

リンパ腫・骨髄腫

佐伯恭昌, 前田嘉信*, 谷本光音

岡山大学病院 血液・腫瘍内科

キーワード: 骨髄腫, リンパ腫, 分子標的治療薬

Molecular targeted therapy in myeloma and lymphoma

Kyosuke Saeki, Yoshinobu Maeda*, Mitsune Tanimoto

Department of Hematology and Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

緒言

CD20に対する抗体であるリツキシマブの開発・導入は、B細胞リンパ腫に対して画期的な治療進歩をもたらした。初発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) および初発進行期濾胞性リンパ腫 (FL) に対して、リツキシマブ併用 CHOP (R-CHOP) 療法は、従来の CHOP 療法と比較して明らかな生存率の改善をもたらし、DLBCL や FL の新たな標準的治療法として確立した。一方でリツキシマブの治療限界も次第に明らかとなり、リツキシマブ時代における難治性B細胞リンパ腫に対して、新規の抗体療法や分子標的薬を中心とした小分子阻害薬の開発が進んでいる。

本稿では、骨髄腫・リンパ腫における分子標的薬の現状と今後の臨床応用が近いと考えられる薬剤を中心に概説する。

高分子抗体薬剤

1. リツキシマブ (rituximab)

B細胞性リンパ腫、とりわけDLBCLにおいて標準的治療法とされてきたCHOP療法に代わる新たな標準的治療の確立に貢献したのが、マウスヒトキメラ抗CD20モノクローナル抗体のリツキシマブである。リツキシマブはB細胞表面のCD20抗原に結合し、補体依存性細胞傷害作用 (CDC) に加え抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC) を有しB細胞をアポトーシスへと導く¹⁾。2001年から本邦でも日常臨床で使用されている。60歳以上の高齢者初発DLBCL患者におい

て、R-CHOP療法はCHOP療法にくらべ、高い奏効率 (76% vs 63%, $P < 0.005$) を認め、無病生存率、全生存率も有意に改善した²⁾。その後、若年者においても有意に全生存率を改善することが明らかにされ、現在ではリツキシマブを併用したR-CHOP療法がDLBCLの標準的治療法となっている。またFLにおいては、初発時に単剤もしくは他の化学療法と組み合わせられて用いられる他、再発・難治症例に維持療法として用いることで生存期間が延長する³⁾。この他、リツキシマブは他のCD20陽性B細胞リンパ腫治療においても化学療法との併用による有効性が多数、報告されている。慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (CLL/SLL) 患者においてリツキシマブと fludarabine, cyclophosphamide による併用化学療法 (FCR療法) は、完全寛解率70%と優れた治療成績を認めた⁴⁾。マントル細胞リンパ腫 (MCL) 患者に対してリツキシマブと強化化学療法であるHyperCVAD/MA交代療法は3年無増悪生存率65%、3年全生存率82%と優れた成績が報告されている⁵⁾。一方、高齢のMCL患者に対するR-CHOP療法とCHOP療法の比較では、奏効率は有意にR-CHOP療法が良好であったが、生存率には寄与しなかったとする報告もある⁶⁾。Burkittリンパ腫においては、リツキシマブとHyperCVAD/MA交代療法により、3年無病生存率88%と非常に良好な成績が報告されている⁷⁾。副作用としては特に初回投与時のinfusion reactionや感染症、特にリツキシマブ併用化学療法時のHBV再活性化やニューモシスチス肺炎、まれではあるが進行性多巣性白質脳症 (PML) を認める事がある。リツキシマブに始まるB細胞のCD20を標的としたモノクローナル抗体には、最近、オフアツムマブ (ofatumumab), オクレリズマブ (ocrelizumab), ヴェルツズマブ (veltuzumab), など多くのものが開

平成26年5月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7227 FAX: 086-232-8226

E-mail: yosmaeda@md.okayama-u.ac.jp

発されている。さらに CD19 を標的としたブリナツモマブ (blinatumomab) も開発されており、これらは B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) の治療として期待される。

2. オファツムマブ (ofatumumab)

オファツムマブは完全ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体である。オファツムマブはリツキシマブとは異なる CD20 の細胞外小ループ及び大ループに特異的に結合し、リツキシマブより強力な CDC 活性及び ADCC 活性を発揮すると考えられている⁸⁾ (図 1)。米国、欧州で承認された後 2013 年に本邦でも、まず再発・難治 CD20 陽性慢性リンパ性白血病 (CLL) に対して承認された。再発 FL 患者 40 例に投与された臨床第 I / II 相試験の結果では全体の約半数に奏効が得られ、リツキシマブ治療歴のある 14 例中 9 例に、またリツキシマブ抵抗性の 4 例中 3 例に奏効した⁹⁾。フルダラビンおよびアレムツズマブの両薬剤に抵抗性 (FA-ref) もしくはフルダラビン抵抗性かつ bulky 病変を持つ (BF-ref) 再発・難治 CLL に対しては大規模な臨床第 II 相試験が実施されている。138 例 (FA-ref 59 例, BF-ref 79 例) に投与され奏効率は FA-ref 症例で 58%, BF-ref 症例で 47% であった。無病生存期間中央値はそれぞれ 5.7 ヶ月, 5.9 ヶ月であり全生存期間中央値は 13.7 ヶ月, 15.4 ヶ月であった¹⁰⁾。副作用はリツキシマブと同様であるが、特に infusion reaction は約 50% と高率に認められるため臨床使用上注意すべきである。リツキシマブ、オファツムマブ以外にも ocrelizumab, veltuzumab などの第 2 世代抗 CD20 抗体なども開発されており、それぞれ臨床第 I / II 相試験が行われている。

3. ブレンツキシマブ・ベドチン (brentuximab vedotin)

ブレンツキシマブ・ベドチンは Hodgkin リンパ腫、未分化大細胞性リンパ腫 (ALCL) に発現する CD30 に対する抗体に微小管障害薬である MMAE (monomethyl auristatin E) を結合させた抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate) である。米国 FDA では 2011 年に承認され本邦でも 2014 年 1 月販売承認された。臨床第 II 相試験では自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (auto-SCT) 後に再発した難治 Hodgkin リンパ腫患者 102 例に投与され全奏効率 75%, 完全寛解率 34% と非常に良好であり、観察期間 1.5 年と短いながらも 31 例が無病生存しているという結果であった¹¹⁾。また再発難治 ALCL 患者 58 例に投与された臨床第 II 相試験では完

全奏効率 57% と非常に良好な結果であった¹²⁾。副作用としては grade 3-4 の好中球減少を 21% に、血小板減少を 14% に、末梢神経障害を 12% に認めた。今後本邦での使用が期待される薬剤である。

4. 抗体薬物複合体 (inotuzumab ozogamicin ; CMC-544)

B 細胞性リンパ球の分化抗原の 1 つである CD22 抗原はリツキシマブが標的とする CD20 と異なり、B-cell lymphoma の約 60% に発現しており、抗体との結合により細胞内へ internalization が生じる。また、CD22 抗原は細胞外への shedding がないことも知られており CD22 抗原は治療標的として適した抗原であると言える。Inotuzumab ozogamicin (CMC-544) はヒト化 IgG4 抗 CD22 モノクローナル抗体 (G544) に calicheamicin が抱合されている。Calicheamicin は、CMC-544 が CD22 と結合した後細胞内に取り込まれ lysosome 内の酸性環境により linker より解離して細胞核内 DNA と結合し G 2 / M 期での細胞回転停止を来しアポトーシスを生じさせる。臨床第 I 相試験の結果ではあるが、79 例の再発難治 B 細胞リンパ腫患者に投与され、そのうち最大耐容量を投与された FL 患者の 68%, DLBCL 患者の 38% に腫瘍縮小効果を認めた¹³⁾。この他、現在、欧米では B 細胞性リンパ腫に対して他の化学療法や、リツキシマブとの併用療法について臨床試験が行われており注目されている。また欧米では B-ALL 治療においても寛解導入や再発時に治療に組み込むなど、近年注目されている。他の抗体薬物複合体として CD25 抗体にジフテリア毒素を結合させた denileukin diftitox は PTCL に対する有効性が報告されている。

5. モガムリズマブ (mogamulizumab)

CC ケモカインレセプター 4 (CCR4) は、正常組織において CD 4 陽性の Th2 リンパ球および制御性 T 細胞 (Treg) に選択的に発現することが知られている。喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の標的分子として注目されている一方で、一部の T 細胞腫瘍において発現している事が分かっている。成人 T 細胞白血病 / リンパ腫 (ATLL) の約 90%, PTCL-NOS の約 30% でその発現が報告されており CCR 4 陽性の ATL, PTCL は陰性例と比べて皮膚などへの臓器浸潤が強く予後不良とされる。モガムリズマブは CCR4 を標的とした ADCC 活性により抗腫瘍効果を示すヒト化モノクローナル抗体であり日本国内で開発された。国内第 II 相臨床試験では、再発難治 CCR 4 陽性の

ATLL 患者27名に対し，モガムリズマブ1.0mg/kgを週1回，計8回の投与で有効性評価対象の26名における総合最良効果はCR 8名，PR 5名，SD 2名，PD11名で，全奏効率は50%（13/26名と本剤の有効性が確認された）であった．無病生存期間，全生存期間の中央値はそれぞれ5.2ヵ月，13.7ヵ月であった¹⁴．末梢血病変を有する患者では奏効率は100%であったのに対し，末梢血以外の病変を有する症例では奏効率は38.1%と腫瘍形成する ATLL では奏効率が低下するという特徴を認めた．この結果を受けて2012年3月に再発難治性の ATLL に対して適応承認されている．また CCR 4 陽性再発・再燃 PTCL 及び CTCL を対象とした臨床第 II 相試験では日本人 PTCL 患者29例及び日本人 CTCL 患者 8 例（合計37例）に投与され奏効率は35.1%（95%信頼区間20.2～52.5%），PTCL29例中4例が完全寛解を達成した¹⁵．この結果から CCR 4 陽性の PTCL，CTCL に対する有効性も認められ2014年3月再発または難治性の CCR 4 陽性 PTCL，CTCL に対しても効能追加となった．

6. アレムツズマブ (alemtuzumab ; Campath-1H)

CD52は正常細胞ではB細胞やT細胞，単球由来樹状細胞，腫瘍ではほとんどのB細胞リンパ腫とT細胞リンパ腫の一部に発現しているが，アレムツズマブは抗CD52抗体（Campath-1H）であり，欧米においては以前より CLL/SLL，ヘアリーセル白血病，T-PLL（T細胞性前リンパ球性白血病 T-prolymphocytic leukemia）においてその有効性が数多く報告されている．悪性リンパ腫に対しての使用は報告数としては比較的少ないが，CTCL においては単剤で，また PTCL に対して CHOP 療法と組み合わせるなどの報告が散見される．副作用は点滴静注時の発熱，発赤，嘔気，などのほか，HSV，CMV 感染やB型肝炎の再活性化を呈する可能性など，著明な免疫抑制がある．このB細胞やT細胞が著減する効果を狙って，免疫抑制剤としても使用されており欧米では造血細胞移植前の前処置に組み込まれることもしばしばある．

7. ブリナツモマブ (blinatumomab)

ブリナツモマブは CD19 抗体（B細胞性 NHL の多くに発現）に CD 3 抗体（T細胞に発現）を結合させた bispecific antibody である．ブリナツモマブは CD19 陽性 B細胞性腫瘍に結合すると T細胞を近接化させることで ADCC 活性を誘導し，T細胞による腫瘍融解をより効率よくさせることで抗腫瘍効果を発揮する（図

2）．B-ALL や B細胞性 NHL に対して効果が認められており今後期待される抗体治療薬である．臨床第 I 相試験では CD19 陽性 NHL62例に対し推奨容量が投与され，全奏効割合（ORR）82%と有効性が示された¹⁶．重大な合併症として中枢神経症状（脳炎，振戦，失語症など）があり，20%が治療中断を余儀なくされたと報告されている．

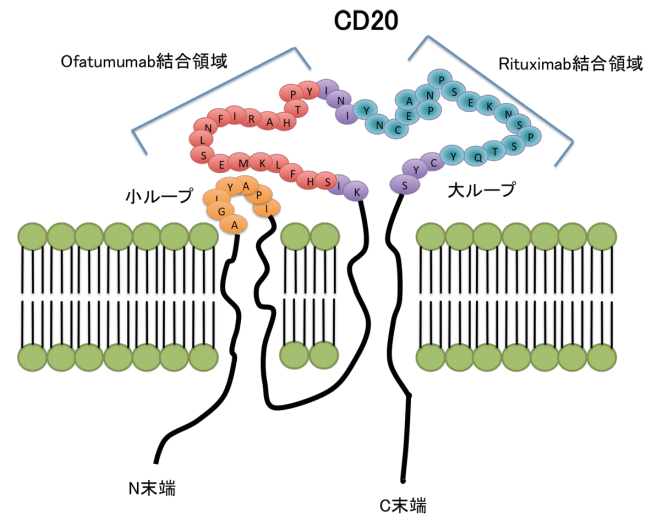


図1 CD20に対する rituximab と ofatumumab の結合部位の違い
Ofatumumab はCD20の小ループ領域にも結合する．

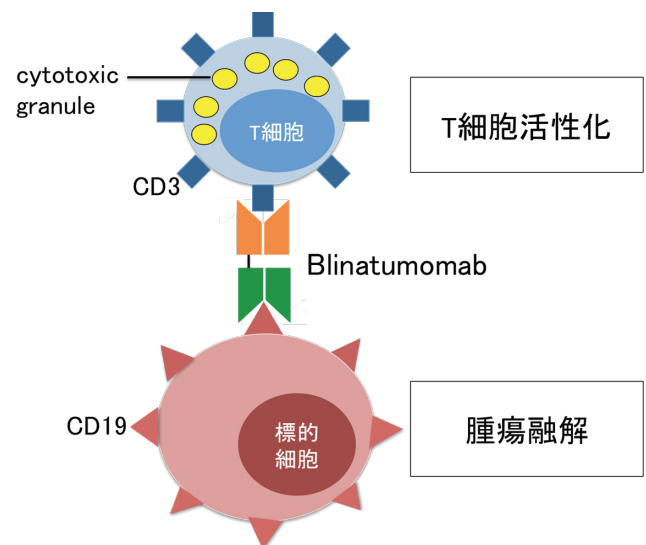


図2 Blinatumomab の抗腫瘍作用
CD19陽性腫瘍細胞と結合するとともに CD3と結合しT細胞を近接化，活性化し抗腫瘍作用を発揮する．

8. 放射免疫療法

放射免疫療法とはモノクローナル抗体に放射性同位元素を結合させた抗体薬剤を使用することで、より抗腫瘍効果を高めた治療方法である。本邦では抗CD20抗体である ibritumomab tiutexan にイットリウム90を結合させた⁹⁰Y-ibritumomab tiutexan (ゼヴァリン)がCD20陽性の再発低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、又は難治性低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、再発マンツル細胞リンパ腫又は難治性マンツル細胞リンパ腫に使用可能である。欧米では¹³¹I-tositumomab (Bexxar)も使用可能である。ゼヴァリンは治療歴の長い再発難治B細胞リンパ腫 (FL33例, DLBCL12例, その他6例) に対して単剤で、全奏効割合73%, そのうちCR/CRu 割合51%と有効性が示されている。無増悪期間中央値、治療効果継続期間中央値はそれぞれ12.6ヵ月、11.7ヵ月であったが約24%の患者は3年以上寛解を維持することができ long term responder の存在も示唆された¹⁷⁾。他の化学療法の維持療法としての使用や、造血細胞移植前処置に組み込む臨床試験なども行われており、今後も注目される薬剤である。

9. その他の抗体薬剤

抗CD22抗体 (エプラツズマブ epratuzumab) は、CD22抗原に結合すると細胞内部に取り込まれ抗腫瘍効果を発揮する。リツキシマブとの併用療法はDLBCL患者で奏効率67%との報告がある¹⁸⁾。ガリキシマブ (galiximab) はB7リガンドファミリーであるCD80に対する抗体であり、CD28とCD80との共刺激を阻害し抗腫瘍効果を発揮するとされる。マパツムマブ (mapatumumab) は tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor-1 (TRAIL-R1) の agonist として作用する完全ヒトモノクローナル抗体であり化学療法との併用で有効性が報告されている。

低分子化合物

1. BTK 阻害薬

ブルトン型チロシンキナーゼ (Bruton tyrosine kinase ; BTK) は、抗原刺激を受けたB細胞抗原受容体 (BCR) からの情報伝達で重要な役割を果たしている (図3)。BTK 阻害薬としてイブルチニブ (ibrutinib) が開発され、慢性リンパ性白血病 (CLL/SLL) やB細胞性低悪性度リンパ腫 (indolent NHL) に対する効果が期待されている。CLL/SLL や MCL, FL など様々なB細胞性 NHL に対して使用された臨床第 I / II 相試験の

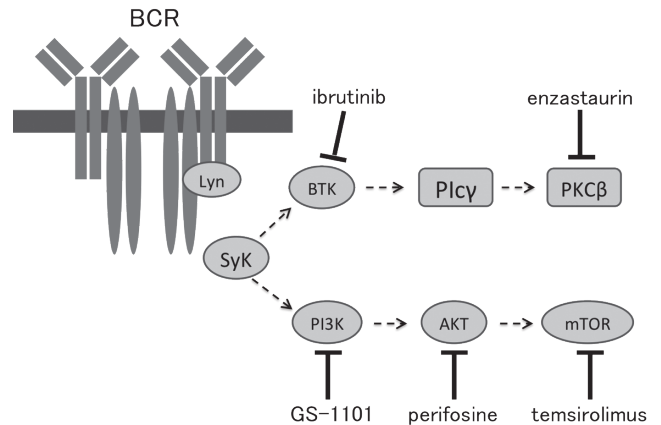


図3 抗原刺激を受けたB細胞抗原受容体 (BCR) からの情報伝達においてBTK, PI3K および下流のAKT, mTOR, PKC β は重要な役割を果たしている。それぞれに対する阻害剤はB細胞性悪性腫瘍に対し高い有効性を示す。

結果では、PR以上の症例がCLL/SLL16例中11例 (CR2例), MCL9例中7例 (CR3例), FL16例中6例 (CR3例), DLBCL7例中2例と良好な抗腫瘍効果を呈した¹⁹⁾。副作用は骨髄抑制などの血液毒性に加えて下痢、咳嗽、倦怠感、嘔気、斑状出血などが主であった。

2. PI3K 阻害薬

ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K) はイノシトールリン脂質をリン酸化する酵素である。PI3Kの下流には様々な脂質キナーゼが存在し細胞の生存、分化増殖、代謝、血管増生に関与する。PI3K経路は悪性リンパ腫を含む種々の悪性腫瘍で不適切に亢進しており、腫瘍細胞の増殖、生存に関与していると考えられている。特にDLBCL, MCLではPI3K経路およびその下流のAKT, mTOR, BTKの活性化が腫瘍増加、生存に関連することが注目されており、治療標的として近年研究が盛んである。PI3K- δ アイソフォームは特に血液腫瘍で発現していることが知られており、GS-1101はPI3K- δ アイソフォーム特異的阻害薬である (図3)。GS-1101の臨床第 I 相試験では低悪性度リンパ腫に対して奏効率62%, MCLに対しても奏効率62%という良好な結果であった。この結果を受けて、最近では他剤との併用療法も検討されておりCLL/SLLに対して rituximab や bendamustine, ofatumumab との併用療法が臨床試験として行われ良好な成績が報告されている^{20,21)}。

3. AKT 阻害薬

AKT はセリン／スレオニン・キナーゼであり PI3K と直接反応し PI3K のエフェクターとして種々の悪性腫瘍でその機能亢進が報告されている。ペリフォシン (perifosine) は AKT 特異的阻害薬として最も研究されており，種々の固形癌や多発性骨髄腫でその有効性が期待されている (図3)。再発難治 DLBCL, FL, CLL/SLL, ホジキンリンパ腫 (HL), 原発性マクログロブリン血症に対してマルチキナーゼ阻害薬である sorafenib と併用使用された臨床第 I / II 相試験では PR22%, SD42%, PD36% という結果であった²²⁾。現在は臨床第 III 相試験が行われている。

4. mTOR 阻害薬

Mammalian target of rapamycin (mTOR) は AKT の下流に位置し，特に mTOR, raptor, mLST8 (GβL) からなる mTORC1 は AKT のエフェクターとして作用し成長因子シグナル伝達や細胞の生存，代謝，アポトーシスの抑制などに重要であるとされる。抗生物質であるラパマイシンの標的として当初発見され，免疫抑制剤として研究されるとともに，現在ではその抗腫瘍効果に注目が集まっている。Temsirolimus はラパマイシンの水溶性プロドラッグであり bioavailability に優れ，NHL に対してその臨床研究が盛んな薬剤の一つである (図3)。MCL は t (11; 14) により cyclin D 1 が過剰発現しており，temsirolimus の標的分子となりうる。再発難治 MCL に対して投与された臨床第 III 相試験では奏効率22%，無増悪生存期間中央値 (PFS) 4.8ヵ月という結果であった²³⁾。MCL 以外の NHL に対しても検討されており，臨床 II 相試験では奏効率，無増悪生存期間中央値は DLBCL で 28.1% (CR12.5%)，2.6ヵ月，FL で 53.8% (CR25.6%)，12.7ヵ月と効果が期待できたのに対し CLL/SLL や他の低悪性度 NHL では奏効率11%と不良であった²⁴⁾。

5. Protein kinase 阻害薬

Protein kinase C beta (PKCβ) は B 細胞のシグナル伝達および生存に重要であり，MCL や DLBCL などの B 細胞リンパ腫においてその過剰発現が報告されている。経口 PKCβ 阻害薬であるエンザスタウリン (enzastaurin) は PKCβ/PI3K/AKT 経路を阻害することでアポトーシスの抑制，増殖抑制，血管新生阻害などの抗腫瘍効果を発揮する (図3)。DLBCL および MCL に対して臨床第 I / II 相試験が行われており非常に良好な成績が報告されている^{25,26)}。

6. プロテアソーム阻害薬

プロテアソームは細胞内蛋白分解に関連し，細胞のアポトーシスに大きな影響をもたらす。プロテアソームで分解される蛋白質には細胞周期を制御する p21 や p27, アポトーシス誘導因子である p53, BID, BAX の他 NF-κB のインヒビターである IκB などがある。プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブは細胞周期の停止，増殖抑制，アポトーシス誘導などにより抗腫瘍効果を発揮する。また骨髄腫細胞とストロマ細胞の接着阻害およびサイトカインの分泌抑制など骨髄微小環境に作用する事により間接的にも抗腫瘍効果を発揮する。多発性骨髄腫に対するボルテゾミブの国際第 III 相試験の結果では奏効率67%に加え CR が11%，near CR22%と非常に良好な成績が報告されている²⁷⁾。新規のプロテアソーム阻害薬として2012年 FDA で認可されているカルフィルゾミブはボルテゾミブよりも高い特異性でβ5に結合しその機能を非可逆的に阻害する経口剤である。266例の濃厚な治療歴を有する多発性骨髄腫患者に投与された臨床第 II 相試験では奏効率 23.7%，無増悪生存期間中央値3.7ヵ月，全生存期間中央値15.6ヵ月と良好な結果であった²⁸⁾。12.4%が神経障害を呈したが耐用性の高い薬剤である。

7. 免疫調節薬 (immunomodulatory drugs : IMiDs)

IMiDs は多発性骨髄腫治療においてその治療効果の高さから注目されている。移植適応ではない骨髄腫の初回標準治療は，30年来の MP 療法から，MP 療法と新規薬剤との併用療法または RD 療法 (レナリドミドとデキサメサゾン併用) に変化した。また，その薬理学的機序から，近年では悪性リンパ腫に対する治療効果にも注目が集まっている薬剤である。IMiDs の薬理作用は多岐にわたるが，CD 4 陽性/CD 8 陽性 T 細胞共刺激，Th1 サイトカイン産生，制御性 T 細胞抑制，NK 細胞活性化，血管新生抑制作用，接着分子抑制作用などが注目されている。レナリドマイド，ボマリドマイド (本邦未発売) といった新規 IMiDs は，いわゆる第 1 世代の IMiDs であるサリドマイドに比べ細胞免疫作用が数十倍～数百倍と高められており毒性も軽度である。悪性リンパ腫に対する IMiDs の使用は本邦実臨床では適応が認められていないが，海外を中心に本邦でも臨床試験が積極的に行われている。高悪性度 NHL49例 (DLBCL26例，MCL15例，FL grade 3 5例含む) に対し単剤で投与された臨床第 II 相試験では奏効率35% (CR12%含む)，効果持続期間6.7ヵ月，無増

悪生存期間中央値4ヵ月との結果であった²⁹⁾。またMCLに対するリツキシマブとレナリドミドの併用療法では奏効率57%、CR36%と非常に良好な成績が報告されている³⁰⁾。日本ではATLとPTCLに対する第I相試験が実施され、引き続いての第II相試験が計画されている。

8. ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬

ヒストンの脱アセチル化は、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) により制御されており、遺伝子転写はアセチル化により活性化され、脱アセチル化により抑制される。HDACの過剰発現は種々の悪性腫瘍で認められており、その発現量が増加するほど増殖能が高く予後不良とされている。HDAC阻害薬 (HDACis) は前臨床段階でアセチル化・脱アセチル化が制御され、細胞周期の停止、アポトーシス誘導により抗腫瘍効果が確認されており注目される薬剤である。HDACはclass I~IVの4つのグループに分類されており、その中でもclass Iとclass IIに対する阻害薬であるボリノスタット (vorinostat) とromidepsinの臨床使用が始まっている。本邦ではボリノスタットが再発難治CTCLに対して使用可能である。CTCL74例が登録された臨床第II相試験では全奏効率は29.7%、奏効までの期間の中央値は56日、32%の患者で皮膚掻痒感の軽減を認めた³¹⁾。Romidepsinは、米国FDAではCTCLに加えPTCLでも使用可能な薬剤である。再発難治PTCLに対する臨床第II相試験では奏効率38% (CR率17%)、奏効持続期間8.9ヵ月と良好な成績が報告されている³²⁾。

9. PNP 阻害薬

Purine nucleoside phosphorylase (PNP) はプリン代謝経路の重要な酵素であり、forodesineはPNP阻害薬である。PNP阻害により血漿やT細胞中の2'-deoxyguanosine (dGuo) 濃度が上昇、蓄積した2'-deoxynucleotideにより特にT細胞をアポトーシスに誘導する。再発難治PTCL、ALCL患者13例に対する臨床第I相試験が行われ、CR1例、PR2例という結果であった³³⁾。現在臨床第II相試験が進行中である。

10. その他

Signal transducer and activator of transcription (STAT) 阻害薬であるOPB-31121は我が国で開発された経口のSTAT3/STAT5阻害薬であり再発難治リンパ腫を含む造血器腫瘍に対して臨床第I/II相試験が実施中である。SykはB細胞、T細胞のシグナル

変換に関連するチロシンキナーゼであり経口のSyk阻害薬であるfostamatinibはDLBCL23例に投与され22%の奏効率であった³⁴⁾。

ま と め

上述のように、悪性リンパ腫および多発性骨髄腫に対する分子標的治療薬の開発はめざましく、数多くの臨床試験が行われている。分子標的治療薬の多くは単一の抗原をターゲットにするが、今後これらの分子標的治療薬同士の併用療法や、従来の化学療法を組み合わせることにより、同時に多くの経路をブロックする新たな治療戦略が確立されていくと思われる。

文 献

- 1) Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P: From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* (2004) 104, 2635-2642.
- 2) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, et al.: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* (2002) 346, 235-242.
- 3) Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Cohen A, Shpilberg O: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* (2009) 101, 248-255.
- 4) Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wierda W, et al.: Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* (2005) 23, 4079-4088.
- 5) Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, Pro B, McLaughlin P, Younes A, Samaniego F, Goy A, Sarris AH, Dang NH, et al.: High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* (2005) 23, 7013-7023.
- 6) Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, et al.: Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and

- prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* (2005) 23, 1984-1992.
- 7) Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, Giles FJ, Verstovsek S, Wierda WG, Pierce SA, Shan J, Brandt M, et al. : Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* (2006) 106, 1569-1580.
 - 8) Cheson BD : Ofatumumab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B-cell malignancies. *J Clin Oncol* (2010) 28, 3525-3530.
 - 9) Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, Link BK, Robak T, Wojtukiewicz M, Pfreundschuh M, Kneba M, Engert A, et al. : First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma : results of a phase 1/2 trial. *Blood* (2008) 111, 5486-5495.
 - 10) Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, Gupta IV, Lisby S, Osterborg A ; Hx-CD20-406 Study Investigators : Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab : results from the phase 2 international study. *Blood* (2011) 118, 5126-5129.
 - 11) Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, et al. : Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* (2012) 30, 2183-2189.
 - 12) Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, et al. : Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma : results of a phase II study. *J Clin Oncol* (2012) 30, 2190-2196.
 - 13) Advani A, Coiffier B, Czuczman MS, Dreyling M, Foran J, Gine E, Gisselbrecht C, Ketterer N, Nasta S, Rohatiner A, Schmidt-Wolf IG, Schuler M, et al. : Safety, pharmacokinetics, and preliminary clinical activity of inotuzumab ozogamicin, a novel immunoconjugate for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma : results of a phase I study. *J Clin Oncol* (2010) 28, 2085-2093.
 - 14) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, et al. : Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma : a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* (2012) 30, 837-842.
 - 15) Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, et al. : Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody, in Patients With Relapsed Peripheral T-Cell Lymphoma and Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* (2014) 32, 1157-1163.
 - 16) Viardot A, Goebeler M, Nopponey R, Krause SW, Kallert S, Ferstl B, Mackensen A, Rupertus K, Soekler M, Kanz L, Knop S, Topp MS, et al. : Blinatumomab monotherapy shows efficacy in patients with relapsed diffuse large B cell lymphoma. *ASH Annu Meet Abstr* (2011) 188, 1637.
 - 17) Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubitschek A, Darif M, Schilder RJ, Wiseman G, White CA : Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma : long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* (2004) 103, 4429-4431.
 - 18) Leonard JP, Coleman M, Ketas J, Ashe M, Fiore JM, Furman RR, Niesvizky R, Shore T, Chadburn A, Horne H, Kovacs J, Ding CL, et al. : Combination antibody therapy with epratuzumab and rituximab in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* (2005) 23, 5044-5051.
 - 19) Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, Kolibaba KS, Furman RR, Rodriguez S, Chang BY, Sukbuntherng J, Izumi R, et al. : Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* (2012) 31, 88-94.
 - 20) Coutre SE, Leonard JP, Furman RR, Barrientos JC, Sven de Vos, Flinn IW, Schreeder MT, Wagner-Johnston ND, Sharman OP, Boyd TE, Fowler NH, Holes LM, et al. : Combinations of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3 Kdelta) inhibitor GS-1101 (CAL-101) with rituximab and/or bendamustine are tolerable and highly active in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) : results from a phase I study. *ASH Ann Meet Abstr* (2012) 120, 191.
 - 21) Furman RR, Barrientos JC, Sharman JP, Sven De Vos, Leonard J, Coutre SE, Schreeder MT, Wagner-Johnston ND, Boyd TE, Fowler NH, Flinn IW, Boccia RV, et al. : A phase I/II study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3 Kdelta) inhibitor, GS-1101 (CAL-101), with ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol* (2012) 30, S6518.
 - 22) Guidetti A, Viviani S, Marchianò A, Doderò A, Farina L, Locatelli S, Russo D, Bulian P, Sorasio R, Nicola MD, Giordano L, Corradini P, et al. : Dual targeted therapy

- with the AKT inhibitor perifosine and the multikinase inhibitor sorafenib in patients with relapsed/refractory lymphomas : final results of a phase II trial. *ASH Annu Meet Abstr* (2012) 120, 3679.
- 23) Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, Laurell A, Offner F, Strahs A, Berkenblit A, Hanushevsky O, Clancy J, et al. : Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* (2009) 27, 3822-3829.
 - 24) Smith SM, van Besien K, Karrison T, Dancey J, McLaughlin P, Younes A, Smith S, Stiff P, Lester E, Modi S, Doyle LA, Vokes EE, et al. : Temsirolimus has activity in non-mantle cell non-Hodgkin's lymphoma subtypes : The University of Chicago phase II consortium. *J Clin Oncol* (2010) 28, 4740-4746.
 - 25) Robertson MJ, Kahl BS, Vose JM, de Vos S, Laughlin M, Flynn PJ, Rowland K, Cruz JC, Goldberg SL, Musib L, Darstein C, Enas N, et al. : Phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* (2007) 25, 1741-1746.
 - 26) Morschhauser F, Seymour JF, Kluin-Nelemans HC, Grigg A, Wolf M, Pfreundschuh M, Tilly H, Raemaekers J, van't Veer MB, Milpied N, Cartron G, Pezzutto A, et al. : A phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* (2008) 19, 247-253.
 - 27) Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, Lucio MN, Maiolino A, Corso A, Petrucci MT, Musto P, Komarnicki M, Stewart AK : High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma : results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol* (2009) 144, 169-175.
 - 28) Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, Trudel S, Kukreti V, Bahlis N, Alsina M, Chanan-Khan A, Buadi F, et al. : A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* (2012) 120, 2817-2825.
 - 29) Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, Lam W, McBride K, Wride K, Pietronigro D, Takeshita K, Ervin-Haynes A, et al. : Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* (2008) 26, 4952-4957.
 - 30) Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS, Samaniego F, McLaughlin P, Fanale M, Younes A, Cabanillas F, Fowler N, et al. : Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma : a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* (2012) 13,716-723.
 - 31) Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, Frankel SR, Chen C, Ricker JL, Arduino JM, Duvic M : Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* (2007) 25, 3109-3115.
 - 32) Piekarczyk RL, Frye R, Prince HM, Kirschbaum MH, Zain J, Allen SL, Jaffe ES, Ling A, Turner M, Peer CJ, Figg WD, Steinberg SM, et al. : Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* (2011) 117, 5827-5834.
 - 33) Ogura M, Tsukasaki K, Nagai H, Uchida T, Oyama T, Suzuki T, Taguchi J, Maruyama D, Hotta T, Tobinai K : Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies. *Cancer Sci* (2012) 103, 1290-1295.
 - 34) Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, Johnston PB, Vose JM, Lacasce A, Schaefer-Cuttillo J, De Vos S, Sinha R, Leonard JP, Cripe LD, Gregory SA, et al. : Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* (2010) 115, 2578-2585.