

ニュース及びメモ

## 骨髄腫研究パイプラインに登場した新しい薬

CEP-18770（ボロン酸系の化合物）は、多発性骨髄腫に対して、可能性のある治療法のひとつとしてセファロン社によって開発されつつある新しい研究薬剤です。この系統の薬剤としては、骨髄腫に対して既に使用承認された化合物のひとつ、ボルテゾミブ（ベルケイド®）があります。前臨床（動物）研究に於いて、CEP-18770は骨髄腫モデルでベルケイドに較べて優れた働きを示しました。最も重要なことには、この薬剤がベルケイド耐性を克服したということでした。さらに、CEP-18770はベルケイドと比べて、神経系統に対する毒性がかなり少ないという安全性も示しました。

CEP-18770のヒト臨床試験（第I相）の第1段階がイタリアとスイスで行われています。調査研究では複数のタイプの癌の患者さんを登録しています。臨床試験の目標は、以下の通りです。即ち、

- 薬剤の安全性（副作用）の判定
- 患者さんが余り多くの副作用なしに薬剤を服用する事ができるかどうか確認（薬剤の許容性）
- 患者さんの血液中の薬剤量の測定 [薬物動力学（PK）と薬力学(PD)]

第I相研究のデータでは、投与可能な治験薬の最大量（最大許容量）が決定されました。また、PK、PD、および安全性も調べられました。さらにこの研究では、CEP-18770が多発性骨髄腫の患者さん達にとって、有効で、かつ安全であるかどうかも試験する予定になっています。

セファロン社は、再発性及び治療抵抗性多発性骨髄腫の患者さん達に対して、CEP-18770の第I相／第II相調査研究を非盲検で行うことを計画しています。臨床試験の第I相ではこの患者集団に必要な投与量（最大許容量）に決定する予定です。臨床試験の第I相がいったん完了すると、第II相が始まる予定です。第II相では、再発性及び治療抵抗性多発性骨髄腫の患者さん達に対して、CEP-18770が有効であって、安全であるかどうか調べる予定です。

この臨床試験の第II相では、2つの段階が予定されています。第1段階では23人の患者さんが登録され、多くの患者さん達にCEP-18770が奏効すれば、第2段階の試験を開始します。第2段階では32人の患者さんが登録される予定です。すべての患者さんは、1サイクル21日、最高8サイクル（24週間）で静脈注射によるCEP-18770の投与を受けます。試験のこの第2段階の間で、CEP-18770の奏効しなかった患者さんには、

低用量デキサメタゾン（合成副腎皮質ステロイド）を投薬計画に加える予定になっています。

最初の 8 サイクルの治療後、奏効したか、あるいは症状が安定した患者さんには、更に 8 サイクル×21 日の CEP-18770 による維持療法を続ける事が可能です。合計 70~90 人の患者さんが、この第 I 相／第 II 相試験において、登録される予定です。これには米国、カナダとヨーロッパの 30 の臨床センターの参加が、予定されています。スペイン、ベルギーとフランスも、臨床試験に参加する可能性があります。この研究は、たぶん 2009 年 12 月までには始まる予定です。

### PET スキャンを保険担保するメディケア（訳者注：高齢者医療保険制度）

メディケアとメディケイド（訳者注：低所得者医療扶助制度）サービス（CMS）センターが多発性骨髄腫の患者さんを対象に陽電子放射断層撮影（PET スキャン）を保険適応にするという決定をしましたが、このことは多くの患者さんの治療過程をかなり変革する可能性があります。骨髄腫に PET スキャンを使用する事については、核医学ジャーナルにその成果が発表されて、IMF（訳者注：国際骨髄腫財団）議長兼医学部長のブライアン G.M. デューリー博士により CMS に提案されたことによるものです。これにはがんの PET スキャンに関する総合的な全国調査研究を行っている、全国 PET 腫瘍登録の共同議長である、バリー・シーゲル博士の支持がありました。

「PET スキャンで、医者は最初の診断時に、病気の全身への広がり具合を可視化することが出来、かつより正確に治療に対する奏効程度を追跡出来るし、又いつ追加の処置が必要なのか、あるいは追加処置は必要ないのか、を判断する事が出来ます。」と、デューリー博士が言いました。「国家実証プロジェクトでは、骨髄腫の治療過程は、PET スキャンを使うことでほとんど半分の時間に変まりました。それは、プロジェクト中のどんながんに対しても最も大きな影響を与えるものでした。」

シーゲル博士はこう付け加えました。即ち、「標準的なテストでは患者さんは完全寛解に達していることを示しているが、PET スキャンでは、病変（がんの領域）がまだ存在していることを見つけることが出来、そして、それは更なる治療、もしくはより強力な積極的な治療が必要なことを示している場合があるのです。同様に、PET スキャンによって発見し得る程のがんもないことを確信出来れば、我々は患者さんが不必要で高価な処置を受けずに済む様にする事ができます。我々は、メディケアの保険適応範囲に PET スキャンを認めることに貢献出来たことを大変うれしく思っています。」

PET スキャンは、糖質類似物質を利用しますが、それはがん細胞に集まり、放射性トレ

ーサーを出します。そしてそれがスキャンで検出され、その場所を突き止める事が出来るというわけです。全身の PET スキャンは、初期の診断を手助けし、現行の治療を評価するので気付かれていない多発性骨髄腫病変の発現や、または多発性骨髄腫の新規の発生を見つけるのに用いることが出来ます。PET スキャンは、乳がん、大腸癌とリンパ腫を含むいくつかの癌に対してこれまで保険の適応が承認されていました。今回の新しい決定は、骨髄腫と卵巣がんを保険適応の項目一覧表に加えるものになります。

「これは患者さん達のために素晴らしいニュースであるばかりでなく、費用効果の高いことです」と、マイケル・カーツ（IMF の役員）が言いました。「PET スキャンは全身を診ることが出来ます。そして、骨髄腫の患者さんについての我々の経験では、皆さんのかけている保険の適応範囲にも依りますが、全身のスキャンとして使う時には、PET スキャンは CT スキャン（訳者注：コンピューター断層撮影法）や MRI（訳者注：核磁気共鳴断層撮影法）のような他の映像化手段よりも非常に安価で、しかもより良い情報を示すことが出来ます。我々は多くの民間の保険会社が直ちにこの先例に倣うものと確信しています。そして、より広範囲に PET スキャンが利用される様になるとともに、この重要な医療技術の優れた可能性が理解されるようになることを信じています。IMF は CMS がこの決断をすることに指導的な役割を果たす事が出来た事をうれしく思っています。」

### 農薬（殺虫剤等）暴露と MGUS の関係

Blood 誌（2009 年 6 月 18 日発行、第 113 巻、第 25 号、6386 頁～6391 頁）に報告されている様に、確定的ではないが、農薬（殺虫剤等）は多発性骨髄腫の過剰リスクと関連があるということです。この研究は、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）の危険性を評価する為に、678 人の男性（年齢 30 才～94 才）を調べたものです。MGUS の、年齢調整後の有病率推計がミネソタ出身の 9,469 人の男性の MGUS 有病率と比較され、そして、農薬（殺虫剤等）暴露と MGUS 有病率との関係が、年齢と教育水準調節後の論理学的回帰モデルを利用して評価されました。50 才以上の試験参加者 555 人の内で、38 人が MGUS に罹っていることがわかり、有病率 6.8%という結果となりました。ミネソタ出身の男性と比較して、MGUS の年齢調整後の有病率は、男性の農薬（殺虫剤等）散布者の間でより高い結果でした。塩素系殺虫剤ジェルドリン、燻蒸剤混合物の四塩化炭素／二硫化炭素、そして殺菌剤クロタロニルの使用者達の間には MGUS 有病率の危険度の増加が見られました。農薬（殺虫剤等）散布者の間の MGUS 有病率は、ミネソタ出身男性の人口ベース標本の有病率の 2 倍であり、ある特定の農薬（殺虫剤等）が骨髄腫の発生と直接原因として関連があるという仮説を裏付けるものになっています。

出典：「Myeloma Today」 2009 年 Summer Volume 7, Number 10

[http://myeloma.org/pdfs/mt710\\_c1web.pdf](http://myeloma.org/pdfs/mt710_c1web.pdf)

【日本の顧問医師のコメント】

新しいプロテアゾーム抑制薬が開発され、ベルケイドよりも効果があり、神経毒性が少ないことは期待できると思います。ただ臨床試験の結果が出るまでは動物研究の成果のみでは結論的なことはわからないということです。動物研究で有望であった新規薬剤も臨床研究で奏効しなかったり、思わぬ副作用が発現することがあるからです。

骨髄腫の病変の推移を PET、もしくは PET-CT で評価することは我が国でも始まっているが、保険診療を基盤とする我が国では PET は高額で保険適応されていないことが障害でひろく臨床に利用できないでいることが問題で、我が国でも保険適応されるようになってもらいたいものです。

従来から農業に従事するひとたちに骨髄腫の発生が優位に高いことは疫学的な調査で示されてきたが、その原因として殺虫剤の役割を示唆するもので興味深いと思います。これらの殺虫剤が遺伝子変化を引き起こして腫瘍化の引き金を引いているか、今後実証する必要があるでしょう。かつて環境汚染を引き起こしたダイオキシンも骨髄腫の発生頻度を高めることが議論されてきたが、まだその実証はない。

翻訳者： 村上さん

医師による監修済