

多発性骨髄腫とサリドマイド

古澤 忍 Shinobu Furusawa, PhD

東北薬科大学 薬学教育センター Tohoku Pharmaceutical University and Pharmaceutical Education Center

2008年12月16日投稿, 2009年1月28日受理

キーワード

サリドマイド、再発・難治性の多発性骨髄腫、免疫調整剤、安全管理体制

Key words

thalidomide, relapsed/refractory multiple myeloma, immunomodulatory drugs, safety management system

1. はじめに

半世紀前に、世界に重大な薬害を起こしたサリドマイド(thalidomide)が、2008年10月16日に再発又は難治性の多発性骨髄腫(multiple myeloma)治療薬(商品名:サレドカプセル100、藤本製薬)として、安全管理の徹底を条件に製造販売することが国内で承認された。サリドマイドは、1957年に旧西独で睡眠鎮静薬として販売が開始され、米国を除く各国へ販売された。日本では、サリドマイド(商品名:イソミン、大日本製薬)が翌年に不眠症や手術前の鎮静に対して広く使用された。しかし、サリドマイドを妊娠初期に服用した場合、四肢奇形や耳の障害などの重度の先天異常や、胎児の死亡を引き起こすことが判明し、世界中を震撼させた。我が国では、薬剤の販売と回収が遅れ、サリドマイド被害者はおよそ1,000名(うち認定被害者309名)にも及び、社会的に大きな問題となった。

1965年にハンセン病に有効であるとの報告をきっかけに、サリドマイドが再び注目され、1998年には、米国FDAがハンセン病に伴う結節性紅斑の適応としてサリドマイドの使用を承認した。その翌年には、サリドマイドが多発性骨髄腫に対して有効性を示すことが発表され、多発性骨髄腫の治療薬として脚光を浴びるようになった(Larkin 1999, Singhal et al 1999)。

これまでの数多くの研究により、サリドマイドは免疫異常で起こる様々な病気に試され、難病に効果を示すことが明らかになっているが、その作用機序についてはまだ解明されていない点も多い。主な作用としては、血管新生、サイトカイン産生、T細胞の増殖、粘着因子、あるいは転写

因子に関与し、免疫調節作用などの複合的な作用により発現すると考えられている(D'Amato et al 1994, Raje and Anderson 2002, 古澤 2004, Sebens et al 2008)。

過去に悲惨な薬害をもたらした、医薬品として全くこの世から消え去ったサリドマイドが、予後不良な多発性骨髄腫に苦しむ患者の要望により、治療薬として日本で再登場した。ここでは、病態が解明されつつある多発性骨髄腫に対する免疫調整剤(immunomodulatory drugs)としてのサリドマイドの作用、および薬害防止のための安全管理体制について最近の話題を概説したい。

2. サリドマイドの再承認における背景

現在、サリドマイドは、海外で多発性骨髄腫への有効性が認められ、米豪など世界17ヶ国で承認されている。日本では、1万3,000人~1万4,000人の多発性骨髄腫の患者がいると推定されている。我が国では2005年に稀少疾病用医薬品に指定されており、多くの医療施設において医師の個人責任のもとで薬監証明によってサリドマイドの個人輸入が行われ、主に多発性骨髄腫患者に対する投与が行われてきた。その輸入量は2000年頃から急増しており、2002年には44万錠、2003年には53万錠が輸入されている(厚生労働省医薬食品局集計)。2005年の1年間の医薬品個人輸入量では、全体件数の5,428件に対して、2,178件とサリドマイドが最多であった。

多発性骨髄腫の治療薬として、サリドマイドが承認された背景には、承認を求めて約10年間活動してきた患者団体からの要望によるところが大きい。患者団体の「日本骨髄腫患者の会」は厚生労

働省に対し、サリドマイドで治療する機会を得られず失われた命の重みを訴え、「サリドマイドの多発性骨髄腫治療薬としての承認」と、「サリドマイドの教育と安全使用に関する管理システムの早期完成」の早期での実施を要望した。一方で、サリドマイド被害者の福祉センターである財団法人「いしずえ」は、サリドマイドの製造販売申請審査をめぐって、医薬品の催奇形性による被害の再発防止のための要望書を提出している。

3. 多発性骨髄腫の症状・検査所見

多発性骨髄腫は、血液癌の1種で、免疫システムの重要な役割を担う、形質細胞が癌化（骨髄腫細胞）し、無制限に増殖して骨髄中に蓄積するために発生する疾患である。また、骨髄腫細胞においては、様々な染色体・遺伝子異常が複雑に絡み合っていることが知られている（Zhan et al 2006）。通常、細胞やウイルスが体内に侵入すると、骨髄中で作られる白血球の一種であるBリンパ球（B細胞）は形質細胞に成長し、様々な抗体をつくり感染症や病気を防いでいる。それに対して、異常に癌化した形質細胞は、通常とは異なって、同じ種類の、抗体蛋白である単クローン性免疫グロブリン（M蛋白）を産生する。しかし、血中に増えたM蛋白は、感染から体を防御する働きがなく、逆に正常な免疫グロブリンが低下して易感染性を示す。さらに、M蛋白は腎臓に沈着するなど、多くの患者でM蛋白による腎障害が発現する。そのため、M蛋白血症は多発性骨髄腫の診断基準のひとつになっている。最も特徴的な症状としては、骨病変・骨痛がある。骨の破壊の進行により、骨から血中へのCa²⁺遊離（骨吸収）が亢進して、高カルシウム血症を呈し、病的骨折を来す場合が多い。また、骨髄では、骨髄腫細胞が増殖して、他の血液細胞の産生を抑えることから、赤血球、白血球、血小板の減少を認める。

本症は60歳以上の高齢者に発症し、血液癌の10%を占める。米国における多発性骨髄腫の患者数は約5万人ともいわれ、年間、1万人を超える患者が死亡している。この疾患は進行性で、今もって不治の病である。しかし、寛解率も向上し、生存期間も長期化傾向にあるが、その経過には、年齢や合併症の有無、病型、病期等が影響する。

4. 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの作用機序

骨髄腫細胞は、細胞を維持するために骨髄微小環境において、骨髄支持細胞（ストローマ細胞）、マクロファージ、血管内皮細胞、骨芽細胞、破骨細胞と大きなネットワークを形成している。いわゆる「サイトカイン」と「細胞接着」を介して形成されるネットワークが相互に作用し、骨髄腫細胞の生存・増殖・薬剤耐性に寄与している（Hideshima et al 2007）。

骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞とは、intercellular adhesion molecule (ICAM) -1やvascular cell adhesion molecule (VCAM) -1などの接着因子を介して結合する。その結合によって、骨髄ストローマ細胞内のnuclear factor- κ B (NF- κ B) が活性化され、サイトカインの分泌をもたらす。すなわち、骨髄腫細胞は、ストローマ細胞を刺激して、interleukin-6 (IL-6)などのサイトカインを産生し、骨髄腫細胞の増殖を促進して、アポトーシスによる正常な細胞死プロセスを抑制する（Kawano et al 1995）。また、ストローマ細胞は、骨髄腫細胞を刺激し、血管新生を促進する因子を産生する。その血管内皮細胞増殖因子のvascular endothelial growth factor (VEGF)やbasic fibroblast growth factor (bFGF)は、多発性骨髄腫患者の血管新生において重要な働きを示すと考えられている（Dankbar et al 2000）。さらに、ストローマ細胞から産生されるreceptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)と、骨髄腫細胞から産生されるmacrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α)などにより破骨細胞の形成が活性化される。

したがって、治療標的として上記のような骨髄微小環境のネットワークにおける制御が最も重要になってくる。サリドマイドの多発性骨髄腫に対する作用は、サリドマイドが骨髄腫細胞を直接障害するだけでなく、ストローマ細胞にも作用し、サイトカインの産生抑制、接着因子の発現抑制、血管新生の抑制、破骨細胞形成の抑制等によるものと考えられている（D'Amato et al 1994, Raje and Anderson 2002, 古澤 2004, Hashimoto 2008, Paravar and Lee 2008）。なお、これまでの報告で、サリドマイドの作用には、NF- κ Bの活性化の阻害が大きく関わっていることが明らかになっている（Garg and Aggarwal 2002）。また、サリドマイ

ドによる免疫調節作用としては、ナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) 活性の増強、cytotoxic T 細胞の活性増強、Th1 細胞の誘導などが知られている。

5. サリドマイドの用法・用量、適応、副作用

通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100 mg を就寝前に経口投与する。患者の状態により適宜増減するが、1日400 mg を超えないことになっている。なお、欧米では、1日400 mg が一般的に使用されるが、日本では副作用のこともあり、1日200 mg かそれ以下の量が至適な投与量と考えられている。

再発・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対し、サリドマイド単剤では約30% (Glasmacher et al 2006)、デキサメタゾンとの併用では、40～60% (Dimopoulos et al 2003) の奏効率が報告されている。また、未治療骨髄腫に対してMP (メルファラン+プレドニゾロン) 療法にサリドマイドを併用した場合には、高い完全寛解率 (28% vs 7%) と高い奏効率 (76% vs 48%) を示し、全生存期間においても有意に延長することが認められている (Palumbo et al 2006)。さらに、VAD (ビンクリスチン+ドキシソルビシン+デキサメタゾン) 療法との比較試験において、サリドマイド/デキサメタゾン併用療法が、奏効率においてVAD療法よりも勝ることが明らかになっている (Cavo et al 2005)。

難治性骨髄腫患者へのサリドマイドの投与によって、副作用が発現 (Breitkreutz and Anderson 2008) することが報告され、一般的に1日投与量が200 mg を超えると投与量に応じて副作用の発現頻度が高くなる傾向にあることが示唆されている。サリドマイド投与患者には、深部静脈血栓症 (米国での発症頻度は5% 未満) が認められるが、とくに抗癌剤との併用時にその頻度が著明に高まることが報告されている (Zangari et al 2002, Palumbo et al 2007)。欧米ではサリドマイドの副作用としての骨髄抑制は希であるが、我が国ではサリドマイドの単独投与により重篤な骨髄抑制 (好中球減少症) を来す症例も報告されており注意が必要である (Hattori et al 2004)。末梢神経障害 (感覚神経障害、重症例では運動神経障害)、のほか、皮膚の異常 (皮疹、皮膚乾燥) も認められる。

6. サリドマイドの安全管理体制

サリドマイドの審査にあたって、厚労省は、骨髄腫の患者やサリドマイド被害者の福祉センターである財団法人「いしずえ」も委員として参加し「サリドマイド被害の再発防止のための安全管理に関する検討会」で、薬の安全管理策について議論を重ねてきた。この検討会は、サリドマイド剤を厳格に管理し、併せてこの厳格な管理を基盤とした本剤の適正な使用を推進し、本剤の胎児への曝露を防止することを目的としている。

これまで医師等の個人輸入で患者に使用されることが多く、医療機関等での使用管理の徹底が求められていたことから、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(日本臨床血液学会) が作成されている。本ガイドラインは、サリドマイドによる薬害を二度と繰り返さないようサリドマイドの使用と管理について厳重に監視するとともに、サリドマイドを必要とする患者に適正に使用されることを目的とし、医師向けの適正使用の指針として制定された。藤本製薬の「サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS)」においても詳しく記載され、サリドマイドの使用にあたっては、医療機関としての施設も特定 (日本血液学会研修施設など) し、処方医師の条件も定められており、薬はすべて院内処方に限定している。処方医師への製薬会社からの情報提供や医師の製薬会社への登録、および処方医師による患者および患者関係者 (薬剤管理者やパートナー) への教育・登録など事細かく定められている。投与対象となる患者は、男性患者、および女性患者 (閉経した女性、子宮を摘出した女性、両側卵巣を摘出した女性など) であり、妊娠する可能性のある女性には、原則として処方しないことになっている。第三者評価機関も設け、管理体制の順守状況を監視している。

7. おわりに

多発性骨髄腫においては、患者のQOL (quality of life) を保ち、その生存期間を延長させることが治療の目標になっている。この数年、多発性骨髄腫に対し有効性が期待される多くの分子標的治療薬が報告されている。2006年には、プロテアソーム阻害剤のボルテゾミブ (商品名: ベルケイド) が再発・難治性多発性骨髄腫の治療薬として

我が国で承認されている。一方、サリドマイド誘導体のレナリドマイドは、催奇形性作用がなく高い有効性を示すことから2005～2007年に欧米で承認されたが、しかし、最近の動物実験において催奇形性が示唆されており、サリドマイドと同様レベルの安全管理体制が求められている。サリドマイドの再登場によって、多発性骨髄腫の治療手段がひとつ増え、患者の生存期間の延長が期待されるが、副作用については十分な注意が必要と思われる。

引用文献

- Breitkreutz I and Anderson KC (2008). Thalidomide in multiple myeloma-clinical trials and aspects of drug metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4, 973-985.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al (2005). Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 106, 35-39.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E et al (1994). Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 4082-4085.
- Dankbar B, Padró T, Leo R et al (2000). Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood* 95, 2630-2636.
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A and Weber D (2003). Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 21, 4444-4454.
- 古澤忍(2004). サリドマイドおよびそのアナログの抗癌剤としての臨床応用への展望. *癌の臨床* 50, 293-299.
- Garg A and Aggarwal BB (2002). Nuclear transcription factor-kappaB as a target for cancer drug development. *Leukemia* 16, 1053-1068.
- Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F et al (2006). A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 132, 584-593.
- Hashimoto Y (2008). Thalidomide as a multi-template for development of biologically active compounds. *Arch Pharm Chem Life Sci* 341, 536-547.
- Hattori Y, Kakimoto T, Okamoto S et al (2004). Thalidomide-induced severe neutropenia during treatment of multiple myeloma. *Int J Hematol* 79, 283-288.
- Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G et al (2007). Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 7, 585-598.
- Kawano MM, Mihara K, Huang N et al (1995). Differentiation of early plasma cells on bone marrow stromal cells requires interleukin-6 for escaping from apoptosis. *Blood* 85, 487-494.
- Larkin M (1999). Low-dose thalidomide seems to be effective in multiple myeloma. *Lancet* 354, 925.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al (2006). Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 367, 825-831.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G et al (2007). Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 109, 2767-2772.
- Paravar T and Lee DJ (2008). Thalidomide: mechanisms of action. *Int Rev Immunol* 27, 111-135.
- Raje N and Anderson KC (2002). Thalidomide and immunomodulatory drugs as cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 14, 635-640.
- Sebens S, Arlt A and Schäfer H (2008). NF-

kappaB as a molecular target in the therapy of pancreatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 177, 151-164.

Singhal S, Mehta J, Desikan R et al (1999). Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341, 1565-1571.

Zangari M, Siegel E, Barlogie B et al (2002). Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 100, 1168-1171.

Zhan F, Huang Y, Colla S et al (2006). The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* 108, 2020-2028.



著者連絡先

〒981-8558

仙台市青葉区小松島4-4-1

東北薬科大学 薬学教育センター

古澤 忍

furusawa@tohoku-pharm.ac.jp