

200500536 A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

(臨床研究実施チームの整備)

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 大西 一功

平成18年3月

目 次

I. 総括研究報告

慢性骨髄性白血病に対する標準療法の研究 1

大西 一功

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

慢性骨髄性白血病に対する標準療法の研究

主任研究者 大西 一功 浜松医科大学医学部附属病院化学療法部 教授

研究要旨

未治療慢性期慢性骨髄性白血病（CML）におけるイマチニブの有効性・安全性、長期予後の検討および、イマチニブにより十分な効果が得られなかった患者に対するイマチニブ+IFN α またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate の比較を目的とした CML202 試験は、2002 年 4 月登録開始以来 2006 年 3 月時点で 480 例が登録され、うち 2 例が併用群に登録され終了した。271 例での中間解析では、9 ヶ月時点の major 細胞遺伝子学的効果は 92%に及び、イマチニブは慢性期 CML に対し欧米の成績とほぼ同等の有効性と安全性を示した。市販後自主報告におけるイマチニブ関連間質性肺傷害は約 0.5%の症例で認められたが、予後は良好であった。初期の 100 例について行われた RQ-PCR 法による BCR-ABL mRNA の経時的な検討では 12 ヶ月で 51%の症例で治療前に比べ 3log 以上の減少が認められた。

A. 採択された研究事業での研究概要

慢性骨髄性白血病（CML）の薬物療法においては BCR-ABL 蛋白に対する ABL チロシンキナーゼ選択的阻害薬メシル酸イマチニブ（以下イマチニブ）が開発され、世界的に臨床試験が行われている。イマチニブは本邦においても 2001 年 11 月に海外に先がけ未治療 CML に対しても認可されたため、白血病研究班および JALSG において未治療 CML に対する臨床試験（CML202）を開始した。本試験では、未治療慢性期 CML におけるイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討するとともに、将来イマチニブ単独と他剤との併用のランダム化比較試験を行う上での基礎データを求めるため、イマチニブを使用したにもかかわらず major 細胞遺伝学的効果が得られなかった症例に対し、イマチニブ+IFN α 併用

またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate 併用療法の pilot 比較試験（ランダム化第 II 相試験）を行い有効性と安全性を比較検討する事、を目的とした。本臨床研究実施チームでは CML202 試験の実施と解析の一部を行った。CML202 試験は、2002 年 4 月登録開始以来 2006 年 3 月時点で 480 例が登録され、うち 2 例が併用群に登録され終了した。271 例での中間解析では、9 ヶ月時点の major 細胞遺伝子学的効果は 92%に及び、イマチニブは慢性期 CML に対し欧米の成績とほぼ同等の有効性と安全性を示した。我が国でしばしば問題になる間質性肺傷害について、イマチニブでは市販後の自主報告において 27 例（約 0.5%）の薬剤関連間質性肺傷害が確認された。画像を中心とした解析の結果、適切な治療により予後は良好である事が示

された。また、CMLのイマチニブ療法ではBCR-ABL遺伝子のモニタリングの重要性が指摘されており、本研究においても初期の100例について分子モニタリングを行った。100例について行われたRQ-PCR法によるBCR-ABL mRNAの経時的な検討では12ヶ月で51%の症例で治療前に比べ3log以上の減少が認められた。

B. 採択された研究事業での研究実績

CML202試験は2002年4月開始以来2006年3月現在で480例が登録され、2例が併用群（イマチニブ+IFN α 群）に二次登録され終了した。中間解析時点での総登録症例数は271例であり、このうち9ヶ月以上イマチニブ治療を施行した症例128例について、安全性、有効性の評価を行った。

9ヶ月時点での有効性はcomplete cytogenetic response (CGR) 80%, partial CGR 12%, minor CGR 2%, no CGR 5%, イマチニブ中止1%であった。major CGRに到達しない症例9例の内訳については、minor CGRの1例はイマチニブ+IFN α 群へ二次登録され、no CGRの6例は有害事象3例、造血幹細胞移植2例、blast crisis 1例であり、中止1例は有害事象のための中止であった。イマチニブ不応症例は、移植施行2例、急転1例を除くと他は有害事象のため十分にイマチニブを使用できなかった症例であり、この事がイマチニブの90%以上の著効に加えpilot併用試験への登録が少ない原因と推定された。NCI-CTCAEにおけるgrade 3以上の有害事象は6例あり、高カリウム血症 (grade 3)、間質性肺炎 (grade 3)、硬膜下血腫 (grade 4)、膀胱がんが各1例、高尿酸血症 (grade 4) が2例あった。これらの有害事象についてはプロトコルの改訂を必要とせず注

意深く観察する事で試験の継続は可能と判断された。またイマチニブ市販後の自主報告において27例の薬剤関連間質性肺傷害の報告があり、本研究においてその解析を行った。イマチニブ関連間質性肺傷害はびまん性肺胞傷害パターンを示す例が現在の所なく、早期に適切な治療により良好な予後が示された。

CMLのイマチニブ療法中の初期の100症例においてRQ-PCR法とTMA法の両測定法により検討が行われた。3ヶ月毎のRQ-PCR法による経時的な検討では、BCR-ABL mRNA量の中央値は全RNA 1 μ g 当たり治療前10万コピー、6ヶ月後5000コピー、12ヶ月後100コピーで3相性の対数的減少を示した。また12ヶ月で51%の症例に3log以上の減少を認めた。またTMA(Amp-CML)法はRQ-PCRとよく相関し、測定RNA量を増やす事により同等の感度が得られる事が示された。この結果をもとに、TMA法によるBCR-ABL mRNA測定は2004年11月保険適用となった。

(倫理面への配慮)

上記の試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて実施した。実施にあたっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施した。登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、内容を口頭で詳しく説明した。被験者の臨床情報の収集に当たっては、連結可能匿名化を行い、収集された臨床情報の取り扱いは「臨床研究に関する倫理指針」の定めるところにより行った。

C. 考察

未治療慢性期 CML を対象にした海外での臨床試験は、2000年6月よりIFN α +ara-C併用との比較試験として行われ、約半年の短期間で登録が終了し、

2005年12月には観察期間中央値54ヶ月の成績が報告された。イマチニブ群553例において、best responseはcomplete CGR 86%, major CGR 92%, progression free survival 84%と非常に優れた成績であった。また、BCR-ABL mRNAレベルが12ヶ月時点でbase lineの3log以上に減少した症例では54ヶ月時点でも急性期への進展が100%阻止される事が報告されている。

本邦のCML202試験における登録途中の中間解析では、欧米とほぼ同等の有効性と安全性が示されている。またRQ-PCR法によるBCR-ABL mRNAのモニタリングの有用性について、本邦の症例でも同様の解析が行われている。こうした解析は、日本人におけるイマチニブ治療の基礎データとして有用なものになると考えられる。また、イマチニブとIFN α またはara-Cとの併用については海外においてイマチニブ通常量、高用量とIFN α 、ara-Cとの併用の4群比較試験が進められている。本邦のCML202試験では90%以上の症例がイマチニブに著効を奏している事と、イマチニブ不応症例の多くが有害事象のため十分量使用できなかったため併用療法に移行した症例は少数であった。一方、イマチニブの高用量では早期に高率の分子寛解が得られるとする報告がいくつかあるが、その一方で、PCR陰性化例についてイマチニブをいつまで続けるかという点は不明であり、耐性を誘導せずしかも再発を抑える方法としてイマチニブを間歇的に投与する方法についても本研究において検討中である。

D. 健康危険情報

現時点で報告されている有害事象ではプロトコルの改訂を必要とするものではなく、注意深く観察する事で試験の継続は可能と判断された。一方最近ラットの長期投与試験において発がん性が報告され、今後慎重な観察が必要である。またイマチニブ市販後の自主報告において27例の薬剤関連間質性肺傷害の報告があり、本研究においてその解析を行った。イマチニブ関連間質性肺傷害は画像上びまん性肺胞傷害パターンを示す例が現在の所なく、早期に適切な治療により良好な予後が示された。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

我々は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)のリンパ腫グループに属し、リンパ腫治療に対する共同研究も行っている。今年度は、未治療進行期のCD20抗原陽性低悪性度B細胞リンパ腫患者を対象に、より有効性の高い標準的治療法を確立することを目的としたJCOG0203-MF試験[rituximabとstandard CHOP療法の併用療法(R・S・CHOP)を対照群とし、化学療法の用量強度増強とG-CSF併用による抗体療法の効果増強が期待されるbi-weekly CHOP療法とrituximabの併用療法(R・Bi-CHOP)のランダム化比較第II/III相試験]に3例の登録を行い、治療を開始した。1例はR・S・CHOP群に、2例はR・Bi-CHOPに割り付けられた。