

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究

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19年度 総括研究報告書

主任研究者 大西 一功

平成20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（臨床研究基盤整備推進研究事業）  
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腫瘍センター 教授

研究要旨

CML202 試験は、未治療の慢性骨髄性白血病（CML）におけるイマチニブの有効性・安全性、長期予後の検討を目的として実施された。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た。2007年7月の観察期間中央値36ヶ月の中間解析では、489登録症例において5年予測全生存率は94%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。また本試験のサブグループ解析では300mgの低用量症例の有効性は標準とされる400mgと同等であることが示され、日本人における至適投与量の検討が今後の課題と考えられた。2007年1月からはCML202試験における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った。また2007年6月からは、積極的にイマチニブを増量することによる有効性を検討するため標準的増量との比較によるCML207第III相試験を開始した。

A. 採択された研究事業での研究概要

本臨床研究実施チームは慢性骨髄性白血病（CML）に対する臨床試験の支援を行っているが、本年度はCML202試験の観察期間中央値36ヶ月の中間解析および新規CML治療プロトコルCML207試験の作成を行った。またCMLのイマチニブ耐性症例に対する*BCR-ABL*遺伝子解析の研究計画書を作成した。

1. 成人慢性骨髄性白血病プロトコル（CML202試験）

未治療慢性期CMLにおいて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、イマチニブを使用したにもかかわらずmajor cytogenetic response (CGR)が得られなかった症例に対し、イマチニブ+IFN $\alpha$ 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した。イマチニブ単独群については、primary endpointは全生存期間とし、secondary endpointsは短期・長期の毒性、6ヶ月後の血液学的効果、9ヶ月後の細胞遺伝学的効果、無増悪生存期間、治療成功期間とした。イマチニブ+IFN $\alpha$ 、イマチニブ+cytarabine ocfosfateの各併用療法については、primary endpointは併用開始9ヶ月後の細胞遺伝学的効果とした。secondary endpointsとしては、IFN $\alpha$ 又はcytarabine ocfosfateの米国での併用投与量における耐受性の確認、短期・長期の安全性・毒性の検討、血液学的効果、細胞遺伝学的効果、全生存期間、無増悪生存期間、治療成功期間とした。目標症例数は360例、登録期間は2002年4月から2006年3月である。

またヨーロッパ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ル改正を行った。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。

## 2. CML207 試験

未治療慢性期 CML 患者にイマチニブ 400mg を投与し、3 ヶ月後、6 ヶ月後の血液学的、細胞遺伝学的、分子遺伝学的反応により、標準的なイマチニブ増量を行う群と積極的にイマチニブを増量する群における 12 ヶ月後の major molecular response (MMR) 到達率を比較するランダム化第 III 相試験を行い、「積極的にイマチニブを増量することにより、より多くの患者に長期 progression free survival (PFS) のサロゲートマーカーである治療開始後 12 ヶ月における MMR をもたらす」という仮説を検証する。治療計画はイマチニブ 1 日 400mg で投与を開始し、標準的増量群ではイマチニブ投与開始後 3 ヶ月後に complete hematologic response (CHR) に達しない患者、6 ヶ月後に major CGR が得られなかった患者に対して、600mg に増量する。積極的増量群ではイマチニブ投与開始後 3 ヶ月後に complete CGR に達しない患者、6 ヶ月後に MMR が得られなかった患者に対して、600mg に増量する。primary

endpoint は治療開始後 12 ヶ月の分子遺伝学的反応、secondary endpoints は治療開始後 3 年目の全生存率および PFS、治療開始後 2 年目の分子遺伝学的反応、増量による有害事象とする。目標症例数は 240 例、予定登録期間は 2007 年 6 月から 2009 年 5 月である。

## 3. *BCR-ABL* 変異解析

CML のイマチニブ耐性を示す主な原因は *BCR-ABL* 遺伝子の変異と考えられている。本計画では、イマチニブに耐性を示す患者を対象に、*BCR-ABL* 遺伝子上に生じた 18 カ所の変異の有無をインベーター法を用いて測定する。予定症例数は 200 例、登録期間は 2007 年 4 月から 2009 年 4 月である。

## 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 $\alpha$ 群）に二次登録され終了した。2007 年 7 月に観察期間中央値 36 ヶ月の中間解析を行った。60 ヶ月時点での予測有効性は、CHR 97%、major CGR 97%、complete CGR 91%、2.5 年 MMR 55%であった。治療前の Sokal リスク別の major CGR、complete CGR の到達率は高リスク群では有意に低かった。5 年予測全生存率は 94%、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有意に優った。

本試験のイマチニブの計画投与量は 1 日 400mg であったが、初期 2 年間の平均投与量は 400mg 以上(400mg 群)が 197 例、300mg 以上 400mg 未満(300mg 群)が 99 例、他は 300mg 未満であった。そこで 400mg 群と 300mg 群の成績についてサブグループ解析を行った。complete

CGR 到達率は、初期 6 ヶ月平均用量で比較すると 400mg 群が 300mg 群に比し有意に優った。初期 2 年間の平均用量の比較では、complete CGR 到達率、無増悪生存率、全生存率ともに両群で差がなかった。以上より、イマチニブは 400mg 投与が標準とされているが、短期的な観察ではあるが、少なくとも日本人においては維持量は 300mg でも十分量である可能性が示唆された。至適用量を明らかにするためには、イマチニブの代謝に関する研究とともに長期の前方向試験が必要である。

## 2. CML207 試験

2007 年 4 月から 12 月までに 50 例が登録された。

## 3. *BCR-ABL* 変異解析研究

これまでにイマチニブ耐性の CML 症例 18 例が解析され、慢性期 14 例中 5 例に各種変異が検出された。うち 1 例からはイマチニブ高度耐性とされる T315I 変異が検出された。また急性転化期 CML4 例においても 1 例に変異が検出された。

### (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「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

CML のイマチニブ治療について、CML202 試験の観察期間中央値 36 ヶ月の中間解析では、欧米の大規模試験にお

けるイマチニブ治療と同等以上の有効性と安全性が確認された。これまでの臨床試験ではイマチニブ投与量は 1 日 400mg あるいは 600mg、800mg の高用量の試験しか行われていない。本試験では 300mg 投与症例が 100 例近くあり、サブグループ解析では 300mg 投与群は 400mg 投与群と比し有効性に差を認めなかった。これは短期の観察時点におけるサブグループ解析であるため、イマチニブの至適用量の決定のためには人種差を含めたイマチニブの代謝に関わる要因の検索とともに長期の前方向試験が今後必要である。

一方、CML207 試験では、より高い有効性を求めて積極的な増量の有用性の検証のため第 III 相試験を行っている。さらに第 2 世代の *ABL* チロシンキナーゼ阻害薬の開発が進み、近く臨床使用も可能となる。これらの薬剤はイマチニブ耐性例にも有効であることからイマチニブに対し効果不十分な場合、イマチニブ増量、あるいは新規薬剤への変更をどの様な基準で行うかが今後の課題となる。第 2 世代薬剤においては *ABL* 遺伝子の変異部位により感受性に差がある。またイマチニブの血中濃度の測定では同一用量でも個体差が大きい、血中濃度の低い群では有効性が有意に低い事が報告されている。従って今後の試験においては *BCR-ABL* mRNA の分子モニタリングに加えて、イマチニブ耐性例、不耐容例では *BCR-ABL* 変異解析、血中濃度測定も行う必要がある。

CML におけるイマチニブ治療は第一選択として確立したが、一方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ている。分子標的薬の分野でも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**

重篤な有害事象は報告されていない。

**E. その他実施した臨床研究・治験の概要  
及び実績**

CML に対する第 2 世代の分子標的薬  
ダサチニブおよびニロチニブの治験に  
参加し、ダサチニブではイマチニブ耐性  
の CML 患者 2 例を登録し、ニロチニブ  
では未治療 CML 患者 2 例を登録し治療  
を開始した。