

多発性骨髄腫の治療

亀田総合病院血液腫瘍内科

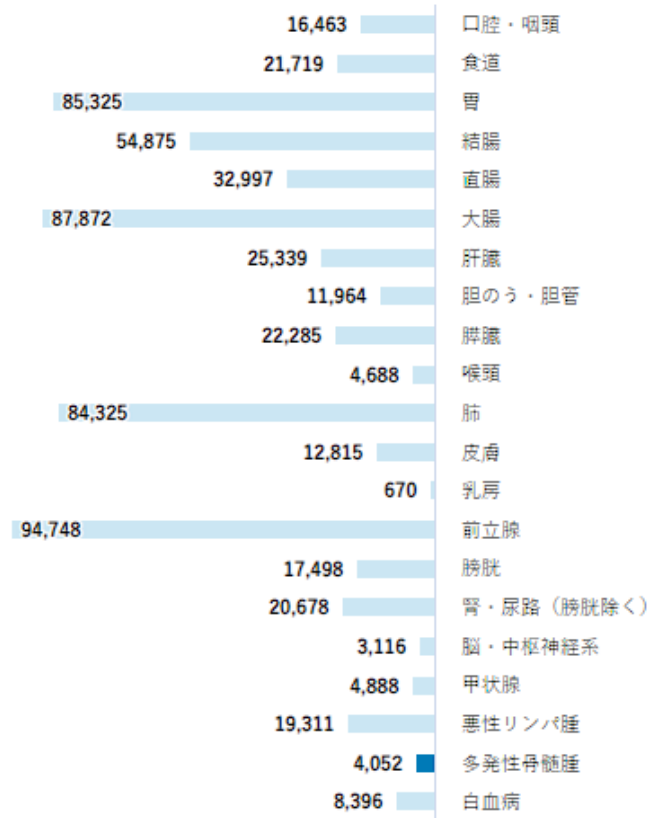
成田健太郎

多発性骨髄腫とは？

- 血液の悪性腫瘍
- 日本で年間7,591人新規に診断
- 高齢者に多い
- 血液がんでは悪性リンパ腫，白血病に次ぐ罹患数だが知名度は低い
(演者の感想)

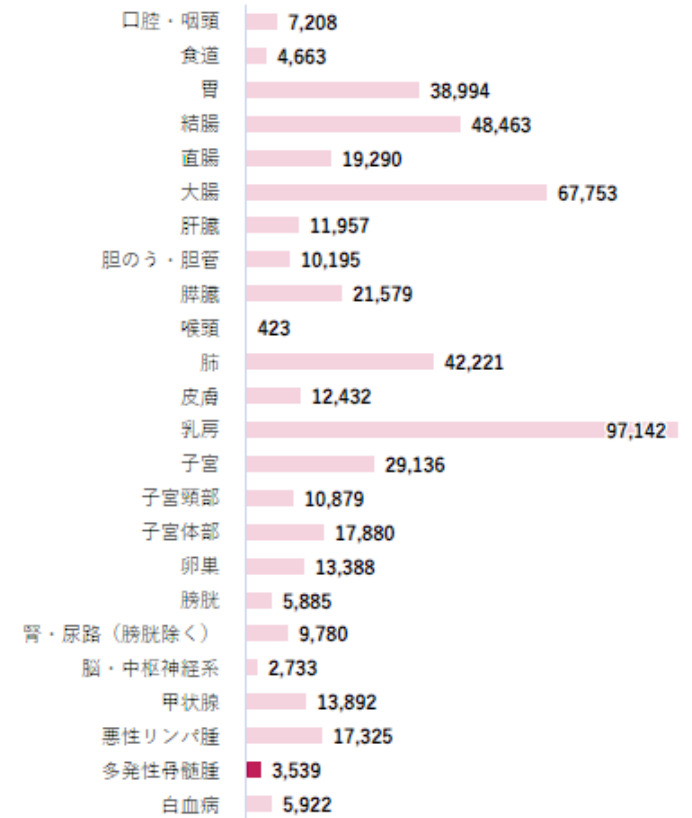


部位別がん罹患数
【男性 2019年】



(例)

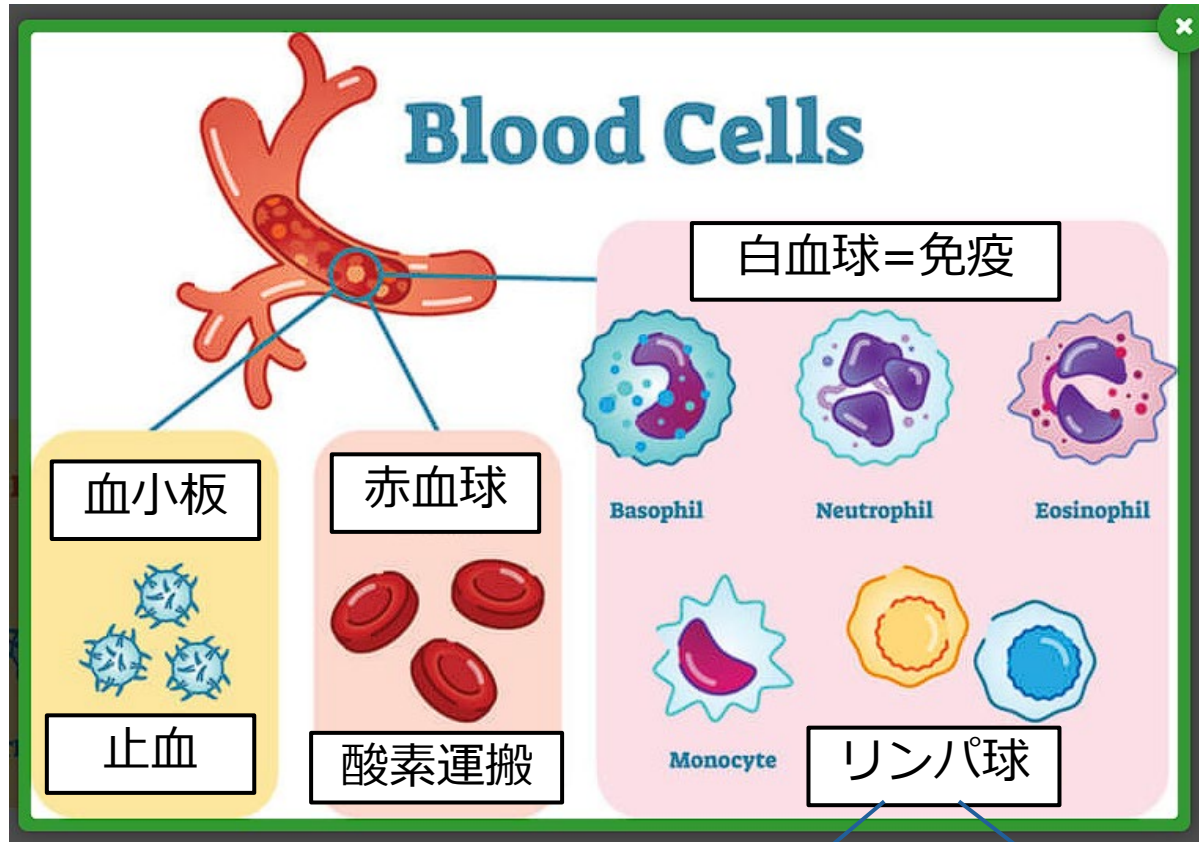
部位別がん罹患数
【女性 2019年】



(例)

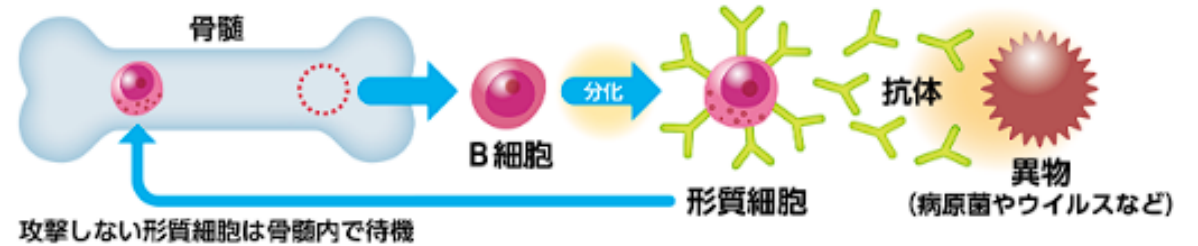
多発性骨髄腫とは？

骨髄腫 = 形質細胞の腫瘍



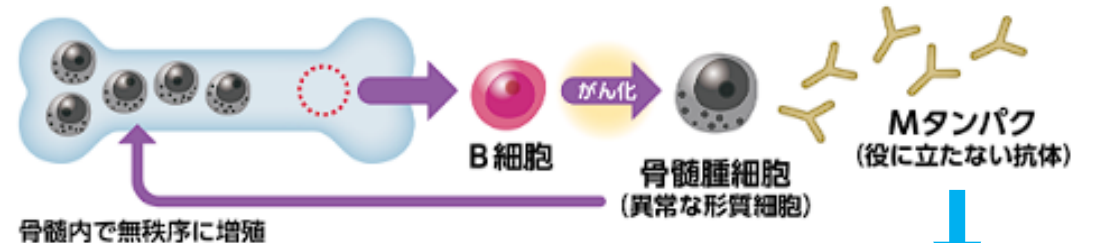
正常な形質細胞

- 異物が体内に侵入すると、リンパ球の1つであるB細胞が分化して、形質細胞ができる。
- 形質細胞は抗体というタンパク質を作り、異物（病原菌やウイルスなど）から体を守る。



多発性骨髄腫の状態

- 形質細胞ががん化して、異常細胞（骨髄腫細胞）となる。
- 骨髄腫細胞は、役に立たない抗体（Mタンパク）をつくったり、骨髄内で無秩序に増殖する。



M蛋白が骨髄腫の症状を引き起こす

多発性骨髄腫の症状

CRAB症状

C

高カルシウム血症
(Calcium level increase)

- ・めまい
- ・頭痛
- ・口の渇き
- ・吐き気
- ・意識障害

など

R

腎臓の障害
(Renal dysfunction)

- ・むくみ
- ・尿の量が減る
- ・腎不全

など

A

貧血
(Anemia)

- ・倦怠感
- ・息切れ
- ・動悸

など

B

骨の破壊
(Bone lesion)

- ・骨の痛み
- ・病的な骨折
- ・腰痛

など

溶骨性病変

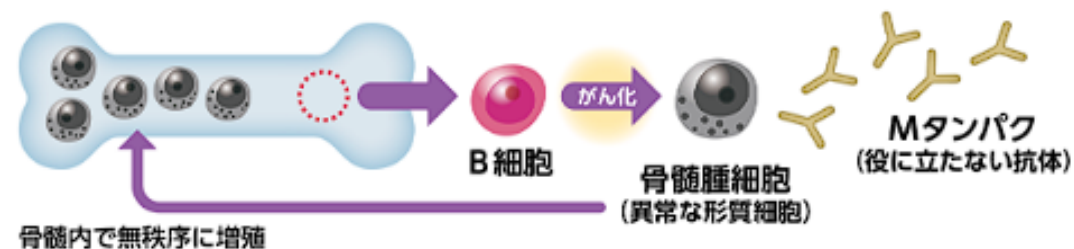
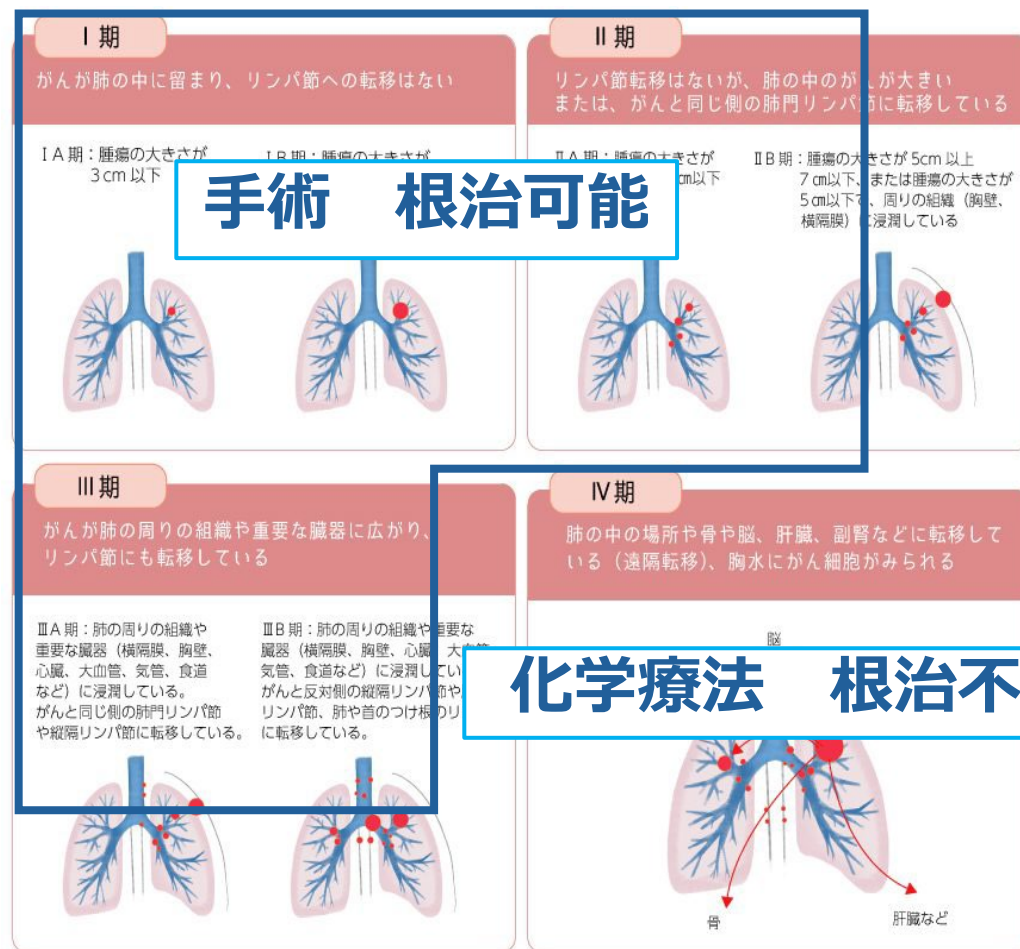


多発性骨髄腫はステージはないがリスク分類がある

例)

肺癌

多発性骨髄腫



骨髄や血液に腫瘍細胞が分布する
骨髄腫はステージはない
治療はすべて化学療法

多発性骨髄腫のリスク分類

Durie-Salmon分類
ISS分類

R-ISS分類

R2-ISS分類

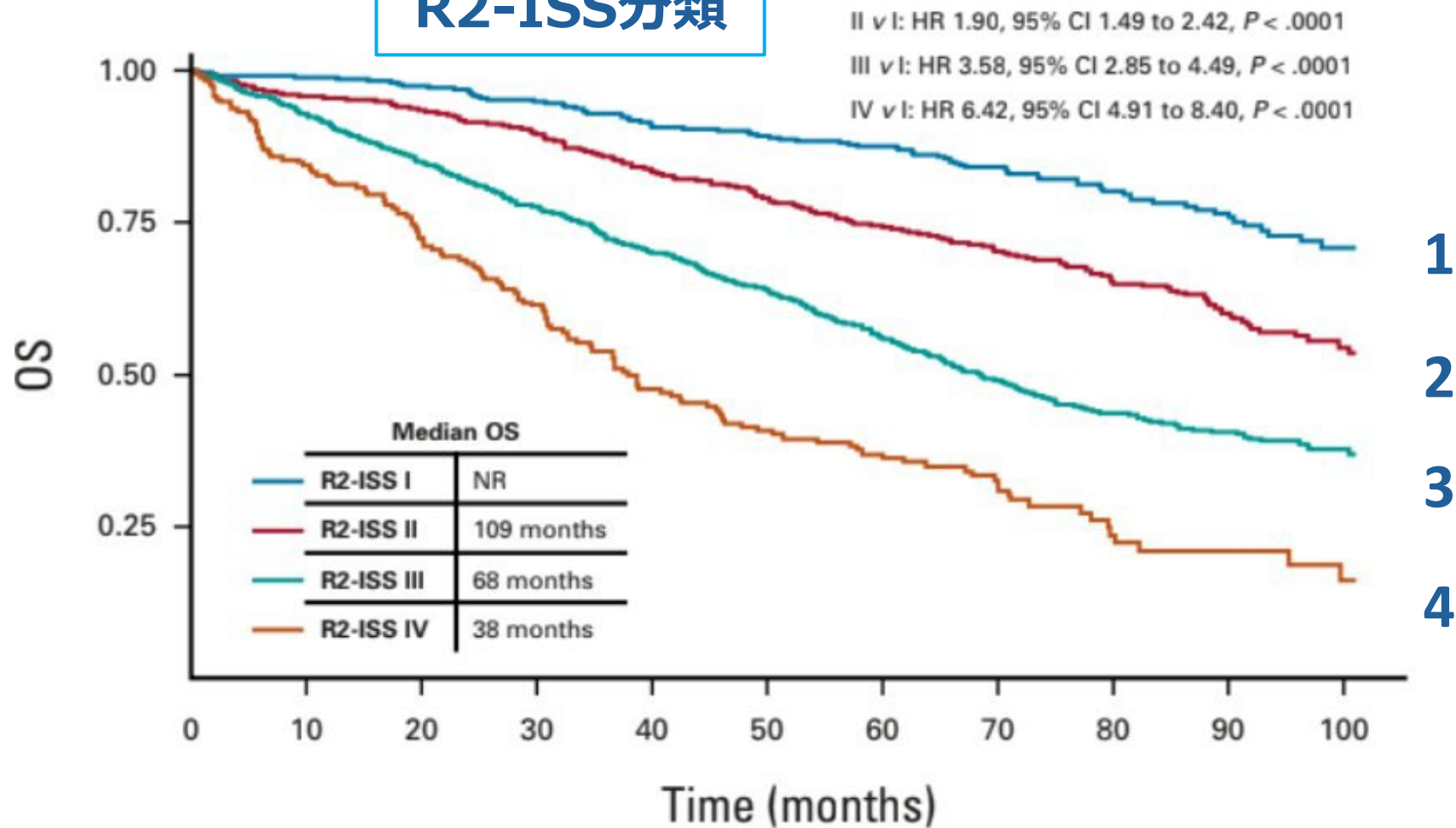
R2-ISS分類

Risk Feature	OS HR (95% CI)	PFS HR (95% CI)	Score Value ^a
ISS II	1.75 (1.49 to 2.05)	1.43 (1.28 to 1.61)	1
ISS III	2.53 (2.13 to 3.01)	1.76 (1.54 to 2.01)	1.5
del(17p)	1.82 (1.53 to 2.17)	1.43 (1.23 to 1.65)	1
LDH high	1.60 (1.36 to 1.88)	1.37 (1.20 to 1.57)	1
t(4;14)	1.53 (1.29 to 1.81)	1.40 (1.21 to 1.62)	1
1q+	1.47 (1.29 to 1.68)	1.33 (1.20 to 1.48)	0.5

Group	No. (%)	Total Additive Score
Low (I)	428 (19)	0
Low-intermediate (II)	686 (31)	0.5-1
Intermediate-high (III)	917 (41)	1.5-2.5
High (IV)	195 (9)	3-5

多発性骨髄腫のリスク分類

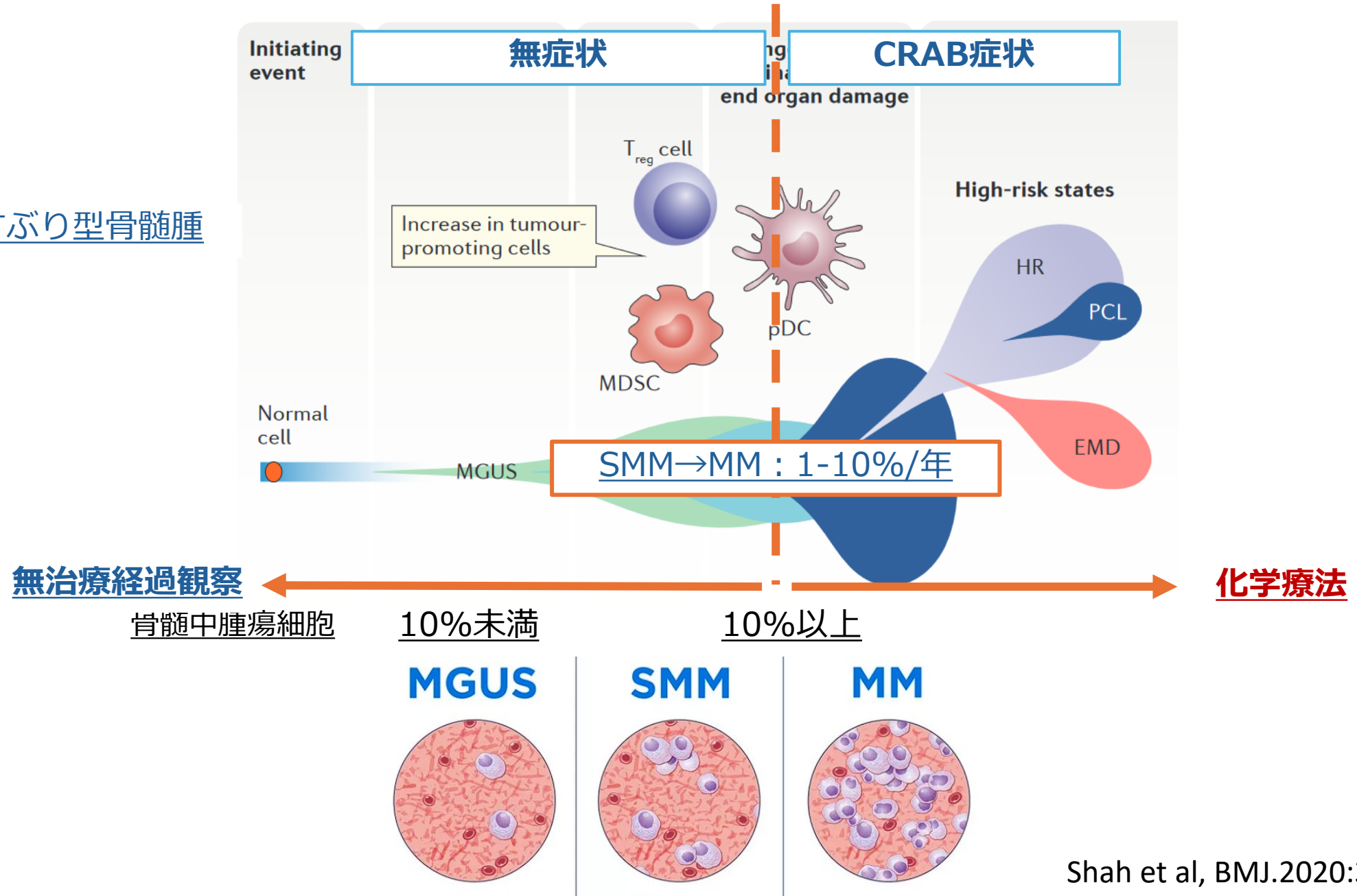
R2-ISS分類



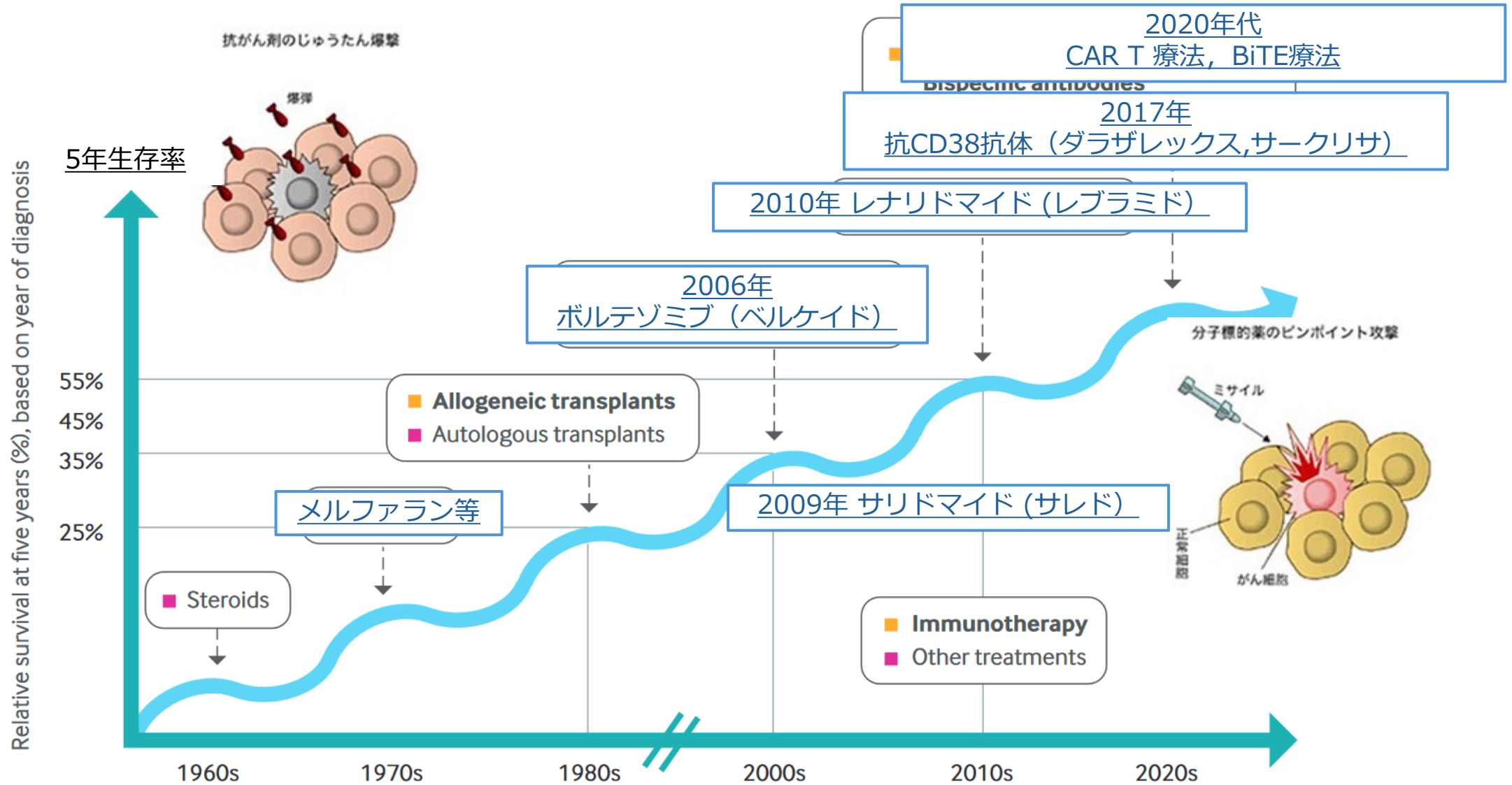
R2-ISS分類1~4まで治療は同じだが予後が異なる

多発性骨髄腫の発症

SMM : くすぶり型骨髄腫



骨髄腫治療の歴史

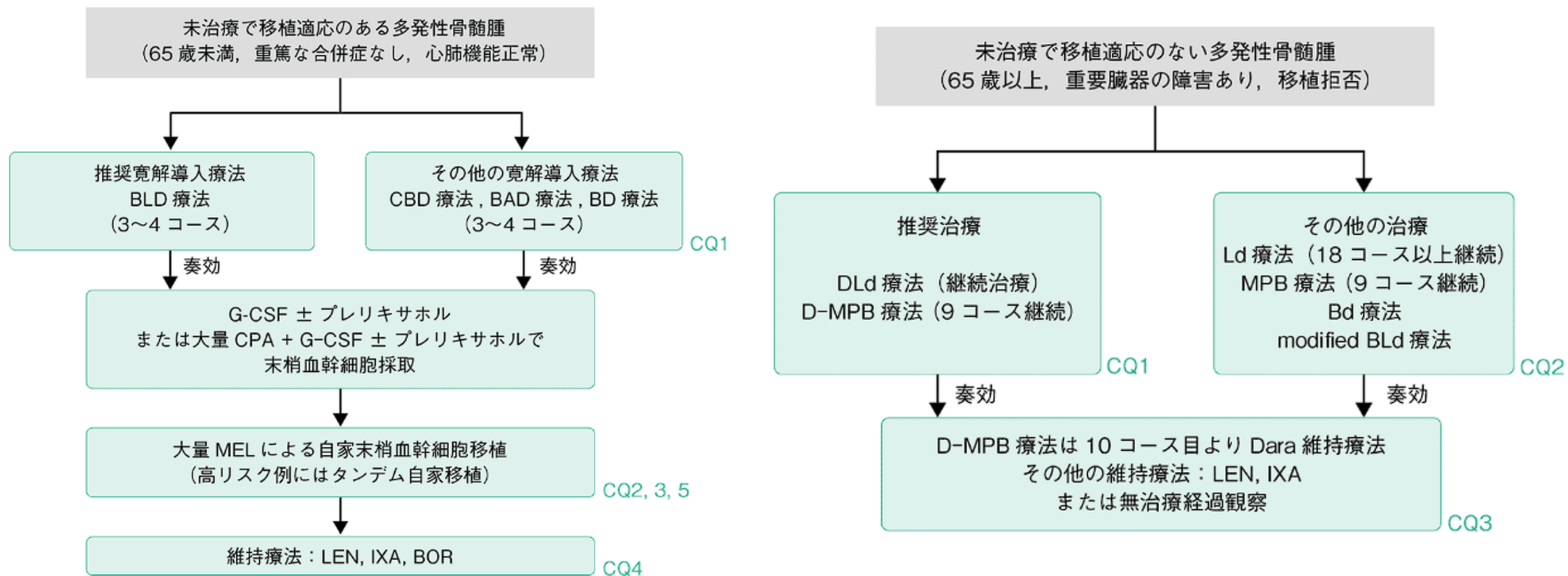


日本で実施可能な骨髄腫治療とその予後

Table 1 Randomized, multicenter phase III trials of monoclonal antibody treatment for multiple myeloma							
Trial	Patient group (type of disease, No of prior lines of treatment)	Arm (No of patients)*	Overall response rate (%)	Median progression free survival (months)	Hazard ratio (P value)	FDA approval	EMA approval
CASTOR ^{43 44}	Relapsed and refractory disease, at least 1 prior line	D-Vd (n=251)	83	16.7	0.31 (P<0.001)	Yes	Yes
		Vd (n=247)	63	7.1			
POLLUX ⁴⁵⁻⁴⁷	Relapsed and refractory disease, at least 1 prior line	D-Rd (n=286)	93	44.5	0.44 (P<0.001)	Yes	Yes
		Rd (n=283)	76	17.5			
CANDOR ⁴⁸	Relapsed and refractory disease, 1-3 prior lines	D-Kd (n=312)	84	Not reached	0.63 (P=0.003)	Yes	No
		Kd (n=154)	75	15.8			
ALCYONE ^{49 50}	Transplant ineligible, newly diagnosed disease	D-VMp (n=350)	91	36.4	0.42 (P<0.001)	Yes	Yes
		VMp (n=356)	74	19.3			
MAIA ⁵¹	Transplant ineligible, newly diagnosed disease	D-Rd (n=368)	93	Not reached	0.56 (P<0.001)	Yes	Yes
		Rd (n=369)	81	31.9			
CASSIOPEIA ⁵²	Transplant eligible, newly diagnosed disease	D-VTd (n=543)	93	Not reached	0.47, (P<0.001)	Yes	Yes
		VTd (n=542)	90	Not reached			
GRIFFIN ^{53†}	Transplant eligible, newly diagnosed disease	D-RVd (n=99)	99	Not reached	Not available	No	No
		RVd (n=97)	92	Not reached			
COLUMBA ⁵⁴	Relapsed and refractory disease, at least 3 prior lines	SC D (n=263)	41	5.6	0.99 (P=0.93)	Yes	Yes
		IV D (n=259)	37	6.1			
ELOQUENT-2 ^{55 56}	Relapsed and refractory disease, 1-3 prior lines	E-Rd (n=321)	79	19.4	0.71 (P<0.001)	Yes	Yes
		Rd (n=325)	66	14.9			
ELOQUENT-3 ⁵⁷	Relapsed and refractory disease, at least 2 prior lines	E-Pd (n=60)	53	10.3	0.54 (P=0.008)	Yes	Yes
		Pd (n=57)	26	4.7			
SWOG 1211 ⁵⁸	High risk, newly diagnosed disease	E-RVd (n=68)	83	34	0.97 (P=0.45)	No	No
		RVd (n=66)	88	31			
ICARIA-MM ⁵⁹	Relapsed and refractory disease, at least 2 prior lines	I-Pd (n=154)	63	11.5	0.6 (P=0.001)	Yes	Yes
		Pd (n=153)	32	6.5			
IKEMA ⁶⁰	Relapsed and refractory disease, 1-3 prior lines	I-Kd (n=179)	87	Not reached	0.53 (P<0.001)	No	No
		Kd (n=123)	83	19.2			

ほぼすべてが内服や皮下注射の治療

多発性骨髄腫 日本の治療ガイドライン



骨髓腫治療は有害事象が少ないが特徴がある

例) ボルテゾミブ (ベルケイド)



手足のしびれ
(軽症が多いがほぼ全員)

カルフィルゾミブ (カイクロリス)



心不全, 高血圧, 不整脈
(5-15%程度)

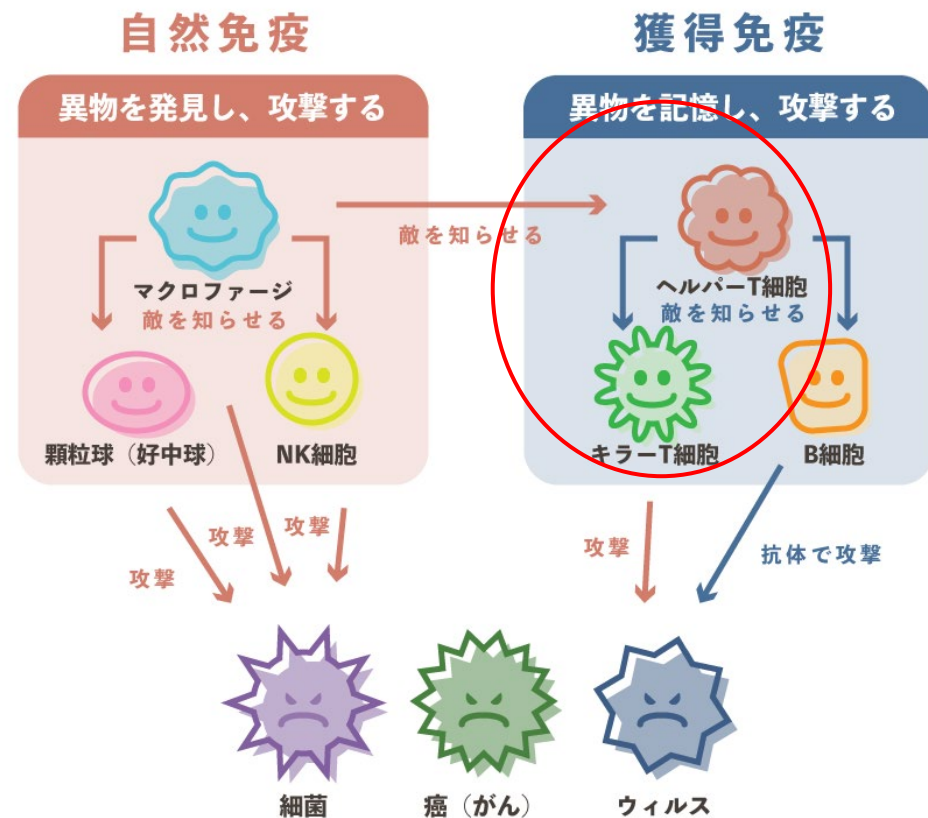
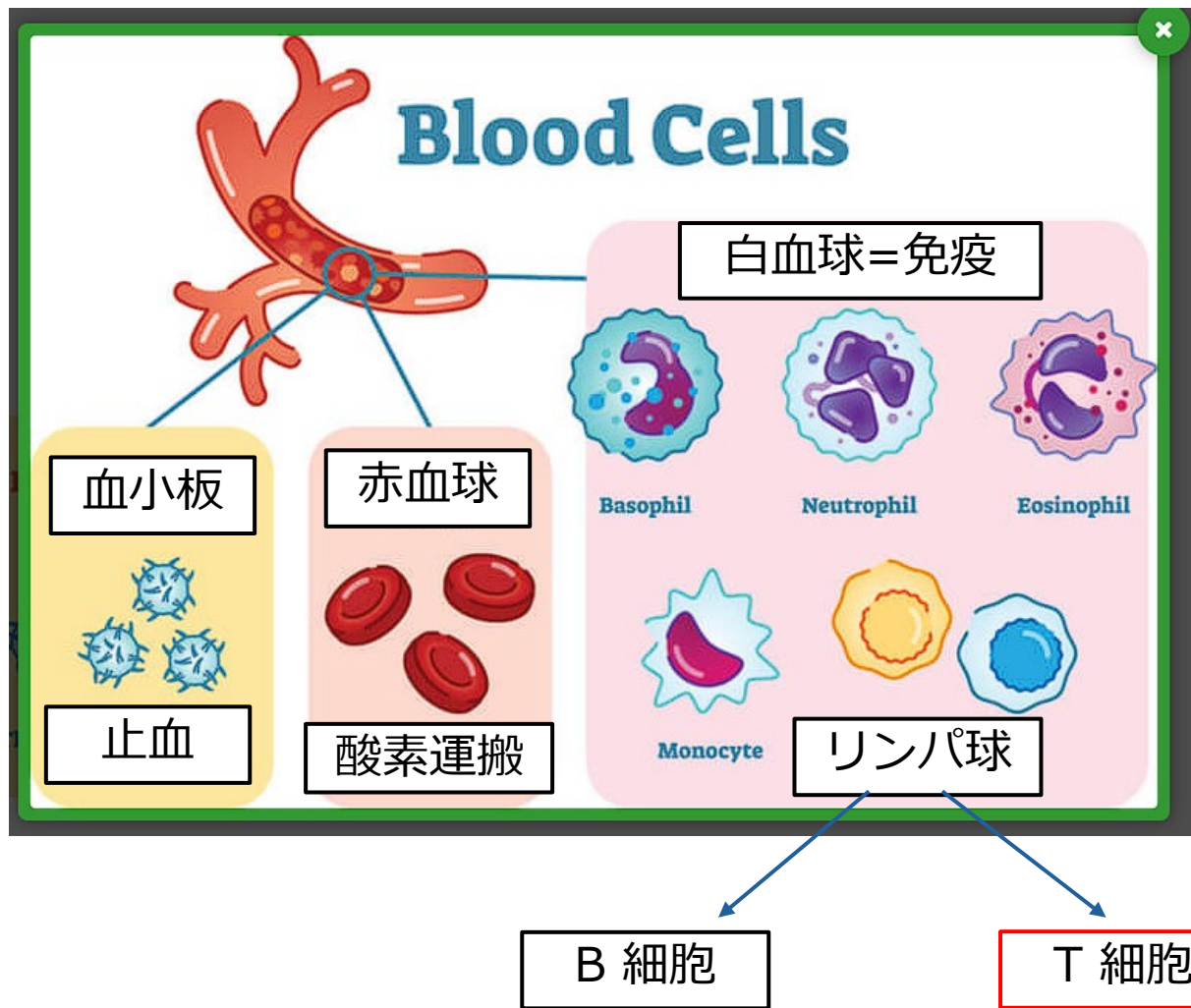
吐き気や倦怠感、食欲低下は少ない

さらに新しい骨髄腫治療

Treatment agent, trial (No of participants)	Treatment type	Median No of prior lines of treatment	Dose range	Overall response rate (%)	Median progression free survival (months)	Cytokine release syndrome (%), any grade (grades 3-5)	Neurotoxicity (%), any grade (grades 3-5)
Bb2121 (ide-cel), ⁹⁹ KarMMa (n=128)	CAR T cell	6	150-450×10 ⁶ cells	73	8.8	84 (6)	18 (3)
JCARH125 (orva-cel), ^{100 101} EVOLVE (n=62)	CAR T cell	5	1.0-2.0×10 ⁶ cells	92	Not reached	89 (3)	13 (3)
LCAR-B38M, ¹⁰²⁻¹⁰⁵ LEGEND-2 (n=57)	CAR T cell	5	0.07-2.1×10 ⁶ cells/kg	88	19.9	90 (7)	2
JNJ-4528, ^{106 107} CARTITUDE-1 (n=29)	CAR T cell	5	0.52-0.89×10 ⁶ cells/kg	100	Not reached	93 (7)	10 (3)
P-BCMA-101, ¹⁰⁸ PRIME (n=19)	CAR T cell	6	50-1143×10 ⁶ cells	63 (100†)	9.5	10 (0)	5 (5)
AMG 420 ¹⁰⁹ (n=42)	Bispecific antibody (BiTE)	3.5	0.2-800 µg/day, week infusions every 6 weeks for 10 cycles	31 (70‡)	Not reached	38 (2)	7 (7)
CC-93269 ¹¹⁰ (n=30)	Bispecific antibody	3	0.3-10 mg weekly for 4 weeks, biweekly for 3 cycles then monthly	43 (89§)	Not reached	77 (3)	0
Teclistamab ¹¹¹ (n=78)	Bispecific antibody (DuoBody)	6	0.3-720 µg/kg weekly	31 (67¶)	Not reached	56 (0)	8 (3)
Belantamab mafodotin, ¹¹² DREAMM-2 (n=196)	Antibody drug conjugate	7 6	2.5 mg/kg every 3 weeks 3.4 mg/kg every 3 weeks	31 34	2.9 4.9	Not applicable	Not applicable
Belantamab mafodotin and bortezomib, ¹¹³ DREAMM-6 (n=18)	Antibody drug conjugate	3	2.5 mg/kg every 3 weeks	78	Not reached	Not applicable	Not applicable

CAR T 細胞療法

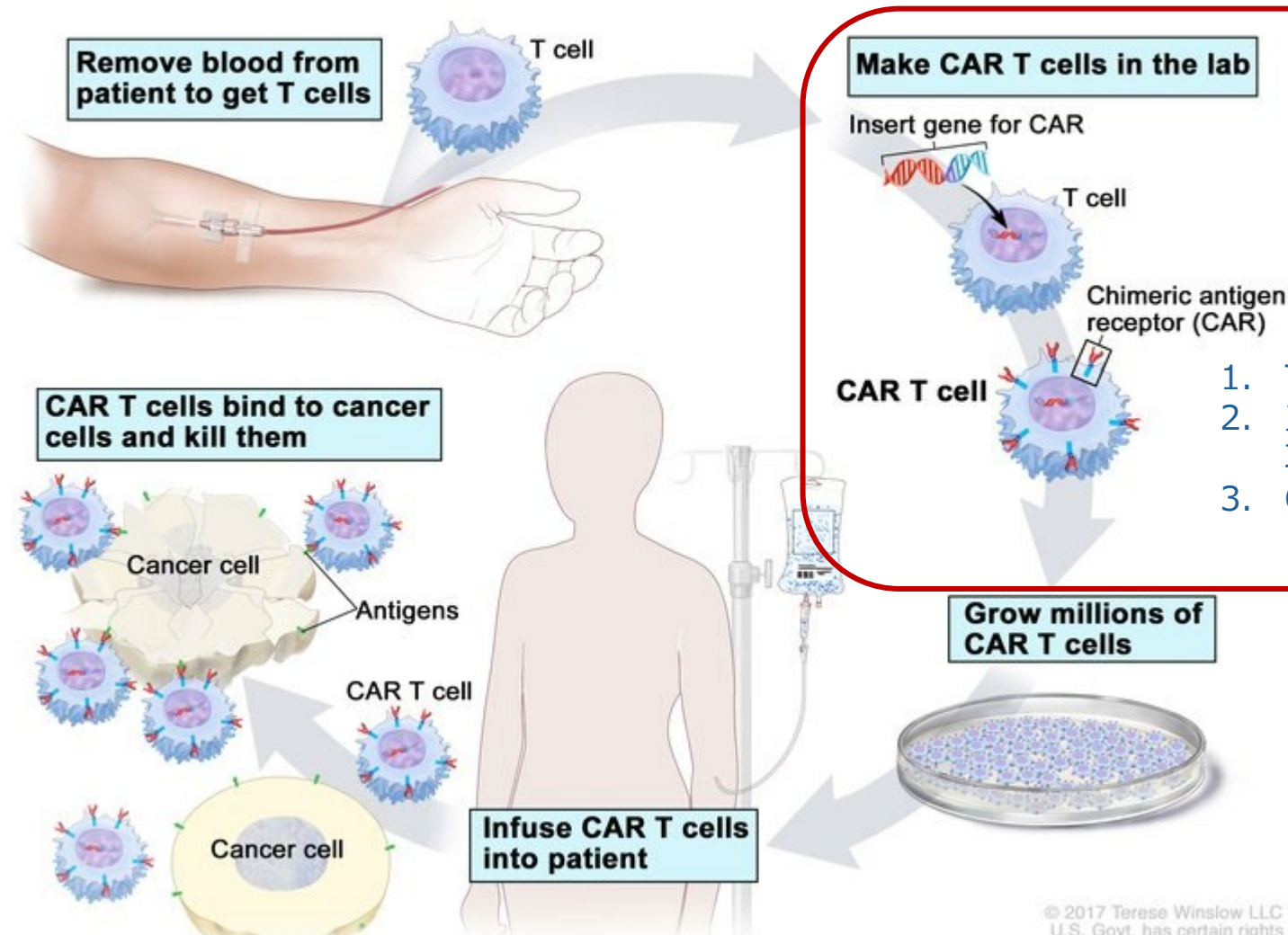
T細胞の腫瘍に対する攻撃力を強化した治療



CAR T 細胞療法

#1 T 細胞の採取

CAR T-cell Therapy



#2 T 細胞の改造

1. T細胞をアメリカ等に輸送
2. 工場でT細胞の腫瘍に対する攻撃力を高めるように改造
3. CAR T 細胞を日本に輸送

#3 CAR T 細胞の点滴

CAR T細胞を1度点滴すればよい

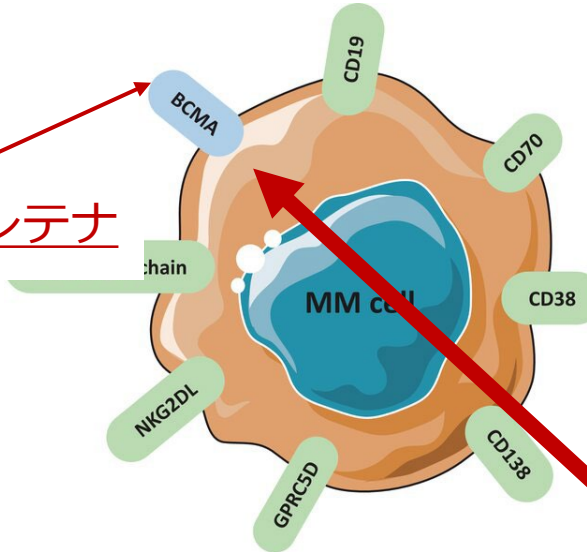
© 2017 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

NCI visual online

CAR T 細胞療法

骨髄腫細胞

BCMA=骨髄腫細胞特有のアンテナ

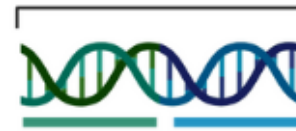


攻撃

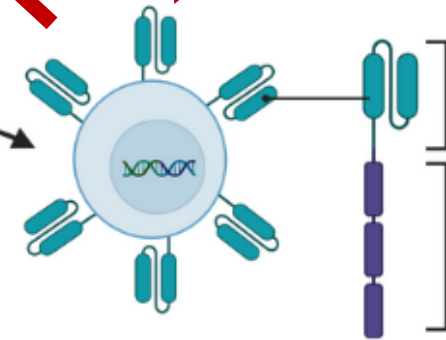
腫瘍細胞のBCMAを認識する突起を作る

T細胞

遺伝子改変

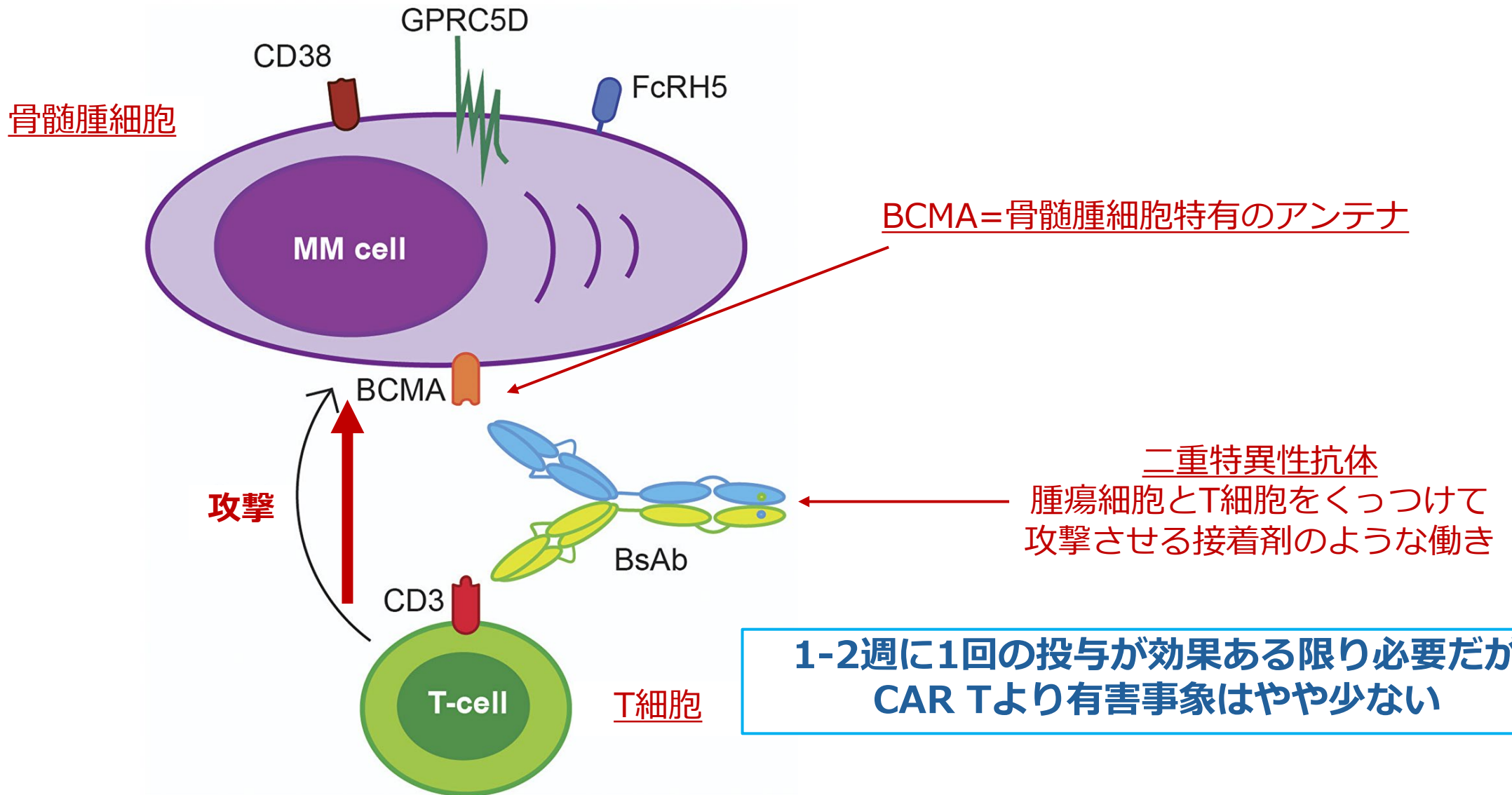


CAR gene inserted



CAR T-cell

二重特異性抗体 (BiTE)



二重特異性抗体 (BiTE) の効果

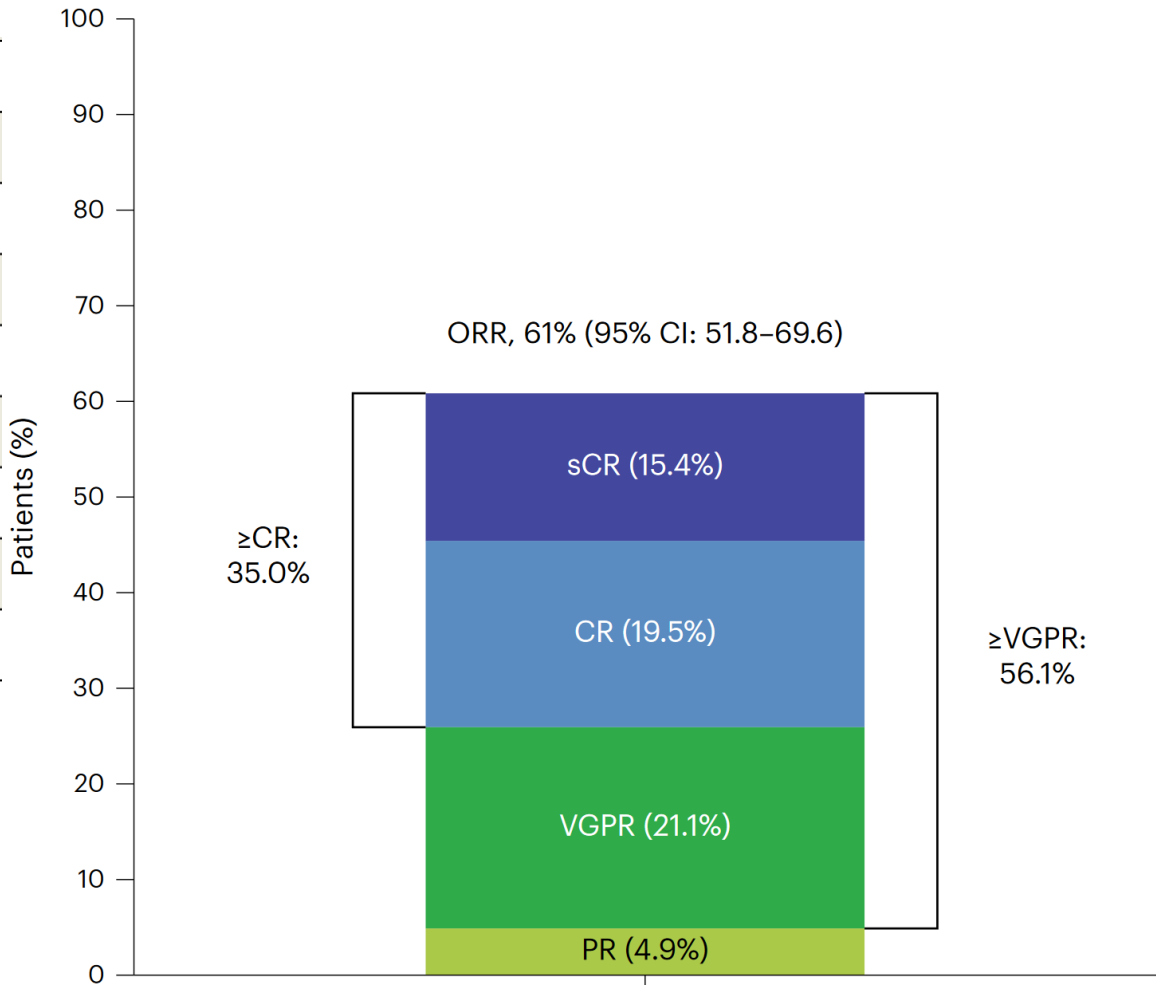
例) エルラナタマブ (エルレフィオ)

対象患者

Median no. of prior antimyeloma lines of therapy (range)	5 (2–22)
Prior stem cell transplant, <i>n</i> (%)	87 (70.7)
Exposure status, <i>n</i> (%)	
Triple-class ^e	123 (100)
Penta-drug ^f	87 (70.7)
Refractory status, <i>n</i> (%)	
Triple-class ^e	119 (96.7)
Penta-drug ^f	52 (42.3)
Refractory to last line of therapy, <i>n</i> (%)	118 (95.9)

従来緩和ケアとなる患者さんの半分以上で効果が得られる治療

治療効果



CAR T 療法, BiTE療法特有の有害事象

サイトカイン放出症候群 (CRS)=発熱, 悪寒戦慄など

免疫細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)=意識障害など

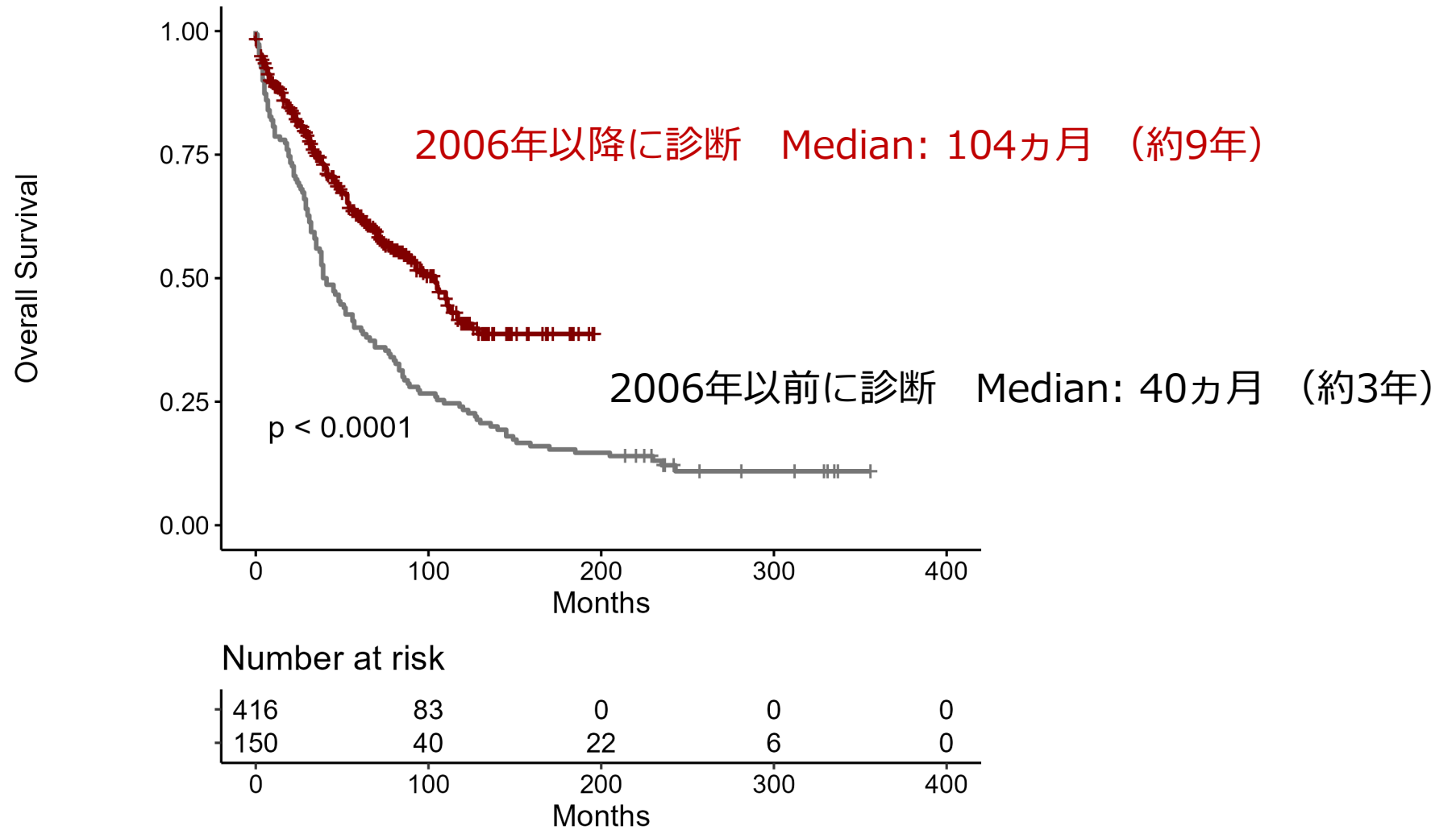


CAR T (Ide-cel): 88% うち重症4%
BiTE (Elranatamab): 42.3% うち重症1.6%



CAR T (Ide-cel): 15% うち重症3%
BiTE: 3.4% うち重症0%

当院の骨髄腫の予後



予後は長くなっているが完治はしないため
数年～10年程度の抗がん剤治療の継続が必要

長期的な有害事象 二次発がん

N=3,948

- 2011-2018年の新規発症のMM
- 観察期間中央値 37ヵ月 (3-108)
- Melphalan ASCT+Lenalidomide maintenance

Characteristic	SPM
No. of patients	175
No. of centers	66
Number of new malignancies–no. (%)	
1	165 (94)
2	10 (6)
Classification of new malignancies–no. (%)	
Myeloid*	36 (21)
Lymphoid†	3 (2)
SHM, not otherwise specified‡	24 (14)
Solid tumor	112 (64)
Time from HCT to new malignancy–median (min-max)	33 (2-96)
New malignancy: AML/MDS–no. (%)	
No	139 (79)
Yes	36 (21)
Time from HSCT to SHM–median (min-max)	35 (3-93)
Time from HSCT to solid tumor–median (min-max)	33 (2-96)

予後が良好な骨髄腫に対して治療を終了できるかが今後の課題