目次

2.2 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
IMiD	immunomodulatory agent（免疫調節薬）
PI	proteasome inhibitor（プロテアソーム阻害剤）

2.2 緒言

多発性骨髄腫（以下 MM）は，B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍で，その産物である単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）の産生や，貧血を主とする造血障害，易感染性，腎障害，溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する。MM は，現時点では治癒が期待できない予後不良の造血器腫瘍である。

MM の治療形態は，近年開発されてきたボルテゾミブ，レナリドミド，サリドマイドなどの新規薬剤により，治療の選択肢が増え，急速な進歩をとげた。しかしながら，これら新規薬剤のいずれを用いても，治療効果は一時的なものであり，MM は治癒することなく最終的には再発に至る。再発又は難治性の MM に対する治療薬として，2015 年 3 月には新規の免疫調節薬（以下 IMiD）であるポマリドミド，2015 年 7 月にはヒストン脱アセチル化酵素阻害作用剤であるパノビノスタット，2016 年 7 月には新規のプロテアソーム阻害剤（以下 PI）であるカルフィルゾミブが承認されたが，これらをもってしても MM の治癒には至らない[1)]。最近の研究により，従来考えられていた以上に，患者ごとに腫瘍ゲノム変異は不均一であることが判明した[2),3),4)]。この腫瘍細胞の不均一性が，患者個々での薬剤感受性の違いを生み出し，また治療抵抗性に繋がることが明らかになってきた[5)]。したがって，MM に対して多種多様の治療標的を持つことは重要であり，従来とは異なる作用機序を有する分子標的薬の登場が強く望まれている。

ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下本剤）は，骨髄腫，リンパ腫，白血病等の造血器腫瘍においては高レベルで，またその他の種類の細胞や組織においては種々のレベルで発現している CD38 と特異的に結合する完全ヒト型 IgG1 κモノクローナル抗体である。本剤は，MM を含む造血器悪性腫瘍の腫瘍細胞表面に発現する CD38 抗原に特異的に結合することにより，腫瘍細胞に対して補体依存性細胞傷害（CDC）作用，抗体依存性細胞傷害（ADCC）作用及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）作用を誘導する。

海外では，本剤単剤療法の開発として，2008 年 3 月から 2 レジメン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした本剤単剤療法の第 I/II 相試験（GEN501 試験），2013 年 9 月から PI 及び IMiD を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に難治性の MM 患者を対象とした本剤単剤療法の第 II 相試験（54767414MMY2002）を実施した。良好なベネフィット・リスクバランスが確認されたこれらの試験結果に基づき，米国では 2015 年 11 月に「PI 及び IMiD を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に難治性の MM」を効能・効果として迅速承認（Accelerated approval）を取得し，欧州では 2016 年 5 月に「PI 及び IMiD を含む前治療歴を有し，直近の治療に対して疾患進行を示した再発又は難治性の MM」を効能・効果として条件付き承認（Conditional approval）を取得した。また，本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用療法の開発として，再発又は難治性の MM 患者を対象に，2014 年 6 月からレナリドミドとデキサメタゾン（以下 Rd）への上乗せ効果を検討する第 III 相国際共同試験の 54767414MMY3003 試験，2014 年 9 月からボルテゾミブとデキサメタゾン（以下 Vd）への上乗せ効果を検討する海外第 III 相試験の 54767414MMY3004 試験を実施した。両試験において無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とした中間解析の結果，本剤を含む併用群の優越性が示され，安全性及び忍容性が確認されたことから，米国では 2016 年 11 月，欧州では 2017 年 4 月に「1 回以上の前治療歴を有する MM」を効能・効果として承認を取得した。

国内では，2014 年 4 月から再発又は難治性の MM 患者を対象とした単剤療法の第 I 相試験である 54767414MMY1002 試験，2015 年 8 月から再発又は難治性の MM 患者を対象に Vd への上乗せ効果を検討した第 Ib 相試験である 54767414MMY1005 試験を実施した。日本人における本剤の単剤療法及び Vd への上乗せ効果を検討したこれらの試験では，忍容性及び安全性が確認され，有効性は日本人でも期待できると考えられた。更に，上述の再発又は難治性の MM 患者を対象に Rd への上乗せ効果を検討した第 III 相国際共同試験（54767414MMY3003 試験）に参加し，日本人においても全体集団と同様の有効性及び安全性が認められた。これらの結果を踏まえ，本剤単剤療法，本剤，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用（DVd）療法及び本剤，レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用（DRd）療法のいずれにおいても日本人でも臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

以上より，本剤の単剤療法及び併用療法は，日本人の再発又は難治性の MM 患者に対しても有用な治療選択肢になり得ると考え，「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を申請効能・効果とした製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

1） Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10027):1551-60.

2） Chapman MA, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. Nature. 2011; 471(7339): 467-72.

3） Weinhold N, et al. The CCND1 c.870G>A polymorphism is a risk factor for t(11;14)(q13;q32) multiple myeloma. Nat Genet. 2013; 45(5):522-5.

4） Bolli N, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. Nat Commun. 2014; 5:2997

5） Barlogie B, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood. 2014; 124(20):3043-51.