



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1626号
学位記番号	第1161号
氏名	戸谷 治仁
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	<p>Phase I study of once weekly treatment with bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma (再発・難治性多発性骨髄腫に対する週1回ボルテゾミブとレナリドミド、デキサメタゾン併用療法の第I相試験)</p> <p>International Journal of Hematology. Vol. 103 : P.316-321, 2016</p>
論文審査担当者	<p>主査： 稲垣 宏 副査： 高橋 智, 飯田 真介</p>

## 論文内容の要旨

【背景】再発・難治性多発性骨髄腫（RRMM）に対する治療開発は重要な課題である。欧米で実施された臨床試験では、プロテアソーム阻害薬（PIs）であるボルテゾミブ（BTZ）、免疫調節薬（IMiDs）であるレナリドミド（LEN）、およびデキサメタゾン（DEX）併用（BLD）療法の有効性が示されている。しかし、PIs、IMiDs の両剤の投与歴のある患者に対する安全性と有効性は確立していない。さらに欧米での臨床試験では BTZ が皮下投与ではなく静脈内投与であること、さらには欧米人と日本人の体格差といった問題から、海外における用法・用量をそのまま日本人に適用するにはエビデンスが乏しい。日本人における BLD 療法の忍容性・安全性を検討するために、RRMM 患者に対する週 1 回皮下投与の BTZ、LEN、低用量 DEX 併用（BLd）療法を用いた臨床第 I 相試験を行った。

【方法】PIs かつ IMiDs 既治療 RRMM 症例を対象として、薬剤用量レベルに応じた 3 + 3 デザインによる第 I 相試験を実施した。BTZ 1.3 mg/m<sup>2</sup>（コホート 1）または 1.0 mg/m<sup>2</sup>（コホート 0）を第 1、8 日に皮下投与、LEN 10 mg/body（コホート 0/1）または 15 mg/body（コホート 2）を第 1-14 日に内服、DEX 20 mg/body を第 1、2、8、9 日に内服で 1 サイクル 21 日、計 8 サイクルのプロトコール治療を設定し、名古屋市立大学病院単施設で実施した。用量制限毒性（DLT）は 1 サイクル中に評価し、次コホートの登録（用量レベルの増減）を判定した。コホート内で 6 例中 2 例以上に DLT を認めた場合、その用量を最大耐容量（MTD）とし、一段階下の用量を推奨投与量（RD）とした。主要評価項目は安全性と MTD、副次評価項目は最良奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間とした。有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 により判定した。治療効果判定は International Myeloma Working Group uniform response criteria に従いサイクル毎に評価した。

【結果】54 歳から 78 歳まで（中央値：69 歳）の 6 例（男性 2 例、女性 4 例）が登録された。診断から登録までの期間中央値は 1,120 日（範囲：417-1,905 日）であり、前治療数の中央値は 4.5 レジメン（範囲：3-7 レジメン）、自家末梢血幹細胞を受けた症例は 3 例であった。4 例が BTZ と LEN 両剤に耐性化した double-refractory MM (DRMM) であり、5 例は高リスク染色体病型を有していた。前治療のうち、PIs は全例に BTZ 投与歴があり、うち 2 例にカーフィルゾミブ投与歴があった。IMiDs の投与歴は LEN が 5 例、サリドマイドが 3 例、ポマリドミドが 1 例であった。コホート 1 に 3 例が登録されたが DLT は認めず、続いてコホート 2 に 3 例が登録された。同用量レベルにおいても DLT は認めず MTD には到達しなかった。治療サイクル数の中央値は 3 サイクル（範囲：1-8 サイクル）であり、2 例は 8 サイクルを完遂した。grade 3 以上の血液毒性は全例で認めたが、いずれも輸血を要さなかった。高頻度に認めた非血液毒性は、末梢性感覚ニューロパチー（PSN）、食欲不振、注射部位反応であったが、grade 3 以上の事象は 1 例に生じた急性腎障害のみであった。経過中に新たに 2 例に PSN が出現したが grade 1 にとどまり、grade 3 以上の PSN は認めなかった。6 例中 2 例で部分奏効、2 例で安定状態を得た（最良奏効割合 33.3%）。無増悪生存期間と全生存期間の中央値はそれぞれ 2.6 ヶ月と 7.4 ヶ月であった。

【結論】RRMM に対する BLd 療法の推奨用量は、BTZ 1.3 mg/m<sup>2</sup>、LEN 15 mg/body であった。BLd 併用療法は多治療歴を有する RRMM 患者においても耐容可能であり、DRMM に対しても臨床効果を発揮する可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

【背景】再発・難治性多発性骨髄腫（RRMM）に対する治療開発は重要な課題である。欧米で実施された臨床試験では、プロテアソーム阻害薬（PIs）であるボルテゾミブ（BTZ）、免疫調節薬（IMiDs）であるレナリドミド（LEN）、デキサメタゾン（DEX）併用（BLD）療法の有効性が示されたが、海外における用法・用量をそのまま日本人に適用するにはエビデンスが乏しい。日本人における BLD 療法の忍容性・安全性を検討するために、RRMM 患者に対する週 1 回皮下投与の BTZ、LEN、低用量 DEX 併用（BLd）療法の臨床第 I 相試験を行った。【方法】PIs かつ IMiDs 既治療 RRMM 症例を対象として、薬剤用量レベルに応じた 3 + 3 デザインによる第 I 相試験を実施した。BTZ 1.3 mg/m<sup>2</sup>（コホート 1）または 1.0 mg/m<sup>2</sup>（コホート 0）を第 1、8 日に皮下投与、LEN 10 mg（コホート 0/1）または 15 mg（コホート 2）を第 1-14 日に内服、DEX 20 mg を第 1、2、8、9 日に内服の 1 サイクル 21 日、計 8 サイクルのプロトコール治療を設定し、名古屋市立大学病院単施設で実施した。用量制限毒性（DLT）は 1 サイクル中に評価し、最大耐容量（MTD）と推奨投与量（RD）を決定した。主要評価項目は安全性と MTD、副次評価項目は最良奏効割合、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）とした。

【結果】54 歳から 78 歳まで（中央値：69）の 6 例（男性 2 例、女性 4 例）が登録された。診断から登録までの期間中央値は 1,120 日（範囲：417-1,905）、前治療数中央値は 4.5 レジメン（範囲：3-7）であった。4 例が BTZ と LEN 両剤に耐性化した double-refractory MM（DRMM）であり、5 例は高リスク染色体病型を有していた。コホート 1、2 に 3 例ずつ登録されたが、いずれにおいても DLT は認めず、MTD には到達しなかった。治療サイクル数中央値は 3 サイクル（範囲：1-8）であり、2 例は 8 サイクルを完遂した。Grade 3 以上の血液毒性は全例で認めたが、輸血を要さなかった。頻度の高い非血液毒性は、末梢性感覚ニューロパチー、食欲不振、注射部位反応であり、grade 3 以上の事象は 1 例に生じた急性腎障害のみであった。6 例中 2 例が部分奏効以上の効果が得られ、2 例が安定状態を得た（最良奏効割合 33.3 %）。PFS と OS 中央値はそれぞれ 2.6 ヶ月と 7.4 ヶ月であった。

【結論】RRMM に対する BLd 療法の RD は、BTZ 1.3 mg/m<sup>2</sup>、LEN 15 mg であった。BLd 併用療法は多治療歴を有する RRMM においても耐容可能であり、DRMM に対しても臨床効果を発揮する可能性が示唆された。

【審査の内容】主査の稲垣教授より、がん領域の併用療法開発における第 I 相試験の意義、単施設で実施する第 I 相試験の短所、ボルテゾミブの静注と皮下注の違いなど 9 項目、第一副査の高橋教授からは、ボルテゾミブとレナリドミドの各々に難治性となった患者を併用療法試験に登録できると判断した根拠、骨髄腫における薬剤耐性化のメカニズム、Very good partial response（VGPR）とはどのような効果なのかなど 10 項目、そして第二副査の飯田教授からは造血器腫瘍に対する CAR-T 療法、造血器腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の現状と今後の展開、新規薬剤時代においても多発性骨髄腫に対して自家造血幹細胞移植が実施されている根拠についての 3 項目の専門領域における質問がなされた。一部回答に窮したが、それ以外ではほぼ適切な回答が得られ、申請者は学位論文内容に対する理解と専門領域の知識を有していると判断された。本臨床試験によって日本人における BLd 療法の至適用量を決定したことは、臨床的に重要な意義がある。以上より、申請者は博士（医学）の学位を授与するに値すると判定された。

論文審査担当者 主査 稲垣 宏 副査 高橋 智、 飯田 真介