ベルケイド[®](ボルテゾミブ)注射用 3 mg の薬理学的特徴および臨床試験成績

藤井 秀二, 壽 嘉孝, 野村 俊治, 原田 寧

要約: ボルテゾミブは、米国 Millennium Pharmaceuticals, Inc. (以下、MPI 社) により開発された、強力、可逆的かつ選択的なプロテアソーム阻害薬であり、本作用機序を有する薬剤としては世界初の抗悪性腫瘍剤である。26S プロテアソームは細胞内に存在する酵素複合体で、ユビキチン修飾を受けたタンパク質を特異的かつ急速に分解する作用を持っていることから、多くの細胞周期制御因子、シグナル伝達因子、転写因子、癌および癌抑制遺伝子産物の分解を担うことにより細胞の増殖、分化およびアポトーシスを制御している。ボルテゾミブは、この 26S プロテアソームのキモトリプシン様部位に選択的に結合して阻害作用を発揮し、細胞周期の進行および NF- κ B の活性化調節するなどして腫瘍細胞にアポトーシスを誘導し抗腫瘍効果を発揮する。また、その後の研究から、ボルテゾミブは単一の分子標的である 26S プロテアソームを選択的に阻害することで複数のシグナル伝達経路に影響を与えることに加え、更に腫瘍中の血管新生抑制、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞との接着抑制および骨髄腫細胞の増殖に必要な IL-6 分泌抑制など腫瘍周囲微小環境に作用して抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった。臨床試験では、複数回以上の前治療歴のある再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対して 30% の効果 (PR) が認められ、同様の患者を対象とした海外臨床試験での効果 (CR+PR: 38%) とほぼ同等であったことから日本人患者においてもボルテゾミブの有効性が期待できることが示唆された。主な副作用は、骨髄抑制、胃腸障害、食欲不振、末梢性神経障害、発熱等であった。現在、ボルテゾミブは海外第 III 相試験にて、65 歳以上で移植の適応とならない初発患者を対象に開発が進められており、近い将来国内外においても、

これら患者への適応拡大が期待されている。

1. はじめに

ボルテゾミブ (ベルケイド[®], JNJ-26866138, 以下ボルテゾミブ) は、米国 Millennium Pharmaceuticals, Inc. (MPI 社) により開発され、米国においては 2003 年に、EU 各国では 2004 年に、本邦では 2006 年 10 月に「再発又は難治性多発性骨髄腫」の適応症で承認された。多発性骨髄腫の治療薬として過去 10 数年間認可された薬はなく、この領域では久しぶりの新薬である。ボルテゾミブは可逆的かつ特異的なプロテアソーム阻害作用を有し、本作用機序を有する薬剤として

表 1 本剤の名称、分子式および化学式等

一般名	bortezomib (INN)
化学名	{[(1R)-3-methyl-1-[(2S)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)propanamido]butyl] boronic acid}
開発コード	JNJ-26866138 (PS-341, MLN341, LDP-341)
CAS 登録番号	179324-69-7
分子式	C ₁₉ H ₂₅ BN ₄ O ₄
構造式
分子量	384.24

キーワード: 抗悪性腫瘍剤, プロテアソーム阻害薬, 多発性骨髄腫, Velcade, PS-341
ヤンセンファーマ株式会社 (〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2)
e-mail: hfujii@janjp.jnj.com 原稿受領日: 2007 年 7 月 26 日, 依頼原稿
Title: Pharmacological and clinical profile of Bortezomib (Velcade[®])
Author: Hideji Fujii, Yoshitaka Kotobuki, Shunji Nomura, Yasushi Harada

は世界初の抗悪性腫瘍剤である。表1にボルテゾミブの名称および化学式等を示す。なお、米国におけるボルテゾミブの開発コードは、開発会社の社名変更や合併・買収に伴い変遷し、MG-341, PS-341, LDP-341あるいはMLN-341が使用された。

ユビキチン-プロテアソーム系（以下、UPP）は、正常な立体構造や会合体を形成できないタンパク質の分解を司り、いわばタンパク質の品質管理に関与する。さらに、細胞周期の制御、転写因子の活性化、アポトーシス、細胞内外のシグナル伝達など生体の恒常性を維持するために高度な制御を必要とする調節タンパク質の分解過程にも関与している。

プロテアソームはこのような生体の恒常性維持に重要な役割を担っていることから、癌化および腫瘍の形成における役割にも注目されてきた。癌のイニシエーションと進行に関連するいくつかの重要な調節タンパク質、例えばDNAの修復や複製に関わる分子が、UPPによる分解を受けることで制御されることが知られている。また、細胞が有糸分裂を行って増殖するには、細胞周期を制御する調節タンパク質が順番にユビキチン化を受けて分解される必要がある。さらに、

腫瘍細胞では、アポトーシスや癌化に係わる数多くの分子の質および量的な変化がみられることなども知られている(1)。このような事実を元に、プロテアソーム阻害が腫瘍性疾患に対する治療の新たな標的として検討されるようになった。

ボルテゾミブが標的とするUPP系は基質タンパク質にユビキチンを付加するユビキチン系と、ポリユビキチン化された基質タンパク質分解をつかさどるプロテアソーム系からなる。基質タンパク質のユビキチン化は、ユビキチンが種々のユビキチンリガーゼにより、基質タンパク質のリジン残基のεアミノ基とユビキチンのC末端グリシン残基のカルボキシル基がイソペプチド結合し、さらに基質タンパク質に結合したユビキチン自体のリジン残基に新しいユビキチン分子が結合して基質タンパク質がポリユビキチン化される(図1A)。ポリユビキチン化された基質タンパク質は26Sプロテアソームにより認識されて分解される。26Sプロテアソームは触媒ユニットである20Sプロテアソームの両端に調節ユニットである19S複合体が会合した分子複合体である(図1B)。20Sプロテアソームはαリングとβリングがαββαの順番で会合した円

図1 ユビキチン-プロテアソーム系

A) 基質タンパク質にユビキチンを付加するユビキチン系

E1: ユビキチン活性化酵素, E2: ユビキチン結合タンパク, E3: ユビキチンリガーゼ

B) 基質タンパクを分解するプロテアソーム系

筒形粒子であり、カスパーゼ様、トリプシン様およびキモトリプシン様活性を示す $\beta 1$ 、 $\beta 2$ および $\beta 5$ の3種の触媒サブユニットがそれぞれ酸性、塩基性および疎水性アミノ酸のC末端側のペプチド結合を切断する。これらのサブユニットの活性中心は20Sプロテアソーム β サブユニットの空洞内表面に存在しており、また、外側の α リングはほぼ完全に閉じているため、通常20Sプロテアソームは不活性型として存在する。この20Sプロテアソームを活性化するのに必要な調節ユニットが19S複合体である。19S複合体はlid(蓋部)およびbase(基底部)から構成されており、lidはユビキチン化基質タンパク質を識別して捕捉する機能、baseは20Sプロテアソームの α リングと結合してその中央部のゲートを開き基質タンパク質の通過を可能にさせる機能を有している。このように20Sプロテアソームと19S複合体が会合して26Sプロテアソームを形成して、ポリユビキチン化された基質タンパク質を特異的に分解する。ボルテゾミブのホウ素酸はプロテアソームの $\beta 5$ サブユニット(キモトリプシン様活性中心)の活性中心であるN-末端スレオニン残基に結合して、プロテアソームを特異的かつ可逆的に阻害する。

2. 薬理試験

1) プロテアソーム系の阻害

ボルテゾミブの20Sプロテアソームを含む種々酵素に対する阻害作用を、合成基質を用いたin vitro試験で検討した結果を表2に示す。ボルテゾミブは20Sプロテアソームに対して選択的に阻害作用を示し、Kiappは0.62 nmol/Lであった。一方、他の酵素に対するボルテゾミブの阻害作用は弱く、20Sプロテアソームに次いでボルテゾミブに感受性の高いキモトリプシンのKiappは970 nmol/Lであり、ボルテゾミブは

キモトリプシンと比較して20Sプロテアソームに対して1500倍以上の高い阻害作用を示した(表2)。

2) 抗腫瘍効果

ボルテゾミブの各種腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用を米国国立癌研究所(National Cancer Institute, NCI)のin vitro Cancer Screenで検討した結果、ボルテゾミブは広範なヒト腫瘍細胞株に対して増殖抑制作用を示し、平均50%細胞増殖阻害濃度(以下、GI₅₀)は約7 nmol/Lであった。また、本スクリーニング法にて同様の検討を行った約60,000種類の化合物について検討された細胞毒性のプロファイルと比較したとき、ボルテゾミブは既存の抗癌剤にない独特の細胞毒性パターンを示し、腫瘍細胞に対して新規の作用機序を有する可能性が示された(2)。ボルテゾミブは、骨髓腫細胞、結腸癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、卵巣癌、扁平上皮癌、神経芽腫、小細胞肺癌、成人T細胞白血病など様々な癌腫を移植したマウスにおいて腫瘍増殖抑制効果、延命効果が認められている。これらの試験では、ボルテゾミブの1.0 mg/kgを週2回4週間静脈内投与することで、抗腫瘍効果も認められるが体重減少が認められおり、この用量が最大耐用量であるとされ、0.5 mg/kgでは抗腫瘍効果が認められた。十分な認容用量であるとされる1.0 mg/kgより多い投与量では、脱水、昏睡、体重減少および死亡がみられた。一方、0.06または0.1 mg/kgの1日1回または2回の連日の投与では体重減少などの有害作用は認められたが、顕著な抗腫瘍効果は認められなかった。ボルテゾミブのプロテアソーム阻害活性は投与後72時間続くことを根拠にして、多くの薬効薬理試験が週2回の静脈内投与で実施されている。

3) ヒト骨髓腫細胞移植マウスに対する作用

① In vitroにおける増殖抑制作用

表2 ボルテゾミブのin vitro酵素活性阻害作用

酵素(由来)	基質	ボルテゾミブ Ki _{app} (nmol/L)
20Sプロテアソーム(ウサギ網状赤血球)	Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC	0.62
キモトリプシン(ウシ膵臓)	Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC	970
トリプシン(ヒト膵臓)	Bz-Val-Gly-Arg-AMC	>10,000
カテプシンB(ヒト肝臓)	Z-Arg-Arg-AMC	>10,000
エラスターゼ(ヒト好中球)	MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC	5,700
カルパインI(ブタ赤血球)	Suc-Leu-Tyr-AMC	>10,000
カルパインII(ウサギ骨格筋)	Suc-Leu-Tyr-AMC	>10,000
アンジオテンシン変換酵素(ウサギ肺)	N-(3[2-Furyl]acryloyl)-Phe-Gly-Gly-OH	4,900
トロンビン(ヒト血漿)	Bz-Phe-Val-Arg-AMC	>10,000
血液凝固第XII因子(ヒト血漿)	Z-Lys-Phe-Arg-pNA	>10,000
組織型プラスミノゲンアクチベータ(ヒト)	D-Ile-Pro-Arg-pNA	>10,000
パパイン(パパイヤ)	Ac-Phe-Gly-pNA	>10,000

表 3A 骨髄腫細胞株に対するボルテゾミブの増殖抑制作用

細胞株	GI ₅₀ (nmol/L)
U266 (骨髄腫細胞株)	3
RPMI8226 (骨髄腫細胞株)	30
Dox40 (ドキソルビン耐性株)	40
MR20 (ミトキサントロン耐性株)	20
LR5 (メルファラン耐性株)	20
MM.1S (骨髄腫細胞株)	1.5
MM.1R (デキサメタゾン耐性株)	3

(文献 10 Cancer Res. 2001;61:3071-3076 より改変)

表 3B 多発性骨髄腫患者由来細胞に対するボルテゾミブの増殖抑制作用

多発性骨髄腫患者	GI ₅₀ (nmol/L)
MM1	3.5
MM2	5
MM3	30
MM4	2.5

(文献 10 Cancer Res. 2001;61:3071-3076 より改変)

ヒト骨髄腫細胞株および多発性骨髄腫患者から分離した腫瘍細胞に対するボルテゾミブの細胞増殖抑制作用を, MTT 法を用いた *in vitro* 試験で検討した. ボルテゾミブは, U266 および RPMI8226 に対して濃度依存的に細胞増殖抑制作用を示し, GI₅₀ はそれぞれ 3 および 30 nmol/L であった. また, ドキソルビン耐性 RPMI8226 (Dox40), ミトキサントロン耐性 RPMI8226 (MR20) およびメルファラン耐性 RPMI8226 (LR5) など, 既存の化学療法剤に抵抗性の耐性骨髄腫細胞株に対して 20 ~ 40 nmol/L の GI₅₀ で細胞増殖抑制作用を示した. 更に, デキサメタゾン感受性 MM.1 (MM.1S) およびデキサメタゾン耐性 MM.1 (MM.1R) に対してもそれぞれ 1.5 および 3 nmol/L の GI₅₀ を示した (表 3A). 更にボルテゾミブは, 4 人の多発性骨髄腫患者から分離した細胞に対しても細胞増殖抑制作用を示し, GI₅₀ はそれぞれ 3.5, 5, 30 および 2.5 nmol/L であった (表 3B).

② *In vivo* における作用および耐性獲得株に対する作用

骨髄腫細胞株 RPMI8226 を移植したマウス異種移植モデルを用いてボルテゾミブの抗腫瘍効果を検討した. BALB/c ノードマウスの皮下に 8×10^6 個の RPMI8226 細胞 (親株) を移植し, ボルテゾミブを 0.3, 0.6 および 1.0 mg/kg の用量で, 腫瘍が 500 mm³ に達した時点から週 2 回静脈内投与した. 腫瘍体積を週 2 回, 37 日間測定した. 溶媒対照として生理食塩液を投与した. 生理食塩液を投与した対照群では腫瘍体積は経時的に増大した. 一方, ボルテゾミブを投与したマウスにおいて用量依存的に腫瘍体積の増加抑制

表 4 RPMI8226 親株および耐性株に対するボルテゾミブの細胞増殖抑制作用

被験物質	GI ₅₀ (μmol/L)	
	親株 (P6)	耐性株 (R14)
プロテアソーム阻害薬		
ボルテゾミブ	0.03	50
ラクタシスチン	1	1
MG-132	4	4
PSI	2	8
Epoxomicin	0.1	0.12
化学療法剤		
シスプラチン	0.12	0.13

が認められた (図 2A).

また, RPMI8226 を 0.5 nmol/L のボルテゾミブ存在下から培養を開始して 2 回継代するごとに増量し, 5.4 ヶ月間継代培養してボルテゾミブに対する耐性株を樹立した. この RPMI8226 に対するボルテゾミブの細胞増殖抑制作用および細胞内のプロテアソーム活性に対する阻害作用を検討した. ボルテゾミブの RPMI8226 の親株に対する GI₅₀ は, 30 nmol/L であったが, 継代後のボルテゾミブ耐性株では 50 μmol/L であった. しかし, その耐性株の他のプロテアソーム阻害薬 (ラクタシスチン, MG-132, proteasome-specific inhibitor: PSI, Epoxomicin) および化学療法剤 (シスプラチン) に対する GI₅₀ は親株と同程度であり, 多剤に対し耐性を獲得しなかった (表 4). RPMI8226 中のプロテアソーム活性に対するボルテゾミブの IC₅₀ は親株と耐性株ともに 30 nmol/L であり, 同程度の阻害作用を示した. 親株と同様にこの耐性株を BALB/c ノードマウスに移植した異種移植モデルを用いて, ボルテゾミブの作用を検討した. 8×10^6 個の耐性株を BALB/c ノードマウスの皮下に移植し, 親株の際と同様のスケジュールで腫瘍体積を測定した. 対照群の腫瘍体積は, 耐性株を移植したマウスにおいても同様に増加した. 同用量のボルテゾミブを投与した親株と耐性株移植マウスの腫瘍体積を比較すると親株移植マウスのほうが若干強い腫瘍増殖抑制作用が認められたが, 耐性株を移植したマウスにおいてもボルテゾミブの用量に依存した腫瘍体積の増加抑制作用が認められた (図 2B). すなわち, RPMI8226 はボルテゾミブ存在下に培養することで, *in vitro* においてボルテゾミブに耐性を獲得するが, その耐性株をマウスに移植してもボルテゾミブに対する感受性が認められた. また, 生理食塩液を投与した耐性株移植マウスから摘出した RPMI8226 は, 移植前と同様に *in vitro* でボルテゾミブに対して耐性を示した.

図2 RPMI8226 親株および耐性株移植マウスに対するボルテゾミブの作用

表 5

基質タンパク質	プロテアソーム阻害による影響
I κ B	I κ B の分解を阻害することで, NF κ B の活性化が阻害され, 増殖の抑制, アポトーシスの誘導および血管新生因子のおよび接着分子の発現阻害により抗腫瘍効果が発現する.
p53, p73	癌抑制遺伝子 p53 または p73 の増加により, CDKI 細胞周期を制御する分子やアポトーシス誘導に関連する遺伝子の発現する.
BAX, Bid	アポトーシス実行遺伝子の安定化によってアポトーシスを誘導する.
Accumulation of damaged cellular proteins	不要なタンパク質の集積により, ストレス応答として JNK 活性化が起こり, ミトコンドリアを介したアポトーシス経路が活性化される.
Cyclins A, B, D, E	Cyclin が細胞周期に従って秩序立って分解されず, 細胞周期の進行が乱され, 細胞増殖の抑制され, アポトーシスが誘導される.
CDKIs (p21, p27) および Ink family kinase inhibitor (p15, p16, p18, p19)	CDK 阻害タンパク質の増加により, 細胞周期が停止し, 細胞増殖が抑制される.
Topoisomerase II α	遺伝子複製の際の, DNA の捩れや絡みを解消する酵素の量を増加させ, 化学療法剤に対する感受性を増加させる.

これらの結果から, ボルテゾミブは腫瘍に対する直接的な増殖抑制作用だけでなく, 間接的な作用を有することが示唆される.

4) 作用機序

ユビキチン-プロテアソーム系は, 立体構造が異常なタンパク質の分解を担うだけでなく, 細胞周期, 転写因子活性化, アポトーシス, 血管形成などの細胞間の情報伝達および癌転移を支配する遺伝子の発現やシグナル伝達を調節するタンパク質の分解に関与している(3). プロテアソームは細胞内の核および細胞質内に存在し, 中心体, 細胞骨格, 小胞体などに多く結合している(4). 多くのタンパク質がユビキチン-プロテアソーム系によって分解されることから, ボルテゾミブはプロテアソームを強力に阻害することにより細胞内の様々な機能に影響を与え, 複数の機序を介して抗腫瘍効果を発現すると考えられる(表5). ボルテゾミブの作用を①腫瘍に対する直接的な作用と②腫瘍増殖のための微小環境に対する作用とに分けて考察する.

ミブはプロテアソームを強力に阻害することにより細胞内の様々な機能に影響を与え, 複数の機序を介して抗腫瘍効果を発現すると考えられる(表5). ボルテゾミブの作用を①腫瘍に対する直接的な作用と②腫瘍増殖のための微小環境に対する作用とに分けて考察する.

①腫瘍細胞に対する直接作用

ボルテゾミブは腫瘍細胞の増殖を抑制し, アポトーシスを誘導することが報告されているが, 複数の機序が示されている. 作用機序を調べる際に用いた細胞系や培養環境などによりボルテゾミブによるアポトーシスの機序は異なっている可能性がある.

NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) はサイトカイン,

接着分子, 転写因子などの多岐にわたる遺伝子の転写調節に関与し, 腫瘍の浸潤および転移, 血管新生, アポトーシス回避, 細胞増殖ならびに生存など, 病態の進行において重要な役割を果たしている(5). NF- κ B は, その阻害タンパク質である I κ B α (inhibitor of NF- κ B) と結合して細胞質内に不活性型として存在しており, I κ B α がリン酸化されることでポリユビキチン化され 26S プロテアソームによって分解されることで活性化される. ボルテゾミブは I κ B α の分解を阻害することにより NF- κ B の活性化を抑制し, 骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導すると報告されている. B リンパ腫細胞や骨髄腫細胞においては恒常的な NF- κ B の活性化が認められ, それによりアポトーシス抑制タンパク質である Bcl-2 (B-cell leukemia/lymphoma 2 gene) の発現が亢進しており, NF- κ B の活性化を阻害することで, Bcl-2 の発現の抑制が起こりアポトーシスが誘導されると考えられるが, ボルテゾミブの場合には, NF- κ B を介さない作用もあると考えられる(6).

癌細胞は正常細胞に比較し, 代謝が活発でありタンパク質の産生も盛んな場合が多い. 特に, 骨髄腫細胞のように抗体などのタンパク質を多量に産生する腫瘍では, 小胞体において折り畳みが異常になったタンパク質の蓄積を抑制するために, 小胞体シャペロン分子による異常タンパク質の再折り畳みを促進したり, ユビキチン-プロテアソーム経路で異常タンパク質を分解することで, 蓄積による小胞体ストレス反応 (UPR) を介したアポトーシスを回避している. ボルテゾミブは, 細胞内タンパク質および分泌タンパク質の品質管理機構 (ERAD) で重要な働きをするユビキチン-プロテアソーム経路を阻害することで, タンパク質の蓄積による過剰な UPR を引き起こし, UPR 経路にある c-Jun-NH₂ terminal kinase (JNK) の活性化や

GADD153 (Growth arrest- and DNA damage-inducible gene 153) の誘導を介して腫瘍細胞特異的にアポトーシスを誘導するという機序も報告されている(7,8).

さらに, プロテアソームで分解が制御されているタンパク質であるサイクリン依存性キナーゼ阻害タンパク質 p21 および p27, 癌抑制遺伝子 p53, あるいはミトコンドリアからチトクロム c の放出を促すアポトーシス誘導タンパク質である Bax や Bid がボルテゾミブにより集積することで腫瘍細胞のアポトーシスを誘導しているとする報告もある(9).

②骨髄微小環境に対する作用と血管新生の抑制作用

NF- κ B は, 腫瘍の増殖や生存に関与するだけでなく, 免疫反応や炎症などを制御するサイトカイン, ケモカイン, 接着分子, 急性期タンパク質などの遺伝子発現を制御していることが知られていることから, ボルテゾミブはこれらの遺伝子発現に影響を及ぼすことが予想される. 骨髄ストローマ細胞と骨髄腫細胞の相互作用により骨髄ストローマ細胞や骨髄腫細胞から産生される IL-6 (interleukin-6) や接着分子の発現などが, 骨髄腫の置かれている骨髄中の微小環境を形成し, 骨髄腫細胞の増殖を促していると考えられる. 図3に示した試験では骨髄ストローマ細胞と骨髄腫細胞が接触することにより, 接着分子を介したシグナルが骨髄ストローマ細胞に伝わり, 骨髄腫細胞の増殖因子である IL-6 などのサイトカインが骨髄ストローマ細胞から産生される. ボルテゾミブは骨髄ストローマ細胞から産生される IL-6 の産生を抑制することにより骨髄腫細胞の増殖抑制作用を示すものと思われる(6,10).

また, ボルテゾミブによる血管新生阻害作用が示されており(図4), その機序として骨髄腫由来の血管内皮細胞などが産生する VEGF (vascular endothelial growth factor) および IL-6 の産生抑制が報告されている(11). ボルテゾミブは骨髄腫細胞が産生する

図3 骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞 (BMSCs) の相互作用に及ぼすボルテゾミブの影響
(文献 10 Cancer Res. 2001;61:3071-3076 より改変)

図4 RPMI8226 骨髄腫細胞移植マウスにおける腫瘍中の血管新生に及ぼすボルテゾミブの影響

VEGF の刺激を受けた血管内皮細胞や骨髄腫細胞の遊走に重要な働きをする Caveolin-1 の抑制作用を有していることが報告されている (12)。骨髄中においては、骨髄ストローマ細胞だけでなく血管内皮細胞、破骨細胞、骨芽細胞などの宿主の細胞と骨髄腫細胞が複雑に相互作用し、骨髄腫細胞の増殖を制御しているものと考えられる。骨髄腫の増殖に関わるとされる分子のうちその発現が NF- κ B により制御されているとされるものは、接着分子 VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), LFA-1 (leukocyte function-associated antigen-1), VLA-4 (very late activation antigen-4), サイトカインの IL-6, TNF- α (tumor necrosis factor- α), ケモカインの MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α), 破骨細胞を活性化する因子である RANKL (receptor of activator of NF- κ B ligand) など (13, 14) がある。ボルテゾミブはこれらの発現を抑制することにより間接的に抗腫瘍効果を示すものと考えられる。

このように、ボルテゾミブは骨髄腫細胞のプロテアソーム活性を阻害することにより直接的に骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導するだけでなく、骨髄腫細胞周囲の微小環境を形成する組織のプロテアソームを阻害して骨髄腫細胞の増殖を抑制する作用を有していると考えられる (図 5)。

3. 臨床試験成績

(1) 国内第 I/II 相試験 (論文投稿中)

少なくとも 1 回の前治療を施行した再発または難治性多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブの忍容性の確認および国内推奨用量の決定を行うとともに有効性 (奏効率) および安全性について検討した。試験方法は、ボルテゾミブを単独で 1 日 1 回、週 2 回、2 週間 (1, 4, 8, 11 日目)、静脈内ボラス投与後 10 日間 (12 ~ 21 日目)、休薬を 1 サイクル (21 日間) とし、効果が期待できる患者に対しては最大 6 サイクルまで投与した。第 I 相部分では 3 段階の用量設定にて、計 16 例 (0.7 mg/m²: 3 例, 1.0 mg/m²: 6 例, 1.3 mg/m²: 7 例) に投与され、海外試験と同一の 1.3 mg/m² が推奨用量に決定された。引き続き第 II 相部分で 18 例が投与され、推奨用量 24 例における最良奏効率は CR 0%, PR 33%, NC 50% であった。本試験で用いた奏効率の判定基準である Blade らの基準は、免疫固定法による測定によって CR を確認する最も厳密な基準となっており、免疫固定法のみ陽性となる CR^{IF+} で見た場合は 17% であった (表 6)。

全患者における有害事象では、非血液毒性として無力症 62%, 下痢 56%, 便秘 56%, 発熱 53%, 食欲不振 53%, 悪心 53%, 末梢神経障害 47% 等であり、Grade 2 以下が主であったが 1 例が薬剤との因果関係が否定できない間質性肺炎で死亡した。Grade 3 以上の血液毒性は、好中球減少症 62%, リンパ球減少症 56%, 白血

表 6 抗腫瘍効果 (最良効果) (FAS, n = 33)

最良効果	投与群 (mg/m ²), n (%)			全体 (n = 33)
	0.7 (n = 3)	1.0 (n = 6)	1.3 (n = 24)	
奏効例 (CR + PR)	0	2 (33.3)	8 (33.3)	10 (30.3) a
CR	0	0	0	0
PR	0	2 (33.3)	8 (33.3)	10 (30.3)
CR ^{IF+}	0	1 (16.7)	4 (16.7)	5 (15.2)
MR	0	0	0	0
NC	1 (33.3)	1 (16.7)	12 (50.0)	14 (42.4)
PD	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (4.2)	4 (12.1)
NE	0	2 (33.3)	3 (12.5)	5 (15.2)

CR: 完全奏効, PR: 部分奏効, MR: 最少奏効, NC: 不変, PD: 進行, NE: 評価不能
CR^{IF+}: 免疫固定法が陽性であることを除き CR 基準を満たす。 a: 95% 信頼区間 (15.6%, 55.3%)

図5 ボルテゾミブの直接的および間接的な抗腫瘍作用

図6 TTPのKaplan-Meier曲線

(ITT 解析対象例, N = 669) (文献 15 N Engl J Med. 2005;352:2487-2498 より改変)

球減少症 35%, 血小板減少症 32%, 貧血 32% であり, 1.3 mg/m^2 では血液毒性を主とする減量例が 48% に認められた. PK/PD 解析では, 血漿未変化体濃度は二相性の低下を示し, AUC に用量相関性が認められた.

(2) 海外第 III 相試験 (15)

1～3 回の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象とした, ボルテゾミブ (333 例) および高用量デキサメタゾン (336 例) の多国間多施設共同による無作為化非盲検群間比較試験である. 本試験の有効性に関する主要評価項目は, 疾患進行に付随する疲労, 貧血, 感染症, 骨痛およびその他の症状の悪化を遅らせるこ

と, ならびに後治療開始までの期間延長につながることから, TTP (time to tumor progression: 病勢進行までの期間) とした. 2002 年 5 月に試験開始したが, 中間解析によりデキサメタゾン群 106 日 (中央値) に対し, ボルテゾミブ群は 189 日 (中央値) であり, TTP の中央値を有意に延長する結果 [HR (Hazard ratio) 0.57; $P < 0.0001$] が得られ (図 6), 2003 年 12 月に早期中止となり, 対照群に割り付けられた患者全例に対し, 可能な限り早期にボルテゾミブ投与の機会を与えるように IDMC (独立データモニタリング委員会) が勧告した. その後の追加解析では, デキサメタ

ゾン群の62%がボルテゾミブ投与に切り替わっていたにも関わらず、OS (overall survival) のHRは0.77 (95%信頼区間: [0.61, 0.97], $P=0.0272$), 1年生存率はボルテゾミブ群80%およびデキサメタゾン群67% ($P=0.0002$) であり、ボルテゾミブ群に優位な結果が認められた。

ボルテゾミブ群331例における主な有害事象は下痢(58%), 悪心(57%), 疲労(43%), 便秘(42%), 嘔吐(35%), 発熱(35%), 血小板減少症(35%), 末梢神経ニューロパシー(26%), 貧血(26%), 頭痛(26%), 無力症(23%), 食欲不振(23%), 発疹(22%), 咳嗽(21%), 錯感覚(21%)であった。これら有害事象は、すべてボルテゾミブの国内第I/II相試験でも認められたものであった。

4. おわりに

多発性骨髄腫は、現在の治療法では治癒が望めず、ほとんどの患者が再発する難治性の疾患である。治療薬の選択肢が限られている本邦においては、ボルテゾ

ミブの治療効果への期待が高い反面、海外と比較して肺障害(間質性肺疾患・急性肺障害)等のリスクが高い可能性も懸念されている。ボルテゾミブの使用に際しては、臨床症状の十分な観察ならびに同事象の発現に注意するとともに、適正使用に務めることが重要である。

文 献

- 1) Elliott PJ, et al. Am J Clin Pathol. 2001;116:637-646.
- 2) Adams J, et al. Cancer Res. 1999;59:2615-2622.
- 3) Rajkumar SV, et al. Nat Rev Cancer. 2004;4:349-360.
- 4) Wojcik C, et al. Int J Biochem Cell Biol. 2003;35:579-589.
- 5) Karin M, et al. Nat Rev Cancer. 2002 Apr;2(4):301-310.Review.
- 6) Hideshima T, et al. J Biol Chem. 2002;277(19):16639-16647.
- 7) Nawrocki ST, et al. Cancer Res. 2005;65(24):11658-11666.
- 8) Obeng EA, et al. Blood. 2006;107(12):4907-4916.
- 9) Boccadoro M, et al. Cancer Cell Int. 2005;5:18.
- 10) Hideshima T, et al. Cancer Res. 2001;61(7):3071-3076.
- 11) Roccaro AM, et al. Cancer Res. 2006 Jan 1;66(1):184-191.
- 12) Podar K, et al. Cancer Res. 2004;64(20):7500-7506.
- 13) Hideshima T, et al. Oncogene. 2001;20:4519-4527.
- 14) Oyajobi BO, et al. Cancer. 2003;97:813-817.
- 15) Richardson PG, et al. N Engl J Med. 2005;352:2487-2498.