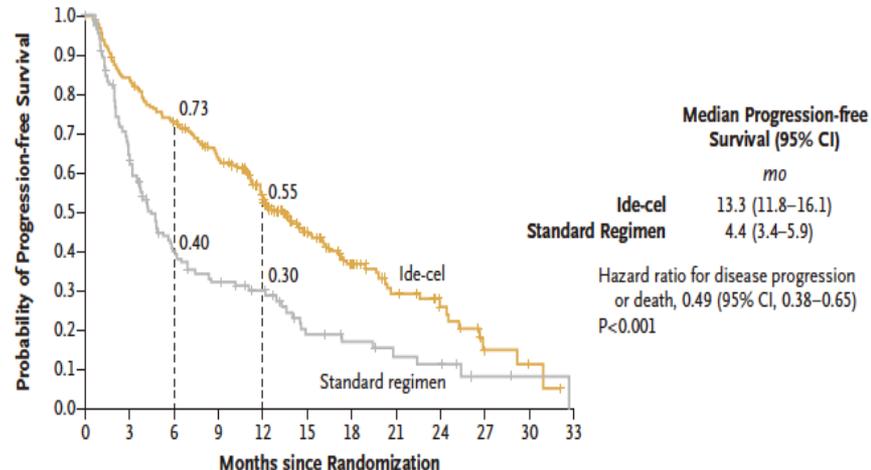
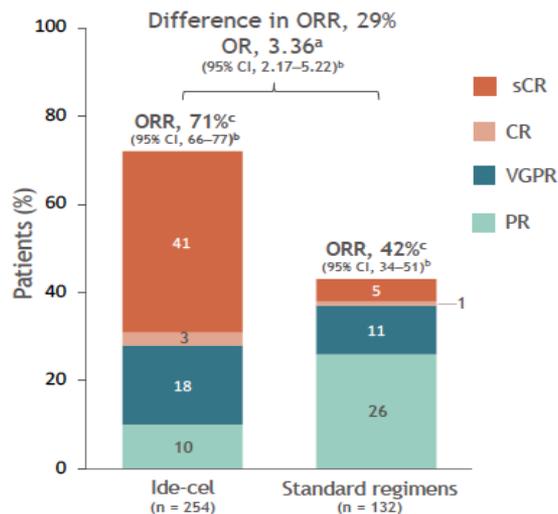
Table 2. Adverse Events, Cytokine Release Syndrome, and Neurotoxic Effects in the 128 Patients Who Received Ide-Cel.

Variable	Any Grade	Grade 3 or 4
Adverse event*	no. of patients (%)	
Any	128 (100)	127 (99)
Hematologic		
Neutropenia	117 (91)	114 (89)
Anemia	89 (70)	77 (60)
Thrombocytopenia	81 (63)	67 (52)
Leukopenia	54 (42)	50 (39)
Lymphopenia	35 (27)	34 (27)
Febrile neutropenia	21 (16)	20 (16)
Gastrointestinal		
Diarrhea	45 (35)	2 (2)
Nausea	37 (29)	0
Constipation	20 (16)	0
Other		
Hypokalemia	45 (35)	3 (2)
Fatigue	43 (34)	2 (2)
Hypophosphatemia	38 (30)	20 (16)
Hypocalcemia	34 (27)	10 (8)
Pyrexia	32 (25)	3 (2)
Hypomagnesemia	30 (23)	0
Decreased appetite	27 (21)	1 (<1)
Headache	27 (21)	1 (<1)
Hypogammaglobulinemia	27 (21)	1 (<1)
Cough	26 (20)	0
Hyponatremia	24 (19)	7 (5)
Hypoalbuminemia	22 (17)	4 (3)
Aspartate aminotransferase level increased	21 (16)	2 (2)
Hypotension	21 (16)	1 (<1)
Cytokine release syndrome†	107 (84)	7 (5)
Neurotoxic effect‡	23 (18)	4 (3)

Munshi NC et al. N Engl J Med 2021; 384: 705-16.

Ide-cel vs standard regimens in RRMM with 2 – 4 prior lines of therapies including IMiD, PI and anti-CD38 mAb

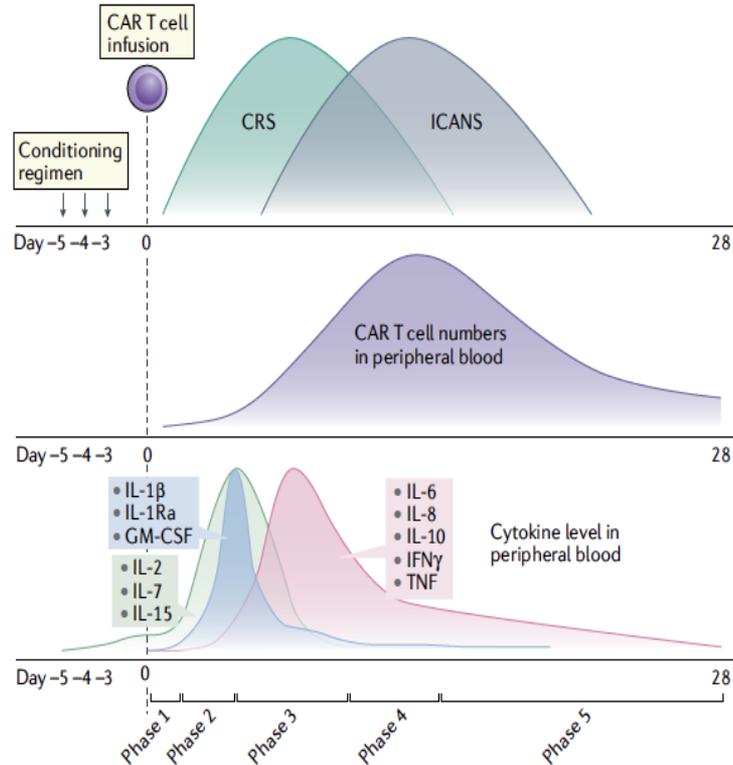
Characteristic	Ide-cel (n = 254)	Standard regimens (n = 132)
Median (range) age, years	63 (30-81)	63 (42-83)
Median (range) time from diagnosis to screening, years	4.1 (0.6-21.8)	4.0 (0.7-17.7)
Previous autologous HSCT	214 (84)	114 (86)
R-ISS disease stage		
I	50 (20)	26 (20)
II	150 (59)	82 (62)
III	31 (12)	14 (11)
EMP	61 (24)	32 (24)
High tumor burden ^a	71 (28)	34 (26)
High-risk cytogenetics ^b	166 (65)	82 (62)
del(17p)	66 (26)	42 (32)
t(4;14)	43 (17)	18 (14)
t(14;16)	8 (3)	4 (3)
1q gain/amplification	124 (49)	51 (39)
Ultra-high-risk cytogenetics ^c	67 (26)	29 (22)
Median (range) time to progression on last prior antimyeloma therapy, months	7.1 (0.7-67.7)	6.9 (0.4-66.0)
Daratumumab refractory	242 (95)	123 (93)
Triple-class-refractory ^d	164 (65)	89 (67)



No. at Risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Ide-cel	254	206	178	149	110	62	40	22	14	4	2	0
Standard regimen	132	75	42	32	25	13	10	7	6	2	1	0

CAR-T療法、二重特異性抗体療法に伴う Cytokine release syndrome(CRS) と Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome(ICANS)



Symptoms of Cytokine Release Syndrome

General Symptoms	Cardiovascular	Pulmonary	Hematologic	Other Organs
High fever	Tachykardia hypotension	Hypoxia	Prolonged cytopenias	Transaminitis/hepatitis
Malaise	Cardiac arrhythmias			Acute renal injury
Arthralgia/myalgia		Pulmonary edema due to vascular leakage	Disseminated intravascular coagulation	
Nausea	Shock	Acute respiratory distress syndrome		
Headaches				
Rash				

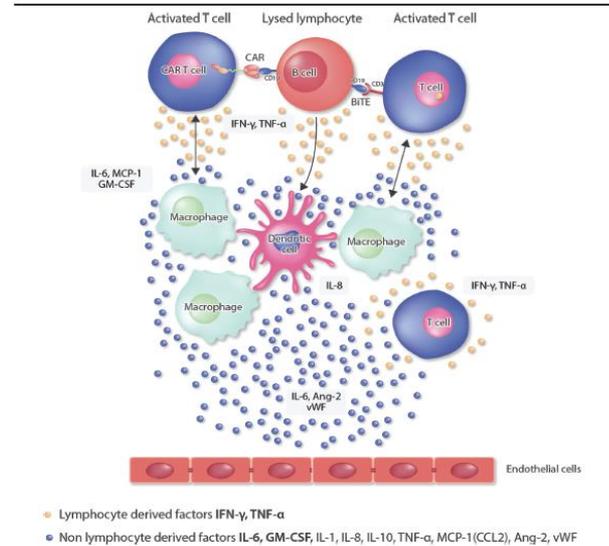


Figure 1. Proposed pathomechanism of cytokine release syndrome. Activation of many T cells or lysis of immune cells induces a release of interleukin gamma (IFN- γ) or tumor necrosis factor alpha (TNF- α). This leads to the activation of macrophages, dendritic cells, other immune cells, and endothelial cells. These cells further release proinflammatory cytokines. Importantly, macrophages and endothelial cells produce large amounts of interleukin 6 (IL-6) which in a positive feedback loop manner activates T cells and other immune cells leading to a cytokine storm. CAR = chimeric antigen receptor, ICs = infusion of inspired oxygen, IFN- γ = interferon gamma, IL-6 = interleukin 6, TNF- α = tumor necrosis factor alpha.

Elranatamab単剤の第2相試験に登録された再発・難治性多発性骨髄腫患者 背景: phase 2 MagnetisMM-3 trial

Patients

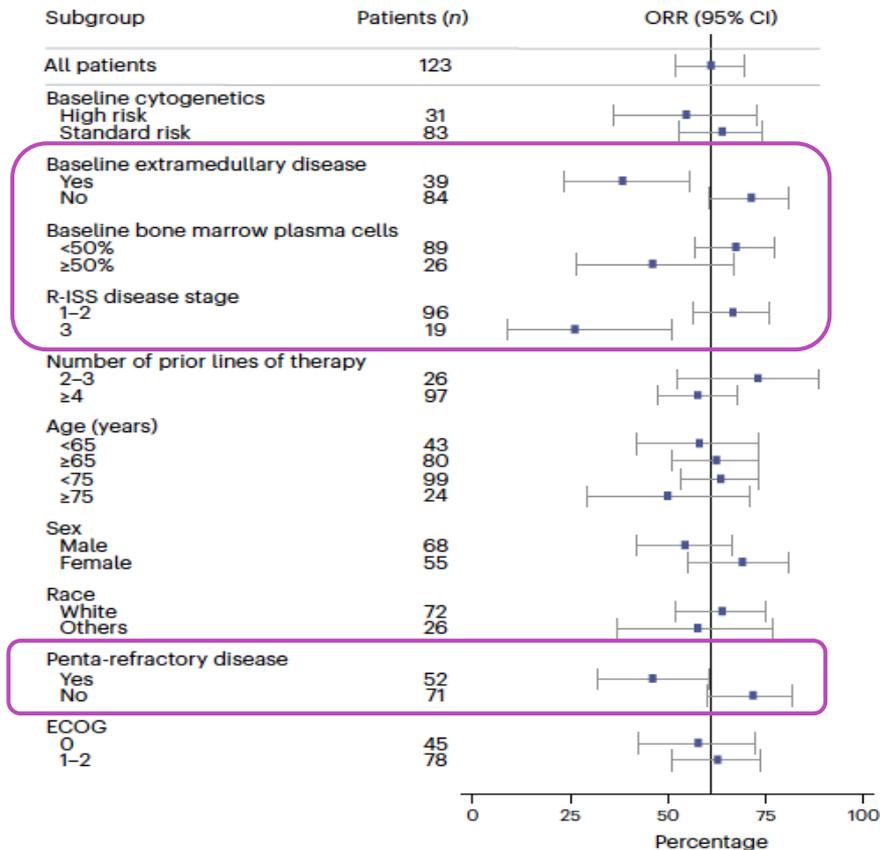
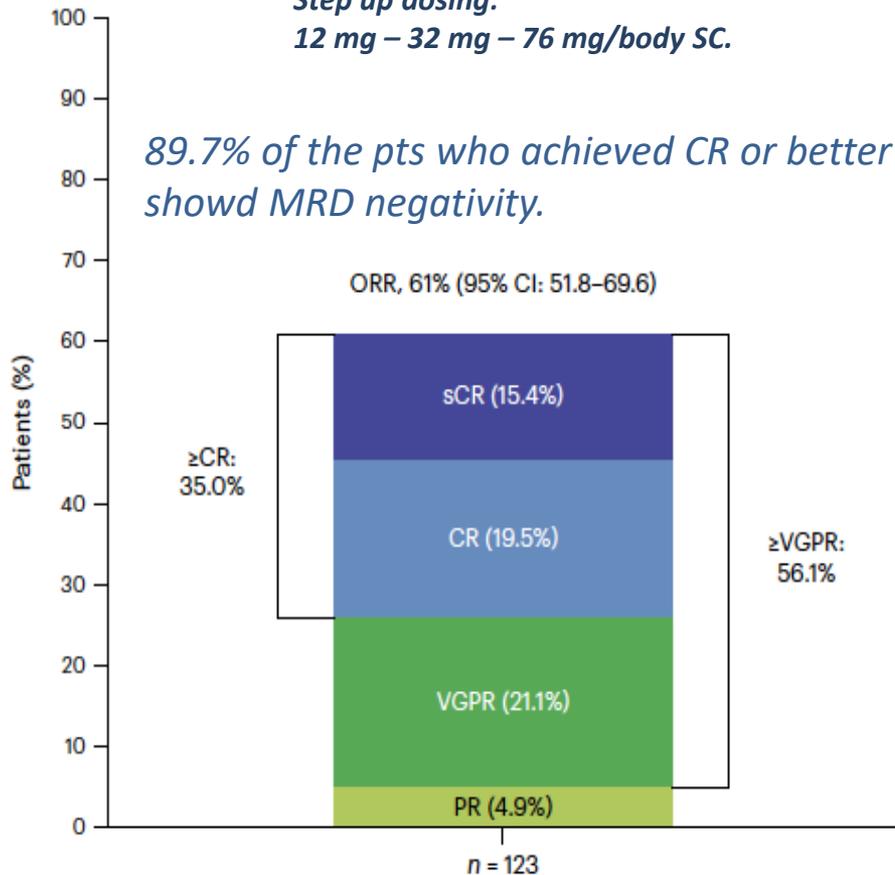
Characteristics	Total (n=123)
Median age (range), years	68.0 (36–89)
Male, n (%)	68 (55.3)
Race, n (%)	
White	72 (58.5)
Asian	16 (13.0)
Black or African American	9 (7.3)
Not reported or unknown ^a	26 (21.1)
Geographical region, n (%)	
North America	58 (47.2)
Europe	45 (36.6)
Asia	12 (9.8)
Other	8 (6.5)
ECOG performance status, n (%)	
0	45 (36.6)
1	71 (57.7)
2	7 (5.7)
Type of myeloma, n (%)	
IgG	65 (52.8)
Non-IgG	21 (17.1)
IgA	20 (16.3)
IgD	1 (0.8)
Light chain	24 (19.5)
Unknown	13 (10.6)

Cytogenetic risk, n (%)	
Standard	83 (67.5)
High ^b	31 (25.2)
Missing	9 (7.3)
Extramedullary disease by BICR, n (%) ^c	39 (31.7)
Bone marrow plasma cells, n (%)	
<50%	89 (72.4)
≥50%	26 (21.1)
Missing	8 (6.5)
≥1 poor prognosis feature ^d	94 (76.4)
Median no. of prior antimyeloma lines of therapy (range)	5 (2–22)
Prior stem cell transplant, n (%)	87 (70.7)
Exposure status, n (%)	
Triple-class ^e	123 (100)
Penta-drug ^f	87 (70.7)
Refractory status, n (%)	
Triple-class ^e	119 (96.7)
Penta-drug ^f	52 (42.3)
Refractory to last line of therapy, n (%)	118 (95.9)

Elranatamab単剤療法の治療効果: phase 2 MagnetisMM-3 trial

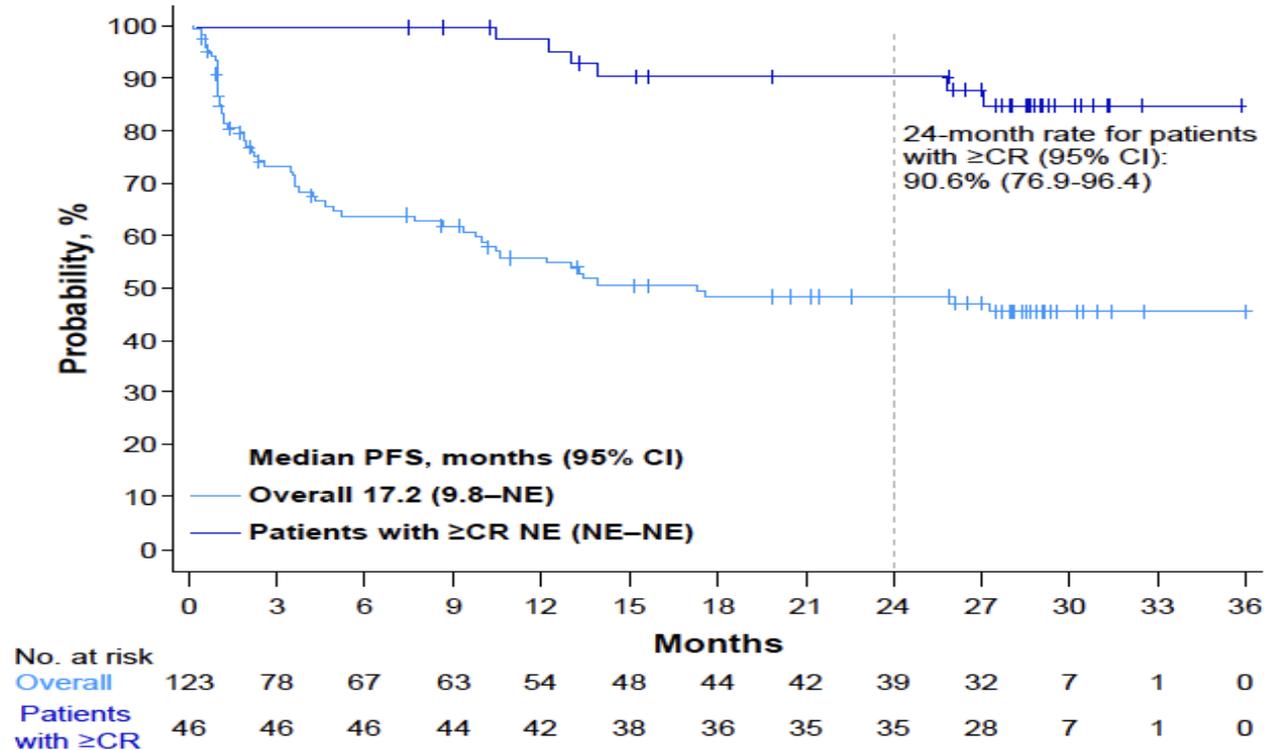
Step up dosing:
12 mg – 32 mg – 76 mg/body SC.

89.7% of the pts who achieved CR or better showed MRD negativity.



Progression free-survival

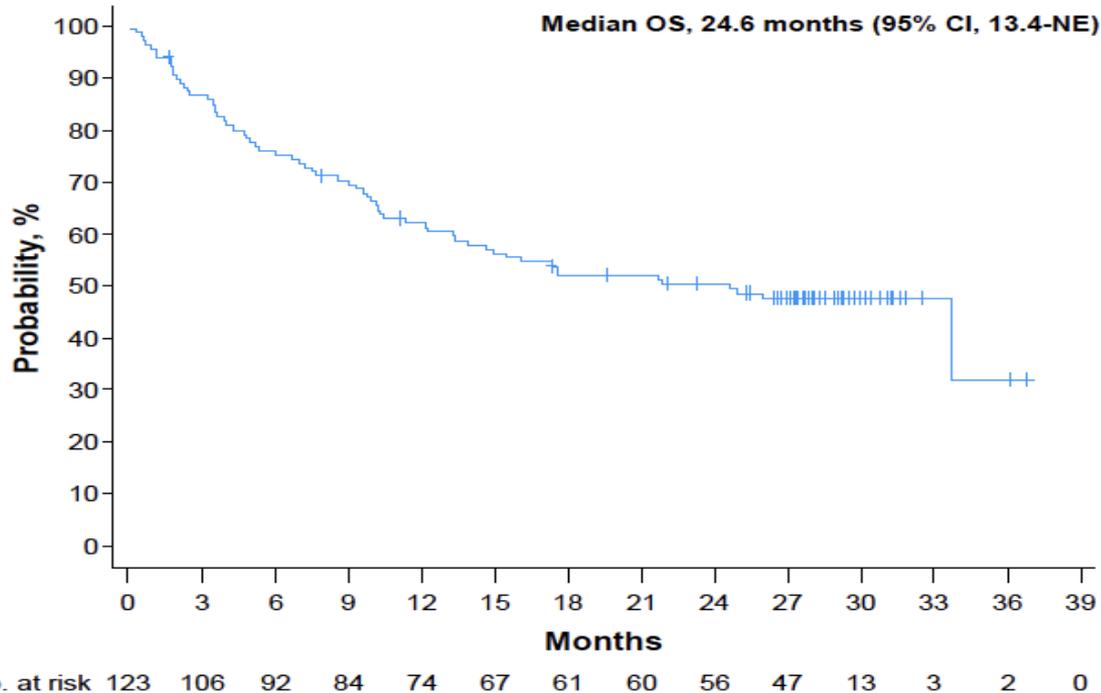
Figure 2. Progression-free survival



NE=not evaluable; PFS=progression-free survival

Overall survival

Figure 3. Overall survival



Long-term survival after elranatamab Monotherapy in patients with RRMM: MagnetisMM-3

Objective



To report updated results in BCMA-naive patients >2 years after the last patient was initially dosed in MagnetisMM-3

Conclusions



Elranatamab continued to demonstrate deep and durable responses in heavily pretreated (median 5 prior LOTs; 96.7%, triple-class refractory), BCMA-naive patients with RRMM

- MRD negativity rate was 90.3% in evaluable patients with CR or better
- Median DOR was still not reached (2-year rate, 66.9% [95% CI, 54.4-76.7])
- Median PFS was 17.2 (95% CI, 9.8-NE) months
- Median OS was 24.6 (95% CI, 13.4-NE) months

There were no new safety signals. Although longer follow-up is needed, there were few SPMs (<5%; all squamous cell carcinomas)

- No hematological SPMs have been reported

Elranatamab単剤療法の有害事象: phase 2 MagnetisMM-3 trial

Adverse Events $\geq 20\%$

Treatment-emergent adverse events, n (%)	n=123	
	Any grade	Grade 3 or 4
Any treatment-emergent adverse event	123 (100)	87 (70.7)
Hematologic ^a		
Anemia	60 (48.8)	46 (37.4)
Neutropenia	60 (48.8)	60 (48.8)
Thrombocytopenia	38 (30.9)	29 (23.6)
Lymphopenia	33 (26.8)	31 (25.2)
Nonhematologic		
Cytokine release syndrome	71 (57.7)	0
Diarrhea	52 (42.3)	2 (1.6)
Fatigue	45 (36.6)	4 (3.3)
Decreased appetite	41 (33.3)	1 (0.8)
Pyrexia	37 (30.1)	5 (4.1)
COVID-19 related ^b	36 (29.3) ^c	19 (15.4)
Injection site reaction	33 (26.8)	0
Nausea	33 (26.8)	0
Hypokalemia	32 (26.0)	13 (10.6)
Cough	31 (25.2)	0
Headache	29 (23.6)	0

Dose reduction

28.5% (neutropenia 15.4%)

Interruption

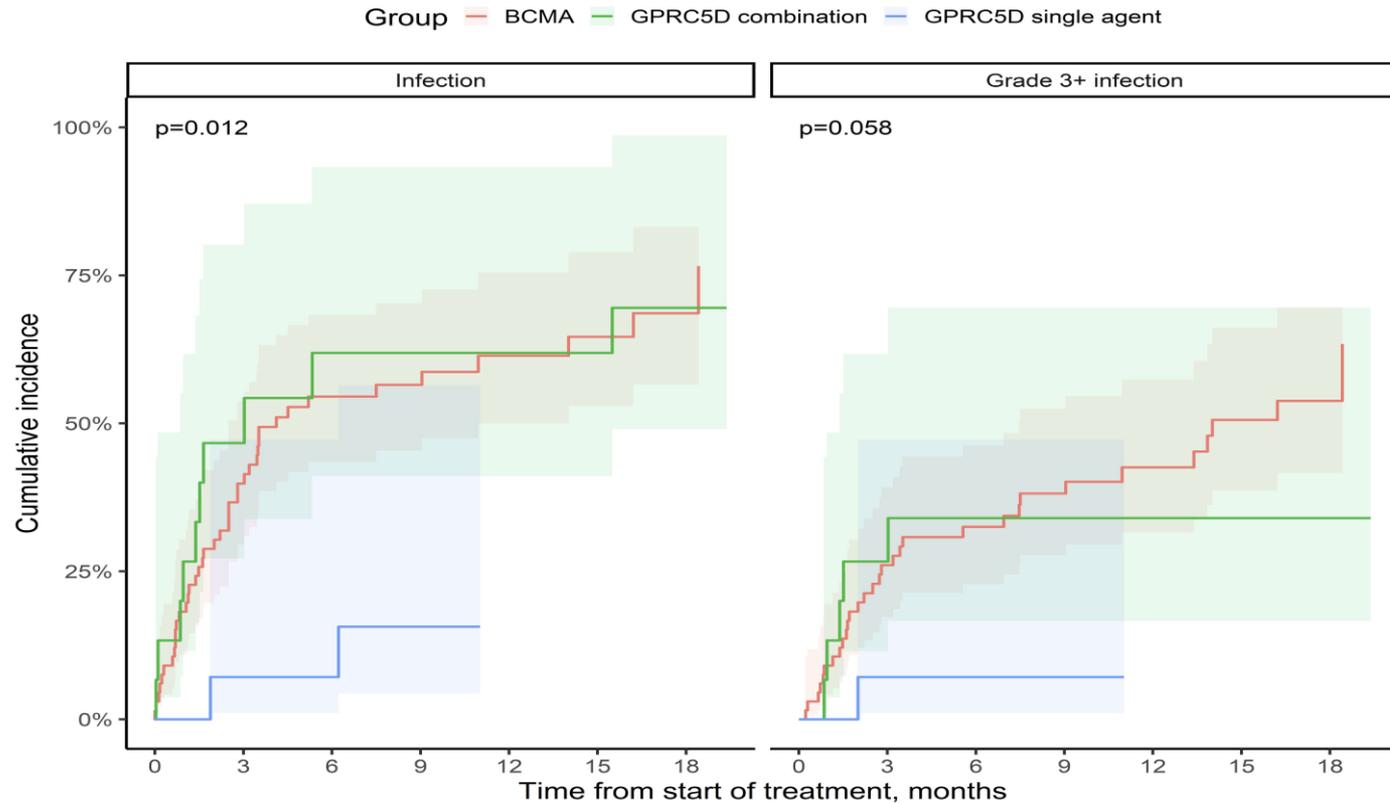
77.2%

(COVID-19 related 25.2%、neutropenia 35.0%)

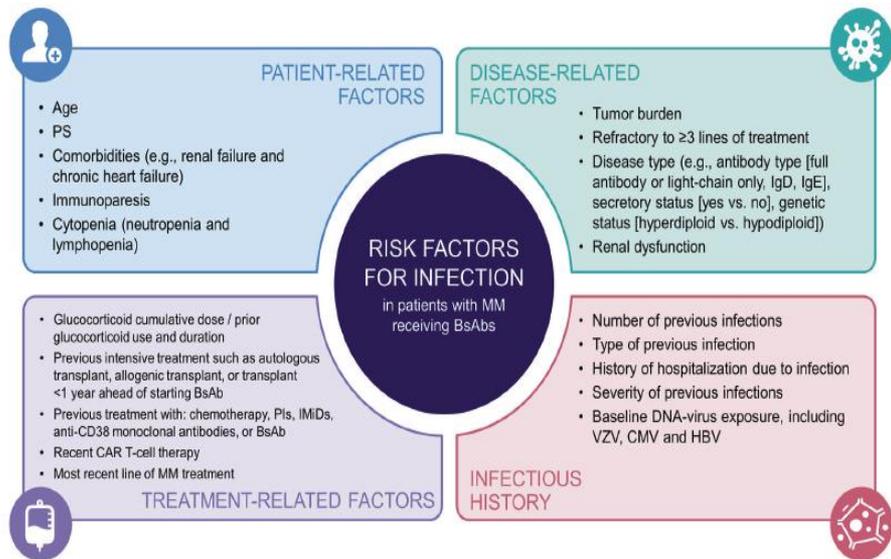
Discontinuation

- 41.5% Progressive Disease (PD)/lack of efficacy
- 13.8% AEs

Difference of cumulative incidence of all and grade 3 or higher infections with BCMA and GPRC5D bispecific antibodies



IVIg treatment recommended by Expert Panel in patients with MM receiving bispecific mAbs



Treatment

The expert panel discussed Ig replacement therapy for the following patients:

- Patients whose IgG levels <400 mg/dl (level IIC)
- Patients who have experienced ≥ 2 severe recurrent infections by encapsulated bacteria, regardless of IgG level (level IIC)
- Patients with a life-threatening infection (level III)
- Patients with documented bacterial infection with no or insufficient response to antibiotic therapy (level IIC)

The panel recommend monthly IVIg treatment for the duration of immunoparesis, and in the absence of life-threatening infectious manifestations, until Ig levels are ≥ 400 mg/dl (level IIC). Ig levels should be monitored monthly during Ig treatment (level IIC). It is important to note that serum levels alone are not adequate to inform on an individual's capacity to mount an antibody response against various pathogens, and it is more important to monitor the frequency of infections (level IIC). We recommend maintaining BsAb dosing during Ig treatment (level IIC).

多発性骨髄腫治療の進歩と課題

- 骨髄腫患者の予後はプロテアソーム阻害薬(PI)、免疫調節薬(IMiD)の使用により著しく改善した
 - 抗CD38抗体(anti-CD38 mAb)などの抗体薬の併用により更に治療成績が向上している
 - B細胞成熟抗原(BCMA)などの新たな形質細胞抗原を標的とした免疫療法(キメラ抗原受容体導入T細胞、二重特異性抗体)の登場により、PI、IMiD、anti-CD38 mAbの3剤抵抗性となった患者にも深い奏効が得られるようになった。
 - 骨髄腫患者の長期生存が可能となり、大量メルファラン療法による二次性白血病/骨髄異形成症候群の発生が重要課題となった
 - 形質細胞を標的とする免疫療法は高い効果を発揮するが、サイトメガロウイルスの活性化やCOVID-19ウイルス感染の遷延などの新たな課題への対応が必要である
-



Thank you for your attention!