

話題：ALCYONE試験のフォローアップデータ

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-08-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 永田, 泰之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004176



話題

ALCYONE 試験の フォローアップデータ*

永田 泰之**

Key Words : ALCYONE, daratumumab, MPB, newly diagnosed multiple myeloma

はじめに

新規薬剤の登場により多発性骨髄腫患者の予後は劇的に改善している。自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法(自家移植)非適応患者においても、深い奏効により予後の改善が期待できることから、初回治療の重要性が認識されてきている。最近、自家移植非適応患者の初回治療として、ヒト抗CD38モノクローナル抗体であるダラツムマブとMPB療法(メルファラン、プレドニゾン、ボルテゾミブ)を併用したDMPB療法の長期フォローアップデータが報告された。本稿では、DMPB療法の最新データを中心に、自家移植非適応骨髄腫患者の初回治療について考察する。

ダラツムマブ

ダラツムマブは、骨髄腫細胞表面上に過剰発現するCD38を標的としたヒト抗CD38モノクローナル抗体である^{1)~3)}。ダラツムマブがCD38に結合すると、抗体依存性細胞傷害(antibody dependent cellular cytotoxicity ; ADCC), 補体依存性細胞傷害(complement dependent cytotoxicity ; CDC), 抗体依存性細胞貪食(antibody dependent cellular phagocytosis ; ADCP), Fcγ受容体結合を介するアポトーシス誘導などの免疫介在性機序により腫瘍細胞死が誘導される。また、CD38陽性の免疫抑制性細胞の除去による免疫調節作用も明らかにされており、これらの相乗

効果により優れた抗腫瘍効果を示す⁴⁾⁵⁾。

再発・難治性骨髄腫では、レナリドミド、デキサメタゾンとの併用療法であるDLd療法、および、ボルテゾミブ、デキサメタゾンとの併用療法であるDBd療法が保険適応となっている。国際多施設共同第III相試験であるPOLLUX試験⁶⁾、CASTOR試験⁷⁾では、65歳から74歳までの患者が全体の41%ずつ、75歳以上がそれぞれ11%、12%ずつ含まれていたが、年齢群別のサブグループ解析において、年齢によらず全体と同等の治療成績、安全性が報告されている⁸⁾。また、両試験において微小残存病変(minimal residual disease ; MRD)陰性化を12か月以上継続できている群では、PFSのみならずOSも有意に延長していることが示されており、再発・難治性骨髄腫患者においてもMRD陰性を長期持続することで予後の改善が期待できる⁹⁾。

ALCYONE 試験

国際多施設共同第III相試験であるALCYONE試験(MMY3007試験)は、自家移植非適応で未治療の多発性骨髄腫患者を対象に、DMPB療法またはMPB療法を無作為に割付け、最大9サイクルの治療を行い、有効性を比較検討した試験である¹⁰⁾¹¹⁾。DMPB群では、9サイクルの治療後にダラツムマブ単剤での投与を継続する。706例が組み込まれ、患者の年齢中央値は71歳(範囲：40~93歳)であり、75歳以上の患者が全体の29.9%を占め、実臨床に近く高齢者が多く組

* Follow-up data of the ALCYONE trial.

** Yasuyuki NAGATA, M.D., Ph.D.: 浜松医科大学血液内科(〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1) ; Division of Hematology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, JAPAN

み込まれていることが特徴である。

これまでに観察期間中央値16.5か月時点での中間解析が報告され、主要評価項目である無増悪生存期間(progression free survival ; PFS)中央値は、DMPB群では未到達、MPB群では18.1か月[95%信頼区間(confidence interval ; CI)16.5~19.9]となり、統計学的に有意な延長を示した[hazard ratio(HR)=0.50 ; 95%CI 0.38~0.65, $P<0.0001$]¹⁰⁾。今回、観察期間中央値40.1か月での中間解析が報告された¹¹⁾。PFS中央値はDMPB群では36.4か月(95%CI 32.1~45.9)、MPB群では19.3か月(95%CI 18.0~20.4)となり、統計学的に有意な延長を維持していた(HR=0.42 ; 95%CI 0.34~0.51, $P<0.0001$) (図1-A)。PFSのKaplan-Meier曲線では、既定の9サイクルの治療が終了しダラツムマブ単剤での治療に切り替わった12か月以降で打ち切り症例が増加している。これについて、10サイクル以降もダラツムマブ単剤ではなく、なんらかの併用療法の必要性が指摘されており、臨床試験が計画されている。

副次評価項目である全生存期間(overall survival ; OS)は、MPB群に比べてDMPB群で死亡リスクを統計学的有意に40%改善することが示された(HR=0.60 ; 95%CI 0.46~0.80, $P=0.0003$) (図1-B)。36か月時点でのOSは、DMPB群78.0%(95%CI 73.2~82.0)に対してMPB群で67.9%(95%CI 62.6~72.6%)であった。OSについてのサブグループ解析の結果では、おおむねDMPB群で良好な結果であったが、予後不良染色体異常を有する群でやや劣る結果であった。

そのほかの副次評価項目では、全奏効率(overall response rate ; ORR)は、DMPB群90.9%に対し、MPB群73.9%、完全奏効(complete response ; CR)は、DMPB群46%に対し、MPB群25%であった。次世代シーケンス法による 10^{-5} でのMRD陰性率は、DMPB群28%、MPB群7%であり、12か月以上MRD陰性を持続できた群では、PFS、OSとも有意に改善していた(図2)。

ALCYONE試験では、DMPB群の33%、MPB群の57%で二次治療を受けていた。二次治療と

しては、両群とも免疫調節薬(immunomodulatory drugs ; IMiDs)が最も多く、それぞれ48%、54%であった。IMiDsとプロテアソーム阻害剤(protasome inhibitor ; PI)の併用が次に多く25%、12%、PIのみは12%、14%であった。次治療中の病勢進行または死亡までの期間(PFS2)の中央値は、DMPB群で未到達、MPB群で42.3か月(95%CI 35.8~未到達)と有意に延長していた(HR=0.55 ; 95%CI 0.43~0.71, $P<0.0001$) (図1-C)。DMPB群では、ダラツムマブの継続治療が二次治療に与える影響について懸念されていたが、初回増悪後の二次治療の有効性を減弱させることはないことが示された。

有害事象共通用語規準(common terminology criteria for adverse events ; CTCAE)v4.0 Grade 3~4の主な有害事象は、好中球減少がDMPB群で40%、MPB群で39%、血小板減少が34%、38%、貧血が15%、20%、感染症が22%、15%であり、特に肺炎はMPB群で4.2%に対してDMPB群で11%と増加していた。また、ダラツムマブ単剤投与期間中のGrade 3~4の感染症は30例(11%)にみられ、そのうち肺炎は10例(4%)に認めた。再発・難治性骨髄腫の治療時と同様、ダラツムマブ投与の際には肺炎の合併に注意が必要であるが、両群において有害事象による治療中止はDMPB群で7%、MPB群で9%と差は認めなかった。

ALCYONE試験では既定の9サイクルの治療期間中に、DMPB群で19.4%、MPB群で33.1%の患者が治療を中止していた。病勢進行(progressive disease ; PD)での中止がそれぞれ6.6%、13.3%とDMPB群で少なく、DMPB群で9サイクルの治療継続率が高かった。これは、ダラツムマブを併用することでPDを回避して初期治療を完遂できた患者が多かったことを示している。

ALCYONE試験 東アジア人データ

ALCYONE試験には、東アジアの患者が91人(12.9%)登録されており、日本人が50人(7.1%)、韓国人が41人(5.8%)であった。観察期間中央値16.9か月での東アジア人データの解析では、PFS中央値はDMPB群で未到達、MPB群で15.4か月であり、全体での結果と同様

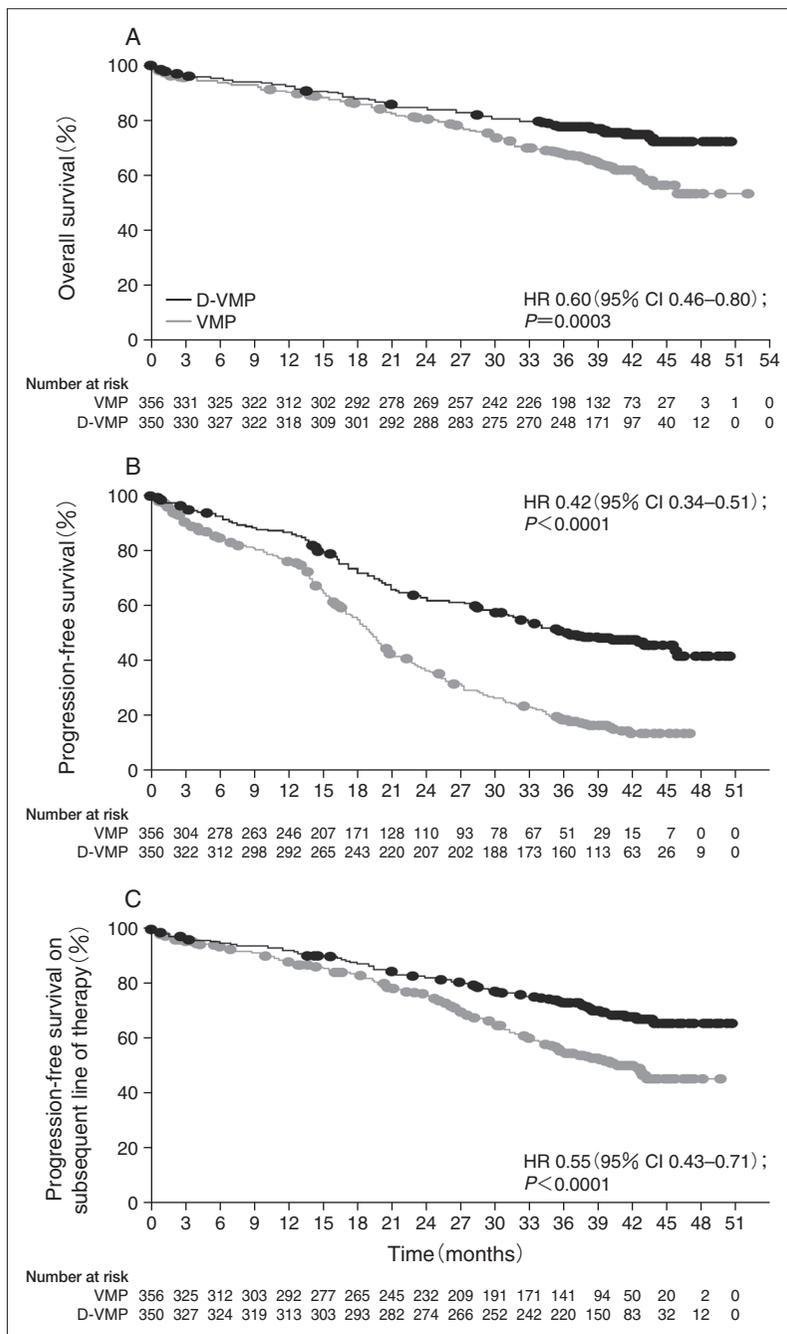


図1 ALCYONE 試験における全生存率 (A), 無増悪生存率 (B), 次治療中の病勢進行または死亡までの期間 (C)
 D-VMP, daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP, bortezomib, melphalan, and prednisone; HR, hazard ratio (文献¹¹⁾より引用)

にDMPB群で改善が得られていた (HR=0.25; 95% CI 0.10~0.60)¹²⁾. ORRはDMPB群, MPB

群でそれぞれ94%, 80%, CRは49%, 21%, MRD陰性化は26%, 5%で得られていた。

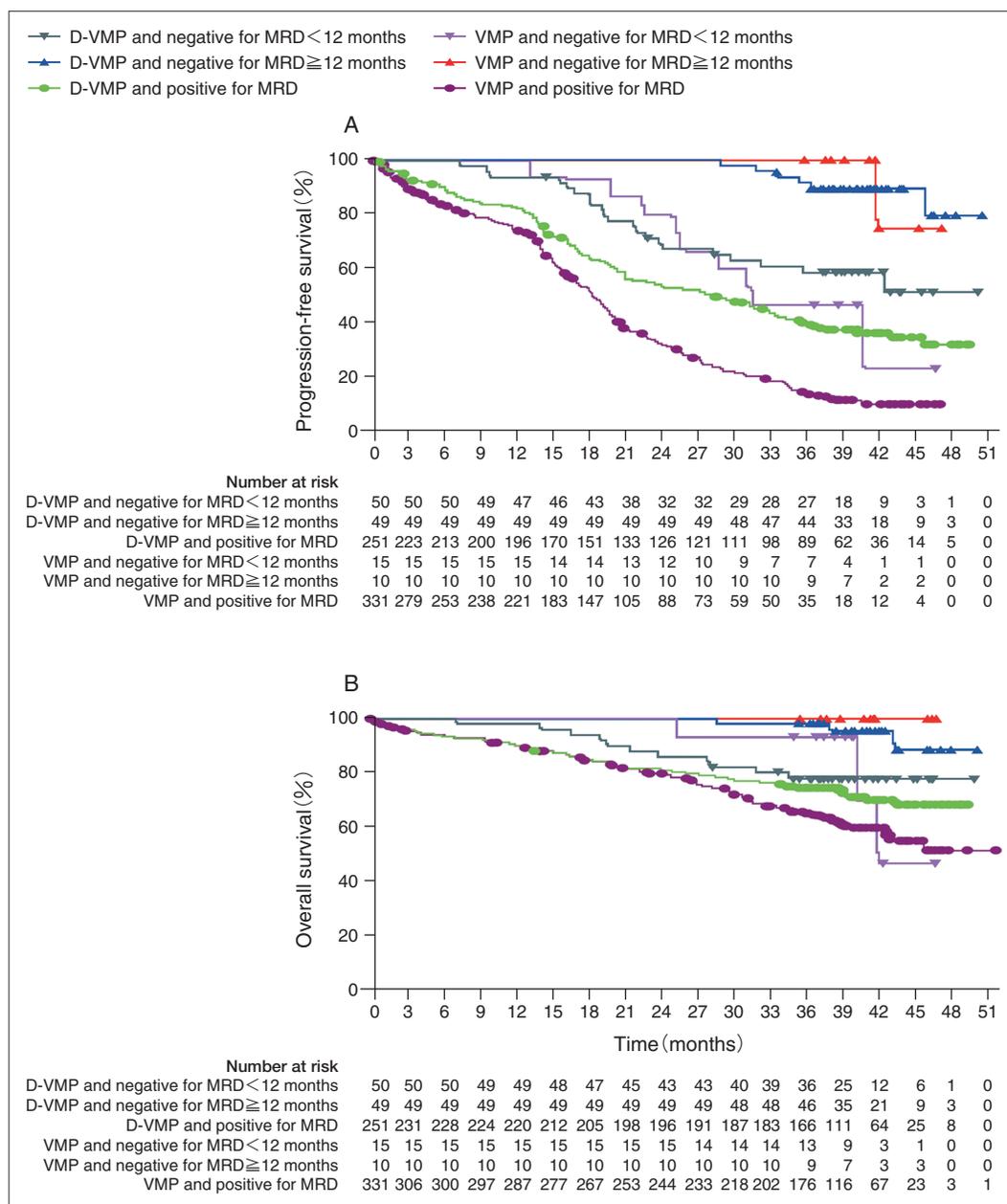


図2 ALCYONE 試験における微小残存病変(MRD)の状態別の無増悪生存率(A), 全生存率(B)
 D-VMP, daratumumab in combination with bortezomib, melphalan, and prednisone ; VMP, bortezomib, melphalan, and prednisone ; MRD, minimal residual disease
 (文献¹¹⁾より引用)

DMPB 群の Grade 3~4 の有害事象は、好中球減少が 55%、血小板減少が 55%、白血球減少が 32%、貧血が 17% と全体データと比較して血球減少が多く、特に日本人で血球減少が多くみられていた。一方、感染症は DMPB 群で 19%、有

害事象による治療中止は 9% と全体と比べて増加はなかった。血球減少は多くみられたものの、感染症の増加や治療中止には結びついておらず、十分に管理できると考えられる。

DMPB療法の実臨床での注意点

実臨床でDMPB療法を施行する際には、MPB療法の各薬剤の投与量や投与スケジュールに注意が必要である。本邦においてMPB療法の投与スケジュールを検討したJCOG1105試験では、ボルテゾミブを最初の1サイクルは週2回投与、残りの8サイクルは週1回投与とし、メルファランは9 mg/m²、プレドニゾロンは60 mg/m²でそれぞれ4日間投与したA群と、ボルテゾミブを1サイクル目から週1回とし、メルファランを7 mg/m²に減量したB群とを比較した¹³⁾。結果、A群でCR率が高く、PFSも有意に優れていた。ALCYONE試験における日本人データの解析で血球減少が多かったことから、実臨床では脆弱性(frailty)により薬剤の減量が必要な患者が想定されるが¹⁴⁾、安易な薬剤の減量は治療効果を減弱する恐れがあり注意を要する。

自家移植非適応患者の初回治療選択

欧州で4,997人の骨髄腫患者を後方視的に解析した報告では、多くの患者が初回化学療法を受けられていたのに対し、治療ラインが進むにつれて無治療期間、治療継続期間、増悪までの時間は短くなり、奏効率も低下していた¹⁵⁾。初回治療では74%の患者に最良部分奏効(very good partial response ; VGPR)が得られていたのに対し、第5ライン治療では11%のみであった。このため、初回治療で最も効果的な治療を選択することが重要である。

自家移植非適応患者の初回治療としては、レナリドミド、ボルテゾミブに加え、ダラツムマブが保険適応となった。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、推奨レジメンとしてDLd療法、BLd療法、Ld(レナリドミド、デキサメタゾン)療法がカテゴリー1、そのほかの推奨レジメンとしてDMPB療法がカテゴリー1で推奨されている¹⁶⁾。Ld療法は高齢な患者やfrailな患者に推奨されており、3剤で治療が可能な患者ではDLd療法、BLd療法、DMPB療法が選択肢となる。

Ld療法は、FIRST試験において欧州で標準治療とされてきたMPT(メルファラン、プレドニゾ

ロン、サリドマイド)療法と比較して4年のPFS、OSを有意に延長した¹⁷⁾。BLd療法は、Southwest Oncology Group (SWOG) S0777試験において、Ld療法との比較でPFS、OSの延長を認めた¹⁸⁾¹⁹⁾。しかしながら、65歳以上の患者は43%と少なく、これらの患者ではサブグループ解析でBLd療法の優位性を認めなかった。理由として、BLd療法を受けた患者のおよそ1/3でGrade 3以上の末梢神経障害を認めるなど、有害事象による治療継続が難しいことがあげられる。毒性を減らすことを目的にボルテゾミブ、レナリドミドの投与スケジュールを変更したBLd-lite療法は、第II相試験の結果ではあるが、PFS中央値が41.9か月、5年OSが61.3%と良好な治療成績が報告され、Grade 3以上の末梢神経障害は2%と減少していた²⁰⁾²¹⁾。ただし、BLd療法、BLd-lite療法とも、日本人を対象とした臨床試験は行われておらず、日本人における有効性、安全性は確立していない。

MAIA試験は、ALCYONE試験同様、自家移植非適応患者の初回治療として、DLd療法とLd療法を比較した試験である²²⁾。ALCYONE試験と同様に高齢者が多く登録されていることが特徴である。観察期間中央値28.0か月時点でのPFS中央値は、DLd群で未到達に対し、Ld群で31.9か月とDLd療法が有意に優れていた(HR=0.56; 95% CI 0.43~0.73)。ORRはDLd群で92.9%、CRは47.6%で得られており、MRD陰性化は24.2%の患者で得られていた。

初回治療の選択に関して、各治療を直接比較した臨床試験はなく、明確なエビデンスは存在しない。Network meta-analysisの手法を用いた解析では、DMPB療法、DLd療法、BLd療法のいずれも従来治療**より**もPFS延長が期待される(図3-A)。OSについては、BLd療法でOSの改善が示されたが、MAIA試験、ALCYONE試験のOSデータはこれらの解析に含まれておらず、長期観察結果が待たれる²³⁾²⁴⁾(図3-B)。

ALCYONE試験、MAIA試験の結果から、今後は初回治療としてダラツムマブをベースとした治療が中心となると考えられる。ダラツムマブとの併用をLdとするかMPBとするかは、患者背景や施設ごとの治療方針を勘案して決定する必要がある。

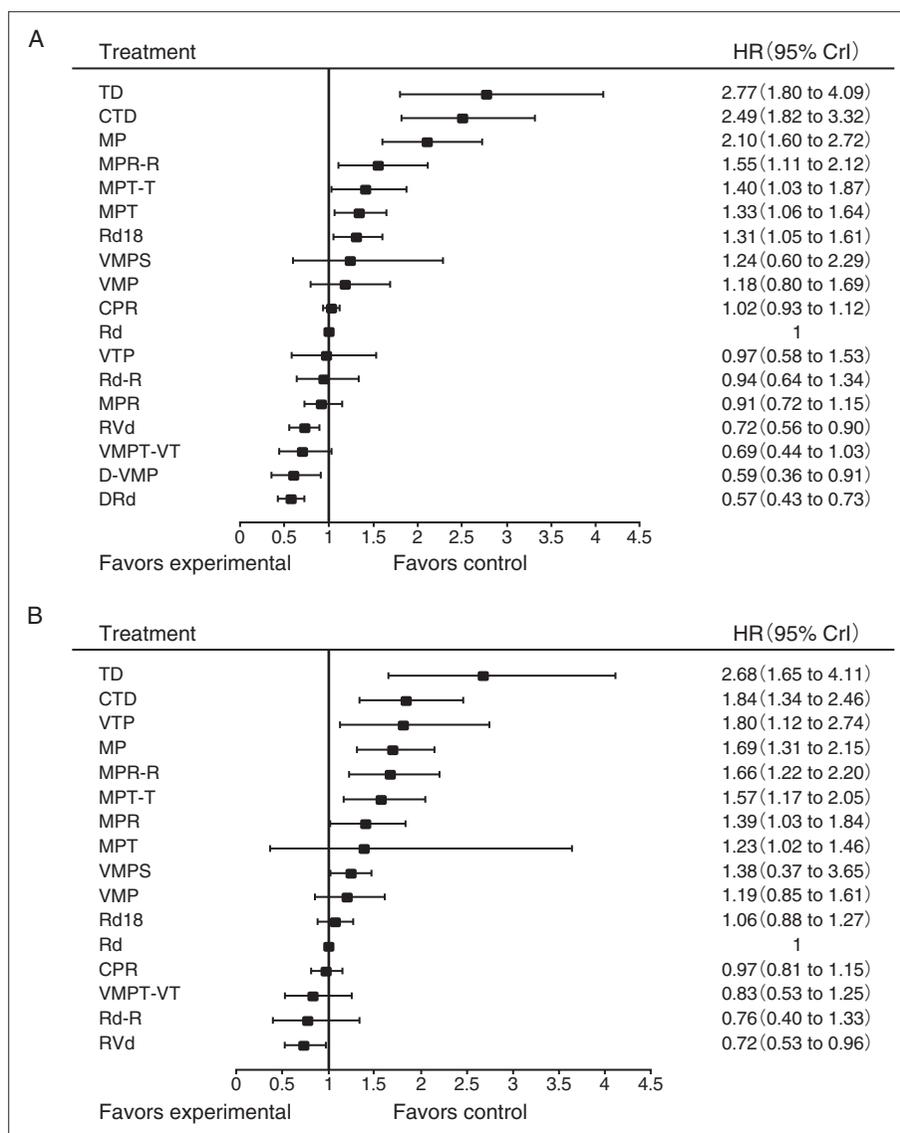


図3 Network meta-analysis による無増悪生存率(A), 全生存率(B)

CPR, cyclophosphamide plus prednisone plus lenalidomide ; CrI, credible interval ; CTD, cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone ; DRd, continuous lenalidomide and dexamethasone plus daratumumab ; D-VMP, daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone ; HR, hazard ratio ; MP, melphalan and prednisolone ; MPR, melphalan, prednisone, and lenalidomide ; MPR-R, melphalan, prednisone, and lenalidomide followed by lenalidomide ; MPT, melphalan, prednisone, and thalidomide ; MPT-T, nine 4-week cycles of MPT followed by thalidomide maintenance until disease progression or unacceptable toxicity ; OS, overall survival ; PFS, progression-free survival ; Rd, lenalidomide and dexamethasone in 28-day cycles until disease progression ; Rd18, lenalidomide and dexamethasone in 28-day cycles for 72 weeks (18 cycles) ; Rd-R, adjusted lenalidomide/dexamethasone therapy followed by lenalidomide maintenance ; RVd, bortezomib with lenalidomide and dexamethasone ; TD, thalidomide and dexamethasone ; VMP, bortezomib, melphalan, and prednisone ; VMPS, bortezomib, melphalan, and prednisone plus siltuximab ; VMPT-VT, bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide followed by maintenance with bortezomib and thalidomide ; VTP, bortezomib plus thalidomide and prednisone (文献²³)より引用)

ある。一般的には、骨病変を有する患者、腎機能が低下している患者、予後不良染色体異常を有する患者など、ボルテゾミブが有用と考えられる病態でDMPB療法が選択されうる。

おわりに

DMPB療法は、ALCYONE試験においてMPB療法と比較して有意なPFS, OSの改善が示された。DMPB療法ではPFS2の延長も示されており、二次治療の有効性を損わないことも重要なポイントである。高齢者が多く組み込まれたにもかかわらずMRD陰性化が多くの患者で得られており、長期にMRD陰性を維持することで予後の改善が報告されている。自家移植非適応患者においても、患者ごとにfrailtyを評価し、十分な強度の治療が可能と判断できる患者では、MRD陰性化とその維持を見据えた治療を選択することが重要と考えられる。

文 献

- 1) Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 121 : 482.
- 2) Santonocito AM, Consoli U, Bagnato S, et al. Flow cytometric detection of aneuploid CD38(++) plasmacells and CD19(+) B-lymphocytes in bone marrow, peripheral blood and PBSC harvest in multiple myeloma patients. *Leuk Res* 2004 ; 28 : 469.
- 3) Fedele G, Di Girolamo M, Recine U, et al. CD38 ligation in peripheral blood mononuclear cells of myeloma patients induces release of protumorigenic IL-6 and impaired secretion of IFN γ cytokines and proliferation. *Mediators Inflamm* 2013 ; 2013 : 564687.
- 4) van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev* 2016 ; 270 : 95.
- 5) Frerichs KA, Nagy NA, Lindenbergh PL, et al. CD38-targeting antibodies in multiple myeloma : mechanisms of action and clinical experience. *Expert Rev Clin Immunol* 2018 ; 14 : 197.
- 6) Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma : extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020 Jan 30.
- 7) Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma : updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018 ; 103 : 2079.
- 8) Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age : subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica* 2020 ; 105 : 468.
- 9) Avet-Loiseau H, San-Miguel JF, Casneuf T, et al. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (Pts) Treated with Daratumumab in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone (D-Rd) or Bortezomib Plus Dexamethasone (D-Vd) : Analysis of Pollux and Castor. *Blood* 2018 ; 132 (Suppl 1) : 3272.
- 10) Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 518.
- 11) Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020 ; 395 : 132.
- 12) Fujisaki T, Ishikawa T, Takamatsu H, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone in East Asian patients with non-transplant multiple myeloma : subanalysis of the randomized phase 3 ALCYONE trial. *Ann Hematol* 2019 ; 98 : 2805.
- 13) Maruyama D, Iida S, Ogawa G, et al. RANDOMIZED PHASE II STUDY TO OPTIMIZE MELPHALAN, PREDNISOLONE AND BORTEZOMIB (MPB) IN TRANSPLANT-INELIGIBLE NEWLY

- DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (NDMM): JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP STUDY (JCOG1105) [abstract] EHA2018. Abstract No. PF572.
- 14) Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability : a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011 ; 118 : 4519.
 - 15) Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma : patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 2016 ; 175 : 252.
 - 16) Network NCC. Multiple Myeloma (Version 3.2020). 2020 [May 7, 2020].
 - 17) Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018 ; 131 : 301.
 - 18) Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777) : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 519.
 - 19) Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777 : bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* 2020 ; 10 : 53.
 - 20) O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018 ; 182 : 222.
 - 21) O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. Updated Results of a Phase 2 Study of Modified Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd-lite) in Transplant-Ineligible Multiple Myeloma. *Blood* 2019 ; 134 (Suppl 1) : 3178.
 - 22) Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 2104.
 - 23) Cao Y, Wan N, Liang Z, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation : Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019 ; 19 : e478.
 - 24) Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, et al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma : results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2020 ; 61 : 668.

* * *