

米国血液学会（ASH）で発表された研究が、多発性骨髄腫治療の新しいアプローチを提供する可能性

ブライアン G.M.デューリー

医師

Aptium Oncology 社

シーダーズ・サイナイ総合がんセンター（カリフォルニア州ロサンゼルス市）

今回の学会は、近年の骨髄腫に関連する学会の中で最も心躍るものでありました。今後、骨髄腫患者やその他関連する血液疾患の患者たちの生活の質が更に向上するような、もっと多くの選択肢が増えると信じています。

—スージー・ノビス IMF 代表・共同創設者—

はじめに

2009年12月5日から8日にアメリカ合衆国ルイジアナ州ニューオーリンズにて、第51回米国血液学会（ASH）の総会が開催されました。血液学の研究者にとって重要なこの総会は、特に骨髄腫の研究者にとって心躍るものでした。研究発表では、若い患者と高齢の患者の両者が対象とされ、初めて、骨髄腫の全病期が網羅されました。各研究では、くすぶり型骨髄腫（無症候性骨髄腫）から幹細胞移植を含めた長期持続療法まで現段階で考えられるあらゆる状況の治療や、既存の薬剤に応答しない患者に対する有望な新しい治療法が評価されていました。

今年ASHの総会に提出された研究の25%にあたる多数の抄録が、多発性骨髄腫に関するものであり、うち1つが上位のプレナリーセッションで発表されました。ここで発表された抄録は第一選択治療におけるベルケイド（ボルテゾミブ）併用療法の役割について、無作為化試験にて導入療法と維持療法で評価されました。

今年の総会の新しい取り組みは、早期からの治療および理解に焦点を当てることでした。以下に、この総会で発表された研究において強い関心を惹くこととなった骨髄腫関連の情報を簡単に紹介したいと思います。詳細な報告はIMFのメディカルライターLynne Lederman博士が作成し、紙面およびIMFのウェブサイト [www.myeloma.org](http://www.myeloma.org) にて近日公開されます。また、ASH総会で発表した55人の主な研究者とのインタビューもIMFのウェブサイト [www.myeloma.org](http://www.myeloma.org) で閲覧できます。

教育シンポジウム

IMF シンポジウム—Super Friday Workshop—は12月4日に開催されました。今年は S.Vincent Rajkumar 氏（メイヨークリニック、ミネソタ州ロチェスター）、Mario Boccadoro 氏（トリノ大学、イタリア）、Philippe Moreau 氏（Nantes、フランス—フランス骨髄腫研究グループ IFM のリーダー）、Robert Orłowski 氏（MD Anderson、テキサス州ヒューストン）らが講演を行いました。この特別教育セッションは骨髄腫管理に対する実務的アプローチを取り上げ、骨髄腫管理に新薬の使用をどのよう

に組み込むかを聴衆に示しました。このことは、骨髄腫治療薬の主要 3 剤—サロミド（サリドマイド）、レブリミド（レナリドマイド）、ベルケイド—と開発段階にある有望な新薬が存在する現状においては重要度を増しています。日常の診療の中で医師はどのようにこれらの薬剤を導入するか？ **Super Friday Workshop** では患者をどのように診断して病期分類をするべきか、新しい骨髄腫の予後分類、最適な治療を特定する細胞遺伝学的・遺伝学的プロファイリングの役割、若年患者に対する自家移植と新薬の統合、薬剤の組み合わせ、維持療法、再発／進行例へのアプローチが見直されました。

また、土曜日の午後と日曜日の午前中には **ASH** による重要な教育セッションもありました。演者である **Jesus San Miguel** 氏(サラマンカ大学、スペイン)、**Antonio Palumbo** 氏 (トリノ大学、イタリア)、**Keith Stewart** 氏(メイヨークリニック、米国アリゾナ州スコッツデール)らが若年・高齢患者および再発性／難治性骨髄腫について講演を行いました。

**ASH** での教育シンポジウムは新しい研究成果の科学的発表と同じように重要です。血液学・腫瘍学を担う臨床医は、骨髄腫患者を治療する新薬をいかに効果的に使うかについてのガイダンスを必要としています。時間的制約から、試験の結果を発表する研究者たちがデータを総合的な背景に組み込めないことがよくあります。しかし、臨床医はそれらの結果が、これから公にされるまたは既に公にされている他の研究結果とどのくらい渡り合えるかを知る必要があります。日常的な患者の管理という点においての新旧含めた結果を見据えての議論が **ASH** の重要な要素なのです。

#### くすぶり型骨髄腫

症状が現れる前に患者の治療を行うことについては意見が分かれるところですが、スペインのサラマンカ大学で行われているくすぶり型骨髄腫におけるレブリミドの試験は、この種のがんの早期にいかに患者を治療するかを再度考察する重要な第一歩であります。**Maria-Victoria Mateos** 医師が行った第 1 相／第 2 相試験は、臨床的症状が発現する前の早期介入的治療が活動性の骨髄腫の発症を遅らせる可能性を示した初の報告です(抄録番号 614)。観察群だけを設けたこのランダム化試験では、患者を綿密に観察するだけで治療は行われませんでした。高リスクくすぶり型骨髄腫の患者の 50%が 19 ヶ月以内に骨疾患の典型的症状を含む活動性骨髄腫に進行しました。しかし、早期にレブリミドによる積極的治療を開始した 45 例では 16 ヶ月（中央値）のフォローアップ後も疾患の進行はみられませんでした。できるだけ早期に新規薬剤、この場合はレブリミドを導入することで、早期治療が骨疾患や腎機能障害等の骨髄腫の合併症を軽減させたり、生存を改善させるか否かを観察できるという点で革新的な試験です。これらはほんの予備的データであり、この種の早期介入の全体的影響を見るにはもう少し時間がかかりますが、新しいアプローチとしてすばらしいことは明らかです。

#### 持続的積極治療

イタリア、トリノ大学の **Antonio Palumbo** 医師の研究（抄録番号 613）では、「持続的積極治療」が骨髄腫患者の新しい選択肢である可能性が示されています。この研究は治療に対する応答が継続す

る限り治療を続けることによるメリットを示し、おそらくそれが現在の標準的ケアを見直す第一歩となるであろうとされています。3群を設定したこの試験では、メルファラン-プレドニゾン(MP)による標準的併用投与群、MP+レブリミド(MPR)投与後に積極的なレブリミド治療を継続した群(MPR-R群)の比較が行われています。ASHで発表されたMP群とMPR後にレブリミド維持療法を継続した群(MPR-R群)の比較に注目した中間データ分析では、一定期間のMP治療との比較におけるMPR-R群の全奏効率が77%、疾患進行リスクは50%低下したことが示されました。これは、同じ条件の患者群を対象とした第3相試験の中でもリスク軽減度が最も高い結果となりました。この発表では、「MPR-R(継続的積極治療)は高齢患者の新しい標準的治療と考えられる」と結論付けています。この中間報告は極めて勇気づけられる内容で、試験の進行に伴い、この新しい治療法の全価値が評価され、次の会議の際には更に分析が進んでいることを心より期待しています。

#### ベルケイド併用療法

今年のASHで発表された数々の研究では、様々なベルケイド併用療法を用いたメリットが示されました。ベルケイド併用療法とは、ベルケイド-レブリミド-デキサメタゾン、ベルケイド-シクロホスファミド-デキサメタゾン、ベルケイド-サリドマイド-デキサメタゾン等の3剤併用療法やベルケイド-サイトキサン-レブリミド-低用量デキサメタゾン(“Evolution” trial)による4剤併用療法です。ベルケイド-メルファラン-プレドニゾン併用療法(“VISTA” trial)の長期フォローアップの結果も発表されましたが、全生存期間の延長というメリットが持続的に認められています。このように、私たちには今、複数の非常に機能的なベルケイド併用プロトコルがあります。次のステップは、これらの併用療法の中から短期的、最終的には長期的生存という点で最もメリットが多い治療法を選択することです。また追加的側面として議論されたのは、その有効性と神経毒性の低さの両面に関して有望視されているベルケイドの1週間1回投与です。このアプローチについては出席者の間で多くの議論がなされました。

#### パイプライン薬と併用療法

私たちは骨髄腫治療において長い道りを歩いてきましたが、IMFの国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)の試験では、既存の治療には応答しなくなった患者に何が起こったかに注目しています。これは治療開発の革新を継続する為の強力な事例となりますが、そこからもたらされる結果とともに新薬を評価する為に使用できる重要な基準が得られることとなります(抄録番号2878)。

将来的な骨髄腫治療としてASHで発表された研究の中で一番すばらしかったのは、新しい薬剤の研究結果です。Carfilzomib(新規プロテアソーム阻害剤)、pomalidomide(サリドマイド、レナリドマイドに次ぐ第3世代IMiD)、elotuzimab(レナリドマイドと併用)、vorinostat(レナリドマイドおよびボルテゾミブの有効性を促進させる)は治療抵抗性の患者群で有効性が認められました。これらの新薬は単剤での使用またはステロイド併用、ベルケイドやレブリミド等の既存の薬剤を含む併用療法で研究されており、対象が同等クラスの他の薬剤に応答しなくなった場合でも、これらの新規薬剤に応答する可能性が示されています(抄録番号301~306、429、430)。

## 新規併用療法と移植

今回注目を集めた試験として、自家幹細胞移植を伴う高用量メルファラン投与と MPR を比較したランダム化試験があります。この結果では、MPR 群の経口薬投与における 12 ヶ月後の無増悪生存率が 91%で、移植群と同じ結果となりました。これにより、骨髄腫治療の枠組みの中で、ある時点を超えて新しい併用療法が自家幹細胞移植で代用され得る可能性が浮上します。明らかに、この種のアプローチを評価する為の更なるフォローアップと追加的試験が必要です。

## 副作用と予後予測

IMWG と IMF gene bank、Bank On A Cure の試験では、染色体異常と疾患ステージを組み合わせることで、いずれか一つの因子で評価するよりも予後の予測精度が向上することが示されています（抄録番号 743）。2 番目の試験では、特定の遺伝子変化が神経障害などの治療の副作用に関与している可能性が示され、それにより副作用を予測するデータベースを構築することが可能になるとしています（抄録番号 1800）。その他の興味深い発表では、骨髄腫において重要な意味を持つ腎毒性が、レブリミドとデキサメタゾンの使用により可逆的であることが示されています。また、骨の修復を促す独自の作用機序を有する骨疾患治療の新しいタイプの薬剤 ACE-011 など新しい支持療法薬に関する多くの発表もありました。

## 他のがんの新しい治療の下地となる骨髄腫

骨髄腫研究で起こることは、造血器腫瘍の他領域の発展にも寄与します。これまで多発性骨髄腫の研究は多くのがんの新しい治療の礎となり、今回の ASH の発表の中にはこの点に注目したものがありました。骨髄腫治療用が開発され、骨髄異形成症候群（MDS）への使用も承認されているレブリミドは、現在はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病など多様ながんの第 3 相試験の被検薬となり、マントル細胞リンパ腫では非常に重要な試験が行われています（抄録番号 206、944、1676、1679）。他にも、ベルケイドはマントル細胞リンパ腫への使用にも承認され、濾胞性リンパ腫の第 2 相試験の被検薬にもなっています（抄録番号 933、1661）。骨髄腫から得られた研究結果は広範囲な興味を刺激し、血液学的悪性疾患全体のモデルとなっています。

## 結論

私はこの概要により ASH の現在の状況をお伝えできればと思います。現在、骨髄腫は治る病気ではありませんが、新しい治療の組み合わせや、連続的な治療により患者の高い生活の質を保ちながら長期的な寛解が得られる可能性が生み出されます。MT

翻訳者：渡邊さん

チェック：田部さん

監修：日本の医師