

造血器腫瘍 治療の進歩

-新規薬剤(特に分子標的治療薬)を中心に-

広島市立広島市民病院 内科 野田 昌昭

造血器腫瘍とは？

血球細胞が腫瘍化し、
異常に増殖している血液のがん。

•白血病

WHO分類 第4版(2008年)

①骨髄系腫瘍

②リンパ系腫瘍

③組織球および樹状細胞腫瘍

約140もの疾患単位に分けられる。

•多発性骨髄腫

全国がん罹患率 (年齢調整・人口10万対)

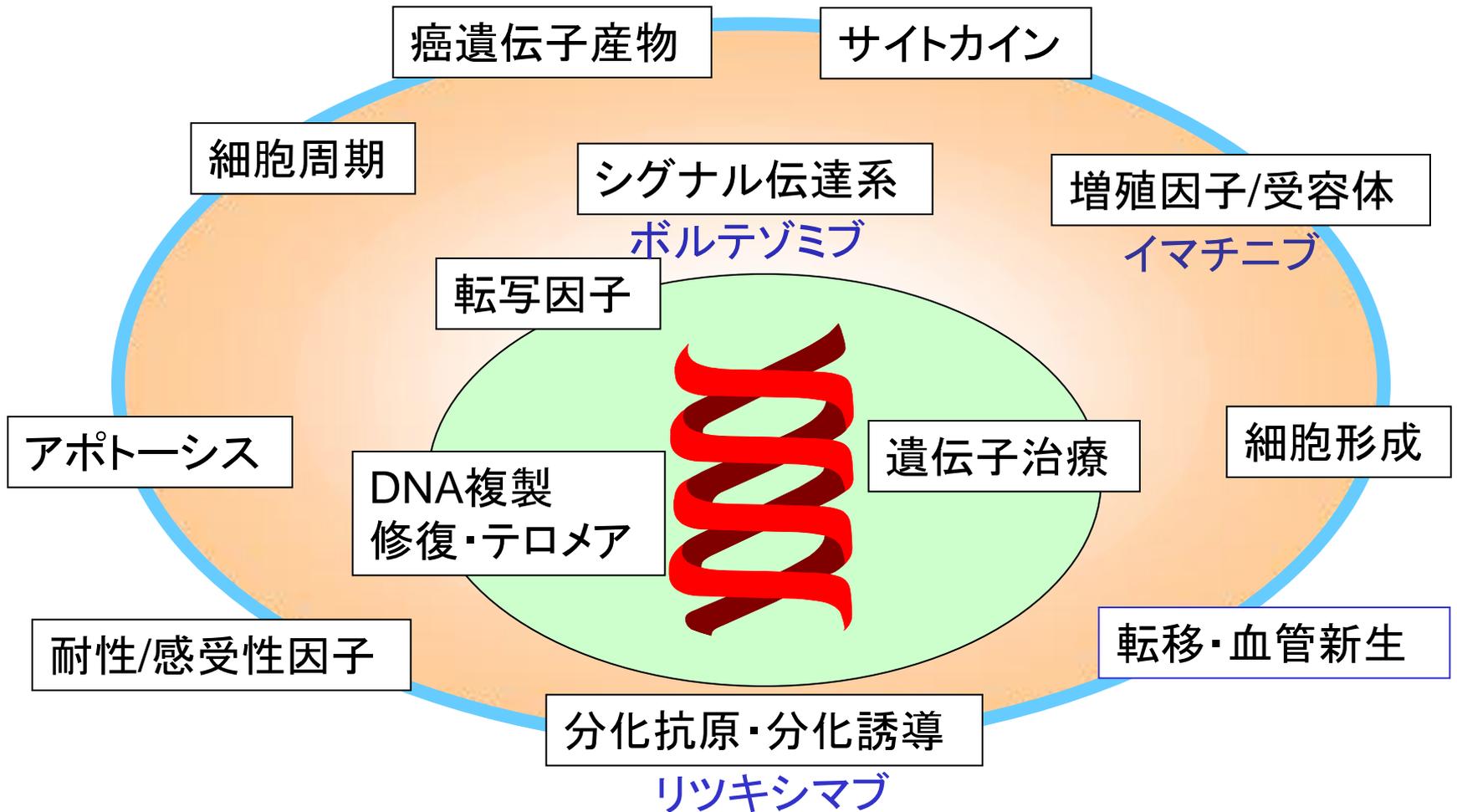
(男性)		(女性)	
1. 胃がん	83.9	1. 乳がん	57.4
2. 大腸がん	62.9	2. 大腸がん	37.2
3. 肺がん	58.5	3. 胃がん	30.7
4. 前立腺がん	42.0	4. 子宮がん	21.1
5. 肝臓がん	30.1	5. 肺がん	20.2
...		...	
9. 悪性リンパ腫	10.9	10. 悪性リンパ腫	6.6
13. 白血病	6.3	13. 白血病	4.0
18. 多発性骨髄腫	2.3	19. 多発性骨髄腫	1.7

国立がんセンターがん対策情報センター
「地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(2005年)」

分子標的治療薬

- ・ 分子細胞生物学の進歩により、がん細胞の浸潤・増殖・転移などに関する因子(target)が明らかとなり、その因子に作用することを指標に創薬された薬剤。
- ・ がん細胞に対する選択性・特異性が高く、毒性が従来の殺細胞薬に比べ低い。

癌化学療法 of 分子標的



慢性骨髓性白血病 (CML)

CMLの臨床経過



	慢性期	移行期	急性転化期
白血球数	↑	↑	↑↑
芽球	<15%	10~19%	≥20%
好塩基球	↑	≥20%	—
血小板	正常あるいは↑	↑あるいは↓	↓
骨髄の細胞	↑	↑	↑
染色体	Ph染色体	+付加染色体	+付加染色体

* 芽球比率に関しては、WHO分類による。* また移行期が明瞭でないこともある

Chromosome translocation in CML

$t(9;22)(q34;q11.2)$



CML治療の変遷

1845
1960
1970
1980
1990
2000
2010

CMLの報告
(Hughes& Virchow)

Phの発見
(Nowell & Hungerford)

t(9;22)の同定
(J. Rowley)

BCR-ABLがCMLの病因と証明

STI571治験開始

**2ndTKI (第二世代チロシンキナーゼ阻害薬)
治験開始**

1953
ブスルファン

1968
造血幹
細胞移植

1972
ハイドロキシウレア

1983
インター
フェロン

2001
イマチニブ

2009
2nd
TKI

治療目標

血球数
Control

CCyR
MMR

CMR

Cure?

治療効果の評価

- ・ 血液学的効果(hematologic response; HR)
～末梢血データで評価
- ・ 細胞遺伝学的効果(cytogenetic response; CyR)
～骨髄の染色体分析(Ph)で評価

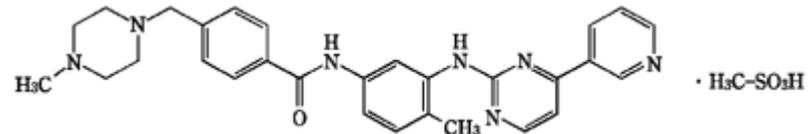
CCyR: Complete CyR; Ph+細胞が0%

- ・ 分子遺伝学的効果(molecular response; MR)
～PCR法を用いたbcr-abl遺伝子定量で評価

MMR: Major MR; bcr-abl遺伝子レベルが0.1%以下

CMR: Complete MR; bcr-abl遺伝子が検出不能

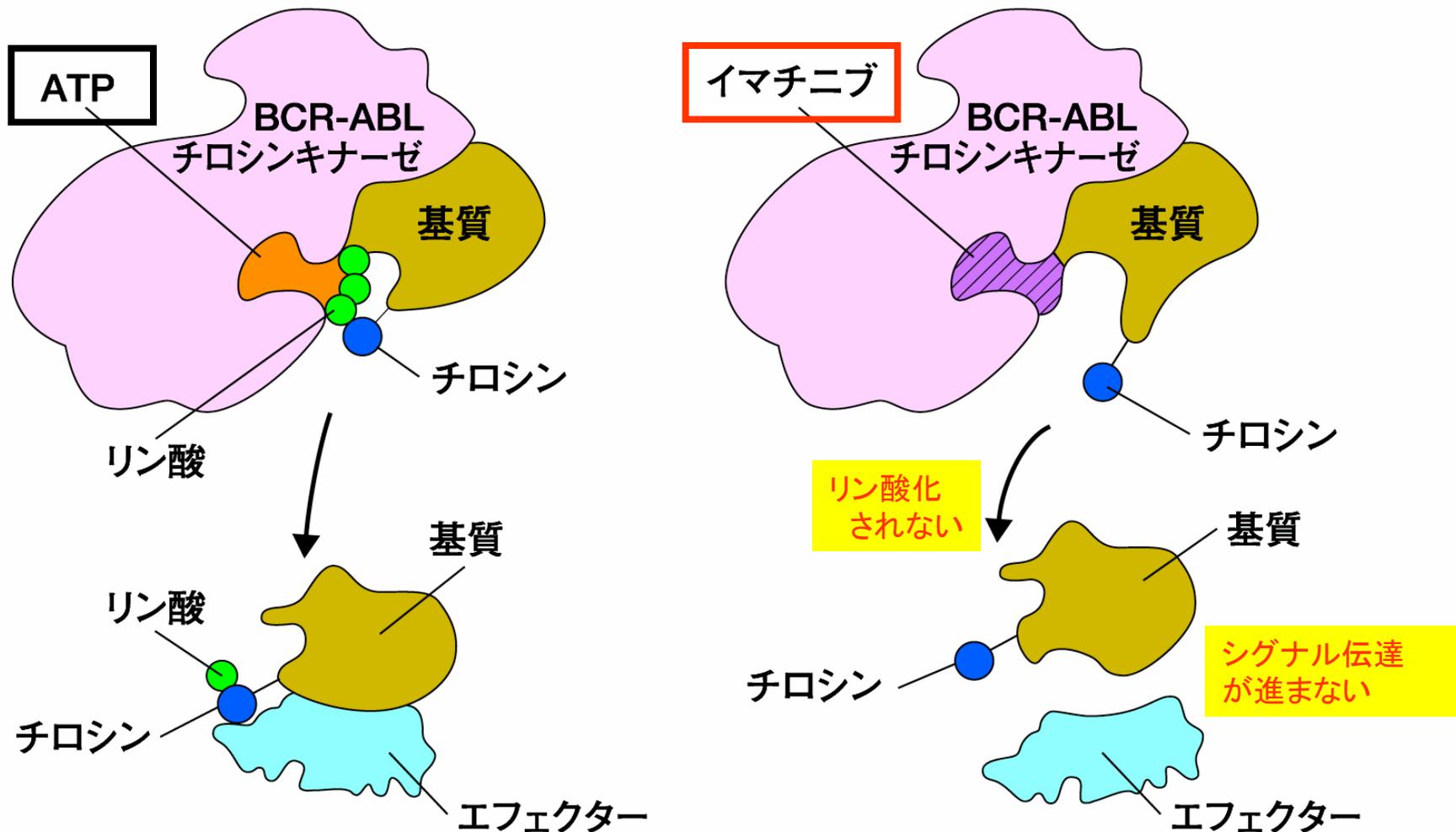
イマチニブ (グリベック®)



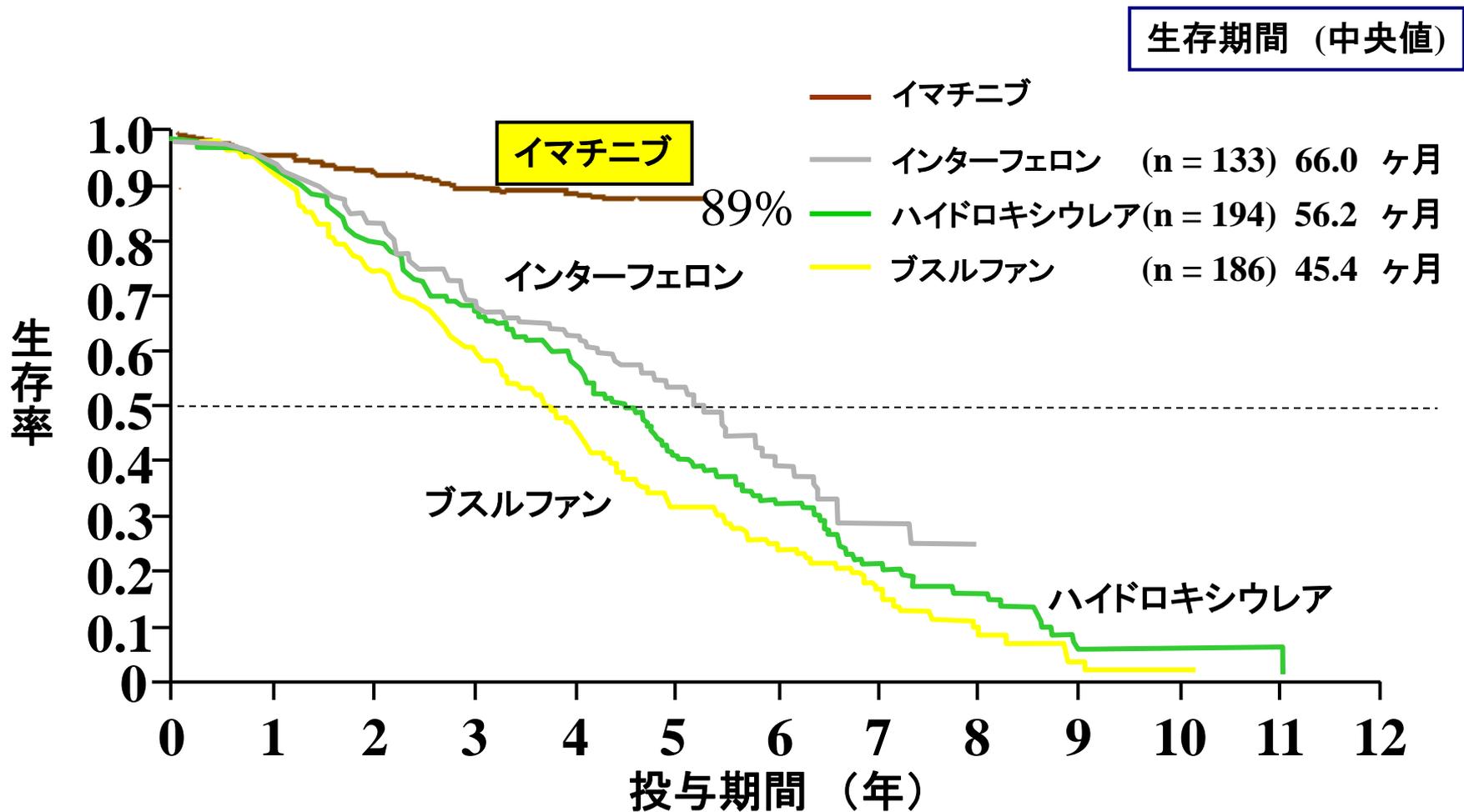
- 分子標的治療として画期的な効果をあげた最初の薬剤。
- BCR-ABL融合遺伝子から生じる異常なチロシンキナーゼ活性を阻害するチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)
- 本邦では2001年に承認。

イマチニブ(グリベック®)の作用機序

ATP結合部位でイマチニブはATP結合を競合阻害し、TKによるリン酸化を阻害する。



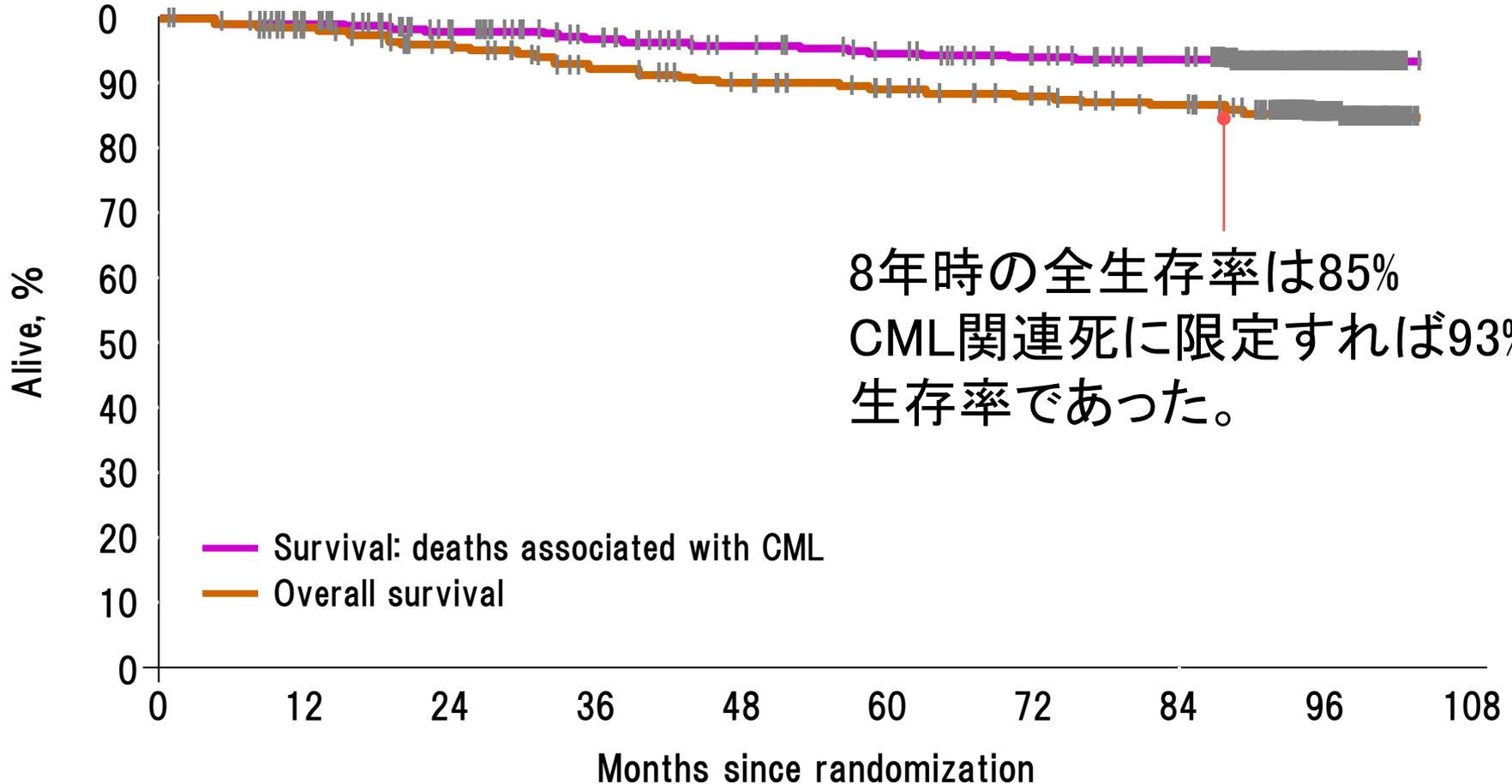
CML治療の歴史的変遷と生存曲線



IRIS試験

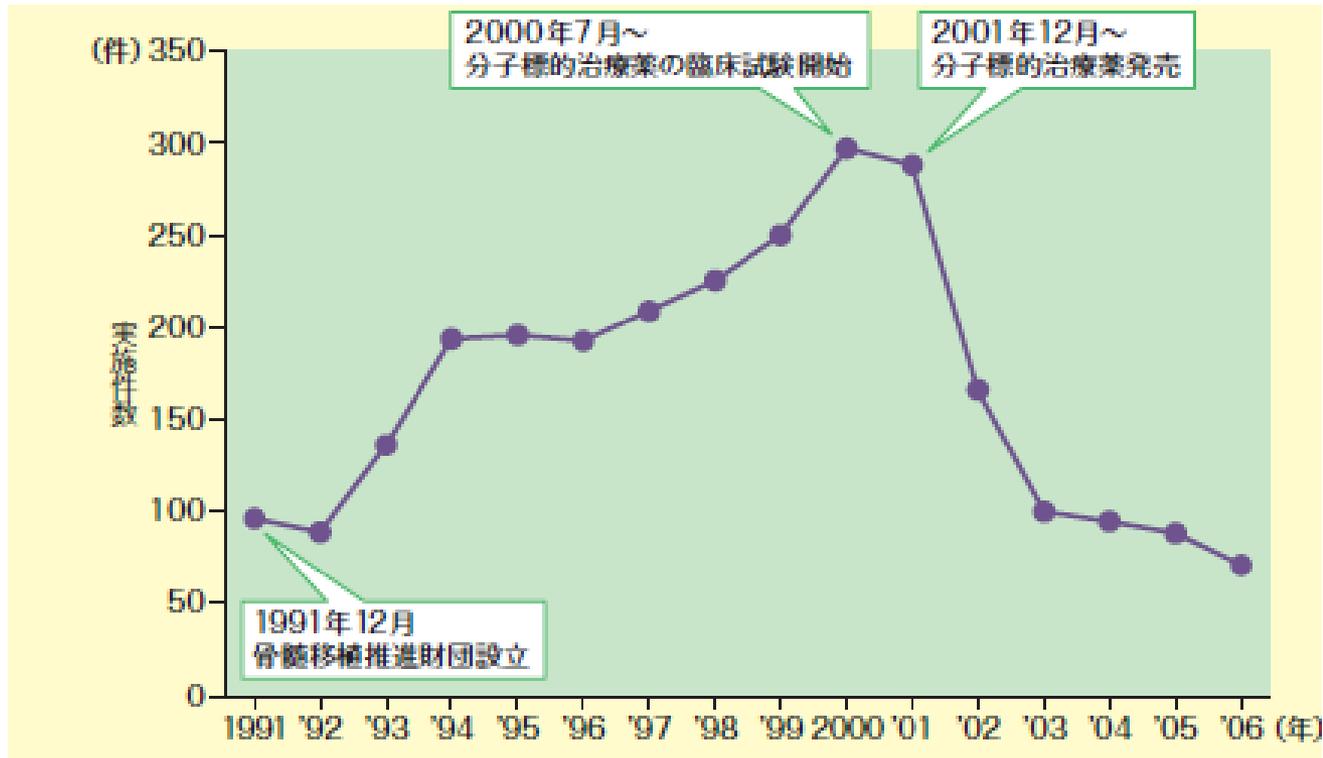
(International Randomized Study of Interferon versus STI571)

8年間の追跡成績(イマチニブ群)



8年時の全生存率は85%
CML関連死に限定すれば93%の
生存率であった。

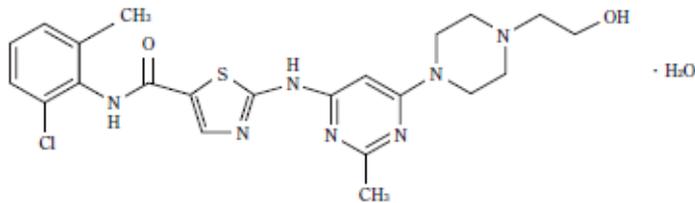
CMLに対する造血幹細胞移植 実施数の推移



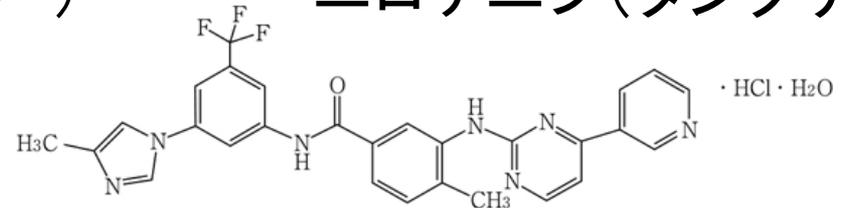
イマチニブの登場によりCMLに対する移植
件数は激減した。

第二世代TKI

ダサチニブ(スプリセル[®])



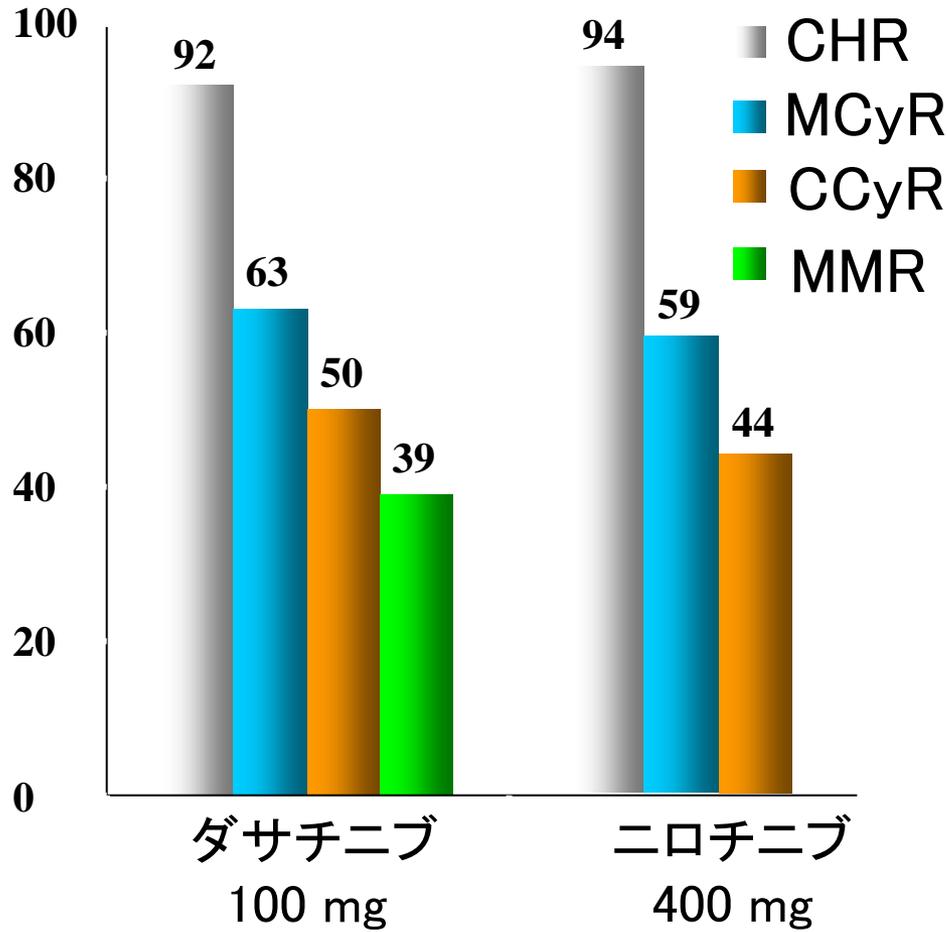
ニロチニブ(タシグナ[®])



- ・イマチニブにより治療効果が得られない耐性
- ・イマチニブの副作用により治療継続が困難である不耐容
- ・上記の問題が患者の約20%程度に出現するため、これらに対応するため第二世代TKIが開発された。
- ・本邦では2009年に承認された。

ダサチニブ vs. ニロチニブ

Response rates



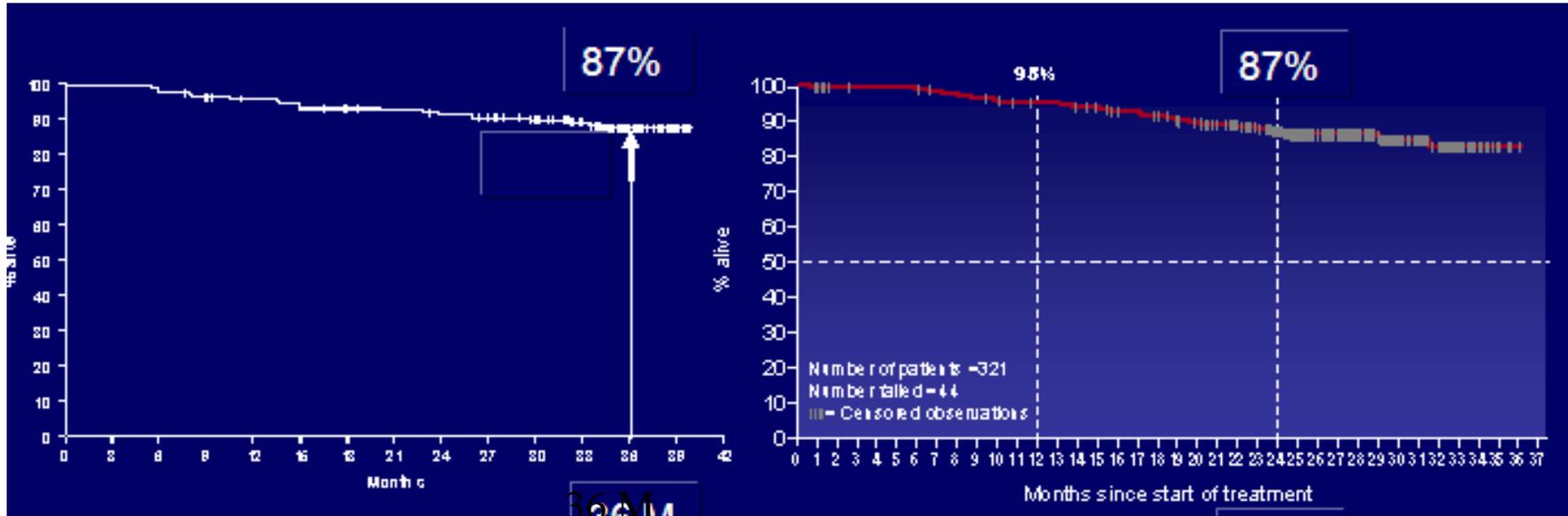
イマチニブ抵抗性・不耐容の
CML(慢性期)症例に対する
治療効果

ダサチニブ データ ; ASCO 2009 #7007
034 trial 3years follow up (arm 100QD)

ニロチニブ データ ; ASCO 2009 #7029
Phase II 2years follow up

ダサチニブ vs. ニロチニブ Overall survival

イマチニブ抵抗性・不耐容の
CML(慢性期)症例に対する
治療効果



ダサチニブ データ ;

ASCO 2009 #7007

034 trial 3years follow up

36ヶ月時点での
全生存率 : 87%

ニロチニブ データ ;

ASCO 2009 #7209, ASH2009 #1129

Phase II 2years follow up

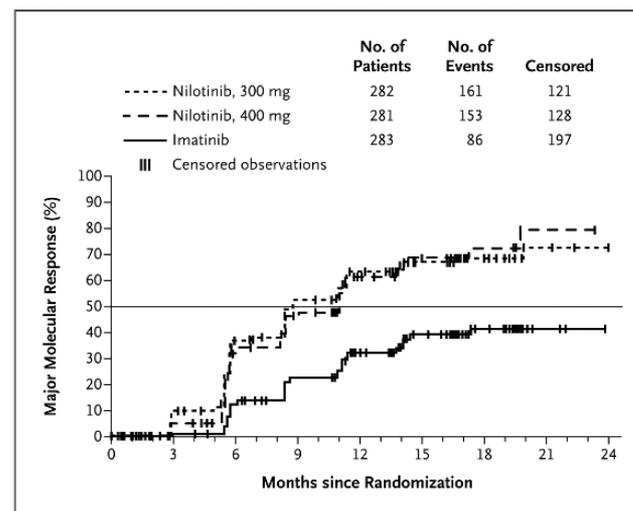
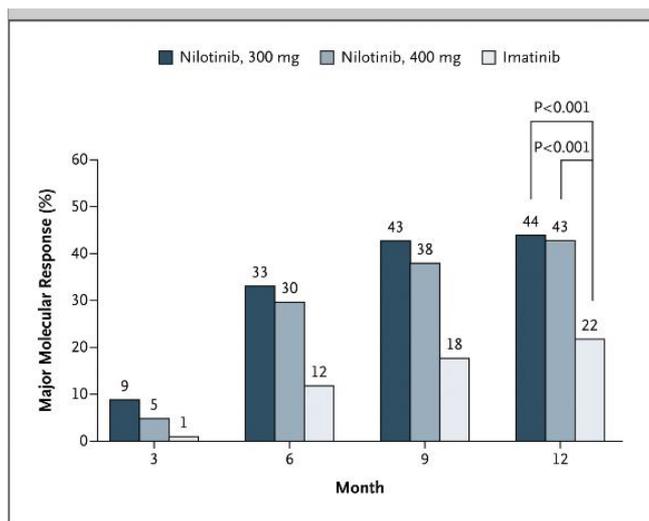
24ヶ月時点での
全生存率 : 87%

ダサチニブとニロチニブ

特徴的な非血液学的有害事象

ダサチニブ	ニロチニブ
<p>胸水 出血 (血小板機能抑制)</p>	<p>アミラーゼ上昇 リパーゼ上昇 間接ビリルビン上昇 肝機能異常 血糖上昇 QTc延長</p>

未治療CML(慢性期)に対する第二世代TKI



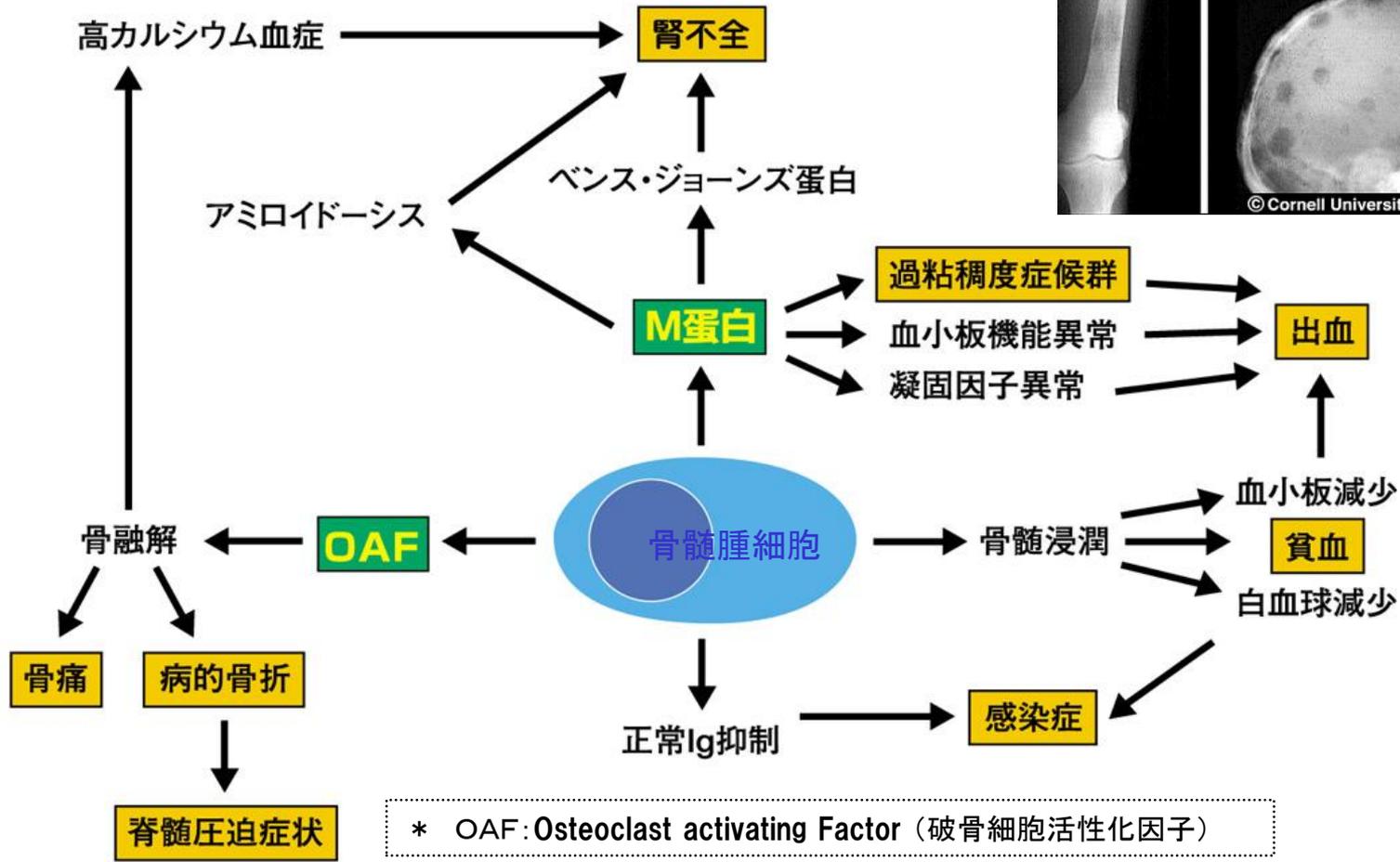
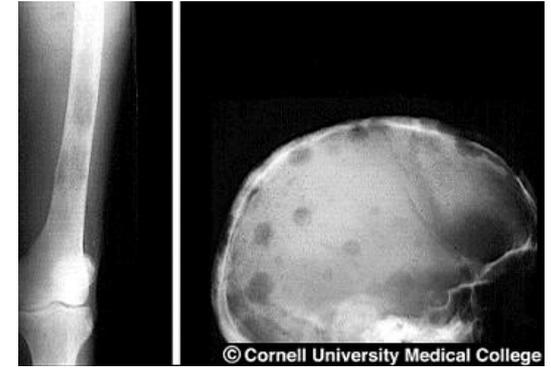
- ニロチニブあるいはダサチニブの投与により、細胞遺伝学的反応・分子遺伝学的反応においてイマチニブ投与より優れた結果が得られた。
- 副作用の点でイマチニブと比較して大きな問題になるものはなかった。

CML治療の現状

- ・ BCR-ABLを標的にしたイマチニブの登場によりCMLの治療成績は劇的に向上した。
- ・ 現在、慢性期CMLに対してイマチニブは第一選択薬であるが、イマチニブ耐性・不耐容例も少なくなく、これらに対応するために新規TKIが開発されてきた。本邦でもすでに第二世代TKIが2剤(ダサチニブとニロチニブ)が活用されている。
- ・ 初発CMLに対して最初から第二世代TKIを用いることで治療成績がさらに改善することが報告され、CML治療はイマチニブ時代から第二世代TKIの時代に移行しつつある。

多発性骨髄腫 (MM)

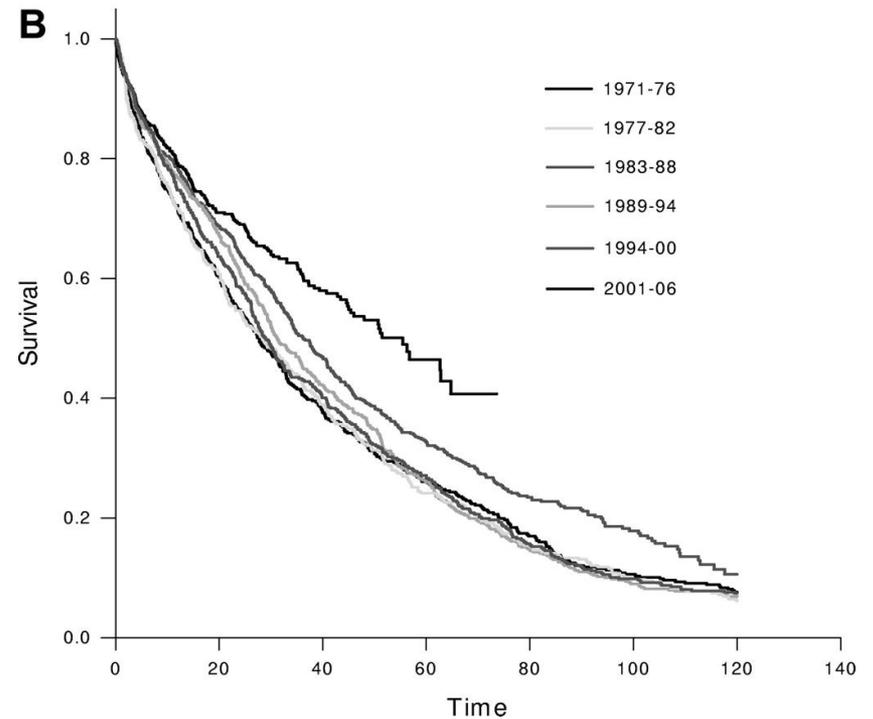
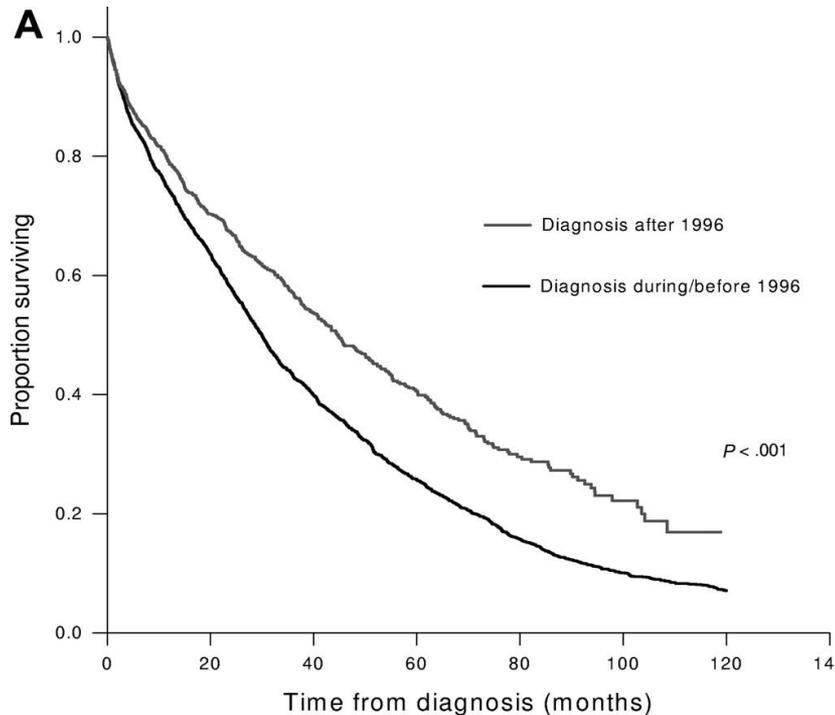
多発性骨髄腫の病態と臨床所見



多発性骨髄腫：治療の歴史

- 1960年代～
 - メルファラン / シクロホスファミド
 - プレドニゾン
- 1980年代～
 - デキサメタゾン大量療法
 - 多剤併用化学療法 (VAD療法etc.)
 - 自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法
- 2000年代～
 - 新規薬剤

多発性骨髄腫：診断時からの生存曲線

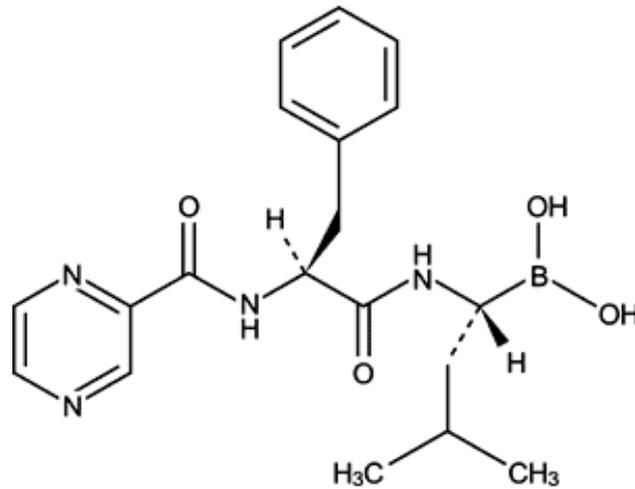


治療成績は1990年代後半より向上してきている。

多発性骨髄腫に対する新規薬剤

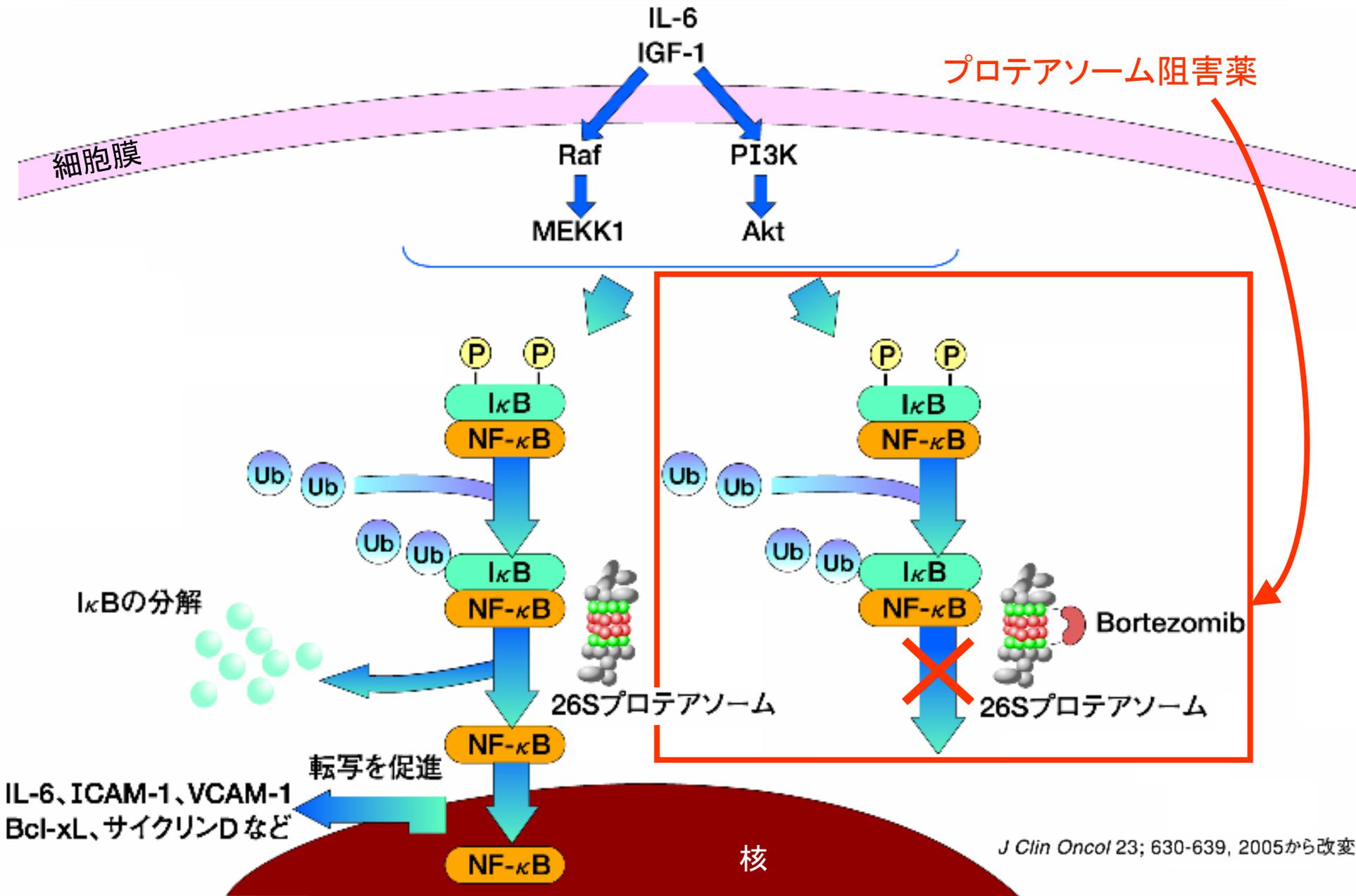
- ・ボルテゾミブ（ベルケイド[®]）
- ・サリドマイド（サレド[®]）
- ・レナリドミド（レブラミド[®]）

ボルテゾミブ (ベルケイド®)

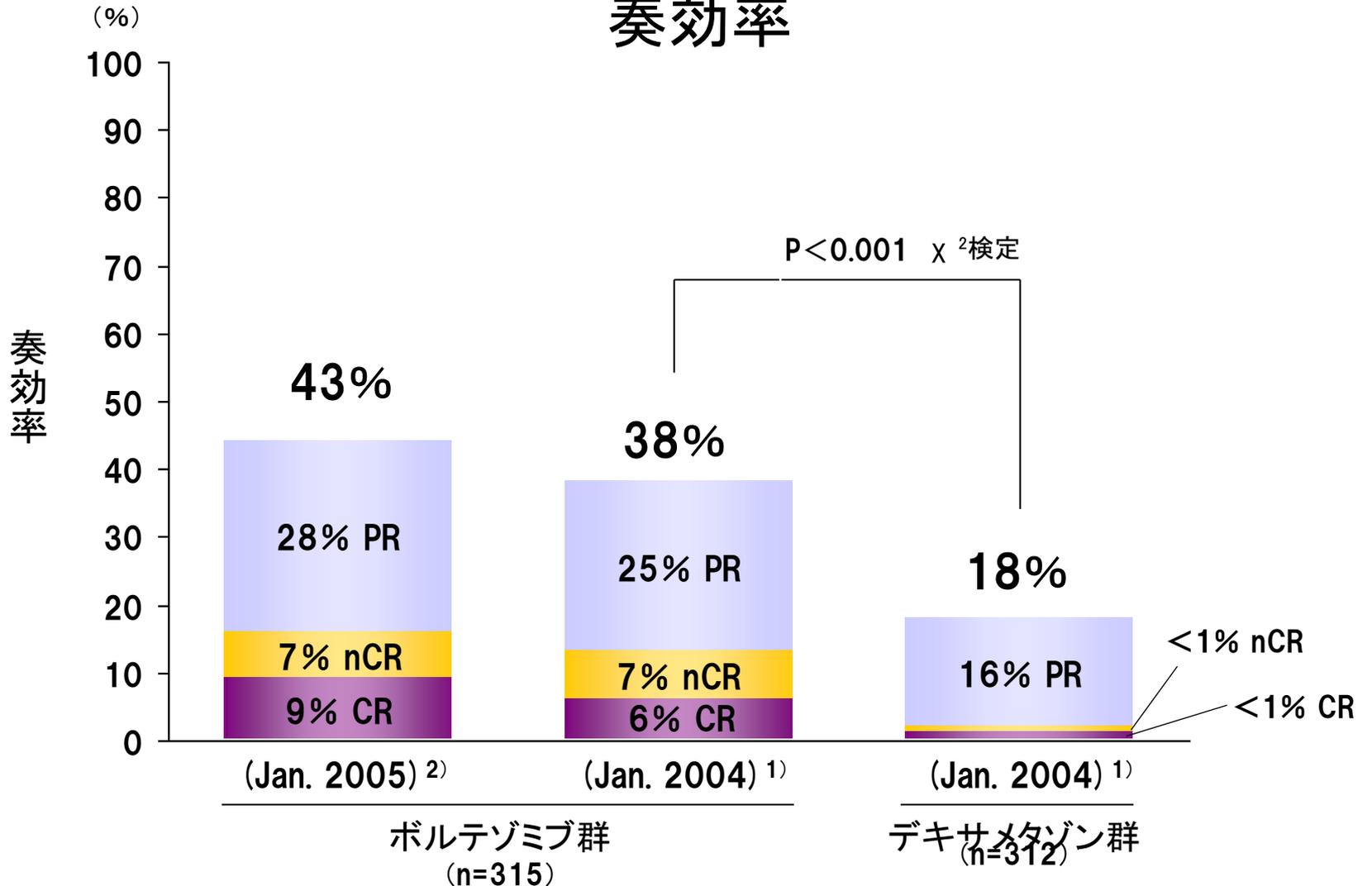


- ・転写因子NF- κ B活性を抑制する目的で開発されたプロテアソーム阻害剤
- ・本邦では2006年に再発/難治性多発性骨髄腫に承認された。

プロテアソーム阻害薬の作用メカニズム



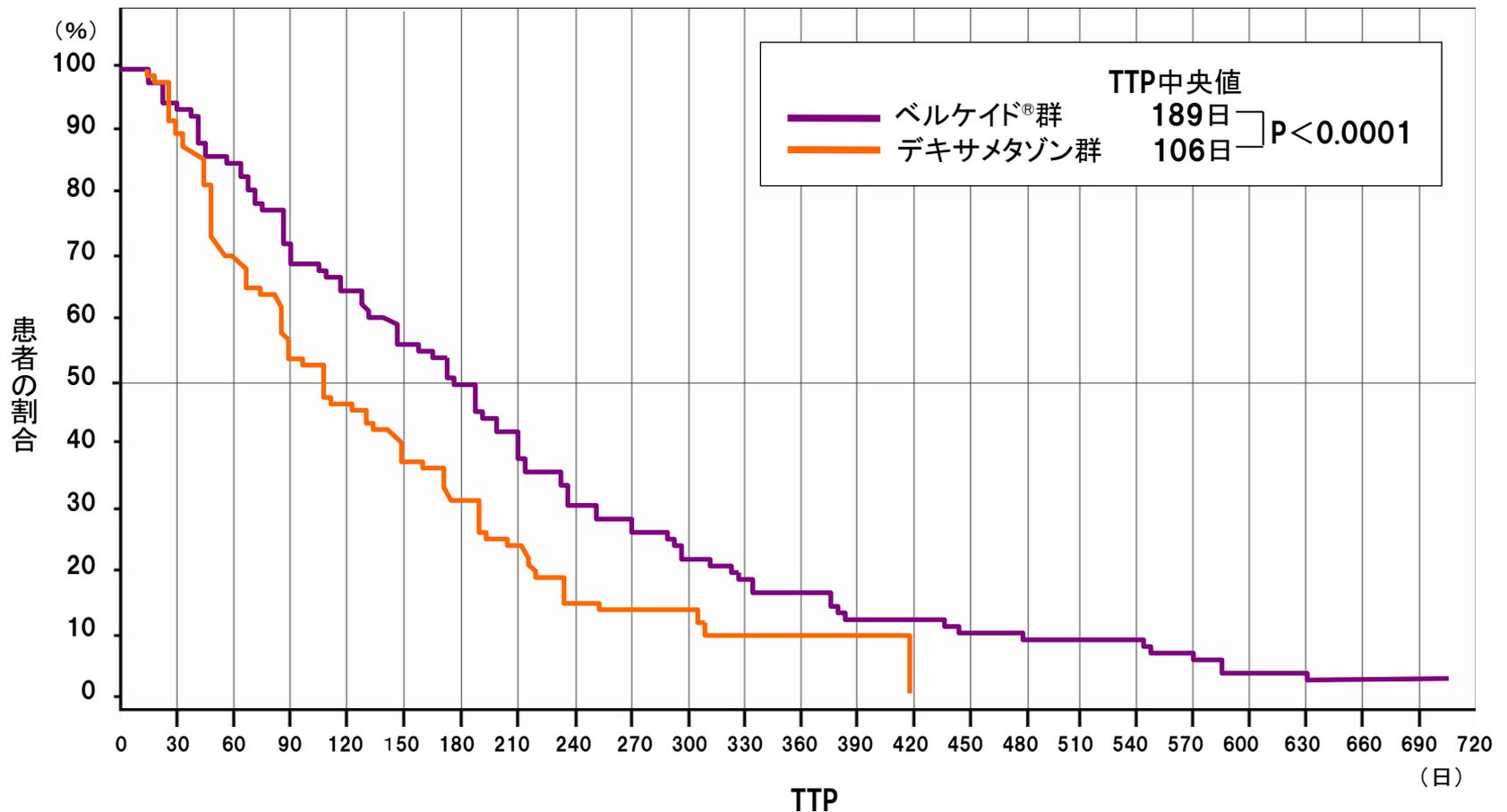
再発・難治性MMに対するボルテゾミブの治療成績 -大量デキサメタゾン療法との比較-(APEX試験) 奏効率



1) Richardson PG., et al. : ASH 2005, Abstract #2547

2) Richardson PG., et al. : N Engl J Med. 2005, 352 : 2487-2498

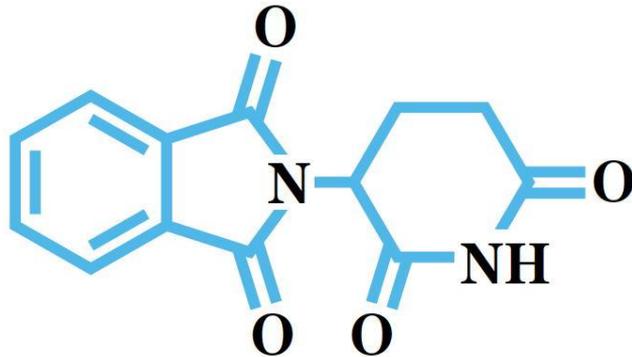
再発・難治性MMに対するボルテゾミブの治療成績 -大量デキサメタゾン療法との比較-(APEX試験) 腫瘍増殖抑制期間 (Time to progression: TTP)



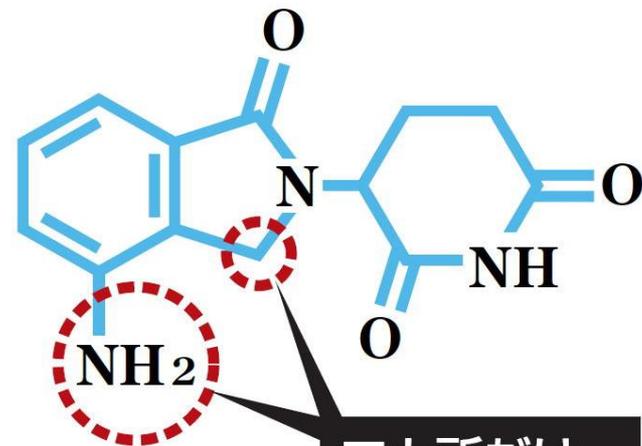
免疫調節薬

Immunomodulatory drugs: IMiDs

サリドマイド (サレド®)



レナリドマイド (レブラミド®)

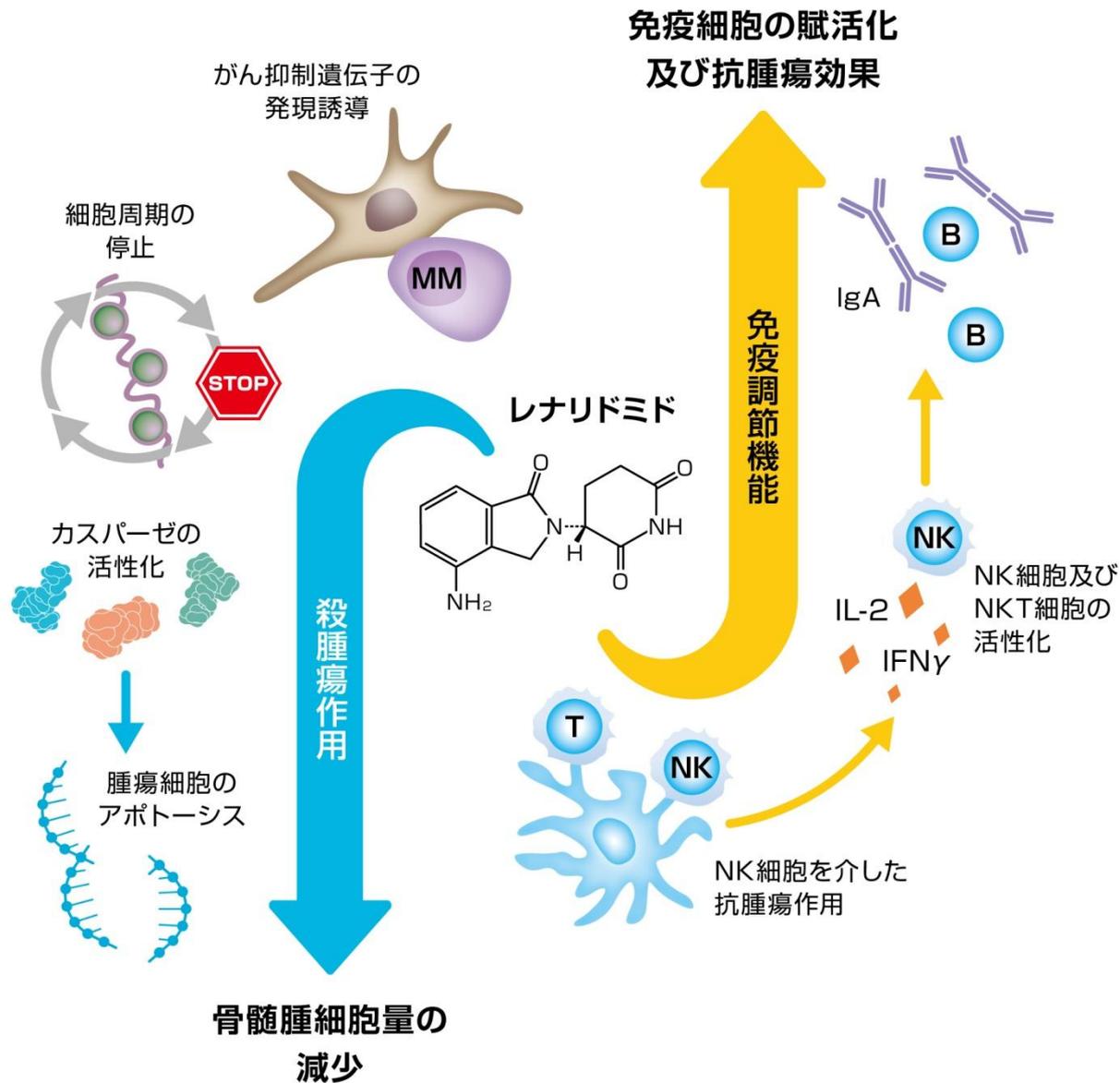


二カ所だけ
変わっている

・サリドマイドは1950年代に催眠鎮静剤として販売されたが、多数の新生児奇形を引き起こしたため、一旦は姿を消した薬剤である。その後、1990年代になり抗腫瘍剤として再び注目されることとなり、本邦では再発/難治性多発性骨髄腫に対して2008年に承認された。

・レナリドミドはサリドマイドの誘導体であり、本邦では2010年に再発/難治性多発性骨髄腫に対して承認された。

レナリドミド 作用機序

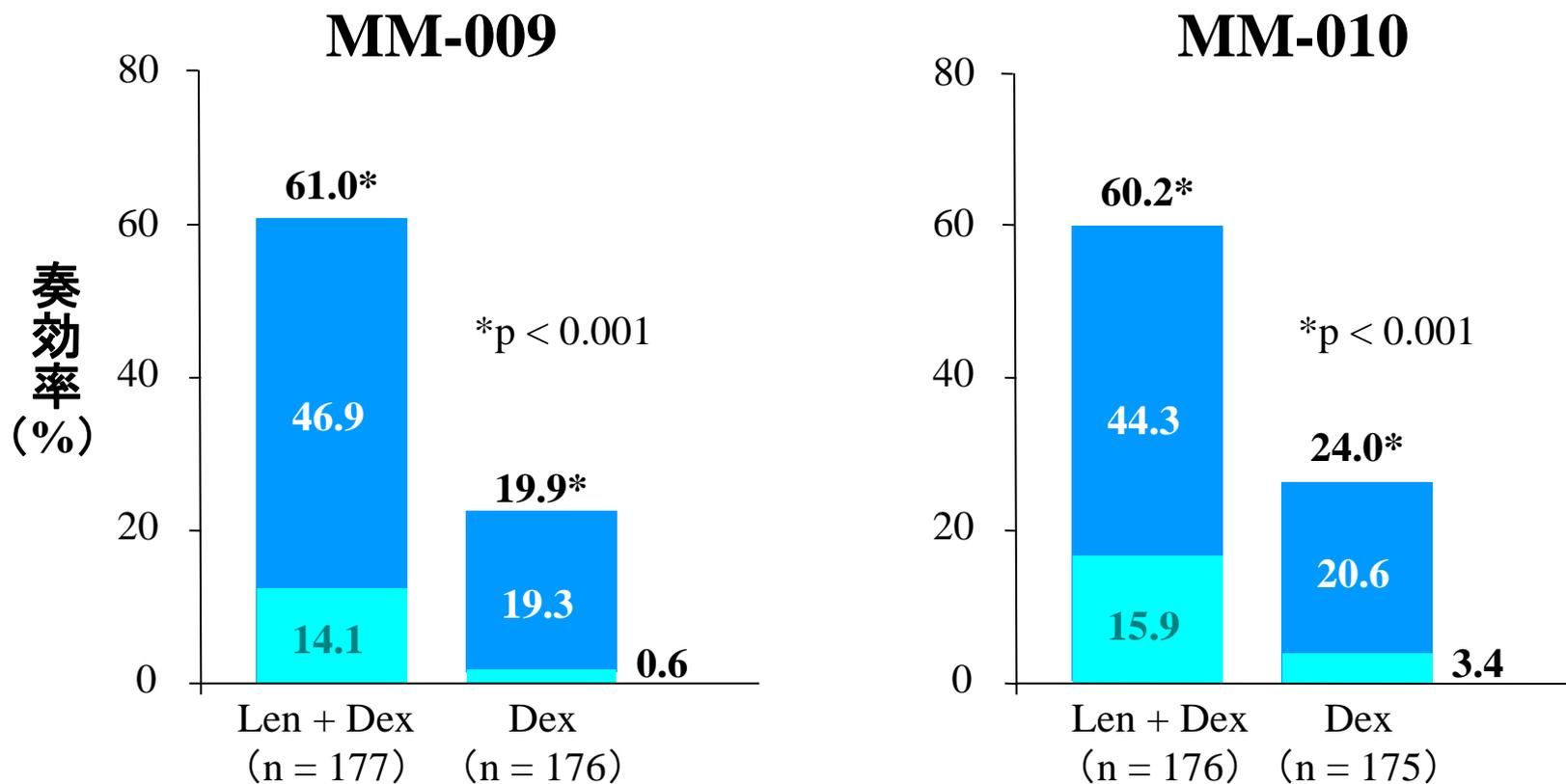


再発・難治性MMに対するレナリドミドの治療成績 -大量デキサメタゾン療法との比較-

海外第III相試験: MM-009/010

奏効率

■ CR
■ PR + nCR (> 50%)



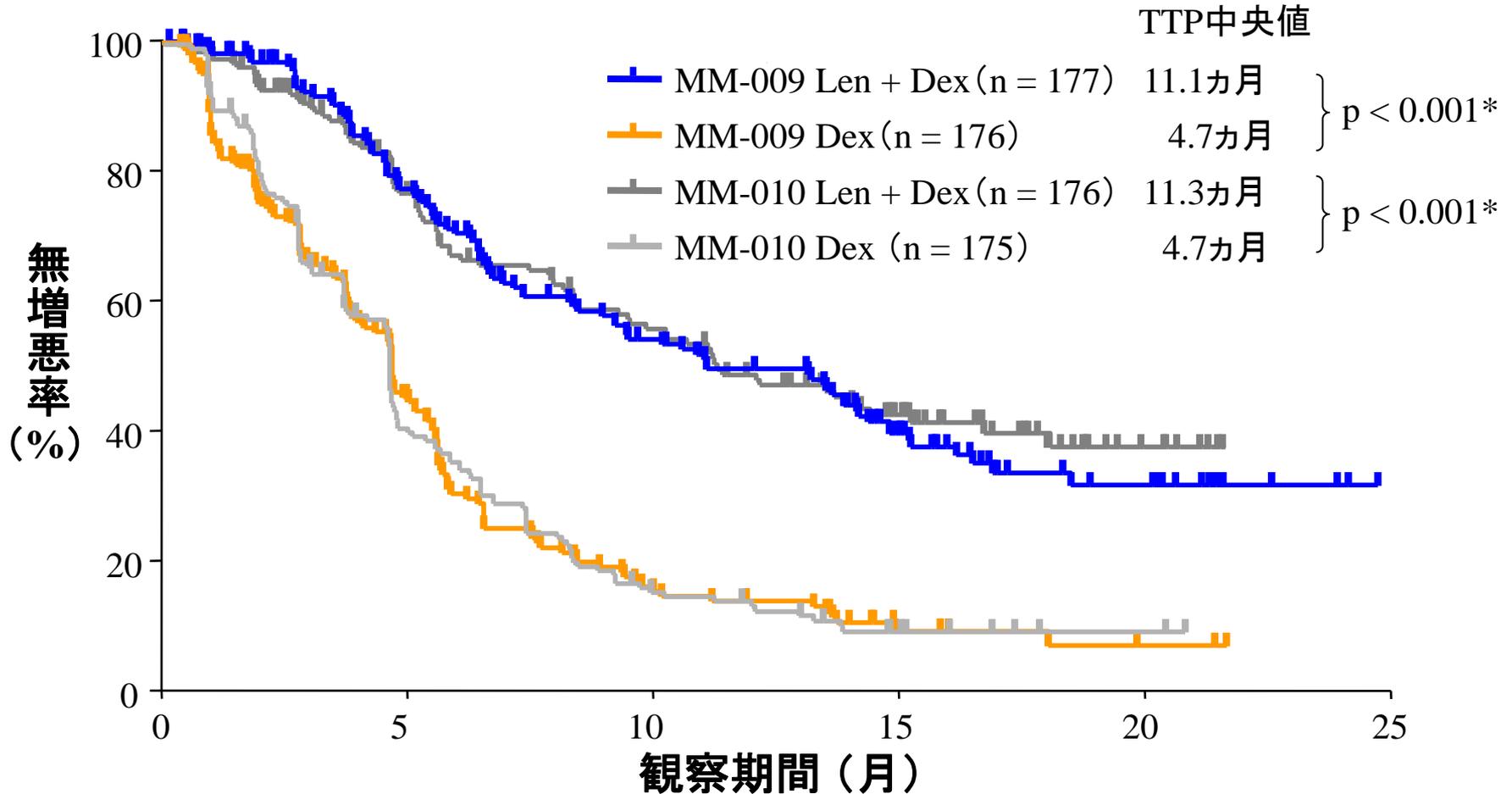
Dimopoulos M, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2123-2132.
Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2133-2142.

再発・難治性MMに対するレナリドミドの治療成績

-大量デキサメタゾン療法との比較-

海外第III相試験: MM-009/010

無増悪期間(TTP)



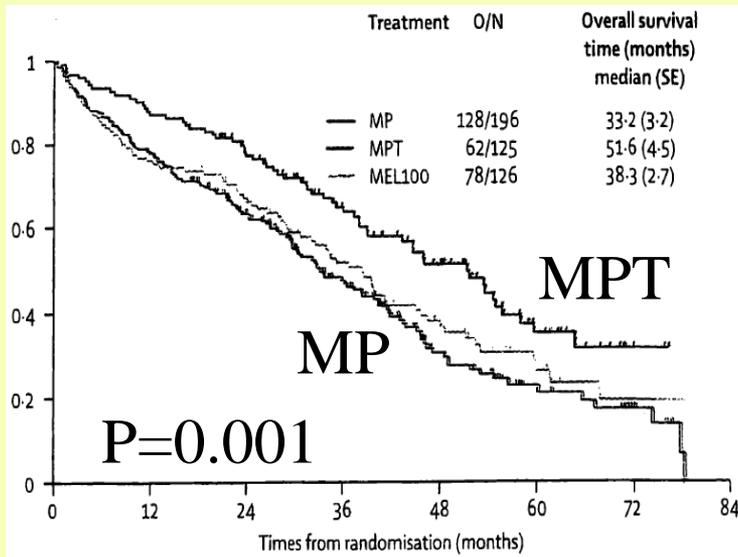
Dimopoulos M, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2123-2132.

Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2133-2142.

サリドマイド導入による治療成績の向上

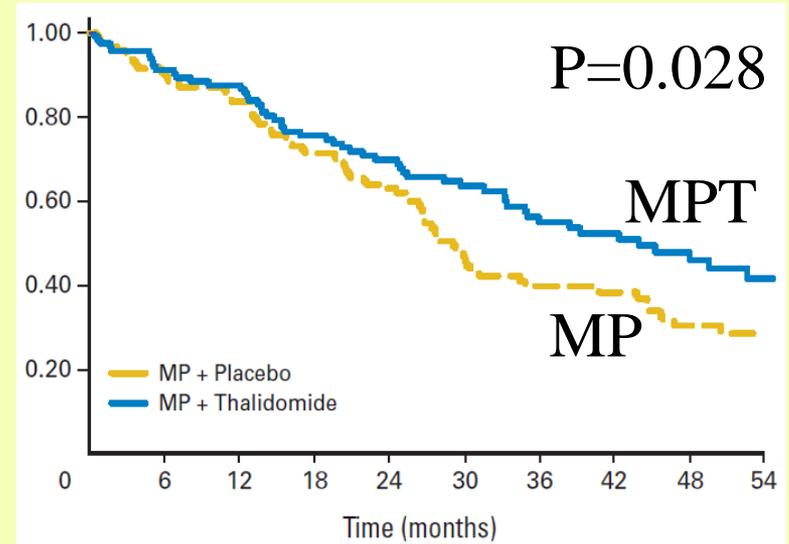
OS

患者年齢(65-75歳)



Facon T et al. Lancet 2007; 370:1209-1218

患者年齢(75歳以上)



Hulin C et al. JCO 2009; 27: 3664-3670

MPT(メルファラン・プレドニゾン+サリドマイド)療法は

MP(メルファラン・プレドニゾン)療法に比べ、

奏効率を高め、PFSおよび OS を延長させることが可能であった。

各新規薬剤の利点・欠点

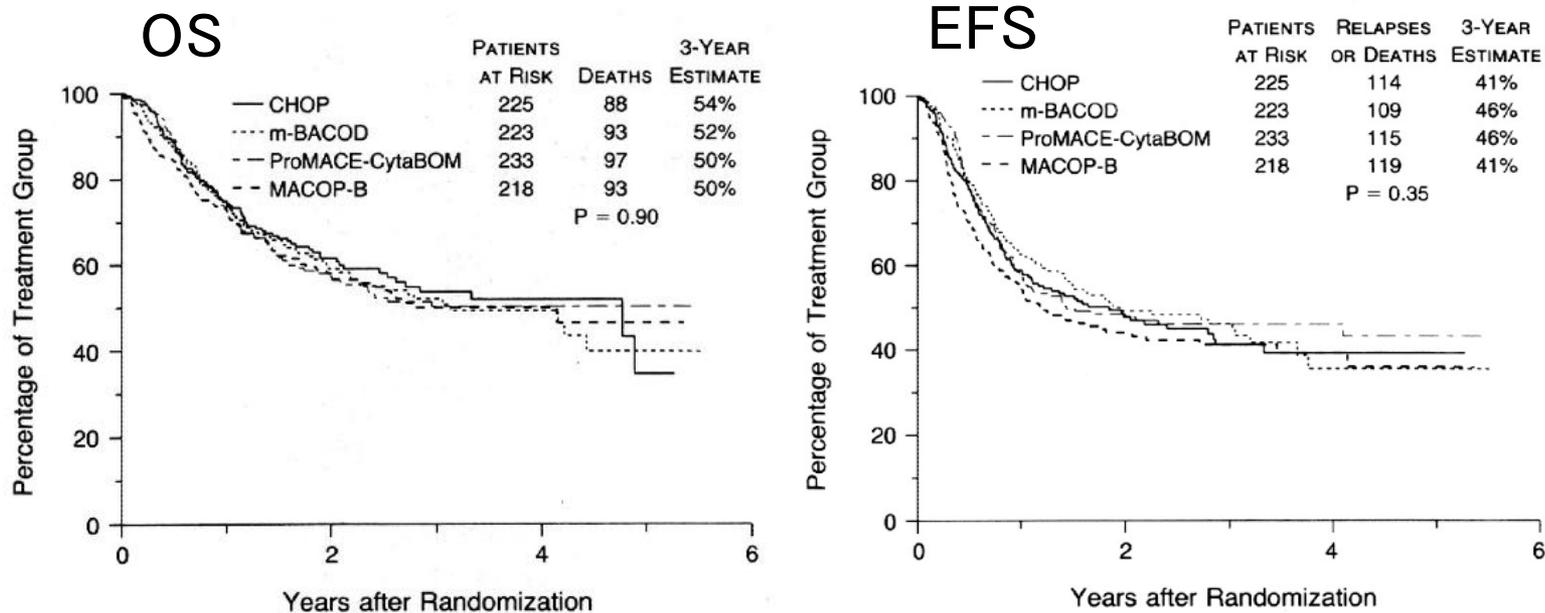
	サリドマイド (内服)	レナリドミド (内服)	ボルテゾミブ (注射)
Dexとの併用効果	相乗的	相乗的	相加的
腎障害患者の使用	ほぼ安心	減量が必要	安心
骨吸収抑制効果	あり	あり	あり
骨新生促進効果	なし	なし	あり
末梢神経障害	緩徐に発症	なし	時に急激に発症
血栓症のリスク	高い	高い	低い
血球減少	時にあり	あり	時にあり
急性肺障害	非常に稀	非常に稀	3~4%

多発性骨髄腫治療の現状

- ・ 1980年代以降、自家造血幹細胞移植を併用する大量化学療法によって予後の改善を認めたが、適応症例が限られ、満足できる成績ではなかった。
- ・ 2000年頃～新規薬剤(サリドマイド・ボルテゾミブ・レナリドミド)が臨床現場に次々と登場し、治療成績の向上を認めている。
- ・ 新規薬剤をどのような順序で使用すべきか、年齢や病型でどのように使い分けるのか、あるいは併用療法はどうかといった明確な指針は現在存在しない。

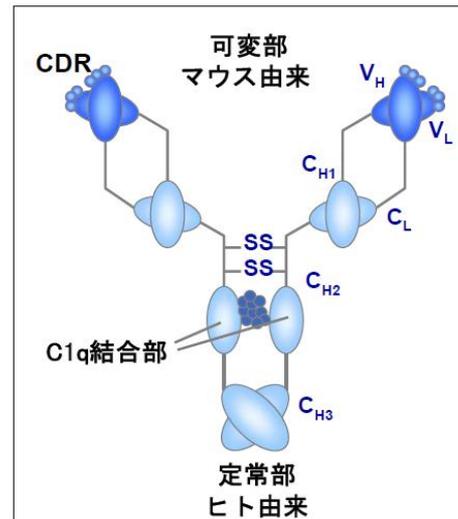
悪性リンパ腫 (ML)

進行期中高悪性度リンパ腫に対する 4種類の化学療法の比較試験



- ・強度を高めた化学療法と比べCHOP療法の治療成績はOS・EFSともに差がなかった。
- ・有害事象やコストの少なさを考慮すると、CHOP療法が最も優れていると結論された。

キメラ型抗CD20抗体：リツキシマブ

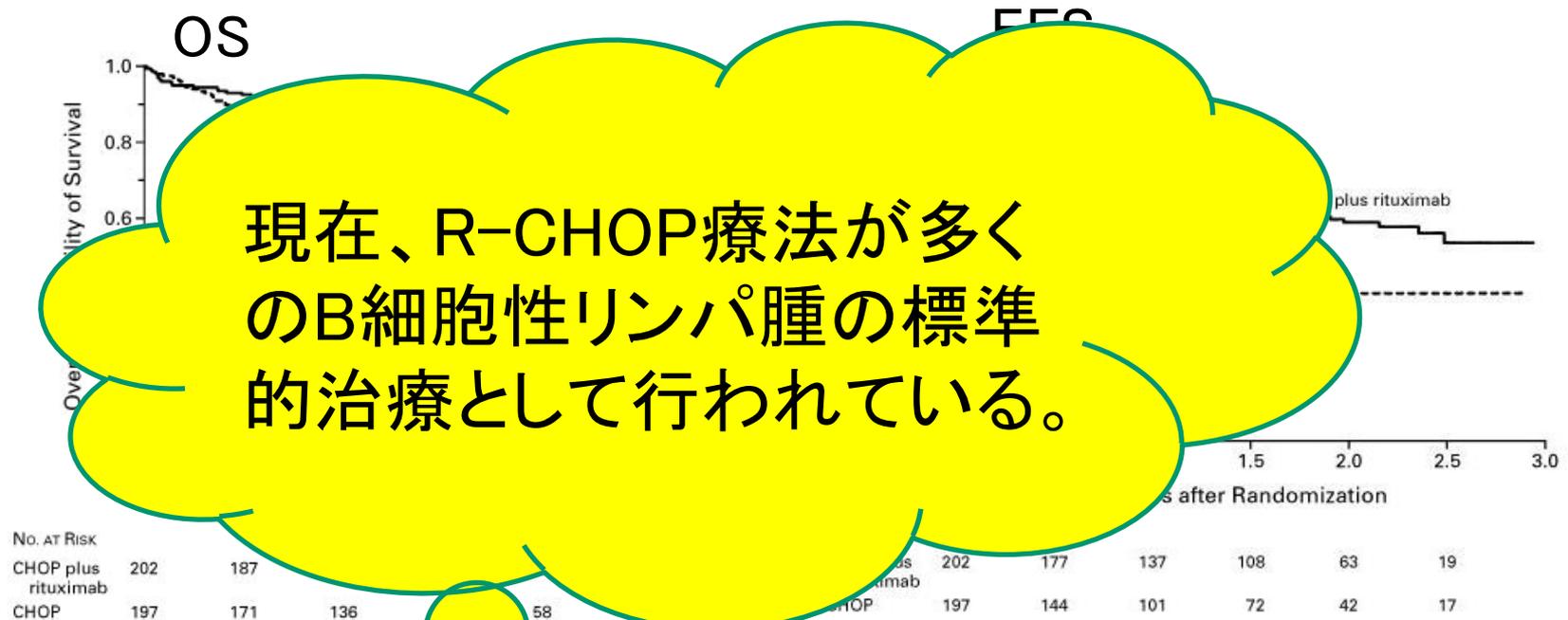


CDR: 相補性決定領域

- ・CD20抗原は正常B細胞と大半のB細胞リンパ腫に発現している蛋白である。
- ・腫瘍細胞表面上に発現しているCD20分子と結合してアポトーシスを誘導するとともに、補体依存性の細胞障害活性や抗体依存性細胞障害活性によって抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。
- ・本邦では2001年から使用されている。

CHOP vs. R-CHOP (対象はDLBCL) (GELA Study)

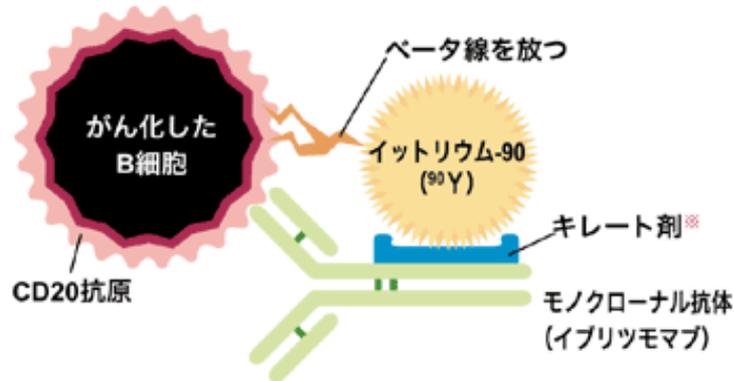
DLBCL: びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫



現在、R-CHOP療法が多くのB細胞性リンパ腫の標準的治療として行われている。

CHOP療法と比べ、R-CHOP療法がOS・EFSともに優れていることが証明された。

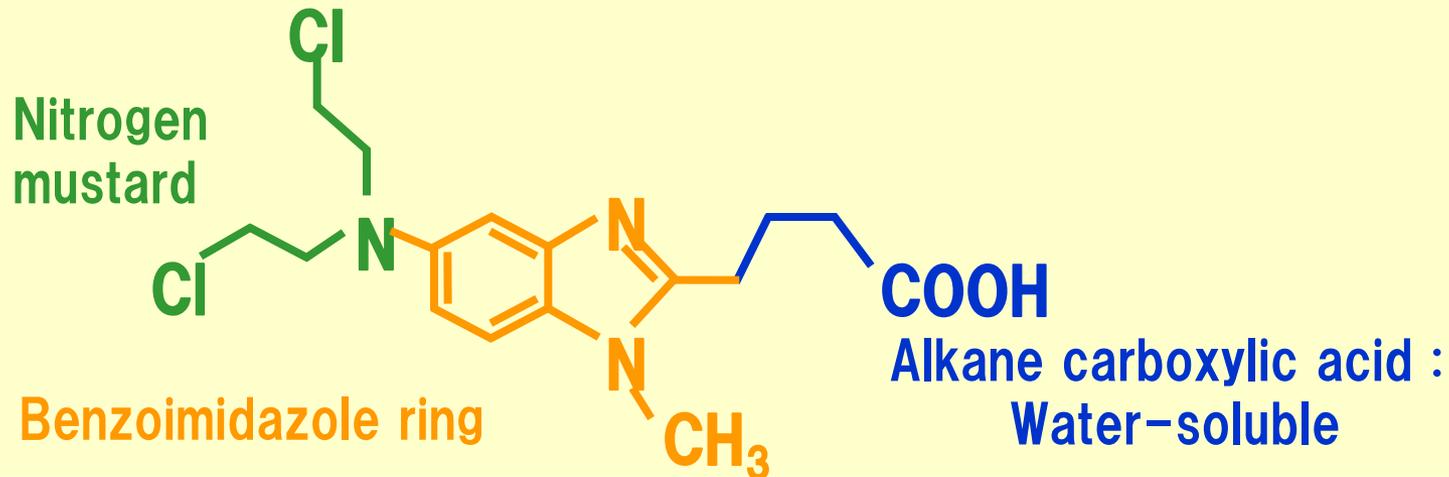
イブリツモマブ・チウキセタン (ゼヴァリン[®])



※キレート剤:⁹⁰Yとイブリツモマブを結合する役割を持つ

- ・マウス抗CD20モノクローナル抗体に放射性同位元素イットリウム90(⁹⁰Y)を結合した薬剤。
- ・CD20陽性の腫瘍細胞を標的にβ線を発することにより治療効果をもたらす。
- ・体外からの照射と比較して正常組織への障害が少なく、β線のみを放出するため遮蔽を必要とせず、外来治療も可能。
- ・本邦では2008年に承認。
(CD20陽性の再発/難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫に)

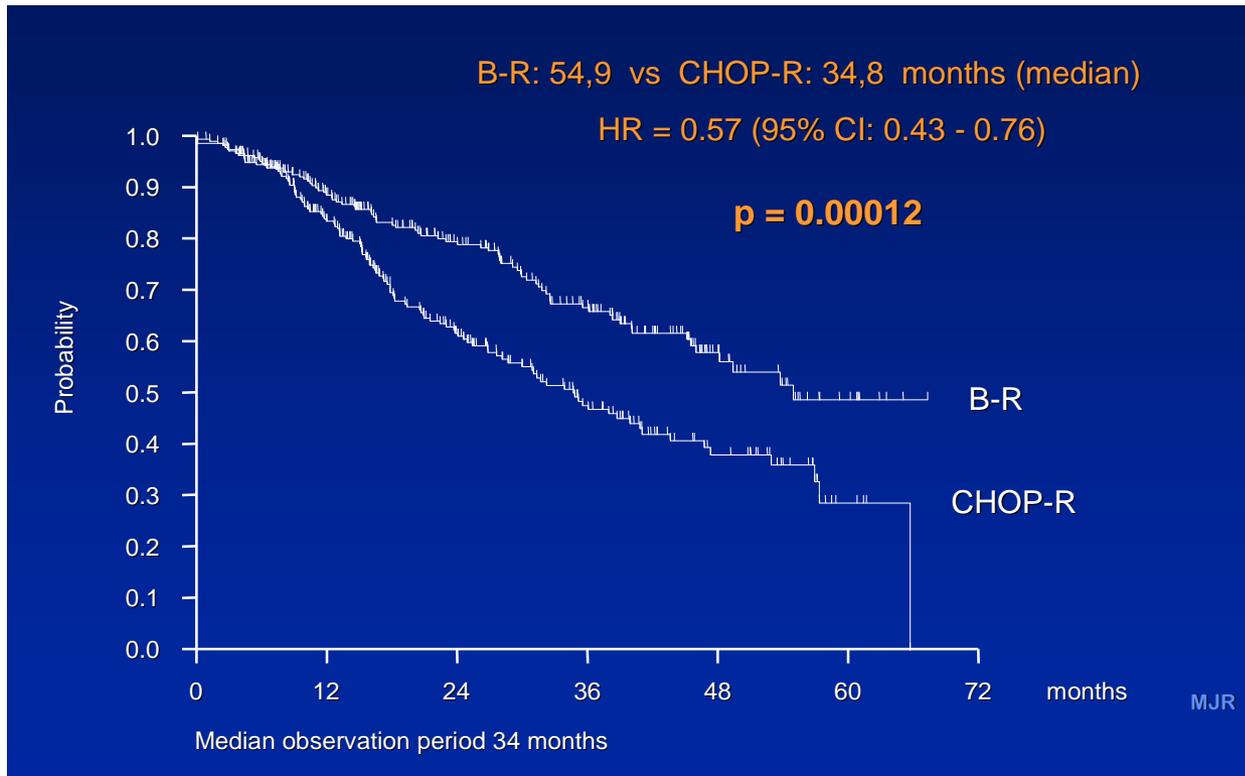
ベンダムスチン(トレアキシン[®])



- 1960年代 旧東ドイツで開発。(1970年代に造血器腫瘍等に使用されていた。)
- 1996年 東西ドイツ統一後に再評価され、ドイツで低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する適応が再承認。
- 2008年 米国で承認。
- 2010年 本邦でも再発・難治性低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫への適応が承認。

B-R(ベンダムスチン+リツキシマブ)療法 vs. CHOP-R(CHOP+リツキシマブ)療法 (Progression free survival)

対象は進行期の
低悪性度ML・
マントル細胞リンパ腫



B-R療法はR-CHOP療法と比べ

PFSの改善を認め、重篤な有害事象が有意に少なかった。

悪性リンパ腫（B細胞リンパ腫） 治療の現状

- ・ 抗CD20抗体医薬：リツキシマブの登場以降、R-CHOP療法が多くのMLに対する標準的治療としての地位を確立した。
- ・ 抗CD20抗体に放射性同位元素⁹⁰Yを標識したイブチツモマブ・チウキセタンが本邦では2008年に使用可能となった。（国内で初めて承認された放射性免疫療法薬）
- ・ 2010年に承認されたベンダムスチンは、低悪性度リンパ腫・マントル細胞リンパ腫だけではなく、DLBCLの治療戦略の中心的化学療法剤となることが期待されている。

他の新規治療薬

- ・ 骨髄異形性症候群:
 - レナリドミド(レブラミド®)
 - アザシチジン(ビダーザ®)
- ・ 急性骨髄性白血病:
 - 抗CD33抗体(マイロターグ®)
- ・ 急性前骨髄球性白血病:
 - 亜砒酸(トリセノックス®)
 - Am80(アムノレイク®)
- ・ 急性リンパ性白血病:
 - nelarabine(アラノンジー®)

支持療法の新規治療薬

- ・ 輸血による慢性鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤(エクジェイド®)
- ・ 多発性骨髄腫の骨病変に対するビスホスホネート製剤(ゾメタ®)
- ・ DICに対するトロンボモジュリン製剤(リコモジュリン®)

まとめ

- ・ 血液内科領域では各疾患の希少性にもかかわらず、病態の分子生物学的基盤での解明が急速に進み、様々な新規薬剤が生み出されている。
- ・ 分子標的治療薬を中心としたそれらの新規薬剤の臨床導入により治療成績の向上を認め、各疾患の治療戦略を大幅に変えてきた。
- ・ 今後も次々と新規薬剤の開発・臨床現場への導入が見込まれ、さらなる治療成績の向上が期待される。

ご清聴有難うございました