



51st American Society of Hematology (ASH) December 5-8, 2009 New Orleans, LA 米国血液学会

血栓症に対する抗凝固薬や血液系腫瘍に対する基礎研究から臨床研究まで多数の報告が行われた。新規性の高い経口第Xa因子阻害剤「リバロキサシン」の国際化フェーズⅢや慢性骨髄性白血病を対象とした「タシグナ」(ニロチニブ)と「グリベック」(イマチニブ)のピボタル比較試験がハイライトとなった。医薬品の世界市場の成長が緩化する中で大手企業もブロックバスターを狙わずアンメットメディカルニーズに対応した新薬重視へと梶を切り替えており、少数例の試験ながら、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫の有望なパイプラインに注目が集まった。

TPO受容体アゴニスト「Nplate」 ITPの小児対象試験とMDS対象試験

米University of Texas Southwestern Medical CenterのGeorge R. Buchanan医学博士らは、小児慢性突発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者を対象としたAmgen社のNplate(romiplostim)のフェーズⅠ/Ⅱ試験の結果を報告した(Abst.680)。また、米New York Presbyterian HospitalのJames B. Bussell医学博士らは、成人を対象としたオープンラベル拡張試験の5年間のフォローアップデータを報告した(Abst.681)。骨髄異形成症候群(MDS)に対する初期の臨床結果も報告された。

romiplostimはTPOと同様のメカニズム(TPO受容体アゴニスト)によって血小板生成を刺激する新規peptibodyで、ITPの治療薬として承認された最初で唯一の血小板産生剤である。成人の慢性ITP治療薬としてオーストラリア、カナダ、ヨーロッパ、ロシア、米で承認されている。

Nplateは、小児ITP、MDS、化学療法誘発性血小板減少症の治療薬としても開発され、日本では成人ITPでフェーズⅢの段階にある。

小児試験の結果により、12ヵ月～18歳未満の小児において全般的にすぐれた忍容性が見られた。プラセボと同等の有害事象の発症率が見られ、有害事象のほとんどは軽度～中程度のものであった。新規安全性問題は見られなかった(有害事象はNplate群で

18%、プラセボ群で20%)。Romiplostimは慢性の小児ITP患者の血小板減少症の治療に有効的であった。成人を対象とした拡張試験では、持続的な血小板数が見られ、最大5年間にわたり標的数の5万/M以上が維持された。全般的にすぐれた忍容性が見られ、長期間で有害事象の発症率も上昇しなかった。

仏Institut Gustave RoussyのPierre Fenaux氏らは、低リスクの成人のMDS患者を対象としたNplateのオープンラベル拡張試験の中間結果を報告した(Abst.2765)。

全般的にすぐれた忍容性が示された。61%の患者が8週間以上標的血小板数を示した。第1次エンドポイントの有害事象はほとんどの患者で軽度～中程度であった。中和抗体またはTPOも見られず、AMLへの進行も見られなかった。骨髄線維症も報告されなかった。第2次エンドポイントでは、64%の患者が1つ以上の出血性イベントを報告し、21%の患者が1つ以上の臨床的有意な出血性イベントを報告した。

米Stanford University Medical CenterのPeter L. Greenberg医学博士らは、低～中リスクのMDS患者を対象としたdecitabineとプラセボまたはNplateの併用試験を報告した(Abst.1769)。

プラセボ群で79%、Nplate群で80%が第1次エンドポイントの臨床的有意な血小板減少性イベントに達した。血小板輸血はプラセボ群で57%、Nplate群で47%であった。第2次エンドポイントのすぐれた忍容性とプラセボよりも良い反応率と出血性イベント率

も示された。

米Cancer Care Centers of South TexasのRoger M. Lyons氏は、低～中リスクのMDS患者を対象としたlenalidomideとNplateの併用試験を報告した。(Abst.1770)

すぐれた忍容性が見られ、有害事象の発症率はlenalidomideとプラセボの併用群と同等であった。血小板数はプラセボ群よりも増加し、血小板輸血はプラセボ群よりも減少した(19%対25%)。

セレクチン阻害剤「GMI-1070」 2つのP Iで血管閉塞対象P IIに移行

米GlycoMimetics社のHelen M. Thackray医学博士らは、GMI-1070のフェーズ I 試験から安全性、忍容性、薬物動態を報告した。(Abst.2765)

GMI-1070はセレクチン阻害剤で、鎌状赤血球発症、心筋梗塞、遅延型過敏症、糖尿病の微小循環系障害の動物モデルで活性が見られている。

GlycoMimetics社は糖鎖バイオテクノロジーに基づく感染症治療剤などを開発しているバイオ企業。2009年10月にベンチャー融資により3800万ドルの資金調達を行いGMI-1070のフェーズ IIを進めている。

2つの盲検化試験(単回投与と複数回投与)に健康なボランティアが合計72例組み込まれ、GMI-1070とプラセボが無作為に投与された。両試験で重篤な有害事象は確認されなかった。GMI-1070群の有害事象は全てグレード1または2であった。1例が複数回投与試験で負荷量レジメンを受けている際に搔痒性発疹を示し、3投与後に試験を中断した。有害事象の発症に治療や用量関連傾向はなかった。両試験の臨床ラボ、バイタルサイン、ECG、身体検査データで臨床的有意な治療または用量関連傾向も見られなかった。複数回投与レジメンの消失半減期は8時間であった。結果として、単回または複数回投与によるGMI-1070の静注は安全で忍容性にすぐれることが分かった。

「これらの試験は、血管閉塞患者の治療を対象にGMI-1070の評価を続けることをサポートするもの」としている。

超低分子ヘパリン「AVE 5026」 皮下注射の良好な薬物動態検証

sanofi-aventis Global Metabolism & Pharmacokinetics社のCatherine Dubruc博士らは、Semuloparin (AVE5026)の薬物動態を評価したフェーズ I 試験のデータを報告した (Abst.1073)。

AVE5026は、高い抗第10a因子と残存性第2a因子活動を有する新世代の半合成超低分子ヘパリンで、静脈血栓塞栓症の治療薬としてフェーズ III試験で評価されている。

AVE5026は低分子量ヘパリンよりもリスクベネフィット率を向上させる可能性を有する。

健康な男性(18～42歳)を対象に行われた単回投与量増加型試験において、抗第10a因子濃度と抗第2a因子の用量比例的増加が見られた。

健康な男性(18～40歳と65～80歳)と女性(65～80歳)を対象に行われた反復投与量増加型試験では、若い被験者でCmaxが1日目～14日目で1.21倍、AUC0～24が1.37倍増加し、高齢の被験者でCmaxが1.37倍、AUC0～24が1.47倍増加した。

健康な男性と女性(18～45歳)を対象に単回皮下注と静注の比較が行われ、単回皮下注後の絶対バイオアベイラビリティは97.7%であったことが示された。

AVE5026は単回と反復投与後に用量比例性の直線状PKを示し、皮下注後に完全に吸収された。

抗葉酸剤「FOLOTYN」 リンパ腫にゲムシタピンと併用する P II用量決定

カナダBritish Columbia Cancer AgencyのKerry Savage医学博士は、再発性または抗治療性末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)患者を対象としたAllos Therapeutics社のFOLOTYN(pralatrexate)のピボタルPROPEL試験の最新データ分析を報告した (Abst.1678)。

pralatrexateは、還元葉酸キャリア1(RFC-1)に高親和性を有する抗葉酸剤で、効率的なpolyglutama-

tionによって高い薬剤吸収と癌細胞での停留をもたらす。

FOLOTYNは、再発性または抗療性PTCLの治療薬として米で承認された最初で唯一の単剤治療薬で、2009年10月から米で販売された。2010年1月から米以外でも指定患者プログラムの下で使用されている。

PROPEL試験（フェーズⅡ単一群試験）には中央値で3つの全身性療法を受けている抗療性患者が含まれた。全体反応率は評価が可能な109例の29%（32例）であった。過去最近の治療で反応が見られなかった患者の全体反応率は25%（治験医師によるレビューは36%）、いかなる治療に反応が見られなかった患者の反応率は19%であった（治験医師によるレビューは27%）。

米UCLAのLauren Pinter-Brown医学博士は、PROPEL試験の安全性評価を報告した（Abst.1675）。

全体的にすぐれた忍容性が見られた。サイクル3を開始した患者で最も一般的なグレード3-4の有害事象はサイクル1-2で確認されたものと同等か少なかった。

米Memorial Sloan-Kettering Cancer CenterのSteven M. Horwitz医学博士は、B細胞リンパ腫、PTCL、ホジキンリンパ腫患者を対象としたFOLOTYNとgemcitabineの併用フェーズⅠ/Ⅱ試験の予備的結果を報告した（Abst.1674）。

2週間毎の投与レジメンで許容範囲の毒性が示された。投与量は、それぞれ同じ日に2週間毎に投与する方が後続投与を2週間毎にするよりも多かった。全体反応率は24%であった。フェーズⅡ試験ではgemcitabineとFOLOTYNを同じ日と後続投与で2週間毎の投与が行われる。

DNAインターカレーター「AS1413」 急性骨髄性白血病のPⅡ最終解析

米University of Michigan Health SystemのHarry P. Erba医学博士は、続発性急性骨髄性白血病（AML）患者を対象としたAntisoma社のAS1413（Amonafide L-Malate）のフェーズⅡ試験から肯定的な最終データを報告した（Abst.1047）。

AS1413はTopoⅡを遮断することによってアポトー

シスシグナルを誘発するDNAインターカレーターである。

AS1413はアントラサイクリン系薬剤のdaunorubicinやidarubicinとは異なり、多剤耐性に影響されないという。

癌治療剤の開発に特化したAntisoma社はAS1413のフェーズⅢの評価を2010年後半から2011年初めにかけて行う予定。

予後不良の患者で有効性が維持された。寛解率は42%で、完全寛解（CR）が39%、骨髄の回復が不完全なCRが3%であった。寛解の期間中央値は9.4ヵ月であった。60歳以上の患者は60歳未満の患者と同等の寛解率と寛解期間を示した。全体生存中央値は6.6ヵ月であった。安全性プロフィールは適用範囲であった。

フェーズⅢ試験では、AS1413ベースとアントラサイクリンベースのレジメンが比較される。

cytarabine+daunorubicinリポ化製剤 「CPX-351」 急性骨髄性白血病のPⅡ中間解析

米H. Lee Moffitt Cancer Center & Research InstituteのJeffrey E. Lancet医学博士らは、60～75歳の未治療急性骨髄性白血病（AML）患者を対象として米Celator Pharmaceuticals社のCPX-351と従来のcytarabineとdaunorubicin療法を比較したフェーズⅡ無作為化オープンラベル試験の中間安全性データと有効性データを報告した（Abst.1033）。

この試験は計画より3ヵ月早く目標としていた120例の患者登録が完了しており、完全寛解率を主要評価項目に括え、副次評価項目として完全寛解の期間、無病性生存率、1年間の生存率、安全性。忍容性を評価することになっている。

現在フェーズⅡが進行中のCPX-351はcytarabineとdaunorubicinをモル比率でカプセル化したリポゾーム化製剤で、米でAMLの治療薬としてオーファンドラッグに指定されている。

今回報告された試験の他にも初回再発の60歳までの成人AML患者を対象としたフェーズⅡ試験で集中

サルベージ療法との比較が行われている。

報告には、CPX-351による治療を受けた57例と従来の療法を受けた28例のデータが含まれた。完全寛解率はCPX-351で61.4%、対照群で50.0%であった。安全性プロフィールは従来の療法と全般的に同等であった。より長い半減期を有するCPX-351は、好中球と血小板の回復により長い時間がかかった。この違いは早期死亡率に影響しなかった。

Lancet医学博士は、これらの中間結果は比較的少ない患者数によるものであるが、有望な結果であると語った。

テロメラーゼ標的樹状細胞ワクチン 「GRNVAC1」 急性骨髄性白血病のP II 中間データ

米Winship Cancer Institute, Emory University School of MedicineのH. Jean Khoury医学博士らは、急性骨髄性白血病（AML）患者を対象としたGeron社のGRNVAC1（テロメラーゼを標的とした自家樹状細胞ワクチン）のフェーズII試験から中間データを報告した（Abst.633）。

GRNVAC1は自己免疫療法製品で、ヒト胚性幹細胞（hTERT）にトランスフェクトされた成熟樹状細胞とリソソーム膜蛋白質（LAMP）を含む。

この試験には、完全寛解（CR）にあるAML患者20例にGRNVAC1が投与された。GRNVAC1は安全で、複数回投与で全般的にすぐれた忍容性が示された。1例の患者にグレード4の特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が見られた。この他の毒性は軽度～中程度であった。

CRを維持している14例のWT-1は陰性であった。

ワクチン接種後のテロメラーゼの免疫反応の評価により、20例のうち12例で免疫反応が検知された。免疫反応と寛解との相関はまだ確立されていない。

HDAC阻害剤「ISTODAX」 末梢性Tリンパ腫の肯定的P II データ

Seema S. Deshpande博士らは、B細胞非ホジキン

リンパ腫細胞ラインにおいてGloucester Pharmaceuticals社のISTODAX（romidepsin）とVelcade（bortezomib）の併用前臨床データを報告した（Abst.1689）。

ISTODAXは、アステラス製薬が創薬したHDAC阻害剤として知られる新規抗癌剤で、1つ以上の全身性療法を受けたことのある皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）患者の治療薬として2009年に米で承認されている。

HDAC阻害剤は、癌細胞の細胞周期をコントロールしているヒストンデアセチラーゼを阻害することで癌の分化を誘導し、増殖を制御する新しいメカニズムの抗癌剤として注目されている。

4つのB細胞リンパ腫ラインにおいてISTODAXとVelcadeの相乗的なB細胞アポトーシスが示された。ISTODAXを最初に投与した場合の方が、同時に投与するかVelcadeを最初に投与するよりも細胞死が増加した。

米Stanford UniversityのYoun H. Kim医学博士らは、CTCLを対象とした登録試験の分析データを報告した（Abst.2683）。

血液関与が認められるCTCL患者37例の反応率は32%で、全体（96例）の患者の反応率の34%と同等であった。2例（5%）に完全寛解が見られた。全体では6例（6%）に完全寛解が見られた。高い腫瘍負荷を有する多くの患者でSezaryの迅速かつ持続的な減少が確認された。サブセット患者の安全性プロフィールは全体の安全性プロフィールと同様であった。

NCIのSusan Bates医学博士は、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）を対象としたGloucester Pharmaceuticals社のISTODAXのフェーズII試験から肯定的な最終データを報告した（Abst.1657）。

治療は、1日目、8日目、15日目にISTODAXの14mg/m²の注入を28日毎に行われた。登録された患者47例の過去の平均治療数は5で、17例（36%）が幹細胞移植を受けていた。全体反応率は38%（18例）で、反応期間中央値は10.3ヵ月。5例がこの報告時点で反応を維持していた。15%（7例）で完全寛解が示された。全体的な有害事象プロフィールは前回の報告と同じであった。最も頻繁に見られた有害事象は

全般的に軽度であった。

Gloucester社は早期にISTODAXの販売を始めると同時に2010年に市場の大きいPTCLの治療薬としてISTODAXのsNDAを申請する計画である。Gloucester社は米Celgene社から現在3億4000ドルプラスアルファで買収されることになっている。

プロテアーゼ阻害剤 「carfilzomib」 多発性骨髄腫の単剤投与成績

米Hackensack University Medical CenterのDavid Siegel氏らは、米Onyx Pharmaceuticals社の多発性骨髄腫治療剤carfilzomibのフェーズⅡ試験（004試験）の結果を報告した（Abst.303）。

carfilzomibはOnyx社が2009年10月に2億7600万ドルの一時金と最大5億3500万ドルの成功達成報酬で買収した米Proteolix社が創薬した選択的かつ非可逆的に標的に結合する新規プロテアーゼ阻害剤で、先行製品bortezomib（BTZ）よりもより持続的なプロテアソーム阻害をもたらす。

carfilzomibは生体外でBTZ耐性を克服し、前回のフェーズⅡ試験（PX-171-003）で進行性多発性骨髄腫患者において単剤で持久的な反応と持続的な疾患コントロールをもたらした。

今回報告された試験で、再発性または抗療性多発性骨髄腫患者の単剤療法として投与した際の有望な全体反応率が示された。

試験の治験医師で米University of Texas M.D. Anderson Cancer CenterのMichael Wang医学博士は、bortezomib未経験患者のcarfilzomibによる全体反応率は20mg/m²で54例のうち46%、27mg/m²までの投与量増加型で19例のうち53%であったことを報告した。20mg/m²の進行までの時間は7.6ヵ月、反応期間は8.4ヵ月であった。

同じく試験の治験医師で米John Theurer Cancer CenterのDavid Siegel医学博士は、bortezomibによる治療を受けたことのある患者33例の全体反応率は18%であったことを報告した。進行までの時間は5.3ヵ月、反応期間は9ヵ月以上であった。全体的にすぐれた忍容性が示され、予期しない有害事象は見られなかった。

現在、再発多発性骨髄腫250例を対象としたフェーズⅡbを行っており、良好なデータが得られ次第Onyx社は2010年末までにNDAを申請する計画である。

CD19特異的T細胞動員「BiTE抗体」 急性リンパ球性白血病のPⅡ忍容性

独University Hospital WurzburgのMax S. Topp氏は、急性リンパ球性白血病（ALL）患者を対象としたMicromet社のblinatumomab（MT103）のフェーズⅡ試験のデータを報告した（Abst.840）。

blinatumomabは、患者自信の細胞障害性T細胞を癌細胞に結合することで癌細胞にアポトーシスを誘導するようデザインされたCD19特異的T細胞動員BiTE抗体である。Micromet社は2009年12月にBiTE抗体の選択権付き共同開発契約を独Bayer Schering Pharma社と正式契約している。blinatumomabは2009年9月に欧医薬品審査庁（EMA）よりオーファンドラッグに指定された。

合計で21例の患者がGMALLとの提携の下でフェーズⅡ試験で評価された。全ての患者はMRD患者であった。評価が可能な患者20例のうち、80%（16例）が第1次エンドポイントの癌細胞を検知不能レベルまで下げることができた。反応は持久的で、最大15ヵ月まで再発が見られなかった。全体的にすぐれた忍容性が見られた。

トポソメラーゼⅡ阻害剤 「Voreloxin」 高齢急性骨髄性白血病単剤治療の 用量設定

H. Lee Moffitt Cancer Center & Research InstituteのJeffrey Lancet医師は、再発性または抗療性急性骨髄性白血病（AML）患者を対象としてSunesis Pharmaceuticals社のvoreloxinとcytarabineの併用療法を評価したフェーズⅠb/Ⅱ試験のデータを報告した（Abst.645）。また、治験医師らにより未治療の高齢AML患者を対象としたvoreloxinの単剤によるフェーズⅡ用量最適化試験のデータも報告された。

(Abst.1037)。

voreloxinは大日本製薬（現在 大日本住友製薬）が創薬した新規クラスのキノロン誘導体抗癌剤で、Sunesis社が2003年に全世界の独占的開発権を得た。

voreloxinはDNAにインターカレートしてトポイソメラーゼ2を阻害し、複製依存的サイト選択的DNA損傷、G2 arrest、アポトーシスをもたらす。

今回2つの試験で良好な結果が得られたことを受け、2009年12月、Sunesis社の株価が上昇している。Sunesis社は間もなく提携を発表するだろうとみられている。

現在voreloxinは、高齢の未治療AML患者、再発性／抗療性AML患者、白金耐性卵巣癌患者を対象に評価されている。

予備的全体生存中央値は7.8ヵ月、寛解率は31%（完全寛解27%、血小板の回復が不完全な完全寛解2%、回復が不完全な完全寛解2%）であった。これらの患者集団でこれまでに報告されている全体生存中央値は3.4～5.9ヵ月である。全ての原因による死亡率は30日目で1%、60日目で8%であった。

3週間の治療で週に1回の投与（スケジュールA）の生存中央値が8.7ヵ月、2週間の治療で週に1回の投与（スケジュールB）の生存中央値が5.8ヵ月、1日目と4日目に72mg/m²か90mg/m²を投与した（スケジュールC）生存中央値が7.3ヵ月（予備的）であった。試験の結果、スケジュールCがピボタル用量レジメンに推奨された。スケジュールCの反応率は38%、30日と60日の全ての原因による死亡率はそれぞれ7%と17%で、スケジュールAよりも高い忍容性が見られた。

免疫調節化合物「**pomalidomide**」 多発性骨髄腫のP I 併用療法

米Dana-Farber Cancer InstituteのPaul Richardson 医学博士は、bortezomibとREVLIMIDを含む2つ以上の治療レジメンを受けたことのある再発性／抗療性多発性骨髄腫患者において米Celgene International Sarl社のpomalidomideのフェーズ I 試験を報告した (Abst.431)。

pomalidomideはCelgene社が現在開発中の免疫調節

性 (IMiDs) 化合物で、2008年の本学会では患者37例を対象としたフェーズ II で忍容性と臨床効果を報告している。

サリドマイド製剤Thalomidとその誘導体でIMiDs化合物の第1世代REVLIMID (lenalidomide) の成功でCelgene社の2008年の売上高総額は前年比59%増であった。同社は企業買収やpomalidomideなどでパイプラインを広げており、2009年8月時点で同社が臨床開発活動に投じた費用は大手に互し世界ベスト10入りした。

これらの免疫調節剤は悪性細胞だけでなく、癌細胞マイクロ環境に関与する独特の複数のメカニズムを有する。

MTDは4mgと特定された。評価が可能であった患者25例のうち7例が部分的寛解以上の反応を示し、13例が限界反応以上を示した。15例のうちの8例でdexamethasoneを加えた後に反応が向上された。反応期間中央値は12週間であった。進行までの期間中央値は8週間で、dexamethasoneを加えた際の期間中央値は12週間であった。全ての投与コホートで有害事象の発症頻度は同等であった。

Mayo ClinicのMartha Q. Lacy医師は、REVLIMID耐性多発性骨髄腫患者を対象としたpomalidomideと低用量のdexamethasoneの併用試験の結果を報告した (Abst.429)。

患者11例が部分的寛解以上を示し、6例が限界反応、11例が疾患の安定を示した。Thalidomideによる治療も受けていた19例のうち5例が反応し、bortezomibによる治療も受けていた20例のうち6例が反応した。全体反応率は50%であった。