

新規治療薬を用いた 多発性骨髄腫の治療戦略

第39回日本造血細胞移植学会総会 ランチョンセミナー 11

2017年3月4日 島根県松江市(くにびきメッセ)



座長

宮本敏浩

九州大学病院
血液・腫瘍・心血管内科
准教授



演者

木口 亨

中国中央病院
血液内科 部長

第39回日本造血細胞移植学会総会が2017年3月2日(木)～4日(土)に、島根県松江市のくにびきメッセ、島根県民会館にて開催された。そのなかで、ランチョンセミナー 11として九州大学病院・宮本敏浩先生の座長のもと、中国中央病院の木口亨先生が「新規治療薬を用いた多発性骨髄腫の治療戦略」と題した講演を行った。

本講演では、多発性骨髄腫(MM)のこれまでの治療の変遷から、移植適応のある初発MM、移植非適応の初発MM、再発・難治性MMに対する治療戦略を、新規薬剤を中心とした世界の臨床試験の成績をもとに解説し、今後の治療方向性について論じた。本誌では、その興味深い講演の要旨を紹介する。

CONTENTS

治療の歴史	2
移植適応のある初発MMに対する治療	2
移植非適応の初発MMに対する治療	3
再発・難治性MMに対する治療	4
今後の治療方向性	6



新規治療薬を用いた多発性骨髄腫の治療戦略

木口 亨

中国中央病院 血液内科 部長

治療の歴史

多発性骨髄腫(MM)の治療は、1950年代を端緒とし、1960年代からMP療法[メルファラン(MEL) + プレドニゾロン(PSL)]が始まり、1980年代以降、多剤併用化学療法、大量MEL療法、大量デキサメタゾン(Dex)療法、自家造血幹細胞移植(ASCT) + 大量化学療法などが試みられ、21世紀に入って新規薬剤が登場してきた(図1)。

この流れに沿って、当初はプラトーの維持が中心であったMM治療が、その後はCRの獲得、さらには、より深いCRの獲得[微小残存病変(MRD) $10^{-4} \sim 10^{-6}$ レベル]が目標になってきた^{1,2)}。

そのなかで、予後がどう改善されてきたのか。Kumarらが行った生存期間(OS)に関するメタ解析では、1971年から2006年までを6年ごとに分け、OSを比較した³⁾。その結果、1971～2000年までは同様の生存曲線を示していたが、2001年以降、すなわち新規薬剤の登場後、生存曲線はそれ以前の時代より上向きになってきた。そして、2001～2005年と2006～2010年の5年間でOS中央値を比較した研究では⁴⁾、後者で有意にOS中央値が延長した($p = 0.002$, log-rank 検定)。また、初回治療として少なくとも1剤の新規薬剤が含まれた治療レジメンを受けた患者群は、従来の治療群に比べてOS中央値が有意に延長していた($p < 0.001$, log-rank 検定, 図2)⁴⁾。

わが国で承認されている新規薬剤としては、免疫調節薬(IMiDs)であるサリドマイド(Thal)、レナリドミド(Len)、ポマリドミド(Pom)、プロテアソーム阻害剤(PI)である

ボルテゾミブ(Bor)、カルフィルゾミブ(Car)、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるパノビノスタット(Pano)があり、そこに抗体製剤としてエロツズマブが加わった。

各薬剤は特徴がそれぞれに異なり、その特徴や投与スケジュールなどを考慮し、従来の治療薬を含めてどのように組み合わせ、より深い奏効を獲得し予後を改善するかが今日の最重要課題である。最近の方向性としては、2剤併用よりも新規薬剤を含む3剤併用が臨床的に有用ではないかと考えられている^{5,6)}。そして更に、深い奏効の獲得だけではなく、獲得した最良奏効を維持することが重要となってきた。

以下に、初発MMに対する治療(移植適応の有無別)、再発・難治性MMに対する治療において、新規薬剤がどのような有効性を発揮しうるかを検討した臨床試験のデータを紹介したい。

移植適応のある初発MMに対する治療

移植適応のある初発MMに対しては、日本血液学会が編集した『造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版』では、ASCT前の導入療法には新規薬剤を含む2剤併用ないし3剤併用による併用療法を推奨しており(図3)⁷⁾、日本骨髄腫学会が編集した『多発性骨髄腫の診療指針』第4版(2016年)⁸⁾でも同様に新規薬剤を含む2剤併用ないし3剤併用の導入療法を推奨している。一方、海外のNCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン2017年度版では、3剤併用による導入療法が中心となっている⁹⁾。

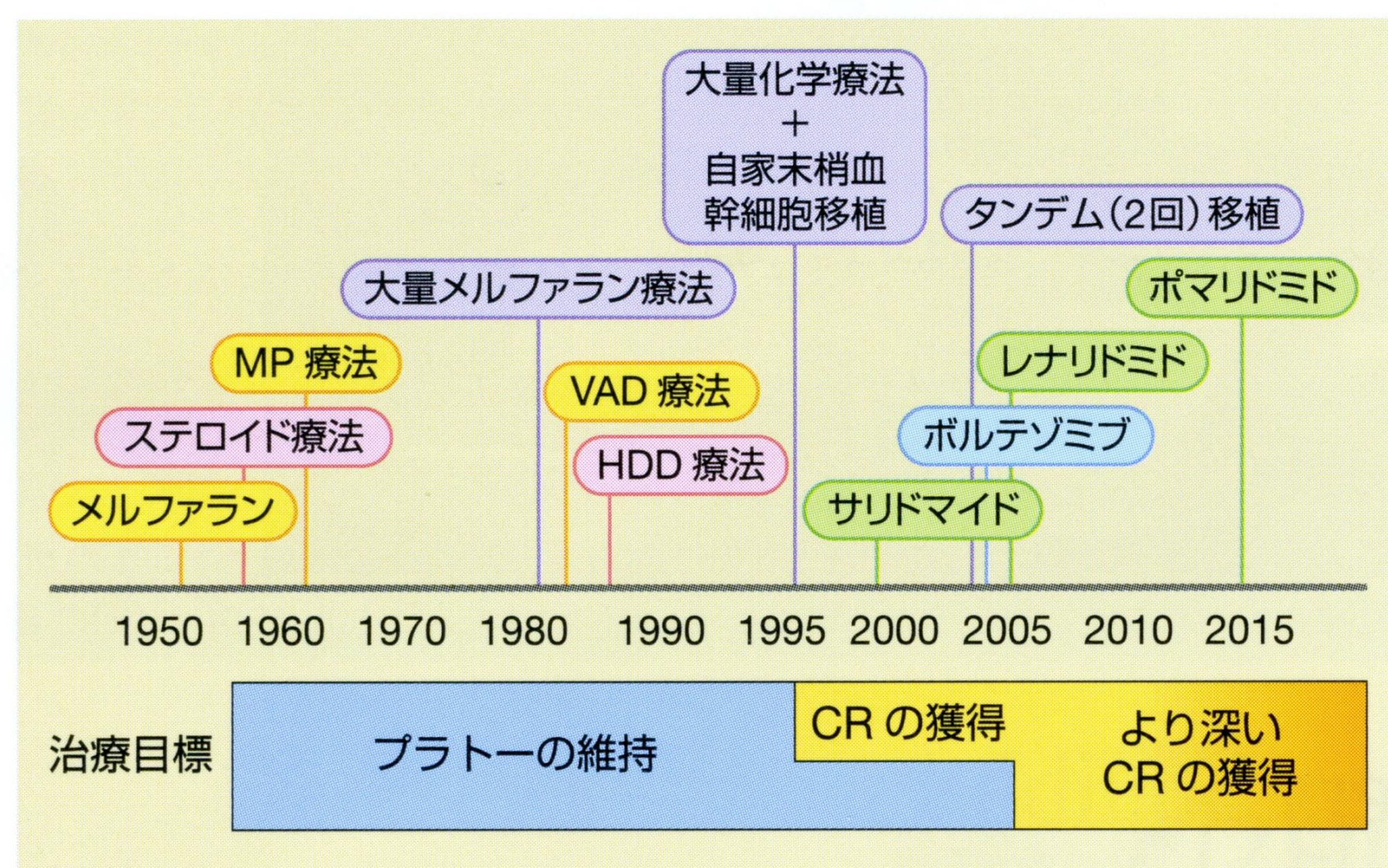


図1 多発性骨髄腫における治療の歴史

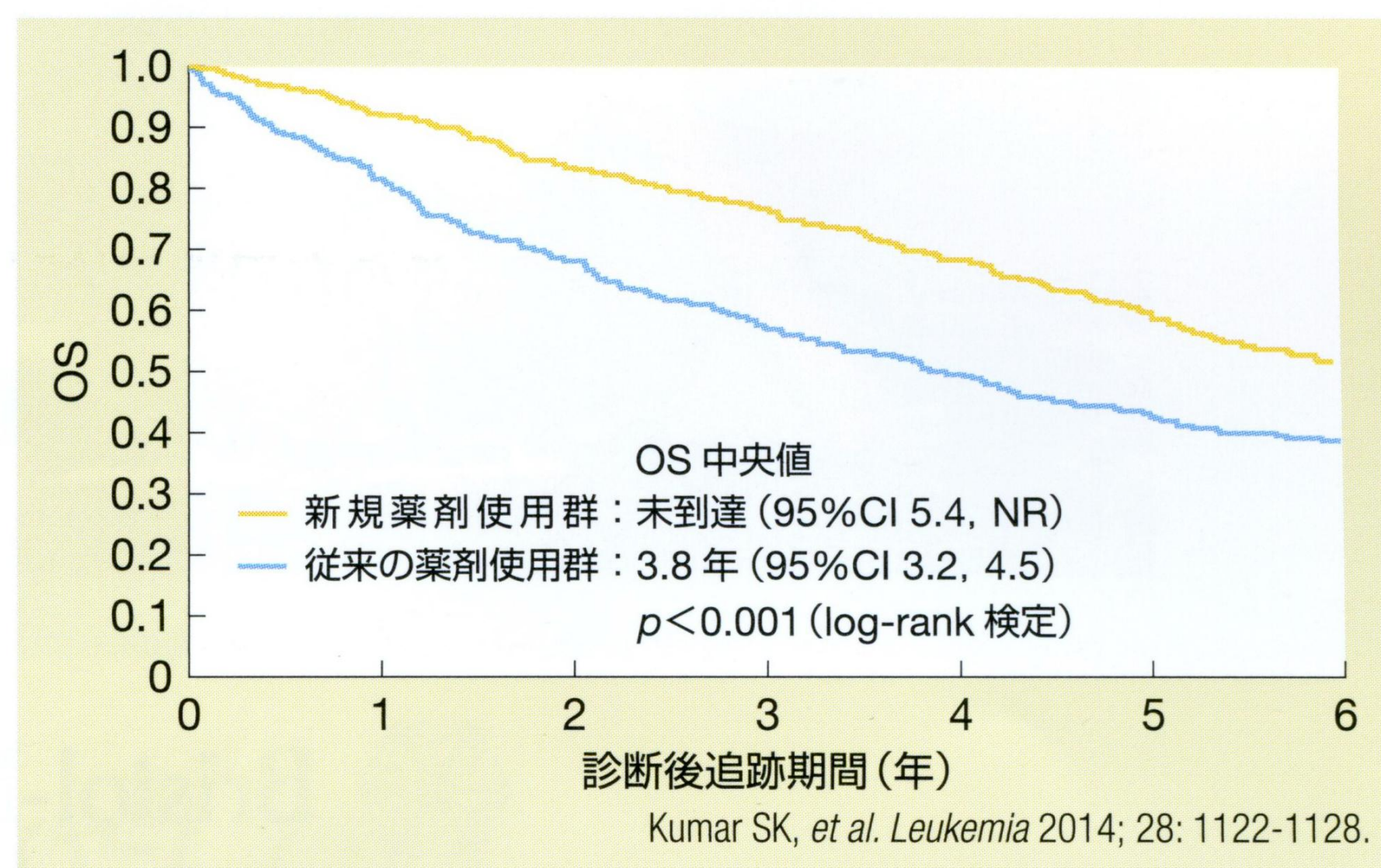


図2 新規薬剤導入以降のOS: 新規薬剤使用の有無によるOS

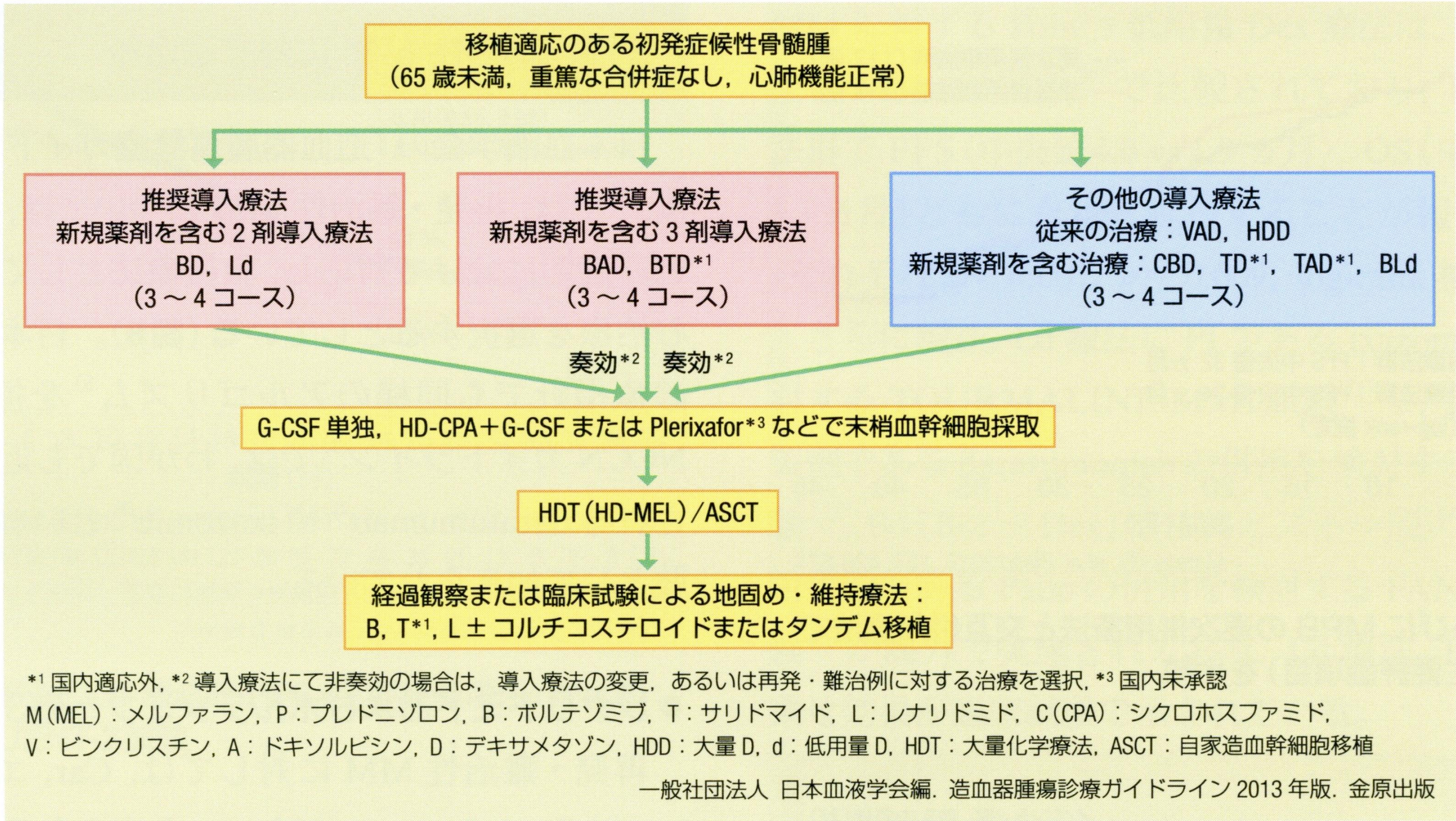


図3 造血器腫瘍診療ガイドライン(2013年版): 移植適応のある初発症候性骨髄腫

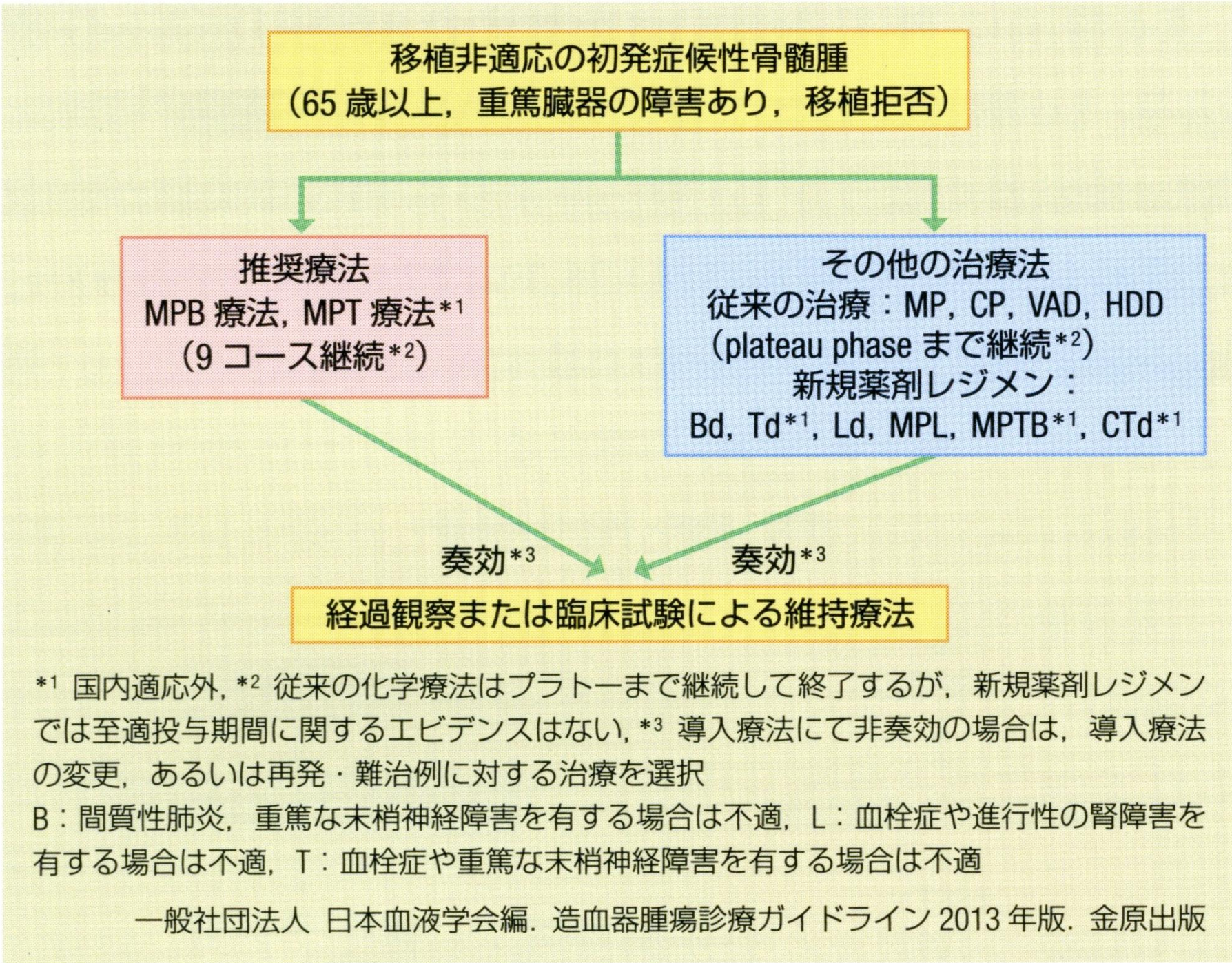


図4 造血器腫瘍診療ガイドライン(2013年版): 移植非適応の初発症候性骨髄腫

Moreau らは, 同じ3剤併用療法ではあるが, 新規薬剤を2剤含んだ併用療法と1剤含んだ併用療法を, 移植適応のある初発MM患者で比較した IFM2013-14試験¹⁰⁾を実施した。そのデータをみると, 新規薬剤を1剤含んだ併用療法よりも新規薬剤を2剤含んだ併用療法のほうが, 奏効割合(ORR)が高いことを報告している。そのほか, 海外では RVD (Bor + Len + Dex) 療法や KRD (Car + Len + Dex) 療法*による導入療法と ASCT を組み合わせた臨床試験が行われており, その有用性が検討されている。

移植非適応の初発 MM に対する治療

移植非適応の初発MM患者に対する治療については, 『造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版』⁷⁾では, MPB (MEL + PSL + Bor) 療法と MPT (MEL + PSL + Thal) 療法*の2つの3剤併用導入療法が推奨され, その他の治

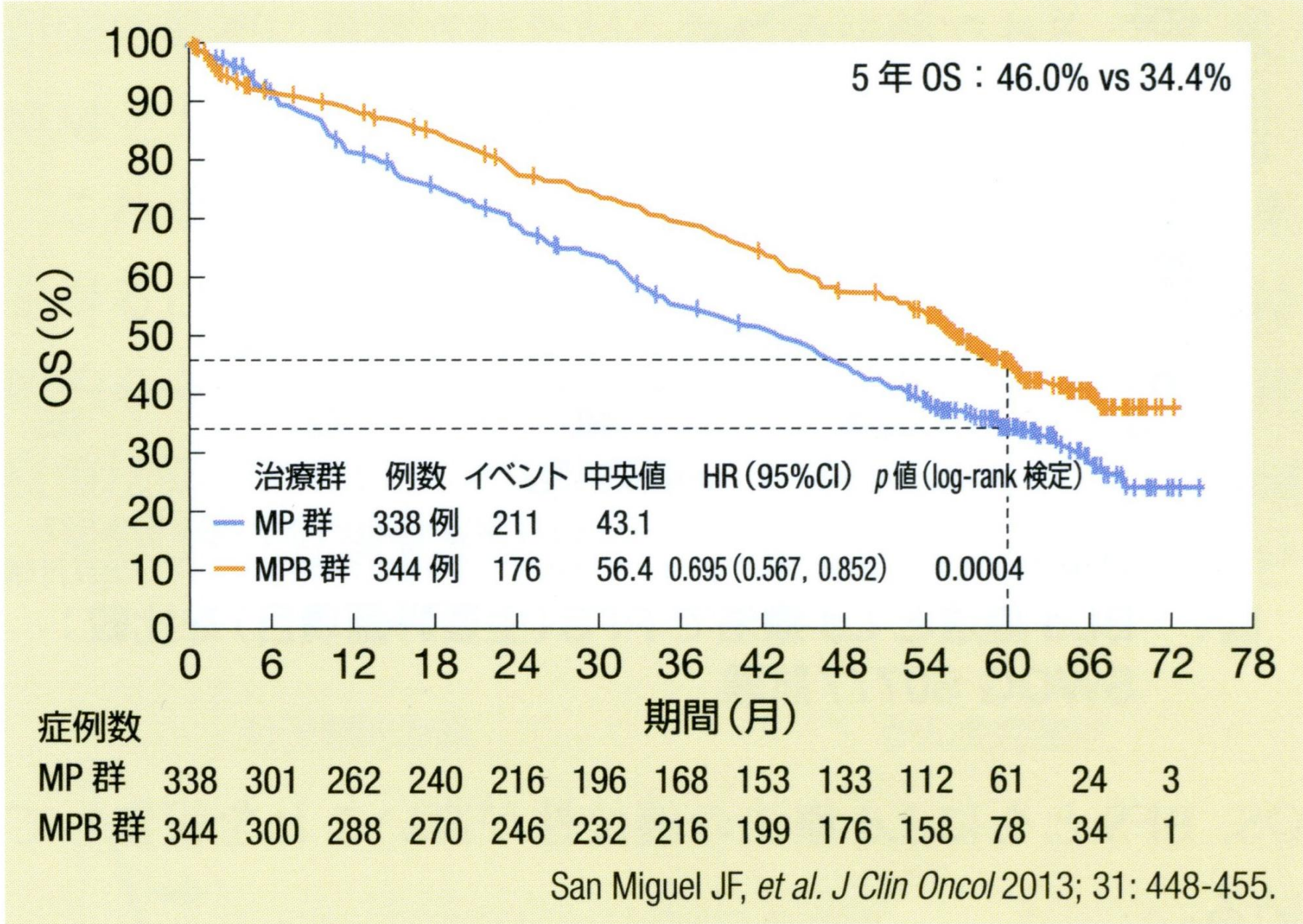


図5 65歳以上のMM患者でMPB療法とMP療法のOS(主要評価項目)を比較: VISTA試験

療法として従来の治療法とBd (Bor + Dex) 療法などの新規薬剤レジメンが挙げられている(図4)。その後, Lenの初発MMへの適応が承認され, 『多発性骨髄腫の診療指針』第4版(2016年)⁸⁾では, MPB, MPT療法のほかにLd (Len + Dex) 療法も推奨療法として加えられた。また, NCCNガイドライン2017年度版⁹⁾では, 同様に3剤併用による導入療法が推奨レジメンとなっている。

MPB療法の臨床的有用性を明らかにしたのは, VISTA試験¹¹⁾である。VISTA試験では, 従来のMP療法とMPB療法を比較し, MPB療法群はMP療法群に比べ5年OSが有意に高く(46.0% vs 34.4%, $p = 0.0004$, log-rank 検定), OS中央値で13ヵ月延長させたというデータ[TTP(進行までの期間)でも7ヵ月余の延長]が示された(図5)。ここから, 新規薬剤の臨床応用が本格化したといえよう。

なお, MPB療法とLd療法を直接比較した臨床試験はないが, Weiselらのシステマティックレビュー¹³⁾では,

*わが国では未治療患者には適応外

再発・難治性 MM に対する治療

日本血液学会の『造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版』⁵⁾では、再発・難治性 MM については、まず移植適応と非適応に分けて対応し、救援療法として新規薬剤を含む治療を選択するとしている(図8)。日本骨髄腫学会の診療指針でも同様のアルゴリズム⁸⁾を提示している。NCCN ガイドライン⁹⁾では、わが国でも近く承認が予定される daratumumab^{*} や ixazomib^{*} といった新薬も選択肢として加えられている。

●レナリドミドおよびボルテゾミブとの3剤併用療法

再発・難治性 MM に対しては、Car, エロツズマブ, ixazomib, daratumumab といったさらなる新薬を含めた3剤併用療法が最近行われるようになってきた。

Ld 療法に PI である Car を加えた3剤併用(KLd)療法を、Ld 療法と比較・検討した ASPIRE 試験¹⁶⁾では、KLd 療法群のほうが Ld 療法群よりも PFS 中央値が有意に延長したことが報告され(26.3 vs 17.6 カ月, $p=0.0001$, log-rank 検定, 図9), Car の上乗せ効果が示された。

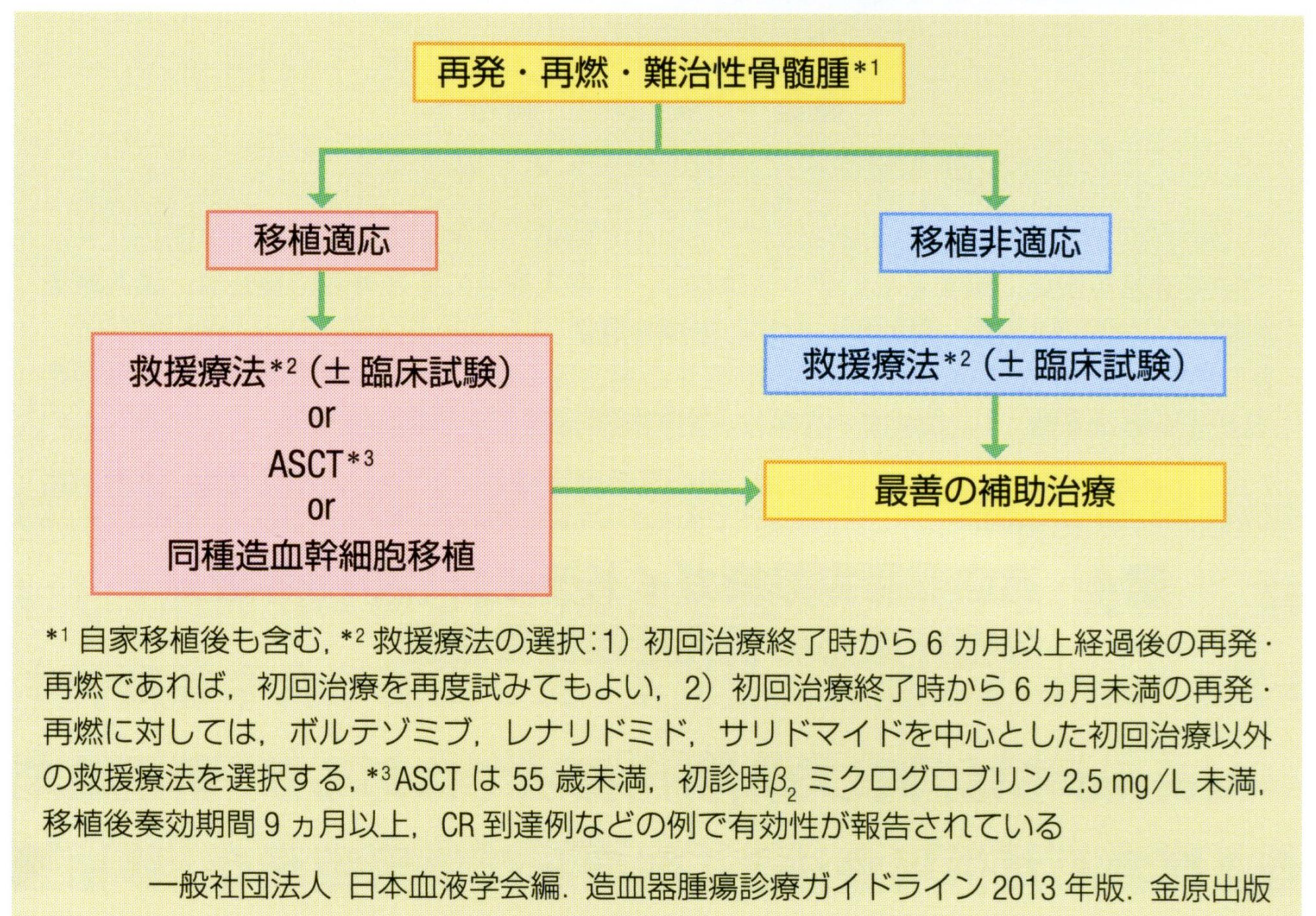


図8 造血器腫瘍診療ガイドライン(2013年版)：再発・再燃・難治性骨髄腫

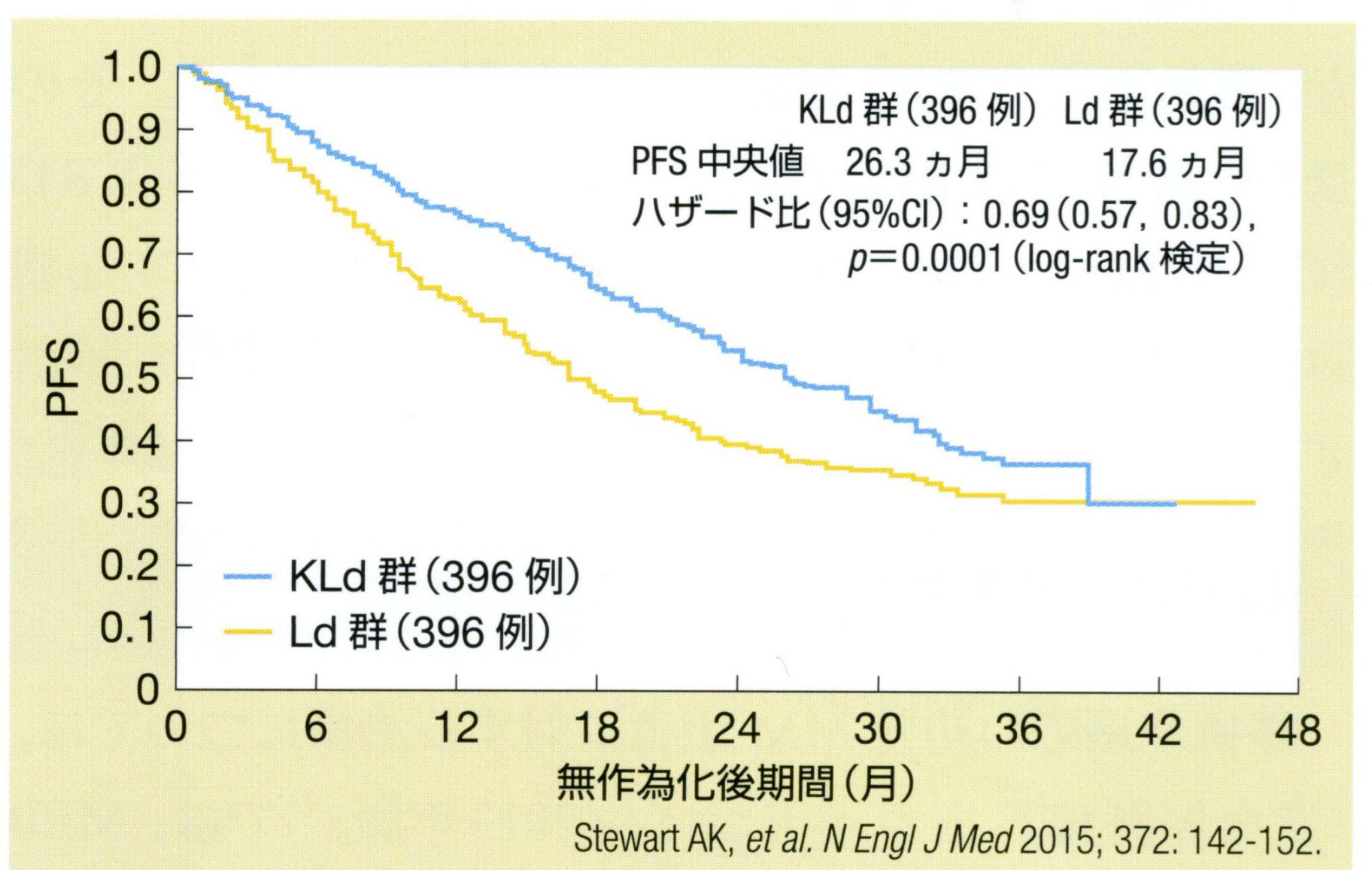


図9 KLd 療法と Ld 療法で PFS (主要評価項目) を比較：ASPIRE 試験

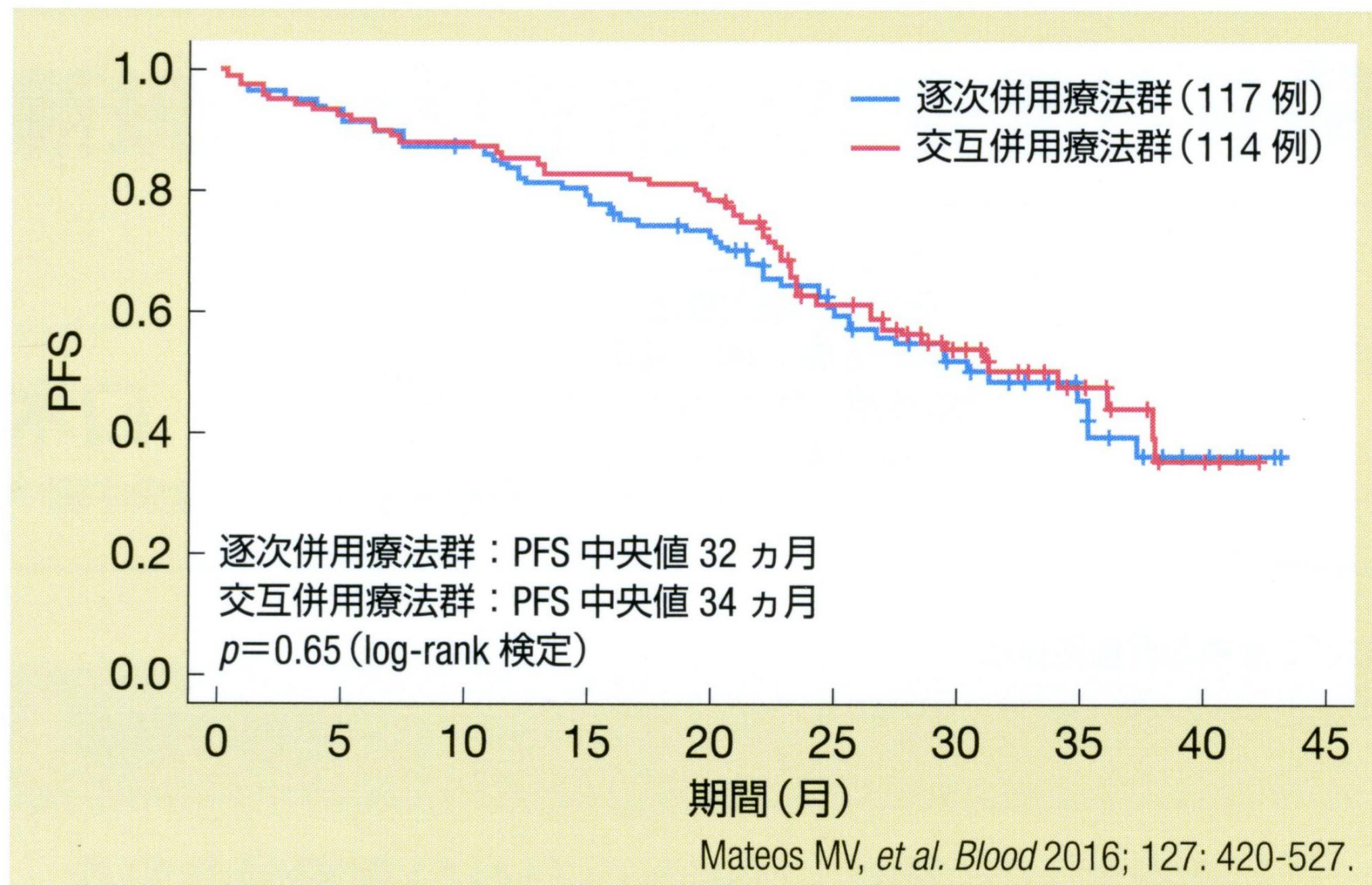


図6 Ld ならびに MPB の逐次併用療法と交互併用療法で PFS (主要評価項目) を比較

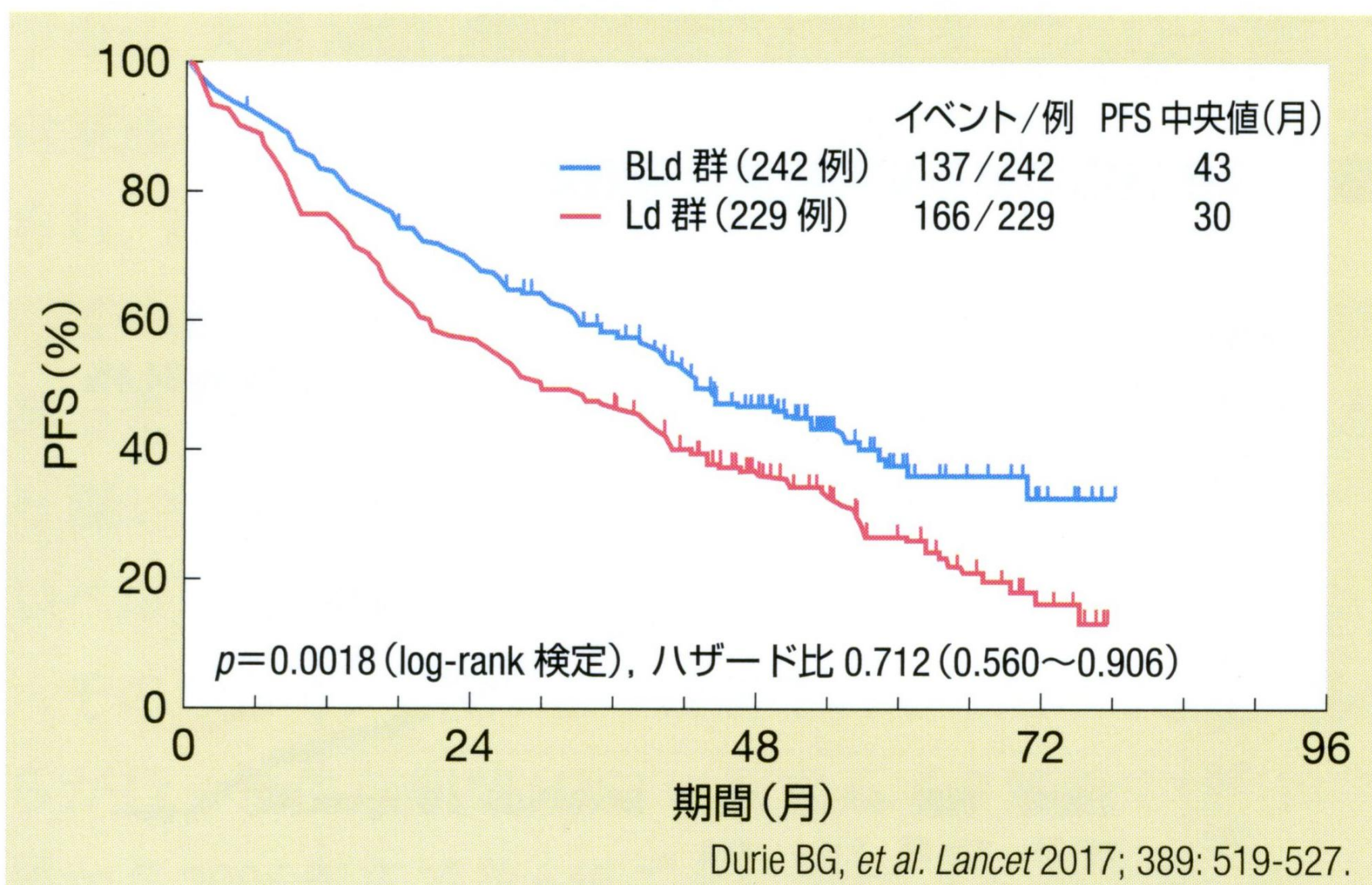


図7 BLd 療法と Ld 療法で PFS (主要評価項目) を比較：SWOG S0777 試験

OS, PFS ともに Ld 療法の優位性が高いことを報告している。

それでは、Ld 療法と MPB 療法を逐次併用あるいは交互併用した場合の有効性はどうであろうか。MM は多様な腫瘍細胞が混在しているので、作用機序の異なる薬剤, IMiDs である Len を含むレジメンと, PI である Bor を含むレジメンの併用によって、より深い奏効が獲得できるかどうかというわけである。

Mateos らのスペインの研究グループは、MPB 療法を9サイクル、次いで Ld 療法を9サイクル施行する逐次併用療法と、MPB 療法と Ld 療法を1サイクルずつ交互に施行する併用療法を比較・検討した¹⁴⁾。その結果、奏効の深さは同程度であり、有害事象も同程度で、PFS (中央値：32 vs 34 カ月, 図6) および OS (3年 OS : 72 vs 74%) にも差を認めなかった (log-rank 検定) が、両治療法とも良好な成績が示されている。また、Ld 療法に Bor を加えた BLd 療法と Ld 療法を検討した SWOG S0777 試験¹⁵⁾では、Bor の上乗せ効果が示され、3剤併用の BLd 療法は Ld 療法よりも、PFS (中央値：43 vs 30 カ月, 図7), OS (中央値：75 vs 64 カ月) ともに有意に延長することが報告されている (それぞれ $p=0.0018, 0.025$, log-rank 検定)。

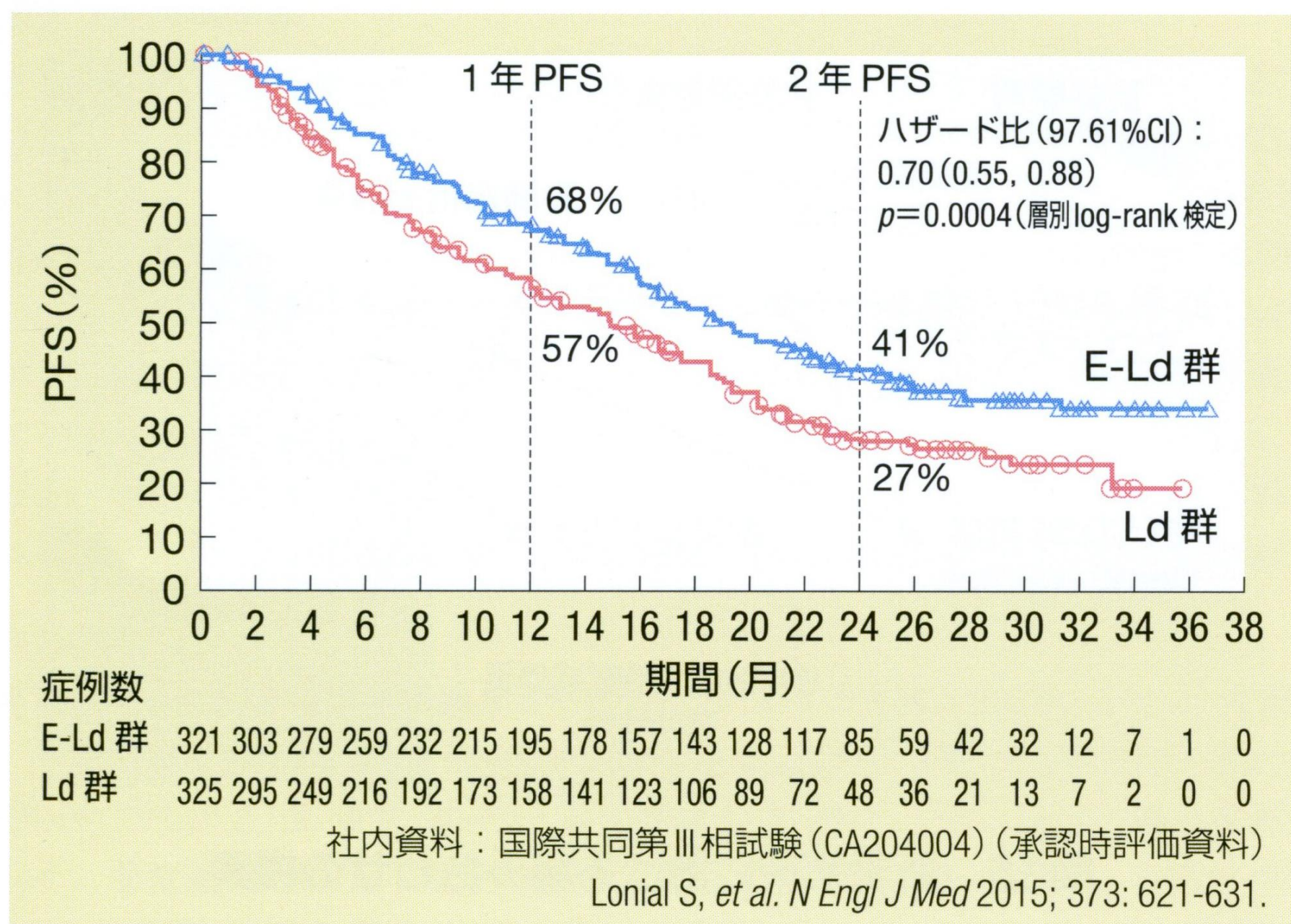


図10 E-Ld療法とLd療法でPFS(主要評価項目)を比較：ELOQUENT-2試験

抗体製剤であるエロツズマブについても、Ld療法にエロツズマブを加えた3剤併用(E-Ld)療法とLd療法を比較・検討したELOQUENT-2試験¹⁷⁾が行われている。主要評価項目であるPFSは、1年目はE-Ld群で68%、Ld群で57%、2年目はそれぞれ41%、27%と、E-Ld群とLd群で有意差を認め($p=0.0004$, 層別 log-rank 検定, 図10), エロツズマブの上乗せ効果が示された。もう1つの主要評価項目である奏効割合(sCR + CR + VGPR + PR)は、E-Ld群78.5%, Ld群65.4%であった($p=0.0002$, Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。一方、有害事象に関しては、Grade 3/4の血液学的毒性として、リンパ球減少症がE-Ld群で77% (244/318例)に認められている[Ld群49% (154/317例)]。

なお、エロツズマブの作用機序は、NK細胞に発現するSLAMF7(シグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリー7)に結合してNK細胞活性を直接的に亢進させるとともに、骨髄腫細胞に発現しているSLAMF7に結合してNK細胞が認識するための標識となり、抗体依存性細胞傷害(ADCC)を介して抗腫瘍効果を発揮する(図11)^{18,19)}。

また、Len および Bor の治療歴を有する再発・難治性

MM に対する Pom + 低用量 Dex 療法は、高用量 Dex 療法と MM-003 試験²⁰⁾で比較されており、Pom + Dex 療法群で PFS (中央値 4.0 vs 1.9 カ月), OS (中央値: 13.1 vs 8.1 カ月)ともに有意に延長することが報告されている(それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.009$, log-rank 検定)。

さらに現在、Ld 療法に PI である ixazomib の併用を検討する TOURMALINE-MM1 試験²¹⁾や、Ld 療法に抗体製剤である daratumumab の併用を検討する POLLUX 試験²²⁾、Bd (Bor + Dex) 療法にヒストン脱アセチル化酵素阻害剤である Pano の併用を検討する PANORAMA-1 試験²³⁾が海外で実施されており、Ld 療法、Bd 療法への上乗せ効果が臨床試験で示されている。

●がん免疫療法薬とMM

エロツズマブは、再発または難治性 MM に対してわが国で最初に承認されたがん免疫療法薬である。ここで、MM とがん免疫療法について触れたい。

これまでの化学療法、分子標的療法は早期の治療効果を得ることを目指していたが、がん免疫療法の特徴は持続的な効果の獲得である(図12)²⁴⁾。たとえば、がん免疫療法薬、抗 CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) 抗体である免疫チェックポイント阻害薬のイピ

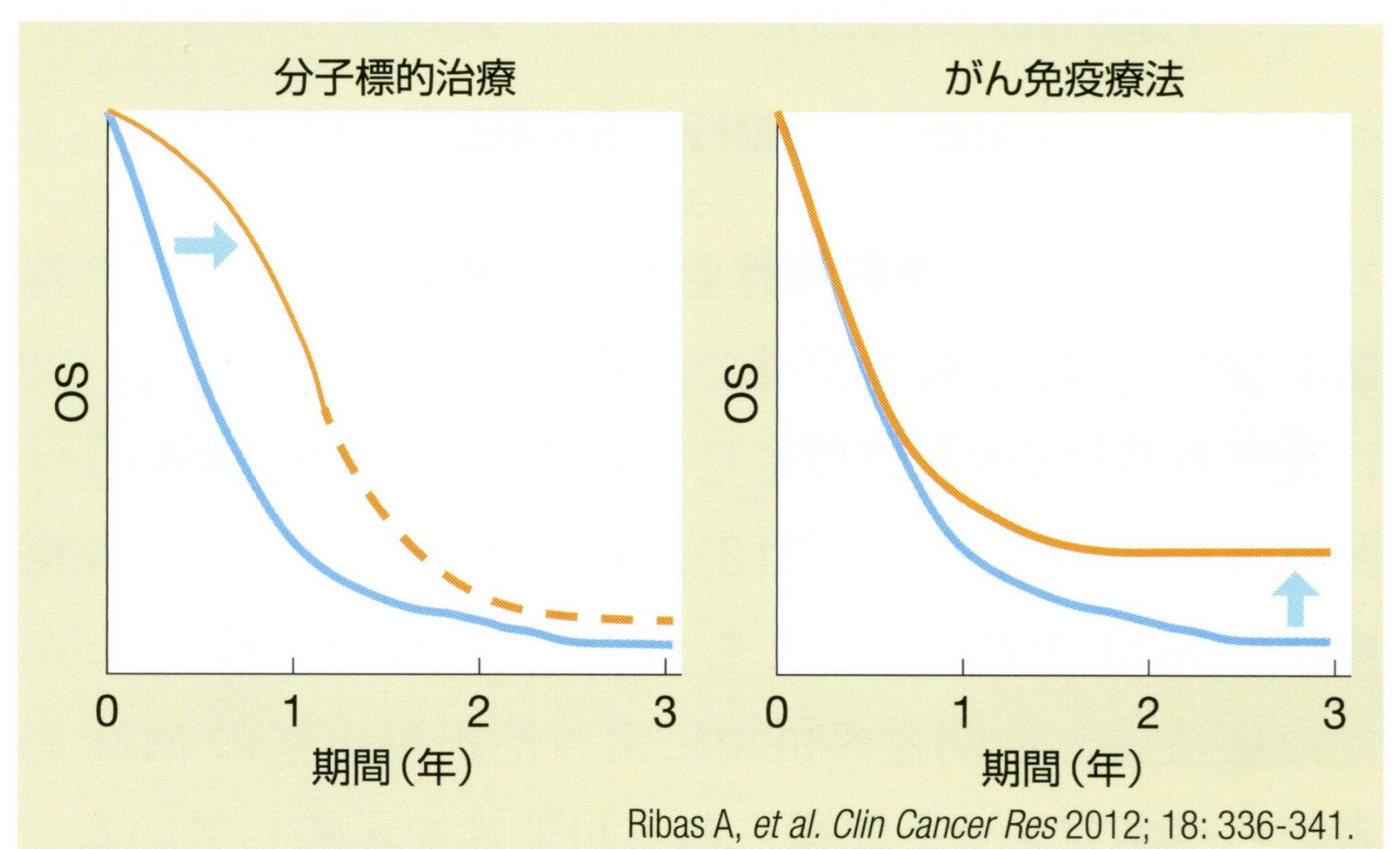


図12 がん免疫療法と分子標的治療における生存曲線の相違

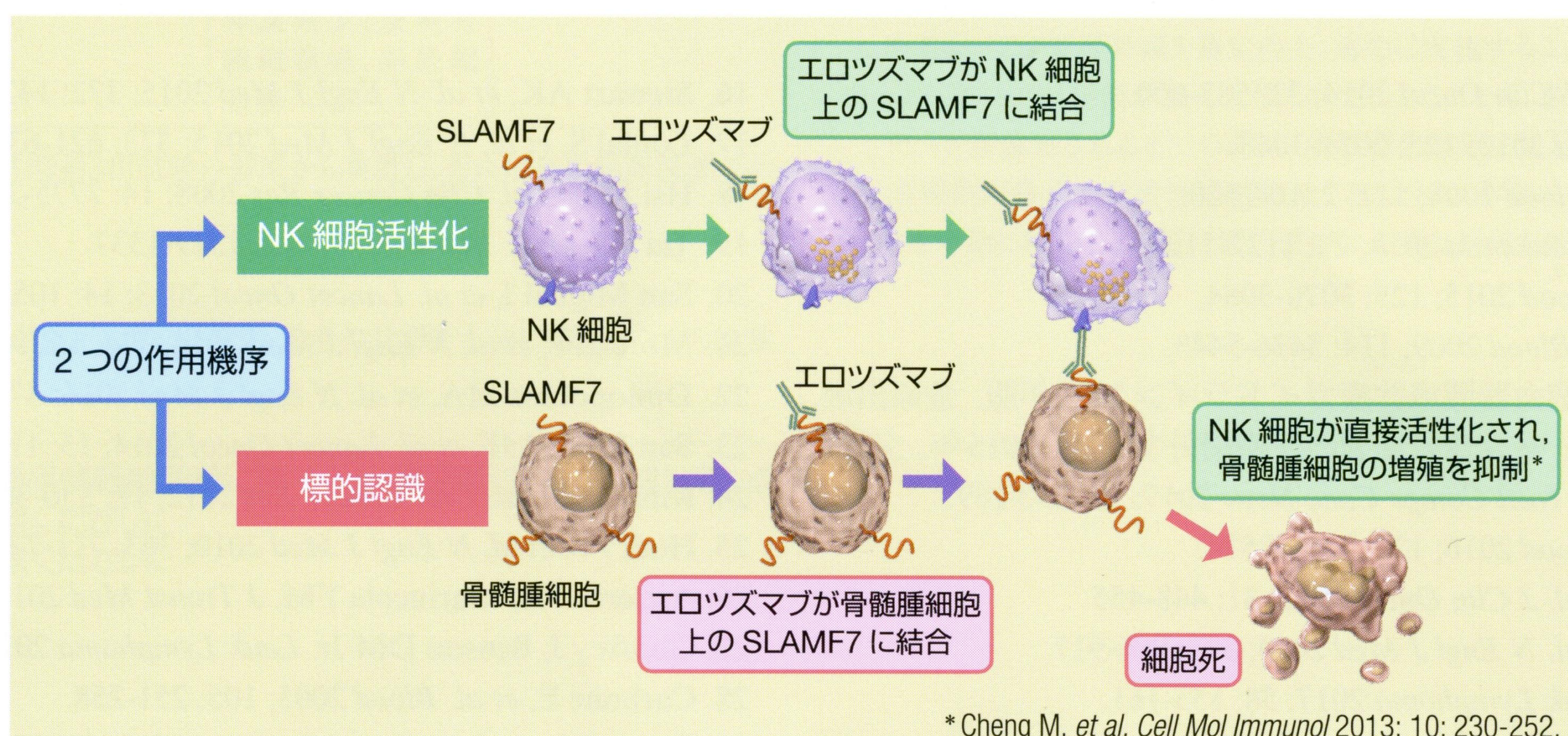


図11 エロツズマブの作用機序

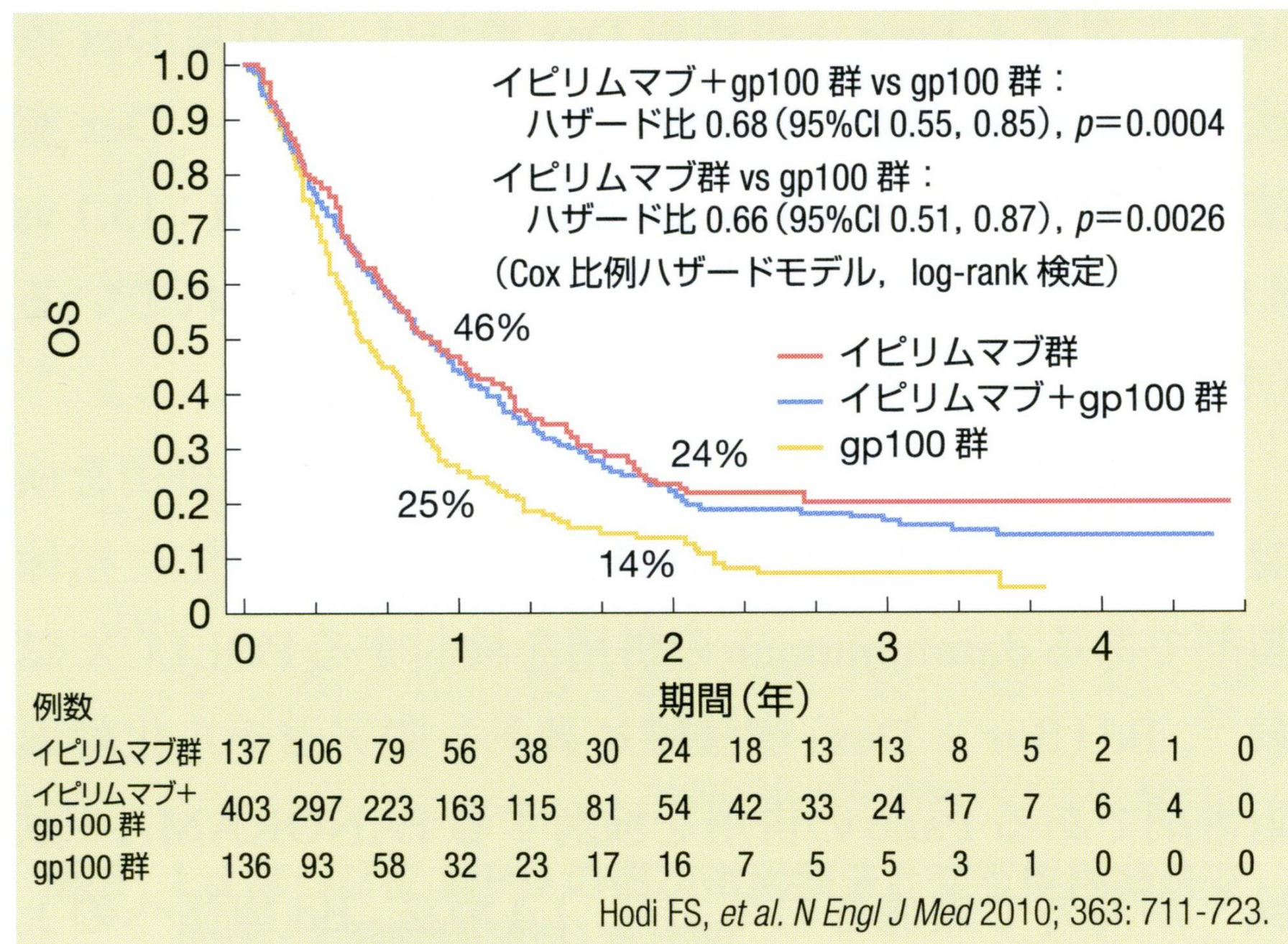


図13 がん免疫療法薬イピリムマブの転移性悪性黒色腫に対する有効性をペプチドワクチン gp100と比較した MDX010-20試験における OS

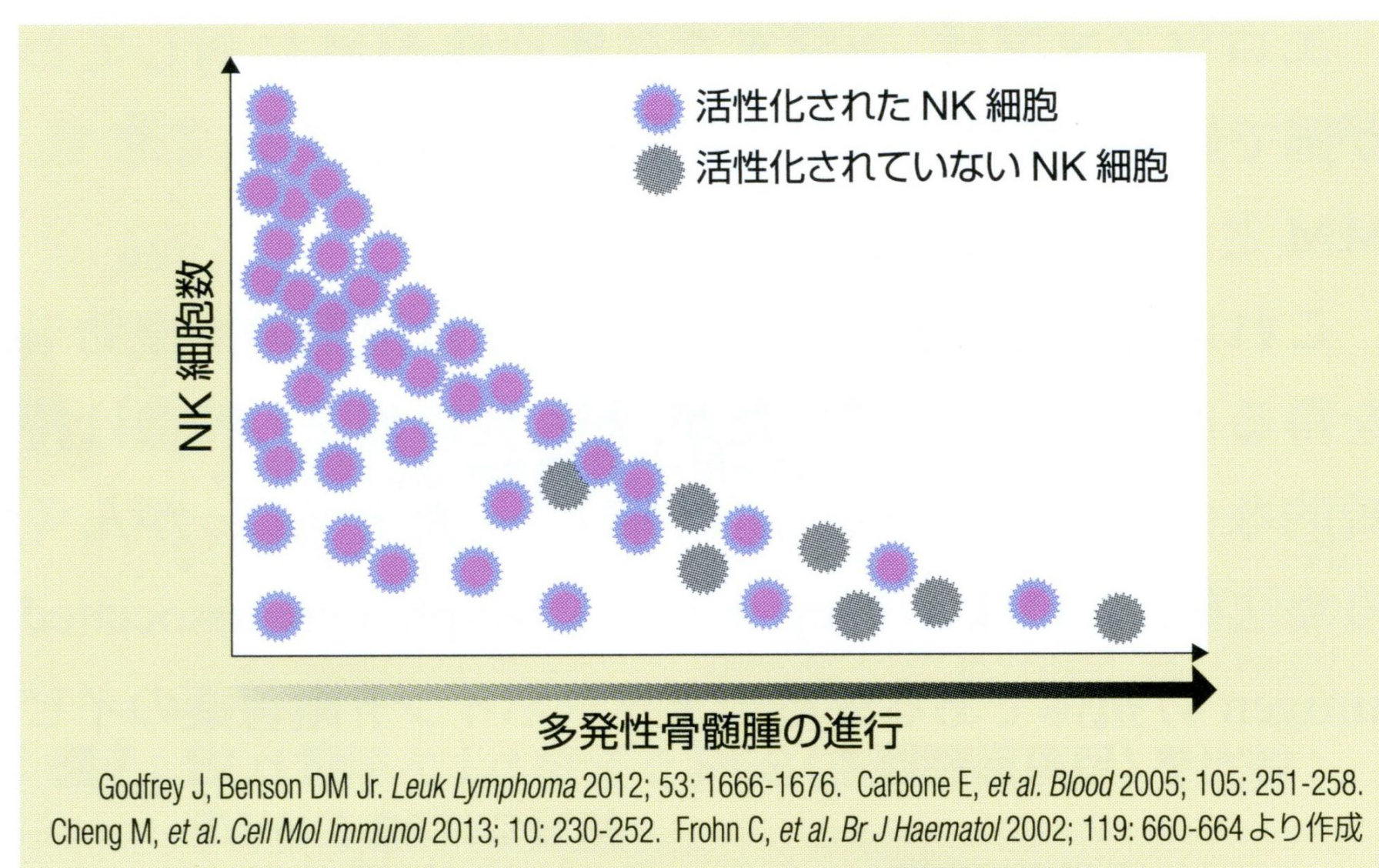


図14 骨髄腫細胞の進行と NK 細胞数・NK 活性

リムマブの有効性を転移性悪性黒色腫患者で検討した臨床試験²⁵⁾では、比較対照薬であるペプチドワクチン gp100 に比べ有意に OS を延長させており(ハザード比 0.66, $p=0.0026$, log-rank 検定, 図13), Ascierto ら²⁶⁾は、がん免疫療法が MM 患者においても OS 延長に有用であり、がん免疫療法薬と他剤との併用により治療抵抗性の MM 患者にもベネフィットが得られる可能性を示唆している。

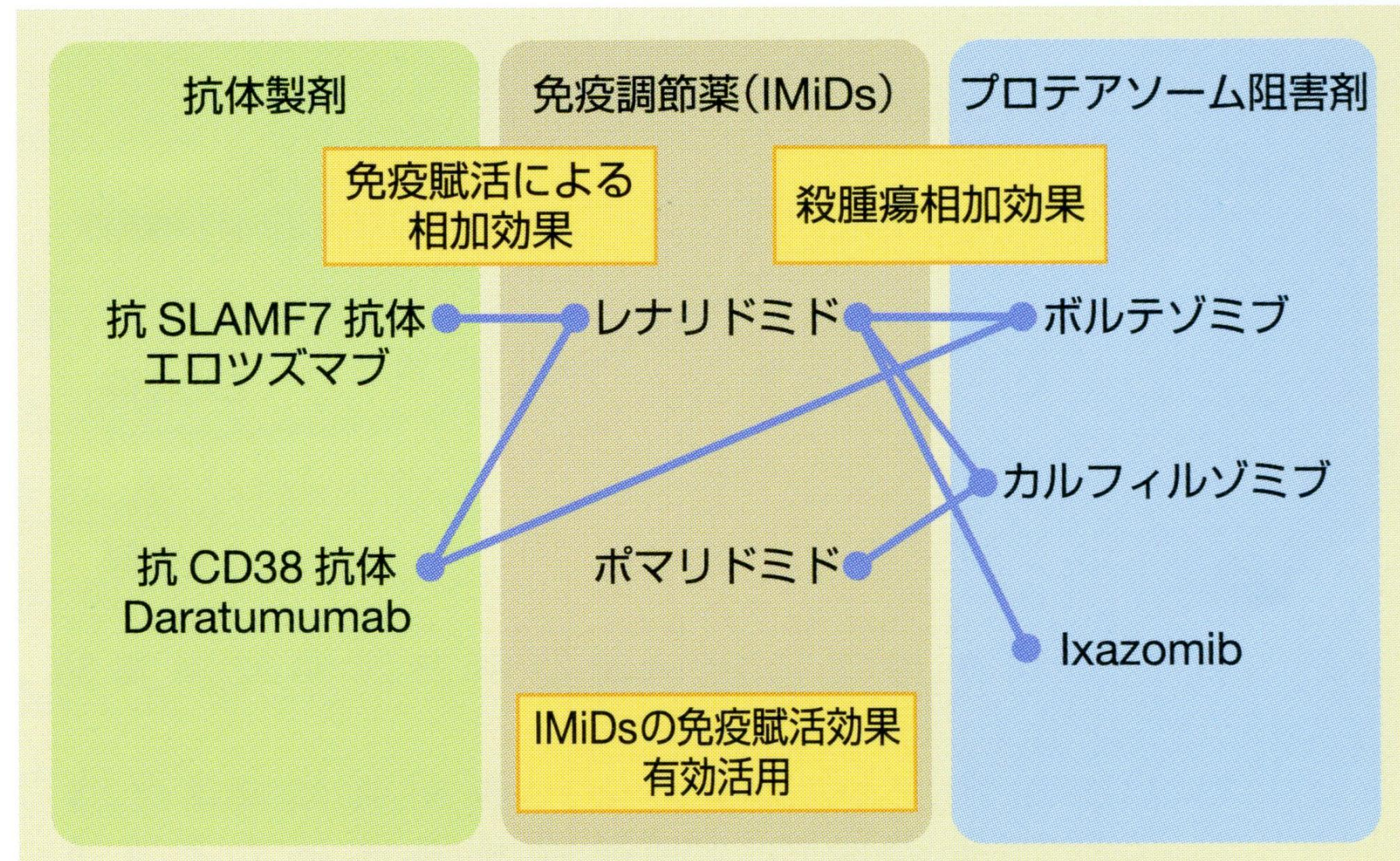


図15 新規薬剤における組み合わせの模索

エロツズマブが作用を及ぼす NK 細胞については、MM に対する免疫反応において重要な役割を担う可能性があり²⁷⁻³⁰⁾, 図14に示すように、MM 発症の初期・早期には NK 細胞がまだ多く存在している。しかし、MM の病勢が進むにつれて NK 細胞数は減少し、それに伴い NK 細胞の細胞傷害活性も低下する²⁷⁾。したがって、NK 細胞数が多く存在する早期、つまり、免疫機能が保たれている段階でエロツズマブを使用することが肝要であり、E-Ld 療法は ELOQUENT-2 試験で有効性が示されている 2nd line あるいは 3rd line で行うのがよいと考える。

今後の治療方向性

これまでの新規薬剤に加えて、さらなる新薬が MM 治療に導入されることは喜ばしいことではあるが、薬剤選択に悩むところでもある。薬剤選択には、有効性、PFS/OS, 安全性, QOL やコンプライアンス, さらには医療コストなど、総合的に勘案して選択していく必要がある。また、それぞれの薬剤の特性を最大限に活かせるような適切な薬剤の組み合わせを模索していくことが重要となろう(図15)。

参考文献

- Palumbo A, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32: 587-600.
- Paiva B, et al. *Blood* 2015; 125: 3059-3068.
- Kumar SK, et al. *Blood* 2008; 111: 2516-2520.
- Kumar SK, et al. *Leukemia* 2014; 28: 1122-1128.
- Moreau P, et al. *Blood* 2015; 125: 3076-3084.
- Stewart AK, et al. *Blood* 2009; 114: 5436-5443.
- 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版. 金原出版.
- 日本骨髄腫学会編. 多発性骨髄腫の診療指針 第4版. 2016 年, 文光堂.
- Kumar SK, et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 230-269.
- Moreau P, et al. *Blood* 2016; 127: 2569-2574.
- San Miguel JF, et al. *J Clin Oncol* 2013; 31: 448-455.
- Benboubker L, et al. *N Engl J Med* 2014; 371: 906-917.
- Weisel K, et al. *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 153-161.
- Mateos MV, et al. *Blood* 2016; 127: 420-425.
- Durie BG, et al. *Lancet* 2017; 389: 519-527.
- Stewart AK, et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 142-152.
- Lonial S, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 621-631.
- Hsi ED, et al. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2775-2784.
- Tai YT, et al. *Blood* 2008; 112: 1329-1337.
- San Miguel J, et al. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1055-1066.
- Moreau P, et al. *N Engl J Med* 2016; 374: 1621-1634.
- Dimopoulos MA, et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331.
- San Miguel JF, et al. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1195-1206.
- Ribas A, et al. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 336-341.
- Hodi FS, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.
- Ascierto PA, Marincola FM. *J Transl Med* 2014; 12: 141.
- Godfrey J, Benson DM Jr. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1666-1676.
- Carbone E, et al. *Blood* 2005; 105: 251-258.
- Cheng M, et al. *Cell Mol Immunol* 2013; 10: 230-252.
- Frohn C, et al. *Br J Haematol* 2002; 119: 660-664.