

国際骨髄腫財団(IMF)

医師のための ASH2008 多発性骨髄腫 ハイライト

第50回ASH会議
(2008年12月5～9日、
カリフォルニア州サンフランシスコにて開催)
からの注目情報



編集：リン・レダーマン氏(PhD)、翻訳：一休 監修：尾崎修治（徳島大学）

本冊子は、セルジーン社様とミレニウム製薬会社様から提供された使途制限なし教育助成金により作成した。

医師のための ASH2008 多発性骨髄腫ハイライト

1. 治療法の進展はいまだ続いている

第 50 回 ASH(American Society for Hematolog : 米国血液学会)会議は、2008 年 12 月 5～9 日にカリフォルニア州サンフランシスコにて開催された。同時進行で行われるセッションでは、多発性骨髄腫関連の口頭発表が行われたものが 8 セッションあり、グループ化されたポスター発表では、骨髄腫関連の発表が含まれるものは 8 グループを超えていた。なお、このグループの数には移植関連は含まれていない。そのほか、12 月 5 日に IMF(International Myeloma Foundation : 国際骨髄腫財団)主催の「治療の迷路を抜け出す道を探し出す—新薬の時代に最善の治療を選ぶには」と題したサテライトシンポジウムも行われた。さらに、教育講演のセッションでは形質細胞疾患が取り上げられ、新たに結成された「形質細胞生物学に関する特別科学委員会 (Ad Hoc Scientific Committee on Plasma Cell Biology)」では高リスク骨髄腫 (High-Risk Myeloma) のセッションも行われた。

従来薬剤や新規薬剤あるいは新たに開発された新薬を検討する臨床試験が行われ、研究成果が蓄積するとともに、多発性骨髄腫の治療法は進展を続けている。現在では、新規薬剤のボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイドを含む併用療法を比較した第Ⅲ相試験が行われ、その後長期間追跡調査を行ったデータが入手可能である。また、新たに開発され第Ⅰ/Ⅱ相試験に投入された新薬では、有望な中間結果が得られたものもある。そのほかにも、開発段階や非臨床試験段階あるいは臨床試験の初期段階の薬剤がある。

本冊子は、2008 年 ASH 会議における重要な発表をまとめたものである。一部には発表者の見解も記載されており、時間に制約がある質疑応答で得られた意見もわずかながら含まれている。本会議で議論された主要議題には、以前より関心が高い問題のほかに、新たに出てきた問題もあった。新薬の時代における ASCT(autologous stem cell transplant : 自家幹細胞移植)の役割、骨髄腫治療の目標を治癒におくべきか、慢性疾患として管理する治療におくべきか、維持療法の必要性とその種類、リスク因子に関する情報の最善の評価方法と利用方法などが新たな問題として議論された。

2. リスク分類や発症機序に関連する遺伝学的事象

高リスク骨髄腫

「形質細胞生物学に関する特別科学委員会 : 高リスク骨髄腫」セッションでは、Raymond Powles 氏(英国ウィンブルドン、パークサイド腫瘍学クリニック)が議長を務めた。ASH 会議で開催されるのは今年が初めてで、今後 3 年間試験的に開催されるとのことであった。この委員会が開催された理由のひとつに、前回 2007 年の ASH 会議で最も活発に議論が行われた疾患が骨髄腫であり、同時に行われる骨髄腫関連セッションが多い点に対応したことが挙げられる。

高リスク骨髄腫に関しては、次のような未解決の問題が多く残っているとの指摘が Powles 氏からあった。

- ・ 早期診断によりリスクを変えられるか？
- ・ どのような患者が骨病変・腎臓障害・アミロイド沈着症・骨髄不全・臨床的免疫不全に進行するのか？
- ・ どのような患者が最も良く奏効し、どのような薬に最も良く奏効するか？
- ・ 治療効果が早く得られることは、独立したリスク因子か？

- ・ どのような患者が臨床管理上の「治癒」と見なされ、その中には 10 年生存者も含まれるか？
- ・ リスク層別化の最良の手法は？

骨髄腫の遺伝学的原因

最初に、Leif Bergsagel 氏(米国アリゾナ州スコッツデール、メイヨークリニック)により、形質細胞の腫瘍進行に関する概要説明が行われた。形質細胞の腫瘍進行では、正常な B 細胞から意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (MGUS)、くすぶり型骨髄腫 (SMM)、骨髄腫 (MM)、髄外性 MM へと進行し、最終的に MM 細胞株に至る。このような進行は多段階プロセスであり、体細胞超変異、アイソタイプスイッチ組み換えエラー、染色体数変化、IgH などの転座、サイクリンなどの遺伝子調節異常を含む遺伝学的事象が特徴である。病初期には、ras 遺伝子や myc 遺伝子が脱制御されている例があり、以後の事象には、CDKN2C/p18 などの欠失、17 番染色体短腕の p53 欠失、糖質コルチコイド受容体の欠失(ステロイド薬への抵抗性が予想される)、NFkB 経路因子の TRAF3(発現減少によりデキサメタゾン耐性やボルテゾミブ感受性となる可能性がある)などの発現量を変化させる遺伝子変異がある。新しい治療法によって予後不良や薬剤耐性に関係する遺伝子変化が克服されるようになって、いくつかの遺伝子変異の重要性が薄れることはありえる。臨床試験に参加した患者を対象にリスク因子を解釈する場合は、低リスク患者と比べて高リスク患者の適格性を考慮に入れるべきだと、Bergsagel 氏は指摘している。

高リスク骨髄腫の分子的指標

John Shaughnessy 氏(米国アーカンソー州リトルロック、アーカンソー大学医学部)により、骨髄腫の「ゲノムのカオス(遺伝子の混沌状態)」が分子的特徴解析を困難にしているとの発表があった。Shaughnessy 氏のグループは、ゲノミクスが、リスク評価に有用か、治療法決定の指針として有用かを検討しており、骨髄腫によく見られる組織的特徴が転帰の違いに関係していることを見出した。治療不応性と相関する増減両極端の mRNA 発現から、治療不応性の発生機序を理解する上で手がかりとなる極めて重要な遺伝子事象が明らかになるという仮説を詳細に検討している。これらの手がかりから、予後予測モデルの検証が可能になり、リスク適合治療が推進されることになる。Total Therapy(TT)に参加した患者の GEP(gene expression profiles : 遺伝子発現プロファイリング)解析試験から得られた 70 遺伝子モデルが公表され、既に有効性が検証されている。Shaughnessy 氏は、別のモデルで、異なった遺伝子セットを同定し、高リスクに関係する遺伝子特徴を特定しており、このような異なったモデル間の関連性を調べることが今後解明しなければならない問題であると述べている。

高リスク骨髄腫の定義を見直す際の分子標的療法の影響

William Dalton 氏(米国フロリダ州タンパ、モフィットがんセンター・研究所)は、治療に対する反応性、再発までの経過、およびジェネティック因子とエピジェネティック因子により高リスク群が定義できることを見出した。さらに重要なのは、生存シグナルネットワークを含む微小環境の影響である。骨髄腫細胞を骨髄微小環境から分離した状態では、微小環境の影響を詳細に調べることは困難である。微小環境の影響には、治療抵抗性に関係するフィブロネクチンとの相互作用、および IL-6 の発現が含まれる。IL-6 は、骨髄腫の主要な増殖因子で、患者では構成的に活性化しており、STAT3(a signal transducer and transcription activator)の活性化につながる。骨髄腫細胞では、β1 インテグリン媒介性の接着によっても STAT3 シグナルは増強される。骨髄微小環境との相互作用が変異の獲得や転写プロファイルにどのように影響するのか、微小環境と別の形で相互作用する特別な変異や転写プロファイルを有する細胞亜集団が存在するのか、骨髄腫幹細胞は存在するのか、仮に骨髄腫幹細胞が存在するとすれば微小環境とどのように相互作用するのか、といった追求しなければならない課題が残っている。

例えば、異なった細胞内経路に作用する治療薬を併用することにより、高リスク骨髄腫を標的として、その定義を見直すことは可能だと、Dalton 氏は考えている。このためには、戦略的に転帰を改善する併用療法の開発が必要である。その上、新規分子標的療法の作用機序を正確に理解することで、薬剤併

用の合理性が高まる。薬剤開発モデルに腫瘍微小環境の影響試験が加われば、新たな治療標的がさらに増えるだろう。

3. 診断と管理

「形質細胞疾患教育セッション」の議長を務めた、Nikhil Munshi 氏(米国マサチューセッツ州ボストン、ハーバード・メディカル・スクール、ダナファーバーがん研究所)により、FLC(free light chain: 遊離軽鎖)検査、FISH(fluorescent in situ hybridization)検査、MRI(magnetic resonance imaging: 核磁気共鳴画像法)検査、GEP 分析などの診断法の進展や、治療アプローチが、MP(melphalan-prednisone)療法による骨髄腫細胞のみを標的とする治療法から、骨髄微小環境をも含めて標的とする治療法に、また、緩和治療から、慢性疾患としての治療や治癒を目指した治療に変化したことについての概説が行われ、さらに、「診断・管理のための検査ツール」と題した議論も行われた。

Munshi 氏によると、血清 FLC 検査は、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (MGUS) とくすぶり型骨髄腫 (SMM) において進行リスクが高い患者を予測する上で有用であるが、FLC 検査が正常であることが必要な厳密完全寛解(sCR)によって、長期生存が予測できるかどうかは検証が必要であるという。さらに、FLC 測定は尿には適応されていないが、24 時間尿のベンスジョーンズ蛋白測定は病期判定と予後判定に依然として重要であり、アルブミン、LDH(lactic dehydrogenase: 乳酸脱水素酵素)、 $\beta 2$ ミクログロブリン、骨髄液の細胞遺伝学検査、FISH 検査も同様に重要である。

ISS(International Staging System : 国際病期分類)は全例に適用可能であり、細胞遺伝学検査により約 25%の症例で有用な情報が得られ、異常核型の存在は独立した予後不良因子となると、Munshi 氏は考えている。RNA ベースの GEP 解析、aCGH(array comparative genomic hybridization : アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション)、DNA ベースの SNP(single nucleotide polymorphism : 単一ヌクレオチド多型)解析などの高密度遺伝子アレイを検査に追加すれば、予測精度が向上するだろう。Munshi 氏は、70 遺伝子のアーカンソーモデルと 15 遺伝子の IFM モデルの間で同じ遺伝子はないことに触れ、このことが、現時点でリスク評価にこれらのデータを使用するのが困難にしていると、Shaughnessy 博士と一致した意見を述べた。遺伝子発現の増強と抑制の違いに基づいて、予後が異なった集団を定義する試みが続けられている。しかし、リスク定義で遺伝子マーカーの重要性を評価する場合は、治療に使用する特定の薬剤ごとに実施しなければならない。

Munshi 氏は、質問に答えて、CR を最も厳密に判定する方法は、血清と尿の両方で蛋白電気泳動検査と免疫固定法検査を実施し、骨髄の形質細胞比率を調べて CR を判定してから、6 週間後に再度確認することだと述べた。Barlogie 氏は、評価には MRI 検査も加えるべきだと述べた。また、San Miguel 氏は、骨髄の免疫固定法検査と FLC 検査も付加すべきだと述べたが、その 2 つの検査も MRI 検査と同様に、まだ CR 判定法として受け入れられていないことは認めている。

病期分類

新規薬剤導入後の MM 患者の生存延長と ISS 基準の適用性 : GSMG(Greek myeloma study group : ギリシア骨髄腫研究グループ)による解析 (抄録番号 : #655)

Efstathios Kastritis 氏らの研究グループを代表して、Meletios Dimopoulos 氏 (ギリシア、アテネ、アレクサンドラ病院) により、標題の発表が行われた。対象患者のほとんどが臨床試験の枠外で治療を受けており、この研究の目的は、新薬の時代における ISS 基準の適用性を検討したものである。初期治療として新薬ベースの治療法を受けた患者に対しても、ISS 基準が予後ツールとして有用かどうかは、これまで検証されていなかった。1985 年以降の新規診断 1376 例を GSMG データベースに登録し、1999 年以前の 859 例(前期)と 2000 年 1 月 1 日以降の 517 例(後期)の 2 群に分けた。この 2000 年は、ギリシアでサリドマイドが利用可能になった年である。

後期の患者の方が、高齢で、ISS 病期が大きく、その他の予後不良因子が多く見られたが、奏効率は優れていた。多変量解析でも有意な有害生存因子は、高齢、前期(1999年以前に診断)、ISS 病期大であった。Kaplan-Meier 生存曲線では、ISS 病期毎に明確な分離が見られた。第3次施設以外で新規薬剤により治療を受けた患者に有意な生存期間延長が見られたが、主に若い患者に顕著で、その生存中央値は倍増している。ISS 病期が進行し、腎臓疾患、高LDH値、および貧血が見られ、PS(performance status: 全身状態)が悪い患者に、新規薬剤による生存延長が認められたが、ISS 病期Ⅲの患者の生存期間中央値は、依然として3年未満である。

奏効

移植前および移植後の奏効状態が骨髄腫患者の転帰に及ぼす影響 (CR と nCR は同等の予後マーカーとして考慮すべきではない) : PETHEMA/Gem 前方視的試験結果 (抄録番号 : #161)

Juan Jose Laherta 氏(スペイン、マドリッド、大学病院)らの研究グループを代表して、Joan Blade 氏(スペイン、バルセロナ、病院クリニック)により、GEM200 プログラムにおける奏効が予後に与える影響に関する前方視的解析結果が発表された。VBMCP/VBAD導入療法およびBUMEL(ブスルファン+メルファラン)またはMEL200(メルファラン 200mg/m²)によるASCT後の患者 632 例が評価可能であった。登録は 968 例であったが、追跡期間中央値 45 ヶ月の時点で、178 例が移植を受けず、移植関連死亡率が 2%あり、2 回目の移植を受けた 119 例は評価対象から除かれた。

移植後の CR に、移植前の奏効状態と有意な相関が認められた。移植後に PR から nCR または CR に変わった患者の方が、PR に止まった患者に比べ有意に EFS と OS が長かった。移植後に nCR に変わった患者の方が、移植前も nCR だった患者より有意に EFS と OS が長かった。移植後 PR の患者に比べ、nCR と SD の患者に改善が見られ、65 歳未満の患者も同様に改善が見られた。SD の患者は、初期治療に不応性の場合もあるが、進行性ではない可能性もある。つまり、化学療法抵抗性と見なされる場合もあるが、進行が遅い(indolent 型)可能性もある。不応性だが非進行性の場合、移植の効果が見られない可能性があり、転帰が良いのは、骨髄腫の進行が遅いことが原因のひとつである。

GEP 解析による CR 判定では 4 年後の CR 持続率予測値は 90%(抄録番号 : #162)

Bart Barlogie 氏(アーカンソー州リトルロック、アーカンソー大学医療センター)により、永続的な CR は現状の治療法でも可能であるとのメッセージが寄せられた。被験者 303 例が参加して行われた Total Therapy 3A(TT3A、結果公表済み)とその延長線上で行われた被験者 177 例の TT3B を含め、全 480 例を対象とした試験の報告が行われた。TT3B は、VRD(ベルケイド+レナリドミド+デキサメタゾン)による3年間の維持療法を含めたプロトコルであったのに対し、TT3A では、1年間の VTD(ベルケイド+サリドマイド+デキサメタゾン)と2年間の TD(サリドマイド+デキサメタゾン)による維持療法であった。Barlogie 氏のグループは、レナリドミドにより維持療法を延長することも検討している。

TT3A と TT2B について GEP による多変量解析が使用され、高リスク群の特徴が明らかにされた。その結果によると、細胞遺伝学検査異常と LDH 高値が依然としてリスク因子であり、逆に CR は有意的に転帰が極めて良好な因子であった。TT2 に対する TT3A と TT3B の比較では、CR 持続期間が「治癒」の代用指標として最も優れていることが示された。TT3 は、低リスク患者に有益であるが、高リスク患者には有益ではない。

TT3 ではボルテゾミブの追加により、染色体転座 t(4;14)は有害因子とはならず、特に、t(4;14)以外は低リスクの患者において顕著であった。ボルテゾミブ投与後の薬理遺伝学的な 80 遺伝子モデルが検討・検証されたが、これはボルテゾミブ試験用量に対する患者の反応を評価するアーカンソーGEP70 スコアよりも予後的価値が優れているとして行われたものである。治療前に低リスクと判定された患者の 85%は、

現状の治療法でこれ以上成績を上げるのは困難である。低リスクに対する試験として、標準的な TT3 と軽度な TT ライトに患者を無作為に割り付けた試験がある。TT ライトは、TT3 より軽度の TT4 というべきもので、毒性を減らし効果を長持ちさせることを目指したもので、20 例が登録された。高リスクの試験として、TT5 が第 II 相試験の形で進められており、薬剤強度は抑えるが投与は頻繁に行う治療により患者の負担を減らせる可能性がある。今までのところ GEP 実施の順守率は高く、治療前、ボルテゾミブ投与 48 時間後、メルファラン投与 48 時間後、および治療効果を調べるために 1 回目と 2 回目の移植の前に GEP を実施している。

4. 骨髄腫の初期治療

最近の数年間で、新薬のボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイドが、再発／難治性に対して承認を受けたあと、初期治療を対象とした臨床試験の最終段階に移り、サリドマイドとボルテゾミブが新規診断例に対して承認されるに至った。新薬を使用するためのデータが次々に利用可能になってきており、従来の骨髄腫治療薬との併用はもちろん、新薬同士の併用も検討されている。

導入療法

「形質細胞疾患教育セッション」では、Jean-Luc Harousseau 氏(フランス、ナント市、オテル・デュー、大学病院)により、急性白血病の導入療法(CR を達成することが目的)と対比して、多発性骨髄腫の導入療法(通常は寛解に導くことを意味する)について概説した発表が行われた。最近まで導入療法の選択は容易であり、若年患者では、VAD 療法(ビンクリスチン+アドリアマイシン+デキサメタゾン)のあと HDT(high-dose therapy : 大量化学療法)と ASCT(autologous stem cell transplant : 自家幹細胞移植)が、また、高齢の患者では MP 療法(メルファラン+プレドニゾン)が選択されていた。新薬の出現により、選択可能な併用療法が多く提案されるようになった。但し、その多くはまだ臨床試験段階である。通常、新薬を MP 療法に追加すると奏効率が向上する。例えば、MPT 療法(サリドマイドを付加)の方が、MP 療法や Mel100 療法(中等量メルファラン自家移植)より PFS(progression-free survival:無進行生存)と奏効率が優れており、一部の試験では OS の延長も認められている。VMP 療法(ボルテゾミブを付加)では、MP 療法に比べて優れた奏効率および PFS と OS の延長が得られている。MPR 療法(レナリドミドを付加)はまだ試験途上であるが、他にも新薬をコルチコステイドやアルキル化剤と併用した様々な併用療法の試験が行われている。

MP 療法はもはや高齢患者に対する標準的導入療法ではなく、MPT 療法または MPV 療法が優れた選択肢となると Harousseau 氏は強調している。高齢患者にはレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法も魅力的で、デキサメタゾンの用量を少なくすれば忍容性が増す。しかしながら、高齢患者に対する最善の導入療法については、今後 IFM 試験で検討される予定である。

若年患者では、HDT と ASCT により CR/VGPR(very good partial response)が得られている。ASCT 前にボルテゾミブ・デキサメタゾンによる治療を行うことで、細胞遺伝学的異常があっても VAD 療法と比べ優れた奏効率が得られており、VAD 療法はもはや ASCT 前の導入療法として使用すべきでないことが、実施された無作為化試験の全てで確認されている。レナリドミド・デキサメタゾン療法や 3 剤併用療法(例えば、2 種類の新薬とデキサメタゾン、新薬とデキサメタゾンとアルキル化剤など)については、データを集めるための試験が続けられている。

未治療の高齢骨髄腫患者を対象とした、PAD(ボルテゾミブ+ドキシル+デキサメタゾン)による導入療法+強度縮小 ASCT+LP(レナリドミド+プレドニゾン)による強化療法+レナリドミドによる維持療法 (抄録番号 : #159)

Antonio Palumbo 氏(イタリア、トリノ市、オスペダル・サン・ジョバンニ・バッティスタ)により、標題の試験結果が発表された。この試験は、PAD 療法を 4 サイクル行い、シクロfosファミドと

G-CSF(granulocyte colony stimulating factor)による幹細胞動員を行ったあと、MEL100 による RIC(reduced-intensity conditioning : 強度縮小前処置)移植を 2 回繰り返す治療が 65 歳~75 歳の患者で施行可能かを検討する試験である。移植後に LP 強化療法を 4 サイクル実施したあと、維持療法としてレナリドミド単剤を使用している。まだ全員が治療を完了していないが、最初に登録された 77 例の奏効率(プロトコル単位であり、ITT 対象群ではない)は、PAD 療法 4 サイクル後で VGPR 以上 60%、PAD 療法と Mel100 移植後で VGPR 以上 87%、CR13%であった。CR は強化療法後で 59%に、維持療法後に 73%に上昇した。追跡調査期間は中央値 17.6 ヶ月で、3 年 PFS 予測値は 80%、2 年 OS 予測値は 90% である。70 歳未満の若年患者の成績が良く、この治療法の年齢限界は 70 歳程度だと考えられる。PAD 療法の結果には、 $\beta 2$ ミクログロブリン高値と細胞遺伝学異常の予後不良因子の影響は見られなかった。グレード 3/4 の有害事象(AE: adverse events)として、血小板減少症が 15%、末梢神経障害(PN: peripheral neuropathy)が 15%(一部ではボルテゾミブ用量調節が必要)、感染が 15%に見られた。

新規診断例の第Ⅲ相試験

新規診断骨髄腫の初期治療として VTD 療法は TD 療法より ASCT 後の CR の割合と PFS が優れていた (抄録番号 : #158)

Michele Cavo 氏(イタリア、ボローニャ、Istituto Seragnoli)により、標題の第Ⅲ相無作為化試験の中間結果が発表された。VTD 療法(ボルテゾミブ+サリドマイド+デキサメタゾン)と TD 療法(サリドマイド+デキサメタゾン)を比較対照として、1 サイクル 21 日とした導入療法を 3 サイクル実施した後、幹細胞採取、シクロフォスファミド、大量メルファラン、強化療法を続けて実施するものである。少なくとも ASCT を完了した 460 例が評価可能として今回の解析に含まれており、年齢中央値は 56 歳であった。発表時点での ITT 解析対象群における VTD 療法(226 例)と TD 療法(234 例)の成績は、CR/nCR が 32% 対 12%、VGPR 以上が 62% 対 29%、PR 以上が 94% 対 79%であった。少なくとも nCR については、13 番染色体欠失(del13)、転座 t(4;14)、17 番染色体欠失(del17)などの予後不良因子を有する群でも、すべて VTD 療法の方が優れていた。初回の ASCT 後における VTD 療法と TD 療法の奏効率は、CR/nCR が 55% 対 32%、CR が 43% 対 23%、VGPR 以上が 78% 対 56%であった。2 回目の移植および強化療法後も、VTD 療法の奏効率の方が有意に優れていた。

重篤有害事象(SAE)において、VTD 療法群に多く見られたのは、グレード 3/4 の末梢神経障害(PN)と皮疹であったが、その他の SAE に差は見られなかった。VTD 療法による導入療法期間中にグレード 3/4 の PN が見られた患者のうち 95%の患者はまだ治療中であるが、PN が低度または全く見られない患者と比べて奏効率の違いは認められなかった。導入療法の中止は、VTD 療法群より TD 療法群の方が多く、その原因のほとんどが骨髄腫の進行であった。VTD 療法と TD 療法の 2 年 PFS 予測値は、90% 対 80% で有意差が認められ、2 年 OS 予測値は、96% 対 91%で有意差は認められなかった。

VTD 療法を使用した短期の導入療法により、nCR 以上および VGPR 以上の奏効率に有意な増加が見込めるとともに、予後不良因子を克服できると、Cavo 氏は結論で述べた。VGPR 以上の奏効率の有意な増加は、1 回目と 2 回目の移植後および強化療法後に見られ、同様に TTP(time to progression : 増悪抑制期間)と PFS にも有意な改善が見られた。しかしながら、この試験は、昨年 4 月に登録が締め切られたばかりで、現時点での追跡調査期間は中央値で 15 ヶ月しかないため、長期の経過観察が必要である。また、2 回目の移植を受けた患者は半数に満たず、強化療法を受けた患者はさらに少ない。

多発性骨髄腫患者を対象とした TAD 療法(サリドマイド+アドリアマイシン+デキサメタゾン)と HDM 療法(大量メルファラン投与)の第Ⅲ相無作為化試験 HOVON-50 の最終解析結果(抄録番号 : #157)

Henk Lokhorst 氏(オランダ、ユトレヒト、ユトレヒト大学病院)により、標題の試験結果が発表された。この試験では、556 例を対象に VAD 療法と TAD 療法に無作為に割り付けて治療が行われたあと、全例に CAD 療法(シクロフォスファミド+アドリアマイシン+デキサメタゾン)と G-CSF による幹細胞動員

が行われた。続けて、RIC(109例)またはHDMが施行され、次にIFN(インターフェロン)またはサリドマイドによる維持療法が行われた。奏効率、EFS、PFSはTAD療法群が優れていたが、OSには差が認められず、両群ともOS中央値は5年であった。ランダム解析によると、最大奏効がCRだった患者が最も予後が優れており、5年生存率は80%であった。また、診断時にISS病期Iだった患者の5年生存率は70%であった。なお、サリドマイドによる維持療法を行った群に再発時のOSの短縮が認められた。

高齢骨髄腫患者の導入療法におけるMP療法対MPT療法の比較：オランダ共同研究グループHOVON49試験の最終結果(抄録番号：#649)

Pierre Wijermans氏(オランダ、ヘーグ、ヘーグ病院)により、65歳を超える高齢患者を対象とした標題の第Ⅲ相無作為化試験の結果が発表された。登録目標被験者数は420例であったが、MP群167例、MPT群165例で試験は中止された。中止の理由は、高齢患者には初期治療にサリドマイドを使用すべきであるとの確信がオランダの医師達に得られたためである。毒性はサリドマイド群に強く現れたが、ほとんどがグレード2であった。血栓の発生率は低く、全例ではなかったが、ほとんどの患者に対してDVT予防を行ったためである。CR+VGPRは、MPT群29%に対しMP群9%であった。奏効の質は治療継続時間と共に上昇した。MPT群対MP群のEFSは、1年で53%対35%、2年で33%対19%、4年で9%対3%であった。OSに関して差は認められなかった。これは、MP群のほとんどの患者が再発時にサリドマイドを使用したため、サリドマイドの維持療法としての役割は無視できない。

新規診断骨髄腫患者を対象とした、大量メルファラン療法前の導入療法としてのPAD療法対VAD療法を比較した第Ⅲ相無作為化試験[HOVON-65/GMMG-HD4]の初期解析結果(抄録番号：#653)

Pieter Sonneveld氏(オランダ、ロッテルダム、ロッテルダム大学病院)により、標題の試験に関する初期中間解析結果が発表された。この報告は、ITT解析による奏効データに関するもので、登録825例のうち初期の300例(各治療群150例)のデータが含まれ、被験者はVAD群とPAD群(3サイクル)に無作為に割り付けられた。無作為化割付後に各治療が行われたのち、全例にCAD療法、幹細胞採取、大量メルファラン投与と自家PBSCTが行われた。その後、維持療法として2年間ボルテゾミブまたはサリドマイドが投与された。HLA適合血縁者が得られる患者では、自家移植の代わりに同種移植も行われた。オランダでは、HDM/PBSCTが1回行われたのに対し、ドイツで参加した被験者では、HDM/PBSCTが2回行われた。導入療法後においてPAD群対VAD群を比較すると、CR/nCRは5%(予想より低かった)対1%、VGPRは42%対15%であった。HDMとSCT後のCR/nCRは、PAD群23%対VAD群9%であった。

有害事象(AE)のうち、唯一PAD群で有意だったのはグレード3/4の末梢神経障害で、VAD群の6%に対して16%に見られた。DVT(Deep vein thrombosis: 深部上静脈血栓症)の発生率は、両群とも予防を実施しなかった集団では同等であった。PAD療法の結果には、転座t(4;14)、13番染色体欠失(del13)に係る予後不良因子の影響はなかったが、このような予後不良因子がある患者が奏効したからといってPAD療法の奏効率改善が完全に説明されるわけではない。ボルテゾミブによる維持療法を行っている患者では、奏効率の向上が続いている。

高齢の未治療骨髄腫患者を対象としたVMP療法対VTP療法の比較：ベルケイドとの最良の組合せはアルキル化剤か、免疫調節剤か？(抄録番号：#651)

Maria-Victoria Mateos氏(スペイン、サラマンカ、サラマンカ大学病院)により、標題の第Ⅲ相無作為化試験の結果が発表された。65歳を超えた高齢患者の新規診断260例を対象に、VMP群とVTP群に無作為に割り付けられた。両群とも6週間の最初のサイクルは標準的なボルテゾミブ治療が行われたあと、ボルテゾミブの週1回投与が5サイクル行われると同時に、VMP群では経口メルファランとプレドニゾンを、またVTP群ではサリドマイド(連日100mg)とプレドニゾンが投与された。両群とも、骨髄腫の

進行または許容できない毒性がなければ、最大 6 サイクル(31 週)治療が続けられた。ORR(overall response rate : 全奏効率)は各群とも 81%で、VMP 群対 VTP 群で比較すると、CR は 22% 対 27%、nCR は 19% 対 10%、PR は 40% 対 44%であった。追跡調査期間は中央値 16 ヶ月で、VMP 群対 VTP 群で比較すると、2 年 TTP 予想値は 72% 対 65%、2 年 OS 予想値は 88% 対 93%であった。

VMP 群では好中球減少症、血小板減少症、感染症が多く、VTP 群では心臓関連毒性が多かった。全例で血栓予防が行われたが、VTP 群で DVT と TE(thromboembolism : 血栓塞栓症)が 4%発生した。重篤有害事象(SAE)は、VTP 群で有意に多く見られ、治療中止の割合も VTP 群が多かった。両群での死亡率は 4%で、ORR および IF(immunofixation : 免疫固定法)陰性の CR 率も両群とも同等であった。高齢患者では、ボルテゾミブとの組み合わせにサリドマイドは選択肢とならない可能性があり、レナリドミドとの組合せを試験した方がよいと Mateos 氏は結論で述べた。議論の中で提案されたことは、有効な治療を中止すると EFS が 20 ヶ月程度急激に短くなるため、維持療法を検討することと、より虚弱な患者に対する強度縮小 VMP レジメンを検討することであった。

高齢の新規診断骨髄腫患者を対象に VMPT 療法と VMP 療法を比較した前方視的第三相無作為化試験(抄録番号 : #652)

Antonio Palumbo 氏により、標題の GIMEMA 試験の結果が発表された。この試験は、移植の適応とならない 65 歳を超える高齢患者 393 例を対象に、VMP 療法(維持療法なし)と VMPT 療法(ボルテゾミブとサリドマイドによる維持療法を付加)に割り付けたものである。プロトコルは、VISTA 試験と類似の投与スケジュールで開始されたが、後に週 1 回ボルテゾミブ投与に変更された。

VMPT 療法対 VMP 療法を比較すると、VGPR 以上は 55% 対 45%、CR は 39% 対 21%であった。ほとんどの患者が、1~2 サイクルで PR に達したが、CR の割合は時間経過と共にゆっくり増加している。この結果は、薬剤強度が弱くても治療期間が長ければ、CR に達する割合は多くなる可能性を示唆している。両群で 3 年 OS 予測値に差は認められなかった。

血液学的有害事象(AE)は両群とも同等であったが、非血液学的 AE には有意差が認められた。感覚系神経障害は VMPT 群で 13%と、VMP 群の 5%に比べ多く、感染症は、VMPT 群対 VMP 群で 13% 対 9%と、VMPT 群で多く見られた。サブグループ解析でボルテゾミブの週 1 回投与と週 2 回投与を比較すると、VMPT 群の週 1 回投与では CR は変わらず、末梢神経障害(PN)が 24%から 6%に減少し、VMP 群の週 1 回投与では CR がやや減少し、PN は 14%から 2%に減少した。

奏効率は VMPT 療法の方が VMP 療法の 2 倍で、次に治療が必要になるまでの時間も VMPT 療法の方が長かったが、OS に違いは認められなかったと、Palumbo 氏は結論で述べた。PFS や OS を評価するには(現時点の 14 ヶ月より)長期の追跡調査が必要だと、Palumbo 氏は述べている。まだ研究を進めていかねばならず、VMPT 療法を標準的治療法に採用するのはまだ早すぎる。

第三相 VISTA 試験の最新の追跡調査結果とその後の治療結果:新規診断骨髄腫を対象とした VMP 療法対 MP 療法の比較(抄録番号 : #650)

Jesus San Miguel 氏(スペイン、サラマンカ、サラマンカ大学病院)により、2008 年 4 月 25 日までの VISTA 試験のデータが発表された。第三相 VISTA 試験は、移植の適応がない 682 例を含む試験で、追跡調査期間中央値 16 ヶ月で実施された 3 回目の中間解析後に停止された。現在、追跡調査期間は中央値 25.9 ヶ月に達している。M 蛋白の判定は一箇所の検査施設で集中して実施されていたが、試験終了とともに停止されている。

MP 群では 43%の患者が再発時にボルテゾミブ治療も受けているが、死亡リスクでは VMP 群に 36%の減少が認められている。クレアチニンクリアランス(CrCl)などの予後不良因子、あるいは転座 t(4;14)や

t(14;16)などの高リスクの細胞遺伝学異常がある患者にも同様な効果が認められている。骨髄腫の進行時に次の治療が必要となった患者の割合は、VMP 群 38% 対 MP 群 57%であった。骨髄腫進行に対する治療として行われたボルテゾミブによる奏効率は、VMP 群と比べ MP 群の方が高かった。サリドマイドまたはレナリドミドによる再発治療の奏効率は、両群とも同等であった。VMP 群でも再発治療への抵抗性はそれほど大きくなかった。最初に VMP 療法を受けた患者の方が、最初の MP 療法と再発治療を受けた患者より生存期間が長いことが認められた。CR と TTP 延長の関係は認められたが、CR と OS 延長との関係は認められなかった。これはイベントの数が少なかったためと考えられる。赤血球造血刺激剤(ESA: erythropoietin stimulating agent)は MP 群で多く使用されたが、両群とも長期転帰への有害な影響はなかった。

血液学的有害事象(AE)においては両群に差は認められなかった。VMP 群では胃腸毒性(VMP 群 19% 対 MP 群 5%)と末梢神経障害(PN)(VMP 群 13% 対 MP 群 0%)が多く見られた。PN 例では中央値 1.9 ヶ月で 79%に改善が見られ、最終的に 60%が完全に回復した。長期追跡調査によると、高リスクの細胞遺伝学異常や腎臓障害がある患者や高齢患者を含む全例で、MP 療法に対する VMP 療法の優位性(次に治療が必要になるまでの時間など)が確認された。VMP 療法を受けた患者の方が、MP 療法を受けた患者に比べて再発時に抵抗性となって進行するという事は本質的にはない。

新規診断例を対象とした初期臨床試験

Sundar Jagannath 氏(米ニューヨーク、聖ビンセント総合がんセンター)と Antonio Palumbo 氏による司会で、新規診断例を対象とした治療の初期段階の臨床試験に関して議論するセッションが行われた。議論内容の概要は、下の表にまとめている。

表 1. 「新規診断骨髄腫を対象とした初期臨床試験データの概要」(最後に記載)

5. 再発・難治性骨髄腫

再発/難治性例を対象とした RMPT 療法：多施設共同第 II 相臨床試験結果(抄録番号：#868)

Antonio Palumbo 氏により、標題の GIMEMA 試験の結果が発表された。この試験は、VMP 療法による CR 率は 21%であるが、VMPT 療法では 39%と高いことに注目して行われた。被験者 44 例が登録され、サリドマイド 50mg と 100mg を各半数に投与するとともに、標準的な MP 療法に加えて、レナリドミド 10mg を 4 週中 3 週に投与する導入療法が 6 サイクル行われた。低量アスピリン(100mg)が全例に投与された。CR/nCR は 13%で、VGPR は 20%であった。この成績は、過去の VMPT 療法による対照例と比べて奏効率が低く、血液学的毒性や感染症の発生率も高かった。12 ヶ月後の予想 OS も、VMP 療法に比べて短かった。

維持療法

サリドマイド維持療法により PFS が延長する例があるが OS は延長されない：第 IX 期骨髄腫試験における維持療法無作為化比較試験の結果(抄録番号：#656)

Gareth Morgan 氏(英国サリー州サットン、王立マーズデン病院)により、標題の維持療法の間接結果が発表された。この試験は、被験者をサリドマイドによる維持療法を行う群と行わない群に無作為に割り付けた試験である。被験者 1970 例が登録され、この中には、MP 療法または CTD 療法を受けた高齢で移植が適応でない患者と、CTD 療法または CVAD 療法のあと HDM 療法を受けた若年で移植が適応となる患者が含まれており、820 例について維持療法の無作為化割付が行われた。完全な盲検試験ではなかったため、導入療法の優越は不明であった。

維持療法なしの CTD 療法が、最適な集約的療法であると見られている。集約的療法でない治療を受けた患者において、OS は、CTD 群 40 ヶ月、MP 群 29 ヶ月であった。サリドマイド+アルキル化剤+ステロイドを同時に使用した治療は、アルキル化剤+ステロイドのあとサリドマイド維持療法を行うよりも優れていると考えられる。

集約的治療後に PR であった患者では、サリドマイド維持療法により PFS の延長が認められたが、OS は改善しなかった。また、維持療法を 6 ヶ月以上続けても無意味であった。このような結果は、維持療法による効果というより、治療を続けたことによる効果を反映している可能性がある。サリドマイド維持療法を行っても、予後不良に関係する 14 番染色体転座がある患者の OS には全く効果が見られず、17 番染色体短腕欠失がある患者の PFS と OS は、逆に短かった。試験の結果は、サリドマイドによる維持療法の効果を明らかにしたというよりも、導入療法後に奏効が不十分だった患者に対する強化療法の効果を反映している可能性があると、Morgan 氏は結論で述べた。CTD 療法による導入療法を行って HDM 後に維持療法を行わない方が、若年患者にふさわしいと Morgan 氏は考えており、レナリドミドによる維持療法を今後検討した方がよいと述べた。

骨関連事象

「形質細胞疾患教育セッション」において、David Roodman 氏(米ペンシルベニア州ピッツバーグ、ピッツバーグ大学ピッツバーグ・ヘルスケア・システム)により、演題として「骨画像検査と骨病変の管理」が発表された。骨髄腫は、骨に関係する問題が最も多い腫瘍である。十分注意して検査すれば、全ての骨髄腫患者に骨病変が見つかり Roodman 氏は考えている。骨折は死亡リスクを高める。診断時に 20% の患者に病的骨折が見られ、病経過中には最大 60% の患者が骨折を経験する。骨髄腫では、吸収と形成を繰り返す骨再形成のバランスが損なわれている。

全体的な全身骨検査では骨病変の程度が過小評価される場合があるので、診断におけるゴールドスタンダード(最良標準検査法)は、頭蓋、脊椎、骨盤、四肢骨を移動して部分的な骨検査を行うことだと、Roodman 氏は考えている。但し、このような検査でも、骨梁の 30% が失われないと骨病変は確認できない。ほとんどの例で骨病変が回復することはないので、治療効果を判定するのに、このような検査は有用ではない。CT 検査は、X 線検査より精度が良く、低放射線量全身 CT 検査法が開発されて、これが新しいゴールドスタンダードになる可能性がある。MRI 検査では骨髄病変(特徴的に低信号 T1 強調画像と高信号 T2 強調画像が得られる)が検知できるため、X 線検査より精度が良い。脊椎圧迫の検査には MRI 検査が選択される。PET/CT 検査も X 線検査より精度が良く、感度は MRI 検査と同等である。但し、PET/CT 検査では、小さな病変を見逃す可能性があり、炎症性病変では偽陽性となる。また、PET/CT 装置が非常に高価なことが別の欠点として挙げられる。

骨髄腫骨病変の治療には、ビスフォスフォネート、外科手術(椎体形成術やバルーン亀背形成術など)、放射線療法などがある。当然、原疾患である骨髄腫の治療は挙げるまでもない。亀背形成術により痛みは十分軽減される。骨に結合したビスフォスフォネートは、破骨細胞細胞に吸収され、その活動を抑えることにより骨関連事象の発生を減らす。抗腫瘍効果については明らかではない。ビスフォスフォネート関連有害事象には、前投薬予防が必要なゾレドロン酸による急性期炎症反応、腎臓毒性、新たに特定された筋骨格系疼痛症候群(治療早期または後期に発生する可能性がある)、顎骨壊死(ONJ: osteonecrosis of the jaw)などがある。ONJ の背景にある発症機序は、まだ明らかではなく、ビスフォスフォネートに関連する直接的な原因・作用も確認されていない。リスク因子には、侵襲的歯科処置、診断からの長期経過、放線菌類感染などがある。ONJ が認められた場合は、ビスフォスフォネートを中止し症状が完治するまで待つべきである。管理方法には、ビスフォスフォネート治療前の歯科検診、抗生物質や含嗽液による経験的治療、疼痛緩和療法、限定的デブリードメントなどが含まれる。高圧酸素法は効果がないと、Roodman 氏は注意している。ASCO ガイドラインによると、ビスフォスフォネートの投与は 2 年間にすべきだと推奨しているが、これを支持する臨床データはない。これに関して、現在、前方視的試験が 2 件実施中である。カナダのガイドラインで提案されているように、歯科処置の前にピ

スフォスフォネートを一時差し控えても意味がない。この点について、ビスフォスフォネートが10年間骨に残存する可能性があるためだと、Roodman氏は説明している。骨髄腫骨病変に関与する信号経路や分子が特定されるにつれて、新しい有効な標的治療薬が開発される可能性があるとして、Roodman氏は結論で述べた。

6. IMF サテライトシンポジウム

「治療の迷路を抜け出す道を探し出す—新薬の時代に最善の治療を選ぶには」

このプログラムは、S. Vincent Rajkumar氏(ミネソタ州ロチェスター、メイヨークリニック)の司会により、他に Antonio Palumbo氏、Philippe Moreau氏(フランス、ナント、IFM)、Jesus F. San Miguel氏が参加して行われ、症例研究について議論が行われた。発表と議論の前と後で、各症例に対する治療選択肢について、聴衆の理解度の調査が行われた。

症例研究で治療提案があったものを以下に示す。

- 移植の適応がない新規診断多発性骨髄腫患者
 - MPT療法かMPV療法が最善の選択肢である(MPR療法はまだ試験中)。
 - TD療法は、MP療法に比べ成績が良いとは言えないので、標準的治療法とはならない。
 - 75歳を超えた患者に対しては、投与量を減らし毒性を抑えることを考慮すべきである。
- 新規診断例でISS病期Ⅲの移植適応患者(細胞遺伝学検査異常なし、FISH検査でt(4;14)あり)
 - 幹細胞採取を妨げるので、アルキル化剤を使用してはいけない。
 - TD療法はFDA承認されているが、神経障害の副作用がある。
 - VD療法、VTD療法、VRD療法は試験中である。
 - すぐ病勢を抑えるための選択肢には、低リスク患者には経口のRd療法(レナリドミド+低量デキサメタゾン)、高リスク患者にはボルテゾミブ併用療法、急性腎不全患者にはVTD療法がある。
 - シクロフォスファミドやドキシル(ペグ化ドキシソルビシン)などの第3の薬剤を最初に追加する(臨床試験で検討する必要がある)、あるいは、最初に2剤を使用して再発時の第3の薬剤として残す等の提案があった。
- 64歳患者の症例(ISS病期Ⅱ、細胞遺伝学検査異常なし、FISH検査でt(4;14)あり、導入療法4サイクル後にPRであることから移植適応か否か明確ではない)
 - 臨床試験に参加していない若年患者に対して、導入療法(一般に、VD療法ベースの治療を行って、メルファラン200mg/m²前処置によるASCTを実施)を行い、移植後に維持療法として1年間サリドマイド(可能ならレナリドミド)を投与する治療法は妥当であろう。
 - 新薬の時代にASCTが必要か否か検討する試験が進行中である。
- 導入療法後に再発を繰り返し複数の治療を行った患者

- 免疫調節剤 IMiDs(サリドマイド、レナリドミド、開発中のポマリドマイド)とボルテゾミブの併用療法は、先の選択肢として残しておくため、十分管理された臨床試験に限定すべきである。
- 若年患者では早期再発(移植後 1 年以内)、中期再発(移植後 1~3 年)、後期再発(移植後 3 年以上)に区別して考えるべきである。
 - ◆ 早期再発では、非交叉耐性薬剤の併用または交互使用により薬剤耐性を克服する治療を検討すべきである。
 - ◆ 中期再発では、治癒可能な治療法が開発されるまでは、新薬の併用療法を順次使用して生存期間を延長すべきである。
 - ◆ 後期再発では、再度の導入療法や 2 回目の ASCT を検討する。
- 高齢患者では、全身状態を必ず考慮に入れ、まず導入療法とは異なった薬剤を使用し、次に臨床試験に参加して有効な治療を受ける。また、臨床試験の適応がない患者には経口の CP 療法(シクロフォスファミド+プレドニゾン)を行う。

骨髄腫の進行に重要だと考えられる信号経路の中の様々なポイントを標的として、新しい治療薬が開発されており、骨髄腫細胞表面の受容体を標的としたモノクローナル抗体の他にも、下記に示す細胞内信号経路に作用する薬剤がある。

- 新しいプロテアソーム阻害剤
- ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤
- 熱ショック蛋白 HSP-90 阻害剤
- 新しい免疫調節剤

維持療法の問題は、質疑応答で議論された。Moreau 氏から、サリドマイドによる維持療法は、主に VGPR に達しなかった患者に有益であるとの意見があった。San Miguel 氏により、サリドマイドは維持療法に対して承認を受けていないとの指摘があった。Palumbo 氏から、維持療法に対しては有用ではないが、効果が不十分だった場合の強化療法に第 3 の薬剤を追加することが適切だとの発言があった。維持療法の役割は、現在実施中の臨床試験によって今後明らかになってくると考えられる。

7. 開発初期の新しい治療薬

骨髄腫の通常の進行経過に関する理解が深まるにつれて、骨髄腫に特異的な信号経路を標的とした新しい治療法が開発されつつある。治療標的には、骨髄腫細胞の骨髄微小環境との相互作用、骨髄腫細胞や骨髄間質細胞の表面にある蛋白質や受容体、骨髄腫発症に関与する経路の細胞内分子も含まれている。

骨髄腫の発症や進行に必須で、骨髄腫に特異的な増殖因子等の分子を標的とした治療薬の開発が進んでいる。これらの治療薬の多くは、単剤としての効力が限られているため、併用して使用される可能性が高く、特に新薬のボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイドでは併用療法が多く行われている。異なった作用機序を持つ薬剤を併用することで、各薬剤の効果を高めると同時に、副作用の発生を減らせる可能性がある。

特に注目される臨床試験の結果は、次の表にまとめている。

表 2. 「新規治療薬による臨床試験結果」(最後に記載)

8. 今後の方向性

骨髄腫発症に特異的な経路を標的とした新しい治療薬が次から次へと臨床試験へ投入されている。新規治療薬のボルテゾミブとサリドマイドは、再発難治性の治療から初期治療に使用されるようになり、レナリドミドも同様の使用法になると期待されている。この3つの新規治療薬は、従来の化学療法薬剤との併用、新薬相互の併用、全ての新薬またはいずれかの新薬との併用、および他の分子標的薬剤との併用で使用される傾向が続いており、多発性骨髄腫患者の治療選択肢が拡大している。多発性骨髄腫は、新しく利用できる治療選択肢が増え続けるにつれて、長期的な経過をたどる慢性疾患に近づいていくと考えられる。

著者 Lynne Lederman(PhD)氏は、ニューヨーク州マモロネックを本拠に活動する医事文筆家である。

出典：IMF 冊子

ASH 2008 Multiple Myeloma Highlights for Physicians

http://myeloma.org/pdfs/ASH08-PhysHighlights_a1.1.pdf

表 1. 新規診断骨髄腫を対象とした初期臨床試験データの概要

治療法	筆頭著者(抄録 No.)	試験デザイン	結果と結論
RCd 療法:レナリドミド+シクロfosファミド+低用量デキサメタゾン	Shaji Kumar (#91)	第II相実現性試験、患者はASCTに進める、当初被験者34例であったが、シクロfosファミド用量減少後19例を追加登録。	VGPR+CRの割合32%（移植を受けず試験治療を継続した患者では時間経過とともに増加している可能性がある）。血液学的有害事象がほとんどで、治療完了20例、死亡2例、PD11例、治療期間中央値4.8ヵ月、追跡調査期間中央値12.3ヵ月、幹細胞採取30例(失敗8例のうち、AMD3100救援3例、シクロfosファミド救援1例)。
RVD 療法:レナリドミド+ボルテゾミブ(標準用量・スケジュール)+デキサメタゾン(試験中に減量);8サイクル治療後レナリドミド維持療法	Paul Richardson (#92)	第I/II相MTD・効果判定試験、被験者66例。	8サイクル終了46例、ASCT15例。高頻度の有害事象は管理可能な骨髄抑制、血栓事象3%、末梢神経障害低頻度、CR26%、nCR18%、PR36%。今後第III相試験が進行または計画中。
VDCR 療法:ボルテゾミブ(標準用量)+デキサメタゾン(週1回)+シクロfosファミド+レナリドミド	Shaji Kumar (#93)	第I/II相多施設共同試験[EVOLUTION]、被験者25例、MTD未確定、用量制限毒性(DLT)2例。 第II相参加募集中、VDR群、VDC群、VDCR群の3群に無作為化割付、導入療法で最大8サイクル実施後ボルテゾミブ週1回投与による維持療法	高頻度の有害事象は末梢神経障害と血球減少症(累積毒性ではない)で血栓事象はなし。予備的の第I相試験での未確認の最大奏効はCR36%(sCR20%)、VGPR以上68%。幹細胞採取11例。
ボルテゾミブ+シクロfosファミド+サリドマイド+デキサメタゾン	William Bensinger (#94)	第II相、1~3サイクルBCD療法、4~6サイクルBTD療法、被験者44例	最大奏効はCR26%、nCR9%、VGPR21%。43例の12ヵ月予測OS86%。移植22例。用量減少を要したグレード3/4有害事象11例、治療中止10例。死亡8例中骨髄腫起因4例。
レナリドミド+デキサメタゾンによる初期治療を受けた連続登録患者(4サイクル後にASCTに進めた)。	Prashant Kapoor (#95)	mSMARTモデルで100例を高リスク群16例と通常リスク群84例に層別化	予測追跡調査期間中央値46ヵ月。奏効率は同等。2年後OS中央値は92%で同等、3年後OS中央値は高リスク群84%対通常リスク群77%。TTPとPFSは高リスク群が通常リスク群に劣る。
ボルテゾミブ+HDM-ASCT	Murielle Rousell (#160)	第II相オープンラベル多施設共同試験。ボルテゾミブ治療はHDT前2サイクルとHDT後2サイクル。被験者54例、導入療法の選択は規定しない。	VAD導入療法後はボルテゾミブ+HDMがHDM単独より優れている可能性がある。第III相試験を計画中。

表 2. 新規治療薬による臨床試験結果

治療法	筆頭著者(抄録 No.)	試験デザイン	結果と結論
ペリホシン(perifosine) : アルキルリン脂質の経口 AKT 阻害剤			
ペリホシン (KRX-0401) + ボルテゾミブ	Paul Richardson (#870)	第 I / II 相多施設共同試験、ボルテゾミブ抵抗性を含む再発/難治性患者対象、ボルテゾミブ標準投与、進行時デキサメタゾン付加、被験者 84 例。	消化器毒性は下痢で用量減により管理可能。デキサメタゾンによる低ナトリウム血症と高血糖症は管理可能。評価可能 72 例で最大奏効 CR 3%、nCR 4%、全奏効率(ORR) 38%。デキサメタゾン付加による ORR 改善はなし。奏効までの時間(TTR)中央値は 5 サイクル、ボルテゾミブ抵抗例では 6 サイクル。増悪抑制期間(TTP)中央値は 6.3 ヶ月(72 例)、MR 以上では 9.4 ヶ月。ORR は 38%、ボルテゾミブ抵抗例では 31%。 再発難治性例でペリホシン+ボルテゾミブ+デキサメタゾンとプラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾンを比較する第 III 相無作為化試験が計画または進行中。
ボリノスタット(Vorinostat) : ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤			
ボリノスタット+ボルテゾミブ	Donna Weber (#871)	ボリノスタット 14 日間投与、申請から毎日投与スケジュール。ボルテゾミブは低量投与から標準用量へ段階的増量。EBMT 奏効判定基準使用。被験者 34 例で年齢中央値 64 歳。	用量制限毒性(DLT)はグレード 3 の一時的 AST 値上昇 1 例とグレード 4 の血小板減少症 4 例。頻発有害事象は血小板減少症と疲労で、重症有害事象(SAE)は 29%。PR 39%で、奏効持続期間(DOR)5.3 ヶ月。
ボリノスタット+ボルテゾミブ	Donna Weber (#871)	ボリノスタットは 4~11 日に投与し段階的増量。ボルテゾミブは高用量で開始し標準用量まで減量。IMWG 奏効基準採用。被験者 23 例で年齢中央値 54 歳。	用量制限毒性(DLT)は QT 時間延長とグレード 4 の疲労。治療時間と共に骨髄抑制が増加。VGPR 10%、PR 33%、奏効持続期間(DOR)は未確定。
モノクローナル抗体(mAb)			
CNTO-328(抗 IL-6 抗体)+ボルテゾミブ	Jean-Francois Rossi (#867)	第 II 相試験。ボルテゾミブ未治療の再発/難治性骨髄腫を対象。被験者 21 例(パート 1)+270 例(パート 2)。	パート 1 : 増悪抑制期間(TTP)中央値 8.7 ヶ月。CR 3 例、VGPR 3 例、PR 6 例、CR+VGPR 29%、全奏効率(ORR) 57%。ボルテゾミブに起因すると思われる血液学的毒性はほとんど好中球減少症。グレード 3/4 の感染症 5 例。パート 2 の試験は進行中。
ポマリドマイド(Pomalidomide) : サリドマイド誘導体(IMiD)[CC4047]			
ポマリドマイド+低用量デキサメタゾン	Martha Lacy (#866)	第 II 相試験。再発骨髄腫対象。被験者 60 例。開始用量はポマリドマイド(1 日 2mg 経口)+デキサメタゾン 40mg(週 1 回)。深部静脈血栓症(DVT)予防に全例アスピリン(ASA)投与。	血液学的毒性はグレード 2 の好中球減少症が顕著。非血液学的毒性はグレード 3 の疲労 28%。好中球減少症/肺炎による死亡 1 例。グレード 3/4 の末梢神経障害(PN)および深部静脈血栓症/血栓塞栓事象(DVT/PE)はなし。用量減量調節はポマリドマイド

			13%、デキサメタゾン 32%。MR 以上 66%、最大奏効追跡調査期間中央値 4 ヶ月。全奏効率(ORR) 58%、CR+VGPR 25%。 今後、レナリドミド抵抗性およびボルテゾミブ抵抗性の骨髄腫を対象にボマリドマイド+デキサメタゾンの第 II 相試験が計画中。
カーフィルゾミブ(Carfilzomib[CFZ]) : プロテアソーム阻害剤 PR-171			
カーフィルゾミブ (PR-171; CFZ)	Sundar Jagannath (#864)	オープンラベル単一群第 II 相試験[PX-171-003]。ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドなどの治療を過去に 2 種類以上受けた再発・難治性骨髄腫を対象。カーフィルゾミブ 20mg を 3 週間連続 2 日間静注投与し 1 週間停止する 4 週の治療を最大 12 サイクル実施。試験継続中で、被験者 46 例。	評価可能 39 例で、PR 13%、MR 13%、SD 41%、PD 28%。ボルテゾミブ抵抗性で MR 以上 5 例。奏効持続期間(DOR)中央値 7 ヶ月。血液学的毒性は主に貧血と血小板減少症(ボルテゾミブでは周期性)で、好中球減少症はそれより少なかった。グレード 3/4 の非血液学的毒性(疲労など)は 3 例。クレアチニンの変動は通常一時的で非累積的。急性腎不全 4 例。肺炎と敗血症性ショックによる死亡 1 例。腎不全例では投薬中止後全例回復。1 年間までは忍容性良好で、痛みを伴う末梢神経障害はなし。次の段階は、2 サイクルから段階的に投与増量、250 例まで拡大、1 年以上治療延長、アンメットニードを克服する薬剤として 1 年以内の迅速承認を見込む。
カーフィルゾミブ (PR-171; CFZ)	Ravi Vij (#865)	オープンラベル単一群第 II 相試験[PX-171-004]。再発骨髄腫を対象。12 サイクル。第 I 相試験で軽度の発熱として見られたサイトカイン放出を減らすため前投薬として 1 サイクル目のみデキサメタゾン 4mg 経口投与。会議では 31 例の成績が報告。	全奏効率(ORR) 35%、CR 3%、VGPR 6.5%、PR 26%。ボルテゾミブ前治療有り ORR 18%、ボルテゾミブ前治療無し ORR 57%。4 サイクルまでの奏効 90%。増悪抑制期間(TTP)では、ボルテゾミブ前治療無しの追跡調査期間中央値 108 日で進行なし、ボルテゾミブ前治療ありの追跡調査期間中央値 113 日で進行例は数例。奏効持続期間(DOR)は未確定。グレード 3/4 の血液学的有害事象(AE) 10%以下、非血液学的毒性 2 例グレード 3 の呼吸困難、全身疲労、悪心/嘔吐。ボルテゾミブ前治療無し 2 例に腫瘍崩壊症候群(1 例は疑い、1 例は確定)が見られ、予防として補液とアロプリノールを修正プロトコルに規定した。その後の 80 例では発生事例なし。拡張第 II 相試験を予定。