

## 科学と臨床:多発性骨髄腫治療におけるゾリンザ®の役割 デビッド・シーゲル博士との対談

Scientific & Clinical: The Role of Zolinza® in Multiple Myeloma  
Myeloma Today in conversation with Dr. David Siegel

(2008年12月26日)

外部に出す場合(主治医に提示するなど)は必ず訳文と原文(英語)の両方を出してください。

### ポリノスタットについて

従来の化学療法薬の大部分はDNAを攻撃し損傷を与えることで、がん細胞を殺します。新規抗骨髄腫薬のいくつかは極めて特異的な生化学経路(例. タンパク質代謝)を攻撃し、骨髄腫細胞を殺します。ポリノスタット(ゾリンザ®)はヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤という新規抗がん剤の部類の中で初の薬剤です。このタイプの薬剤は直接DNAを攻撃せず、遺伝子発現を制御します。

### What is vorinostat?

Most traditional chemotherapy drugs attack the DNA, causing damage to the DNA in the hope that this will kill the cancer cells. Some of the newer anti-myeloma agents attack very specific biochemical pathways, such as protein metabolism for example, causing the myeloma cells to die. Vorinostat (Zolinza®) is the first drug in a novel class of anticancer agents called histone deacetylase (HDAC) inhibitors. This class of agents does not attack the DNA directly but rather modifies how the genes are expressed.

### ポリノスタットの効果

ヒストンは、染色体にとって「足場」の働きをする主要タンパク質です。染色体(DNA鎖)はタンパク質高次構造に巻き付いています。分子をヒストンに結合させる酵素がありますが、この酵素はDNAのヒストンからの解離(ほどけ具合)を調節します。このようなヒストンの調節により、特定の遺伝子の発現が調節できます。実際にポリノスタットは遺伝子発現を変化させています。

### How does vorinostat work?

Histones are primary proteins that act as a sort of "scaffolding" for chromosomes. The chromosomes (or strands of DNA) are wrapped around a protein superstructure. There are enzymes that attach molecules

ある意味、ボリノスタット療法は遺伝子治療と言えます。骨髄腫患者にHDAC阻害剤を投与することにより、遺伝子自体を変化させることができませんが、特定の種類の遺伝子発現レベルを調節しようと試みています。特に、がん抑制遺伝子発現レベルを増加させることが期待できます。HDAC阻害剤の研究は全く新しいこれまでとは異なる領域の研究であり、ボリノスタットは実際に細胞の生存プロセスを標的にした初の薬剤です。本剤は非常に興味をかきたてられる化合物です。

### ボリノスタットの開発

ボリノスタット自体はコロンビア大学で合成されましたが、薬剤としてはポール・マークス博士(メモリアル・スローン・ケタリングがんセンター名誉会長)により開発されました。マークス研究室における本剤の研究の一人がジョセフ・ミカエリ博士でした。私が同センターの特別研究員だったころ、同博士は私を指導していました。また、同博士は同センターで骨髄腫治療の指揮をとっていました。私は研究と臨床の場で同博士と行動を共にしたことで、骨髄腫に興味を持つようになりました。そして今、同博士の死後、同博士が開発しようとしていた技術が作り出した薬剤であるボリノスタットは、ようやく骨髄腫治療薬として世に出ました。

### 全般的がん治療法として、そして特に多発性骨髄腫に対しボリノスタットはどのくらい調べられていますか

ボリノスタットは皮膚T細胞性リンパ腫(多発性骨髄腫より極めてまれです)治療に

to the histones, and these regulate how the DNA unfolds from the histones. By regulating the histones, we can regulate the expression of certain kinds of genes. Vorinostat is actually changing the expression of genes. In some sense, this can be called gene therapy. By giving patients HDAC inhibitors, we are not changing the genes themselves, but we are attempting to modulate the level of expression of certain kinds of genes. In particular, we hope to increase the level of expression of tumor suppressor genes. This is a completely new and different area of investigation, and vorinostat is the first drug that actually addresses the cellular process. This is a very exciting compound.

### How was the compound developed?

The compound was made by chemists at Columbia University, but the drug was developed in the laboratory of Dr. Paul Marks, president emeritus of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. One of the scientists who worked with this compound in Dr. Marks' lab was Dr. Joseph Michaeli, who was my mentor when I was a fellow at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and he was the head of the myeloma service at the hospital. I worked with him both in the lab and clinically, and he was the person who got me interested in the field of myeloma. And now, many years after Dr. Michaeli's death, the drug that resulted from the technology he was

において単剤投与で高い効果を示すことが明らかになり、FDAにより同疾患の治療薬として承認されました。既に多発性骨髄腫に対する本剤の単剤投与臨床試験が数件実施され、本剤には中等度の抗骨髄腫作用があるとの結論が出ました。このような本剤に関する予備検討からは、本剤の治療効果の評価には更に多くの臨床試験が必要と思われます。

trying to develop has finally come to life as a myeloma drug.

**To what extent has vorinostat been tested as a cancer therapy in general, and for multiple myeloma in particular?**

Vorinostat has been shown to have significant single-agent efficacy in cutaneous T-cell lymphoma, which is much more rare than multiple myeloma, and the FDA has approved it for the treatment of that disease. In multiple myeloma, vorinostat has already been tested in several single-agent clinical trials, and it was concluded that there was modest anti-myeloma activity. The preliminary data suggested that more clinical trials were warranted.

**骨髄腫に対する併用療法の一部としてボリノスタットは調べられていますか**

はい、ボリノスタットと他の抗骨髄腫作用を有する薬剤(例. レナリドミド(レブリミド®)、ボルテゾミブ(ベルケイド®)など)による併用療法に関する臨床試験が実施されています。レナリドミド不応の被験者にレナリドミド・ボリノスタット併用療法が有効であること、またボルテゾミブ不応の被験者には、ボルテゾミブ・ボリノスタット併用療法が有効であることが証明されました。これらの併用療法の結果をみると、ボリノスタットは従来の抗骨髄腫薬との間でかなりの相乗効果を示すようです。

**Has vorinostat been tested as part of combination therapy in myeloma?**

Yes, it has been tested in combination with other agents that are known to have activity in myeloma, including lenalidomide (Revlimid®) and bortezomib (Velcade®).

**現時点における骨髄腫治療におけるボリノスタットの役割に関する研究**

多数の骨髄腫患者が参加する大規模国際多施設共同臨床試験が実施されています。サンダー・ジャガナス博士が代表研究者である、ボルテゾミブ・ボリノスタット併用療法とボルテゾミブ単剤療法の差を比較するランダム化第Ⅲ相二重盲検臨床試験が進行しています。なお、私は再発性／難治性骨髄腫に対するボルテゾミブ・ボリノスタット併用療法に関する第Ⅱb 相非

Patients who had been shown to be lenalidomide-refractory were proven to be sensitive to the combination of lenalidomide and vorinostat. And patients who had been shown to be bortezomib-refractory were proven to be sensitive to the combination of bortezomib and vorinostat. Both combinations seem to show a significant degree of synergy between vorinostat and these well-established anti-myeloma agents.

盲検臨床試験の代表研究者を務めています。ボリノスタット併用療法の効果が確認できれば、ボリノスタットが骨髄腫治療薬として承認されることが期待されます。

### 骨髄腫治療法の一つとしてボリノスタットから最大の恩恵を得る患者

第49回米国血液学会年次総会(2007)でウェーバー氏やバドロス氏たちが報告したとおり、ボリノスタット・ボルテゾミブ併用療法は、これまでに多くの治療を受けた骨髄腫患者と同様に、治療を殆ど受けていない再発性/難治性骨髄腫患者にも有効であり、また、その奏成功率は40%を超えていました。さらに、ボルテゾミブ・ボリノスタット併用療法が一部のボルテゾミブ不応患者に有効で、その奏成功率が30%を超えると報告されました。ボルテゾミブが骨髄腫治療に広く用いられている一方で、ボルテゾミブ不応患者が増加しており、有効な治療法が必要とされています。今述べさせていただきました2つの新規大規模臨床試験はこのような患者を含みますので、答えがでることが期待できます。

### ボリノスタットの安全性・忍容性プロファイルの確立

ボリノスタット単剤療法やボリノスタットと他の薬剤による併用療法に関する臨床試験プログラムに参加したがん患者全員からのデータにより、ボリノスタットの安全性・忍容性プロファイルは容認できることが証明されています。ボリノスタットは、我々が現在行っている投薬量・投薬スケジュールでは忍容性が非常に優れているようです。ボリノスタット・ボルテゾミブ併用

What can you tell us about current investigations into the role of vorinostat in myeloma?

Underway are large, international, multi-center trials, with large numbers of myeloma patients participating. Ongoing is a randomized phase III, double blind clinical trial of bortezomib plus/minus vorinostat, with Dr. Sundar Jagannath as the principal investigator. And I am the principal investigator for the relapsed/refractory phase II-b open label clinical trial of bortezomib plus vorinostat. If we are able to confirm the efficacy of the vorinostat combinations, we hope that the drug will be approved for use in myeloma.

Who is most likely to benefit from vorinostat as part of their anti-myeloma regimen?

As reported by Weber et al and Badros et al at the 2007 annual meeting of the American Society of Hematology (ASH), activity of the combination of vorinostat plus bortezomib was observed in relapsed/refractory patients who had had few prior therapies as well as in patients who were heavily pre-treated, and response rates of >40% were reported. In addition, a sub-set of patients who were refractory to prior bortezomib therapy showed clinical activity when bortezomib was combined with vorinostat, and a response rate of >30% was reported. As bortezomib is widely used in myeloma, this

療法に関する臨床試験では、標準量のボルテゾミブ(第1、4、8、11日目に1.3 mg/m<sup>2</sup>)とボリノスタット(400 mg/日14日間)を21日サイクルで投与しています。ボリノスタット・レナリドミド併用療法に関する臨床試験では、レナリドミドの投与量を漸増しており最終投与量はまだ決まっていますが、ボリノスタットは400 mg/日を1週間投与し1週間休薬させ28日サイクルで投与しています。ボリノスタットは経口剤です。

### 締めくくりのコメント

ボリノスタットは素晴らしい薬剤です、また、私たちは本剤のことを語らなければなりません。本剤は非ホジキンリンパ腫(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)の治療において初めてFDAによる認可を受けたHDAC阻害剤ですが、骨髄腫に対しても活性を有することは予備検討で明らかです。HDAC阻害剤が出てきたことで、骨髄腫治療において非常に有望なすべての新しい薬剤にたどり着きました。HDAC阻害剤は非常に興味深い薬剤です。というのは、従来の抗骨髄腫薬と全く異なる経路を攻撃するからです。HDAC阻害剤は、多発性骨髄腫治療に対する新規にして心躍らされる治療法です。MT

デビッド・シーゲル医学博士  
ハッケンサック大学医療センター  
骨髄腫部長  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 バ  
ーゲン郡 ハッケンサック

refractory population is expanding and has an unmet medical need. The two new large trials of vorinostat I just mentioned will cover both these patient populations and will hopefully provide answers.

### Has the safety and tolerability profile of vorinostat been established?

Data from all cancer patients who participated in the vorinostat clinical trial program, as monotherapy or in combination with other systemic therapies, demonstrate that vorinostat has an acceptable safety and tolerability profile. Vorinostat seems to be extremely well tolerated at the doses and schedules we are using currently. In the bortezomib trial, we are using the standard dose of bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup> administered on days 1, 4, 8, and 11) plus vorinostat at 400mg/day for 14 days in each 21-day cycle. In the lenalidomide trial, the lenalidomide dose is being escalated and has not yet been determined, but the vorinostat dose is 400mg/day one week on and one week off in each 28-day cycle. Vorinostat is administered orally.

### Any closing comments for our readers?

Vorinostat is a good drug, and we should be talking about it. Vorinostat is the first FDA approved HDAC inhibitor in Non-Hodgkin's lymphoma (NHL), and this drug clearly has preliminary activity in myeloma. With HDAC inhibitors, we have arrived at a whole new level of compounds

with a very promising future in the treatment of myeloma. HDAC inhibitors are a very interesting family of compounds because these drugs attack a whole new system than has been addressed by any anti-myeloma drugs we have used previously. This is a new and exciting approach to treating multiple myeloma. MT

David Siegel, MD, PhD  
Division Chief, Myeloma  
Hackensack University Medical Center  
Hackensack, NJ

出典:「Myeloma Today」2008年 Fall Volume 7, Issue 8 : Page7  
[http://myeloma.org/pdfs/mt708\\_b3web.pdf](http://myeloma.org/pdfs/mt708_b3web.pdf)

#### 【日本の顧問医師のコメント】

骨髄腫細胞などの腫瘍細胞では、遺伝子の発現を抑制するヒストン脱アセチル化酵素が異常に活性化しており、多くの正常遺伝子の発現が抑制されています。この結果、腫瘍細胞が正常な機能を失い、無制限に増殖し治療薬が効きにくくなる薬剤耐性がもたらされます。このようなことから、ヒストン脱アセチル化酵素は非常に重要な治療標的と考えられており、現在複数のヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の開発と臨床応用が進められています。ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬はこれまでの治療薬にはない特徴をもっているため、おそらく他の薬剤との併用によりさらなる治療効果が期待できると思われれます。

翻訳者: 渡邊

監修者: 日本の顧問医師