

厚生労働科学研究費補助金
臨床研究基盤整備推進研究事業

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
(若手医師・協力者活用に要する研究)

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 大西 一功

平成19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

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腫瘍センター 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 月から 2006 年 3 月の間に 489 例が登録され、うち 2 例が併用群に登録された。2006 年 9 月の観察期間中央値 24 ヶ月の中間解析では、48 ヶ月の予測全生存率は 95%に及び、欧米の成績とほぼ同等の有効性と安全性を示した。2007 年 1 月からは効果不十分な症例に対してはイマチニブ増量の改正を行い、一方分子遺伝学的寛解に到達した症例に対してはイマチニブ間歇投与試験を作成した。また耐性化の原因とされる ABL 遺伝子の変異解析スクリーニング計画書を作成し、開始した。

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）を開始された。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。2002 年 4 月から 2006 年 3 月の間に 489 例が登録され、うち 2 例が併用群に登録され終了した。本臨床研究実施チームでは本年度は、CML202 試験の観察期間中央値 24 ヶ月の中間解析を行った。48 ヶ月の予測全生存率は 95%に及び、欧米の成績とほぼ同等の有効性と安全性を示した。同時に効果不十分な症例に対しては CML202 試験のイマチニブ増量の改正を行い、一方分子遺伝学的寛解に到達した症例に対してはイマチニブ間歇投与試験を作成した。また耐性化の原因とされる ABL 遺伝子の変異解析スクリーニング計画書も作成した。

CML202 改正試験では、イマチニブ 400mg 投与中の症例において、投与開始 9 ヶ月の細胞遺伝学的効果判定にて major CGR に到達した症例のうち、LeukemiaNet により提案された効果判

定基準に従い suboptimal response に相当する患者、すなわち 12 ヶ月以降の細胞遺伝学的効果判定にて完全効果以上が得られていない症例、18 ヶ月以降の分子遺伝学的効果判定にて大分子遺伝学的効果（1/1000 以上の BCR-ABL 遺伝子レベルの減少）が得られていない症例に対しては、1 日 1 回イマチニブ 600mg に増量する。増量後 3 ヶ月毎に 2 年間分子遺伝学的効果判定を行う。

CML 間歇投与試験では、イマチニブ投与後 3 ヶ月で完全細胞遺伝学的寛解 (complete CGR) に到達した反応良好例で、その後大分子遺伝学的効果 (major molecular response : MMR) が確認され、これを 24 ヶ月以上維持している慢性期 CML の患者を対象として以下の間歇投与を行う。第 1 ステップは 3 ヶ月投与、1 ヶ月休薬を行い、MMR が維持されていれば、もう 1 コース投与、休薬を繰り返す。MMR が維持できていれば、第 2 ステップの 3 ヶ月投与、3 ヶ月休薬に移行する。2 コース繰り返し、定性 PCR で検出感度以下であり、患者の希望があればイマチニブ投与を中止する。その後は 3 ヶ月毎に PCR 検査を行う。MMR が維持できない場合は 400mg 投与を再開し、6 ヶ月後 MMR に到達しなければ 600mg に増量する。

B. 採択された研究事業での研究実績

1. CML202 試験成績

CML202 試験は 2002 年 4 月開始以来 2006 年 3 月の間に 489 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。2006 年 9 月に観察期間中央値 24 ヶ月の中間解析を行った。

48 ヶ月時点での予測有効性は、complete hematologic response (CHR) 94%、major CGR 98%、complete CGR 92%、major molecular response

(MMR)55%であった。治療前の Sokal リスク別の major CGR、complete CGR は高リスク群では有意に到達率が低かった。4 年予測全生存率は 95%、無増悪生存率は 94%、12 ヶ月、18 ヶ月時点でのランドマーク解析ではその時点での complete CGR 到達症例は、未到達症例に比べ無増悪生存率が優る傾向にあった。

またヨーロッパの LeukemiaNet より提案された効果判定基準に基づきイマチニブ増量のプロトコール改正を行った。

2. CML イマチニブ間歇投与試験

分子遺伝学的完全寛解を 2 年以上継続している症例を対象にしてイマチニブの至適維持用量の検討のため間歇投与による減量試験を作成した。

3. BCR-ABL 変異解析研究

CML のイマチニブ耐性の主要原因とされる BCR-ABL 遺伝子の変異解析スクリーニングをイマチニブ抵抗例を対象に計画書を作成し、開始した。

(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、2006 年 6 月には観察期間中央値 5 年の成績が報告された。イマチニブ群 553 例において、有効性は complete CGR

87%, major CGR 92%, progression free survival 83%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 1/1000 以下に減少した症例では 5 年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。今回の CML202 試験における観察期間中央値 24 ヶ月の中間解析では、欧米とほぼ同等の有効性と安全性が示された。

またこの欧米のデータをもとにヨーロッパのグループからイマチニブ治療の経時的な効果判定基準が提案された。そこでは特に 12 ヶ月、18 ヶ月時点での complete CGR、MMR への到達が最善の予後を得るための指標として重視されている。この基準に基づき未到達例に対する増量効果の検討のためプロトコル改正を行った。同時に効果不十分例に対しては耐性が問題とされ、その主因とされる ABL 遺伝子の変異解析も必要とされる。そこで本研究チームにおいても BCR-ABL 遺伝子の変異解析スクリーニング計画書を作成し、開始した。

CML におけるイマチニブ治療は、分子標的治療の最初の最善の成功例として、そのパイオニアとして牽引役を果たしている。現在イマチニブに対する耐性機序の解明も進み、第 2 世代の分子標的薬の臨床開発が行われ、さらには第 3 世代の薬剤も既に開発されている。こうした実

証を国際的な臨床研究とも連携しつつ、日本人のデータを確立するため本研究チームの果たす役割は大きいと考える。

D. 健康危険情報

イマチニブ治療においては欧米から心筋毒性が報告されたが、CML202 試験登録例においては 489 例中 1 例の心不全 (grade2) の報告があったのみでまれな有害事象と考えられた。しかし高齢者や心予備能の少ない患者に対する注意を喚起した。

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 試験に登録した 3 例について経過観察を行っている。

治験に関しては、CML に対する第 2 世代の分子標的薬ダサチニブの治験に参加し、イマチニブ耐性の移行期 CML 患者 1 例を登録し治療を開始した。