

# 患者のためのASH2009

## 多発性骨髄腫ハイライト

第51回米国血液学会（ASH）年次総会（2009年12月5～8日、ルイジアナ州ニューオーリンズ市にて開催）からの多発性骨髄腫に関する研究発表の概要

# ASH2009 における、患者のための多発性骨髄腫に関する研究発表の概要

## はじめに

2009年12月5日から8日、ルイジアナ州ニューオリンズにおいて第51回米国血液学会(ASH)年次総会が開催されました。12月4日には国際骨髄腫財団(IMF)およびPostgraduate Institute for Medicineの協賛によるシンポジウムが開催され、最新の臨床試験結果の概要と共に、専門家の意見、分析、所見の解釈が示され、これらが骨髄腫治療にどのように影響するかが議論されました。このシンポジウムではDr. Brian G. M. Durieが司会を務めました。

ASHでは以下に紹介するような多発性骨髄腫に関する多くの研究発表が行われました。

- ・ Maria-Victoria Mateos 氏 (スペイン・バルセロナ) が発表した PETHEMA/GEM 試験では、治療歴のない高齢患者におけるボルテゾミブ/メルファラン/プレドニゾン (VMP) 療法、ボルテゾミブ/サリドマイド/プレドニゾン (VTP) 療法後のボルテゾミブ/サリドマイド維持療法、ボルテゾミブ/プレドニゾン (VP) 療法が検討されています。この研究は、この総会に提出された抄録の中で最も画期的であるとして、ASH プログラム委員会により本会議で発表される6本の発表のうちの1本に選ばれました。
- ・ ASH/ASCO 共同シンポジウムでは、Sundar Jagannath 氏 (St. Vincent's Comprehensive Cancer Center、ニューヨーク州ニューヨーク市) が再発および難治性多発性骨髄腫患者におけるカーフィルゾミブ (CFZ) の非盲検、単一群第2相試験の第1部 PX-171-003-A0 の最終結果を発表しました。この共同シンポジウムは、6月に行われた米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の2009年年次総会で発表された研究の中から、ASHの総会事務局が最も科学的であるとして抽出した研究をレビューする内容になっています。
- ・ 教育セッションでは、若い患者、高齢の患者、再発/難治性の骨髄腫の治療法について議論されました。
- ・ 科学的セッションとして、「Scientific Linking of Unusual Manifestations of Myeloma (骨髄腫における異常徴候の科学的関連)」が行われました。
- ・ 特に骨髄腫に関する口頭発表が少なくとも15セッション(各6演題)あり、他の多くのセッションでも移植、静脈血栓塞栓症(血液凝固)、幹細胞採取、腫瘍細胞の生物学、そ

の他関心を集める事柄についての関連情報が提示されました。

- ・3回のポスター発表では骨髄腫に関連する事柄（開発中の新薬など）に関する数百のポスターが発表されました。

この概要報告では2009年のASH年次総会で発表された情報を、発表毎ではなくトピック毎にまとめ、開発中の新薬、臨床試験の結果、移植の適応や疾患ステージなどの患者特性による治療、疾患リスクと病期に関する情報、および骨髄腫の患者やその家族、介護者の関心があると思われる発表の概要を紹介します。

## 開発中の新薬

### 再発性難治性骨髄腫：新薬の役割

骨髄腫教育セッションの議長を務めた A. Keith Stewart 医師 (Mayo Clinic, アリゾナ州スコッツデール) により発表されたこの演題は、Hematology 2009 (米国血液学会より入手可能) に掲載された論文で深い考察がなされています。Stewart 氏は臨床試験の結果と現在開発中の最新の治療法の現状について概説しています。彼は、患者に再発がみられた場合、進行の速度、それまでの副作用や治療効果、寛解の持続期間等を考慮して各患者に適したテイラーメイド治療を行うことが重要であると指摘しています。また、現実的な問題も考えなければなりません。例えば、国や保険の定めに基づく薬剤の使用可能性や、治療を受ける場所と患者の居住地の距離、患者の希望等です。研究室での実験や動物実験（前臨床試験）が行われている数百の薬剤のうち、実際に患者で試験され、その後承認を得て、治療に使われるようになる薬剤は一握りです。小規模試験での単剤使用ではほとんど有効性を示さないまたは全く示さない薬剤の中には、他の薬剤と組み合わせて使うことで効果を示すものもあります。これまで行われた治療法に反応を示す可能性を持つタイプの骨髄腫もあるかもしれません。骨髄腫において、どの遺伝子が活性化するのかを特定する技術の進歩により、既存の療法および開発中の治療に反応しうるタイプの骨髄腫に関する情報を得る事ができ、より特異的な治療法を開発する手助けにもなります。Stewart 氏は、ベンダムスチン、ポマリドマイド、カーフィルゾミブ、ペリホシン、ポリノスタット、タネスビマイシン、NPI-0052 を含む現在試験中の薬剤には有望なものがあると述べています。以下に、それら全てについての検討を紹介します。

## プロテアソーム阻害薬

### カーフィルゾミブ (PX-171)

第二世代のプロテアソーム阻害剤カーフィルゾミブに関する有望な結果について、複数の口演および少なくとも半ダースのポスターで報告されました。Dr. Jagannath がASH/ASCO 共同シンポジウムで報告した再発および治療抵抗性の骨髄腫における第2相試験の最終結果を以下に要約し、その他、ASHで報告されたカーフィルゾミブに関する他の研究や試験の結

果をリストにて要約しました。この有望な薬剤の新薬申請（NDA）をサポートする重要な試験の数々は、2010 年末までに完了する予定です。2010 年初めより、700 人を組み入れたカーフィルゾミブ+レナリドミド+低用量デキサメタゾン（CRd）療法とレナリドミド+低用量デキサメタゾン（Rd）を比較するランダム化国際多施設第 3 相試験が始まる予定です。

### 再発および治療抵抗性多発性骨髄腫（MM）患者に対するカーフィルゾミブ（CFZ）投与に関する非盲検単一群第 2 相試験の第 1 部 PX-171-003-A0 の最終結果

Sundar Jagannath 氏（St. Vincent' s Comprehensive Cancer Center、ニューヨーク州ニューヨーク）によるこの報告では、カーフィルゾミブについてとこのプロテアソーム阻害剤がボルテゾミブ（ベルケイド）に耐性を持つ固形腫瘍細胞に有効であることを示した前臨床データについての概説がなされています。ボルテゾミブおよび免疫調整剤（IMiD：サリドマイドまたはレナリドミドおよびその両方）による治療歴のある再発および難治性患者を対象とした PX-171-003-A0 試験の第 1 部では、46 例中 26%に臨床的に有効な症状緩和効果 [CBR: 完全寛解 (CR) + 部分応答 (PR) + 最小応答 (MR)] が認められています。Dr. Jagannath は、ボルテゾミブ不応性骨髄腫を含む多くの治療歴のある患者において、単剤でのカーフィルゾミブ投与が有効であると結論付けています。この試験の A0 第 1 部は、重要な用量漸増試験である PX-171-003-A1 に拡大され、その試験では 1 サイクルの後でカーフィルゾミブを 20 から 27mg/m<sup>2</sup> に増量する投与スケジュールが検討されます。2009 年 10 月現在、この試験では 269 例が組み込まれており、安全性の評価として、少なくとも 6 カ月の治療を受けた 141 例を分析しています。これまでの副作用は最小程度であり、重篤な副作用は A0 でみられた発生率よりも低くなっており、末梢ニューロパチー（神経障害）および急性腎障害の発生率も低くなっています。現在まで行われているカーフィルゾミブに関する全試験において、357 例がカーフィルゾミブを投与されていますが、重篤な神経障害の全発生率は 2%未満です。Dr. Jagannath はカーフィルゾミブについて、第 2 相試験全てにおいて忍容性が良好であったと結論付けています。カーフィルゾミブは、2010 年終わり頃よりレナリドミドとの併用でランダム化国際第 3 相試験が行われる予定です。

### その他追加のカーフィルゾミブ試験とその結論（追加の詳細は医師の為のASH2009概要にて掲載）

- ・再発または難治性骨髄腫（MM）患者に対するカーフィルゾミブ（CFZ）単剤投与に関する現在進行中の非盲検非盲検第 2 相試験である PX-171-004 におけるボルテゾミブ未投与患者の最新結果について、Luhua Wang (MD Anderson Cancer Center, テキサス州ヒューストン) より報告されました（抄録番号 302）。被験者は 115 例。カーフィルゾミブ単剤投与は再発性難治性骨髄腫に明らかな活性を示し、副作用は概して軽度で、管理可能。試験は現在進行中です。
- ・再発または難治性骨髄腫（MM）患者に対するカーフィルゾミブ（CFZ）単剤投与に関する現在進行中の非盲検第 2 相試験 PX-171-004 について、ボルテゾミブ投与歴のある集団の

最終結果が David Siegel 氏 (Hackensack University Medical Center、ニュージャージー州ハッケンサック) より報告されました (抄録番号 303)。被験者は 35 例。カーフィルゾミブ単剤投与は忍容性があり、持続的な反応と疾患コントロールがみられ、明らかな副作用はなく、併用療法での使用も有望であることが示唆されました。

- ・再発および難治性多発性骨髄腫 (MM) におけるカーフィルゾミブ+レナリドミド+低用量デキサメタゾン (CRd) に関する第 1b 相施設共同用量漸増試験について、Ruben Niesvizky 氏 (Weill Cornell Medical College、ニューヨーク州ニューヨーク) より報告されました (抄録番号 304)。被験者は 32 例 (006 試験)。ボルテゾミブおよび IMiD による多くの治療歴のある患者における併用投与の忍容性は良好。最大耐量 (MTD) には至らず、用量制限毒性 (DLT: 用量の減量を要する重度の副作用) はなし。16 ヶ月を超える持続投与が可能。現在も被験者の組み入れ実施中です。
- ・再発または難治性多発性骨髄腫に対する新規プロテアソーム阻害剤カーフィルゾミブ (CFZ) 投与による末梢神経障害は最小程度である」 (抄録番号 430) : Ravi Vij 氏 (Washington University School of Medicine、ミズーリ州セントルイス) により報告されたこの第 2 相試験 (003 試験と 004 試験の複合分析) の被験者は 135 例。神経障害の悪化傾向はなく、患者の 36% がカーフィルゾミブを 6 サイクル以上投与され、末梢神経障害 (PN) はカーフィルゾミブ投与と関連する重大な副作用ではありませんでした。

## NPI-0052

**再発および再発／難治性多発性骨髄腫 (MM) 患者における新構造プロテアソーム阻害剤 NPI-0052 に関する第 1 相臨床試験」 (抄録番号 431) :** Paul Richardson 氏 (Dana-Farber Cancer Institute、マサチューセッツ州ボストン) による報告。NPI-0052 は蛋白質構造をベースにしない新しい第 2 世代のプロテアソーム阻害剤であり、ボルテゾミブやカーフィルゾミブとは異なります。この薬剤は、プロテアソームの全活動を速やか且つ明らかに長時間阻害し、その副作用はボルテゾミブで報告されている副作用とも異なります。NPI-0052 には 2 種類の製剤形があり、従来の液体製剤と、現在試験が行われている新しい凍結乾燥製剤です。NPI-0052-101 は、他に承認されている治療法がない再発および再発／難治性骨髄腫患者を対象とした第 1 相試験で、現在までに 32 例が組み入れられています。試験は低用量の液体製剤投与から開始され、その後、液体製剤、凍結乾燥製剤の両方で増量する内容になっています。NPI-0052 は忍容性も良好で、ほぼ最大量でも重篤な副作用が少なく、補助的な対応で管理可能です。疲労感、深刻な神経障害、血球数の減少はみられません。液体製剤 (薬効成分ではなく溶媒) に関連する一部の副作用は、凍結乾燥製剤ではみられていません。今後新たな試験が計画されています。Dr. Richardson は将来的に NPI-0052 を併用療法で使用するを考えています。

## ヒストン脱アセチル化酵素 (Histone Deacetylase : HDAC)

## 阻害薬

ポリノスタット（ヒドロキサミン酸サブエロイルアニリド (suberoylanilide hydroxamic acid : SAHA))

再発または難治性骨髄腫患者におけるポリノスタット、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法に関する第1相試験（抄録番号 305）：David Siegel 氏（Hackensack University Medical Center、ニュージャージー州ハッケンサック）が報告したこの試験は、ポリノスタットと IMiD の併用によりその抗骨髄腫活性が増大したという前臨床試験の結果がベースになっています。試験の主要な目的は MTD の決定ですが、未だ MTD には至っていません。二次的な目的には安全性と反応が含まれます。ポリノスタットは1週間投与と1週間休薬を28日サイクルで行い、レナリドミドの21日サイクル投与、デキサメタゾンの1週間1回投与と併用します。多様な治療歴のあるレナリドミド耐性骨髄腫の31例において、用量設定試験の最大投与量にて DLT として下痢が1例認められましたが、同量を投与した他の患者では新たな DLT が認められなかった為、追加投与群として更に1段階上の投与量が投与されました。この群では多くの患者が副作用を経験し、下痢、疲労感、血球数の減少がみられました。重篤な副作用としては、ポリノスタット投与による心臓の電気活動の変化等がみられました。レナリドミド投与歴のある患者においても有効である可能性が認められました。MTD には至らなかった為、第2相試験の組み入れは継続予定です。

再発／難治性多発性骨髄腫患者に対するポリノスタットとリペグ化リポソームドキシソルビシン、ボルテゾミブの併用：第1相試験の結果」（抄録番号 306）：Peter M. Voorhees 氏（Linerberer Comprehensive Cancer Center、ノースカロライナ州チャペルヒル）が報告したこの試験では、ポリノスタットの単剤投与での忍容性は認められましたが、応答は認められませんでした。ポリノスタットはボルテゾミブおよびアントラサイクリン系薬剤（ドキシソルビシン等）と併用すると活性が増大するという前臨床試験があったことから、ポリノスタットと他の薬剤を併用することになりました。この試験では、骨髄腫患者に対する併用療法として承認されているボルテゾミブと標準的なペグ化リポソームドキシソルビシン（PLD）の併用投与に加えて、ポリノスタットを増量して投与しています。現在、最高量投与群に組み入れられている患者は、そんなに多くありません。副作用も多くみられ、血球に影響する副作用に関しては投与量の調節が必要となるでしょう。副作用は PN、手足症候群（PLD の既知の副作用）がみられ、PLD に対するアレルギー様反応が1例、心臓障害が2例に認められました。この試験の小集団（8例）における奏効率は期待の持てる結果でしたが、被験者は重度疾患の既往のない患者が選別されています。次の段階に向けての代替的投与スケジュールが現在模索されています。

再発または難治性骨髄腫に対するポリノスタットとボルテゾミブの併用投与に関して2枚のポスターの演題もありました。Sundar Jaannath 氏（St. Vincent's Comprehensive Cancer Center、ニューヨーク、抄録番号 3886）および David Siegel 氏（Hackensack University Medical Center、ニュージャージー州ハッケンサック、抄録番号 3890）によって発表され

たものです。1 件目の試験では、MTD には至らず、適用量の決定は今後の試験で検討することが推奨されています。経口ポリノスタットとボルテゾミブの組み合わせは、許容可能な副作用にて有望な活性を示すことが報告されています。2 本目の発表では、第 2b 相**非盲検**試験 (Vantage095) が継続中で、現在までに、併用投与に対する許容可能な忍容性が示されています。応答は 2010 年に評価される予定です。

### パノビノスタット (LBH589)

経口投与用パノビノスタット (LBH589) は、再発骨髄腫においてボルテゾミブとの併用にて第 1b 相試験が行われています (抄録番号 3852、Jesus F. San-Miguel、Hospital Universitario de Salamanca、スペイン・サラマンカ)。この試験は用量漸増試験であり、その投与スケジュールは血小板減少症 (凝固の役割を担う血中の粒子である血小板数の減少) の管理を向上させるべく変更する必要があるでしょう。

低用量パノビノスタットは第 1/2 相用量漸増試験にて、再発/難治性骨髄腫に対して経口メルファランとの併用で試験が行われています (抄録番号 1855、James Berenson 氏、Oncotherapeutics、カリフォルニア州ロサンゼルス)。最も多い重篤な副作用は、可逆的な血小板および白血球数の減少です。MTD が決定しだい、投与量およびスケジュールも最適化され、拡大第 2 相試験が行われる予定です。

## 熱ショックタンパク質 (Heat Shock Protein) 90 (Hsp90)

### 阻害薬

熱ショック蛋白 90 (Hsp90) は様々なストレスから細胞を護ります。Hsp90 の阻害は、骨髄腫細胞の増殖および生存を促す一部の蛋白質の崩壊に関与する可能性があります。

### タネスピマイシン (17-AAG)

熱ショック蛋白 90 (Hsp90) を攪乱するタネスピマイシン (17-AAG) は、現在いくつかの試験で評価されています。Ashraf Z. Badros 氏 (University of Maryland Medical Center、メリーランド州ボルティモア) はポスター発表をにて、「再発/難治性骨髄腫患者におけるタネスピマイシン+ボルテゾミブ併用に関する Time 2 試験の結果」 (抄録番号 1871) を報告しました。Paul G. Richardson 氏 (Dana-Farber Cancer Institute、マサチューセッツ州ボストン) は「タネスピマイシン+ボルテゾミブ投与は再発/難治性骨髄腫患者において安全且つ有効で、効果的な標的阻害能を示す：第 1/2 相試験の最新結果」をポスター発表しました (抄録番号 2890)。これらの結果では同様の所見が報告されており、タネスピマイシン+ボルテゾミブ併用投与に関する第 3 相試験を後押しするに十分な忍容性、活性がみられたと結論付けられています。患者への投与試験ではタネスピマイシンを投与することで、ボルテゾミブ投与に起因する末梢神経障害 (PN) が回避されることが示唆されています。動

物実験に関しては、「タネスピマイシンはラットの後神経節初代培養物においてボルテゾミブの毒性を回避し、神経形態を維持する」が Oliver P. Flint 氏 (Research and Development, Discovery Toxicology, ニュージャージー州プリンストン、ブリストル・マイヤーズスクイブ社) よりによりポスター演題として発表され、タネスピマイシンによるボルテゾミブ誘発性神経障害の保護作用は用量依存的であることが示されました。

## モノクローナル抗体 (Monoclonal Antibody (Antibodies) : mAb)

mAb はクローン性の免疫蛋白質で、つまり 1 つのタイプの抗体を産生する免疫細胞に由来するもので、特定のターゲットに特異的に結合する能力を持っています。ご存知の通り、骨髄腫細胞によって産生される M 蛋白は 1 種の mAb です。治療で用いられる mAb は、特定の蛋白、例えば骨髄腫細胞の表面で産生されるけれども、多くの正常細胞の表面では産生されない蛋白に反応するようにデザインされます。以下でご紹介するエロツズマブは、本会議で報告された中で最も有望な mAb でした。

### エロツズマブ (HuLuc63、抗 CS1 mAb)

演題「再発または難治性骨髄腫におけるレナリドミドおよび低用量デキサメタゾン併用療法におけるエロツズマブの使用に関する第 1/2 相試験: 中間報告」(抄録番号 432) は、Sagar Lonial 氏 (Winship Cancer Institute, Emory University、ジョージア州アトランタ) により発表されました。エロツズマブは細胞表面の糖タンパクである CS1 を標的とした IgG1 型のヒト単クローン性抗体 (mAb) です。骨髄腫細胞上での CS1 発現は多く、均一ですが、ナチュラルキラー (NK) 細胞上では発現が限定的で、他の正常組織上ではほとんど発現されません。骨髄腫マウスモデルにおいては、エロツズマブの抗腫瘍活性はレナリドミドにより促進されました。Lonial 氏によるこの報告は、患者 28 例を対象とした第 1/2 相臨床試験の中間報告です。レナリドミドとデキサメタゾンの併用による副作用が予想され、アレルギー性ショック、注入反応など mAb 療法で予想された反応がみられていました。動物実験で決定された有効量は、2 週間に 1 回投与で、ヒトにも適用可能です。この結果は有望なものであり、最適量の検討や、初期に高用量で毎週投与を行った後に隔週投与にすることが可能か否かを検討する更なる試験が計画されています。

ポスター演題「1~3 種の治療を行われた後の多発性骨髄腫患者におけるエロツズマブとボルテゾミブ併用療法に関する第 1/2 相試験: 中間報告」(抄録番号 3876): Andrzej Jakubowiak 氏 (University of Michigan Comprehensive Cancer Center、ミシガン州アナーバー) により発表されたこの試験は、エロツズマブと標準量のボルテゾミブとを併用したエロツズマブの用量漸増試験です。被験者 26 例における中間報告では、管理可能な副作用と、重篤な有害事象 (SAE すなわち重篤な副作用) が 1 例に 2 種類がみられましたが、DLT はみられず、

MTDには達しませんでした。患者の組み入れは継続中です。

## 免疫調整薬 (Immunomodulatory Drugs : IMiDs)

### ポマリドマイド

「レナリドミドおよびボルテゾミブを含む治療歴のある再発および難治性多発性骨髄腫患者におけるポマリドマイド単剤、ポマリドマイドおよび低用量デキサメタゾン併用療法の最大耐量、安全性、有効性を検討する第 1/2 相多施設共同ランダム化非盲検用量漸増試験」(抄録番号 301) が Paul Richardson 氏 (Dana-Farber Cancer Institute, マサチューセッツ州ボストン) により発表されました。ポマリドマイドは新しい第 3 世代の IMiD で、構造的にはサリドマイドやレナリドミドと類似し、前臨床試験では活性の亢進が示され、その臨床的有効性や安全性プロファイルはサリドマイドやレナリドミドと異なっています。この試験では、レナリドミドおよびボルテゾミブを少なくとも 2 サイクル投与されたことのある再発/難治性骨髄腫患者において、ポマリドマイドを単剤または低用量デキサメタゾンとの併用で投与しています。第 1 相試験では MTD が確定され、第 2 相試験ではポマリドマイド単剤投与および低用量デキサメタゾン併用投与を行い、1 サイクル施行後に白血球増殖因子 (G-CSF) を投与するランダム化試験が行われました。最も多い副作用は白血球等の血球数の低下で、その他疲労感もみられました。重篤な血栓症が 2 例にみられ、1 例に重大な PN が発症しました。対象の約半数でデキサメタゾン投与が行われ、その半分の患者に反応の改善がみられました。第 2 相試験が現在進行中で、2010 年の第四四半期に患者 200 例の組み入れを終了し、治療および応答に影響する遺伝子発現の変化に関する分析が行われます。

演題「レナリドミド不応性多発性骨髄腫 (MM) に対するポマリドマイド (CG4047) + 低用量デキサメタゾン (Pom/dex) 投与は有効で、忍容性が良好である」(抄録番号 429) : Martha Q. Lacy 氏 (Mayo Clinic, ミネソタ州ロチェスター) により発表されたこの試験では、60 例の結果が報告されましたが、奏効率および毒性を更に検討する目的で、34 例が追加的に組み入れられました。この試験では、一般的な患者集団よりも高リスクの患者が多く組み入れられています。被験者にはポマリドマイドとデキサメタゾンが併用で投与され、この併用は概して忍容性が良好でした。主な副作用は白血球数の低下と PN などでした。Dr. Lacy は、ポマリドマイドとデキサメタゾンの併用が、多くの治療歴のあるレナリドミド不応性の骨髄腫患者において顕著な活性を示し、毒性は管理可能であると結論付けています。奏効率および反応期間は、サリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブ等の新しい療法の組み合わせで得られた結果と同様でしたが、この併用療法は今後も調査が必要です。

### その他の新薬

ペリホシンは、シグナル伝達を調整する経口薬で、ボルテゾミブ投与歴のある再発/難治性骨髄腫患者においてボルテゾミブとの併用にて第 1/2 相試験が行われています (抄録番号 1869、Paul Richardson 氏、Dana-Farber Cancer Institute、マサチューセッツ州ボス

トン)。この併用療法は活性（全奏効率 41%）および持続的な反応がみられ、全奏効期間 OS の中央値は 25 ヶ月で、忍容性も良好でした。これらの結果は、間もなく開始される予定のペリホシン、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用とボルテゾミブ、デキサメタゾン併用を比較する第 3 相試験の礎となります。

その他、単剤または併用で用いられる薬剤として開発の早期段階にある新薬もあります。中には骨髄腫細胞を特異的に標的として殺傷し、他の細胞には作用しない薬剤もあります。これらの薬剤は mAb や骨髄腫細胞表面の成分に付着し、他の細胞には付着しない結合剤などの分子と骨髄腫細胞を殺傷する能力を持つ薬剤の組み合わせに基づいて開発されています。

## 新規診断骨髄腫

### 造血幹細胞移植適格患者

移植可能な患者に関する重要な事項、つまり新薬時代における早期または後期の移植の差の有無、治癒判定の条件、薬剤の最高の組み合わせ、併用には何種類の薬剤を組み合わせるべきか等に関する調査が継続されています。

多発性骨髄腫教育セッションでは、新規に診断された骨髄腫の若年患者（65～70 歳以下）に提唱されたたくさんの治療法のいくつかについて、役割、メリットとデメリットに注目した「若年患者の治療」が Jesus F. San Miguel 氏 (Hospital Clinico Universitario de Salamanca、スペイン、サラマンカ) により議論されました。Dr. San Miguel はこの議題について Hematology 2009 (ASH から入手可能) に投稿した論文にて掘り下げています。この論文には今日までの関連する試験全てが要約されていますので、ここでは唯一の大きなポイントのみをまとめます：高リスクの若年患者では、新薬、特にボルテゾミブがリスクを克服するようであるが、試験を行った患者の数が限られており、フォローアップが短い。患者の骨髄腫の染色体パターン（細胞遺伝学的情報）に基づいて特定の治療を決定するには早計である。標準的リスクおよび高リスク患者の両方を組み入れて、情報を収集する大規模臨床試験が必要である。実験的試験は細胞遺伝学的に高リスクの患者に対する潜在的オプションとなる。例えば、t(4;14) を標的とした療法や、FGFR キナーゼの阻害、異なる経路で骨髄腫細胞を殺傷する薬剤療法の併用などがオプションとなる。臨床試験以外での 1 つの選択肢としては、新薬（ボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイド）単剤あるいはこれらの組み合わせを用いた導入（前）療法を行った後に、高用量メルファラン（MEL）投与と自家幹細胞移植（ASCT：自身の血球細胞を採取、投与）を行う方法がある。その後、骨髄腫が完全寛解（CR）状態に至ったら、レナリドミドを用いた維持療法を行うことが可能で、CR に至らなかった場合は、新薬の併用による地固め療法を行うことができる。代替的な選択肢としては、敢えて移植を延期して、新しい併用療法を行う方法がある。ASCT 後には CR 率が著明に増大するのが常であるが、新しい療法での導入療法と ASCT は補完的である。標準的方法として MEL200 を用いた移植前療法の有効性は、ブスルファンまたはボルテゾミブの追加投与によって改善することができるかもしれません。

治療早期の若年患者は集中的治療および SCT に適しており、忍容性も高いと思われます。これにより、骨髄腫に付随する問題のない長期間の生存や、良好な生活の質（QOL）が得られます。もし、MEL200（を用いる前処置による自家移植）施行後に再発が見られた場合、新規薬剤に対する応答はみられるでしょうが、その後再発した場合に何が起こるかはわかりません。Dr. San Miguel は、早期移植と後期移植の比較評価が現在進行中であり、共同ランダム化 IFM/DFCI 臨床試験がその答えを導くだろうことを指摘しています。また、同氏は骨髄腫患者に対する同種移植（患者自身の細胞ではなく、ドナーから提供される細胞の移植）について、試験的治療と考えるべきであり、臨床試験の一部として行うのが望ましいと考えています。同種移植には骨髄腫を治癒させる可能性があります。治療に関連した死亡率が高く、適したドナー細胞が得られる機会も限られています。同氏の研究グループの方針は、初期治療では同種移植を行わないが、ASCT 後早期再発患者を含む高リスク患者の再発時に同種移植を考慮することとし、同種移植施行時には骨髄腫がコントロールされている状態で行うことになっています。CR における維持療法の役割、期間、再発後の転帰について、また、どの新規療法がどの高リスク因子を克服しうるかについて、更に調査を行う必要があります。Dr. San Miguel は、患者と医師の臨床試験への参加あったからこそ、過去 10 年における進歩が可能であったと考えています。現在、HDAC 阻害剤など、治療におけるその役割を模索して、多数の薬剤が開発段階にあります。

演題「移植適格患者に対する最新の治療的アプローチ」は、IMF シンポジウムの一環として Philippe Moreau 氏 (University Hospital Hotel-Dieu、フランス・ナント) により発表されました。Dr. Moreau（および聴衆）は ASCT が適格患者のケアとして未だ標準的な方法であると考えています。ASCT 前の好ましい導入療法は、現在はボルテゾミブ+デキサメタゾン療法ですが、悪性形質細胞において 2 つの異なる細胞殺傷経路を誘発するボルテゾミブ+デキサメタゾン+一種類の IMiD 併用療法が、近々主流となると考えられます。聴衆も、Dr. Moreaus の「ASCT 施行前に CR または非常に良好な部分応答（VGPR）を得ることが導入療法の第一の目標となるべきである」という考えに同意していました。聴衆の多くは ASCT 後の地固め療法の必要性を感じていますが、Dr. Moreau は、彼の調査の主題でもある、地固め療法の必要性を示す信頼性の高い結果がないことを指摘しました。維持療法の重要性を示す結果があり、その点に気づいた聴衆も多くみられました。これまでサリドマイドによる維持療法のメリットが報告されていますが、レナリドミドの使用をサポートする為の情報の必要性や、その疑問を明らかにする為に行われている試験の説明がなされました。Dr. Moreau の発表で提示された話題は、本総会の他の発表で議論されたものでもあり、つまり ASCT を行わずに新薬を組み合わせた併用療法が ASCT より優れているか否かというものです。聴衆の多くは、新しい併用法が ASCT よりも有効とは考えていませんでしたが、Dr. Moreau はその点の情報が無いことを指摘しました。SCT の適応となる新規診断患者における joint IFM/DFCI 2009 臨床試験より、この疑問に対する答えが得られるだろうと考えられます。この試験の対象は、ランダムに 2 群に振り分けられ、一方の群はレナリドミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン（RVD）導入療法後に幹細胞（SC）動員および採取を行い、

MEL200による前処置後ASCTを行って、RVD地固め療法、レナリドミド維持療法を行います。他方の群はRVD導入療法、SC動員・採取後にRVD地固め療法、レナリドミド維持療法を行い、再発時の選択肢としてSCTを導入するものです。

パネリストによる議論では未解決の問題について話し合われました。早期相の試験結果が目覚しいものであった場合の第3相試験を行う必要性や、一部の国でのみ使用可能な薬剤の場合の試験組み入れへの影響、標準的リスクの疾患の患者に対するケアの標準としてどの併用療法を考慮すべきか、新薬、特に長期的な維持療法を行う場合の真の有効性とリスク、新規診断患者に対していかにして最高の管理を行うか、例えば全てまたはほとんどの患者を臨床試験に組み入れるのか、または患者にもっと多くの選択肢を与えるべきか否かなどについて議論されました。そこでは、ASCT後のVGPRおよびCRが同様の生存曲線を描くが、ASCT後の部分寛解（PR）例は2回目のASCTを要する確率が高く、それ以上の改善は望めず、追加的治療を要するという点では意見の一致がみられました。移植に適格な患者の割合は国によって様々で、適格な年齢の境界線も同様であることが指摘されました。

#### 造血幹細胞移植時期

演題「多発性骨髄腫の初期治療の為の新薬：長期間の初期治療と再発後の後期移植および早期移植の比較結果（抄録番号956）」は、Shaji Kumar氏（Mayo Clinic, ミネソタ州ロチェスター）により発表されました。この試験は、早期にSCTを受けた患者と後期にSCTを受けた患者の奏効率または生存の差があるか否かを確認する為、2001年から2008年にMayo ClinicにてIMiDで治療された新規診断患者で、移植が適格だった約290例の結果を後方視的に検討するものです。奏効率、SCT後の進行までの期間、全生存には差異はないようでした。この試験は既に収集された情報を後方視的に調査したので、移植の時期決定に何が影響したのかを検討することはできませんでした。聴衆の1人が、アウトカムが良好と考えられた患者は後期移植を選択されているとコメントしました。生活の質（QOL）に関する評価、次の療法までの期間に関する情報はありません。Dr. Kumarは、多くの患者が再発するまでIMiDをベースとした治療が行われていることと、現在進行中の新規試験において方針決定プロセス、SCT前後の特定の療法、QOLに関する情報を収集することが重要であると述べました。

#### 総合治療プログラムTotal Therapy (TT)による治癒率

「新規診断多発性骨髄腫患者（MM）に対するTotal Therapy (TT)による治癒モデル作製試験：数学的思考で考える（抄録番号744）」は、Bart Barlogie氏（University of Arkansas for Medical Sciences, アーカンソー州リトルロック）により発表されました。Dr. Barlogieは、Total Therapy (TT) 1, 2, 3試験において、治癒モデルの作成に焦点を当てて結果を再考しています。このモデルは治療フラクションを予測する為に、MGUS（意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症）に似た状態への回復や完全寛解の持続期間等を含む無イベント生存（EFS）に焦点を当てています。このモデルは生存曲線（カプラン・マイヤー曲線）を用い、プラトー、すなわち特定の治療を受けた患者群において追加死亡がほとんどなく生

存し続けるときが存在するかどうかを見ます。相対生存率は、一般の比較可能な集団で期待できる生存期間と、患者の実際の生存期間を比較して算出します。相対生存率が等しくなる為に要する期間は TT1 で 17 年、TT2 で 10 年、TT3 で 5 年です。Dr. Barlogie は、特に近年の治療法では、骨髄腫治療における治癒は現実的なゴールであると結論付けています。低リスク骨髄腫患者に対する TT3 の高い治療フラクション値 (55%) は、ボルテゾミブとサリドマイドの両方を採用することで TT3 の有効性が高まるというエビデンスです。しかし、平均生存率が相対的に低い高リスクの骨髄腫患者のアウトカムを改善する為に、もっと有効な治療法が必要です。Dr. Barlogie は、骨髄腫で発現する遺伝子を判断する技術が進歩すれば、研究者が、その骨髄腫が治癒可能か、現段階では治癒不可能なのかを識別することができることを示唆しています。この種の情報は joint Dana-Farber/IFM 臨床試験や Arkansas trial、つまり、低リスク骨髄腫に対する TT4 と高リスク骨髄腫に対する TT5 に含まれ、治療の決定が遺伝子発現情報に基づいておこなわれます。Dr. Shaughnessy は、治療フラクションを示す患者の腫瘍内で過剰発現された遺伝子は、多くが第 5 染色体であるとコメントしており、第 5 染色体が増加した患者は最良のアウトカムが得られるという Dr. Avet-Loiseau の情報と一致します。特に、グルココルチコイド受容体 (デキサメタゾンおよびプレドニゾンが骨髄腫細胞の表面に結合できる分子) は第 5 染色体上で発現し、これによりデキサメタゾン療法の有効性が説明されます。

### 3 剤併用療法

演題「新規診断骨髄腫を対象とした CyBorD 化学療法におけるボルテゾミブに関する、週 1 回投与と週 2 回投与との第 II 相比較臨床試験: 同等の高奏効率と低毒性」(抄録番号:#616) を Craig B. Reeder 氏 (メイヨー・クリニック、アリゾナ州、スコッツデール市) が発表しました。本臨床試験は、新薬とアルキル化剤 (骨髄腫細胞の DNA に損傷を与える) の組み合わせの効果を調査する第 II 相単群臨床試験です。3 剤併用療法である CyBorD 療法 (シクロホスファミド・ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法) は、すでに再発難治性 MM に対して、安全で良好な忍容性を有することが示されています。本臨床試験の目的は、SCT に先立つ、急速且つ深度の深い奏効の調査です。急速な奏効と造血幹細胞採取能を示す結果が数件公表されています。しかし、副作用を減らすために、全薬剤の投与量を減らす必要がありました。新規治療群は改良 CyBorD 療法を受けました。その内容は、ボルテゾミブの週 1 回投与、シクロホスファミドの週 1 回投与、及び、最初の 4 週間後におけるデキサメタゾンの減薬投与でした。中等度の末梢神経障害が現在でも問題になっているものの、改良 CyBorD 療法により副作用は減少しました。改良 CyBorD 療法によりその毒性は減少しました。副作用が減少した為、減薬が不要となり、結果、総投与量を増やすことが可能でした。また、投与がより簡便になり、造血幹細胞採取にも成功しました。「改良 CyBorD 療法は MM の再発から高リスク患者を防護しません。」、並びに、「従来の CyBorD 療法と改良 CyBorD 療法に関する初期奏効が良好であっても、高リスク患者は異なる移植前処置か維持療法を受ける必要があります。」と、Reeder 氏は発言しました。

演題「未治療多発性骨髄腫を対象としたベルケイド®・静脈内投与シクロホスファミド・デ

キサメタゾン併用 (VCD 療法) 導入療法 (ドイツ DSMM XIa 臨床試験) (抄録番号: #131) を Hermann Einsele 氏 (ヴェルツブルク大学、ドイツ連邦共和国、ヴェルツブルク市) が発表しました。本臨床試験の目的は、CR・VGPR 率が上昇することで更に長期予後が改善される可能性があるという想定の下で、導入療法の一部としての新薬の利用による、移植前後における CR 率の上昇です。本臨床試験には評価可能な被験者 395 名が登録されました。また、その 25% に重篤な副作用が認められました。「無増悪生存期間や全生存期間に関するデータは現時点では得られなかったものの、導入療法としてのボルテゾミブ (ベルケイド®)・静脈内投与シクロホスファミド・デキサメタゾン併用療法 (VCD 療法) 3 サイクルの適用は最も有効な治療法の 1 つに入り、且つ、VCD 導入療法によりこれまで奏効に関する高リスクであった細胞遺伝学的異常が克服されます。」と Einsele 氏は結論しました。VCD 導入療法は良好な安全性プロファイルを示します。なお、VCD 導入療法による死亡率は 1%未満です。軽度～中等度の多発性神経障害発生率が容認可能で、且つ、血栓リスクが低いため、VCD 導入療法は外来で行えます。なお、本臨床試験の最終結果は ASH2010 総会で公表されることとなります。本臨床試験で大規模施設間臨床試験への基盤が形成されているところです。「ドイツでは、高用量化学療法と ASCT に適格な MM 患者は 60 歳以下の方だけです。」と、Einsele 氏は質問に答えて説明しました。60～70 歳の MM 患者には、別の治療法である高用量メルファラン 140 療法 (MEL200 療法の代替療法)・SCT プロトコルを用います。従って、臨床試験間の比較は困難です。なお、この静脈注射療法・SCT (静脈注射) を適用する理由は、新規診断患者を毎週確実に診察し、且つ、必要ならば感染症治療や他の支持療法を確実にを行うためです。

### 3 剤、及び、4 剤併用療法

演題「新規診断多発性骨髄腫を対象としたボルテゾミブ・デキサメタゾン・シクロホスファミド・レナリドミドを併用した新規 3 剤、及び、4 剤併用療法：多施設無作為化第 II 相 EVOLUTION 臨床試験の有望な結果」(抄録番号: #127) を Shaji Kumar 氏 (メイヨー・クリニック、ミネソタ州、ロチェスター市) が発表しました。3 剤併用療法であるボルテゾミブ・デキサメタゾン・シクロホスファミド併用療法 (VDC 療法) やボルテゾミブ・デキサメタゾン・レナリドミド併用療法 (VDR 療法) が未治療 MM に対して有意な活性を示しているため、本臨床試験で上記の薬剤全 4 種類の同時投与が調査されました。EVOLUTION 第 I 相臨床試験結果は既に別の医学雑誌で公表されています。CR 率の上昇と最適な第 III 相臨床試験実施計画の決定を目的とした第 II 相臨床試験における安全性と有効性の調査は本学会で報告されました。以下の 4 治療群を比較しました。即ち、VDCR 療法 (ボルテゾミブ・デキサメタゾン・シクロホスファミド・レナリドミド併用療法) 群、VDR 療法群、VDC 療法群、及び、改良 VDC 療法群 (VDC 療法群で認められた奏効がこれまでの発表結果から予想されたよりも低いと思われたため、15 日目にシクロホスファミドが追加投与されました。) の 4 治療群です。最大奏効率は VDCR 療法群と VDR 療法群で同様の数値を示しました。各群の約三分の一は造血幹細胞を採取しましたが、VDCR 療法群と VDR 療法群で採取不成功がそれぞれ 2、3 件認められました。一方、VDC 療法群には認められませんでした。全被験者 138 名のほぼ全例で 1 つ以上の副作用が認められていますが、シクロホスフ

アミド投与を受けた被験者により重篤な好中球減少症が認められました。本演題に関する議論が行われている間に、「4 剤併用療法により無増悪生存期間が延長される可能性、並びに、ボルテゾミブ・IMiD の同時投与／連続投与に関する適切な選択を確認するために、追跡調査を更に行う必要があります。」と、Kumar 氏は指摘しました。また、「4 剤併用療法により、深い寛解が得られ、また、MM の自然史が変化して微小残存病変が殆ど認められなくなる場合、後でまた再発時に 4 剤併用療法ができるかもしれません。」と、Kumar 氏は発言しました。

演題「**高齢多発性骨髄腫患者の初期治療における、ボルテゾミブ・メルファラン・プレドニゾン・サリドマイド併用療法 (VMPT 療法) 後のボルテゾミブ・サリドマイドによる維持療法**」(抄録番号: #128) を Antonio Palumbo 氏 (トリノ大学、イタリア共和国、トリノ市) が発表しました。本臨床試験の目的は、新規診断高齢 MM 患者における、最良の実験的治療と標準治療の比較です。Palumbo 氏の見解では、新規診断高齢 MM 患者にとって、最適な 4 剤併用療法は VMPT 療法 (ボルテゾミブ・メルファラン・プレドニゾン・サリドマイド併用療法) で、標準治療は 3 剤併用療法である VMP 療法 (ボルテゾミブ・メルファラン・プレドニゾン併用療法) です。VMPT 療法の次に VT (ボルテゾミブ・サリドマイド) 維持療法が適用されました。ボルテゾミブは当初週 2 回投与されましたが、その後は週 1 回投与されました。これにより、末梢神経障害の発生率・重篤度が減少しました。奏効率、次の治療までの期間、及び、無増悪生存期間は、VMP 療法群と比べ VMPT 療法群の方が、有意に延長しました。しかし、両者の全生存率に差は認められませんでした。重篤な副作用は予想通り発生し、また、サリドマイドの投与により増加しました。「VT 維持療法により無増悪生存期間が延長しますが、全生存率の評価にはより長期の追跡調査を行う必要があります。」という結論を、Palumbo 氏は下しました。

演題「**多発性骨髄腫における自家造血幹細胞移植 (ASCT) に先立つ、導入療法としての、サリドマイド・デキサメタゾン併用療法 (TD 療法)、ボルテゾミブ (ベルケイド®)・サリドマイド・デキサメタゾン併用療法 (VTD 療法)、及び、VBMCP (ビンクリスチン・BCNU (1, 3-ビス (2-クロロエチル) -1-ニトロソ尿素、カルムスチン)・メルファラン・シクロフォスファミド・プレドニゾン併用療法) /VBAD (ビンクリスチン・BCNU・アドリアマイシン・デキサメタゾン併用療法) /ボルテゾミブ療法の比較: 第Ⅲ相 PETHEMA /GEM 臨床試験結果**」(抄録番号: #130) を Laura Rosiñol 氏 (スペイン、バルセロナ市) が発表しました。本臨床試験において、被験者 306 名は、VBMCP/VBAD/ボルテゾミブ療法群・TD 療法群・VTD 療法群の 3 群のいずれかに無作為に割り付けられました。VTD 療法群の奏効率が最大でした。細胞遺伝学的所見に基づく高リスク群ではボルテゾミブを含む治療法により、更に良好な奏効が得られました。いずれの治療群も副作用は同様でした。しかし、TD 療法群に血栓イベントが高率で発生し、VTD 療法群に末梢神経障害が高率で発生しました。ASCT 後に CR 率は上昇しました。TD 療法群は、無増悪期間と無増悪生存期間が有意に短いことがわかりました。現時点では、いずれの治療群も全生存率に差は認められませんでした。

演題「未治療多発性骨髄腫患者を対象とした有効な副腎皮質ステロイド剤不使用治療法である、ボルテゾミブ・ポリエチレングリコール化リポソーマルドキソルビシン (PLD)・サリドマイド併用療法 (VDT 療法): 第II相臨床試験の最終結果」(抄録番号:#618)を Taimur Sher 氏 (ロズウェルパーク 癌研究所、ニューヨーク州、バッファロー市) が発表しました。本臨床試験 (被験者 40 名が参加) において、ステロイドを含まないボルテゾミブ (隔週投与)・PLD・サリドマイド併用療法 (VDT 療法) が試され良好な奏効率と無増悪期間が示されました。重大な副作用 (例. 手足症候群、感染症、神経障害、血栓イベント) が認められました。「ステロイド不耐 MM 患者にとって、VDT 療法は容認可能な代替的治療法になる可能性があります。」という結論を、Sher 氏は下しました。

### 造血幹細胞移植不適格患者

Donna Weber 氏 (M.D.アンダーソンがんセンター、テキサス州、ヒューストン市) は全体会議中における Maria-Victoria Mateos 氏の研究発表を紹介し SCT 不適格高齢患者を対象とした臨床試験を概説しました。「新規化学療法薬と従来の化学療法薬を組み合わせた実用可能な併用療法の数が増えるにつれて、答えよりも疑問が多く生じます。」と、Weber 氏は言及しました。奏効率の上昇と無増悪生存期間の延長が認められているものの、必ずしも全生存期間が延長されるわけではありません。SCT を受ける可能性がある高齢患者を対象とした地固め療法の役割についても疑問が残っています。Mateos 氏が発表した臨床試験で初めて、新薬を用いた併用療法が、他の新薬を用いた併用療法の比較対照群とされました。ASCT 後における維持療法に関する臨床試験の検討により、悪影響から無効、引いては、好影響にいたるまでの様々な結果が示されています。細胞遺伝学的高リスク MM を対象とした導入療法における新薬 (例. TT2 臨床試験におけるボルテゾミブの適用) により、生存期間が延長されることがあります。しかし、新薬の適用 (例. 維持療法におけるレナリドミド) については、更に臨床試験を行う必要があります。

### 全体会議

演題「65 歳を超える高齢未治療多発性骨髄腫患者を対象とした、導入療法としてのボルテゾミブ・サリドマイド・プレドニゾン併用療法 (VTP 療法) に対するボルテゾミブ・メルファラン・プレドニゾン併用療法 (VMP 療法) 後における、ボルテゾミブ・プレドニゾン (VP) 維持療法に対するボルテゾミブ・サリドマイド (VT) 維持療法に関する、前向き多施設無作為化臨床試験」(抄録番号:#3)を、Maria-Victoria Mateos 氏 (サラマンカ大学、スペイン、サラマンカ市) は全体会議で発表しました。本臨床試験において、被験者 260 名を、VMP 導入療法群と VTP 導入療法群に、次に、VT 維持療法群と VP 維持療法群に、無作為に割り付けました。なお、維持療法は最長 3 年間まで実施されました。その結果、被験者は、VMP - VT 療法群、VMP - VP 療法群、VTP - VT 療法群、及び、VTP - VP 療法群の 4 治療群に割り付けられました。本臨床試験の目的は、ボルテゾミブ療法を強化する最適な薬剤の確定、ボルテゾミブ減薬による副作用抑制、及び、有効性を維持する維持療法の追加でした。VMP 療法群と VTP 療法群において、全奏効率に差は認められません

でした。副作用は VMP 療法群に多く発生しましたが、重篤な副作用（例、末梢神経障害）や投薬中止は VTP 療法群に多く発生しました。確定 CR 率は維持療法後に上昇しました。VMP 療法群と VTP 療法群において、無増悪生存期間に差は認められませんでした。「高齢未治療 MM 患者の治療にとって、アルキル化剤（本臨床試験ではメルファラン）は主要薬剤であり続けます。」という結論を、Mateos 氏は下しました。ボルテゾミブ週 1 回投与により、末梢神経障害が有意に減少しました。維持療法により CR 率が上昇し、副作用が抑制されました。VT 維持療法により無事象期間が延長されることが示されました。しかし、維持療法薬としてのレナリドミドについて詳しく検討すべきです。現在、高齢未治療 MM 患者において、VMP - VT 療法は、VTP - VP 療法と比較して、有意に優れています。注目すべきことですが、高リスク細胞遺伝学的異常は、VMP - VT 療法や VTP - VP 療法により克服されます。

演題「高齢患者の治療法：併用投与、または、逐次投与の選択」を、Antonio Palumbo 氏（トリノ大学、イタリア共和国、トリノ市）は、「多発性骨髄腫教育セッション」の一部として、発表しました。本演題は学術論文で詳細に発表されており、Palumbo 氏と Francesca Gay 氏の共著として、『Hematology 2009』に掲載されています。ASH を介して入手できます。本論文で、一般的な MM の診断と治療、高齢者治療の変遷、現在の治療選択肢が要約されています。具体的には、高齢 MM 患者の初期治療に適用される治療法の有効性、維持療法の役割、及び、有害事象管理等です。「高齢 MM 患者においては、メルファラン・プレドニゾン・サリドマイド併用療法（MPT 療法）を主要な標準的治療と見なすべきです。」と、Palumbo 氏は確信します。サリドマイド療法とレナリドミド療法には、血栓予防薬も併用すべきです。また、既往血栓、感染症、運動能力の低下、既存の化学療法、または、ドキシソルビンにより、血栓リスクが上昇します。深部静脈血栓症（deep vein thrombosis : DVT、生命にかかわる血栓症の一種）予防に最適な薬剤は論点になっています。しかし、低分子量ヘパリン（low molecular weight heparin : LMWH）はアスピリンやワルファリンとの対照試験対象になっていますが、血栓高リスク患者にとって最適な薬剤になることがあります。また、アスピリンには心臓病を予防する可能性があり、血栓標準リスク患者にとっては最適な薬剤になることがあります。VMP 療法も現在の標準的治療になっていますが、その主要な副作用は末梢神経障害です。ボルテゾミブ投与間隔を週 2 回投与から週 1 回投与に変更することで、末梢神経障害発生リスクと投薬中止率が減少することがあります。メルファラン・プレドニゾン・レナリドミド併用療法（MPR 療法）も標準的治療になる可能性があります。高齢標準リスク患者に対しては、MPT 療法（血球・血小板減少症を憂慮する場合）の適用、若しくは、MPR 療法（末梢神経障害を憂慮する場合）の適用、並びに、若年高リスク患者に対しては、VMP 療法（血栓、及び／または、腎機能障害を憂慮する場合）の適用を Palumbo 氏は提言します。

今後の治療選択肢に、奏効率上昇を目的とする 4 剤併用療法（例、VMPT 療法）への移行、及び、寛解持続期間延長を目的とする維持療法（例、ボルテゾミブ、サリドマイド、若しくは、レナリドミド、並びに、低用量デキサメタゾン）の追加が含まれます。別の治療選

択肢に、「やさしい」単剤逐次投与が含まれます。具体的には、初期に 1、2 剤を投与し、再発時に別種の薬剤を投与します。患者の状態に応じた治療の調節も勧められます。たとえば、心臓機能、肺機能、肝機能、及び、腎機能が正常な 65～75 歳の患者には全量投与、65 歳未満の MM 患者の場合、臓器機能障害が多少認められても、恐らくは全量投与に耐えられるでしょう。75 歳を超える場合は臓器機能が正常であっても減量が推奨されます。メルファランは特に、患者の年齢や血球数に影響を及ぼす副作用に対する調整を必要とします。しかし、レナリドミド、サリドマイド、及び、ボルテゾミブについても同様です。具体的には、ボルテゾミブ投与間隔を週 2 回投与から週 1 回投与に変更することで、末梢神経障害が減少することがあります。

演題「造血幹細胞移植不適格骨髄腫患者を対象とした実践的推奨」を、Mario Boccadoro 氏（トリノ大学、イタリア共和国、トリノ市）は、IMFシンポジウムの一部として、発表しました。SCT不適格新規診断MM患者を対象とした発表済第Ⅲ相臨床試験結果を概説しました。臨床試験結果により、TD療法とメルファラン・プレドニゾン併用療法（MP療法）の同等性、並びに、MP療法に対するMPT療法やメルファラン・プレドニゾン・ボルテゾミブ併用療法（MPV療法）の優越性が示されます。MPR療法とMP療法の比較臨床試験、及び、VMPT療法とVMP療法の比較臨床試験は、『患者のためのASH2009多発性骨髄腫ハイライト』内の別のページに掲載されています。シクロホスファミド・サリドマイド・デキサメタゾン併用療法、及び、レナリドミド・減量デキサメタゾン併用療法も臨床試験対象になっています。診断時に75～101歳のMM患者における虚弱患者発生率の上昇を Boccadoro氏は討議しました。なお、この事実はMM発症率の上昇よりむしろ、高齢患者の増加による結果であると、Boccadoro氏は確信します。虚弱高齢患者は、化学療法における副作用のため、治療開始から初期段階で投薬中止のリスクがあります。従って、減薬により治療法を変更しなければなりません。75歳を超える高齢患者を対象とした減薬案を、Boccadoro氏が発表しました。なお、虚弱高齢患者にとって治療を長期間持続させる必要がある場合、更にこの案を変更する可能性があります。数件の臨床試験において、SCT後のサリドマイド維持療法は確立しているにもかかわらず、フランス共和国では適用されないことが指摘されました。「アメリカ合衆国の人口は高齢化しており、それ故、恐らくMMに加えて他の疾患の発症率も高くなっているために、アメリカ合衆国内の非SCT患者をヨーロッパ諸国内の非SCT患者と比較することは困難です。」という見解を、Robert Z. Orlowski氏は述べました。

演題「第Ⅲb 相 UPFRONT 臨床試験：高齢新規診断多発性骨髄腫患者を対象とした、3 種のボルテゾミブに基づく治療法を評価する、地域診療に基づく前向き無作為化臨床試験の中間結果」（抄録番号：#129）を、Ruben Niesvizky 氏（コーネル／ニューヨーク長老派教会病院、ニューヨーク州、ニューヨーク市）が発表しました。本臨床試験は継続中で、現在も被験者を募集中です。本臨床試験は非盲検で地域診療に基づきますが、3 種のボルテゾミブに基づく治療法（VTD 療法、ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法（VD 療法）、VMP 療法）のいずれかに、被験者は無作為に割り付けられました。次に、被験者はボルテ

ゾミブ維持療法を受けました。VTD 療法群は、血栓予防に、禁忌ではない場合、アスピリン、ワルファリン、または、LMWH のいずれかも、投与されました。また、被験者は帯状疱疹予防薬も投与されました。4 サイクル投与を受けた被験者に関する結果が発表されました。VTD 療法群で末梢神経障害の発症率は最高でした。一方、血球に影響を及ぼす副作用はVMP 療法群に最も多く認められました。VD 療法群に死亡や肺炎が多数認められました。概して、副作用はどの療法群でも似通っていました。一方、奏効率は良好でした。しかし、追跡調査を更に行う必要があります。QOL 評価において、全療法群に関して、改善が見られました。しかし、VTD 療法群に、身体機能や日常役割機能の悪化、即ち、通常の日常活動を含む活動障害の進行が、報告されました。「本臨床試験において、全3種の治療法への登録が継続されるべきです。」という結論を、本臨床試験における独立データ監視委員会は下しました。

演題「高齢新規診断多発性骨髄腫患者を対象とした、メルファラン・プレドニゾン・レナリドミド併用療法 (MPR 療法) の有効性・安全性を確定する、第Ⅲ相臨床試験」(抄録番号: #613) を、Antonio Palumbo 氏 (トリノ大学、イタリア共和国、トリノ市) が発表しました。本臨床試験において、MPR - R 療法 (MPR 療法後に、レナリドミド維持療法の継続) 群、MPR 療法群、または、MP 療法群の3治療群のいずれかに、65~75歳の被験者は無作為に割り付けられました。MM が進行した場合、全被験者にレナリドミド、または、レナリドミド・デキサメタゾンが投与されることがありました。本臨床試験における被験者は進行したMMの割合が一般のMM患者の比率と比較して高率でした。短い調査期間に、MPR 療法群とMP 療法群に有意差が認められたため、どの患者がどの治療を受けたか公表することを、本臨床試験におけるデータ監視委員会は推奨しました。MP 療法のみと比較して、MPR 療法では、全奏効率が上昇し、且つ、反応までの期間が短縮しました。副作用発症は予想通りでした。また、MPR - R 療法群の約半数は造血因子を必要としました。「MPR - R 療法におけるレナリドミド維持療法の継続は期間限定治療と比較して有用です。その理由は、奏効率が高くなり、且つ、早く奏効が得られるためです。また、進行リスクが半減するためです。」という結論を、Palumbo 氏は下しました。「MPV 療法、MPR 療法、または、MPT 療法が、高齢新規診断MM患者を対象とした、より有効な併用療法になるか否かを確定する生存期間に関するデータはありません。」と、質問に答えて、Palumbo 氏は発言しました。「IMiD・メルファラン・プレドニゾン併用療法が虚弱患者や標準リスク患者に適合しやすい可能性があります。一方、VMP 療法は、より予備力のある患者や劇症型MM患者に推奨される可能性があります。」と、Palumbo 氏は考えました。

演題「未治療高齢、及び/または、造血幹細胞移植不適格多発性骨髄腫患者を対象とした、初期治療としての、メルファラン・プレドニゾン併用療法 (MP 療法) とメルファラン・プレドニゾン・サリドマイド併用療法 (MPT 療法) の比較: 無作為化対照臨床試験のメタ解析」(抄録番号: #615) を、Prashant Kapoor 氏 (メイヨー・クリニック、ミネソタ州、ロチェスター市) が発表しました。本メタ解析は既に発表済の臨床試験結果を再調査したものでした。Kapoor 氏等は元となる被験者の情報を入手しませんでした。現在発表済の

臨床試験結果を再調査しているところです。MPT 療法により、奏効率が上昇し、且つ、無増悪生存期間が延長したことがわかりました。その一方で、副作用も増加したこともわかりました。全生存期間の延長に関して、MP 療法に対する MPT 療法の優位性は支持されませんでした。しかし、「HOVON 試験の結果で本メタ解析を更新し次第、MPT 療法の MP 療法に対する有意な全生存期間の延長が示されるでしょう。但し、更なる副作用という代償を払うこととなりますが。」と、Kapoor 氏は考えています。「高齢患者を対象とした他の効果的な治療法は MPR 療法や VMP 療法です。なお、これらの治療法と MP 療法との比較対照試験を行う必要があります。」と、Kapoor 氏は指摘し、また、「MPT 療法は、新規診断 SCT 不適格高齢患者を対象とした適切な初期治療法と見なされる可能性があります。」という結論を下しました。なお、維持療法の役割はまだ解析されていません。

## 再発性／難治性骨髄腫

演題「再発性／難治性骨髄腫患者を対象とした新規アプローチ」を、Robert Z. Orlowski 氏 (M.D.アンダーソンがんセンター、テキサス州、ヒューストン市) は、IMF シンポジウムの一部として、発表しました。「SCT 適格・非適格患者を対象とした治療の進歩にもかかわらず、殆どの MM 患者において、最終的には MM が再発するでしょう。」という見解を、Orlowski 氏は述べました。適用可能な治療法に関する科学的根拠の質に関して、全米総合がん情報ネットワーク (National Comprehensive Cancer Network : NCCN) ガイドライン 2009 年版、及び、有効な併用療法・単剤療法に関する現状を、Orlowski 氏は概説しました。また、ASH2009 で発表されている新薬に関する臨床試験の多くについて言及しました。「モノクローナル抗体 (mAb) はリンパ腫や白血病の治療に大きな影響を及ぼしているものの、骨髄腫治療には主要な役割を果たしていません。」と、Orlowski 氏は指摘しました。「抗インターロイキン - 6 (interleukin-6 : IL-6) mAb である CNTO 328 は、特にボルテゾミブと併用することで、MM 治療に有用であることが証明されるかもしれません。しかし、現行の無作為化臨床試験結果は 2010 年後半までは入手できないでしょう。」と、Orlowski 氏は推測しました。Orlowski 氏は、繰り返し MM を再発した症例を発表しました。「治療が一旦奏効した場合、治療を繰り返したり微調整することによって、休薬期間に再発するまで、少なくとも 1 年あるいは治療に耐えられる間は治療による恩恵が得られるでしょう。そうでなければ、MM 患者に以前は投与されなかった薬剤を含む治療法がより適切な選択肢になるでしょう。」と、Orlowski 氏は指摘しました。「再発性／難治性 MM 治療において、レナリドミド・デキサメタゾン併用療法やボルテゾミブ・PLD 併用療法が標準的治療です。カーフィルゾミブやポマリドマイドの単剤投与、並びに、新規併用療法は、将来性を発揮します。後者の具体例は、ボルテゾミブ、HDAC 阻害薬、及び、他の種類の新薬を用いた併用療法です。」と、Orlowski 氏は発言しました。「現在、再発性／難治性 MM 患者は過去のどの時期よりも、体調が良好になっています。」

## 診断、層別化、及び、病期分類

演題「診断試験と奏効基準における進化する役割」を、S. Vincent Rajkumar 氏（メイヨー・クリニック、ミネソタ州、ロチェスター市）は、IMF シンポジウムの一部として、発表しました。定期血液検査結果として、MGUS と診断された男性に関する事例研究を、Rajkumar 氏が発表しました。その 2 年後、この患者は溶骨性病変を発症し、進行期 MM と診断されました。血清タンパク電気泳動（serum protein electrophoresis : SPEP、免疫グロブリン(immunoglobulin:Ig)領域内における M タンパクスパイクの検出が可能です。)、免疫固定電気泳動（immunofixation electrophoresis : IFE、M タンパクを形成する抗体の種類の特定に適用されます。）及び、遊離軽鎖（free light chain : FLC）分析（遊離 Ig 軽鎖の検出が可能です。）等の診断試験を、Rajkumar 氏は概説しました。IFE は残存 M タンパク検出において最適な検査法です。血清 IFE と FLC の他に、スクリーニング用に、SPEP と 24 時間尿中 PEP（24-hour urine PEP : UPEP）を、Rajkumar 氏は推奨しました。Durie - Salmon 病期分類基準により腫瘍量が評価されるため、Durie - Salmon 病期分類基準と国際病期分類基準（International Staging System : ISS）の両者の適用を、Rajkumar 氏は選択します。患者が診断を受けると、ISS が適用できます。新規治療法や更に新規の治療法が適用される時代において、高リスク活動性 MM と標準リスク活動性 MM を鑑別する mSMART 分類基準（Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy : メイヨー・クリニックにおける骨髄腫層別化兼リスク適合治療）を再調査する必要があります。陽電子断層撮影（positron emission tomography : PET）と核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging : MRI）は、画像診断に有用です。Leukemia 誌に掲載されている国際骨髄腫ワーキンググループ（International Myeloma Working Group : IMWG）の論文中的画像診断に関する論議の精読が推奨されました。（IMF を介して入手できます。URL : [http://myeloma.org/pdfs/IMWG\\_consensus\\_imaging.pdf](http://myeloma.org/pdfs/IMWG_consensus_imaging.pdf)）

MGUS、くすぶり型 MM（smoldering multiple myeloma : SMM、別名：無症候性骨髄腫（asymptomatic multiple myeloma : AMM））、及び、MM の定義を、Rajkumar 氏は概説しました。MGUS と SMM においては、貧血も溶骨性病変も認められません。また、血清カルシウム濃度は基準値を示し、腎機能は正常です。MGUS と SMM は、M タンパク濃度と形質細胞比率により識別されます。そして、治療すべきではありません。MM は、貧血（赤血球数の減少、または、ヘモグロビン（血液中の酸素運搬タンパク質）の減少）、溶骨性病変、カルシウム高値、及び／または、悪性形質細胞や M タンパクによる腎機能障害の存在により区別されます。MM の診断は臨床学的要因（兆候・症状）に基づくべきであって、検体検査のみに基づいてはいけません。長期に渡って MGUS が MM に進行するリスクは、M タンパクスパイクの高さ・種類、並びに、FLC に関連します。SMM は、長期に渡って、MGUS と比較して、MM に進行する可能性が高いです。MGUS から MM への進行には、2 件のがん誘導事象（「ヒット」）の存在が必要となる場合があります。なお、この事象は、他の種類のがんの発症で認められている事象と同様です。MGUS 発症を引き起こす 1 番目のヒットは、一次細胞遺伝学的異常（例、免疫グロブリン H 鎖（immunoglobulin

H chain : IgH) 転座 (免疫グロブリン (抗体) 領域を含む 2 種の異なる染色体間でその一部が入れ替わる現象)、高 2 倍性 (染色体コピー数過剰) と関連します。MGUS から MM への進行を引き起こす 2 番目のヒットには、がん遺伝子 (ras、myc) における突然変異 (遺伝子変化)、二次転座、血管形成の増加 (血管新生)、及び、他の異常が含まれます。現時点では、MM への進行を予防する手段はありません。

## MGUS と SMM

### 高リスク SMM

演題「症候性多発性骨髄腫への進行リスクが高いくすぶり型多発性骨髄腫を対象とした、治療回避に対するレナリドミド・デキサメタゾン併用療法 (Len/dex 療法) に関する、非盲検第Ⅲ相臨床試験：初回中間解析結果」(抄録番号：#614) を、Maria-Victoria Mateos 氏 (サラマンカ大学、スペイン、サラマンカ市) が発表しました。本中間解析は、PETHEMA / GEM 臨床試験の中間解析でした。SMM の定義は、血清 M タンパク濃度 30 g/l 以上、及び/若しくは、10%以上の骨髄クローン性形質細胞の存在、並びに、関連臓器障害の非存在です。数種の要因により、長期間の症候性 MM への進行リスクが予測されます。具体的には、M タンパクの種類・濃度、並びに、骨髄内の異常形質細胞比率です。SMM 管理の標準的治療は綿密な経過観察と無治療です。SMM 治療の試み (例、無治療に対する MP 療法の比較) が続いています。サリドマイドは毒性を生じることが知られています。また、ある臨床試験において、サリドマイドにより奏効が得られましたが、無治療期間が短縮しました。本臨床試験に進行高リスク群が含まれました。無治療と比較した、本臨床試験における治療法は、Len/dex 療法、及び、次に続く低用量レナリドミド維持療法でした。「本臨床試験における中間結果は有望なものです。また、Len/dex 療法の副作用は容認可能です。」という結論を、Mateos 氏は下しました。「実地治療を変えるためには延命効果を明らかにする必要があります。」という見解を、Meletios-Athanassios Dimopoulos 氏は述べました。それに対して「本臨床試験参加時に、症状が認められない場合で、全身骨格検査以外の骨検査を受けたのは少数ですが、無治療群における進行例の大部分が溶骨性病変を発症した事実は注目に値します。なお、MM における溶骨性病変は非可逆的です。」と、Mateos 氏は返答しました。両群間に細胞遺伝学的差異は認められませんでした。長期間の追跡調査を行う必要があります。また、本中間解析により高リスク SMM 患者が治療を受ける/受けない選択が示される可能性があります。「本中間解析結果は興味深いものです。しかし、現時点では、SMM 患者を対象とした、経過観察から積極的治療への、治療推奨の変更時期ではありません。」という意見を、Durie 氏は述べました。

### 骨髄腫生物学

演題「IMiDs・ボルテゾミブ併用療法後に再発した多発性骨髄腫の自然史：多施設国際骨髄腫ワーキンググループ研究」(抄録番号：#2878) を、Shaji Kumar 氏 (メイヨー・クリニック、ミネソタ州、ロチェスター市) は、IMWG を代表して、発表しました。本臨床研究は被験者 270 名を対象とした後ろ向き事例研究で、ボルテゾミブと少なくとも 1 種類以上の IMiD に不応性を示した MM 患者の全生存期間を確定するものでした。診断から難治

性 MM 発症までの期間の中央値は、32 ヶ月でした。新薬不応性 MM 発症からの全生存期間中央値は、本臨床研究における全被験者においては 8 ヶ月で、1 回目の SCT を受けていない被験者においては 7 ヶ月でした。複数の要因を考慮に入れた解析において、難治性 MM 発症時に、60 歳未満であること、及び、SCT を 1 回以上受けたことにより、最低でも PR が予測されました。また、クレアチニン・アルブミン正常値（腎機能が正常であることが示唆されました。）から、最も明確に全生存期間の延長が予測されました。診断時の  $\beta 2$ -ミクログロブリン濃度（MM 重症度判定基準）が 3.5 mg/dl 未満のとき、難治性 MM が発症しても、EFS が延長しました。従って、通常、予後予測に適用されている要因は、新薬耐性の MM となった場合でも予後予測にとって重要です。

#### 形質細胞生物学特別科学委員会：骨髄腫の異常兆候に関する科学的関連

「本科学委員会は未だその場限りのものですが、2010 年までに、科学委員会として正式な地位を得ることが望まれました。」と、Raymond Powles（パークサイド腫瘍クリニック、英国、ロンドン市ウインブルドン）同科学委員会議長は発言しました。本科学委員会は、概して、MM を更に理解するために、形質細胞性白血病、髄外性形質細胞腫、及び、骨性骨髄腫の共通点を見出す試みでした。

演題「形質細胞性白血病」を、Rafael Fonseca 氏（メイヨー・クリニック、アリゾナ州、スコッツデール市）が発表しました。形質細胞性白血病（Plasma Cell Leukemia : PCL）は MM の劇症型亜類型に相当し、その特徴は末梢血中の多数の循環形質細胞の存在です。なお、その任意定義は、末梢血中において、形質細胞数が白血球数の 20% 超を占める、または、形質細胞数が  $2 \times 10^9$  個/l になっていることです。PCL は形質細胞腫瘍の最初の兆候になることがあります。なお、形質細胞腫瘍は治療が奏効することが多く、時には、奏効が持続し、また、全生存期間が 1 年近くになります。PCL は、MM の二次性白血病性形質転換としても発症します。なお、非常に予後不良で、また、全生存期間は 1.3~7 ヶ月です。PCL は稀な疾患なので、その遺伝学的特徴の研究は現在でも困難です。Fonseca 氏は形質細胞の遺伝子変化に論議を集めました。なお、この遺伝子変化により、悪性形質細胞が骨髄から遊離することができ、且つ、悪性形質細胞の無秩序な増殖が PCL の原因になると、Fonseca 氏は確信します。IgH 転座、低 2 倍性（染色体コピー数減少）、TP53 遺伝子座における del (17p13) 欠失、がん遺伝子 myc における突然変異、及び、del(13)長腕欠失は、一般に認められます。p53 del (17) 短腕欠失は、一般に認められません、しかし、重要な予後因子です。その理由は、悪性形質細胞内に p53 遺伝子が存在する PCL 患者と比較して、p53 遺伝子が欠失している PCL 患者において、全生存期間が大幅に減少するためです。p53 遺伝子欠失は、MGUS や SMM においては稀です、また、新規診断 MM から、初回再発、2 回目の再発、PCL、引いては、体外で培地内増殖が可能な骨髄腫細胞に至るまでその頻度は増加します。それ故、「長期間の維持療法は p53 遺伝子欠失に影響される代謝経路に注意を向けるべきです。また、p53 遺伝子の状態は、将来は臨床病期（例. ISS）に取って代わる可能性のある分子病期分類表に記載される可能性があります。」と、Fonseca 氏は提言します。PCL は稀な疾患なので、無作為化臨床試験が実行できません、また、確立

した標準的治療も存在しません。従って、PCL 治療は高リスク MM 治療と共通するはずで  
す。また、PCL 治療には、IMiD・ボルテゾミブ・ドキシソルビシン併用療法、及び、SCT  
が含まれるはずで。「MM 患者の生存期間延長に伴い、二次性 PCL は、次第に一般的で、  
且つ、管理困難な疾患になるでしょう。」と、Fonseca 氏は予測します。

演題「**髓外性骨髄腫**」を、Joan Bladé 氏（オーガスト・ピー・イ・スニエール生物医学研  
究所（Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer : IDIBAPS）病院クリニ  
ック、スペイン、バルセロナ市）が発表しました。髓外（骨髄の外側）性骨髄腫発症には  
数種類の傾向が認められます。具体的には、溶骨性病変隣接部位からの局所的軟部組織増  
殖、単発性／多発性大型皮下形質細胞腫を引き起こす（血液からの）血行性散布、小結節  
の皮膚、肝臓、腎臓、乳房、リンパ節、大脳、若しくは、他の器官／組織への転移、また  
は、手術後に生じる局所転移、骨の手術では筋肉内への浸潤をきたすこともあります。軟  
部組織髓外性形質細胞腫（extramedullary plasmacytomas : EMP）は、診断時に存在する  
ことがあり、または、MM の経過中に発症することがありますが、MM 患者の三分の一以  
下です。EMP 発症と関連する要因に、劇症型 MM、再発性 MM、及び、骨髄微小環境から  
の骨髄腫細胞の遊離が含まれると思われます。上記の骨髄腫細胞遊離機構には、骨髄腫細  
胞を骨髄微小環境に接着させるタンパク質量の減少、細胞挙動制御物質受容体量の減少、  
骨髄内酸素濃度減少、及び、形質細胞の骨髄間質細胞への接着能の低下が考えられます。  
その結果、骨髄から骨髄腫細胞が遊離します。別の遊離機構として、テトラスパニン量  
の減少が考えられます。なお、テトラスパニンは細胞表面に発現し、細胞接着、細胞運動、  
細胞活性化、及び、細胞拡散に関与します。そして、シグナル伝達機能と免疫機能に関わ  
る物質との相互作用に関与します。EMP により生存期間が短縮します。高用量化学療法、  
アルキル化剤療法、及び／または、放射線療法は、EMP に奏効することがあります。また、  
ASCT 後と比較して、減量した化学療法後の同種 SCT（ミニ移植）後に、EMP が生じやす  
いことがあります。EMP にサリドマイドは奏効しませんが、ボルテゾミブは奏効します。  
レナリドミドに対する EMP の感受性に関する正式な臨床試験は存在しません。しかし、  
Len／dex 療法の有効性に関する可能性が、症例報告から示唆されます。巨大病巣髓外性骨  
髄腫として知られている疾患にも、Bladé 氏は言及しました。なお、この疾患は（40 歳未  
満の）若年患者に認められ、多発骨病変が認められますが、骨髄形質細胞比は 10%以下で、  
その予後は良好です。「将来実施される研究の焦点に、骨髄腫細胞はいかに骨髄外に遊出し、  
全身にひろがり、他の細胞・組織・器官へ接着し、そこで生存するか、並びに、骨髄腫幹  
細胞の特性、分子遺伝学、及び、薬剤感受性・耐性に関する研究が含まれるべきです。」と、  
Bladé 氏は提言しました。前臨床薬剤研究に適用される可能性のある適切な EMP 動物モデ  
ルが存在します。質疑応答の間に、2 種類の EMP の存在に、Bladé 氏は着目しました。1  
つ目は、骨髄から直接転移し、且つ、予後良好な EMP です。2 つ目は、肝臓等の器官に転  
移し、且つ、予後不良な EMP です。そこで、若年髓外病変患者を対象とした VTD 療法／  
VRD 療法の適用を Bladé 氏は提言しました。

演題「**骨性骨髄腫**」を、Gregory R. Mundy 氏（ヴァンダービルト大学、テネシー州、ナ

ッシュビル市) が発表しました。「骨に関連した MM に関する兆候、症状、及び、生物学は、現在もなお、十分に理解されていません。」と、Mundy 氏は指摘しました。MM における骨芽細胞 (骨を形成)・破骨細胞 (骨を破壊・再構築) の経路・機能に関する既知の情報 (例、様々なシグナル伝達経路、様々な物質経路)、並びに、骨芽細胞分化や適切な骨発育・骨機能に必要とされる他の物質の調節を変化させることが知られている物質の役割を、Mundy 氏は概説しました。なお、骨髄腫細胞はこれらの物質の内の数種類を産生します。「続発性骨粗鬆症 (骨が脆くなります) は MM による疾患と見られている可能性があります。その理由は、このような条件では、骨形成が阻害されるからです。」と、Mundy 氏は推測しました。がん患者が長生きするに連れて、乳がん患者や前立腺癌患者において、また、MM 患者において、がんによる骨疾患罹患の可能性が高くなります。骨疾患から MM を切り離す可能性、また、この様な治療により MM の自然史 (例、治療奏効) が変わる可能性の検討に、動物モデル実験は有用のはずです。本科学委員会における他の研究発表に依って、「寛解時や再発時における MM の病期分類は重要です。」と、Mundy 氏は言及しました。無症候性髄外性形質細胞腫の発見に焦点を当てる研究が求められます。「特にボルテゾミブ療法により、骨髄腫細胞が転移性骨髄腫細胞に変化していく可能性があります。」と、Mundy 氏は推測しました。

## 骨髄腫患者に対する特別な関心について

### α-リポ酸とボルテゾミブ

演題「α-リポ酸 (Alpha Lipoic Acid : ALA) はボルテゾミブの抗骨髄腫活性を阻害する。」 (抄録番号 : #3832) を、Eric Sanchez 氏 (骨髄腫・骨がん研究所、カリフォルニア州、ロサンゼルス市ウェストハリウッド) が発表しました。ALA (骨髄腫治療において、末梢神経障害管理に用いられる抗酸化物質) が、骨髄腫細胞株 (体外で試験管内で増殖可能な細胞) において、ボルテゾミブの抗骨髄腫活性を阻害することが示されています。本臨床研究で、MM 患者由来骨髄腫細胞を適用した研究、及び、動物モデルを適用した研究が、更に遂行されているところです。更に、末梢神経障害に対する ALA の効果を維持しながら、ボルテゾミブに対する ALA の阻害効果を克服する可能性のある治療法が研究されているところです。

### 肥満とメルファラン

演題「多発性骨髄腫を対象とした高用量メルファラン療法の毒性に関する、肥満と腎不全の影響」 (抄録番号 : #1177) を、Dan T. Vogl (ペンシルベニア大学 エイブラムソンがんセンター 骨髄腫プログラム、ペンシルベニア州、フィラデルフィア市) が発表しました。本臨床試験で、被験者 39 名に対して MEL 療法後に ASCT を適用しました。本臨床試験の目的は、メルファランによる副作用に肥満と腎不全が関与する作用の調査でした。「メルファラン投与量、体重、及び、腎機能に関係なく、肥満患者 (体脂肪率により測定) ほど、MEL 療法後に口内病変 (口腔粘膜炎) が重篤になります。」という結論を、Vogl 氏等は下しました。Vogl 氏等は、肥満患者におけるメルファランの作用機構を研究しているところ

です。肥満患者を対象としたメルファラン投与量変更の必要性の確定を目的とした、臨床試験が更に求められます。

## 結論

新薬（例．ボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイド）の時代に始まる MM 患者における生存期間延長傾向は続いています。新薬が現在新規標準的治療の一部になるにつれて、新薬はもはやそれほど新規ではなくなります。更なる新薬が有望な成果と共に開発されているところです。この様な新薬の多くが併用療法において最も効果的に作用することがあります。また、多くの新薬が独特な作用機序や様々な種類の副作用を有するため、様々な機序で骨髄腫細胞に作用する併用療法により、MM 患者の生存期間延長と QOL 向上が継続されるはずで

原文 URL

[http://myeloma.org/pdfs/ASH09-PatientHighlights\\_a3.pdf](http://myeloma.org/pdfs/ASH09-PatientHighlights_a3.pdf)

翻訳：渡邊岳

医師前チェック：田部裕子（前半）、中雄大輔（後半）

監修：林敏昭先生