

What's
New



慢性骨髄性白血病に対するasciminib治療研究の現況 Current status of clinical development of asciminib for chronic myelogenous leukemia

松岡 広

神戸大学大学院医学研究科バイオリソース研究・開発推進学分野分野長 特命教授／
神戸大学医学部附属病院バイオリソースセンターセンター長

はじめに

慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia ; CML)治療には、すでに複数の有効なチロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor ; TKI)があり、一見もうこれ以上お薬は要らないのではと思われるかも知れない。しかしながら、たとえば1st line TKIによってoptimal responseが得られず2nd line TKIに変更したが、さらにoptimal responseが得られなかったり不耐であったり、結局3rd line TKIが必要となる例を経験したという先生は多いのではないだろうか。そして、3rd lineとなると治療に難渋してしまう¹⁾。そこで、もう1剤有効で安全性の高い薬剤が欲しいと、実感されている先生もおられるだろう。またT315I変異例、特にT315I変異例で心血管系リスクを有する患者の治療にお困りの先生もおられるだろう。

このように、既存のTKIに対して不応・不耐例や、T315I変異例などにおいて、CML治療にはいまだunmet needsが存在しているといえる¹⁾。

asciminibの作用機序

asciminibは、アロステリック阻害作用によってABL1キナーゼ活性を抑制し、薬効を発揮するfirst-in-classの新規薬剤である。Novartis Pharma社では、STAMP(Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket)阻害薬と呼んでいる。

「allosteric」とは「別な部位、別な形」の意味である。「アロステリック効果」とは、活性中心とは「別な部位」(これをアロステリック部位という)にエフェクター分子が結合することで、酵素の「形が変化」し、酵素活性が阻害、または促進される現象である。

ABL1キナーゼではN末端のグリシンがミリスチル化されており(ミリスチル化N端)、不活性化状態ではミリスチル化N端はミリスチル結合部位に結合している。この結果、ABL1キナーゼは活性中心であるATP結合部位をいわば隠すような構造をとり、ATP結合が抑制されていると考えられている(autoinhibition)²⁾³⁾。CMLにおいては、BCR/ABL1融合により、このN端自体が失われているため、autoinhibitionが失われ、キナーゼ活性の恒常的活性化を

招いている²⁾³⁾。

従来のTKIは、活性中心であるATP結合部位への競合的阻害によってキナーゼ活性を抑制していたが、アロステリック阻害薬であるasciminibは、ミリスチル化N端の代わりに、アロステリック部位であるミリスチル結合部位へ結合する薬で、autoinhibitionを回復させることによって、ABL1キナーゼ活性を抑制する。そして、このABL1キナーゼにおけるミリスチル結合部位は、ATP結合部位と異なり他のキナーゼとのhomologyが少なく、asciminibは、ABL1キナーゼに特異性の高い薬剤である²⁾³⁾。以上の作用機序については、Novartis Pharma社の動画⁴⁾がわかりやすいので参照されたい。

以上から、asciminibはこれまでのTKIと副作用のプロファイリングが異なる可能性、また、T315I変異をはじめとするATP結合部位変異例に対しても奏効する可能性が期待される。それでは、これらについて、asciminibに対する第I相、第III相の2つの国際共同試験をみていこう。

第I相臨床試験⁵⁾

1. 概要

asciminibを1日1回または2回内服する用量漸増試験(10~200mg)である。2剤以上のTKIに対して不応または不耐容の、慢性期(141名)ならびに移行期(9名)のCML患者が登録された。患者はheavily pretreatedであることが多く、7割の患者が3剤以上のTKI治療を受けていた。また、T315I変異を22%の患者に認めた。

2. 有害事象

頻度の多い有害事象(any gradeで頻度20%以上)は、倦怠感、頭痛、リパーゼ上昇、関節痛、悪心、下痢、発疹、血小板減少、嘔吐などであった。また、grade 3以上で頻度10%以上の有害事象は、リパーゼ上昇(10.0%)であった。5例が肺炎の診断基準を満たしたが、全例asciminib中止後、速やかに回復している。

3. 効果

T315I変異のない113例の慢性期患者においては、complete hematological response (CHR)未到達であった37