2.2. 緒言

多発性骨髄腫（MM）は、B 細胞の最終分化段階である形質細胞が腫瘍化した造血器腫瘍の一種で、形質細胞の単クローン性増殖と、その産物である単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）により特徴付けられる。M 蛋白の増加及び骨髄腫細胞と骨髄間質細胞から産生される種々のサイトカイン及びケモカインにより多彩な臓器障害及び臨床症状を呈する疾患で、高カルシウム血症、腎不全、貧血、及び骨病変（CRAB）が特徴的な臓器障害としてみられる[日本血液学会, 2023]。MM は、全世界の造血器腫瘍の 10%を占める。国内では、厚生労働省による令和 2 年患者調査によると、MM の総患者数は 29,000 人と推計されている[厚生労働省, 2020]。

ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）（以下、ベランタマブ　マホドチン）は、B 細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する低フコース化ヒト化 IgG1 抗体に微小管阻害剤であるモノメチルアウリスタチン F（MMAF）をプロテアーゼ耐性マレイミドカプロイル（mc）リンカーによって結合させた抗体薬物複合体（ADC）である[Tai, 2014]。MM 治療においては、初めての ADC となり、新たなモダリティの薬剤である。

ベランタマブ　マホドチンは、細胞表面の BCMA に結合すると速やかに細胞内に取り込まれ、細胞障害性薬物 MMAF を放出して微小管ネットワークを阻害し、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導する。また、抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）の機序も介して抗腫瘍効果を発揮する。これまでに日本で承認された ADC と比べ、唯一低フコース化した抗体であるため、これにより Fcγ RIIIa への結合が増強され、免疫エフェクター細胞の動員と活性化が促進し、ADCC 及び ADCP による腫瘍細胞を死滅させる効果が増強されている。ベランタマブ　マホドチンにより誘導されたアポトーシスは、免疫原性細胞死マーカーの放出を伴い、腫瘍細胞に対する適応免疫応答に関与する可能性がある。このように、ベランタマブ　マホドチンは複数の作用機序を有しているため、ベランタマブ　マホドチンと他の治療法との併用は、多様な作用機序を有する治療法となり、併用薬との相加的又は潜在的な相乗効果により、薬剤耐性の獲得を阻止し、深く持続的な奏効が得られる可能性のある有望な選択肢となる。

グラクソ・スミスクライン株式会社（GSK）は、ベランタマブ　マホドチンとボルテゾミブ及びデキサメタゾン（BVd）療法及びベランタマブ　マホドチンとポマリドミド及びデキサメタゾン（BPd）療法の開発を進め、今般、2 次治療以降の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験である 207503 試験（DREAMM-7）（BVd 療法の有効性及び安全性をダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法と比較検討する）及び 207499 試験（DREAMM-8）（BPd 療法の有効性及び安全性をポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法と比較検討する）において、良好な結果が得られたことから、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定する効能・効果とし、BVd 療法及び BPd 療法の製造販売承認申請を行うこととした。