トピックス ▶▶▶▶▶VIII. 多発性骨髄腫に対する新規治療薬

多発性骨髄腫に対する新規治療薬

要 旨

最近の10年間で、多発性骨髄腫（multiple myeloma：MM）に対する治療薬が续々開発され、初発症例のみならず、再発症例の治療成績の向上がみられるようになった。骨髄腫の新薬としては、プロテアソーム阻害薬、免疫調節薬以外に、ヒストン脱アセチル化酵素（histone deacetylase：HDAC）阻害薬、抗体薬、種々の分子標的薬などの有用性が臨床試験によって示されている。日本においてもいくつかの薬剤が新たに承認され、また、今後承認される予定であり、骨髄腫患者の予後はさらに改善していくと思われる。

〔日内会誌 105：1255～1260，2016〕

柴山 浩彦

Key words プロテアソーム阻害薬，免疫調節薬，ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬，抗体薬

はじめに

昨年、免疫調節薬のボマリドミドとヒストン脱アセチル化酵素（histone deacetylase：HDAC）阻害剤のパノビノスタットの2つの骨髄腫治療薬が新たに承認された。また、新規のプロテアソーム阻害薬のcarfilzomibとixazomib、および抗体薬のelotuzumabが近い将来、承認される予定である。本稿では、これらの新規薬剤について、その特徴と代表的な臨床試験の結果について紹介する。

1. 新規プロテアソーム阻害薬（carfilzomibとixazomib）

第1世代のプロテアソーム阻害薬のボルテゾミブはジペプチドボロン酸化合物であり、主にプロテアソームのβ5サブユニットに可逆的に

結合し、キモトリプシン様活性を阻害する。Carfilzomibは、エポキシケトン化合物に分類されている。プロテアソームのβ5サブユニットのN末端にあるスレオニンのみと非可逆的に結合し、キモトリプシン様活性阻害の選択性をさらに強めた物質として見つかった。阻害活性の選択性が高いため、オフターゲット効果が少ない。Ixazomib（MLN9708）は、β5サブユニットを可逆的に阻害するジペプチドボロン酸化合物であるが、腫瘍細胞のプロテアソームをより長く阻害することで、より強い抗腫瘍活性が期待されている¹⁾。

臨床試験の結果であるが、carfilzomibについては、第II相試験（PX-171-003-A1試験）²⁾において、266例の前治療の中央値が5レジメンの再発・難治多発性骨髄腫（multiple myeloma：MM）患者に対し、carfilzomib単剤20 mg/m²、第2サイクルからは27 mg/m²に増量する投与方法

大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科

Multiple myeloma：from diagnosis to the up-to-date treatment. Topics：VIII. Novel drugs for multiple myeloma.

Hirohiko Shibayama：Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

が行われ、全奏効率23.7%、奏効期間7.8カ月、OSの中央値15.6カ月であった。また、この中でボルテゾミブとレナリドミド両方に耐性あるいは不耐容の患者（80%）の全奏効率は20.1%であった。この試験の結果をもとに、carfilzomibの適応が米国FDA（Food and Drug Administration）で承認された。

次に、carfilzomibとレナリドミド（R）とデキサメタゾン（d）の併用療法が再発・難治MM患者に対し試験された（PX-171-006試験）。Carfilzomib 20 mg/m²、2サイクル目から27 mg/m²、レナリドミド25 mgをDay1～21/28日サイクル、デキサメタゾンを40 mg/週の投与量で治療が行われた。第II相部分には52例が参加され、全奏効率76.9%、奏効期間22.1カ月、PFS（progression-free survival）の中央値15.4カ月であり、中でもボルテゾミブ抵抗性例（13例）の全奏効率69.2%、レナリドミド抵抗性例（23例）の全奏効率69.6%であった。さらに、再発・難治MM患者780例を対象に、carfilzomib+Rd（KRd）療法とRd療法を比較する第III相試験（ASPIRE試験）³⁾が行われ、PFSの中央値はKRd群が26.3カ月と、Rd群の17.6カ月に対し有意に延長した。全奏効率も87.1%と66.7%で、KRd群で有意に優れていた。安全性については両群で差がなく、QOL（quality of life）改善についてはKRd群で優れていた。

再発・難治MM患者に対するcarfilzomibの有効性が示された後、初発MM患者に対する試験がいくつか開始された。これらの試験では、carfilzomibを免疫調節薬、アルキル化薬、デキサメタゾンとの3～4剤併用で用いられている。これらの治療によって、全奏効率は90%以上、CR/sCRの割合が13～51%、1年のPFSは90%以上、2年のOSは80%以上というすばらしい治療成績が得られている。

再発・難治MM患者を対象としたcarfilzomib単剤投与の4つの第II相試験に参加した526例について安全性の解析がなされている⁴⁾。Carfilzo-

mibの副作用として頻度の高い非血液毒性は、倦怠感（55.5%）、吐き気（44.9%）、呼吸困難感（42.2%）、下痢（32.7%）が認められたが、ほとんどグレード1、2であった。グレード3以上の血液毒性としては血小板減少（23.4%）、貧血（22.4%）、リンパ球減少（18.1%）が認められたが、ほとんど可逆的であった。ボルテゾミブではしばしば認められる末梢神経障害（peripheral neuropathy：PN）については、全グレードで13.9%、グレード3以上のものはわずか1%であった。以上より、carfilzomibは比較的安全性の高い薬剤と考えられる。

Ixazomibは、初めての経口薬としてMMの臨床試験が行われている。

第I相試験が、2レジメン以上の治療歴のある再発・難治MM患者に対し、Ixazomib単剤を経口でDay1、8、15/28日サイクルで最大12サイクルまで、投与量は0.24～3.95 mg/m²にて行われた⁵⁾。また、MTD（maximum tolerated dose）の2.97 mg/m²の量で拡大コホート試験が行われた。60例の患者がこの試験に参加し、治療評価可能な患者でPR（partial response）以上を得たのは18%であった。安全性に関しては、グレード3以上の血液毒性は、血小板減少（33%）、好中球減少（18%）であった。頻度の高かった非血液毒性は、下痢（17%）、吐き気（7%）、嘔吐（5%）を認め、グレード3以上のPNは2%のみであった。

さらに、ixazomib+Rd併用療法の第I/II相試験が行われた。レナリドミド25 mgをDay1～21/28日サイクル、デキサメタゾン40 mgをDay1、8、15、22/28日サイクル、ixazomibを1.68～3.95 mg/m²でDay1、8、15/28日サイクルで投与するスケジュールで、第I相部分で推奨用量を決定し、第II相部分ではCR（complete response）+VGPR（very good partial response）率が評価された。第I相には15例が参加し、推奨用量は2.23 mg/m²と決定され、この用量は後に4 mgという固定量とされた。第II相部分には

50例が参加した。患者の年齢中央値は66歳（34～86）で、25%の患者が予後不良の染色体異常を有していた。施行できた治療の中央値は6サイクル（1～19）、31%の患者が4サイクル後に自家移植を受けている。グレード3以上の血液毒性は、血小板減少（6%）、好中球減少（9%）であり、非血液毒性は、皮疹（18%）、嘔吐（8%）、倦怠感（6%）、下痢（6%）であり、PNについては全グレードで32%認められたが、グレード3以上は3%であった。I/II相合わせて65例中、毒性で治療中止となったのは5例であった。効果は4サイクル後、PR以上が94%（CR：19%、VGPR：30%、PR：45%）で、8サイクル後、CRが32%であった。引き続いて、第III相試験（Rd+ixazomib vs Rd+プラセボ）が、再発・難治MM患者および初発MM患者に対して行われている。

2. 新規免疫調節薬（ポマリドミド）

ポマリドミドは、サリドマイド、レナリドミドと同じく免疫調節薬（immunomodulatory drugs：IMiDs）に分類される薬剤である。これら3剤の構造式は非常に似ているが、薬理作用は異なっている⁶⁾。サリドマイドは血管新生抑制作用が強く、レナリドミド、ポマリドミドは抗骨髄腫作用、免疫細胞賦活作用がサリドマイドよりも強い。それらの作用は、レナリドミドよりもポマリドミドの方がやや強く、*in vitro*試験で、レナリドミド耐性となったヒト骨髄腫細胞株に対し、ポマリドミドの抗腫瘍活性が示されている。

ポマリドミドの再発・難治MM患者に対する臨床効果を検証する第III相試験（MM-003試験）が海外で行われた⁷⁾。本試験の対象患者は、レナリドミド・ボルテゾミブの2レジメン以上の治療が不良で、かつ直近の治療中または治療終了後60日以内に病勢進行した再発または難治性のMM患者である。そのような患者を標準治

療の高用量デキサメタゾン群（HD-Dex群；デキサメタゾン（75歳以下は40 mg、76歳以上は20 mg）をDay1～4、9～12、17～20に投与し、28日ごとに繰り返す治療）と、試験治療として、ポマリドミド4 mg（Day1～21）、低用量デキサメタゾン（75歳以下は40 mg、76歳以上は20 mgをDay1、8、15、22に投与する）併用を28日ごとに繰り返す療法群（Pom-dex群）の2群に、1：2の比率で振り分け、主要評価項目としてPFS、副次的評価項目としてOS、全奏効率などを評価している。結果、PFS中央値はPom-dex群が4.0カ月、HD-Dex群が1.9カ月であり、Pom-dex群で統計学的有意に延長がみられている。また、OS中央値も、Pom-dex群が12.7カ月、HD-Dex群が8.1カ月であり、Pom-dex群で統計学的有意に延長がみられている。ORR（overall response rate）もHD-Dex群で10%であったのに対し、Pom-dex群で31%と統計学的有意に高かった。また、SD（stable disease）以上もPom-dex群では82%の患者で得られている（HD-Dex群では61%であった）。

安全性については、頻度の高かった有害事象として、Pom-dex群において感染症68%（うちグレード3以上34%）、貧血52%（33%）、好中球減少症51%（48%）、疲労34%（5%）、血小板減少症30%（22%）などを認めている。これらの有害事象はHD-Dex群においてもほぼ同程度の頻度でみられているが、好中球減少症のみは、HD-Dex群では21%（16%）であり、Pom-dex群で倍以上の頻度でみられている。ポマリドミドを投与する際には好中球減少に対する注意が必要で、好中球数によって、適宜、休薬・減量を行うことやG-CSF（granulocyte colony stimulating factor）の予防的投与を行うことが推奨されている。

3. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (パノビノスタット)

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は、ヒストンからアセチル基を外すことで、標的遺伝子の発現を抑制する。骨髄腫細胞において、HDAC は遺伝子発現制御、細胞周期の進展、DNA修復、蛋白の折りたたみなどの細胞現象に重要な役割をもつことが知られている。HDAC阻害薬は、骨髄腫細胞において、p21^{WAF1} の発現を上昇させ、細胞周期を停止させる。また、アポトーシス促進分子の発現を上昇させ、抗アポトーシス分子の発現を低下させることでアポトーシスを誘導する。さらに、IL (Interleukin)-6やIGF (insulin-like growth factor)-1などのサイトカインおよびそれらのレセプターの発現を低下させることも示されている⁸⁾。HDAC阻害薬は、種々の骨髄腫治療薬との併用効果も検討されており、中でもプロテアソーム阻害薬との相乗効果が前臨床試験において確認された。この相乗効果は、プロテオソーム阻害薬によって、ユビキチン化された蛋白が細胞内に蓄積すると、通常はHDAC、特にHDAC6によってアグリゾームと呼ばれるユビキチン化蛋白の集合体が形成され、オートファジーによって分解される。しかし、HDAC阻害薬を併用すると、アグリゾームが形成されず、蓄積したユビキチン化蛋白が細胞傷害を起こすと考えられている。これがHDAC阻害薬とプロテアソーム阻害薬の相乗効果の1つの仮説である⁸⁾。このように、HDAC阻害薬は既存の骨髄腫治療薬 (特にプロテアソーム阻害薬) との併用での臨床効果が期待された。

パノビノスタットとボルテゾミブ、デキサメタゾン併用治療の第II相試験 (PANORAMA-2試験) と第III相試験 (PANORAMA-1試験) が行われた⁹⁾。PANORAMA-2試験では、前治療数の中央値が4レジメンの再発・難治MM患者55例を対象に、最初の8サイクルまでは、パノビノスタット20 mgを週3回×2週服用し、1週休薬、ボル

テゾミブを1.3 mg/m² 静注day1, 4, 8, 11/3週間ごと、デキサメタゾン20 mgをボルテゾミブ投与日とその翌日に服用し、9サイクル目以降はボルテゾミブの投与をday1, 8, 22, 29/6週間ごとに減量するレジメンにて治療を行った。その結果、有効性評価において、全奏効率が34.5% (19例) で、うちnear CRが1例、PRが18例であり、PFSの中央値は5.4カ月であった。奏効持続期間の中央値は6.0カ月であった。次に、PANORAMA-1試験であるが、日本を含む34カ国、215施設が参加したグローバル試験であり、1~3レジメンの治療歴を有する再発・難治MM患者768例をパノビノスタット+ボルテゾミブ+デキサメタゾン治療群 (以下、パノビノスタット群) とプラセボ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン治療群 (以下、プラセボ群) の2群に分け、二重盲検にて有効性、安全性を比較した第III相試験である。主要評価項目はPFSであり、副次的評価項目はOS, ORR, nCR/CR率などと安全性である。患者年齢の中央値は63歳、再発例が約60%、再発・難治例が約35%含まれている。前治療レジメン数の中央値は1であったが、約50%の症例が2レジメン以上の前治療を受けていた。また、前治療に自家移植を受けている症例が約55%、ボルテゾミブの治療歴がある症例が約40%、ボルテゾミブと免疫調節薬の両方の治療歴がある症例が約25%であった。主要評価項目のPFS (中央値) は、パノビノスタット群で12.0カ月、プラセボ群で8.1カ月、HRは0.63 (95%CI ; 0.52~0.76) (P<0.0001) と、有意にパノビノスタット群で改善した。副次的評価項目のOS (中央値) は、パノビノスタット群で33.64カ月、プラセボ群で30.39カ月、HRは0.87 (95%CI ; 0.69~1.10) と、有意差を認めていない。他の副次的評価項目でパノビノスタット群において有意に改善したのは、nCR/CR率であり、プラセボ群の15.7%に対し、約2倍の27.6%であった。安全性評価では、グレード3/4の有害事象でプラセボ群と比較して

パノビノスタット群で多くみられたのは、非血液毒性では、下痢25.5% (vs 8.0%)、脱力・倦怠感23.9% (vs 11.9%)、嘔気5.5% (vs 0.5%)、嘔吐7.3% (vs 1.3%)、浮腫2.1% (vs 0.3%)、食欲不振3.1% (vs 1.1%)であった。PNに関しては、17.6% (vs 14.6%)で増加を認めていない。血液毒性については、グレード3/4の血小板減少67.4% (vs 31.4%)、リンパ球減少53.2% (vs 39.8%)、好中球減少34.5% (vs 11.4%)と、パノビノスタット群で多くみられた。以上より、パノビノスタットをボルテゾミブと併用することで、ボルテゾミブに抵抗性を示す症例も含めた再発・難治MM患者への有効性が示された。

4. 抗体薬 (elotuzumab)

B細胞性悪性リンパ腫に対し、抗CD20抗体のリツキシマブの有用性が示されて以来、悪性腫瘍の細胞表面に特異的に発現している蛋白を標的とした抗体治療薬の開発が盛んに進められている。骨髄腫細胞に特異的に発現している抗原に対しても、抗体薬が多数開発中である。代表的な標的抗原は、SLAMF7 (別名CS-1)、CD38、CD138、CD56、CD40などがある。この中でも、SLAMF7を標的とした抗体薬のelotuzumabの開発が最も進んでおり、これを紹介する。

SLAMF7は、形質細胞とNK細胞に発現している糖蛋白である。また、95%以上の骨髄腫患者の腫瘍細胞でその発現がみられる。抗SLAMF7抗体薬のelotuzumabは、骨髄腫細胞のSLAMF7と結合し、ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) あるいはCDC (complement-dependent cytotoxicity) 活性を介して骨髄腫細胞を死滅させる。また、NK (natural killer) 細胞に発現するSLAMF7を介し、NK細胞を活性化するということが知られている。臨床試験では、単剤での治療効果は限定的であったが、elotuzumab+Rd併用療法の第Ib～II相試験において、再発・難治

MM患者に対し、全奏効率84%であった。この試験では、Rd療法と併用する際のelotuzumabの至適用量も検討されており、サイクル1, 2はDay1, 8, 15, 22/28日で、サイクル3以降はDay1, 15/28日投与するレジメンで、1回の投与量は10 mg/kgの方が20 mg/kgと比較し有効性が優ったという結果であった。次に、再発・難治MM患者646例に対し、elotuzumab+Rd (elotuzumab群)とRdのみ (コントロール群)を比較する第III相試験 (ELOQUENT-2試験)¹⁰⁾が行われた。その結果、主要評価項目のPFS中央値が19.4カ月と14.9カ月であり、全奏効率が79%と66%で、どちらも有意にelotuzumab群で優れていた。安全性については、両群ともグレード3/4の副作用は、リンパ球減少、好中球減少、疲労感、肺炎であった。また、elotuzumab群のみ10%の患者に点滴時のアレルギー反応がみられたが、ほとんどグレード1/2であった。この試験から、再発・難治MM患者に対し、elotuzumabはRdと併用することで有用性を発揮することが明らかとなり、1つの治療オプションとなることがわかった。

おわりに

MMは、現段階では治癒が望めない疾患であるが、病勢を良好にコントロールできる薬剤が開発されている。これらの薬剤を単剤あるいは組み合わせて長く継続し用いることで生命予後は延長しており、最近では、骨髄腫は慢性疾患とみなされるようになってきた。このような時代に求められる薬剤の特徴は、副作用が少なく長期間にわたって投与可能で、また、外来通院の回数も少なくすむような剤形の薬剤と思われる。本稿で紹介した薬剤以外にも多数の薬剤が開発中であるが、既存の薬剤よりも有効であることはいうまでもなく、安全性、利便性に優れた薬剤が登場することが望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：柴山浩彦；講演料（セルジーン），寄附金（セルジーン）

文献

- 1) 柴山浩彦：多発性骨髄腫に対する新規プロテアソーム阻害薬の臨床応用：carfilzomibとixazomib (MLN9708)。血液内科 70 : 197-202, 2015.
- 2) Siegel DS, et al : A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 120 : 2817-2825, 2012.
- 3) Stewart AK, et al : Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 372 : 142-152, 2015.
- 4) Siegel D, et al : Integrated safety profile of single-agent carfilzomib : experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. Haematologica 98 : 1753-1761, 2013.
- 5) Kumar SK, et al : Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 124 : 1047-1055, 2014.
- 6) Quach H, et al : Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. Leukemia 24 : 22-32, 2010.
- 7) San Miguel J, et al : Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003) : a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 14 : 1055-1066, 2013.
- 8) Hideshima T, Anderson KC : Histone deacetylase inhibitors in the treatment for multiple myeloma. Int J Hematol 97 : 324-332, 2013.
- 9) San-Miguel JF, et al : Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma : a multicentre, randomized, double-blind 3 trial. Lancet Oncol 15 : 1195-1206, 2014.
- 10) Lonial S, et al : Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 373 : 621-631, 2015.