目次

2.2　緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
AL	immunoglobulin light chain（免疫グロブリン軽鎖）
CDC	complement dependent cytotoxicity（補体依存性細胞傷害）
CR	complete response
CyBorD	cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
DCyBorD	daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa（免疫グロブリン G1 kappa）
IL-6	interleukin-6（インターロイキン 6）
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
MOD-PFS	major organ deterioration-progression-free survival（主要な臓器機能低下－無増悪生存期間）
NF-κB	Nuclear Factor-kappa-B
rHuPH20	vorhyaluronidase alfa (genetical recombination)［ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］

2.2　緒言

全身性免疫グロブリン軽鎖（AL）アミロイドーシスは異常形質細胞より産生されるモノクローナル免疫グロブリン（M 蛋白）の軽鎖（L 鎖）に由来するアミロイド蛋白が多臓器に沈着し，多様な臨床症状を示す，予後不良の疾患である。全身性 AL アミロイドーシスの病態は多発性骨髄腫（MM）と類似しているため，悪性形質細胞を標的とする薬物療法（抗形質細胞療法）が実施されている。海外では，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用（CyBorD）療法が全身性 AL アミロイドーシスの標準治療の 1 つとしてガイドラインで推奨され[1) 2) 3)]，日本でも CyBorD 療法の有用性がガイドライン等で報告されている[4) 5)]。しかしながら，CyBorD 療法も含めた抗形質細胞療法は，いずれも十分な臨床的エビデンスは得られていないため，国内外で全身性 AL アミロイドーシの適応を有する治療法は現時点でなく，新規薬剤開発の医療的必要性が高い。そこで，抗形質細胞療法の中で推奨，汎用されている CyBorD 療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下ダラツムマブ）を上乗せしたダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（DCyBorD）療法を全身性 AL アミロイドーシス対する治療法として開発した。

ダラツムマブは，CD38 を特異的に認識する免疫グロブリン G1 kappa（IgG1κ）完全ヒト型モノクローナル抗体である。CD38 は MM，リンパ腫，白血病を含む造血器腫瘍において，高い発現を呈し，その他の様々な細胞や組織でも発現が確認されている細胞表面抗原蛋白質である。CD38 は正常組織にも発現するが，MM 細胞と比べ，その発現量ははるかに少ない。非臨床薬理試験の結果，ダラツムマブは MM 細胞を含むヒト細胞で発現している CD38 に特異的に結合し，CD38 を発現する腫瘍細胞の増殖を in vivo で強力に阻害することが示された。補体依存性細胞傷害（CDC）及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）がダラツムマブの主要な作用機序である。

ダラツムマブ点滴静注製剤は，日本において，「多発性骨髄腫」を効能・効果として承認されている。しかしながら，infusion related reaction のリスクや，長時間の投与による患者及び医療従事者の負担を軽減するため，ダラツムマブとボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）を配合したダラツムマブ皮下注製剤の開発に着手し，2020 年 4 月に「多発性骨髄腫」を効能・効果として製造販売承認を申請した。

全身性 AL アミロイドーシスの病態生理は，MM と類似しており，全身性 AL アミロイドーシス患者の骨髄においても CD38 陽性形質細胞のモノクローナルな増殖が報告されている[6) 7)]。したがって，MM に治療効果が認められるダラツムマブが全身性 AL アミロイドーシスにも治療効果を有すると考え，皮下注製剤での開発に着手した。

シクロホスファミド水和物は，ナイトロジェンマスタード系の抗悪性腫瘍剤で，アルキル化剤に分類され，腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し，抗腫瘍作用を示すことが認められている。現在，米国及び欧州を含む約 100 カ国で「悪性リンパ腫」，「多発性骨髄腫」，「進行性自己免疫疾患」等の適応で承認されている。日本では，「多発性骨髄腫」，「悪性リンパ腫」，「乳癌」，「慢性リンパ性白血病」，「慢性骨髄性白血病」，「咽頭癌」，「胃癌」，「膵癌」，「肝癌」，「結腸癌」等の悪性腫瘍，「全身性エリテマトーデス」，「全身性血管炎」等のリウマチ性疾患及びネフローゼ症候群に関する適応が承認されている[8) 9)]。

ボルテゾミブはユビキチン化によって制御を受ける多数の蛋白がプロテアソームで分解されるのを阻害し，それによって細胞増殖抑制及び抗腫瘍作用を示すプロテアソーム阻害剤である。ボルテゾミブは動物細胞に存在する 26S プロテアソームのキモトリプシン様活性を強力かつ可逆的に阻害することにより，多様ながん細胞に対し in vitro で細胞毒性を示し，更に in vivo の非臨床腫瘍モデルにおいて MM 等の腫瘍の増殖を抑制する。特に，Nuclear Factor-kappa-B（NF-κB）の活性化阻害，骨髄ストローマ細胞のインターロイキン 6（IL-6）産生を抑制することによる細胞増殖の抑制，サイクリン及びサイクリン依存性キナーゼを介する細胞周期の停止，直接的なアポトーシス誘導作用及び血管新生抑制作用等を介し，MM に対し治療効果を発揮する[10) 11) 12)]。ボルテゾミブは腫瘍細胞の細胞内シグナル伝達経路に作用するだけでなく，MM の病態に重要な腫瘍微小環境に対しても作用する。現在，米国及び欧州を含む約 110 の国と地域で「多発性骨髄腫」及び「マントル細胞リンパ腫」に関する適応で承認されており，日本では，「多発性骨髄腫」，「マントル細胞リンパ腫」及び「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」の適応が承認されている[13)]。

デキサメタゾンは，合成糖質コルチコステロイドであり，抗炎症作用，抗アレルギー作用，免疫抑制作用等の作用がある。世界中で内分泌疾患，リウマチ性疾患，膠原病，皮膚疾患，アレルギー性疾患，悪性腫瘍性疾患等に関連する適応で承認されている。日本では，「慢性副腎皮質機能不全」や「急性副腎皮質機能不全」等の内分泌疾患，「関節リウマチ」等のリウマチ性疾患，「エリテマトーデス」等の膠原病，「気管支喘息」，「喘息性気管支炎」等のアレルギー性疾患，「悪性リンパ腫（リンパ肉腫症，細網肉腫症，ホジキン病，皮膚細網症，菌状息肉症）」，「乳癌の再発転移」等の悪性腫瘍，「多発性骨髄腫」に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法，抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）等，様々な疾患領域の適応で承認されている[14) 15)]。

未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした 54767414AMY3001 試験（以下 AMY3001 試験）において，主要評価項目の complete response（CR）率で統計学的に有意な改善が認められ，CyBorD 療法に対するダラツムマブの上乗せ効果が検証された。感度分析，補足的解析，部分集団解析，及び主な副次評価項目である主要な臓器機能低下－無増悪生存期間（MOD-PFS）の結果からも DCyBorD 療法の有効性が確認された。日本人集団でも，主要評価項目である CR 率で全体集団との一貫性が示され，主な副次評価項目である MOD-PFS も全体集団と同様の結果であり，日本人患者でも有効性が期待できると考えられた。

DCyBorD 療法の安全性については，原疾患である全身性 AL アミロイドーシスの合併症を考慮するとダラツムマブ，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの既知の安全性プロファイルを比較したときと大きな差はないと考えられた。また，DCyBorD 療法の安全性プロファイルに日本人集団と全体集団で明らかな違いはないと考えられた。

このように AMY3001 試験では，DCyBorD 療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルが全体集団及び日本人集団のいずれでも認められた。

海外のガイドラインでは，再発した全身性 AL アミロイドーシス患者に対しては，初回治療レジメンでの再治療，又はこれまでに投与していない代替併用レジメンでの治療が選択肢となるた

め[1) 2) 3)]，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者で有効性が検証された治療レジメンは，再発した全身性 AL アミロイドーシス患者での治療選択肢の 1 つとなると考える。

以上より，ダラツムマブ皮下注製剤，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの各薬剤で，効能・効果に全身性 AL アミロイドーシスを追加することを目的とした製造販売承認申請を行うこととした。なお，ダラツムマブ皮下注製剤は，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの併用療法で，米国及び欧州でも 2020 年 9 月及び 11 月に AMY3001 試験成績を基に製造販売承認申請を行った。

参考文献

1） National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines version 1.2020. Systemic light chain amyloidosis. 2019.

2） Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. Br J Haematol. 2015;168:186-206.

3） The Risk Adapted Approach to Management of Multiple Myeloma and Related Disorders [homepage on the Internet]. Mayo clinic; [update 2019 August]. Treatment Guidelines: Amyloidosis. Available from: https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5d7fd7bd27708631a437368f/156865939

4） 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補改訂［2020 年 4 月］一般社団法人 日本血液学会

5） Kikukawa Y, Yuki H, Hirata S, et al. Combined use of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone induces favorable hematological and organ responses in Japanese patients with amyloid light-chain amyloidosis: a single-institution retrospective study. Int J Hematol. 2015;101(2):133-9.

6） Matsuda M, Gono T, Shimojima Y, et al. Phenotypic analysis of plasma cells in bone marrow using flow cytometry in AL amyloidosis. Amyloid. 2003 Jun;10(2):110-6.

7） Shimojima Y, Matsuda M, Gono T, et al. Correlation between serum levels of free light chain and phenotype of plasma cells in bone marrow in primary AL amyloidosis. Amyloid. 2005 Mar;12(1):33-40.

8） 注射用シクロホスファミド水和物 注射用エンドキサン®100 mg/注射用エンドキサン®500mg インタビューフォーム 2013 年 4 月改訂 第 8 版

9） シクロホスファミド錠 エンドキサン®錠 50 mg/シクロホスファミド水和物散 経口用エンドキサン®原末 100 mg インタビューフォーム 2015 年 12 月改訂 第 16 版

10） Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. Cancer Res. 2001 Apr 1;61(7):3071-6.

11） Koepp DM, Harper JW, Elledge SJ. How the cyclin became a cyclin: regulated proteolysis in the cell cycle. Cell.1999 May 14;97(4):431-4.

12） Sherr CJ. Cancer cell cycles. Science. 1996 Dec 6;274 (5293):1672-7.

13） ベルケイド®注射用 3 mg インタビューフォーム 2019 年 8 月 第 12 版

14） 副腎皮質ホルモン製剤 デカドロン®錠 0.5 mg/デカドロン®錠 4 mg/デカドロン®エリキシル 0.01%インタビューフォーム 2020 年 8 月改訂 第 13 版

15） 副腎皮質ホルモン製剤 デカドロン®注射液 1.65 mg/デカドロン®注射液 3.3 mg/デカドロン®注射液 6.6 mg インタビューフォーム 2020 年 8 月改訂 第 14 版