

科学と臨床

再発性骨髄腫患者を対象にしたカーフィルゾミブの第II相臨床試験

サンダー・ジャガナス医学博士との対談

サンダー・ジャガナス医学博士

多発性骨髄腫プログラム、兼、骨髄・造血幹細胞移植主任

聖ヴィンセント総合がんセンター

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニューヨーク市

米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 2009 年次総会において、IMF はサンダー・ジャガナス博士と対談しました。同博士は、再発・難治性多発性骨髄腫患者を対象にしたカーフィルゾミブの第II相臨床試験を指揮しました。

ジャガナス博士、最近の ASCO 総会で、骨髄腫に対して臨床試験中の新薬でありますカーフィルゾミブに関する研究の最終結果を発表されました。この新薬と研究成果について少し詳しく話して頂けますか。

カーフィルゾミブ (CFZ) はエポキシケトン型の新規プロテアソーム阻害剤です。CFZ は高いプロテアソーム選択性を示し、第 I 相臨床試験においてボルテゾミブ耐性を有する被験者に対して抗腫瘍活性を示します。

私達が実施した臨床試験、PX-171-003-A0 は、非盲検単群多施設臨床試験でした。同試験に登録された被験者は事前に治療を 3 回以上受けても骨髄腫が再発してきました。ボルテゾミブ (ベルケイド®) が効かず、また、サリドマイドやレナリドミドの様な免疫調整薬を 1 種以上投与しても効果はありませんでした。登録済被験者は治療中あるいは治療後 60 日以内に治療抵抗性となり、最近の治療に対して奏効率が 25%未満だった方でした。被験者に対し、1 週間当り 2 日間 CFZ 20mg/m² の静脈投与を 3 週間行いました。1、2、8、9、15、そして、16 日目に投与しました。28 日で 1 サイクルになります。最大 12 サイクルにわたって投与しました。改めて、全被験者に対して現在適用可能な治療法が全て使い尽くされ、また、最近の治療を受けても骨髄腫が進行してきた事実を強調させていただきます。

被験者 46 名が同試験の初期に登録を受けました。この内、最近の治療中、若しくは、治療 60 日以内に進行した方は 78%、最近の治療に対して奏効を示さない方は 22%でした。1 サ

1サイクル以上のCFZ投与を終え、測定可能なMタンパクを有する39名が奏効について評価可能でした。全被験者は以前ボルテゾミブを投与されたことがあり、91%はサリドマイド、89%はレナリドミドを服用したことがありました。そして、83%は以前幹細胞移植を受けたことがありました。また、アントラサイクリン系抗がん剤（80%）、及び/若しくは、アルキル化剤（94%）のを含む併用療法は全例効果がありませんでした。

同試験の初期における結果として、どのような結論に達しましたか？

CFZは非常に活性が高く、且つ、非常に忍用性が高い抗骨髄腫薬であると思っています。被験者の約20%は治療に反応し、そのうちの10人中8人は1サイクルの間に奏効に達し、また、72%に病状の改善や安定化が認められました。無進行期間（TTP）中央値は6.2カ月でした。

現在適用可能な治療法が奏効効しない再発・難治性骨髄腫患者に対して、CFZ単剤投与によりTTPは6カ月を超えました。CFZは非常に忍容性が高いと思われることに、私達はとても胸を躍らせています。被験者は同試験に中央値で8カ月間参加しました。そこで、大部分の方がCFZに高い忍容性を示し、且つ、その副作用の大部分は管理できることが、わかりました。最もよく見られる副作用は、疲労、貧血、血小板減少症、吐き気、上気道感染、クレアチニン増加、及び、下痢でした。他の副作用の大部分と同様に、末梢神経障害（PN）は10%未満の被験者に生じました。重要なことですが、CFZ単剤投与前PNの悪化は稀でした、また、被験者の80%は既にPNに罹っていました。

本試験における次の局面はどのようなものになりますか？

本試験はさらに250例が追加登録され、十分な効果が得られていない場合は投与量を増量し、治療期間を1年以上に延長されています。CFZが本試験の次の局面（PX-171-004）においても骨髄腫に対する有効な治療であることが引き続き証明されれば、本試験の規模が拡大することでCFZの骨髄腫に対する投与が承認されるプロセスが促進することを望んでおります。

編集後記：詳細は以下の記事を参照して下さい。または、www.myeloma.orgにアクセスするか、IMFホットライン（電話番号：800-452-CURE (2873)）に連絡してください。

**再発性多発性骨髄腫に対するカーフィルゾミブの非盲検単群第Ⅱ相臨床試験：投与量漸増
カーフィルゾミブ・デキサメタゾン併用療法 (PX-171-004)**

試験内容：本試験は再発／難治性／進行性骨髄腫患者を対象にした単群臨床試験で、以前に治療を1～3種受けた方に限らせていただきます。CFZの忍用性が高い場合、初回投与量が増加することになります。ベルケイド®療法を受けたことがない方と以前ベルケイド®療法を受けた方が対象になります。

試験目的：CFZを6サイクル投与後、最高全寛解率を評価する

試験対象患者基準：

- 18歳以上の方
- 日常生活を十分に送ることができる方
- 測定可能な病変がある症候性骨髄腫を発症している方
- 多発性骨髄腫の治療や治療計画を1～3種類適用後に、再発／難治性／進行性骨髄腫を発症している方

除外基準：

- 非分泌型骨髄腫に罹患している方、または、血清遊離軽鎖（SFLC）分析においてのみ検査可能な方
- 標準初期治療に反応しない方
- 3週間以内に症候性骨髄腫治療を受けた方、4週間以内に放射線療法、若しくは、免疫療法を受けた方、または、2週間以内に局所放射線療法を受けた方
- 重大な神経障害（グレード3、4、または、痛みを伴うグレード2）
- 2週間以内に抗生物質、抗ウイルス薬、または、抗真菌薬の全身投与を必要とする急性活動性感染症に罹患した方

実施施設・臨床試験コーディネーター連絡先：

メイヨー・クリニック、アリゾナ州 スコッツデール市：480-301-4890

バーンズ・ジューイッシュ病院、ミズーリ州 セントルイス市：314-454-8377

ハッケンサック大学医療センター、ニュージャージー州 ハッケンサック市：210-336-8020

聖ヴィンセント総合がんセンター、ニューヨーク州 ニューヨーク市：212-604-6026

MD アンダーソンがんセンター、テキサス州 ヒューストン市：713-792-9559

プリンセスマーガレット病院、カナダ オンタリオ州 トロント市：416-946-4501, x 5931

週毎に新しく医療施設が参加することで、本試験の規模は拡大し続けています。臨床試験

実施施設に関する最新情報をご覧になる場合は、www.myeloma.org にアクセス、または、IMF ホットライン（電話番号：800-452-CURE (2873)）に連絡してください。

出典：「Myeloma Today」 2009 年 Summer Volume 7, Number 10

http://myeloma.org/pdfs/mt710_c1web.pdf

【日本の顧問医師のコメント】

ボルテゾミブに続く第 2 世代プロテアゾーム阻害剤カーフィルゾミブの臨床第 II 相試験の結果です。同じ系統の薬ですからボルテゾミブが無効になった例では有効率は低いようです。しかし、副作用として末梢神経障害がおこりにくいようですから、末梢神経障害のためボルテゾミブを途中で中断せざるを得なかった例には高い有効性が期待できます。いっぽう、ボルテゾミブと比べ腎障害の頻度が高いようですので注意が必要です。いずれにしても早く日本でも使えるようになってほしいものです。

翻訳者：渡邊さん

医師による監修済