

AL アミロイドーシスに対する daratumumab + bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone (DCyBorD) 療法

わが国では AL アミロイドーシスに対して承認を受けた薬剤はなく、これまでには melphalan (MEL) + dexamethasone (DEX) 療法や bortezomib (BOR) + DEX 療法、BOR + cyclophosphamide (CPA)+DEX (BCD) 療法などが行われてきた。

CD38 を標的としたモノクローナル抗体医薬である Daratumumab (DARA) を BCD 療法に上乗せして新規 AL アミロイドーシス患者に投与する第 III 相試験が行われた (ANDROMEDA 試験)¹⁾。本試験で DARA は皮下注製剤が投与された。DARA の皮下注製剤は、再発または難治性の多発性骨髄腫に対して DARA を皮下注射するグループと点滴静注するグループに分け、全奏効率で評価した結果、点滴静注に対して非劣性が示された (COLUMBA 試験)²⁾。

ANDROMEDA 試験では、DARA+BCD (DCyBorD) 療法群と BCD 療法群に無作為に割り付けられ、主要評価項目である血液学的完全奏効は DCyBorD 群で 53.3%、BCD 群で 18.1%と DCyBorD 群で有意に優れていた。血液学的増悪や主要臓器障害増悪をイベントとした event free survival (EFS) は DCyBorD 群が有意に良好であった (HR, 0.58; 95%CI, 0.36-0.93; p=0.02)。6 か月時点における心及び腎の臓器奏効もそれぞれ 41.5% vs 22.2%及び 53.0% vs 23.9%であり、いずれも DCyBorD 群の方が高い奏効率を示した。主な Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少 (13.0% vs 10.1%)、肺炎 (7.8% vs 4.3%)、心不全 (6.2% vs 4.8%)、下痢 (5.7% vs 3.7%) で、DARA の投与関連反応は 7.3% の患者で認められた。

このように、BCD 療法に DARA を上乗せした DCyBorD 療法は、高い血液学的完全奏効と EFS を示し、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (2021 version 2) では移植適応・非適応いずれの症例にも推奨されている (カテゴリー 1)。わが国では 2021 年 8 月 25 日、DARA 皮下注と BOR, CPA, DEX との併用療法が DCyBorD 療法として全身性 AL アミロイドーシスに対する承認を取得した。新規 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD 療法は、移植適応・非適応に関わらず推奨される (推奨度 A エビデンスレベル Ib)。

文献

- 1) Kastiris E, *et al.* Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med.* 385:46-58, 2021
- 2) Mateos MA, *et al.* Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a

multicentre, open-label, non-inferiority, randomized, phase 3 trial.
Lancet Haematol 7:e370–e380, 2020