科学と臨床

治療選択肢が尽きた患者を対象とした IMWG 試験

シャジィ・クマール先生へのインタビュー

シャジィ・クマール先生(MD)
血液学准教授
メイヨークリニック
ミネソタ州ロチェスター

クマール先生、国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)の一員として、今たずさわっておられる研究プロジェクトについて、お話していただきたいのですが、まず、1999 年にメイヨークリニックで行われた、再発した患者さんを対象にした研究について、お聞かせ下さい。

今と比べ、約 10 年前までは、多発性骨髄腫の治療に使える薬はほとんどありませんでしたし、そのほとんどが、30 年前に開発されたものでした。2000 年に、メイヨークリニックの研究者たちは、そこで治療を受け、初期治療後に再発した患者さんについて、データを解析しました。メイヨークリニックでは、長期に渡って患者さんの経過を記録していますので、治療後に再発した時点から、再発毎にその後の転帰を調べました。それぞれの再発後に、救援治療に対する奏功持続期間や、治療効果が無くなってからの生存期間を調べたのです。

その研究の意義はどういったことでしょうか。

それまで、再発後の患者さんが経験されることが詳細に調べられたことがありませんでしたので、その研究はすごく興味深いものでした。以前に行われた研究は、初期治療から最初の再発までに起きたことに注目したものがほとんどだったのです。

その研究の後の経過について教えてください。

その研究を受けて、メイヨークリニックでは、2007 年に新たな研究を開始しました。その結果は、2008 年初めに Blood 誌に掲載されています。メイヨークリニックで 36 年間に渡って治療を行った 3 千人近くの患者さんのデータを調べ、診断された年を基に、6 グループに分類したのです。1994 年より前に診断された患者さんを含む初期の 4 グループでは、生存期間の延長はわずかでしたが、1994 年～2000 年に診断された患者さんでは生存期間の延

長がはっきりと認められ、2000 年以降に診断された患者さんの生存データは、それよりもさらに改善しています。

その結果をどう解釈されましたか。

生存期間延長の主な要因として、2 つあると考えています。幹細胞移植が利用可能になって広く使用されるようになったことと、骨髄腫治療に非常に有効なサリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブという 3 つの新しい抗骨髄腫薬が導入されたことです。このことが、私たちの研究結果に影響を与えたのは明らかです。なぜなら、新たに診断された患者さんと同じく、幹細胞移植後に再発した、比較的少数の患者さんにも生存期間延長が見られたからです。3 種類の新薬のうち、レナリドミドとボルテゾミブでは、初期の抗骨髄腫治療の一部として使用した場合でも、再発治療に使用した場合でも、全生存期間が改善することが明らかになっています。

では次に、IMGW の一員として、今たずさわっておられる解析研究について、教えてください。

この IMWG プロジェクトは、治療選択肢をすべて使い果たした患者さんが経験することを解明するために始められました。

過去 10 年間で、利用可能な治療法にも、患者さんの転帰にも、大きな変化がありました。2009 年になって、利用可能な抗骨髄腫治療については、以前とは大きく異なった展望が見えてきています。

過去 10 年間で、新たに骨髄腫と診断された患者さんの生存期間は、2 倍を超えています。2000 年以降のデータでは、生存期間が毎年延長していますが、それは、前に述べたような 3 つの新薬が骨髄腫治療に及ぼした影響に直接結びついています。

しかし、この 3 つの新薬でも治癒が得られないことは、遅かれ早かれ再発が必ず見られることから分かります。それに、これらの新薬の導入によって新たな問題も起きています。患者さんの転帰が大幅に改善されたため、今直面している問題があります。骨髄腫を対象に試験が必要な新薬では、患者さんに有益となる可能性が高いことを示し、承認審査に値することを規制当局に実証しなければなりませんが、そのために超えなければならないハードルが以前より高くなっていることです。つまり、現在利用できる薬よりも、生存期間を延長できることを実証することが、さらに困難になってきているのです。現在の臨床試験では、以前より大規模な被験者の参加を必要としていて、より長期間の追跡調査を実施

しなければなりません。

そのために、次世代の有望な抗骨髄腫薬が患者さんの手に届くのが遅れるのでしょうか？

まさしく、それが懸念されています。今使用可能な 3 つの新薬では、市販されるまでに 4～5 年かかっています。新たな薬がそれと同じ過程を経るとすれば、承認までにさらに長くかかるかもしれないのです。あまりにも長すぎて、待ちきれないのは明らかです。

その点に関して、今行っておられる IMWG 研究ではどうでしょうか？

今行っている IMWG 研究では、利用可能な治療法を全て使用しても、効果が得られなくなった患者さんの転帰を解析することで、薬剤承認プロセスを加速することが期待されています。承認済みの治療選択肢が全く残っていない患者さんに対して、研究中の新薬に明らかな延命効果があることが実証できれば、これが、臨床試験で新しい薬を評価する新たな基準となり得ます。こうして、新しい有用な薬の上市が早められるでしょう。

この研究プロジェクトでは、利用可能な新薬がすべて効かなくなった、つまり難治性になった患者さんたちのデータを集めています。13 箇所の骨髄腫研究施設(米国 6 施設と欧州 7 施設)の研究者からデータが提供されています。新薬が利用可能かどうかは、国によって様々ですが、新しい医薬品の影響が世界的に幅広く及んでいることを、そのデータは教えてくれます。私たちは、利用可能な治療に不応性となってから、このような患者さんがどのような経験をされたかを調べているのです。

過去の試験を基に、活動性骨髄腫で病勢を抑える手段が残っていない患者さんたち 300 例の登録を目指しています。これだけのデータが揃えば、有効な結論が導き出せる強固な試験としては十分でしょう。従来の考え方では、この試験にはだれも参加していないことになります。つまり、私たちが行っていることは、不応となった患者さんに関する既存の医療記録を遡って解析して、時間経過とともに患者さんが何を経験されたかを追跡しているだけなのです。

この研究プロジェクトは今も進行中です。既に、詳細にわたる症例報告書を作成し、該当する患者さんのデータを集めています。このデータは、ジョン・クラウリー氏と「癌研究と生物統計学（CRAB）」の研究者によって解析される予定です。米国血液学会（ASH）の第 51 回年次会議と研究発表会に研究成果を提出するまで、十分なデータが解析されることを期待しています。

利用可能な抗骨髄腫治療の全てに効果を示さなくなった患者さんということは、つまり、今研究対象になっている患者さんには、比率的に長期生存者が多いということでしょうか？

いいえ、必ずしもそうとは限りません。長期生存できるかは、ほとんどが生物学的に決まります。極めて進行性で不応性の患者さんは、診断後 1〜2 年以内に治療選択肢が尽きてしまうかもしれませんし、進行が遅い患者さんでは、診断後 10 年以上経ってから不応性となり、同じ状況になる場合もあります。このように進行が早い患者さんと遅い患者さんは、それぞれ異なった生物学的特徴や病歴を持っていますが、治療選択肢が残っていない状況は同じです。

今までに調査されたデータを基にすれば、全体的にどのような傾向が見られますか、また、骨髄腫分野の近い将来の見通しについて、先生の個人的なお考えはいかがでしょうか。

数十年前の患者さんに比べると、今、骨髄腫を抱えて生きている人は、QOL をより良好に保って、より長く生きられそうだということが分かっています。

残念ですが、今のところ骨髄腫では治癒が得られませんので、遅かれ早かれ再発します。私たちが望んでいることは、再発したとしても、現在行われている臨床試験に参加すれば、いつでも有効な治療選択肢が受けられるようになることです。

骨髄腫が病勢をコントロールできる慢性疾患になる時代はすぐそこにきており、私たちは、骨髄腫の生物学的特徴や自然経過を変えるような治癒的解決に向けて、研究を推し進めています。現時点で利用可能な治療薬を組み合わせた結果として、治癒が得られることは想像できますが、それでも新薬の開発を続けていく必要があります。さらに、骨髄腫は単一の病気ではなく、多様性を持った病気ですから、ひとつの治療法で治癒を達成するには、十分ではないかもしれません。ですから、骨髄腫の生物学的な理解を深めていく必要があるのです。

新しい最先端の医療技術を使って、遺伝的観点から骨髄腫の理解を深めようとする研究が、今数多く行われています。期待されているのは、骨髄腫で生じる遺伝的変化の理解が深まれば、骨髄腫発症過程で、がんになる前後に介入できるところが発見できるかもしれないということです。骨髄腫細胞には様々な変異が見られることを考えると、他の多くの疾患に比べて、この可能性は骨髄腫の方が高いと言えるでしょう。

その探求は続いています。骨髄腫の分野で、過去 10 年間で起きた進歩を考えると、これか

ら数年で何が達成できるか、私は楽観的に考えています。

出典：「Myeloma Today」2009 年 Summer Volume 7, Number 10
http://myeloma.org/pdfs/mt710_c1web.pdf

【日本の顧問医師のコメント】

　　　　Mayo クリニックの膨大な data 解析は MM 患者さんに福音をもたらすことでしょう。しかし、本邦においても新薬が欧米同様に使用可能な状況をもたらすことが極めて重要です。また本邦における MM の病態解析の研究も欧米には負けていませんから、本邦初の新薬の開発にも大いに期待したいと思います。

翻訳者：　一休さん
医師による監修済