

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17－19年度 総合研究報告書

主任研究者 大西 一功

平成20年3月

目 次

I. 総合研究報告	1
慢性骨髄性白血病に対する標準療法の研究	
大西 一功	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	7

総合研究報告

主任研究者 大西 一功

浜松医科大学

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）
総合研究報告書

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

本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た。未治療の慢性期 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 CML202 試験は、平成 14 年 4 月から平成 18 年 3 月の間に 489 例が登録された。平成 17 年度は CML202 試験における有害事象中心に検討した。平成 18、19 年にはそれぞれ観察期間中央値 24 ヶ月、36 ヶ月の中間解析を行い、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。イマチニブ関連間質性肺傷害は少数例で認められたが予後は良好であった。さらにヨーロッパから提唱された効果判定基準に基づき平成 19 年 1 月にプロトコール改正を行った。さらに平成 19 年度は CML に対する新規プロトコール CML207 試験の作成を行った。これ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第 III 相試験である。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。

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

A. 研究目的

本チームは「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」において、そのうち慢性骨髄性白血病（CML）の標準療法の確立に関する臨床研究の支援を行うことにより、若手医師、研究協力者の臨床研究遂行能力の育成を目的とする。本研究期間に未治療慢性期 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至適用量の決定のため CML202 試験、CML207 試験を行った。さらにイマチニブ耐性症例を対象に *BCR-ABL* 遺伝子変異解析のスクリーニングを行った。

B. 研究方法

1. 成人慢性骨髄性白血病プロトコール 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 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 α 、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 α 又は cytarabine ocfosfate の米国での併用投与量における耐容性の確認、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. 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。予定症例数は 20 例である。

3. 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。

4. *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。

(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. 研究結果

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。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。

D. 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

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よう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。こうした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。

E. 結論

本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い、CML202 試験における観察期間中央値

36ヶ月における中間解析を行った。また CML に対する至適投与量・投与法の検討のため CML207 試験、至適維持量を検討するために間歇投与試験プロトコールを作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 大西一功. 教育講演: 慢性白血病-State of the Art. 第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会 平成17年9月

2) 大西一功. イマチニブによる慢性期慢性骨髄性白血病に対する JALSG CML202 中間解析結果. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、平成19年10月、臨床血液 48;944, 2007

3) Ohnishi K. Lower dose of imatinib provides outcomes similar to the standard dose imatinib in Japanese patients with early chronic-phase CML: The interim analyses of JALS GCML202 Study. 49th annual meeting of American Society of Hematology. 2007年12月、Blood 110;316a, 2007

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 17-19 年度

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugimoto Y, Ono T, <u>Ohnishi K</u> , et al.	HOXA10 expression induced by Abl kinase inhibitors enhanced apoptosis through PI3K pathway in CML cells.	Leuk Res.	32	962-71	2008
Fujisawa S, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Pharmacokinetics of arsenic species in Japanese patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide.	Cancer Chemother Pharmacol	59	485-93	2007
<u>Ohnishi K</u> , Ohno R, et al.	Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate.	Leukemia	20	1162-4	2006
Nakamura S, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Etodolac induces apoptosis and inhibits cell adhesion to bone marrow stromal cells in human myeloma cells.	Leuk Res	30	123-35	2006
Shigeno K, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: Updated outcomes of the phase II study and postremission therapies.	Int J Hematol	82	224-9	2005
Kobayashi M, <u>Ohnishi K</u> , et al.	Etodolac inhibits EBER expression and induces Bcl-2-regulated apoptosis in Burkitt's lymphoma cells.	Eur J Haematol	75	212-20	2005