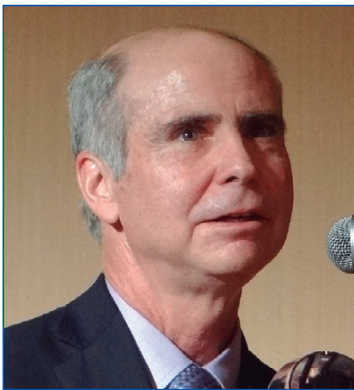


第74回日本血液学会学術集会

新規薬剤で多発性骨髄腫は 「慢性疾患」に



多発性骨髄腫治療の現状と 将来の方向性

Dana-Farber Cancer Institute,
Jerome Lipper Multiple Myeloma Center
Kenneth C. Anderson 氏

多発性骨髄腫 (MM) の治療に、免疫調節薬 (IMiDs) やプロテアソーム阻害剤、さらにそれらを用いた併用療法が使われるようになり、MMは完全奏効 (CR) が維持された状態が続く「慢性疾患」になりつつある。次世代のIMiDsやプロテアソーム阻害剤をはじめ、新規分子標的薬の臨床試験も着実に進んでおり、MMは血液がんの中でも大きく治療が進展している疾患といえる。

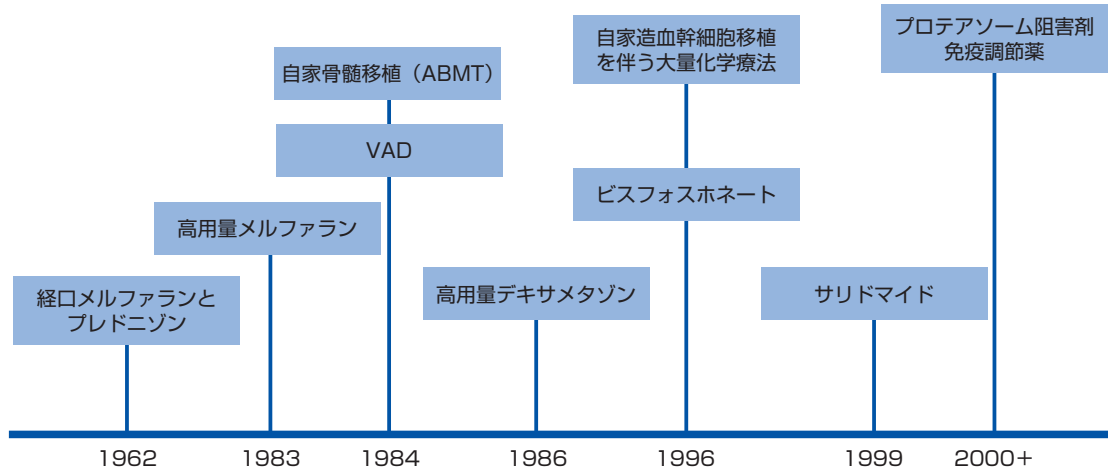
数多くの臨床試験を牽引している Dana-Farber Cancer Institute, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center ディレクターの Kenneth C. Anderson 氏が、第74回日本血液学会学術集会コーポレートセミナー「Novel Targeted Therapies of Multiple Myeloma」(座長: 慶應義塾大学血液内科教授・診療科部長 岡本真一郎氏、共催: セルジーン) で講演し、MMに対する新規の分子標的治療を中心に研究の最新情報と将来の方向性について話した。

多発性骨髄腫治療の歴史

MMの治療はこの10年で大きく変化した(図1)。50年前にアルキル化剤のメルファランやプレドニゾンが治療に使われ、その後は、自家骨髄移植や末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法が行われた。しかし患者の生存期間は3~5年ほどであった。

1999年にサリドマイドのMMに対する有効性が明らかになり、その後、サリドマイドの誘導体であるレナリドミド、プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブなど、MMの治療選択肢は広がった。さらに今年、米国では第2世代プロテアソーム阻害剤である carfilzomib が承認された。

図1 ■多発性骨髄腫 (MM) 治療の歴史



VAD：ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン

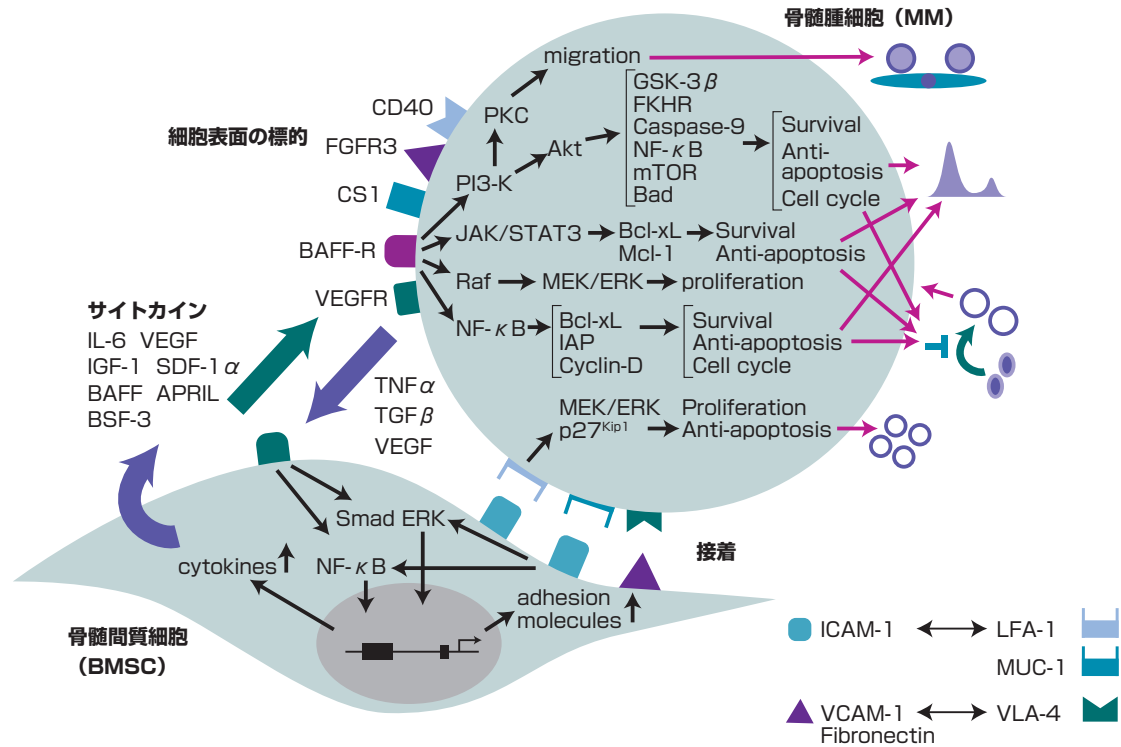
これら新規薬剤は、従来の治療法で効果がなかった患者に対して有効性を示し、再発・難治性例の治療として、あるいは導入療法、地固め療法、メンテナンス療法において、その効果が検証されている。新規薬剤によって生存期間は延長し、初発MM患者の中では生存期間が約10年に及ぶようになりつつある。

骨髄の微小環境が治療のターゲット

MMの進行には腫瘍細胞を取り巻く微小環境の役割が大きい。「MMは微小環境にある腫瘍のモデルである」とAnderson氏は言う。治療薬の開発も、腫瘍細胞の表面にある抗体や、骨髄腫細胞と骨髄間質細胞の相互作用で産生されるサイトカインなど、骨髄の微小環境をターゲットとしている(図2)。例えば、ステロイド剤のデキサメタゾンは骨髄腫細胞を死滅させるが、骨髄間質細胞が存在する環境では、その効果は減弱する。一方、IMiDsやプロテアソーム阻害剤は、MM細胞のみではなく、その骨髄間質細胞との相互作用も抑制することで、MM細胞を死滅させることができる。

MM患者の予後は一部の染色体異常に関連しており、非高2倍体 (nonhyperdiploid) のMMは、従来の治療では高2倍体 (hyperdiploid) のMMに比べて予後不良であった。しかし新規薬剤によって、その予後は改善されつつある。またt(4;14)やdel(17p)、del(13q14)は予後不良因子であるが、ボルテゾミブはt(4;14)やdel(13q14)の患者の予後を改善する可能性が示唆されている。しかしdel(17p)p53欠失の患者では新規薬剤でも予後の改善は見られない。

図2 ■ 骨髄微小環境における多発性骨髄腫の標的分子



(Hideshima T, and Anderson KC. Nat Rev Cancer 2002; 2:927-37 / Hideshima T, et al. Nat Rev Cancer 2007; 7:585-98)

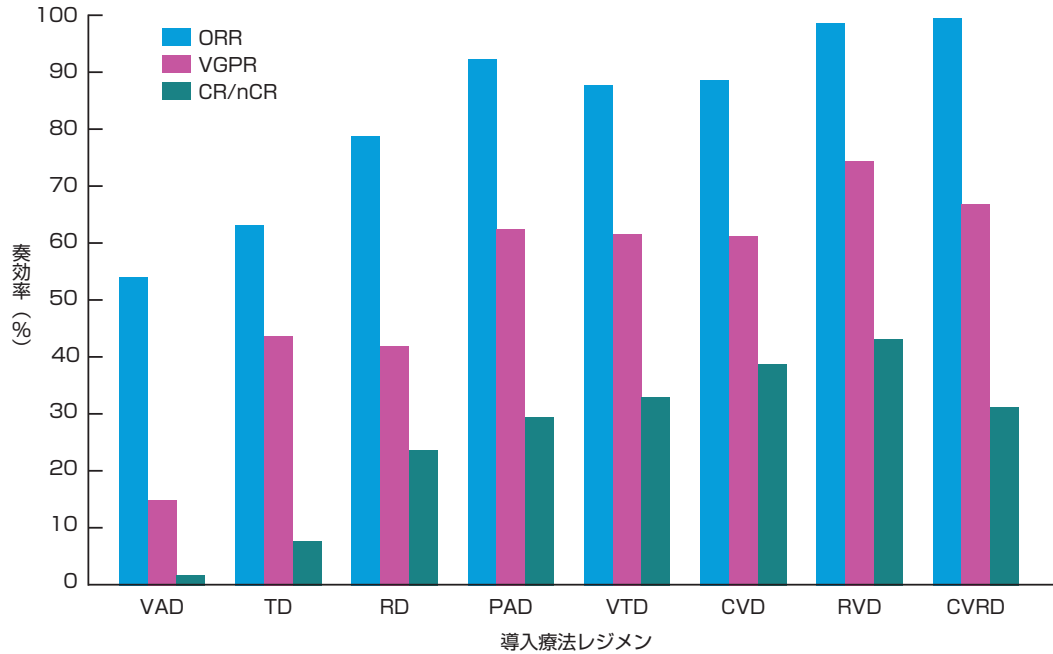
治療の現状：初回導入療法からメンテナンス療法まで

初回導入療法として従来よく使われたVAD療法（ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン）に比べ、新規薬剤を用いた併用療法は高い奏効率を示している（図3）。特にRVD療法（レナリドミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン）では、ほぼ全員が奏効を得られ、半数近くがCRに達している。

導入療法の後、移植適応患者では、幹細胞移植を伴う高用量メルファラン治療が行われる。さらに深い奏効と奏効期間延長のため、新規薬剤を用いた地固め療法が行われることがある。例えば、IFM 2005-02試験ではレナリドミド投与により、CR（免疫固定法陰性）の割合が、地固め療法前は14%だが、地固め療法後は20%と有意に増加し、最良部分奏効（VGPR）以上が58%から67%となった。RVD（VRD）療法による地固め療法が行われたIFM 2008試験でもほぼ同様の結果が得られている。

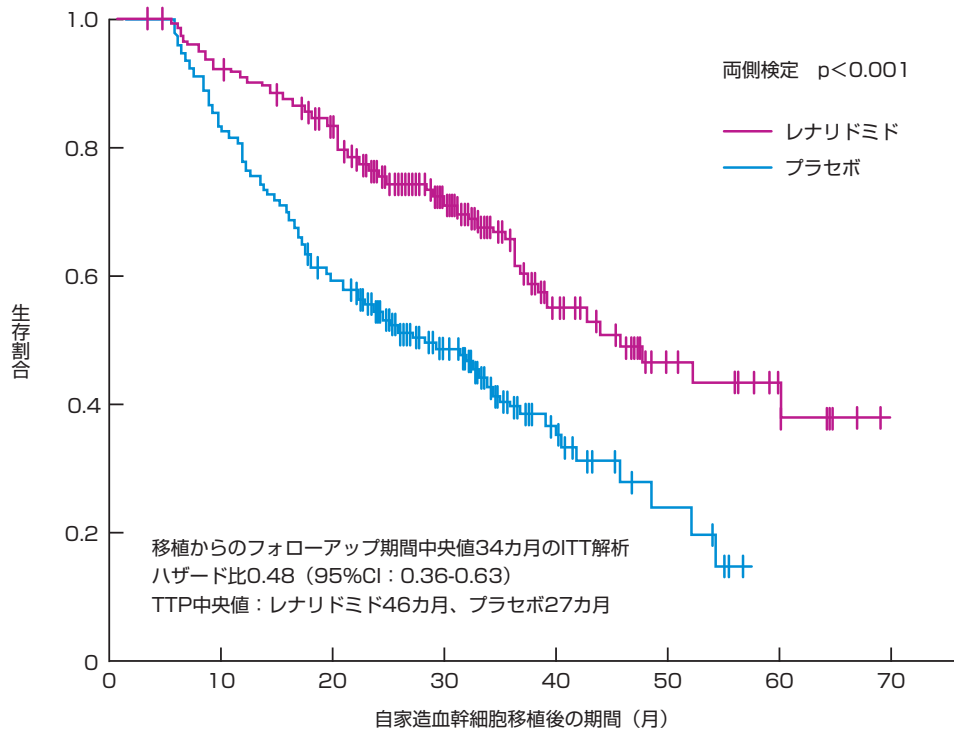
またCALGB100104試験では、大量化学療法の後、病勢安定（SD）以上の患者に対し、レナリドミドによるメンテナンス療法が行われ、プラセボに比べ無増悪生存（PFS）は2倍に延長することが示された（ $p < 0.001$ 、図4）。この結果を受け、プラセボ群の患者はレナリドミド群にクロスオーバーしたが、全生存（OS）も有意差をもってレナリドミド群で延長した（ $p = 0.03$ ）。

図3 ■ MMの初回治療における併用療法



(Stewart AK, Richardson PG, San Miguel JF. Blood 2009;114:5436-43)

図4 ■ CALGB 100104試験の無増悪生存期間



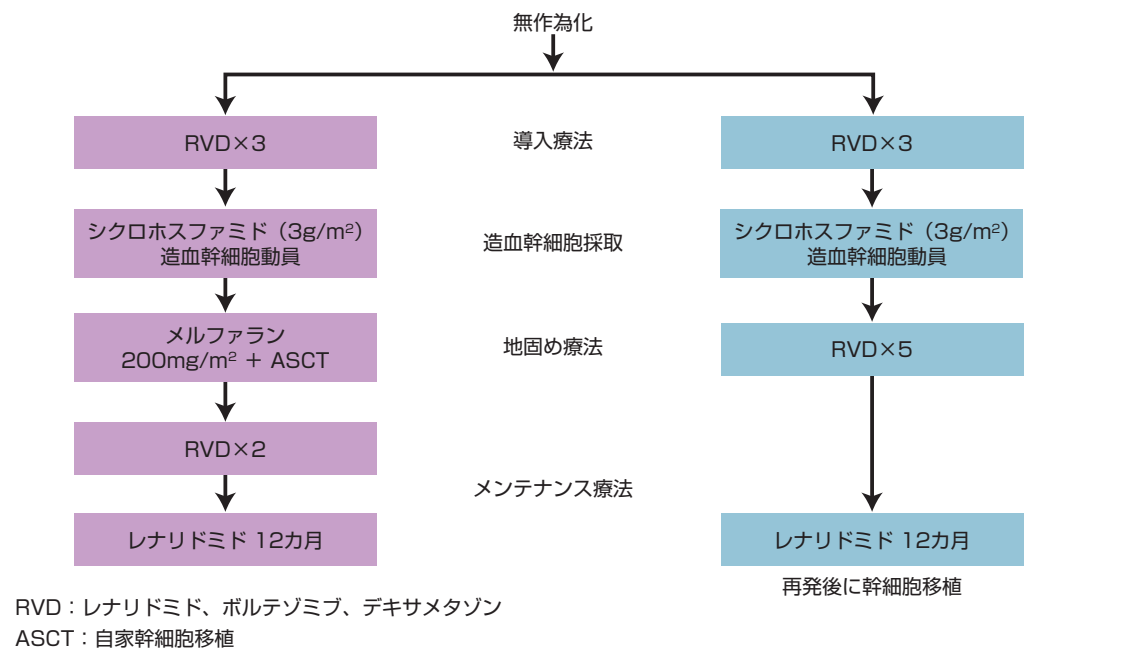
(McCarthy PL, et al. N Engl J Med 2012 ; 366:1770-81)

レナリドミドによるメンテナンス療法を用いたCALGB100104試験とIFM 2005-02試験では、レナリドミド投与群において二次発がんの発生が対照群に比べて多く認められた。IFM 2005-02試験で、多変量解析により二次発がんのリスク因子を調べたところ、治療群（レナリドミド）、年齢（55歳超）、性別（男性）、病期分類ISS（III）、DCEP療法（デキサメタゾン、シクロホスファミド、エトポシド、シスプラチン）による導入療法（有り）が有意な因子であった。

これについてAnderson氏は、移植前に投与されたアルキル化剤など、DNA損傷を引き起こす薬剤が二次発がんに関わっていると指摘。「レナリドミドの使用をやめるのではなく、むしろ大量のDNA損傷薬剤の投与をやめることで、二次発がんのリスクを避け、生存延長の価値をいかすべきだろう」と話した。

米国とフランスでは初発MM患者を対象に、新規薬剤の併用療法と移植の意義を検証する臨床試験が進められている（図5）。RVD療法による導入療法の後、造血幹細胞を採取し、1つの群は移植を行い、もう一方の群は移植を行わない。試験にはこの14カ月で900人が登録したという。

図5 ■ 初発MM移植適応患者におけるIFM-DFCI 2009試験



移植適でない高齢者でも、新規薬剤による併用療法は効果が示されている。MP療法ではPFS中央値は11～20カ月、OS中央値は29.1～49.4カ月だったが、MP療法とサリドマイドの併用ではそれぞれ15～27.5カ月、29～51.6カ月と延長した。またMP療法とボルテゾミブの併用ではPFS中央値が21.7～27.4カ月、3年生存率が68.5%で、MP療法とレナリドミドの併用およびレナリドミドのメンテナンス療法ではPFS中央値は31カ月と報告されている。



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

再発・難治性MM患者に対しては、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法、ボルテゾミブ、そしてボルテゾミブとペグ化リポソームドキシソルピシンの併用療法の臨床試験が行われている（表1）。レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法では、奏効率は約60%、CRは4分の1の患者に見られ、延命効果も認められた。

表1 ■再発・難治性MMにおけるレナリドミドとボルテゾミブのフェーズ3試験

レジメン	試験	奏効率 (%)	CR/nCR (%)	VGPR以上 (%)	奏効期間 (月)	TTP/PFS (月)	OS中央値 (月)
Len+dex	MM-009 [1]	61	24	NE	16	11	35 [5]
Len+dex	MM-010 [2]	60	25	NE	17	11	
ボルテゾミブ	APEX [3]	43	16	NE	8	6	30
Vdcox	MMY-3001 [4]	44	13	27	10	9	NE

Len：レナリドミド dex：デキサメタゾン Vdcox：ボルテゾミブ、ペグ化リポソームドキシソルピシン NE：評価できず

1. Weber DM, et al. N Engl J Med 2007; 357:2133-42.
2. Dimopoulos M, et al. N Engl J Med 2007; 357:2123-32.
3. Richardson PG, et al. Blood 2007; 110: 3557-60.
4. Orlowski RZ, et al. J Clin Oncol. 2007; 25:3892-901.
5. Weber DM, et al. Blood 2007; 110:Abstract 412.

免疫療法への新たな挑戦

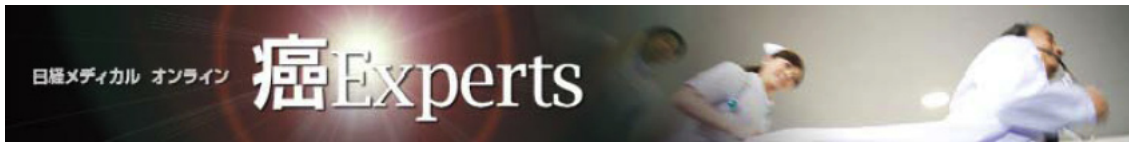
1. 抗体製剤に期待

悪性リンパ腫や慢性リンパ性白血病 (CLL) ではモノクローナル抗体製剤がすでに使われているが、MMでも抗体製剤が検討されている。Anderson氏は有効性が期待できるelotuzumabやdaratumumabなどを紹介した。

elotuzumabは、骨髄腫細胞に多く発現するCS1抗原を標的とするヒト化モノクローナルIgG1抗体製剤。実は、「elotuzumabにはすてきな話 (neat story) がある」とAnderson氏。elotuzumabは最初、再発MM対象の臨床試験で、病勢を安定させはしたが、奏効には至らなかった。

「通常、そこで開発は終わる。ところが幸いにも、臨床から研究室に戻して調べたところ、レナリドミドによってelotuzumabの活性は増強した」(Anderson氏)。そこで再発MM患者を対象に、レナリドミドとデキサメタゾン、elotuzumab併用のフェーズ1/2試験が行われ、奏効率は80~90%となった。現在、再発MM患者および初発MM患者において、レナリドミドとデキサメタゾン、elotuzumab併用と、レナリドミドとデキサメタゾン併用を比較する2件のフェーズ3試験が行われている。

daratumumabは、形質細胞やB細胞、T細胞、NK細胞にあるCD38 (T10) 抗原を標的としたヒトモノクローナル抗体製剤。進行MM患者対象のフェーズ1試験で、29人のうち部分奏効 (PR) が5人、最小奏効 (MR) が4人、SDが9人に認められた。



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

また骨髄腫細胞にはCD138抗原 (syndecan)が多く発現する。抗CD138モノクローナル抗体と殺細胞薬DM4の複合体であるCD138 immunotoxin (nBT062-SPDB-DM4)をマウスに投与したところ、腫瘍の増殖が用量依存的に抑制されることが示された。現在、nBT062-SPDB-DM4の臨床試験が実施されている。「これらの抗体製剤は、理論的にはdel (17p) p53欠失の高リスク患者にも有効であるため、非常に期待している」とAnderson氏は述べた。

次に、腫瘍細胞ではなく、微小環境中のサイトカインをターゲットとした抗体として、B細胞活性化因子 (BAFF)が紹介された。BAFFは骨髄腫患者において破骨細胞を活性化し、骨髄腫細胞の増殖を誘導する。BAFFに対する抗体を前臨床モデルに投与したところ、骨髄腫細胞の増殖は抑制され、かつ骨の状態も維持された。

抗BAFF抗体のLY2127399とボルテゾミブ併用のフェーズ1試験では、未治療MM患者20人のうち、11人でPRが認められた。このためAnderson氏は「腫瘍細胞と微小環境の両方をターゲットとすることが骨髄腫では有効だと考えられる」と話した。

2. ワクチンで個別化医療を

モノクローナル抗体は、マウスの骨髄腫細胞とリンパ球を融合させて作られるが、Anderson氏らは、患者の骨髄腫細胞と樹状細胞を融合させてワクチンを作成した。ワクチンを投与することにより、骨髄腫細胞に対し、T細胞反応および体液性応答を誘導することができると考えられる。

再発・難治性MM患者を対象に行ったフェーズ1試験では、このワクチンの投与で70%の患者で病勢が安定した。「私たちはMM患者に対し、ワクチンによって、より個別化したアプローチを試みている」とAnderson氏。現在、CD138やCS1、X-box結合タンパク質1 (XBP-1)をターゲットとしたワクチンを検討している。

次世代のプロテアソーム阻害剤

ボルテゾミブは、26S プロテアソームのキモトリプシン様の部位を阻害するが、新しいプロテアソーム阻害剤は、プロテアソーム経路の上流にある脱ユビキチン化酵素を阻害することで、プロテアソームの形成を抑制する。

最初の脱ユビキチン化酵素阻害剤であるP5091は、USP-7を標的として、骨髄腫細胞を死滅させる。この薬はプロテアソーム経路の上流に作用するため、プロテアソームの活性には影響せず、プロテアソーム阻害剤耐性を克服することができると考えられている。実際、ボルテゾミブ抵抗性の骨髄腫細胞に対し、ボルテゾミブを投与しても細胞に変化はないが、P5091を投与すると用量依存的に細胞は死滅した。

carfilzomibは不可逆的プロテアソーム阻害剤で、奏効の深さや奏効期間はボルテゾミブよりも優れており、神経毒性をもたらさないという特徴がある。ボルテゾミブやレナリドミドに抵抗性のMM患者において、奏効率は約23%、奏効期間は約8カ月、OS中央値は15カ月だった(表2)。このデータをもとにcarfilzomibは米国で承認された。

表2 ■再発・難治性MMにおけるCarfilzomibの臨床効果

奏効カテゴリー	人数 (%) N=266	
CR	1 (0.4)	} 奏効率=22.9% (95%CI: 18.0-28.5) 臨床有益率=35.7% (95%CI: 30.0-41.8)
VGPR	13 (4.9)	
PR	47 (17.7)	
MR	34 (12.8)	
SD	81 (30.5)	
PD	69 (25.9)	
評価できず	21 (7.9)	

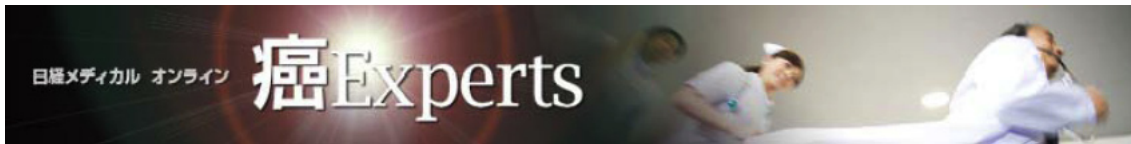
奏効期間 (中央値) = 7.8カ月 (95%CI: 5.6-9.2)
 全生存期間 (中央値) = 15.4カ月 (95%CI: 12.5-19) (FDA添付文書)

またcarfilzomibは、レナリドミドとデキサメタゾンとの併用(CRd療法)で、奏効率は78%、VGPR以上は41%と報告され、忍容性も認められている。そのため、再発・難治性MM患者を対象にCRd療法とRd療法を比較するフェーズ3試験(ASPIRE試験)が開始されている。また初発MM患者においては、CRd療法を12サイクル以上行った患者では、奏効率が100%、CR/nCRが80%であり、「プロテアソーム阻害剤とIMiDsの併用は非常に有効性が高い」とAnderson氏は述べた。

「まもなく臨床で使用できるようになる」と期待されているのが、経口剤のMLN9708である。MLN9708はプロテアソームのキモトリプシン様の活性を阻害し、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。またボルテゾミブ抵抗性の骨髄腫細胞を死滅させることができると報告されている。

MLN9708はMMで発現が低いmicro RNA(33b)をアップレギュレートする。Anderson氏らの最近の研究では、アップレギュレートすることで細胞増殖を抑制し、骨髄腫細胞のコロニー形成能を阻害することが確認された。

MLN9708のフェーズ1試験では、効果判定できた46人のうち、PR以上が6人、MRが1人、SDが28人だった。MLN9708の半減期は4~6日。忍容性も認められ、神経毒性も少なかった。さらに初発MM患者に対し、MLN9708をレナリドミド、デキサメタゾンと併用すると、4サイクル以上の治療で、予備的な結果だが、奏効率(PR以上)は98%、CR+VGPRは46%であった。



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

プロテアソーム阻害剤の中で、もう1つAnderson氏はmarizomibを紹介した。ボルテゾミブ、carfilzomib、MLN9708はキモトリプシン様の活性を阻害するが、marizomibはキモトリプシン様活性、トリプシン様活性、およびカスパーゼ様活性を阻害する。MM患者における効果は、SD以上(EBMT基準)の患者が55%、MR+PRの患者が15%であり、ボルテゾミブ難治性、レナリドミド難治性の患者でも有効性が示された。

次世代の免疫調節薬 (IMiDs)

MMに対するIMiDsには、サリドマイドとレナリドミドがあり、3番目の経口IMiDsがpomalidomideである。これらのIMiDsはカスパーゼ-8の活性を直接誘導する。また骨髄腫細胞と骨髄微小環境との相互作用を妨げ、サイトカインの転写や分泌を阻害する。

米国で行われた大規模試験MM-002では、レナリドミドやボルテゾミブ難治性の患者において、約30%の奏効を示した(表3)。pomalidomideは現在、FDAで迅速承認の対象となっている。フランスのIFM 2009-02試験でも、レナリドミドやボルテゾミブ難治性の患者で奏効率は34~35%、さらにMayo Clinicの試験では約40%、奏効性はおよそ8カ月継続し、忍容性も認められている。

表3 ■ MM-002試験：Pomalidomide+低用量デキサメタゾン群の最良奏効率 (EBMT基準によるIRACの効果判定)

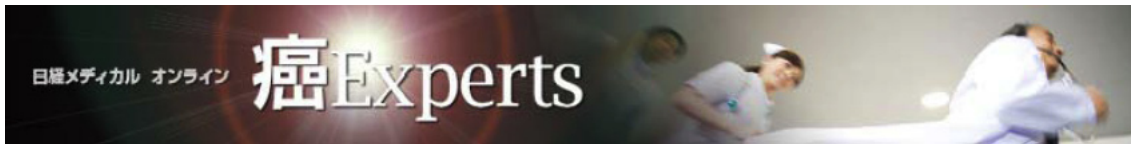
	LEN難治性 (n=87)	BORT難治性 (n=82)	LEN+BORT難治性 (n=69)	移植歴のある LEN+BORT難治性 (n=47)
全奏効率 [部分奏効 (PR) 以上] (%)	25	29	28	34
最小奏効 (MR) 以上 (%)	41	46	46	53
完全奏効 (CR) (%)	0	0	0	0
部分奏効 (PR) (%)	25	29	28	34
最小奏効 (MR) (%)	16	17	19	19
病勢安定 (SD) (%)	40	33	35	28
病勢進行 (PD) (%)	7	7	7	6
PR以上までの期間 (月)	1.9	1.9	1.8	1.6
PR以上の期間中央値 (月)	7.0	5.8	6.2	5.7
MRのみの期間中央値 (月)	3.4	3.2	3.0	5.7

LEN：レナリドミド BORT：ボルテゾミブ

(Vij R, et al. ASCO 2012, abstract 8016)

その他の新薬

プロテアソーム阻害剤とIMiDs以外では、キネシンスピンドルタンパク質阻害剤のARRY-520、サイクリン依存性キナーゼ4/6のPD 0332991、ヘッジホッグ経路阻害剤のBMS 833923、mTOR阻



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

害剤のエベロリムス、またヒドロキシクロロキンやMEK1/2阻害剤のselumetinibの開発が行われている。さらにAnderson氏は同氏が「気に入っている」2つの新規分子標的薬を紹介した。

1つは、破骨細胞の形成や成熟に関与するBtk (Bruton's tyrosine kinase)の阻害剤である。Btkの経路を阻害することで破骨細胞の形成を抑え、骨の状態を維持するといわれている。MM患者を対象とした経口Btk阻害剤PCI-32765のフェーズ2試験が進められている。

もう1つは、プロモドメイン阻害剤である。プロモドメインはクロマチン構造などを制御する働きをもち、プロモドメイン-4は癌遺伝子c-mycの転写の制御に関与している。プロモドメイン-4阻害剤であるJQ1は、c-mycの発現を阻害し、実験的には骨髄腫細胞の増殖を抑制した。

フェーズ3試験が行われている薬剤

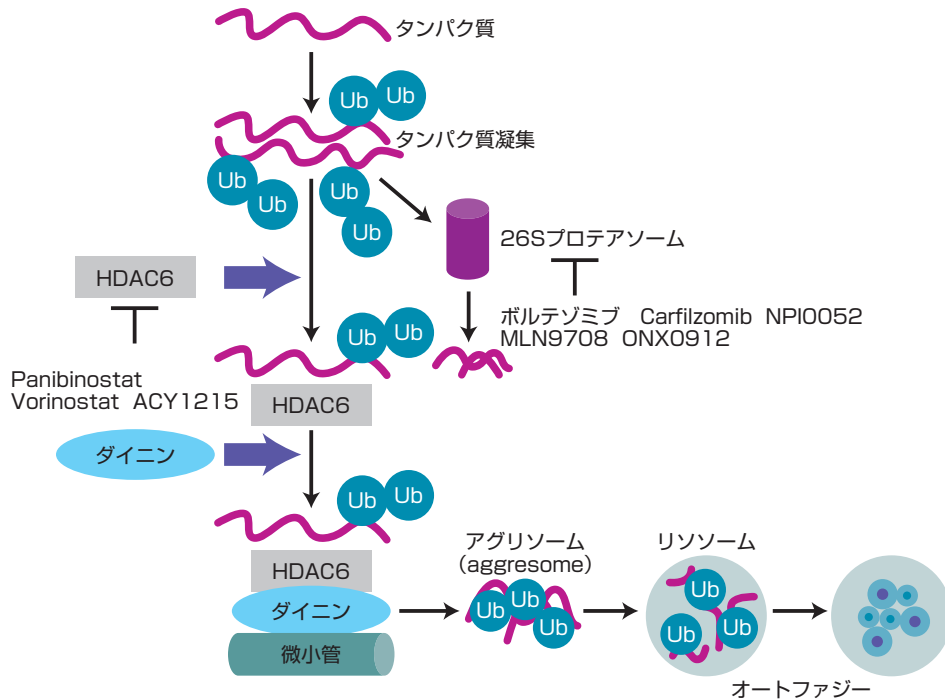
carfilzomibやpomalidomide以外にも、Akt阻害剤であるperifosineなどでフェーズ3試験が行われている(表4)。ボルテゾミブは、アポトーシス経路で骨髄腫細胞を死滅させることができるが、同時にAktの活性化も起きる。そのためAkt阻害剤によってAktの活性化を抑えれば、相乗的に細胞死にいたると考えられる。実際、再発・難治性MM患者を対象に、perifosineとボルテゾミブ、デキサメタゾンを投与したフェーズ1/2試験では、奏効率は41%、PFS中央値は6.4カ月、OS中央値は25カ月という結果が得られた。

表4 ■ 新規薬剤を用いたフェーズ3試験

薬剤	作用機序
Carfilzomib	プロテアソーム阻害剤
Pomalidomide	免疫調節薬
Siltuximab	モノクローナル抗インターロイキン6抗体
Elotuzumab	ヒト化モノクローナル抗CS1抗体
Perifosine	Akt阻害剤
Vorinostat	HDAC阻害剤
Panobinostat	HDAC阻害剤

またAnderson氏にとって、「最も興味深い併用療法」は、プロテアソーム阻害剤とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDAC阻害剤)の併用である(図6)。プロテアソーム阻害剤はプロテアソームでのユビキチン化タンパク質の分解を妨げる。ところが不要なタンパク質の凝集体であるアグリゾームを形成する別の経路が存在する。アグリゾームはオートファジーにより分解されるが、その制御にHDACが関与している。そこで、HDAC阻害剤によって、その経路を阻害することが検討された。

図6 ■併用療法の開発 (HDAC阻害剤とプロテアソーム阻害剤)



(Hideshima T, et al. Clin Cancer Res 2005; 11: 8530-3 / Catley L, et al. Blood 2006; 108: 3441-9)

再発MM患者を対象に、HDAC阻害剤である vorinostat とボルテゾミブを併用した多施設共同フェーズ3試験VANTAGE088では、ボルテゾミブ単独に比べ、良好な結果が示された。奏効率は併用群で54%、ボルテゾミブ単独群は41%、臨床有益率はそれぞれ71%、53%だった。増悪リスクは併用群で23%低下したが、PFS中央値は併用群で7.63カ月、ボルテゾミブ単独群で6.83カ月とその差は小さい。併用群では、血小板減少や消化器毒性、疲労感など、副作用が多く、毒性による治療中止が多かった。

このためAnderson氏らは、HDAC-6選択的阻害剤であるACY 1215を開発した。この経口薬はたった1年半で、「bench to bedside」の薬剤となった。ボルテゾミブやレナリドミド+デキサメタゾンとの併用でフェーズ1/2試験が進められている。結果は良好で、優れた忍容性も認められるという。

個別化医療に向けたゲノミクスの活用

治療効果を予測するため、MM患者を対象とした遺伝子解析が行われている。ボルテゾミブに対して奏効が見られた患者とそうでない患者の遺伝子プロファイルと比較した研究では、発現する遺伝子に違いが見られた。しかし、「どの研究でも効果を予測できる普遍的なプロファイルはまだない」



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

という。Arkansas大学では70の遺伝子を用いて、フランスの研究グループは15の遺伝子で解析したが、この70の遺伝子と15の遺伝子に共通なものはなかった。

一方、Anderson氏らは、SNPアレイによる解析を行い、DNAコピー数が予後と関連していることを明らかにした。現在は全ゲノムシーケンスを行っており、初発患者19人、再発患者19人を対象に解析したところ、タンパク質のホメオスタシスに関わる遺伝子の変異やNF- κ B経路の遺伝子変異、ヒストンメチル化酵素の変異、さらにBRAF V600E変異も認められた。またプロテアソーム・サブユニットの変異が、プロテアソーム阻害剤抵抗性に関連することも示唆された。

MM患者では58もの遺伝子変異があるといわれている。しかも初期にはなかった新たな変異が再発時には現れることが、全ゲノムシーケンスによって明らかになった。CGHアレイにより染色体コピー数も再発時には増え、診断時にあった遺伝子転座が再発時には消失することも示された。このためAnderson氏は、「個別化医療を考えると、診断時だけでなく、再発時においてもゲノムについて検討しなければならない」としている。

また「個人的には、進行して再発が起ると、MMを治すためにできることは多くないと思っている」と話し、進行を抑えるために、レナリドミドなどによるメンテナンス療法を行うべきだろうとした。

最後にAnderson氏は、将来的な方向性として、ワクチンや抗体製剤といった免疫療法の開発、骨髄微小環境にある骨髄腫細胞をターゲットとした新規薬剤の開発、理論的根拠のある併用療法の開発、そして予後予測や個別化治療のためのゲノミクスの活用、を挙げた。そして「MMは、多くの患者でCRが維持され、慢性疾患になると思う」と述べた。