

2 骨髄腫の新しい治療

瀧澤 淳

新潟大学大学院医歯学総合研究科

血液学分野

New Chemotherapy for Multiple Myeloma

Jun TAKIZAWA

Division of Hematology, Niigata University Graduate School of

Medical and Dental Sciences

要 旨

多発性骨髄腫 (MM) は予後不良な造血器腫瘍であり, 治癒に導く治療法は確立していない. しかし, 近年になり新規治療薬の開発が進み, MM 患者の生命予後や QOL は改善しつつある. 注目される新規抗腫瘍剤としてのボルテゾミブ, サリドマイド, レナリドマイドについて解説する.

キーワード: 多発性骨髄腫, ボルテゾミブ, サリドマイド, レナリドマイド

はじめに

骨髄腫は B 細胞の終末分化段階の形質細胞が腫瘍化した疾患であり, クローナルな形質細胞の出現と M 蛋白の産生を特徴とする. 臨床症状として, 1) 高カルシウム血症, 2) 腎不全, 3) 貧血, 4) 骨病変 (溶骨病変または圧迫骨折を伴う骨粗鬆症), 5) その他 (過粘稠症候群, アミロイドーシス, 年 3 回以上の細菌感染), が重要であり, これらは国際診断基準 (IMWG) の症候性多発性骨髄腫 (SMM) を規定する臓器障害として記載されている¹⁾. 臓器障害が存在するものが SMM となり, 治療の対象となる. 従来, 生存期間中央値は 3 年程度であり, きわめて予後不良な造血器腫瘍のひとつである²⁾. しかし新規治療薬の導入により, 骨髄腫の予後が改善されつつある.

ボルテゾミブ

ボルテゾミブ (BOR) はプロテアソーム阻害剤で, その作用機序は $I\kappa B$ の分解抑制による NF- κB 経路の活性化抑制などによる抗腫瘍作用, および, IL-6 や VEGF などの増殖因子の分泌低下や, VCAM-1 などの接着分子の発現低下などによる骨髄ストローマ細胞などの微小環境への作用などが想定されているが詳細は不明である.

海外における再発・難治性 MM に対する臨床試験 (SUMMIT 試験, APEX 試験等) の結果, 従来の治療に勝る有効性が確認された. 本邦でも国内第 I / II 相臨床試験を経て 2006 年 10 月に再発・難治性 MM に対して認可された. BOR にデキサメタゾン (DXA) を併用すると (BD 療法) 効果も増強し, 後述する間質性肺炎などの副作用

Reprint requests to: Jun TAKIZAWA
Division of Hematology
Niigata University Graduate School
of Medical and Dental Sciences
1-754 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-754
新潟大学大学院医歯学総合研究科血液学分野

瀧澤 淳

も軽減することが示されており、現時点で最も頻用されている。BD療法の一時的レジメンはBOR 1.3mg/m², D1, 4, 8, 11, DXA 20mg, D1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 3週毎に最大8サイクル投与するものである。

BORの有害事象として、欧米より間質性肺炎の頻度が高い可能性が示唆され、死亡に至った重症例も報告された³⁾。本邦における特定使用成績調査の中間報告によると、間質性肺炎合併は3%程度であったが、肺疾患の既往が重要であり、BOR投与開始前に、肺CTとSpO₂値が正常であることを確認する必要がある。肺合併症の早期診断(呼吸器症状、体重増加、SpO₂低下など)と、適切な治療(BOR中止とステロイド投与)が必要である。頻度の高い他の有害事象として、末梢神経障害(16.1%:感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、低血圧など)、消化管障害(14.5%:下痢、便秘など)、および感染症(12.9%:帯状疱疹など)があり、重症化の可能性もあり注意を要する。

海外では未治療MMに対してBORを用いた臨床試験の結果が報告されている。65歳以上の未治療MMに対して従来の標準療法であるMP療法と、MPにBORを併用したV-MP療法の無作為比較試験(VISTA試験⁴⁾)の結果、V-MP療法が全生存期間で勝り、2008年10月、BORは米国FDAにて未治療MMに適応拡大された。移植適応である若年者に対する寛解導入療法におけるBORの有効性を示す報告も散見されている。本邦でも日本骨髄腫研究会における臨床第Ⅱ相試験(JMSG-0901:VAD寛解導入療法に非奏効のSMMに対するBD併用療法を用いた自家末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法の有効性と安全性の検討)が終了し、現在解析中である。

サリドマイド

サリドマイド(THAL)は1950年代後半から睡眠導入剤として使用されていたが、1960年代初頭、妊娠中の女性が服用することにより胎児の四肢や感覚器、循環器などに重い催奇形性を起

し、世界的に悲惨な被害を引き起こした。そのため1962年以降は発売中止になっていたが、その血管新生抑制作用が注目されるようになり、海外で1990年代より固形腫瘍やMMに対する抗腫瘍剤として用いられるようになった。

THALの抗腫瘍作用の詳細は不明であるが、1)骨髄腫細胞を栄養する血管新生抑制の他に、2)骨髄腫細胞増殖因子(FGF-2, VEGFなど)の産生抑制、3)骨髄腫細胞のアポトーシス誘導、4)骨髄腫細胞に対する腫瘍免疫の活性化、5)骨髄腫細胞と間質細胞との相互作用抑制、などが想定されている。THALはI κ Bキナーゼの活性化を抑制し、NF- κ Bの機能を抑制することが、上記作用をもたらすものと考えられている。

再発・治療抵抗性MMに対するTHALの相効率は単剤で25-30%、DXAとの併用で40-65%と報告されている⁵⁾。本邦でもTHALは2008年12月に再発難治性MMに対して認可された。薬害の悲劇を繰り返さぬように、厳重な安全管理下の使用が義務付けられた(サリドマイド製剤安全管理手順 Thalidomide Education and Risk Management System: TERMS[®])。

欧米では高齢者未治療MMに対してMP療法と、MPにTHALを併用したMPT療法の無作為比較試験が行われ、4つの結果から奏効率と無増悪生存率の改善が報告されている⁵⁾。ドキシソリンや他の新規薬剤との併用効果に関する臨床試験も多数進行中で結果が待たれる。

THALの有害事象として血小板減少、好中球減少、傾眠、便秘、末梢神経障害、皮疹、血栓症などに注意を要する。特に深部静脈血栓症(DVT)が重要であり、THAL単剤で3-5%程度、併用療法(DXA, ADR, CPAなど)で20%台まで頻度が高まる⁶⁾。THALあるいはレナリドマイド関連静脈血栓塞栓症の予防についてIMWGが勧告を示している⁶⁾。危険因子として肥満、血栓塞栓症の既往、中心静脈カテーテルあるいはペースメーカー留置、合併症(心疾患、慢性腎障害、糖尿病、急性感染症)、外科手術、外傷、エリスロポエチン使用などを挙げ、危険因子数が0または1の場合はアスピリン併用を推奨し、2以上の症例あるいは大

量 DXA や ADR を併用する全症例に対して低分子ヘパリンまたはワーファリン投与を推奨している⁶⁾。

レナリドマイド

レナリドマイド (LEN) は THAL の副作用を軽減する目的で開発された誘導体である。本邦でも 2010 年 7 月に発売された。

欧米で行われた再発・治療抵抗性 MM に対するランダム化国際第Ⅲ相試験 (MM010 および MM009) 中間解析の結果、LEN と大量 DXA の併用療法が大量 DXA 療法より有効と判明し、有効中止勧告された。この結果から、2006 年 6 月に米国 FDA にて承認を得た。BOR 同様に LEN も、13q 欠失や t (4;14) など従来の治療における予後不良因子を有する MM 症例に有効であることが示されている。

未治療 MM に対し LEN/大量 DXA 併用療法と LEN/少量 DXA の併用を比較する無作為第Ⅲ相試験が ECOG で行われた (E4A03 試験)⁷⁾。中間解析で LEN/少量 DXA 群の全生存率が勝っていたため試験は中止となった。Mayo Clinic で LEN/DXA と THAL/DXA を比較する後方視的研究が行われた。LEN/DXA 群は THAL/DXA 群に比して相効率、PFS および OS が良好であった。有害事象として LEN/DXA 群は好中球減少が多く、THAL/DXA 群は末梢神経障害と静脈血栓症が多く認められた。

ま と め

今後の国内臨床研究の集積により、本邦における新規薬剤を用いた骨髄腫に対する標準治療が確立し、治癒に至る症例が増えていくことを期待したい。

文 献

- 1) The International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121: 749 - 757, 2003.
- 2) 高井和江, 瀧澤 淳, 小山 寛, 関 義信, 永井孝一, 橋本誠雄, 斉藤弘行, 野本信彦, 小林 政, 丸山聡一, 新國公司, 阿部 崇, 桃井明仁, 青木定夫, 相澤義房: 多発性骨髄腫 184 例の臨床的解析 (新潟県多施設共同研究). *臨床血液* 48: 965, 2007.
- 3) Miyakoshi S, Kami M, Yuji K, Matsumura T, Takatoku M, Sasaki M, Narimatsu H, Fujii T, Kawabata M, Taniguchi S, Ozawa K and Oshimi K: Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. *Blood* 107: 3492 - 3494, 2006.
- 4) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359: 906 - 917, 2008.
- 5) Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Bladé J, Offidani M, Gay F, Moreau P, Waage A, Spencer A, Ludwig H, Boccadoro M and Harousseau JL: Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 111: 3968 - 3977, 2008.
- 6) Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Lyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld - Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P and Hussein MA; International Myeloma Working Group: Prevention of thalidomide - and lenalidomide - associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 22: 414 - 423, 2008.
- 7) The International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121: 749 - 757, 2003.

- 7) Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR, for the Eastern Cooperative Oncology Group: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 11: 29-37, 2010.

3 チロシンキナーゼ阻害剤を用いた白血病の治療

古川 達雄

新潟大学医歯学総合病院・
高密度無菌治療部

Current Treatment for Leukemia Using the Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI)

Tatsuo FURUKAWA

*Division of Bone Marrow Transplantation,
Niigata University Medical and Dental Hospital*

要 旨

多くの造血器悪性腫瘍では、その発症にチロシンキナーゼの異常が関与している。BCR-ABL異常キメラ遺伝子が原因で発症する慢性骨髄性白血病(CML)におけるイマチニブ単独治療は、CMLの治療戦略に大きな変革をもたらした。CMLでは、イマチニブにより約80%以上の症例で安定した細胞遺伝学的寛解の維持が得られる。効果不良症例の予後因子としては、BCR-ABLキメラ遺伝子陽性クローンの減少率(特に定量的遺伝子レベル)が最重要である。イマチニブ不応例では、イマチニブ結合部位を中心としたアミノ酸変異が原因として観察される。最近第二世代のBCR-ABLキメラチロシンキナーゼ阻害剤(ニロチニブ、ダサチニブなど)が開発され、イマチニブ不応例・不耐例に対しても臨床的効果を認め、今後は第一選択薬としての効果も期待されている。Ph陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)では、イマチニブ単独治療によるBCR-ABLキメラチロシンキナーゼ阻害だけでは、寛解を得られる症例が極めて少なく、多剤併用化学療法との併用が必要である。しかし従来の化学療法のみ比して、イマチニブ併用化学療法は有意に良好な寛解導入率、寛解維持率が得られた。ただし治癒には、同種造血幹細胞移植の併用が必要である。ダサチニブは多種類のチロシンキナーゼを阻害することから、Ph+ALLにおける治療効果が期待され、単独療法臨床試験でもイマチニブに比して治療効果の改善が認められた。さらに化学療法との併用による効果が期待される薬剤である。今後は新

Reprint requests to: Tatsuo FURUKAWA
Division of Bone Marrow Transplantation
Niigata University Medical & Dental Hospital
1-754 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部

古川 達雄