

IMWG ガイドライン： 多発性骨髄腫で標準的な自家幹細胞移植を伴う大量化学療法 の適応がない患者を対象とした管理ガイドライン

臨床医学、臨床研究、医療サービス、および関連分野（生物統計学、医学的意思決定、患者・医師間コミュニケーション）における専門家から構成される国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) 委員会は、患者代表と共に、2004年12月～2008年12月に英文で発表されたすべての科学的根拠に基づく骨髄腫診療ガイドラインおよび無作為化対照比較試験またはメタ解析を調査しました。これらの臨床試験とメタ解析は、標準的な化学療法と実験的な新規薬剤を比較し、主要転帰として全生存期間 (OS) または無病生存期間 (DFS) を記載したもので、論文審査のある学術専門誌への投稿論文または医学会議のアブストラクトとして発表されています。以下の内容は、幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない骨髄腫患者の管理ガイドラインとして IMWG 委員会の研究成果をまとめたものです。

経過観察および治療開始

- 経過観察および治療開始については、過去のガイドラインと変更はない²。
- 骨髄腫に対する全身療法は、骨髄腫関連臓器障害が認められる症候性骨髄腫の初期治療に適応する。
- 通常リスクの無症候性骨髄腫では、早期の医療介入の有益性は明らかではないが、無症候性骨髄腫を対象に新規薬剤を評価する試験がいくつか実施中である。
- 治療中は臨床症状に合わせて骨髄腫の状態を監視すること。
- 寛解状態にある患者は、2カ月毎に経過観察を行うこと。
- 再治療の基準は、初診時に使用したものと同一とするが、臓器障害がない患者でも M 蛋白が 2 カ月足らずで倍増した場合は例外的に再治療を実施すること。

病期分類と予後因子³

- 症候性骨髄腫患者は、国際病期分類基準(ISS)に基づく病期に従って分類される。
- 血清遊離軽鎖比率または骨吸収マーカー ICTP などの因子を追加して ISS 病期に組み入れることで、重症度分類が改善する可能性がある。
- すべての新規診断 MM 患者に対して細胞遺伝学検査および/または FISH 検査を実施すること。さらに、増悪時に新たな染色体異常が発生する場合があるため、再発時にも実施すること。
 - 細胞遺伝学検査による異常はすべて、正常核型に比べて予後不良である。
 - FISH 検査による異常の中で、13 番染色体欠失 (del 13) のみであれば予後不良とは言えない。但し、17 番染色体短腕欠失 (del 17p) または t(4;14) 転座を伴う場合は予後不良である。
 - FISH 検査による t(11;14) 転座は予後不良ではない。
 - FISH 検査による高 2 倍体の予後は比較的良好である。
 - ボルテゾミブまたはレナリドミドを含む治療法により予後不良が克服できる可能性はあるが、染色体異常が認められる患者に対して通常推奨される、特定の代替治療法はない。

年齢に関連した全般的な治療戦略

- 65 歳未満であれば、導入療法後に自家幹細胞移植 (ASCT) の適応があると考えられる。
- 米国以外では、65 歳を超える場合、一般に幹細胞移植の適応は無いと考えられている。ただ、高齢患者では、生物学的年齢と生活年齢は異なる場合がある。
- 65～70 歳の患者、またはそれ以下の年齢でも重大な併存疾患がある患者には、薬剤投与量を減らした減

量前処置による自家移植が検討できる場合がある。

- 心臓、肺、腎臓、または肝臓に重篤な機能障害がある患者には、移植を適応すべきではない。
- 65～75歳の患者には、従来通りの規定用量の化学療法が推奨される。
- 75歳を超える患者（または、それ以下の年齢でも重大な併存疾患がある患者）では、必ず治療薬の用量を減らして、より軽度の治療法を検討すること。

初期治療

- 65歳を超える患者では、メルファラン、プレドニゾン、サリドマイドを併用したMPT療法が標準的治療法と考えられる。関連副作用として、神経系有害事象、感染症、心毒性、および血栓塞栓症があり、血栓予防が推奨される。
- 高齢患者に対する別の標準的治療法として、ベルケイド、メルファラン、プレドニゾンを併用したVMP療法がある。ベルケイド（ボルテゾミブ）を週一回投与することで、末梢神経障害の発生が有意に抑えられるため、既に末梢神経障害がある患者には週一回投与を検討すること。
- サリドマイドをデキサメタゾンと併用したTD療法は、高齢患者の場合、MP療法に比べ全生存期間（OS）が劣っており、標準的治療法としては推奨されない。
- レブリミド（レナリドミド）を低量デキサメタゾンと併用したRd療法は、標準的治療法と考えられる。特に、自家幹細胞移植を先に延ばしたい患者に検討できる。
- メルファラン、プレドニゾン、レブリミドを併用したMPR療法は、現在無作為化第Ⅲ相試験で検証されており、既に標準治療法として認められているMPT療法との比較で評価されている。従って、高齢患者に対する標準的治療法としては、今のところ推奨されていない。

表 1. 新規診断MMを対象とした第Ⅲ相試験

治療法	被験者数	ORR (CR率) [%]	PFS 中央値 [月]	TTP 中央値 [月]	生存期間中央値 [月]
TD 対 D (Rajkumar et al., 2008)	470	63 (7.7) 対 46 (2.6)	14.9 対 6.5	22.6 対 6.5	
TD 対 MP (Ludwig et al., 2008)	289	68 (2) 対 50 (2)	16.7 対 20.7	21.2 対 29.1	41.5 対 49.4
RD 対 D (Zonder et al., 2007)	198	79.4 (22) 対 26.2 (4) ¹	77% 対 55% (1年 PFS)		93% 対 91% (1年 OS)
RD 対 Rd (Rajkumar et al., 2008)	445	82 (52) 対 70 (42) ²			87% 対 75% (2年 OS)
MPT 対 MP (Palumbo et al., 2006; 2008a)	255	76 (15.5) 対 47.6 (2.4)	21.8 対 14.5		45.0 対 47.6
MPT 対 MP (Facon et al., 2007)	321	76 (13) 対 35 (2)	27.5 対 17.8		51.6 対 33.2
MPT 対 MP (Hulin et al., 2007)	232	62 (7) 対 31 (1)	24.1 対 19		45.3 対 27.6
MPT 対 MP (Gulbrandsen et al., 2008)	357	42 (6) 対 28 (3)	16 対 14	20 対 18	29 対 33
VMP 対 MP (San Miguel et al., 2008)	682	71 (30) 対 35 (4)		24 対 17	83% 対 78% (16ヵ月 OS)
VMP 対 VPT (Mateos et al., 2008)	246	78 (18) 対 78 (23)			
VMPT 対 VMP	393	55 (31)	83.9% 対 75.7% (2)		89.5% 対 88.7%

(Palumbo et al., 2008b)		対 42 (16) ³	年 PFS)		(3 年 OS)
MPT 対 MP (Wijermans et al., 2008)	344	66 (2) 対 47% (2)	14 対 10		37 対 30

- ¹ 報告されている全奏効率には低度寛解 (MR) を含む。
- ² 報告されている完全寛解率には高度部分寛解 (VGPR) を含む。
- ³ 報告されている全奏効率は高度部分寛解 (VGPR) 以上である。
- 略号: CR (完全寛解)、MP (メルファラン+プレドニゾン)、MPT (MP+サリドマイド)、ORR (全奏効率; PR 以上)、OS (全生存期間)、PFS (無進行生存期間)、RD (レナリドミド+大量デキサメタゾン)、Rd (レナリドミド+低量デキサメタゾン)、TD (サリドマイド+大量デキサメタゾン)、TTP (無増悪期間)、VMP (MP+ボルテゾミブ)、VMPT (VMP+サリドマイド)、VPT (ボルテゾミブ+プレドニゾン+サリドマイド)

減量前処置による自家移植

- 減量前処置による自家幹細胞移植(RI-ASCT)は、65 歳を超える患者を対象に設計され、メルファランを標準的な 200mg/m² に変えて 100mg/m² を投与する。欧州において 2 件の臨床試験が実施され、通常の MP 療法と比較されている。65~70 歳の患者では、RI-ASCT の方が MP 療法より優れていた。65~75 歳の患者では、無進行生存期間(PFS)および全生存期間(OS)は、MP 療法と同等であった。
- 欧州で実施された別の試験は、65~75 歳の患者を対象に、PAD 導入療法 (ベルケイド+アドリアマイシン+デキサメタゾン) の後に RI-ASCT を実施するもので、RI-ASCT の後、レブリミドとプレドニゾンによる地固め療法に続いて、レナリドミド単剤による維持療法が実施された。現時点でのデータでは、非常に有効な治療法であることが示唆される。
- メルファラン投与量を減らして実施する ASCT は、65~70 歳の患者または既往の併存疾患がある若年患者に使用できる。ASCT 前の導入療法としては、ボルテゾミブをベースにした併用療法が推奨される。レナリドミドによる地固め療法については、今後無作為化試験による確証が必要である。

維持療法

- 高齢患者に対して維持療法を推奨できるだけのエビデンスは不足している。

再発時の治療

- 再発/難治性の患者には、ボルテゾミブ単独またはデキサメタゾンやリポソーム封入ドキシソルビシン (ドキシル) との併用療法が推奨される。
- 同様に、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法も推奨される。
- 今のところ、TD 療法と VD 療法は、いずれも再発または難治性の患者に使用しやすい治療法である。
- 有効性が認められた救援療法を既に使用している場合は、化学療法剤または新規薬剤による併用療法など、別の治療法を検討すべきである。
- 奏功が長期間 (例えば、直前の治療法の PFS 中央値を超える期間) 持続したあとに再発した患者には、前と同じ治療法を実施すること。
- 奏功が短期間 (例えば、直前の治療法の PFS 中央値に満たない期間) で再発した患者には、新規治療法を順次提案すること。
- 前に使用した薬剤で進行が確認されなかったのであれば、その薬剤による再治療が第 2 の選択肢として

残されている。

- 既往の併存疾患により薬剤の選択が制限される。

表 5. 再発および/または難治性患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験

治療法	被験者数	ORR (CR 率) [%]	奏功持続期間中央値 [月]	TTP 中央値 [月]	生存期間中央値 [月]
V 対 D (Richardson et al., 2005)	669	38 (6) ¹ 対 18 (0.6)	8.0 ¹ 対 5.6	6.2 ¹ 対 3.5	80% ¹ 対 66% (1 年 OS)
V 対 V + PLD (Orlowski et al., 2007)	646	41 (2) 対 44 (4)	7.0 対 10.2	6.5 対 9.3	65% 対 76% (15 ヶ月 OS)
RD 対 D (Dimopoulos et al., 2007)	351	60 (16) 対 24 (3)		11.3 対 4.7	未到達 対 20.6
RD 対 D (Weber et al., 2007)	353	61 (14) 対 20 (0.6)		11.1 対 4.7	29.6 対 20.2

- ¹ ボルテゾミブ群の追跡期間を延長調査時点（中央値 22 ヶ月）では、ORR 43%、CR 9%、奏功持続期間中央値 7.8 ヶ月、TTP 中央値 6.2 ヶ月、生存期間中央値 29.8 ヶ月と報告されている (Richardson et al., 2007)。
- 略号：CR（完全寛解）、D（デキサメタゾン）、ORR（全奏功率；PR 以上）、OS（全生存期間）、RD（レナリドミド+デキサメタゾン）、TTP（無増悪期間）、V（ボルテゾミブ）、VD（ボルテゾミブ+デキサメタゾン）、V+PLD（ボルテゾミブ+ペグ化リポソーム封入ドキシソルビシン）

表 6. 再発または難治性 MM を対象とした第Ⅱ相試験

治療法	被験者数	ORR 率 (CR 率) [%]	PFS 中央値 [月]	TTP 中央値 [月]	生存期間中央値 [月]
TD (Dimopoulos et al., 2001)	44	55 (0)	10 ¹	4.2	12.6
TD (Palumbo et al., 2001)	77	41 ² (3)		12	未到達
TD 対 化学療法 (Palumbo et al., 2004)	120	46 対 42	17 対 9		19 対 19
TD + ドキシソルビシン (Offidani et al., 2006)	50	76 (26)	22	173	79% (1 年 OS)
DVd-T (Hussein et al., 2006)	49	75 (20)	15.5		39.9
CTD (Kyriakou et al., 2005)	52	79 (17)	34% (2 年 PFS) ³	未到達	73% (2 年 OS)
CTD (Dimopoulos et al., 2004)	53	60 (5)		8.2	17.5
CTD (Garcia-Sanz et al., 2004)	71	57 (2)	57% (2 年 PFS)		66% (2 年 OS)
CTD (Kropff et al., 2003)	60	72 (4)	11 ³		19
DVd-R (Baz et al., 2006)	62	75 (15)	12		未到達

CVD 対 VD (Davies et al., 2007)	36	75 (31) 対 47 (5)	7 対 5		
CVD (Kropff et al., 2007)	54	82 (16)	12 ³		22
CVP (Reece et al., 2008)	37	89 (53) ⁴		15	24.3
VTD (Pineda-Roman et al., 2008)	85	63 (22) ⁵	6% (4 年 PFS) ³		23% (4 年 OS)
VMPT (Palumbo et al., 2007b)	30	67 (17)	61% (1 年 PFS)		84% (1 年 OS)
VMDT (Terpos et al., 2008)	62	66 (13)		9.3	
VTD 対 MyVTD (Ciolli et al., 2008)	70	81 対 59	15 対 8	19 対 11	
RVD (Richardson et al., 2008)	64	67 (24) ⁵	21 ⁶	未到達	未到達
RCD (Morgan et al., 2007)	21	65 (5)		5.7	

- ¹ 奏功例の TTP 中央値は未到達で 10 カ月を超えると予想される。
- ² M 蛋白減少 >50%
- ³ 無事象生存期間 (EFS)
- ⁴ 用量レベル 5 (ボルテゾミブ : 1.3mg/m²、第 1, 4, 8, 11 日) と用量レベル 6 (ボルテゾミブ : 1.5mg/m²、第 1, 8, 15 日) の患者 (用量レベル 5, 6 とも、シクロホスファミド : 300 mg/m²/週 ; プレドニゾン 100 mg/隔日)
- ⁵ CR 率には nCR を含む。
- ⁶ 奏功持続期間
- 略号 : CR (完全寛解)、CVD (VD+シクロホスファミド)、CVP (シクロホスファミド+ボルテゾミブ+プレドニゾン)、DVd-T (ペグ化リポソーム封入ドキシソルビシン+ピンクリスチン+投与頻度縮小デキサメタゾン+サリドマイド)、CTD (TD+シクロホスファミド)、DVd-R (DVd+レナリドミド)、MyVTD (VTD+ミオセツト)、ORR (全奏成功率 ; PR 以上)、PFS (無進行生存期間)、RCD (レナリドミド+シクロホスファミド+デキサメタゾン)、RVD (VD+レナリドミド)、TD (サリドマイド+デキサメタゾン)、TTP (無増悪期間)、VD (ボルテゾミブ+デキサメタゾン)、VMDT (ボルテゾミブ+メルファラン+デキサメタゾン+サリドマイド)、VMPT (ボルテゾミブ+メルファラン+プレドニゾン+サリドマイド)、VTD (TD+ボルテゾミブ)

緩和医療

- 緩和医療の第一の目的は症状を和らげることである。
- 優れた支持療法と治療の継続が重要である。
- 患者の要望や不安に対して確実に対処するために、緩和医療チームおよび医師は、患者との良好なコミュニケーションを保つことが不可欠である。

合併症

- 骨病変
 - 骨痛、高カルシウム血症、病的骨折にはビスホスホネート製剤を処方する。選択肢には静注パミドロネ

ートと静注ゾレドロン酸があり、一部の国では、経口クロドロネートが使用される。顎骨壊死は稀であるがビスホスホネートの重篤な合併症となる可能性がある。ビスホスホネート製剤使用に関する IMWG ガイドラインを参照すること。

- ◻ 痛みの緩和では WHO 指針に従って所定の鎮痛薬を処方すること。
 - ◻ 適応があればバルーン椎体形成術で局所の痛み緩和や骨の強化を行う。骨髄腫における脊椎強化の役割については IMWG コンセンサスステートメント(合意に基づく声明)を参照のこと。
 - ◻ 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) は、胃部炎症や腎機能障害の可能性があるので避けること。
 - ◻ 難治例ではペインクリニックで入院治療すること。
 - ◻ リラクゼーション療法、アロマセラピー、催眠療法などの代替医療が有用な場合がある。
 - ◻ 長期の放射線暴露は、造血機能維持や骨折治癒機転に悪影響を及ぼす恐れがあるため、できるだけ放射線療法は使用しないこと。骨痛抑制に局所に照射する場合であれば、線量 8Gy の単回照射が推奨される。
- **腎不全**
 - ◻ 大量の水分摂取を維持すること (1日当たり少なくとも3リットル)。
 - ◻ 腎毒性薬剤 (アミノグリコシド抗生物質や非ステロイド系抗炎症薬) は避ける。
 - ◻ 高カルシウム血症および感染症を処置する。
 - ◻ 腎不全でもサリドマイドおよびボルテゾミブの用量調節は必要ない。
 - ◻ レナリドミドは使用可能であるが、必ず投与量を調節し、初期の治療サイクルでは血液状態を詳しく監視する。
- **血液毒性**
 - ◻ G-CSF 投与にも関わらずグレード4の白血球減少症が7日以上続く場合は、治療を停止すること。グレード2まで白血球減少症が改善すれば、用量を減らして以降の治療サイクルを再開する。
 - ◻ 年齢、病歴、疾病特性、および使用化学療法の骨髄毒性からみて発熱性好中球減少症のリスクが高い患者には G-CSF の予防投与が推奨される。
 - ◻ 赤血球生成促進剤(ESA)は、一般にヘモグロビン値が 9g/100ml 未満の場合に推奨されるが、心疾患が認められる場合または日常生活動作に問題がある場合はこの限りではない。
 - ◻ ESA 投与量は、輸血が不要となるように調節すべきであるが、12g/100ml を超えてはならない。
- **深部静脈血栓症 (DVT)**
 - ◻ 血栓リスク因子がない患者、または血栓に関する個人リスク因子あるいは骨髄腫関連リスク因子が1つだけの患者には、アスピリンが唯一推奨される。
 - ◻ 血栓に関する個人リスク因子あるいは骨髄腫関連リスク因子が2つ以上ある患者には、低分子量ヘパリンまたは既定用量ワルファリンが推奨される。骨髄腫におけるサリドマイド関連血栓症およびレナリドミド関連血栓症の予防に関する IMWG ガイドラインを参照のこと。
- **感染**
 - ◻ 発熱があれば、広域抗生物質により迅速に治療する。
 - ◻ 重篤な全身感染には静注抗生物質が必要である。
 - ◻ 化学療法を開始している患者では、初めの2ヶ月間またはステロイド投与中は、ST 配合剤 (セプトラ) を予防投与する。

◇ 註：ST 配合剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤）のセブトラは日本では発売されていないが、同成分のバクタ錠が一般に使用されている。

- ボルテゾミブを含む治療を行っているすべての患者にアシクロビルの予防投与が推奨される。導入療法期間中に水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）再活性化のリスクを減らすのに有効な可能性がある。

- 末梢神経障害（PN）

- ボルテゾミブに関しては、痛みを伴うグレード 1 の PN またはグレード 2 の PN では、 1.0 mg/m^2 への減量が推奨される。痛みを伴うグレード 1 の PN では、減量の代わりに週一回の投与としてもよい。
- 痛みを伴うグレード 2 の PN またはグレード 3 の PN では、症状が消えるまでボルテゾミブを中断し、再開する場合は週あたり 0.07 mg/m^2 とする。
- グレード 4 の PN では、治療を中止する。

¹ A. Palumbo *et al.* *Leukemia* (2009), 1-15.

²Smith *et al.* Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematology* 2005; **132**: 410-451.

³See PR Greipp *et al.* International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clinical Onc* May 20, 2005; **23**:15, 1-9.

出典：IMF ホームページ：IMWG Guidelines

<http://myeloma.org/ArticlePage.action?tabId=0&menuId=0&articleId=2978&aTab=-1&gParentType=nugget&gParentId=18&parentIndexPageId=284>

【日本の顧問医師のコメント】

標準的な自家幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応のない骨髄腫患者(65 歳以上、またはそれ以下の年齢であっても肝、心、腎、肺に重篤な機能障害のある患者)に対する標準的初期治療は MP 療法であった。しかし、このガイドラインに示されるように新しい治療剤が開発され、MP 療法と併用される(MPT,VMP)ことによって CR 率、PFS、TTP、OS とともに MP 療法を凌駕する成績が示されてきた。我が国でもサリドマイド、ボルテゾミブが健康保険で認可され、使用されるようになってきた。しかし難治、再発例にその使用は限定され、初期治療には使用できない。早急に初回治療例にも使用できる状況にしなければならない。

また日本人の患者におけるこれらの併用療法が発揮する成績も出す必要がある。標準的な自家幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応のない骨髄腫患者が全骨髄腫患者の 70-80%を占めるからである。厚生労働省当局の決断が必要であろう。

翻訳者： 一休

監修者： 日本の顧問医師