

総括報告書

JCOG 0904:「再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib + dexamethasone 併用(BD)療法と thalidomide + dexamethasone 併用(TD)療法のランダム化第Ⅱ相試験」

[2018 年 10 月 9 日]

研究事務局: 飯田 真介(名古屋市立大学病院)

研究代表者: 飯田 真介(名古屋市立大学病院)

グループ代表者: 永井 宏和(国立病院機構 名古屋医療センター)

0. 試験概要

- 試験の目的: 1 レジメン以上の治療歴がある再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対するセカンドライン治療として、ボルテゾミブ(BOR)とデキサメタゾン(DEX)併用療法(BD 療法)と、サリドマイド(THAL)とデキサメタゾン(DEX)併用療法(TD 療法)を行った場合の 1 年無増悪生存割合(1-year progression free survival: 1 年 PFS)を比較し、より有効である可能性の高い治療法を選択する。
- 対象: 初回治療開始前に国際骨髄腫作業部会(IMWG)の診断規準を満たす症候性の多発性骨髄腫患者であった。多発性骨髄腫に対して 1 レジメン以上の治療歴があり、直近の治療終了後に、治療抵抗性、再発、再燃のいずれかと判断されている。年齢 20 歳以上、75 歳(第 1 回改正後: 79 歳)以下。PS 0-2、ただし溶骨病変に伴う症状のみによる PS 3 は適格。THAL と BOR のいずれの投与歴もない。

・ 治療の概要:

A 群(BD 療法)

寛解導入療法は、3 週 1 コースとして BOR 1.3 mg/m² を静脈内投与(第 2 回改正後: 皮下投与を許容)で day 1, 4, 8, 11 に投与、DEX 20 mg/日を内服または 30 分点滴で day 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 に投与(第 1, 2 コース)、day 1, 2, 4, 5 に投与(第 3~8 コース)する。

維持療法は、5 週 1 コースとして BOR 1.3 mg/m² を day 1, 8, 15, 22 に投与、DEX 20 mg/日を day 1, 2, 3, 4 に投与する。

B 群(TD 療法)

寛解導入療法は、3 週 1 コースとして THAL 100 mg/日の内服を開始し 2 コース目の day 8 から 200 mg/日に増量して継続投与、DEX 20 mg/日を内服または 30 分点滴で day 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 (第 1, 2 コース)、day 1, 2, 3, 4 (第 3~8 コース)に投与する。

維持療法は、5 週 1 コースとして THAL 100~200 mg/日(耐用可能用量)で継続し、DEX 20 mg/日を day 1, 2, 3, 4 に投与する。

- Primary endpoint: 1 年無増悪生存割合(1 年 PFS)
- Secondary endpoints: 有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、各群における染色体転座関連遺伝子発現病型ごとの奏効割合・無増悪生存期間・全生存期間・1 年無増悪生存割合
- 予定登録数: 各群 40 名で計 80 名(第 2 回改正後: 各群 22 名で計 44 名)、登録期間: 2 年 6 か月(改訂・改正後: 5 年(詳細は「2. 試験経過」参照))、追跡期間: 登録終了より 3 年

1. 背景

多発性骨髄腫は、B リンパ球が終末分化した形質細胞の腫瘍であり治療困難な疾患である。腫瘍細胞の骨髄浸潤と腫瘍性形質細胞から産生される単クローン性免疫グロブリン(M 蛋白)は、高カルシウム血症、腎障害、貧血、溶骨病変(CRAB 症候)を引き起こし、それらの症候を有する場合に症候性骨髄腫と定義し治療対象となる¹⁾。本試験が開始された 2010 年 2 月の時点では、移植適応年齢である 65 歳未満の未治療症候性骨髄腫患者に対しては、自家造血幹細胞移植を併用した大量メル

ファラン療法を行うことが標準治療であり、65 歳以上の患者に対しては、経口薬であるメルファラン+プレドニゾン併用(MP)療法が標準治療であった。しかし、再発多発性骨髄腫に対する確立された標準治療は存在せず、大量 DEX 療法が頻用されていたが、再発後の生存期間は 1 年～1 年半であった 2)。

そのような中、米国で開発されたプロテアソーム阻害薬である BOR について、欧米で再発・難治性骨髄腫患者を対象に BOR 療法と大量 DEX 療法とのランダム化第 III 相試験が実施された。その結果、プライマリーエンドポイントの PFS において 6.22 か月 vs. 3.49 か月と BOR 療法の優れた成績が示された 3)。我が国においても第 I/II 相試験が実施され、第 II 相部分で 30.0%の奏効割合が示されたことから、2006 年 10 月に再発・難治性骨髄腫に対して BOR が薬事承認された 4)。さらに、BOR に DEX を併用すると 21.8%の患者で奏効レベルが向上し、PFS の中央値が 7.0 か月と良好な結果が示されたため、BD 療法は我が国における標準治療に位置づけられた 5, 6)。

一方、1999 年に米国で再発・難治性骨髄腫患者に対する THAL の有効性が示され、その後、複数の第 II 相試験のシステマティック・レビューにおいて 29.4%の奏効割合が示された 7)。我が国においても THAL の第 II 相試験が実施され、奏効割合が 35.3%と有効性が示されたことから、2008 年 10 月に再発・難治性骨髄腫に対して薬事承認された 8)。さらに、THAL に DEX を併用した第 II 相試験 12 試験のシステマティック・レビューにおいて奏効割合の向上 (46.3%)と無イベント期間中央値 8 か月という良好な結果が公表され、THAL+DEX 併用(TD)療法も標準治療の一つに位置づけられた 9)。

さらに米国においては、THAL の誘導体(免疫調節薬)であるレナリドミド(LEN)の開発が進み、LEN+DEX 併用(LD)療法と大量 DEX 療法とのランダム化第 III 相試験で奏効割合が 59.4% vs. 21.1%、無増悪期間が 11.1 か月 vs. 4.7 か月と優れた治療効果が発表された 10, 11)。

本研究は、化学療法施行後の再発・再燃・治療抵抗性骨髄腫患者に対する二次治療として BD 療法と TD 療法のうち、より有効である可能性の高い治療法を選択する選択デザインとした。我が国においても LD 療法が承認された場合に、本試験で選択した試験治療とのランダム化第 III 相試験を行い、二次治療としての標準治療の確立を目指した。

2. 試験経過

2010/2/3 より登録を開始し、2014/10/24 までに 44 名の患者が登録された。登録ペースが不良であったことと、2012/4/9 に提出された 2011 年度後期のモニタリングにおいて両群の 1 年 PFS 割合が 21.0%と当初の見込みである 45%よりも低かったことから、2012/10/5 の第 2 回改正において、1 年 PFS 割合を 25%に修正し、登録患者数を 44 名に再設定し、登録期間を 4 年間とした。しかし、その後も患者登録ペースが改善しなかったため、2014/8/13 の第 2 回改訂において登録期間を 5 年間にさらに延長した。

プロトコル改正は 2 回、改訂は 2 回行われ、内容は以下のとおりである。

第 1 回改正 (2010/12/8 承認):

適格規準の変更(対象年齢:75→79 歳、臓器機能:好中球、血小板、ヘモグロビン値の緩和)、除外規準の変更(深部静脈血栓症と肺塞栓症の既往、緑内障の既往を削除)などを行った。

第 2 回改正 (2012/10/5 承認):

予定登録数の変更と登録期間の延長を行った。BOR 皮下投与の許容、併用可能な支持療法としてデノスマブの追記を行った。

第 1 回改訂 (2010/9/6 承認):

2010/6/25 の LEN の承認にともない計画書と IC 文書に追記した。

第 2 回改訂 (2014/8/13 承認):

登録期間を延長した。バイオバンクへの参加について、共用規準範囲の使用に伴う修正、B 型肝炎再活性化予防について、G-CSF バイオシミラーの運用に関する記載を追加した。

3. 登録状況

患者登録は、予測ペース(30名/年)を大きく下回った。その原因として、①2011年9月のBORの未治療骨髄腫への適応拡大による本試験の適格患者数の減少、②注射薬と内服薬のランダム化試験であるための同意取得の難しさ、③2010年6月のLENの薬事承認などが原因と考えられた。第2回改正で予定登録患者数を44名に変更、登録期間を4年間に延長し、第2回改訂で登録期間を5年間に延長した。

患者登録数の施設間差は大きく、全登録患者44名の半数の22名が研究事務局の施設1施設で登録され、2名以上の登録は4施設、1名以上の登録はIRB承認施設41施設中15施設にとどまった。

誤登録や不適格と判断された患者は認めず、登録された44名全てが適格と判断された。

4. 背景因子

登録患者44名は、22名がA群(BD療法)に22名がB群(TD療法)に割り付けられ、全例でプロトコル治療が実施された。A群とB群の年齢中央値は65歳と66.5歳で、各群とも12名(54.5%)の患者が自家造血幹細胞移植併用の大量メルファラン療法を受けており、各群17名(77.3%)が既治療レジメン数1の初回再発であった。FGFR3遺伝子、c-MAF遺伝子の異所性発現陽性で規定される染色体転座を有する高リスク病型はA群で6名、B群で8名に認めたが、ギムザ分染法で異常を示した染色体異常は各群7名に認められ、染色体リスク病型の偏りは認めなかった。一方、THALと一部作用機序が共通するLENの投与歴のある患者3名が全てB群に割り付けられた。

5. 治療経過

プロトコル治療終了時点(観察期間中央値43.7か月)で、A群で21名、B群で22名がプロトコル治療を終了または中止していた。プロトコル治療中止の理由は、A群では、寛解導入療法中に4名が原病増悪、8名が有害事象または有害事象との関連が否定できない患者拒否による中止、1名は有害事象との関連が否定できる理由での中止であった。B群では、寛解導入療法中に8名が原病増悪、5名が有害事象または有害事象との関連が否定できない患者拒否中止、そして1名は治療期間中の治療関連死亡(感染-その他:肺炎)であった。

A群では9名(40.9%)が維持療法に移行し、維持療法6コースまで実施されたのは4名であり、残る5名は維持療法中に原病増悪により中止となった。維持療法6コース後の中止理由は2名が有害事象との関連が否定できない患者拒否であり、1名が医師判断であった。

B群では8名(36.4%)が維持療法に移行し、維持療法6コースまで実施されたのは7名であり、1名は原病増悪のため中止となった。維持療法6コース後の中止理由は、5名が原病増悪、1名が有害事象との関連が否定できない患者拒否中止であった。

A群とB群における寛解導入療法実施コース数は中央値で6コース(範囲:2-8)と5.5コース(1-8)であった。一方、A群とB群における維持療法の実施コース数は、中央値で6コース(2-45)と10コース(2-33)であった。A群における寛解導入療法中のBORの総投与量は中央値で16.3 mg/m²、Relative Dose Intensity(RDI)の中央値は62.5%であり、末梢神経障害による減量やスキップを反映してやや低い結果であった。A群における維持療法中のBORの総投与量は中央値で13.0 mg/m²、RDIの中央値は41.7%と同様に低値であった。B群における寛解導入療法におけるTHALの総投与量は中央値で12,000.0 mg/body、RDIの中央値は65.1%であった。THALを200 mg/bodyまで増量可能であった患者は14名、100 mg/bodyが耐用量であった患者は8名であった。B群における維持療法中のTHALの総投与量は中央値で31500.0 mg/body、RDIの中央値は73.4%であった。寛解導入療法中のDEXの総投与量の中央値はA群で570 mg/bodyとB群で520 mg/body、RDIの中央値はそれぞれ99.8%と100.0%であり良好なアドヒアランスを示した。維持療法中のDEXのRDIの中央値もA群で97.7%、B群で100.0%と良好な結果であった。

6. プロトコール遵守

本試験において臨床的に妥当と判断されなかったプロトコール逸脱は次のとおりである。投与予定日に関する逸脱を寛解導入療法期に 13 名(A 群 10 名/13 件(うち 1 件は臨床的に妥当、1 件はやむを得ない)、B 群 3 名/3 件)、維持療法期に 7 名(A 群 5 名/7 件、B 群 2 名/2 件)、投与開始前検査の不遵守は全治療期で 5 名(A 群 3 名、B 群 2 名)、治療開始規準不遵守を全治療期で 2 名(B 群 2 名)に認めた。投与量変更規準の不遵守は、寛解導入療法で 17 名(A 群 12 名/20 件(うち 3 件は臨床的に妥当)、B 群で 5 名/14 件(うち 3 件は臨床的に妥当)、維持療法で 3 名(A 群 2 名、B 群 1 名)と多数例で認めた。

投与予定日に関する逸脱は A 群の寛解導入療法で多かった。BOR の週 2 回投与において、祝日や年末年始が投与予定日となった際に担当医や患者の都合で次コースの治療開始を 1 週間遅らせるケースが多かった。投与開始前検査の不遵守は、3 名は検査(FBS、SpO₂、血算、生化学)未実施のまま投与が実施されていたが、残りの 2 名は投与予定日の前 5 日および 6 日以内に検査が実施されていた。投与開始規準の不遵守は、2 名とも好中球数の確認がされておらず 1,000/mm³ 未満にも関わらず次コースが開始されており、白血球数のみで治療開始の判断がされていた。最も高頻度で認められた逸脱は、投与量変更規準に関わる不遵守であった。投与量変更規準の不遵守のうち、A 群で神経障害-感覚性の発現にともなう BOR の減量やスキップ規準の不遵守が最も多く、5 名/6 件)に認められた。B 群における投与量変更規準の不遵守は、脱力感、疲労、めまいなどの主観的症状(3 名/7 件))によるものであった。

7. 安全性

プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡が A 群で 1 名と B 群で 2 名認められた。A 群の 1 名は原病増悪による死亡、B 群の 1 名は骨髄腫の病態が安定していた維持療法中に起きた突然死であり他病死と判断された。B 群のもう 1 名は寛解導入療法 3 コース目に合併した細菌性肺炎による治療関連死亡(TRD)と判断された。本研究においては、治療開始早期(寛解導入療法 2 コース終了まで)の治療関連死亡割合の許容範囲を 3%以下と設定したが、早期 TRD 患者は認めなかった。本研究では、有害事象の評価には、有害事象共通用語規準 v3.0(NCI-CTCAE v3.0)を用いた。

Grade 4 の有害事象は 4 名(A 群 1 名、B 群 3 名)に発現した。A 群の 1 名では、低ナトリウム血症が発現し BOR との因果関係 probable と判断された。B 群においては、高アミラーゼ血症、便秘、感染-肺炎の 3 事象が認められた。高アミラーゼ血症はプロトコール治療との因果関係が probable(DEX による Grade 2 の膵炎によるもの)と判断され、便秘は THAL との因果関係が possible と判断された。感染-肺炎の 1 名は TRD に至り、プロトコール治療との因果関係は probable と判断された。

寛解導入療法中の Grade 3 以上の有害事象は、A 群の 54.5%と B 群の 45.5%に認めた。A 群と B 群それぞれの血液毒性は、白血球減少(18.2% vs. 13.6%)、好中球減少(13.6% vs. 13.6%)、血小板減少(54.5% vs. 0%)であった。寛解導入療法中に 10%以上の頻度で認められた Grade 3 以上の非血液毒性は、AST(13.6% vs. 0%)、ALT(13.6% vs. 4.5%)、高血糖(4.5% vs. 13.6%)、便秘(13.6% vs. 4.5%)、神経障害-感覚性(18.2% vs. 9.1%)、疲労(4.5% vs. 13.6%)であった。維持療法(6 コースまで)では、A 群のみで Grade 3 以上の血液毒性として、血小板減少 11.1%、好中球減少 33.3%が認められ、B 群では血液毒性は認められなかった。また維持療法中、両群において Grade 3 以上の非血液毒性は 1 名も認めなかった。その他の特記すべき有害事象として、B 群で 1 名が Grade 3 の帯状疱疹を発症したが、A 群では抗ウイルス薬の予防投与が推奨されていたためか 1 名も発症しなかった。Grade 3 以上の肺炎は、A 群 1 名と B 群 3 名に発症し、そのうち B 群の 1 名は TRD に至った。

治療開始の遅延につながった Grade 2 以上の肺炎は、A 群で 3 名と B 群で 3 名に発症した。それ以外の Grade 2 の感染症は B 群で気管支炎 1 名、Grade 2 の感染症としては A 群で細菌性髄膜炎 1 名、B 群でサイトメガロウイルス感染症 1 名が認められた。また A 群で 1 名の HBV 既往感染患者

の HBV の再活性化を認めたが、HBV-DNA 定量と肝機能の両方によるモニタリングが実施されており、適切な時期にエンテカビル投与が開始されていたため、肝炎発症には至らなかった。本試験開始前に懸念されていた A 群における肺臓炎は 1 名 (Grade 3) に、B 群における静脈血栓塞栓症は 1 名 (Grade 2) に認められた。

二次がんは、B 群で 1 名に発症した。本プロトコル治療終了後約 3 年後の大腸がん発症であり、治癒切除を受けている。A 群においては、プロトコル治療終了後の約 3 年と 1 年 5 か月経過した時点で 2 名に二次性形質細胞白血病が報告されたが、いずれも原病増悪と判断された。

8. 有効性

Primary endpoint の 1 年無増悪生存 (PFS) 割合は、A 群で 45.5% (95%信頼区間 [CI] 24.4–64.3) に対して B 群で 31.8% (95%CI: 14.2–51.1%) であった (図 1)。PFS 中央値は、A 群の 10.9 か月 (95%CI: 5.2–18.7) に対して B 群で 3.2 か月 (95%CI: 2.1–12.5 か月) であり、B 群の A 群に対するハザード比 (HR) は 1.756 (95%CI: 0.947–3.256) であった。割付調整因子である大量化学療法の有無、既治療レジメン数と治療法を共変量として含めた Cox 回帰の結果、B 群の A 群に対する HR は 1.758 (95%CI: 0.942–3.282) であり、1 年 PFS 割合による判断と解離がないことが確認された。染色体高リスク患者群と標準リスク患者における PFS を比較したが、どちらのリスク群においても同様の結果であった。

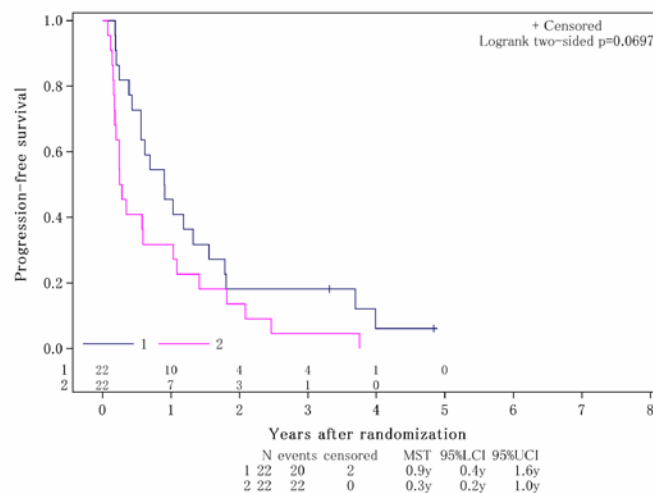


図 1. A 群(1)および B 群(2)における Kaplan-Meier 法による推定無増悪生存曲線

奏効割合は、A 群で 77.3% (95%CI: 54.6–92.2)、B 群で 40.9% (95%CI: 20.7–63.6) と A 群の方が高い奏効割合を示した ($P=0.0305$)。染色体高リスク群および標準リスク群のどちらにおいても、A 群の方が B 群よりも高い奏効割合を示した。

全生存期間の解析では、3 年と 5 年の生存割合が A 群で 68.2% (95%CI: 44.6–83.4)、47.8% (95%CI: 25.6–67.1)、B 群で 50.0% (95%CI: 28.2–68.4)、40.0% (95%CI: 19.9–59.5) であり、B 群の A 群に対する HR は 1.576 (95%CI: 0.733–3.388) と A 群で優れた傾向が示された (図 2)。

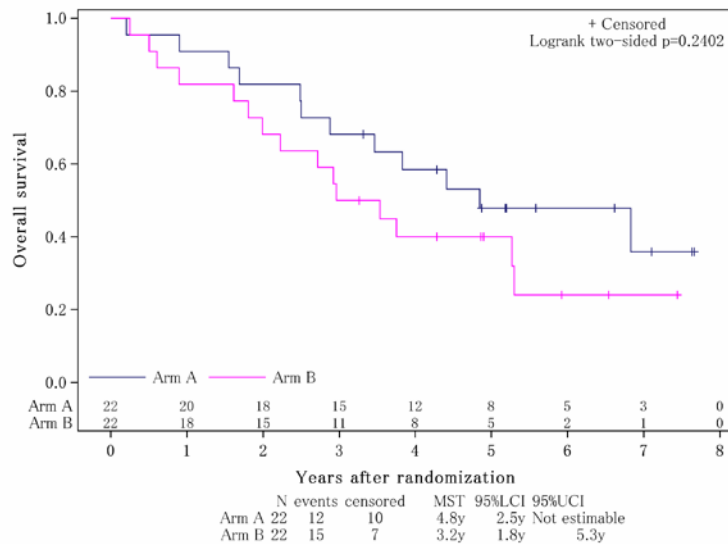


図 2. A 群および B 群における Kaplan-Meier 法による推定生存曲線

9. 考察

<有効性>

本試験では primary endpoint として 1 年無増悪生存 (PFS) 割合を設定し、「A 群もしくは B 群のいずれか一方の 1 年 PFS 割合を 45%とした時に、A 群もしくは B 群のうち 1 年 PFS 割合が 10%($\diamond$)以上優っている試験治療群を少なくとも 80%($\diamond$)以上の正しさで選択する」ために必要な登録数を Simon の選択デザインに基づき計算し、両群で 80 名の登録患者を予定した¹³⁾。しかし、本試験開始前に予想していたよりも患者登録ペースが不良で、2011 年 11 月までに 20 名が登録された時点のモニタリングにおける両群の 1 年 PFS 割合が 21.0%と低値であったため、第 2 回改正時に「いずれか一方の 1 年 PFS 割合を 25%とした時にもう一方の 1 年 PFS 割合が 10%($\diamond$)以上優っている試験治療群を少なくとも 75%($\diamond$)以上の正しさで選択する」ために必要な登録数を再計算し、予定登録患者数を各群 22 名計 44 名に変更した。

最終解析における 1 年 PFS 割合は、A 群の方が B 群に比較して優れていた。前治療以外の患者背景においては大きな偏りを認めなかったが、B 群に 3 名の LEN 投与歴のある患者が割り付けられたことが唯一の偏りであった。しかし、B 群に割り付けられた LEN 投与歴のある 3 名のうち 2 名は SD の効果を得ていた。さらに、3 名の PFS は 6.93 か月、4.17 か月、0.95 か月であり B 群全体の PFS 中央値である 3.2 か月と遜色ない結果を示した。LD 療法に抵抗性を示した患者に対して TD 療法を主体とした THAL 含有レジメンで minimal response (MR: 25%以上の M 蛋白減少効果) 以上の効果が 40%の患者で得られ、PFS 中央値は 5.5 か月であったとの報告もある¹⁴⁾。この報告と本試験の結果から、LEN 耐性は必ずしも THAL 耐性ではなく、両薬剤には異なった作用機序が存在する可能性を示す結果であると考えられる。

一方、本試験の結果と矛盾する臨床試験の結果が Nordic Myeloma Study Group (NMSG) から報告されている¹⁵⁾。NMSG は、再発・難治性骨髄腫患者を対象に BD 療法と TD 療法の PFS を比較する第 III 相試験を、予定登録患者数 300 名の規模で実施したが、本試験と同様に患者登録が不良であったため登録数 131 名の時点で試験を中止した。NMSG の報告では、BD 療法と TD 療法の PFS 中央値は 7.2 か月と 9.0 か月、奏効割合は 63%と 55%、全生存期間は中央値で 19.0 か月と 22.8 か月であり大きな差はなかった。NMSG 試験が本試験と異なっていた点は以下の 3 点である。①MP 療法抵抗性の患者のみを対象としたこと、②奏効した場合は一旦プロトコル治療を休止し、再燃した場合にプロトコル治療を再開していたこと、③患者の年齢中央値が 71 歳と本試験に比べて高齢の患者を対象としていたことである。本試験においても少数例の解析ではあるが、65 歳未満(18 名)と 65 歳

以上(26名)でPFSのサブグループ解析を行うと、65歳未満の患者の1年PFS割合はBD療法で60.0%(95%CI: 25.3 – 82.7)、TD療法で25.0%(95%CI: 3.7–55.8)とBD療法群で優れていた。しかし、65歳以上の患者の1年PFS割合はBD療法で33.3%(95%CI: 10.3–58.8)、TD療法で35.7%(95%CI: 13.0–59.4)と同等の結果であった。BD療法は若年者には優れた効果を発揮する一方、高齢者においては神経毒性などのため長期間の治療継続が容易ではなく十分な効果を発揮できない可能性がある。

本試験においては1年PFS割合で優れていたA群が、全生存期間においてもB群よりも優れた傾向を示していたことは興味深い。A群とB群の患者は、増悪後にそれぞれ19名と20名で救援療法が行われていた。A群では増悪後の救援療法として15名(78.9%)でTHALまたはLEN含有レジメンで治療されていたが、B群では増悪後に15名(75%)でBOR含有レジメンで治療されていた。本試験の結果は、プロテアソーム阻害薬投与後に免疫調節薬を投与する方が免疫調節薬投与後にプロテアソーム阻害薬を投与するよりも全生存期間を延長する可能性を示唆しているが、第II相試験で患者数が限られていること、クロスオーバーの設定ではないことから今後の大規模な臨床試験での確認が必要である。

<安全性>

重篤な有害事象の発生頻度は、A群とB群とも許容範囲であり、両群で大きな群間差を認めなかった。寛解導入療法中の有害事象および有害事象に関連した患者拒否によるプロトコル治療の中止例は、A群で8名(36%)、B群で5名(23%)に認められた。患者拒否につながったと考えられる有害事象のうち、Grade 3の神経毒性-感覚性は、A群の18.2%とB群の9.1%に認められA群が多かったが、Grade 3以上の疲労はA群の4.5%に対してB群で13.6%に認められB群が多かった。B群においては、投与量変更規準の不遵守の理由でも、脱力感、疲労、めまいなどによるものが多く見られており、これらの主観的な症状の毒性評価が困難であった可能性がある。一方、A群の寛解導入療法中に有害事象中止に至った8名のうち4名は、神経毒性による中止であった。神経毒性はBORの重大な有害事象であるため、プロトコルに神経障害の評価のための典型的な症状を記載した具体例を挙げた上で減量・スキップ規準を詳細に設定したが、多忙な外来診療では十分に活用されなかった可能性がある。BORの減量規準不遵守が、寛解導入療法期における有害事象または有害事象との関連が否定できない患者拒否による中止例の増加につながった可能性は否定できない。薬剤の投与経路について、本試験においては、約2/3のA群の患者でBORは静注投与されていたが、現在はBORを皮下投与することにより、効果を減ずることなく末梢神経障害の軽減が可能となることが知られており¹⁶⁾、本試験でも第2回改正でBORの皮下投与を許容した。B群でGrade 3以上の神経毒性-感覚性が少なかった理由の一つに、B群は相対的に治療期間が短かったためである可能性もある。しかし、A群、B群ともに維持療法中にはGrade 3の神経毒性を認めず、神経毒性に対する感受性には個人差が存在する可能性が高い。神経毒性を予測するバイオマーカーの同定は、今後の重要な研究課題である。

<今後の試験計画>

以上の結果から、本試験では再発・再燃・治療抵抗性骨髄腫に対する救援療法として、BD療法の方がTD療法よりも優れた試験治療であると判断した。本試験開始時、本試験終了後の次の第III相試験の計画では、本試験の勝者であるBD療法とLD療法を比較することであったが、BORもLENも本試験の実施中に未治療骨髄腫に対して適応拡大されたため、BORやLENが一次治療として使用される患者が多く、両薬剤の投与歴のない対象がいなくなってしまった。さらに新規のプロテアソーム阻害薬としてカーフィルゾミブ、イキサゾミブ、免疫調節薬としてポマリドミド、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬としてパノビノスタット、抗体薬であるダラツムマブとエロツズマブが再発・難治性骨髄腫に対して使用可能となった。これら多数の薬剤の開発により、再発・難治性骨髄腫患者の治療選択肢が増え、患者の病態、Frailtyの有無や既治療レジメンを考慮した上で最も適した治療を選択する時代になった。一般的には3剤併用レジメン(triplet)の方が2剤併用レジメン(doublet)よりも優れた効果を有するが、当然毒性は増加する¹⁷⁾。したがってBD療法やTD療法などのdoubletを用いた

sequential therapy は、外来で簡便に投与でき有害事象マネージメントも比較的容易であるため、高齢患者や仕事を継続しつつ治療を希望する患者に適した選択肢となった。このように治療選択肢が増えたことにより、本試験の結果を基に次期第Ⅲ相試験を計画することの意義は薄れた。しかし、BD 療法や LD 療法に抗体療法を併用した臨床試験では本試験の結果をヒストリカルコントロールとして用いられる可能性があり、別の場面で本試験の結果を利用できると考えている。

10. 結論と今後の方針

BORと THAL いずれの治療歴もない再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫患者に対する救援療法として、次期臨床試験において採用するレジメンとして 1 年 PFS 割合で優れていた A 群 (BD 療法) をより有望な治療レジメンと判断する。

しかし、本試験実施中に新たな薬剤が薬事承認され、治療の選択肢が増えたため、本試験の結果を基に当初予定していた再発・難治性骨髄腫に対する LD 療法と BD 療法とのランダム化第Ⅲ相試験を計画・実施することは現実的ではなくなった。一方、BD 療法と LD 療法は未治療骨髄腫患者に対しても頻用されるレジメンとなっており、未治療・既治療を問わず BD 療法と LD 療法に抗体薬などを併用した臨床試験を実施する上で、本試験の結果は大いに参考になることは間違いない。

本試験の主たる解析については、*Cancer Science* 誌 (2018; 109: 1552-1561) に掲載された 18)。

11. その他の考察

本試験は、IMWG により形質細胞腫瘍の診断規準、効果判定規準 (uniform response criteria) が発表された後の JCOG リンパ腫グループとしては初めての多発性骨髄腫患者に対する臨床試験となった 1,13)。本試験の研究計画で用いたこれらの規準は、現在実施中の JCOG1105「高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する melphalan+prednisolone+bortezomib (MPB) 導入療法のランダム化第Ⅱ相試験」に引き継がれている。A 群で用いた BOR による神経毒性の減量規準は、JCOG1105 の研究計画書作成において参考とされた。また、本試験に参加した各施設の研究者が BOR の使用法に慣れたことが、JCOG1105 の中心的薬剤である BOR の適正投与につながると考えられる。

BOR の未治療患者への適応拡大と、作用機序を異にする多数の新薬の登場によって再発・難治性骨髄腫に対する治療選択は多岐に渡ることになり、本試験の結果を踏まえた第Ⅲ相試験を実施して標準治療を確立するという当初の計画は実現できなかった。しかし、今後は再発・難治性骨髄腫患者の様々な場面において標準治療の確立が必要になると考えられ、本試験結果は治療選択や治療順序を考える上で、意義のある結果を示したと判断している。

本試験を計画し完遂した上での反省点は、①本試験のコンセプト承認から研究計画書完成までに時間を要したため、JCOG リンパ腫グループ内において本試験の意義に最も興味を持たれていた時期を過ぎた頃に試験開始となったこと、②数年後の薬剤承認状況を正確に把握することが出来ず、患者登録に苦労したこと、③内服薬と注射薬の比較試験は、内服薬を希望される患者さんが多く同意取得が困難であったことである。①と②の結果、研究事務局の施設を中心とする限られた参加施設において患者登録の努力が成され、研究実施計画書の改正・改訂を経て完遂に至った研究であった。新薬開発の集中するがん領域においては、数年後の薬剤承認状況の十分な把握・予測とともに、登録期間中に試験を実施する意義が低下しないかどうかについて十分な議論を交わし、試験実施の合意が得られれば迅速なプロトコール作成を行うことを心がけることが重要であろう。

以上

参考文献:

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 2003; **121**: 749-757.

2. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* **79**: 867-874, 2004.
3. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2487-2498.
4. Ogawa Y, Tobinai K, Ogura M, et al. Phase I/II and pharmacokinetic / pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci* 2007; **99**: 140-144.
5. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006; **91**: 929-934.
6. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2609-2617.
7. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2006; **132**: 584-593.
8. Murakami H, Shimizu K, Sawamura M, et al. Phase II and pharmacokinetic study of thalidomide in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2009; **89**: 636-641.
9. Von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008; **81**: 247-252.
10. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2133-2142.
11. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2123-2132.
12. Simon, R., R.E. Wittes, and S.S. Ellenberg. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treatment Reports* 1985; **69**:1375-1381.
13. Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2004; **20**: 1467-1473.
14. Guglielmelli T, Petrucci MT, Saglio G, et al. Thalidomide after lenalidomide: a possible treatment regimen in relapse refractory multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2010; **152**: 108-110.
15. Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Hematol.* 2012; **88**: 485-496.
16. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 431-440.
17. Van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2017; **35**: 1312-1319.
18. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, et al. Bortezomib plus dexamethasone vs thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2018; **109**: 1552-1561.