

Theme ● 造血器腫瘍の分子標的治療の最前線

悪性リンパ腫

Malignant lymphoma

伊豆津 宏二

Koji Izutsu

国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科科長

KEY WORDS

◆BTK阻害薬

BTK inhibitor

◆ベネトクラクス

venetoclax

◆イブルチニブ

ibrutinib

◆PI3K阻害薬

PI3K inhibitor

◆BCL2阻害薬

BCL2 inhibitor

SUMMARY

リンパ系腫瘍の分子病態の解明の進歩とともに分子標的薬が開発され、そのうち一部は実診療に導入されつつある。ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害薬、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PI3K)阻害薬、BCL2阻害薬がリンパ系腫瘍に対して臨床利用が進んでいる代表的な低分子化合物である。BTK阻害薬イブルチニブは、未治療および再発・難治性の慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/

SLL)、再発・難治性マントル細胞リンパ腫に対して診療で使われている。BCL2阻害薬ベネトクラクスは、再発・難治性CLL/SLLに対する選択肢となっている。PI3K阻害薬は、国内では未承認であるが、海外では濾胞性リンパ腫やCLL/SLLに対する治療選択肢となっている。これらの分子標的薬には特有の副作用があり、その特徴と管理を理解することが必要である。

Many targeted agents against lymphoid neoplasms are being developed, some of which have been incorporated into clinical practice. They include Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor, and BCL2 inhibitor. The BTK inhibitor ibrutinib is being used for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) and mantle cell lymphoma. BCL2 inhibitor venetoclax has become an option for relapsed/refractory CLL/SLL. PI3K inhibitors are a treatment option for follicular lymphoma and CLL/SLL, although they have not been approved in Japan. These targeted agents have unique adverse events, and clinicians need to know their management.

はじめに

悪性リンパ腫の分子病態の解明を契機として、さまざまな分子標的薬が開発され、治療に導入されつつある。これらには各種の低分子化合物と抗体薬が含まれ、抗体薬としては、リツキシマブのような通常抗体(naked antibody)のほかに、抗体薬物複合体が用いられている。本稿では悪性リンパ腫に対する分子標的薬として、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害薬、phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)阻害薬、B-cell lymphoma 2 (BCL2)阻害薬などの低分子化合物を取り上げ、それらの現在の臨床的位置づけと将来期待される役割をまとめた。

BTK阻害薬

BTKは、B細胞受容体や各種のサイトカイン、ケモカインのレセプターの下流でシグナル伝達を担っているチロシンキナーゼである。BTKを介するシグナルは最終的にはmammalian target of rapamycin (AKT/mTOR)、nuclear factor kappa B(NF- κ B)経路などを介して各種のB細胞腫瘍の生存・増殖にとって重要な役割を果たしている。イブルチニブは、BTKのシステイン481残基と非可逆的な共有結合をして作用する経口のBTK阻害薬である。

イブルチニブの臨床効果

イブルチニブは、国内では慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)と再発・難治性マントル細胞リンパ腫(MCL)に対する適応が承認されており、米国ではこの他に原発性マクログロブリン血症(WM)と再発・難治性辺縁帯リンパ腫(MZL)に対する適応も承認されている。

CLL/SLLでは、まず再発・難治例および高齢者の未治療例を対象とした第Ⅲ相試験が行われた。再発・難治例を対象とした臨床試験(RESONATE)¹⁾では、イブルチニブ単剤療法(420mg/日、連日投与)が、抗CD20抗体オファツムマブ単剤療法に比べて無増悪生存期間のみ