

多発性骨髄腫治療の最近の動向

(文責: 京都市立病院 血液内科 伊藤 満)

多発性骨髄腫(MM)は形質細胞のクローナルな増殖によって発症し、無症候性の時期(意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症:MGUS)を経て症候性となり、最終的には腎不全、溶骨性病変、貧血、高カルシウム血症等を引き起こし致命的となる。高齢者に多く、臓器不全を伴い、また化学療法に対してしばしば治療抵抗性を示すため、多くは緩徐な経過にもかかわらず予後不良で、根治は極めて困難であった。しかし新規薬剤の登場により、ここ 10 年で治療成績が劇的に向上し、予後は着実に改善しつつある。一方、毎年のように新規薬剤が保険収載され、治療選択肢が大幅に広がったと同時に、「どの薬剤をどのような組み合わせでどのように使うのか最良か」という見解にやや混乱を来しているくらいがある。そこで本稿では、現在使用可能な MM 治療薬について簡単な解説を加えたいと思う。

(副作用のうち、血液毒性はいずれの薬剤でも認めるので割愛した。)

(1) ボルテゾミブ(ベルケイド)

2006 年に国内承認された分子標的治療薬(プロテアソーム阻害剤)で、初発および再発・難治性 MM、マントル細胞リンパ腫に適応を持つ。静注もしくは皮下注で使用する。現在、後述のレナリドマイドと共に、MM 治療の中心的役割を担う。ボルテゾミブ+デキサメタゾン±その他抗がん剤の組み合わせで 3~4 コースの治療を行い、移植可能年齢であれば自家末梢血幹細胞移植に持ち込み、その後何らかの薬剤で維持療法を行うというのが現時点での標準的治療と考えられている。本剤は維持療法に使用する事も出来る。肺障害、末梢神経障害に特に注意を要する。

(2) レナリドマイド(レブラミド)

2010 年に国内承認されたサリドマイド誘導体。免疫調節薬(IMiDs)である。初発および再発・難治性 MM、5q-症候群(骨髄異形成症候群)、成人 T 細胞白血病リンパ腫に対して適応を取っている。登録医の居る登録医療機関のみが処方可能な経口剤。レナリドマイド+デキサメタゾンで使用される事が多いが、他の新規薬剤と併用される事もある。維持療法にも使用される。末梢神経障害、便秘、血栓症に注意。催奇形性がある。ちなみに現在、初発 MM に使える新規薬剤はボルテゾミブとレナリドマイドだけである。

(3) サリドマイド(サレド)

その催奇形性のため 1960 年前後に大きな薬害事件が起き、一度は社会から抹殺された薬であるが、MM に対する効果が認められ 2008 年に国内再承認された。レナリドマイドと共に IMiDs の一つである。登録医の居る登録医療機関で厳正な管理手順に従った上で処方される。再発・難治性 MM に適応。経口剤で、単剤もしくはステロイドとの併用、あるいはその他薬剤との組み合わせで使用される。眠気、便秘がほぼ必発であるが、稀に血栓症を起こすので注意。

以上 3 剤の登場によって、MM の治療戦略は大きな変貌を遂げたが、2015 年以降、まさに「新薬ラッシュ」

とも言える状態になった。以下、保険適応は再発・難治性に限られる。

(4) ポマリドマイド(ポマリスト)

2015 年に国内承認されたサリドマイド誘導体の IMiDs 経口剤。主にデキサメタゾン併用で使用される。催奇形性があるので、レナリドマイドと同様の処方手続きを踏む。末梢神経障害や血栓症に注意。

(5) パノビノスタット(ファリーダック)

2015 年に承認された、初めてのヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤である。経口剤。単剤では殆ど効かず、ボルテゾミブ+デキサメタゾンとの併用が前提である。消化器症状、特に激しい下痢を起こしやすく、それに対する十分な管理が必要である。

(6) カルフィルゾミブ(カイプロリス)

2016 年に承認された、第二世代プロテアソーム阻害剤である。現時点ではレナリドマイド+デキサメタゾンとの併用が前提であり、点滴静注する。高血圧、うっ血性心不全など、呼吸循環器系の副作用発現に要注意。

(7) エロツズマブ(エムプリシティ)

2016 年承認の、MM で初めての抗体医薬で、細胞表面にある SLAMF7 に結合する IgG1 タイプのヒト化モノクローナル抗体薬である。これもレナリドマイド+デキサメタゾンと併用(点滴投与)する。主な副作用は特に初回投与時のインフュージョンリアクションである。

(8) イキサゾミブ(ニンラーロ)

第二世代プロテアソーム阻害剤で、間もなく発売開始となる。経口剤であり、レナリドマイド+デキサメタゾンと併用して用いる。プロテアソーム阻害剤+IMiDs+ステロイドの三剤併用療法が初めて経口剤だけで行う事が可能となる。

上記以外にも、抗 CD38 モノクローナル抗体であるダラツムマブが発売開始目前であり、抗 PD-1 抗体ペムブロリズマブも国内で P3 試験が進行中である。これだけ MM に対する治療選択肢が広がって来ると、使う側としては常にアンテナを張り巡らせて、最新の臨床試験データを貪欲に集めなければすぐ置いてけぼりを食らってしまう。MM の長期予後はまだまだ悪いが、新規薬剤の恩恵を受けた患者さん達と接していると、今とてもエキサイティングな時代に身を置いているのだなと実感する。これらの薬剤をうまく使えば、今後完治を目指せるようになるかも知れない。MM の治療戦略がさらに発展する事を期待して止まない。