

移植非適応の多発性骨髄腫患者に対する治療

石田 禎夫¹

30年以上の期間、メルファランとプレドニゾン (MP) の併用療法が移植非適応骨髄腫患者に対する標準療法であった。最近10年の間に、サリドマイド、レナリドミドやボルテゾミブなどの新規薬剤が登場し、治療の選択肢が増加した。VISTA試験ではMP +ボルテゾミブ (MPB) 療法がMP療法に比較して、TTPとOSが有意に延長していた。6つのランダム化比較試験のメタアナリシスでMP +サリドマイド (MPT) 療法はMP療法に比較してPFSとOSが有意に延長していた。この結果から、MPB療法やMPT療法が現在の標準療法と考えられているが、レナリドミド+デキサメタゾン療法も良い選択肢になると考えられる。最近カーフィルゾミブとボマリドマイドがFDAで認可された。これらの新薬も多発性骨髄腫に非常に有効である。現在、多くの第2相試験、第3相試験で新規薬剤の併用療法が試されており、新しい標準療法はこれらの新規治療法と比較されることになると考えられる。

Key words: multiple myeloma, transplant-ineligible, thalidomide, bortezomib, lenalidomide

はじめに

多発性骨髄腫は高齢者に好発する疾患であり、症例全体の約70%は移植非適応症例であるといわれている。さらに人口の高齢化に伴い新規患者における80歳以上の割合が30%を超えている報告もみうけられる。移植非適応症例に対する初回標準治療としてはメルファラン+プレドニゾン (MP) 療法が1960年代より行われるようになった。MP療法の登場により生存期間の中央値は約1.5年から約3年に改善した。しかしこのレジメンでは完全寛解 (complete response: CR) に至る症例は極めて少なく、十分な臨床効果は得られなかった。その後約30年間はMP療法に勝る治療法は開発されなかったが、近年新規薬剤が多数開発され、海外ではそれらを用いたレジメンにより移植非適応症例においてもCRが得られる症例が増加し、無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) および全生存期間 (overall survival: OS) も改善してきている。現在、広く使用が開始されている新規薬剤としてはボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイドがあり、これら3剤をベースとしたレジメンおよび新規薬剤の併用レジメンに関し、多くの臨床試験が施行されている。それらの結果を中心に、すでに米国の食品医薬品局 (Food and Drug

Administration: FDA) で承認されたカーフィルゾミブ、ボマリドマイドについても概説する。

1. ボルテゾミブ

1) MP +ボルテゾミブ (MPB) 療法 vs MP 療法

ボルテゾミブを用いたレジメンとしてはMP療法とボルテゾミブの併用療法であるMPB療法が施行されている。MPB療法とMP療法を比較した臨床試験、VISTA試験において奏効率は各々71% vs 35% ($p < .001$)、CR率は30% vs 4% ($p < .001$)と有意にMPB療法が優れていた¹⁾。さらに観察期間中央値60.1か月の解析の結果、OSはMPB群56.4か月、MP群43.1か月 ($p = .0004$)と13.3か月の生存期間の延長が認められた²⁾ (図1A)。さらにこの試験では次の治療開始までの期間 (Time to next therapy; TNT) の中央値がMPB群で30.7か月、MP群で20.5か月 ($p < 0.001$)と有意差を認めた。また無治療期 (Treatment-free interval; TFI) の中央値もMPB群で19.4か月、MP群は9.1か月 ($p < 0.001$)と有意差を認めた。この試験では多くの症例において二次治療以降の治療としてボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドを用いたレジメンが選択されているが、MP療法で開始し、再発・難治症例に対しボルテゾミブを含む治療を行った患者 (145例)・MP療法で再発・難治化していない患者 (78例)・MP療法中に死亡し二次治療を受けなかった患者 (14例)と初回からMPB治療を行ったすべての患者のOSを比較したところ、中央値が45.4か月と56.4か月 ($p = 0.0029$)であった。MP療法で治療を開始し再発・難治症例にボルテゾミブを含む治療を行った患者群との比較でも同様の結果であった ($p < 0.001$)。この結果はMP療法で開始し再発・難治後にボル

受付: 2013年3月17日, 受理: 2013年5月17日
¹ 札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座

Corresponding author: 石田 禎夫
〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座
TEL: 011-611-2111, FAX: 011-611-2282
E-mail: ishidat@sapmed.ac.jp

図1 A. 全生存率

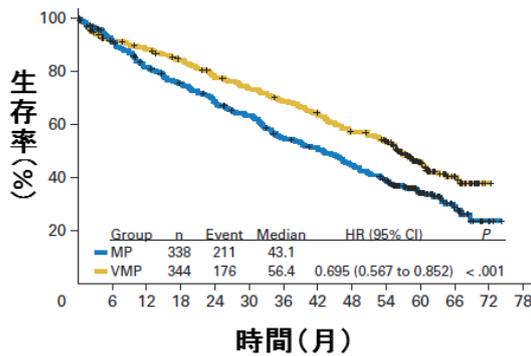


図1 B. 二次治療開始後の全生存率

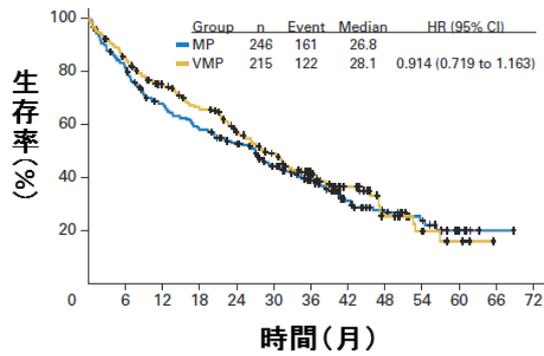


図1 MP療法とMPV療法の全生存率の比較(文献2より改変)。観察期間中央値60.1か月の段階でMPB群で死亡リスクが31%減少していた($p < 0.001$) (A)。二次治療開始後の全生存率はMPB群とMP群とで有意差を認めなかった(B)。

図2A OS(観察期間中央値23.2か月)

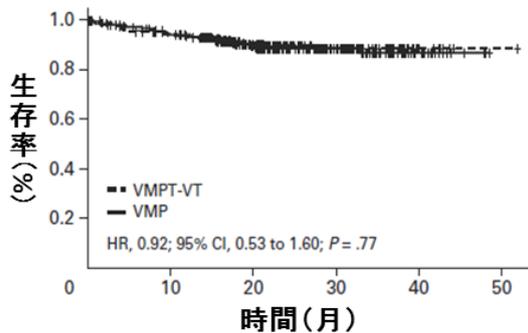


図2B OS(観察期間中央値54.0か月)

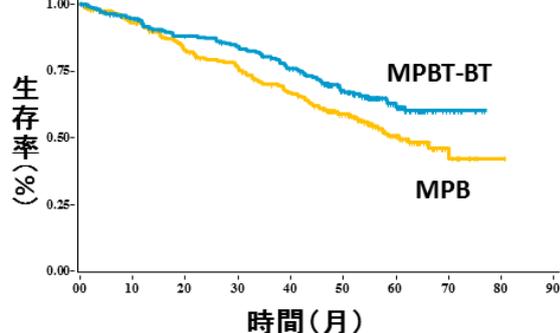


図2 MPB療法とMPBT + BT療法の全生存率の比較(文献4, 5より改変)。観察期間中央値23.2か月での3年のOSは、MPBT-BT群で89%、MPB群で87%と有意差を認めなかった(A)。観察期間中央値54.0か月での5年のOSは、MPBT-BT群で61%、MPB群で51%と有意差を認めた($p = 0.01$) (B)。

テゾミブを含む治療を行ってもMPB療法で開始した患者にOSで劣るという結果であった。このことからMPB療法を初回治療として選択することの有用性が示された。MPB療法後再発の治療抵抗性についても検討した結果、MP療法後の再発の患者と予後は同等であった(図1B)。またMPB療法はMP療法に比較し二次がんの増加も認めなかった。サブ解析として、MPB療法は骨病変の改善、腎機能障害の改善にも有効と報告された。

2) MPB療法 vs ボルテゾミブ+サリドマイド+プレドニゾロン(BTP)療法

MPB療法とBTP療法の初回導入療法としての治療効果を比較した試験が施行され、奏効率は80% vs 81%で有意差はなく、nCR + CR率も32% vs 36%で有意差なしと報告されている³⁾。生存期間に関してPFSは34か月 vs 25か月、3年のOSは74% vs 65%とMPBの方が良好な傾向はみられたが有意差は認めなかった。しかし有害事象に関してはBTP療法で有意に頻度が高く、また有害事象のため治療継続困難となった頻度もBTP療法の方が有意に高い結果となっていた。さらに同試験においてはMPB療法またはBTP療法を完遂できた178症例に関しては、ボル

テゾミブ+サリドマイド(BT)療法またはボルテゾミブ+プレドニゾロン(BP)療法が維持療法としてランダムに割り付けられたが、詳細は維持療法で述べる。

3) MPB療法 vs MPB + サリドマイド(MPBT) 導入療法 + BTの維持療法

MPBT療法に維持療法としてBT療法を施行した群とMPB療法単独治療群の比較試験も行われている。導入療法としてMPB療法またはMPBT療法を9サイクル施行し、MPBT群はさらに維持療法としてボルテゾミブは 1.3 mg/m^2 を2週毎、サリドマイドは50 mg/日を連日、2年間あるいは病勢進行まで投与した。観察期間中央値が23.2か月の結果が最初に報告された⁴⁾。CR率は38% vs 24% ($p < 0.001$)、3年のPFSは56% vs 41% ($p = 0.008$)と有意にMPBT療法 + BT維持療法群が良好な治療成績を示した。BTの維持療法を6か月以上行った症例ではCRが62%、VGPR以上が77%と治療継続により治療効果が改善することが示唆される。しかしこの報告では3年のOSはMPBT + BT療法群で89%、MPB療法群で87%と有意差は認めなかった(図2A)。その後2012年12月のASHで観察期間中央値54か月のデータが発表され、5年のOS

はMPBT-BT群で61%、MPB群で51%と有意にOSの改善を認めた($p = 0.01$)⁵⁾(図2B)。MPBT + BT療法後の再発は治療抵抗性になっているかに関しても検討した結果、MPB療法後の再発の患者とOSは同等であった。また有害事象に関しては好中球減少、非血液毒性として心合併症・血栓塞栓症がMPBT + BT群で高率となっていた。特に75歳以上の症例では血栓塞栓症の比率が高くなるため注意が必要である。この臨床試験の最初のプロトコールではMPB療法もMPBT療法もボルテゾミブを週に2回投与することになっていたが、末梢神経障害(peripheral neuropathy: PN)の発現が高率であったため、139人が週2回のボルテゾミブ投与を受けた後の新規登録患者から週1回投与に変更した。週に1回投与した群では中止や減量した症例が少なかったため、ボルテゾミブを週に1回の治療と2回の治療ではトータルのボルテゾミブの使用量はほぼ同量であった。治療効果の有意差はなく、グレード3以上のPNの頻度をMPB群のみで比較した結果は週1回投与が2%、週2回投与が14%であった。また治療中止はそれぞれ4%と16%であった。この結果からボルテゾミブを週に1回投与するMPB ± サリドマイド療法は65歳以上の高齢者の治療法として有効であり、腎機能障害や骨痛の強い患者では最初はボルテゾミブを週に2回投与しその後週1回に減量する方法も有効であろうと述べている⁶⁾。

4) 非移植患者でのCR達成意義

GayらはMP, MPT, MPB, MPBT治療を行った1,175例の多発性骨髄腫患者を後方視的に解析した(2010年5月1日にデータカットオフ)。新規薬剤を含めたレジメン(MP, MPT, MPB, MPBT-BT)による治療でのCR達成率は、それぞれ5, 15, 31, 49%であった⁷⁾。CRに到達した症例とVGPRの症例ではそれぞれ3年PFSが67% vs 27% ($p < .001$)、3年OSが91% vs 70% ($p < .001$)といずれも有意にCR到達群のほうが成績良好であった。75歳以上の症例を対象を限定しても、CRに到達した症例とVGPRの症例ではそれぞれ3年PFSが79% vs 24% ($p = .001$)、3年OSが88% vs 65% ($p = .007$)といずれも有意にCR到達群のほうが成績良好であった。このことから75歳以上の症例においてもCRを目指せる症例に対しては、CRを目標として治療を行っていく必要があることが示唆される。VGPR群とPR群との比較では、年齢に関係なくPFS, OSとも有意差を認めなかった。さらにGayらは2012年の欧州血液学会でボルテゾミブを含む治療を受けた患者におけるCRの意義を検討し報告した⁸⁾。治療法はMPBT-BT, MPB, MPB-BT, MPB-BP, BTP-BT, BTP-BP治療を受けた771例の患者を後方視的に解析した。CRに到達した患者ではVGPR群やPR群に比較し、PFS, OSともに有意に優れていることが報告された($p < 0.001$)。

2. サリドマイド

1) 日本では新規に診断された多発性骨髄腫患者(newly diagnosed multiple myeloma: NDMM)に対する使用は保険適応になっていないが、ここではサリドマイドを用いたレジメンについて解説する。サリドマイドとデキサメタゾンとの併用療法(TD)とデキサメタゾン単独療法の比較試験では奏効率63% vs 46% ($p < .001$)、無増悪期間(Time to progression; TTP)22.6か月 vs 6.5か月 ($p < 0.001$)と有意にTDが優れていたが、OSでは有意差を認めなかった⁹⁾。TDと従来の移植非適応症例に対する標準治療であったMPと比較した試験では奏効率は68% vs 58% ($p = 0.002$)とTD群が有意に高値となっていたが、OSの中央値は41.5か月 vs 49.4か月 ($p = 0.024$)とMP群が有意に優れているという結果となった。特に75歳以上の高齢者でTDでの生存率が低く、75歳以上の高齢者ではTDの毒性が問題となる¹⁰⁾。

2) 移植適応のない高齢者に対してMP療法にサリドマイドを併用するMPT療法とMP療法を比較した第III相臨床試験が報告されている。代表的な試験としてGIMEMA試験¹¹⁾、HOVON 49試験¹²⁾、IFM-99-06試験¹³⁾、IFM-01/01試験¹⁴⁾、NMSG試験¹⁵⁾、TMSG試験¹⁶⁾がある(表1)。奏効率ではすべての試験でMPT療法が優れていたが、全生存率(OS)に関しては3つの臨床試験でMPT群が優れていたが、他の3つの臨床試験ではOSに有意差は認めなかった。しかしFayersら¹⁷⁾は、これら6つの試験のメタアナリシスを行い、その結果OSはMPT群39.3か月 vs MP群32.7か月 ($p = .004$)と有意に優れていることが示された。PFSに関しても同様でありMPT群20.3か月 vs MP療法群14.9か月 ($p < .001$)とMPT群で有意に優れていた。しかし腎機能低下症例に対しては、サリドマイドは毒性が強く生存期間の延長に寄与しないという結果も得られており腎機能低下症例においては適応を慎重に検討する必要がある。

3) その他のサリドマイドを含めたレジメンとしてサリドマイド+シクロホスファミド+デキサメタゾン併用療法(CTD)がある。MorganらはMRC Myeloma IXの臨床試験で移植非適応例にMP療法またはサリドマイドとデキサメタゾンを減量したシクロホスファミド+サリドマイド+デキサメタゾン(attenuated regimen of CTD: CTDa)による導入療法を行い、サリドマイド維持療法(50 ~ 100 mg/日)を行う群と行わない群に割り付けた。PFSの中央値は11か月と9か月とサリドマイド群で有意に改善していたが($p = 0.014$)、OSの中央値は38か月と39か月で有意差を認めなかった($p = 0.995$)。有害事象として神経障害、血栓症の発現には有意差を認めなかった¹⁸⁾。またCTDはfluorescence in situ hybridization (FISH)法にて評価された予後良好な遺伝子プロファイル群においてOSが有意に良好であるという結果も示されており、適応症例の検討が必要と考えられる。

表1 Thalidomideを用いた初回治療レジメン

Regimen	Control regimen	Patients (N)	Age (range,median)	≥PR (%)	≥VGPR (%)	nCR-CR (%)	median TTP/PFS/EFS (months)	median OS (months)	Ref.
TD	D	235/235	39-86,64/31-84,64	63/46*	43.8/15.8*	7.7/2.6*	TTP 22.6/6.5,PFS 14.9/6.5*	—	9
TD	MP	145/144	54-86,72/55-86,72	68/50*	26/13*	2/2	TTP 21.2/29.1	41.5/49.4*	10
MPT(GIMEMA)	MP	167/164	median 72	76/48*	45/15*	16/4 *	PFS 21.8/14.5*	45/47.5	11
MPT (HOVON49)	MP	165/168	65-87,72/65-84,73	66/45*	23/13*	2/2	EFS 13/9, 2year EFS 29%/10%*	40/31*	12
MPT (IFM-99-06)	MP	125/196	65-75	76/35*	47/7*	13/2*	PFS 27.5/17.8*	51.6/38.3*	13
MPT (IFM-01/01)	MP	115/117	75-89	62/31*	21/7*	7/1*	PFS 24.1/18.5*	44/29.1*	14
MPT(NMSG)	MP	182/175	75/74	57/40*	23/7*	13/4	PFS 15/14	32/29	15
MPT(TMSG)	MP	58/57	median 69/72	57.9/37.5*	21.1/16.1	8.8/8.9	disease-free survival 21/14	26/28	16
MPTmeta-analysis	MP	809/876	—	—	—	—	PFS 20.3/14.9*	39.3/32.7*	17
CTD	MP	426/423	58-87,73/57-89,73	63.8/32.6*	16.9/1.7*	13.1/2.4*	PFS 13.0/12.4	33.2/30.6	19

(*有意差あり)

TD, thalidomide + dexamethasone; D, dexamethasone; MP, melphalan; MPT, melphalan + prednisone + thalidomide; CTD, cyclophosphamide + thalidomide + dexamethasone (文献9-18を引用・改変)

3. レナリドミド

1) 日本ではNDMMに対する使用は保険適応になっていないが、レナリドミド+デキサメタゾン併用療法はNDMMに対してもデキサメタゾン単剤より有効であることが証明された¹⁹⁾。しかし併用療法により23.5%の患者に血栓症の合併を認めた。ECOGの第III相臨床試験における低用量のデキサメタゾンとの併用は高用量のデキサメタゾン併用に比較し静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)を12%に減少させるだけでなく、最初の中間解析によりOSでも有意差が付き試験は中止され、高用量デキサメタゾン群は低用量デキサメタゾンへと変更された²⁰⁾。レナリドミドとMPの併用療法(MPL)にレナリドミドの維持療法を加えた治療群(MPL-L)、維持療法のないMPL群、MP群の第III相臨床試験の結果も報告された²¹⁾。導入療法は9サイクル行われ、レナリドミドの維持療法は10mg/日で病勢進行まで投与した。PFSはそれぞれ31, 14, 13か月であり、有意差(p<0.001)を持ってMPL-L群で良好であったがOSは有意差を認めなかった。

2) RichardsonらはNDMMを対象にボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン(BLD)を投与する第I/II相臨床試験を行った²²⁾。第I相臨床試験の結果から、第II相臨床試験では3週間を1サイクルとし、ボルテゾミブは1.3mg/m²をdays 1, 4, 8, 11, レナリドミドは25mg/日を1~14日間、デキサメタゾンは20mg/日をdays 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12に投与した。100%がPR以上となり、74%がVGPR以上となった。他にも第III相臨床試験としてボルテゾミブ+デキサメタゾン(BD)+レナリドミド併用療法とBD療法の比較試験(NCT00522392)およびレナ

リドミド+デキサメタゾン(LD)+ボルテゾミブ併用療法とLD療法の比較試験(NCT00644228)が進行中であり、これらの結果が待たれるところである。Kumarらは、BLD療法、ボルテゾミブ+シクロフォスファミド+デキサメタゾン療法(BCDまたはBCD-mod)、BCD+レナリドミド療法(BCDL)の比較試験の結果を報告した²³⁾。すべての治療群でボルテゾミブは1.3mg/m²/日をdays 1, 4, 8, 11に、デキサメタゾンは40mg/日をdays 1, 8, 15に投与した。BDCL群はシクロフォスファミドを500mg/m²をdays 1, 8に、レナリドミドを15mg/日、days 1-14に投与した。BLD群はレナリドミドを25mg/day、days 1-14に投与した。BCD群はシクロフォスファミドを500mg/m²、days 1, 8に投与し、BCD-mod群はdays 1, 8, 15に投与した。1サイクルは3週間で最大8サイクル施行し、導入療法後に維持療法としてボルテゾミブ1.3mg/m²をdays 1, 8, 15, 22に、1サイクルを6週間として4サイクル投与した(表2A)。4剤併用療法であるBCDL療法は、BCD療法やBLD療法に比較して有効性は証明されず(表2B)、有害事象が多く発症した。

4. 米国のFDAで認可された新規薬剤

1) カーフィルゾミブ(2012年7月20日米国のFDAが承認)

日本において新規薬剤のうち初回治療として使用可能な薬剤は、2013年6月現在ボルテゾミブのみであるが、副作用として末梢神経障害が起きやすく耐性の出現や初回不応例も報告されている。第二世代のプロテアゾーム阻害剤としてボロン酸化合物であるCEP-18770や水溶液中でボロン酸を有するMLN2238に変化するMLN9708、エポキ

表2A BCDL, BLD, BCD, BCD-mod の治療内容

3-wk cycles	Bortezomib 1.3mg/m ² Days 1, 4, 8, 11	Dexamethasone 40mg, days 1, 8, 15	Cyclophosphamide 500mg/m ² , days 1, 8	Lenalidomide Days 1-14
BCDL	○	○	○	15mg/day
BLD	○	○		25mg/day
BCD	○	○	○	
BCD-mod	○	○	○(+day15)	
Maintenance (four 6-wk cycles)	Bortezomib 1.3mg/m ² (days 1, 8, 15, 22)			

BCD, bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone; BCDL, BCD + lenalidomide;
BLD, bortezomib + lenalidomide + dexamethasone

表2B BCDL, BLD, BCD, BCD-mod の治療効果

	BCDL	BLD	BCD	BCD-mod
患者数(N)	48	42	33	17
≥VGPR	58%	51%	41%	53%
CR	25%	24%	22%	47%
1年のPFS	86%	83%	93%	100%

(文献 23 を引用・改変)

シケトン構造を有するカーフィルゾミブや ONX0912, ラクトン環構造を有するマリゾミブなどが開発されているが, 2012 年にカーフィルゾミブが FDA に承認された。ボルテゾミブはボロン酸化合物であり 20S プロテアソーム内の β5 サブユニット (キモトリプシン様活性) を強く抑制し β1 サブユニットのカスパーゼ様活性も抑制する。カーフィルゾミブは主にキモトリプシン様活性を特異的に強く不可逆的に阻害する²⁴⁾。臨床試験ではカーフィルゾミブ単剤での再発・難治骨髄腫に対する第 I/II 相臨床試験で効果・安全性が確認された。その後再発・難治骨髄腫に対してカーフィルゾミブ+レナリドミド+少量デキサメタゾン (CLd) を投与する第 II 相臨床試験 (PX-171-006) が行われ有効性が報告された²⁵⁾。この結果をうけて大規模第 III 相臨床試験として再発・難治骨髄腫に対して CLd 療法と Ld 療法のランダム比較試験が行われている (PX-171-009, ASPIRE)²⁶⁾。また初発骨髄腫患者に対する CLd 併用療法の第 I/II 相臨床試験が行われ報告されている²⁷⁾。移植適応患者と移植非適応患者 53 例に対し, 導入療法として 1~8 サイクルはカーフィルゾミブ (20, 27, 36 mg/m²) を 1, 2, 8, 9, 15, および 16 日に投与し, レナリドミド (25 mg) を 21 日間連続投与した。デキサメタゾンは 1, 8, 15, および 22 日に投与したが, 1~4 サイクルは 40 mg とし 5~8 サイクルではデキサメタゾンを 20 mg に減量した。9~24 サイクルの維持療法ではカーフィルゾミブを 1, 2, 15, および 16 日に投与し, デキサメタゾン (20 mg) 1, 8, 15, および 22 日, レナリドミド (25 mg) を 21 日間連続投与した。25 サイクル以降はレナリドミド単剤を最終的に服薬できた投与量で継続することが勧められた。治療効果については表 3 にまとめたが, 8 サイクル以上治

表 3 CLd 療法のサイクルごとの治療効果

	治療効果、N (%)			
	≥PR	≥VGPR	≥nCR	sCR
全症例 (N=53)	52 (98%)	43 (81%)	33 (62%)	22 (42%)
治療継続期間				
4~7 サイクル (N=49)	49 (100%)	43 (88%)	33 (67%)	22 (45%)
8~11 サイクル (N=36)	36 (100%)	33 (92%)	28 (78%)	22 (61%)
≥12 サイクル (N=29)	29 (100%)	25 (86%)	21 (72%)	18 (62%)

CLd, carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone
(文献 27 を引用・改変)

療を行った 36 例中 VGPR 以上が 33 例 (92%), nCR 以上が 28 例 (78%), sCR が 22 例 (61%) と驚異的な結果であった。報告ではほとんどの症例で減量の必要はなく, 有害事象で中止したのは観察期間中央値 13 か月の時点で 1 例のみであった。有害事象として頻度の高いものは高血糖 (72%), 血小板減少 (68%), 貧血 (60%), 浮腫 (47%), 低リン血症 (45%), 倦怠感 (38%) であった。グレード 3/4 の有害事象は低リン血症 (25%), 高血糖 (23%), 貧血 (21%), 好中球減少症 (17%), 血小板減少症 (17%), 皮疹 (8%) などであった。末梢神経障害は 23% に認めたがグレード 3/4 は発症しなかった。

2) ポマリドマイド (2013 年 2 月 8 日 FDA が承認)

ポマリドマイドはサリドマイド, レナリドミドに続く免疫調整薬 (immunomodulatory drugs: IMiDs) であり, 最も強い抗腫瘍活性を有し, 現在様々な臨床試験が行われている (表 4)。Richardson らは再発・難治骨髄腫に対する第 I 相臨床試験を報告した²⁸⁾。この試験はポマリドマイドの最大耐量 (maximum tolerated dose: MTD) を検討することを目的としており, 4 段階の投与量 (2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg) が 28 日を 1 サイクルとして 21 日間投与された。4 サイクル後に MR 未満の患者にはデキサメタゾンを週に 40 mg を併用し, 安全性と有効性が検討された。

表4 ポマリドマイド/デキサメタゾン併用量の有効性

前治療	Phase	レジメン	N	投与日数	Pom投与量 (mg)	≥PR	文献
6	I	Pom +/-Dex (MM-002)	38	21/28	4, MTD	25%	28
6	II	Pom/Dex	35	28/28	2	26%	29
6			35	28/28	4	28%	
5	II	Pom/Dex (IFM2009-02)	43	21/28	4	35%	30
5			41	28/28	4	34%	
4	II	Pom/Dex	34	21/28	4	32%	31
2	II	Pom/Dex	60	28/28	2	63%	32

Pom, pomalidomide; Dex, dexamethasone; MTD, maximum tolerated dose (文献 28-32 を引用・改変)

38人の患者が登録されたが、過去にボルテゾミブもレナリドミドも投与されており、前治療歴中央値は6レジメンであった。63%はボルテゾミブにもレナリドミドにも不応になっていた。ポマリドマイドの5mgの投与ではグレード4の好中球減少が4例に観察されたため、MTDは4mgと決定された。PNとVTEは5%未満であった。38例中22例にデキサメタゾンが追加投与された。42%がMR以上の効果が得られ、21%がPR以上、3%がCRであった。奏効期間、PFS、OSの中央値はそれぞれ4.6、4.6、18.3か月であった。ボルテゾミブとレナリドミドの両者に不応となった22症例での効果は、PR以上が6例(27%)、CRが5%であった。Lacyらはボルテゾミブとレナリドミド両者に不応となった前治療歴中央値6回のMM患者に対してポマリドマイド2mgまたは4mg(1サイクル28日で28日間経口投与)とデキサメタゾン40mg/週の併用療法の第II相臨床試験の結果を報告した²⁹⁾。ポマリドマイドは2mg群が35例、4mg群が35例であった。MR以上の効果は2mg群17例(49%)で、その内訳はVGPRが5例(14%)、PRが4例(11%)、MRが8例(23%)であった。4mg群のMR以上の効果は43%で、CRが1例(3%)、VGPRが3例(9%)、PRが6例(17%)、MRが5例(14%)であった。6か月でのOSは2mg投与群で78%、4mg投与群で67%であった。ポマリドマイド2mg投与群と4mg投与群では有効性は同等であったが、有害事象に関しては4mgで血球減少が若干多く観察された(表5)。

前治療歴中央値5回の骨髄腫患者に対し、ポマリドマイド4mgを1コース28日のうち28日間投与する群(41例)と21日間投与する群(43例)を比較したIFM-2009-02試験が行われた³⁰⁾。デキサメタゾンは40mg/週で投与した。PR以上の奏効率は、ポマリドマイドを1サイクル21日投与した群で35%、28日間投与した群で34%であった。

Lacyらは前治療歴中央値が4回で、レナリドミドに不応の34例に対しポマリドマイドとデキサメタゾンの併用療法の結果を報告している³¹⁾。投与方法は28日を1サイクルとしてポマリドマイドを2mg/日(28日間連日内服)+デキサメタゾン40mg/週であった。34例中VGPRが

表5 ポマリドマイド2mg, 4mg投与群の主な有害事象

	2mg投与群		4mg投与群	
	Grade-3	Grade-4	Grade-3	Grade-4
貧血	26%	0%	23%	3%
白血球減少	31%	9%	54%	6%
リンパ球減少	26%	6%	34%	3%
好中球減少	40%	11%	34%	31%
血小板減少	29%	3%	14%	17%
末梢神経障害	0%	0%	3%	0%
倦怠感	9%	0%	9%	0%

(文献 29 を引用・改変)

3例(9%)、PRが8例(23%)、MRが5例(15%)であり32%にPR以上の効果を認めた。効果発現までの中央値は2か月、効果持続期間は9.1か月であった。

平均前治療歴が2回(1~3回)の再発・難治となった60例を対象としたポマリドマイドの第II相臨床試験も報告されている³²⁾。投与方法は28日を1サイクルとしてポマリドマイドを2mg/日(28日間連日内服)+デキサメタゾン40mg/週であった。60例中38例(63%)がPR以上となり、その内訳はCRが3例(5%)、VGPRが17例(28%)、PRが18例(30%)であった。層別解析でのPR以上の奏効はレナリドミド不応症例20人中8例(40%)、サリドマイド不応症例16例中6例(37.5%)、ボルテゾミブ不応症例10例中6例(60%)であった。高リスク(形質細胞ラベリングインデックス(PCLI)≥3%、FISHでdel-17p, t(4;14), t(14;16)またはG-band法でdel-13)の19症例中14例(74%)にPR以上の奏効が得られた。無病生存率の中央値は11.6か月で、高リスク群と標準リスク群で有意差は認められなかった。安全性評価では血液毒性としてグレード3/4が23例(38%)にみられた。内訳は貧血(5%)、血小板減少(3%)、好中球減少(32%)であった。好中球減少は最初の3サイクル以内に集中して観察された。非血液毒性に関してはグレード3/4の倦怠感(17%)、肺炎(8%)を認めた。これらの有害事象は管理可能なものであった。

これらの臨床試験の結果から、ポマリドマイドは前治療回数が少ないほど奏効率が高く、ボルテゾミブやレナリドミドなどに不応性の多発性骨髄腫に対しても有効であることが示唆された。最適な治療戦略や再発・難治骨髄腫症例に対するポマリドマイドの役割の確立には、更なる臨床研究が必要である。

5. 超高齢者に対する治療

以前より多発性骨髄腫は高齢者に多い疾患であったが、高齢化社会となりさらに患者の高齢化が進んでいる。メイヨークリニックのデータでは2000年から2005年の多発性骨髄腫患者106例の年齢中央値は74歳で、80歳以上の患者が31.1%であった³³⁾。1950~1959年のデータでは年齢中央値70歳、80歳以上の患者は15.7%であった。2000年

表6 80歳以上のMM患者の特徴

	≥80歳 155例	<80歳	P
Hb<10g/dL	53%	41%	0.006
Cr≥2mg/dL	31%	19%	0.003
eGFR<60	63%	44%	<0.001
Alb≤3.5g/dL	57%	41%	0.001
ISS-III	59%	37%	<0.001
新規薬剤治療	49%	70%	<0.001
2か月以内の死亡	14%	3%	<0.001
≥ PR	58%	78%	<0.001
OS	22M	46M(66-79) 81M(≤65)	<0.001

(文献 34 より引用・改変)

以降の80歳以上の患者の割合は1950年代に比較し約2倍増加したことになる。80歳以上の患者は臨床研究に登録されることも少なく治療成績の報告も少ない。Dimopoulosらは2003～2010年の連続する682例のMM患者を解析した結果、155例(23%)が80歳以上であった³⁴⁾。80歳未満の患者と比較するとperformance status (PS)の悪い症例(p<0.001)、貧血(p=0.006)、ISSのステージIII(p<0.001)、eGFR<60 ml/min/1.73 m²(p<0.001)が多かった(表6)。80歳以上の全症例では生存期間中央値22か月で、治療開始後2か月以内の死亡が14%であった。多くの症例は新規薬剤を含む治療法が選択され、サリドマイドベース群(MPT, CTD)が53例(47%)、ボルテゾミブベース群(MPB)が9例(6%)、レナリドミドベース群(MPL, Ld)が14例(9%)であった。PR以上の治療効果はサリドマイドベース群が69%、ボルテゾミブベース群が68%、レナリドミドベース群が64%、標準化学療法群が47%であった。

表7 80歳以上の患者に対する治療法と治療効果

N=155	化学療法 (MP等)	MPT, CTD	MPB	MPL, Ld
患者数	79例(51%)	53例(34%)	9例(6%)	14例(9%)
≥PR	47%	69%	68%	64%
OS	17M	28M	27M	19M

MP, melphalan + prednisone + thalidomide; MPT, melphalan + prednisone + thalidomide; CTD, cyclophosphamide + thalidomide + dexamethasone; MPB, melphalan + prednisone + bortezomib; MPL, melphalan + prednisone + lenalidomide; Ld, lenalidomide + dexamethasone (文献 34 より引用・改変)

生存期間中央値はそれぞれ28, 27, 19, 17か月であった(表7)。生存期間延長に寄与するのはPSが1以下、初期治療に新規薬剤を用いることであった。初期治療でPR以上の効果が得られた症例の生存期間は29か月、PR未満の症例の生存期間は16か月であった(p<0.001)。二次治療を受けた患者は33%であり、初期治療が重要性であると考えられる。今後80歳以上の患者を対象とした前向き臨床試験が必要と考えられる。さらに高齢者では身体的なリスク因子の有無により、症例毎にリスクを評価して減量を考慮する必要がある³⁵⁾(表8)。

6. 骨病変に対する治療

骨髄腫患者は診断時に骨痛、骨折を伴っていることが多い。骨痛は初診時58%³⁶⁾、X線で判断できる溶骨性病変は77%と報告されている³⁷⁾。骨髄腫細胞が骨髄微少環境との相互作用の中でreceptor activator of NF-κB ligand (RANKL)やMIP-1αなどの破骨細胞活性化因子の産生が

表8 高齢者・合併症を持つ患者に対する薬剤減量法

薬剤	用量レベル0 リスク因子なし	用量レベル1 リスク因子あり	用量レベル2 リスク因子1つ以上で グレード3/4の非血液学的有 害事象を有する患者
デキサメタゾン	40 mg/日 d 1,8,15,22/4週	20 mg/1,8,15,22日 /4週	10 mg/1,8,15,22日/4週
メルファラン	0.25 mg/kg or 9mg/m ² 1-4日/4-6週	0.18 mg/kg or 7.5mg /m ² /1-4日/4-6週	0.13 mg/kg or 5mg/m ² /1-4日/4-6週
サリドマイド	100 mg/日	50 mg/日	50 mg/隔日
レナリドミド	25 mg/1-21日/4週	15 mg/1-21日/4週	10 mg/1-21日/4週
ボルテゾミブ	1.3 mg/m ² /1週間に2回 1,4,8,11日/3週	1.3 mg/m ² /1週間に1回 /1,8,15,22日/5週	1.0 mg/m ² /1週間に1回 /1,8,15,22日/5週
プレドニゾン	60 mg/m ² /1-4日 or 50 mg/隔日	30 mg/m ² /1-4日 or 25 mg/隔日	15 mg/m ² /1-4日 or 12.5 mg/隔日
シクロフォスファミド	100 mg/1-21日/4週 or 300 mg/m ² /1,8,15日/4週	50 mg/1-21日/4週 or 150mg/m ² /1,8,15日/4週	50 mg/隔日/1-21日/4週 or 75 mg/m ² /1,8,15日/4週

リスク因子：75歳以上、軽～重度の虚弱性(家事や身の回りの世話の介助を必要)、併存疾患(心機能障害、肺機能障害、肝機能障害、腎機能障害)(文献 35 より引用・改変)

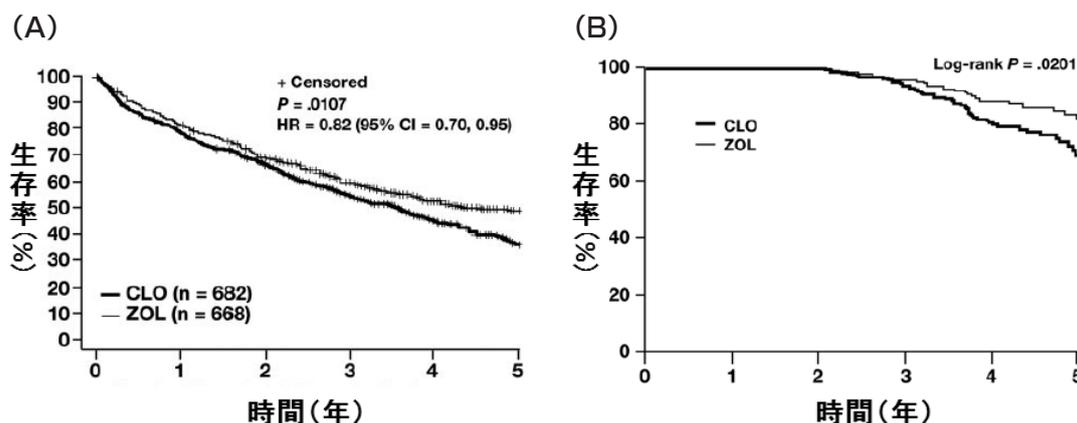


図3 (A) 治療開始時に骨病変と認めた患者におけるZOL群とCLO群のOS。(B) 2年以上BPを投与された患者におけるZOL群とCLO群のOS。(文献40より引用・改変)

亢進し、骨髄微少環境内で増加する Dickkopf1 (Dkk1) などが骨芽細胞を抑制することで多発性骨髄腫の骨病変が進行する。ビスフォスフォネート製剤 (BP) は骨基質に高濃度に蓄積し、破骨細胞機能を抑制しアポトーシスを誘導することで骨吸収を抑制する。ゾレドロン酸 (zoledronic acid: ZOL) は最も強力な BP 製剤であり、最近英国の Medical Research Council (MRC) 主導の新規 MM 患者に対する ZOL とクロドロネート (clodronate: CLO) の効果を比較する大規模なランダム化比較試験 (MRC Myeloma IX) の結果が報告された。骨関連イベント (skeletal-related events: SREs) の発症率 (追跡期間中央値 3.7 年時点) は静注薬である ZOL が 27%、経口薬である CLO が 35% と ZOL 群が有意 ($p = 0.0004$) に低値であった³⁸⁾。さらに追跡期間中央値 3.7 年時点で ZOL 群は CLO 群に比較し死亡リスクが 16% 低下し ($p = 0.0118$)、OS 中央値は 50.0 か月対 44.5 か月と 5.5 か月の延長を認めた ($p = 0.04$)³⁹⁾。両群において CR, VGPR, PR 達成率に関しては有意差を認めなかった。Morgan らは MRC Myeloma IX 試験のサブ解析を行い⁴⁰⁾、治療開始時に骨病変を認めた群では ZOL 群は CLO 群に比較し OS の延長を認めたが ($p = 0.017$) (図 3A)、骨病変を診断時に認めない患者では OS の有意差は認めなかった。2 年以上 ZOL または CLO を投与された患者では、ZOL 群が有意に OS の改善を認めた ($HR = 0.60$, $p = 0.02$) (図 3B)。最初の増悪後の OS を比較したところ、ZOL 群 34 か月対 CLO 群 27 か月であり、ZOL 群で有意に OS の改善を認めた ($HR = 0.58$, $p = 0.03$)。これらの結果から 2013 年の NCCN のガイドライン⁴¹⁾ では初回化学療法を受ける患者すべてに ZOL または Pamidronate の使用が推奨されている。一方、BP 製剤の注意すべき合併症として顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) がある。ONJ の合併症を避けるために EMN ガイドラインでは BP 製剤投与前に歯科を受診し、必要な歯科的処置や口腔内衛生などの対策を行うことが推奨されている⁴²⁾。BP 製剤の投与開始後の歯科的処置はできるだけ避け、年 1 回の歯科検診を行うことを推奨している。また新薬として RANKL に対す

るヒト型モノクロー抗体製剤であるデノスマブが 2012 年 4 月に本邦で承認された。全登録患者のうち約 1 割の MM 症例を含む転移性骨腫瘍に対して SREs の発症率を一次評価項目とした臨床試験で ZOL に対して非劣性が証明された。しかし副次的評価項目である全生存率に関してサブ解析を行ったところ、MM 患者群では ZOL 群に比較し劣っていた ($HR = 2.26$)。現時点での MM の骨病変の標準治療薬は BP 製剤と考えられるが、デノスマブの有効性に関する正確な判断は今後の臨床試験の結果を待つ必要がある。

ボルテゾミブは骨病変治療薬ではないが骨病変の改善が得られたとする報告があり、おもな機序として抗腫瘍効果による骨髄腫細胞由来の骨芽細胞抑制因子の産生低下とともに、直接的に骨芽細胞の活性化や分化誘導をもたらすことが示されている。Mukherjee らは、ボルテゾミブは間葉系細胞の増殖を促進させると同時に、Runx2/Cbfa1 の発現誘導とその分解抑制を介して間葉系細胞からの骨芽細胞分化を誘導すると報告している⁴³⁾。カーフィルゾミブはボルテゾミブと同様に骨芽細胞を刺激するという報告があり⁴⁴⁾、さらに治療後にアルカリフォスファターゼが上昇する群の予後が良いとの報告もある⁴⁵⁾。

7. 骨髄腫の腎病変に対する治療

腎機能障害は骨髄腫患者の合併症として重要であり、生命予後を悪化させる合併症である。初診時の患者で腎障害を認めるものは約 20%、多発性骨髄腫の治療経過中まで含めると、約 50% の患者が経過中に腎機能障害を合併する⁴⁶⁾。軽鎖産生の異常のある患者ではのちに腎不全になりやすい。骨髄腫の腎病変の発症機序は多様で、Bence Jones 蛋白が尿細管円柱を形成することにより遠位尿細管を閉塞する骨髄腫腎 (cast nephropathy) や、腎アミロイドーシス、軽鎖沈着症 (light chain deposition disease: LCDD)、高カルシウム血症による腎障害などがある。腎不全を主訴として受診した患者が多発性骨髄腫と診断さ

表9 腎生検によるMM患者における腎障害の病理診断結果

病理診断	頻度(118症例) ⁴⁵⁾	頻度(190症例) ⁴⁶⁾
骨髄腫腎	40.7%	33%
ALアミロイドーシス	29.7%	22%
単クローン性免疫グロブリン沈着症	18.6%	21%
その他	11%	24%

骨髄腫に伴う腎障害は様々な原因が存在する。骨髄腫腎が最も多く、2番目がALアミロイドーシスである。M蛋白が原因ではない腎障害が約20%存在する。(文献47, 48より引用・改変)

れることもある。腎生検で病理診断した報告では、骨髄腫腎(33~40.7%)、ALアミロイドーシス(22~29.7%)、LCDD(18.6~21%)であった(表9)^{47,48)}。腎機能の評価は血清クレアチニン値ではなく、推算糸球体濾過率(estimated GFR: eGFR)が推奨されている。血清クレアチニン値のみを使用しeGFRを求める方程式はModification of Diet in Renal Disease(MDRD)やCockcroft-Gault計算式などがあるが、International Myeloma Working Group(IMWG)ではMDRDを推奨している⁴⁹⁾。さらにIMWGは腎障害をeGFRの程度により5つに分類し(表10A)、腎治療効果判定を3つに分類した(表10B)⁴⁹⁾。

腎不全を合併した多発性骨髄腫患者に対する治療法であるが、ボルテゾミブ、サリドマイドは投与量の調節は必要ないが、レナリドミドは腎代謝のため腎機能に応じて減量が必要である。ボルテゾミブは透析を行っている患者に対しても投与可能であり、透析後に投与する。新規骨髄腫患者に対するVISTA試験においてMPB療法群では奏効率やTTPに関しては腎障害の有無(GFR ≤ 50 vs > 50 ml/min)で有意差は認めなかった⁵⁰⁾。CRの達成率はGFR ≤ 50対> 50 ml/minで31%対30%であった。Hutchisonらは、FLCの減少率と腎機能改善率は比例すると報告しており、治療により早期にFLCを減少させることが重要である(図4)⁵¹⁾。治療開始後12日目、21日目のFLC減少率が60%であれば腎機能改善率は約80%であった。新規薬剤の腎障害改善効果であるが、従来の化学療法に比較し、ボルテゾミブやIMiDsによる治療は腎機能の改善において優れている。連続する腎障害を伴う骨髄腫患者96例のうち、17例がボルテゾミブを含む治療、47例がIMiDsを含む治療、32例が化学療法で治療された。CCr < 50 ml/minの患者における腎機能改善率は、ボルテゾミブ群94%、IMiDs群79%、化学療法群55%と報告された⁵²⁾。これらの結果から、化学療法よりは新規薬剤を使用することにより腎機能の改善が期待できる。それではどの新規薬剤を使用することがベストなのか。Dimopoulosらは連続する新規骨髄腫患者で腎障害を持つ患者133例を新規薬剤で治療した⁵³⁾。IMWの治療効果判定基準(表10B)でPRrenal以上となった症例がボルテゾミブ治療群で77%、サリドマイド治療群で55%、レブラミド治療群で43%

表10A 慢性腎不全の分類

腎不全のステージ	種類	GFR*(ml/min/1.73m ²)
1	腎障害はないかGFRが上昇	≥ 90
2	軽度のGFR低下を示す腎障害	60~89
3	中等度のGFR低下	30~59
4	高度のGFR低下	15~29
5	腎不全	<15または透析治療

クレアチンクリアランス(CrCL)による新しい慢性腎不全のステージ分類である。CrCLの評価にはModification of Diet in Renal Disease(MDRD)計算式が推奨される。*GFR: glomerular filtration rate(文献49より引用・改変)

表10B 腎機能障害に対する治療効果判定基準

効果	治療前 eGFR*(ml/min/1.73)	治療後のベスト CrCL(ml/min)
完全寛解一腎(CRrenal)	< 50	≥ 60
部分寛解一腎(PRrenal)	< 15	30~59
微少寛解一腎(MRrenal)	< 15 15~29	15~29 30~59

クレアチンクリアランス(CrCL)による新しい慢性腎障害の治療効果判定基準であり、治療前と治療後の腎機能により判定される。eGFRはModification of Diet in Renal Disease(MDRD)計算式が推奨される。*eGFR: estimated glomerular filtration rate(文献49より引用・改変)

(p = 0.011)であった(図5)。多変量解析でボルテゾミブ投与、高用量デキサメタゾン投与、eGFR ≥ 30 ml/min、≤ 65歳の症例で早期に腎機能の改善が得られていた。腎機能が改善した患者(PRrenal以上)において改善までに要した期間の中央値は、ボルテゾミブ群で1.34か月、サリドマイド群で2.7か月、レナリドミド群で> 6か月であった。これらの結果からサリドマイドやレナリドミドも腎機能改善に有効な薬剤であるが、ボルテゾミブが腎機能障害を持つ骨髄腫患者への第一選択薬と位置付けられると報告している。急性腎不全を合併する患者に対しては、早期の治療により腎機能を改善させることが重要であり、これまでの臨床データからIMWGのコンセンサスレポートとして、ボルテゾミブ1.3 mg/m²をdays 1, 4, 8, 11に投与し、デキサメタゾン20 mg/bodyをdays 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12に投与し、3週おきに繰り返す治療法を第一選択として推奨している⁴⁹⁾。腎機能の維持には水分摂取が重要であり、欧米では1日3リットルの飲水が推奨されている⁴⁶⁾。腎毒性のある薬剤(アミノグリコジド系、NSAIDsなど)や造影剤は使用を控えるべきである。

8. 移植非適応患者に対する維持療法

新規薬剤時代においても導入療法終了後の再発は避けられず、奏功を維持する治療はPFSを延長し、ひいてはOSを延長する可能性がありきわめて重要である。これまでの維持療法に関する報告は移植後の維持療法に関するものが

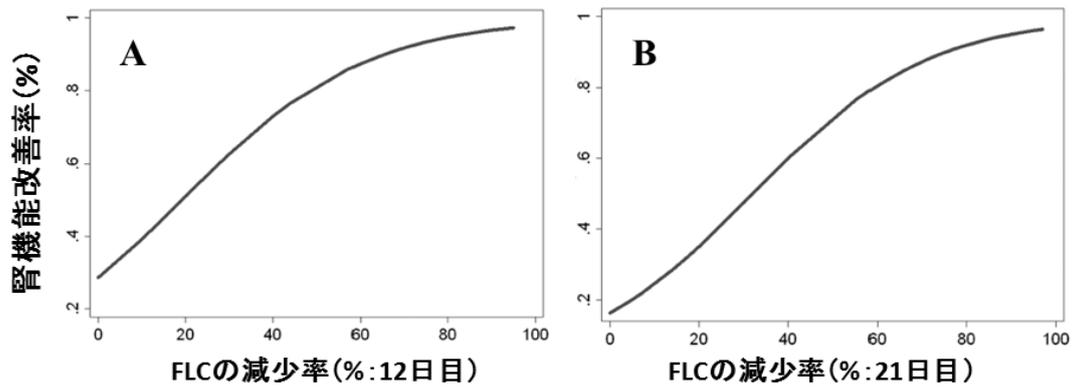


図4 フリーライトチェーン (FLC) の減少率と腎機能改善率は比例する。FLC の減少率と腎機能改善率は比例関係にある。12 日目, 21 日目の FLC 減少率が 60% であれば腎機能改善率は約 80% であった。(対象となった患者の治療前の eGFR 中央値は 9.0 ml/min であった) (文献 51 より)

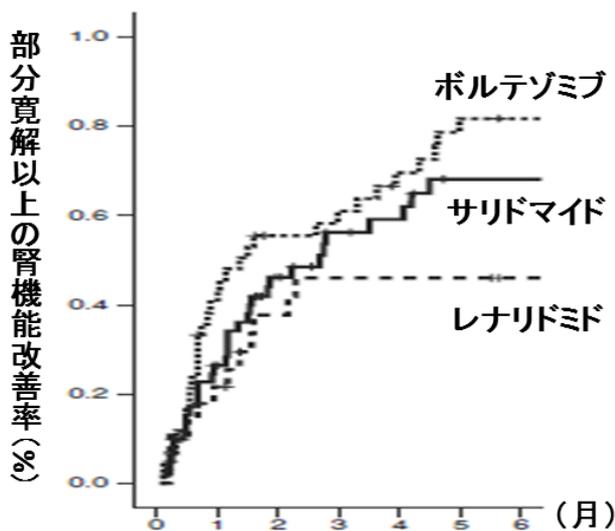


図5 ボルテゾミブ, サリドマイド, レナリドミド治療による腎機能の改善率。腎機能が部分寛解以上に改善するまでの期間の中央値は, ボルテゾミブで 1.34 か月, サリドマイドで 2.7 か月, レナリドミドで 6.0 か月であった。(文献 53 より引用・改変)

多かった。ここでは最近の移植非適応患者に対する維持療法の報告をまとめ、今後の参考としたい。まずサリドマイドの移植非適応患者に対する維持療法の報告は MPT 療法後にサリドマイド維持療法 (MPT-T) を行う群と MP 療法のみで維持療法を行わない群との比較試験が 4 つ報告されている^{11,12,15,16)} (表 11)。4 つの試験のうち PFS では 2 つ, OS では 1 つのみ MPT-T 群で優れていた。また MPT 療法対 MP 療法の比較試験でサリドマイドの維持療法を行わなかった 2 つの試験では 2 つの試験とも OS 延長効果を認めた。これらの結果から、MPT 療法後のサリドマイド維持療法の有効性は明確ではない。MRC Myeloma IX の臨床試験では MP 療法と CTDa による寛解導入療法後に、サリドマイド維持療法 (50 ~ 100 mg/日) を病勢進行まで投与する群と非投与群にランダム化して効果を検討した⁵⁴⁾。

サリドマイド維持療法群と非投与群の比較で、PFS は 11 か月と 9 か月であり ($p = 0.014$)、サリドマイド維持療法群で有意な延長を認めたが、OS の中央値は 38 か月と 39 か月で有意差を認めなかった ($p = 0.995$)。

ボルテゾミブに関しては MPBT + BT 療法対 MPB 療法のセット療法での比較はあるが同じ導入療法でボルテゾミブの維持療法を行った群と行わなかった群の比較試験は存在しない。観察期間中央値 54 か月のデータが 2012 年の ASH で発表され⁵⁾、5 年の OS は MPBT-BT 群で 61%、MPB 群で 51% ($p = 0.01$)、PFS は MPBT-BT 群で 35.3 か月、MPB 群で 24.8 か月 ($p < 0.0001$) と MPBT-BT 群で有意に良好であった (表 11)。スペインの GEM2005MAS65 試験では MPB 療法または BTP 療法を完遂できた 178 症例に関しては、ボルテゾミブ+サリドマイド (BT) 療法またはボルテゾミブ+プレドニゾロン (BP) 療法が維持療法としてランダムに割り付けられた。維持療法は 3 年間で、ボルテゾミブは 3 か月ごとに 1.3 mg/m^2 を 1, 4, 8, 11 日に投与し、サリドマイドを 50 mg/日で連日投与する BT 群とプレドニゾロンを 50 mg/隔日で投与する BP 群と比較した⁵⁵⁾。維持療法後の CR 率は BT 群で 42%、BP 群で 39% であり有意差は認めなかった。PFS の中央値は BT 群で 39 か月、BP 群は 32 か月で有意差はつかなかった ($p = 0.1$)。5 年生存率はそれぞれ 69% 対 50% で BT 群が良好であったが有意差はつかなかった ($p = 0.1$)。有害事象に関しても両群で有意差は認めなかったが、グレード 3 以上の末梢神経障害の発症は 9% 対 3% で、BT 群に多い傾向を認めた。この試験では、維持療法前の CR 率は 23% であったが維持療法施行後に CR が 42% に増加しており、地固め的な治療といえる。

レナリドミドに関しては MM-015 試験において MPL-L 療法と MPL 療法とが比較されている²¹⁾。MPL-L 療法は MPL 療法に比較し PFS は延長したが OS は有意差を認めなかった。MM-015 試験では、浸潤性二次発癌の頻度は、MPL-L 群で 7%、MPL 群で 7%、MP 群で 3% であった。しかし 3 年間の病勢進行、死亡は MPL-L 群で 58%、MPL

表 11 移植非適応患者に対する維持療法

試験名 報告者	年齢 (患者数)	維持療法 (導入療法)	PFS/EFS	OS	奏効	文献
NMSG Waage 52	中央値74.5歳 (n=357)	A) THAL 200 B) なし (MPT-200-400 vs MP)	PFS中央値 15 vs 14 mo 有意差なし	OS中央値 29 vs 32 mo P=0.16	≧VGPR 23% vs 7% P<0.001	15
HOVON49 Wijermans 53	中央値72歳 (n=333)	A) THAL 50 B) なし (MPT-200 vs MP)	EFS中央値 13 vs 9 mo P<0.001	OS中央値 40 mo 31 mo P=0.05	≧VGPR 27% vs 10% P<0.001	12
GIMEMA Palumbo 54	中央値72歳 (n=331)	A) THAL 100 B) なし (MPT-100 vs MP)	PFS中央値 21.8 vs 14.5 mo P<0.001	OS中央値 45.0 vs 47.6 mpo P=0.79	≧VGPR 44.9 vs 14.7% P<0.001	11
TMSG Beksac 80	>55歳 (n=122)	A) THAL 100 B) なし (MPT-100 vs MP)	PFS中央値 21 vs 14 mo P=0.342	OS中央値 26 vs 28 mpo P=0.655	≧PR 57.9 vs 37.5% P=0.030	16
MRC Myeloma IX Morgan 77	中央値73歳 (n=326)	A) THAL 50 – 200 B) なし (CTDa/MP ± THAL50-100)	PFS中央値 11 vs 9 mo P=0.014	OS中央値 38 vs 39 mpo P=0.995	n.a.	54
GIMEMA Plumbo	(n=511)	A) BT (MPBT) B) なし (MPB)	PFS中央値 35.3 vs 24.8 mo P<0.0001	5年OS 61 vs 51% P=0.01	CR 38 vs 24% P<0.001	5
GEM2005MAS65 Mateos	(n=178)	A) BT B) BP (MPB/BTP)	PFS中央値 39 vs 32 mo P=0.1	5年OS 69 vs 50% P=0.1	CR 46 vs 39% 有意差なし	55
MM-015 Palumbo	(n=182)	A) Len B) なし (MPL)	PFS 31 vs 14 mo <0.001	3年OS 70 vs 62% 有意差なし	≧PR 77 vs 68% 有意差なし	21

(文献 5, 11, 12, 15, 16, 21, 52, 53 より引用・改変)

群で91%, MP群で94%であることが報告されている。このMM-015試験の結果と、移植後のレナリドミドの維持療法の2つのランダム化試験(CALGB 100104試験⁵⁶⁾, IFM 2005-02試験⁵⁷⁾)の結果から、米国(NCCN)の治療ガイドライン Ver2.2013では⁴¹⁾, レナリドミドによる維持療法をカテゴリー1に位置づけている。しかし維持療法を行うベネフィットとともに二次発癌の可能性を患者に説明することを推奨している。

我々は日本骨髄腫ネットワークの臨床試験として「未治療初発移植非適応骨髄腫患者におけるMPB導入療法、レナリドミド強化及び維持療法の有効性・安全性を検証する第II相臨床研究(Consolidation AND long-term management by Lenalidomide study: CANDLE study)」(UMIN試験ID: UMIN000009042)を2012年10月より開始している。MPB療法を5コース施行後にLd療法を6コース追加しレナリドミドの維持療法を行うプロトコルで、MPBまたはLd療法中にCRとなった患者はレナリドミドの維持療法に移行することになっている。今後日本からも維持療法のエビデンスを発信できるような臨床試験が行われることが必要である。

おわりに

MP療法が標準療法であった約30年を経て、移植適応患者、移植非適応患者両者に対して多くの新規薬剤が使用可能となった。移植非適応患者に対する標準療法はMP療法ではなく、新規薬剤を含む治療法が推奨される。現在

本邦では新規多発性骨髄腫患者に対して使用可能な新規薬剤はボルテゾミブのみであり、MPB療法などボルテゾミブを使用した治療が中心となると考えられる。将来はレナリドミド、サリドマイドも新規患者に使用可能になることにより、治療法の選択肢が増えることが望まれる。さらに米国ではカーフィルゾミブ、ポマリドマイドも再発・難治症例に対し使用可能になっており、本邦でも将来早期に使用可能になることで移植非適応患者の予後がさらに改善することを期待したい。

著者のCOI (conflict of interest) 開示: 石田禎夫; 講演料(ヤンセンファーマ株式会社)

文 献

- 1) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008; 359: 906-17.
- 2) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. J Clin Oncol. 2013; 31: 448-55.
- 3) Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple

- myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 934-41.
- 4) Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5101-9.
 - 5) Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Overall Survival Benefit for Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance with Bortezomib-Thalidomide (VMPT-VT) Versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2012; 120: Abstract 200.
 - 6) Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood.* 2010; 116: 4745-53.
 - 7) Gay F, Larocca A, Wijermans P. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood.* 2011; 117: 3025-31.
 - 8) Gay F, Larocca A, Mateos M, et al. Complete response is a stronger predictor of survival than cytogenetic profile and international staging system stage in elderly myeloma patients treated with bortezomib: analysis of 771 patients [abstract]. *Haematologica.* 2012; 97 Suppl 1: 242. Abstract 591.
 - 9) Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2171-7.
 - 10) Ludwig H, Hajek R, Tóthová E. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009; 113: 3435-42.
 - 11) Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood.* 2008; 112: 3107-14.
 - 12) Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3160-6.
 - 13) Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007; 370: 1209-18.
 - 14) Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3664-70.
 - 15) Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010; 116: 1405-12.
 - 16) Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2011; 86: 16-22.
 - 17) Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood.* 2011; 118: 1239-47.
 - 18) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood.* 2011; 118: 1231-8.
 - 19) Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood.* 2010; 116: 5838-41.
 - 20) Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 29-37.
 - 21) Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1759-69.
 - 22) Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010; 116: 679-86.
 - 23) Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012; 119: 4375-82.
 - 24) Parlati F, Lee SJ, Aujay M, et al. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. *Blood.* 2009; 114: 3439-47.
 - 25) Wang M, Bensinger W, Martin T, et al. Interim results from PX-171-006, a Phase (Ph) II multicenter dose-expansion study of carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and low-dose dexamethasone (loDex) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM). *J Clin Oncol.* 2011; (Suppl 29): Abstr 8025.
 - 26) Moreau P, Palumbo A, Stewart A, et al. A randomized, multicenter, Phase (Ph) III study comparing carfilzomib (CFZ), lenalidomide (LEN), and dexamethasone (Dex) to LEN and Dex in patients (Pts) with relapsed multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol.* 2011; (Suppl 29): abstr TPS225.
 - 27) Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood.* 2012; 120: 1801-9.
 - 28) Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase I study of pomalidomide MTD, safety and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood.* 2012 Dec 14. [Epub ahead of print].
 - 29) Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood.* 2011; 118: 2970-5.
 - 30) Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus

- low dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide refractory multiple myeloma: IFM 2009-02. *Blood*. 2013 Jan 14. [Epub ahead of print].
- 31) Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia*. 2010; 24: 1934-9.
 - 32) Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5008-14.
 - 33) Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, et al. Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85: 225-30.
 - 34) Dimopoulos MA, Kastiris E, Delimpasi S, et al. Multiple myeloma in octogenarians: clinical features and outcome in the novel agent era. *Eur J Haematol*. 2012; 89: 10-5.
 - 35) Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011; 118: 4519-29.
 - 36) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 21-33.
 - 37) 日本骨髄腫研究会, 編: 多発性骨髄腫の診療指針. 第2版. 文光堂: 2008: 71-85.
 - 38) Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 743-52.
 - 39) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 1989-99.
 - 40) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood*. 2012; 119: 5374-83.
 - 41) (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)
 - 42) Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol*. 2009; 20: 1303-17.
 - 43) Mukherjee S, Raje N, Schoonmaker JA, et al. Pharmacologic targeting of a stem/progenitor population in vivo is associated with enhanced bone regeneration in mice. *J Clin Invest*. 2008; 118: 491-504.
 - 44) Hurchla MA, Garcia-Gomez A, Hornick MC, et al. The epoxyketone-based proteasome inhibitors carfilzomib and orally bioavailable oprozomib have anti-resorptive and bone-anabolic activity in addition to anti-myeloma effects. *Leukemia*. 2013; 27: 430-40.
 - 45) Zangari M, Aujay M, Zhan F, et al. Alkaline phosphatase variation during carfilzomib treatment is associated with best response in multiple myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2011; 86: 484-7.
 - 46) Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011; 154: 32-75.
 - 47) Montseny JJ, Kleinknecht D, Meyrier A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 1438-45.
 - 48) Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59: 786-94.
 - 49) Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4976-84.
 - 50) Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6086-93.
 - 51) Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 1129-36.
 - 52) Roussou M, Kastiris E, Christoulas D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res*. 2010; 34: 1395-7.
 - 53) Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotzamanidou M, et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2013; 27: 423-9.
 - 54) Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012; 119: 7-15.
 - 55) Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood*. 2012; 120: 2581-8.
 - 56) McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1770-81.
 - 57) Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1782-91.

Treatment of the transplant-ineligible multiple myeloma

Tadao ISHIDA¹

¹*Department of Gastroenterology, Rheumatology and Clinical Immunology*

Abstract

More than thirty years, the combination melphalan-prednisone (MP) has been considered the standard treatment for the transplant-ineligible multiple myeloma patients. In the last decade, the emergence of novel agents, such as thalidomide, lenalidomide and bortezomib, has increased the treatment options. In VISTA trial, MP pulse bortezomib (MPB) was correlated with an increase in both TTP and OS compared with MP. From the six randomized controlled trials compared MP and MP pulse thalidomide (MPT), the meta-analysis has demonstrated that MPT result in improved PFS and OS. MPB and MPT currently appear to be the new standards of care, but other combination of lenalidomide and dexamethasone could provide good options. And recently, FDA has approved carfilzomib and pomalidomide. These new drugs are also very effective for the multiple myeloma patients. Farther more, a lot of phase II and phase III trials have demonstrated the efficacy of novel agents combinations, and based on these results new standard frontline regimens are being challenged.

Key words: multiple myeloma, transplant-ineligible, thalidomide, bortezomib, lenalidomide