第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2 緒言

多発性骨髄腫は，B リンパ球から分化した形質細胞が骨髄中で単クローン性（腫瘍性）に増殖する造血器腫瘍である．多発性骨髄腫の臨床所見は多様であり，モノクローナルタンパク（M 蛋白）の血中又は尿中への出現，骨病変，高カルシウム血症，貧血，息切れ，めまい，全身倦怠感，腎障害，アミロイドーシス及び過粘稠度症候群などが現れる[1) 2)]．また，正常免疫グロブリンの産生低下による感染症も認められる[1) 2)]．

多発性骨髄腫の初期治療では，メルファラン及びプレドニゾロン併用療法，メルファラン，プレドニゾロン及びボルテゾミブ併用療法，アルキル化剤を中心とした多剤併用化学療法，並びに造血幹細胞移植を伴う大量化学療法などが施行されている[1) 3)]．再発又は難治性の多発性骨髄腫に対しては，主にボルテゾミブ[3) 5)~7)]，サリドマイド[8)~10)]又はレナリドミド[11)~13)]を用いた治療法が施行されているが，これらの治療法では，末梢神経障害，血液毒性，感染症及び肺障害などの副作用が認められ[3) 8) 11)]，治療に苦慮する場合がある．また，現在の治療法では治癒に至る患者は稀で，多くは寛解と再発（又は再燃）を繰り返し[1) 4)]，治療を繰り返すごとに奏効期間が短くなり[4)]，やがては難治性（治療抵抗性）となって死に至る．そのため多発性骨髄腫に対しては，治療効果の向上，及び副作用を軽減した長期的な治療法を充実させることの臨床的意義は大きく，更なる新規薬剤の承認が切望されている[14)]．

ONO-7057［一般名：carfilzomib（INN），カルフィルゾミブ（JAN）］は，米国 Proteolix Inc.［現，米国 Onyx Therapeutics, Inc，Onyx Pharmaceuticals, Inc.（オニキス社）の子会社］にて創薬された不可逆的かつ選択性の高いプロテアソーム阻害剤である．カルフィルゾミブはプロテアソームのキモトリプシン様（CT-L）活性を選択的かつ不可逆的に阻害する[15)~19)]．その結果，細胞内のポリユビキチン化タンパクが蓄積され，骨髄腫細胞のアポトーシスを誘導する[16)~18)]．また，カルフィルゾミブはボルテゾミブ耐性細胞においても細胞障害作用を示した[20)]．これらのことから，カルフィルゾミブは，再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する新規治療薬になる可能性がある．

カルフィルゾミブ（20/27 mg/m^2）の開発について，再発及び難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅱ相試験［PX-171-003 part 2（A1）］の成績に基づき[21)]，カルフィルゾミブ単剤療法は 2012 年 7 月 20 日に米国で迅速承認（Accelerated Approval）された．また，再発の多発性骨髄腫を対象に，カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（CRd）療法と，レナリドミド及びデキサメタゾン併用（Rd）療法を比較した海外第Ⅲ相試験（PX-171-009：ASPIRE）の中間解析の結果，主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の延長が認められた．海外第Ⅲ相試験（PX-171-009）の成績に基づき，2015 年 1 月 27 日に米国で通常承認（full approval）への変更及び適応拡大の申請，並びに欧州で新規承認申請を

おこなった．2015 年 7 月 24 日に米国にて CRd 療法について「1～3 回の前治療を受けた再発の多発性骨髄腫」を効能・効果として通常承認を取得し，2015 年 11 月 19 日に欧州にて「1 回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫成人患者に対するレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用治療」を効能・効果として承認を取得した．なお，カルフィルゾミブ単剤療法と Best Supportive Care の有効性及び安全性を比較した海外第Ⅲ相試験（PX-171-011：FOCUS）では，最終解析の結果にて主要評価項目である全生存期間（OS）の延長が認められなかった．

そのほかの地域では，2016 年 1 月 31 日現在でイスラエル，アルゼンチン，メキシコ，クエート，タイ，コロンビア，スイス，韓国及びカナダで承認されている．

日本では小野薬品工業株式会社が，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に，CRd 療法を評価した日本第Ⅰ相試験（ONO-7057-05），及びカルフィルゾミブ単剤療法を評価した日本第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-7057-01）を実施し，日本人における CRd 療法及びカルフィルゾミブ単剤療法の有効性，安全性及び忍容性が確認された．カルフィルゾミブは 2015 年 8 月 20 日に，再発又は難治性の多発性骨髄腫を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（27 薬）第 363 号）．

これまでに得られた臨床試験成績より，カルフィルゾミブは 20/27 mg/m^2 の用量で，再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する有用な薬剤になり得ると考え，製造販売承認申請に至った．

参考文献

1） 日本骨髄腫学会［編］．多発性骨髄腫の診療指針　第 3 版．文光堂．2012.

2） International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.

3） 注射用ボルテゾミブ（ベルケイド®注射用 3mg，ヤンセンファーマ株式会社）医薬品添付文書

4） Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-74.

5） Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003;348(26):2609-17.

6） Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004;127(2):165-72.

7） Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.

8） サリドマイド製剤（サレド®カプセル 25・50・100，藤本製薬株式会社）医薬品添付文書

9） Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341(21):1565-71.

10） Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol. 2006;132(5):584-93.

11） レナリドミド水和物カプセル（レブラミド®カプセル 5mg，セルジーン株式会社）医薬品添付文書

12） Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. Blood. 2008;112(12):4445-51.

13） Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008;111(5):2516-20.

14） Stewart AK. Novel therapies for relapsed myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:578-86.

15） Bennett MK, Kirk CJ. Development of proteasome inhibitors in oncology and autoimmune diseases. Curr Opin Drug Discov Devel. 2008;11(5):616-25.

16） Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, Buchholz TJ, Dajee M, Ho MN, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. Cancer Res. 2007;67(13):6383-91.

17） Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, Strader JS, Shenk KD, Sun CM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. Blood. 2007;110(9):3281-90.

18） Parlati F, Lee SJ, Aujay M, Suzuki E, Levitsky K, Lorens JB, et al. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. Blood. 2009;114(16):3439-47.

19） Yang J, Wang Z, Fang Y, Jiang J, Zhao F, Wong H, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, distribution, and excretion of carfilzomib in rats. Drug Metab Dispos. 2011;39(10):1873-82.

20）Suzuki E, Demo S, Deu E, Keats J, Arastu-Kapur S, Bergsagel PL, et al. Molecular mechanisms of bortezomib resistant adenocarcinoma cells. PLoS One. 2011;6(12):e27996.

21）Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. Phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. 2012 Oct 4;120(14):2817-25.