

## エロツズマブ：モノクローナル抗体（mAb）

エロツズマブ(HuLuc63)は、骨髄腫細胞上や、限定的にはナチュラルキラー（NK）細胞上にも発現している細胞表面糖タンパク質の CS1 を標的とするヒト化モノクローナル抗体（mAb）です。エロツズマブはマウスモデルで活性を示し、レナリドミドと併用しますと活性を高めることが明らかになっています。エロツズマブを 5、10、20mg/kg を投与する第 I 相臨床試験の結果が発表されました。エロツズマブ関連の有害事象は、主に薬剤の注入関連でしたが（89%）、ほとんどがグレード 1~2 に相当し、用量制限毒性はなく、最大耐用量には達しませんでした。追跡期間の中央値は 12.7 ヶ月であり、無増悪期間は中央値には達しませんでした。エロツズマブ 10mg/kg の投与によって骨髄の骨髄腫細胞中の CS1 結合部位が飽和されました。第 II 相臨床研究の目的は、1~3 回の治療後に再発した患者さん及び治療抵抗性骨髄腫の患者さんに対するエロツズマブ+レナリドミド及びデキサメタゾンの奏効率を評価し、投与量 10mg/kg および 20mg/kg の効果を評価することでした。投与は、最初の 4 サイクルは週 1 回、その後は 2 週間 1 回でした。レナリドミドは 25mg 投与で、低用量デキサメタゾンは週 1 回投与されました。注入反応を防ぐ為に、ソル・メドロール（メチルプレドニゾロン）や、その他の薬剤を投与しました。患者さん達はレナリドミドの投与歴がありませんでした。安全性解析を対象とした集団（63 名）に 10mg/kg 又は 20mg/kg 投与しました。ほとんどの患者さん達は移植を受けたことがあり、サリドマイドの投与歴がありました。ORR（全奏効率）は 10mg/kg 投与群で 90% でした。少なくとも部分寛解に至った最良の効果が、10mg/kg 投与群で 90%、20mg/kg 投与群で 72% に認められました。

本研究では投与量の差を検討する検出力がありませんでした。いずれの場合も 5% の sCR（厳密な完全寛解）/CR（完全寛解）率を得られたからです。VGPR（大変良い部分寛解）が全体の 37%、10mg/kg を投与群では 42% に認められました。β2 マイクログロブリン(β2M)の高い患者さん達も反応を示しました。最良の効果が得られるまでの期間の中央値は、両群とも 2 ヶ月でした。追跡期間中央値は 4.9 ヶ月で、無増悪生存期間は中央値に達しませんでした。有害事象のほとんどがレナリドミドやデキサメタゾンで予期されたものでした。より重度の血液学的な有害事象は、予期された通りで、処置可能なものでした。エロツズマブ関連の有害事象は、疲労や軽い発熱などであり、処置可能なものでした。治療関連死はありませんでした。この第 I 相臨床試験で 89% の患者さんに注入反応が起きましたが、第 II 相試験では適切な処置を行うことで半減しました（単クローン性抗体の特有の事象です）。

来年開始する非盲検臨床試験では、エロツズマブの投与量として 10mg/kg が推奨されています。

## その他の開発中のモノクローナル抗体

DR（Death Receptor：細胞死受容体）を標的とする抗 TRAIL 受容体（腫瘍壊死因子-α 関連アポトーシス誘導リガンド受容体）モノクローナル抗体は骨髄腫細胞を殺す作用があります。2 種類のモノクローナル抗体、即ち、マパツムマブ抗 TRAIL-受容体 1(DR4)抗体と、レクサツムマブ抗 TRAIL-受容体 2(DR5)抗体を解析した研究があります。DR4 と DR5 の機序は異なっています。マパツムマブは p53 突然変異細胞株を殺します。マパツムマブが誘導する細胞死

は、カスパーゼ経路などアポトーシスの外因性経路にのみ依存するものです。対照的に、レクサツムマブは、突然変異株よりも DR5 をより多く発現する野生型 p53 骨髄腫細胞株を殺します。メルファランは野生型 p53 を有する細胞株に於いて DR5 を増加させます。P53 突然変異株に於いては、メルファランは DR5 および p53 を増加させません。メルファランは DR4 の発現に影響しません。というのは、メルファランは野生型 p53 細胞を殺すレクサツムマブの作用を増強し、野生型および突然変異細胞系の両方を殺すマパツムマブの作用を増強しないからです。P53 遺伝子の活性化によって DR5 の発現と感度のみが増加します。マパツムマブは、野生型 p53 遺伝子を持つ患者さんにとり、メルファランと組み合わせることで興味を引くものとなる可能性があり、レクサツムマブは、p53 遺伝子突然変異をもつ患者さんにとり興味を引くものとなる可能性があります。これらの薬剤は臨床試験中であり、現時点ではまだその結果は得られていません。

#### その他の開発初期段階の新規標的療法

**mTOR**（哺乳類ラパマイシン標的タンパク質）：ボルテゾミブに対し抵抗性を示す再発／治療抵抗性骨髄腫患者さんに対して、週 1 回のボルテゾミブにテムシロリムス(CCI-779)を併用投与した第 I/II 相の臨床試験の最終結果が発表されました。**PI3K**（ホスホイノシトール 3 キナーゼ）経路は、細胞増殖を刺激し、アポトーシスを阻害することによって細胞の生存を高めるのに重要です。mTOR 阻害剤は、試験管内及び共培養に於いてボルテゾミブと相乗作用があるので、ボルテゾミブに対する抵抗性に打ち勝つ可能性があります。63 人の患者さん（第 I 相試験 20 人、第 II 相試験 43 人）全てが少なくとも 1 回の治療歴があり、デキサメタゾンによる治療歴が数回ありました。殆どの患者さんはそれまでにサリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミドの投与歴があり、そのうち ISS 病期分類・第 3 期の患者さんが多数いました。テムシロリムス 15~25mg 静注を 35 日サイクルで、週 1 回、即ち 1、8、15、22 および 29 日目に投与しました。ボルテゾミブ 1.3~1.6mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、1、8、15 および 22 日目に投与しました。デキサメタゾンの使用は許可されませんでした。第 I 相試験は用量漸増試験で、最もよく起こる毒性は血小板減少症でした。第 II 相試験では、毒性として血小板減少症と疲労感がみられました。しかし、テムシロリムスや、ボルテゾミブ週 1 回投与による感覚神経障害はみられませんでした。評価不能の患者さんを除き、第 II 相試験の奏効率は 40% でした。ボルテゾミブ抵抗性の骨髄腫患者さんの場合、奏効率は 20% でしたが、ボルテゾミブが奏効した骨髄腫の患者さんの奏効率は 53% でした。第 II 相試験の無増悪生存期間の中央値は 5 ヶ月でした。無増悪期間の中央値は 5.7 ヶ月でした。この様な薬剤の組み合わせは有望で、更なる評価が行われることは確実です。

#### -TORC1 及び、-TORC2 の二重標的

生体内での TORC1 (raptor を含む) 及び TORC2 (riCTOR など) 抑制の抗がん作用について、活性化経路に於けるリン酸化タンパク質を含め、分析が行われました。TORC1 及び TORC2 の両者は増殖因子、サイトカインおよび PI3K/Akt によって活性化されます。TORC2 とは異なり、TORC1 はラパマイシンとその類似体によって阻害されます。Deptor は mTOR 相互作用

用タンパク質で、骨髄腫細胞株に発現しています。TORC1 の下流標的には Erk があり、TORC2 の下流標的には pAkt 及び Akt などがあります。TORC2 は骨髄腫細胞の中で活性化されます。INK128 は TORC1, TORC2 を阻害する新しい経口服用可能な低分子薬剤です。INK128 は骨髄腫細胞及び形質細胞の増殖を阻害しますが、正常なリンパ球や顆粒球の増殖を阻害しません。TORC1 や TORC2 の抑制はアポトーシスを誘導し、骨髄の微小環境の保護効果に打ち勝ちます。間質細胞の有無に係らず、ラパマイシンは骨髄腫細胞の増殖を阻害することができませんが、INK128 は阻害できます。mTOR 経路と下流標的は骨髄腫細胞中で活性を示します。TORC1 及び TORC2 抑制はアポトーシスを誘導し、細胞周期停止に高い効果を示し、骨髄の微小環境の保護効果をなくし、他の細胞に対して毒性を示さずに腫瘍細胞を阻害します。TORC1 及び TORC2 抑制の第 I 相臨床試験が開始される予定です。

#### CDK4/CDK6 (サイクリン依存性キナーゼ)

PD-0332991 は経口投与可能であり、サイクリン依存性キナーゼ CDK4 及び CDK 6 を選択的・可逆的に阻害します。CDK4/6 は、Rb タンパクをリン酸化し、骨髄腫の疾患進行と共に細胞増殖を促進するといった細胞周期に関連する正の調節因子です。PD-0332991 は毒性が低いです。CDK4/6 を抑制して長期の G1 期停止を誘導することで、細胞周期から遺伝子発現のカップリングを妨害します。さらに、妨害によって細胞を他の薬剤（例えば、レナリドミド、ボルテゾミブ）による細胞死に対する感受性を高めます。この妨害は可逆的ですので、G1 周期停止からの解放は細胞を同期させ、ボルテゾミブによる死を改善する可能性があります。PD-0332991 の第 I 相用量漸増試験により、臨床試験第 II 相に於ける用量が決定されました。1 回以上の治療の後に、再発や治療抵抗性骨髄腫の症状のある患者さんは Rb タンパク質が陽性で、高い増殖率がみられました。図 A は PD-0332991 の 21 日間とボルテゾミブとデキサメタゾンの投与ですが、用量制限毒性の問題で投与量を低減しました。図 B は PD-0332991 の 11 日間とボルテゾミブとデキサメタゾンの投与ですが、最初の用量漸減の段階で用量制限毒性の問題が起きました。その為、第 II 相試験での PD-0332991 の投与量を 100mg (ボルテゾミブ 1.0 mg/m<sup>2</sup> とデキサメタゾン 20mg 併用) に決定しました。

#### PD-0332991

PD-0332991 による骨髄腫細胞の長期的 G1 期停止の導入は、G1 期ブロックを解除することで S 期への同期細胞周期進行を導き、G1 期ブロック解除の時点で、骨髄腫細胞はボルテゾミブやレナリドミドによる細胞障害死に対し、敏感になるだろうという仮説が別の試験で検討されています。レナリドミドは G1 後期の細胞周期停止(アポトーシスのエビデンスに先立ち)を導入することにより、骨髄腫細胞を標的とします。そして Rb タンパク質とは無関係に、細胞周期の負の調節因子である p21 がその細胞周期停止を担います。レナリドミドおよび PD-0332991 は、骨髄腫細胞の生存に係わる重要な因子である IRF4 (インターフェロン調節因子 4) を減らす事に相加的効果があります。CDK4/6 の抑制により、アポトーシスの増強を経て、患者骨髄の骨髄腫細胞の 70%においてレナリドミドによる細胞死が増強されます。

## その他の標的

転写因子 Sp1 は骨髄腫治療の新しい標的ですが、骨髄腫細胞株における核内転写因子 Sp1 タンパク質の発現量は高いのですが、末梢血単球核細胞では殆ど細胞質に発現しています。骨髄腫細胞と骨髄間質細胞(BMSC)との相互作用は、Sp1 の発現と機能的活動を増加させ、それは骨髄腫に於いてがん細胞の成長と生存を制御します。それは Erk 阻害剤により阻害されますが、Akt 阻害剤では阻害されません。遺伝子抑制は、siRNA (低分子干渉 RNA) や shRNA (短ヘアピン RNA) そして低分子阻害剤を利用して達成できます。siRNA を利用した Sp1 のノックダウンは骨髄腫細胞の増殖を減少させます。低分子テラメプロコル(TMP)は Sp1 活性の薬理的な阻害剤で、骨髄腫細胞の増殖を減少させ、BMSC の成長促進効果に打ち勝ちますが、BMSC は生存状態にとどめます。TMP は G2/M 周期の細胞周期停止やアポトーシス細胞死を誘導し、そして又、ミトコンドリアのアポトーシス経路の活性化を誘導し、Sp1 の生存遺伝子であるサイバインと Cdc2 の発現量を減少させます。生体内 Sp1 の活性阻害は、腫瘍増殖を遅らせ、3 例のマウス異種移植モデルに於ける生存期間を延長させます。TMP は Ki67 遺伝子の発現を抑制し、カスパーゼ 3 を増加させ、重症複合型免疫不全マウスにおけるヒト骨髄腫モデル(SCID/hu)に於ける腫瘍の増殖を抑制します。また、レナリドミドによる治療も骨髄腫に於ける Sp1 活性を増加させ、BMSC が存在する場合でも骨髄腫細胞に於いて TMP との相乗的な活性を持っています。Sp1 に敏感な遺伝子レベルの変化は、骨髄腫に於ける生存期間を予測するものです。Sp1 に敏感な遺伝子の発現量増加は臨床成績不良と相関します。それ故、Sp1 は骨髄腫治療の新しい標的になります。

BP-1-102 は STAT3 に対する新しい直接の低分子阻害剤です。BP-1-102 は STAT1 に対して余り活性はありませんが、STAT5 に対しては活性があります。しかし、STAT3 に対しては最も活性があります。BP-1-102 は試験を行った 14 系統の骨髄腫細胞株の生存を強く阻害し、試験した 4 つの骨髄腫細胞株に於いてアポトーシスを誘導します。抗骨髄腫活性を示した投与量は、非形質転換細胞に対しては毒性がありません。BP-1-102 は STAT3 標的遺伝子を抑制しますが、非標的遺伝子にはそのような効果はありません。骨髄間質細胞は共培養の系で穏やかな抵抗をもたらしますが、アポトーシスはまだ見られます。BP-1-102 は患者さんの骨髄から採取した CD138 陽性骨髄腫細胞に対し、選択的にアポトーシスを誘導します。BP-1-102 単体での生体内での効果を評価するための研究が進行中です。そのデータによれば、STAT3 は骨髄腫に於ける有望な治療標的であり、BP-1-102 は骨髄腫の前臨床試験の重要な活性を示唆しています。

## 結論

新規薬剤 (ボルテゾミブ、レナリドミドおよびサリドマイド) の時代の中で始まった骨髄腫患者さんの生存期間延長の傾向は続いています。将来の処方はずぶん、作用の特有なメカニズムと重複しない毒性を持つ治療の組み合わせをベースとしたものになるだろうと思われます。個々の患者さんの必要に応じて治療を組み立てることが進んでおり、患者さんの生活の質をも考慮したものとなっています。

患者さんが可能な治療オプションを使い果たした後で、患者さんの為に何かの手段を持つという明白な必要性があるから、再発／治療抵抗性の病気は全ての新薬にとって試験の場となっています。

骨髄腫の患者さんのために、新しい薬剤や治療法が研究されており、それらは大いに見込みがあります。

新規薬剤（ボルテゾミブ、レナリドミドおよびサリドマイド）の時代の中で始まった骨髄腫患者さんの生存期間延長の傾向は続いています。

#### 患者と介護者の為の特別支援講習会

米国血液学会(ASH)において、国際骨髄腫財団(IMF)の支援チームは、患者と介護者のための初めての対面支援個別指導を主催しました。12月2日に行われた半日の講習会には約40人が出席しました。この個別指導の目的は、骨髄腫の患者団体に影響する重要な健康問題を支援するための草の根活動に参加する人々を指導するのを手伝えることでした。

講習のテーマは、支援 101（初級コース）、議員達と関係と通信手段を築くこと、IMFの支援に関する努力の概観、その他沢山の項目でした。更にIMFの支援プログラムの詳細については、インターネットの [myeloma.org](http://myeloma.org) にアクセスして”advocacy”のタブをクリックしてください。

出典：「Myeloma Today」SPRING 2011, Volume 8 Number 7: Page7

[http://myeloma.org/pdfs/MT805\\_b5web\\_.pdf](http://myeloma.org/pdfs/MT805_b5web_.pdf)

翻訳者：村上敏夫

監修者：日本の顧問医師

コメント：今回の記事は、多発性骨髄腫を対象とした新薬の開発状況に関するものです。サリドマイドやレナリドミド、ボルテゾミブの登場により、多発性骨髄腫の治療成績はめざましい進歩を遂げていますが、さらに多くの新規薬剤が開発段階にあります。このような薬剤は臨床試験での評価を経て、患者さんへの使用が認可される予定です