

臨床

府中病院における治療抵抗性多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ（ベルケイド®）の使用経験について

久村 岳 央¹、青山 泰 孝¹、市原 弘 善¹、
麥谷 安 津 子¹

¹府中病院血液疾患センター

平成19年2月より平成20年10月まで、再発もしくは難治性の多発性骨髄腫（multiple myeloma）に対してボルテゾミブ投与を行った15症例について、後方視的検討を行った。15例中CR（complete response）2例、PR（partial response）2例、MR（minor response）3例で、奏功率は46.7%であった。その内、予後不良因子の一つである13番染色体異常を有する5症例に対する治療効果ではCR 1例、PR 2例、MR 1例で、奏功率は80%であった。有害事象としては、67%で血小板減少が認められ、末梢性神経障害は27%に認められた。発売当初懸念されていた急性肺障害／間質性肺炎は1例も認められなかった。治療効果がMR以上の症例をresponder（R）群、それ以外の症例をnon-responder（NR）群とに分け、ALP（alkaline phosphatase）の推移をサイクル1終了時、サイクル2終了時、サイクル4又は3ヵ月後の時期別に検討した結果、R群では、治療前よりも各時期別に有意にALP高値を示し、治療効果の指標として活用できる可能性が示唆された。ボルテゾミブは、13番染色体異常などの予後不良因子をもった再発・難治性の多発性骨髄腫症例に対して、有用な薬剤であると考えられた。

Key Words : 多発性骨髄腫（multiple myeloma）、ボルテゾミブ（bortezomib）、RDI（relative dose intensity）、ALP（alkaline phosphatase）

はじめに

ボルテゾミブ（商品名：ベルケイド®）は、世界初のプロテアソーム阻害剤で、平成20年11月現在、80カ国以上で多発性骨髄腫治療薬として発売され、本邦でも平成18年12月に再発・難治性多発性骨髄腫治療薬として適応を取得した。我々は平成19年2月より平成20年10月までに、再発もしくは難治例の多発性骨髄腫症例15例にボルテゾミブ投与を行い、治療効果、副作用、今後の治療戦略について臨床的検討を行った。また、ボルテゾミブ治療後のALP推移が治療効果の指標となるか検討したので報告する。

対象および方法

対象は再発・難治性多発性骨髄腫15症例（男性9名・女性6名）、平均年齢は62.8歳、病型はIgG型11名、IgA型3名、B-J型1名であった。病期分類ではDurie-Salmon（DS）分類でII期が6名・III期が9名、International Scoring System（ISS）ではI期5名・II期4名・III期6名で、13番染色体異常を有する症例は5例、骨病変は8例に認められた。前治療は、1st-line 0例、2nd-line 5例、3rd-line 3例、それ以上7例で、自家移植歴有りは2例、サリドマイド投与歴有りは4例であった（表1）。

ボルテゾミブの投与方法は、通常、成人には1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈

内投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。3週間を1サイクルとし、投与を繰り返し、計8サイクルを目標に施行した。有害事象が出現すれば、ボルテゾミブを適宜減量もしくは、投与を延期し対処した。また、デキサメタゾンによる抗腫瘍効果に加え、ボルテゾミブの副作用である急性肺障害の予防と血小板減少率の改善目的¹⁾も兼ねて全例デキサメタゾンの併用投与を行った。

治療効果判定基準はEBMTの基準²⁾を用いた。無増悪期間はボルテゾミブ投与開始から再悪化日および死亡日、ないし最終確認日までとし、Kaplan-Meier法により全生存率（overall survival、OS）及び無増悪生存率（progression free survival、PFS）を求めた。

ボルテゾミブ治療において、ALP上昇と治療効果に強い相関があることが報告^{3,4)}されており、投与前より異常高値を示した症例と1コースのみ投与された症例は除外した10例で、治療効果がMR以上をresponder（R）群、それ以外をnon-responder（NR）群にわけ、ALPの推移を投与前、1サイクル終了後、2サイクル終了後、4サイクル又は3ヵ月後に測定し、時期別に検討した。

結果および考察

治療効果は15例中CR（complete response）2例、PR（partial response）2例、MR（minor response）3例で、奏功率は46.7%であった（表2）。ボルテ

表1 対象症例

症例 No	年齢	性別	病型	DS 分類	ISS	13q 欠損	治療歴	施行コース	経過中効果	最終効果	骨病変	病変箇所
1	66	F	IgA-κ	II A	I	なし	VAD	12	CR	PD	1	腰椎
2	62	F	IgG-κ	II A	I	なし	MP	10	MR	PD	0	
3	82	F	IgG-κ	III A	I	なし	放射線、 VMCP、 Thal+Dex	3	NC	NC	3	胸骨、肋骨、 腰椎
4	60	M	IgG-κ	II A	I	なし	VAD、M2、 放射線	1	NC	NC	1	仙骨
5	45	M	IgG-κ	III A	II	あり	HD-Dex	2	CR	CR	0	
6	59	M	IgA-λ	III A	III	あり	MP、VAD、 Thal+Dex、 VCAP	5	PR	PD	5	鎖骨、肋骨、 腰椎、骨盤、 上腕骨
7	59	M	IgG-λ	II A	II	あり	VAD	2	PR	PR	0	
8	76	M	IgA-λ	III A	III	あり	MP、 MMCP、 Thal+Dex	1	NC	PD	0	
9	70	M	IgG-κ	III A	II	なし	HD-Dex、 HD-CY、 auto (single)	4	MR	MR	2	腰椎、骨盤部
10	58	M	IgG-λ	II A	I	なし	VAD	6	NC	NC	0	
11	61	F	IgG-κ	III A	III	なし	MP、 MCNU-V MD、VAD	1	NC	NC	1	腰椎
12	72	M	BJ-κ	III B	III	なし	VAD、MP	1	NC	NC	0	
13	50	F	IgG-κ	III B	III	なし	VCAP、 VAD、auto (single)、 Thal+Dex	2	NC	NC	2	腰椎、大腿骨
14	55	M	IgG-λ	III A	II	なし	MP、 HD-CY、 VAD	3	NC	NC	0	
15	68	F	IgG-κ	II A	III	あり	VAD、 HD-Dex、 MP	2	MR	MR	1	腰椎

M, male; F, female; VAD, vincristine, adriamycin and dexamethasone; MP, melphalan and prednisolone; VMCP, vincristine, melphalan, cyclophosphamide and prednisolone; Thal+Dex, thalidomide and dexamethasone; M2, cyclophosphamide, nimustine hydrochloride, vincristine, melphalan and prednisolone; HD-Dex, high dose dexamethasone; VCAP, vincristine, cyclophosphamide, adriamycin and prednisolone; MMCP, ranimustine, melphalan, cyclophosphamide and prednisolone; CY, cyclophosphamide; auto, auto peripheral blood stem cell transplantation; MCNU-VMD, ranimustine, vincristine, melphalan and dexamethasone; HD-CY, high dose cyclophosphamide; CR, complete response; PR, partial response; MR, minor response; NC, no change; PD, progressive disease

ゾミブの効果発現が総投与量によるものか投与時の濃度に依存するのかわかぬ見解がなく、実際の投与量/4 コース予定投与量により RDI (relative dose intensity) も計算し、治療効果と

RDI との関係について検討した。その結果、施行コース数のばらつきも大きく、今後の課題となった。ただ少ない投与量でも効果が得られた症例も存在したことに加え、海外の大規模臨床試験⁵⁻⁷⁾

の sub 解析結果⁸⁾では、投与サイクル数を重ねた方が最大効果が得られるという報告もあるので、合併症や高齢者、副作用などがある症例に対しては、減量・skip なども考慮して投与することで、より症例に適した投与量で最大の治療効果が得られる可能性があるとも考えられた。

全 15 症例の OS と PFS は (図 1)、治療抵抗性となった症例を対象とした salvage 治療結果として、ボルテゾミブの治療効果を確認できたと考えられた。

さらに、4 サイクル以上継続できた症例と 4 サイクルまで投与できなかった症例で比較すると

(図 2)、4 サイクル以上投与できた症例の方が予後が良いように思われたが、今後のデータの蓄積が必要であると考えられた。

多発性骨髄腫の予後不良因子の 1 つである 13 番染色体異常を有する症例に対する治療効果では、5 例中 CR 1 例、PR 2 例、MR 1 例で、奏功率は 80%であった。13 番染色体異常の有無別の OS を検討した (図 3)。自家移植を含む従来の治療では、OS の延長などが認められにくいと報告⁹⁾があるが、ボルテゾミブ治療においては、13 番染色体異常のあるなしでは、治療効果に差がなく、両群とも良好な結果を得られた。

表 2 治療効果

症例 No	最大効果	最終効果	RDI
1	CR	PD	0.80
2	MR	PD	0.75
3	NC	NC	0.63
4	NC	NC	0.25
5	CR	CR	0.50
6	PR	PD	1.00
7	PR	PR	0.50
8	NC	PD	0.25
9	MR	MR	1.00
10	NC	NC	0.82
11	NC	NC	0.25
12	NC	NC	0.25
13	NC	NC	0.50
14	NC	NC	0.81
15	MR	MR	0.50

RDI, relative dose intensity; CR, complete response; PR, partial response; MR, minor response; NC, no change; PD, progressive disease

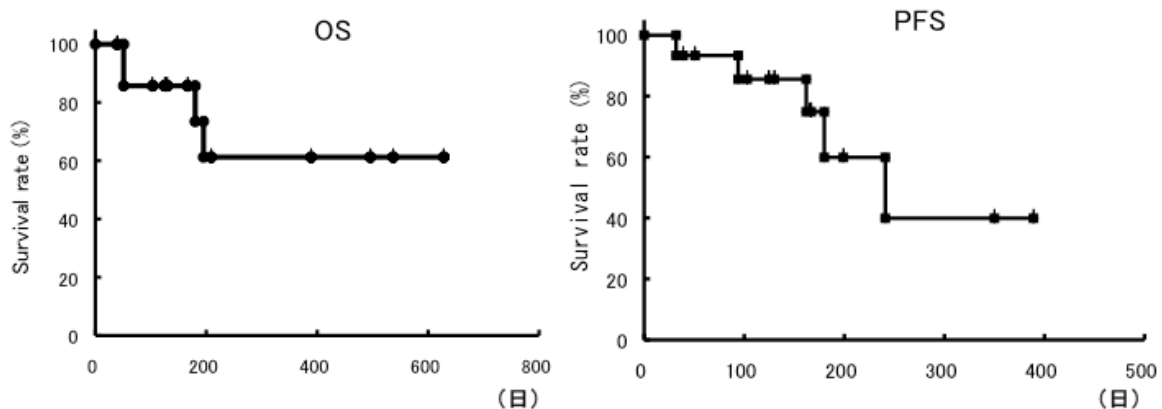


図 1 全 15 症例の全生存率 (overall survival、OS) および無増悪生存率 (progression free survival、PFS)

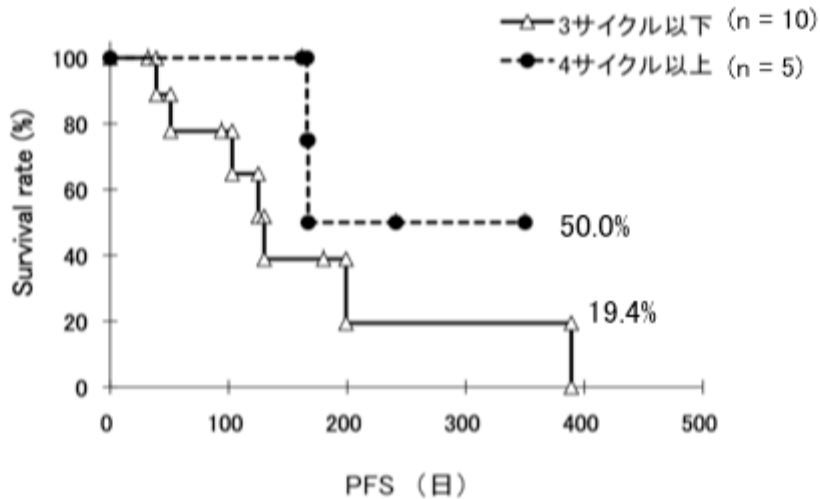


図2 投与サイクル数別の無増悪生存率 (progression free survival、PFS)

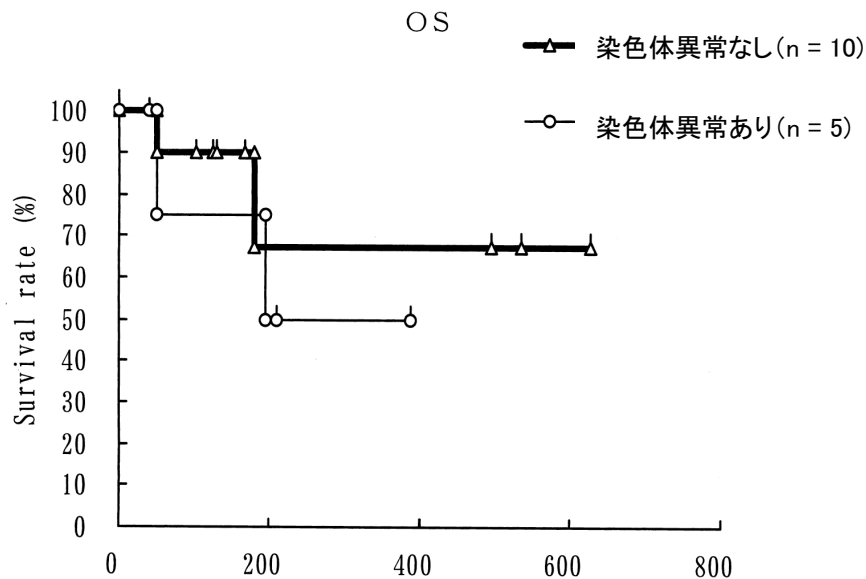


図3 13番染色体異常の有無による全生存率 (overall survival、OS)

最近、ボルテゾミブの治療において、ALP 上昇と治療効果に強い相関があることが報告されている。プロテアソームを阻害することで、破骨細胞の分化を抑制し、また、間葉系幹細胞からの骨芽細胞分化促進と骨形成をもたらすことが確認された。つまりボルテゾミブが、破骨細胞の抑制と骨芽細胞の活性化に働くことにより、多発性骨髄腫の骨病変の改善と ALP 上昇が認められる。そこで MR 以上の responder (R) 群、それ以外の non-responder (NR) 群との ALP の推移を時期別に検討した結果 (図 4)、R 群では、1 サイクル (cyc1)、2 サイクル (cyc2)、3~4 サイクル又は 3 ヶ月後 (cyc4) において、治療前よりも各サイクル時に有意に ALP 高値を示した。この結果より、ALP 上昇が見られる症例では、ボルテゾミブの治療効果の指標として活用できる可能性が

示唆された。しかし、今回の問題点として、①骨型 ALP アイソザイムでない、②ALP 測定ポイントの正当性、③サイクル数が短いので厳密な効果判定ではないなどが挙げられる。今後の課題として①骨型 ALP アイソザイムを検討すること、②ALP 測定ポイントの設定、③有効性の判定を厳密にすること、④骨病変のありなしで解析を試みたが症例数が少ないので解析不能であったことから、骨病変の有無を把握すること、⑤有効性の如何に関らず、4 コースまでボルテゾミブを投与することなどが必要と考えられた。

15 症例におけるボルテゾミブ治療中に観察された有害事象を NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria) -ver3.1 の基準にてまとめた (表 3)。

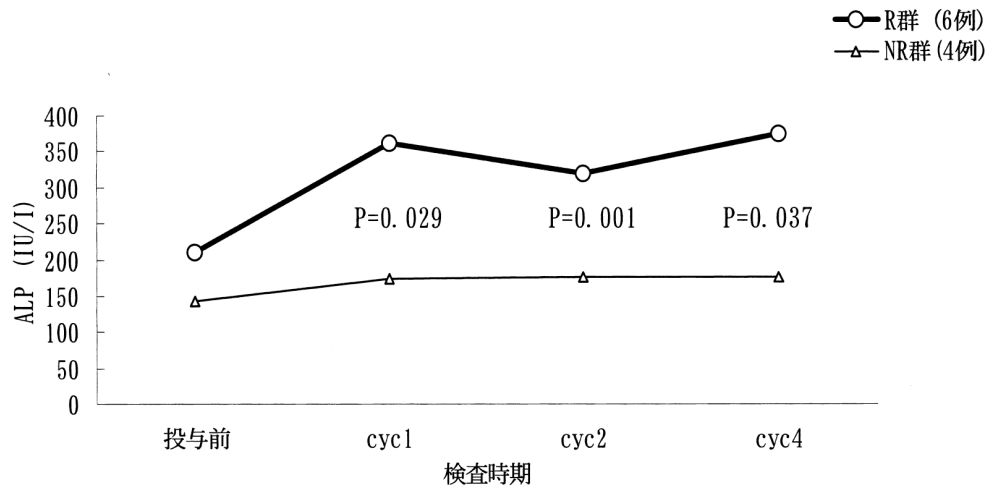


図4 ALPの推移 (responder vs non-responder)

表3 有害事象一覧

症例 No	中止理由	副作用			転帰	死因
		血球系	神経系	その他		
1	他治療移行	好中球減少 (G3)	なし	低血圧	生存	
2	他治療移行	なし	末梢神経障害 (G1)	発疹、悪心	生存	
3	転院	血小板減少 (G3)	なし	なし	生存	
4	有害事象	なし	末梢神経障害 (G2)	消化管出血 (G3)	死亡	原病悪化
5	有害事象	血小板減少 (G3)	末梢神経障害 (G3)	なし	生存	
6	他治療移行	貧血 (G2)	なし	帯状疱疹	死亡	原病悪化
7	有害事象	なし	なし	めまい (G3)	生存	
8	有害事象	血小板減少 (G4)、貧血 (G3)、好中球減少 (G3)	なし	消化管出血 (G2)	死亡	原病悪化
9		血小板減少 (G2)、貧血 (G2)	なし	発疹	生存	
10		血小板減少 (G2)	なし	肝障害 (G3)、便秘	生存	
11	有害事象	血小板減少 (G4)、貧血 (G3)、好中球減少 (G2)	なし	帯状疱疹	生存	
12	有害事象	血小板減少 (G4)、好中球減少 (G2)、貧血 (G2)	なし	なし	生存	
13	死亡	血小板減少 (G3)、貧血 (G3)	なし	なし	死亡	自宅での突然死
14		血小板減少 (G3)、貧血 (G2)	なし	発疹	生存	
15		血小板減少 (G2)	末梢神経障害 (G2)	なし	生存	

G, NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria) -ver3.1 に基づく分類

血球系の副作用では、67% (10/15 例) と高頻度で血小板減少が認められた。day 8~11 の2週目頃に出現しやすく、休薬期間に回復する印象があり、また血小板輸血を頻回にしなければならない症例もあった。貧血は47% (7/15 例)、好中球減少は27% (4/15 例) に認められた。

末梢性神経障害は4例とやや多く、下腿とくに腓腹筋周辺に多い印象があった。また、帯状疱疹は2例認められ、今後抗ウイルス剤の予防投与が必要であると考えられた。当初心配された急性肺障害/間質性肺炎は1例も認められなかった。有害事象によりボルテゾミブ投与継続が困難な症例も多く、performance status (PS) が良好な時からボルテゾミブを導入することや、積極的な投与量及び投与間隔等の再考が必要であると考えられた。また初回1サイクル(3週間)の投与期間は入院の上、副作用の十分な観察が必要であると思われた。

おわりに

今後のボルテゾミブを用いた治療の展望として、VISTA 試験結果¹⁰⁾が報告され、各国で初発例へ使用されている現在、本邦でも早期にボルテゾミブが初発例への投与や他剤との併用で使用できるように適応の拡大が望まれる。またボルテゾミブの有用性が高いため、自家末梢血幹細胞移植へ、いかに良いresponseで実施できるかの重要な橋渡しの役割を担うものと思われる。13番染色体異常などの予後不良因子を持った症例や高齢者においては、より早期にボルテゾミブとデキサメタゾン、あるいはボルテゾミブと他剤の併用療法を導入して、投与量、スケジュールを考慮することで、最大・最終効果を向上させられる可能性を持っているものと思われた。

文献

- 1) Quach H, et al.: High-dose dexamethasone reduces bortezomib-induced thrombocytopenia. *Blood* **110**: Abstract 4820 (49th Annual Meeting of the American Society of Hematology), 2007
- 2) Durie BG, et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* **20**: 1467-1473, 2006
- 3) Zangari M, et al.: Response to bortezomib and activation of osteoblasts in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* **7**: 109-114, 2006
- 4) 尾崎修治: 多発性骨髄腫におけるボルテゾミブの役割 ボルテゾミブによる骨症状改善の可能性. *医薬ジャーナル* **44**: 95-100, 2008
- 5) Richardson PG, et al.: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* **348**: 2609-2617, 2003
- 6) Jagannath S, et al.: A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* **127**:165-172, 2004

- 7) Richardson PG, et al.: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* **352**: 2487-2498, 2005
- 8) Richardson P, et al.: Bortezomib continues demonstrates superior efficacy compared with high dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: updated results of the APEX trial. *Blood* **106**: Abstract 2547 (47th Annual Meeting of the American Society of Hematology), 2005
- 9) Abdelkefi A, et al.: Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of multicenter randomized clinical trial. *Blood* **111**: 1805-1810, 2008
- 10) San Miguel JF, et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* **359**: 906-917, 2008

受付: 2008年11月26日

受理: 2008年12月10日