

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

第二世代 TKI による CML 治療

分担研究者 松村 到 近畿大学医学部 教授

研究要旨：慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の登場により画期的に改善し、現在の課題はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)によってCML-CPが治癒するかどうかである。また、治癒するのであれば、第一世代TKIのイマチニブより強力な第二世代TKIのニロチニブとダサチニブのどちらがより高率に治癒させるのか、どのような症例が治癒するのかを明らかにする必要がある。CML-CPを治癒させるには、CML細胞を可能な限り減少させる必要があり、現時点では、国際標準法での4.5log減少(0.0032%<sup>IS</sup>, CMR<sup>4,5</sup>)をもって分子遺伝学的完全寛解(CMR)とするのが一般的である。今回、CMLの治療に向けて、日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)においてニロチニブとダサチニブで18ヵ月までのCMR累積達成率を比較する多施設共同前方視的第三相ランダム化比較試験CML212試験を計画した。平成24年5月より症例登録を開始し、74施設の倫理委員会の承認を受け、すでに94例が登録されている。また、探索的エンドポイントであるCML細胞における全エクソン解析もまもなく開始予定である。

【CML212 試験】

初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較

A. 背景&目的

慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるイマチニブの登場により画期的に改善した。しかし、TKIが*in vitro*でCML幹細胞を死滅させないことから、TKIの投与は中止できないとされてきた。ところが、イマチニブによって分子遺伝学的完全寛解(complete molecular response, CMR)を2年以上維持した症例を対象としてイマチニブを中止するSTIM試験が海外で実施され、イマチニブ中止後12ヶ月以上観察した69例中27例(39%)が無再発であることが報告された。この結果から、TKIの単独投与であっても、CMRを達成し、ある程度の期間維持すれば、CML-CPが治癒する可能性が示唆されるようになった。

第二世代TKIであるニロチニブとダサチニブはイマチニブより高いBCR-ABL阻害作用を有し、両者はそれぞれのランダム化比較試験に

おいて初発CML-CPに対して、長期的予後の指標となる細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)、分子遺伝学的大寛解(MMR)の達成率でイマチニブに優り、初発CML-CPに対する標準治療薬として承認された。これらの第二世代TKIを初発CML-CPに対して投与した際には、観察期間の中央値約18ヶ月時点で97%以上の症例で移行期/急性転化期への病期進行が回避される。

このように初発CML-CPの治療においては、病期進行の回避という最大の命題はほぼ解決され、残された課題はTKIによってCML-CPが治癒するかどうか、治癒するのであれば、第二世代TKIのどちらのTKIがより高率に治癒させるのか、また、どのような症例が治癒するのかを明らかにすることである。

CML-CPを治癒させるためには、残存CML細胞を可能な限り減少させる必要があるが、現時点では、国際標準法での4.5log減少(0.0032%<sup>IS</sup>, CMR<sup>4,5</sup>)をもってCMRとするのが一般的で、CMR達成が治癒を目指す際の評価可能な最後のマイルストーンとされている。今回、日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)において初発CML-CPの治療に向けて国際標準法によるCMRの達成率をニロチニブとダサチニブで前方視的第三相ランダム化比較試験にて比較することを目的とした。また、

引き続き実施予定の薬剤中止試験への登録可能症例を蓄積することも目的とした。

## B. 社会的意義

本試験によってどちらの薬剤がより効率にCMRを達成するのかが明らかになれば、CML患者さんにとって薬剤選択の際の重要な情報となる。また、引き続き薬剤中止試験を実施する予定であるが、薬剤を中止することが可能になれば、高額な医療費が免除され、患者さんにとって利益が大きいのみでなく、社会的にも医療費の削減となり、社会的利益も大きい。

## C. 試験の相とデザイン

初発CML-CPに対するニロチニブとダサチニブの18ヶ月時点までの国際標準法によるCMRの累積達成率を前方視的に比較する多施設共同の第 相ランダム化比較試験。

## D. 対象

16歳以上のECOG Performance Status(PS) 0~2で、肝、腎、心機能に重篤な合併症を有さない初発CML-CP症例

## E. 治療レジメン

対象症例をニロチニブ 300mg, 1日2回投与(bid)群とダサチニブ群 100mg, 1日1回投与(qd)群にランダム化割り付けする。その際、CMR達成に最も影響するSokalスコアについて両群で人数分布に偏りが生じないように、Sokalスコアを層別化因子として用いる。効果不十分例や不耐容例では、プロトコル治療中止とし、中止後の治療は規定しない。

## F. エンドポイント

- 1)プライマリーエンドポイント  
ニロチニブ群とダサチニブ群における国際標準法による18ヶ月時点までのCMRの累積達成率  
評価法：全割付症例を解析対象としてIntention to treat解析を行う。
- 2)セカンダリーエンドポイント  
両薬剤の安全性  
両薬剤の治療継続性  
両薬剤の治療効果

治療開始後12, 18, 24, 36ヶ月時点での細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果(MMR, CMR, 2回連続のCMR(Confirmed CMR)など)、無増悪生存率(PFS)、無イベント生存率(EFS)、全生存率(OS)、治療開始後12, 18, 24, 36ヶ月までの細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果の累積達成率、European LeukemiaNet(ELN) 2009の治療効果判定基準に基づく総合的治療効果、細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間

両薬剤のSokalスコア、EUTOSスコア別の治療効果

両薬剤投与時のBCR-ABL遺伝子の点突然変異の出現と変異出現例の治療反応性

### 3)探索的エンドポイント

両薬剤のトラフ濃度と治療効果の相関性  
CML細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列解析などによる異常の有無と治療反応性の関係  
正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などの有無を全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする

## G. 予定登録症例数と研究期間

- 1)予定登録症例数：450例
  - 2)予定登録期間：承認後2年半
  - 3)追跡期間：登録後36ヶ月(全研究期間5年半)
- 本研究は、引き続き実施する薬剤中止試験の症例を蓄積することも目的としているため、36ヶ月間を追跡期間とする。

### 【症例数決定の根拠】

初発CML-CPを対象としてニロチニブ 300mg, bid、ニロチニブ 400mg, bid とイマチニブ 400mg, qd の有効性をランダム化比較した ENESTnd において観察期間の中央値が18.5ヶ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はニロチニブ 300mg, bid 群で21%、ニロチニブ 400mg, bid 群で18% (イマチニブ 400mg, qd 群で6%)であった。本試験の結果、ニロチニブ 300mg, bid 群はニロチニブ 400mg, bid 群に治療効果で劣らないことが確認された。同様に、ダサチニブ 100mg, qd とイマチニブ 400mg, qd をランダム化比較した DASISION では観察期間の

中央値が18ヵ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はダサチニブ100mg, qd群で13% (イマチニブ400mg, qd群で7%)であった。一方、MD Anderson 癌センターにおいて初発CML-CPに対するニロチニブ400mg, bidとダサチニブ100mg, qdの第 相試験がそれぞれシングルアームで実施されている。その結果、ニロチニブの試験では18ヶ月までのCMRの累積達成率は21%、ダサチニブの試験では18ヶ月時点でのCMRの累積達成率は6%であった。これらの結果から、18ヶ月までのCMRの累積達成率をニロチニブ300mg, bid群で21%、ダサチニブ100mg, qd群で9.5%と想定し、1対1にランダム化し、「18ヵ月までのCMRの累積達成率でニロチニブが優ること」を検出率(1-β)90%、α値5%でstratified CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) testを用いて両側検定するのに、1群あたり204例が必要となる。脱落症例を約10%見込むと、1群あたり225例、両群併せて450例となる。

#### H. 観察・検査項目

本研究における保険適応外検査は日本血液学会が実施する新TARGETの観察研究1のシステムを利用して、その観察スケジュールに基づいて実施する。従って、本研究に参加する施設は、本研究と新TARGETの観察研究1の両方について施設の倫理委員会の承認を受け、両方の試験に症例を登録する必要がある。ただし、新TARGETの登録は平成25年3月末で終了予定であり、新TARGETの終了後は、本試験を独自で遂行する。

##### 1) 患者背景

身長、体重、性別、年齢、合併症、既往歴、CML確定診断日、Sokalスコア、EUTOSスコア、ECOG PSを調査する。

##### 2) 治療内容

薬剤名、投与量および休薬期間を調査する。

##### 3) 血液検査

ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数、血液生化学検査としてAST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン(TB)、直接ビリルビン(DB)、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, Mg, P、血糖値を観察・検査スケジュールに従って測定する。

なお、新TARGETでは、白血球分画、TB、DB、

アミラーゼ、リパーゼ、Na, K, Cl, Ca, Mg, P、血糖値を検査項目としていないので、本研究では有害事象の捕捉のために、これらの検査も実施し、データを回収する。

#### 4. 骨髄検査

CCyR未達成の患者に対しては、検査スケジュールに従って骨髄サンプルを採取し、Gバンド法によって細胞遺伝学的効果の判定を行う。細胞遺伝学的効果が評価できない場合は、末梢血(好中球)を蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)法で測定した検査データを代用してもよい。

#### 5) 末梢血(好中球) FISH

CCyR未達成の患者に対して検査スケジュールに従って実施し、細胞遺伝学的効果の判定を行う。末梢血(好中球)をFISH法にて測定する。CCyR達成後は不要とする。

#### 6) BCR-ABL遺伝子発現レベル

末梢血サンプルを用い、株式会社ビー・エム・エルにおいて国際標準法であるMMD社のキットを用いて測定する。採血は、新TARGETの検査スケジュールに従って実施する。CMR用の解析はMMR達成症例について実施する。

#### 7) BCR-ABL遺伝子の変異解析

遺伝子変異解析は、ベースライン及び12ヶ月時点以外にPCR値が最低値から5倍以上増加した時点で実施可とする。末梢血サンプルを採取し、株式会社ビー・エム・エルにおいてダイレクトシーケンシング法によりBCR-ABL遺伝子のcodon 225-505における変異を解析する。

#### 8) 網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析

探索的研究として治療効果と遺伝子異常との関係を検討する。治療前の末梢血よりRNA、ゲノムDNAを採取し、網羅的遺伝子発現解析、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列解析、SNP Arrayを用いた網羅的ゲノムの構造解析、遺伝子のメチル化領域の網羅的解析を行い、正常細胞をコントロールとし、CML細胞における異常の有無を解析する。

また、MMR達成の次の採血時の末梢血10mlより得られる正常ゲノムDNAを採取する。プロトコール治療開始後も末梢血中にCML細胞が残存し、正常な血液細胞を採取できない場合には、治療抵抗性あるいは不耐容例ではプロトコール治療を中止する時点、プロトコール治療を継続し

ても21ヶ月までにMMRを達成できなかった症例については24ヶ月時点で、スワブにより頬粘膜より正常ゲノムDNAを採取する。これらの正常ゲノムDNAを用いて治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)などの有無を全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする。

### 9)血漿中薬剤トラフ濃度

維持投与量を1週間以上継続している患者においてニロチニブ、ダサチニブの血漿中薬剤濃度を測定する。

### 10.胸部X線

登録症例全例で治療開始前に実施する。ダサチニブ群では、投薬開始1週間、2週間、1ヶ月後に実施し、胸水貯留、間質性肺炎などの有害事象がないことを確認する。

### 11.心電図

登録症例全例で、治療開始前、投薬開始1週間、2週間、1ヶ月後に実施し、QTc延長や不整脈の出現などの有害事象がないことを確認する。

### 12.将来の研究のための検体保存

本研究では、残余検体(RNA、ゲノムDNA)の保存について倫理委員会の承認を得られた施設において登録され、同意が得られている症例については、残余検体を匿名化状態で保存する。同意書には研究参加とは別に残余検体の保存についての確認項目を設ける。

〔残余検体〕

#### 1. cDNA

BCR-ABL遺伝子発現レベルなどの検査に用いた残りのcDNA。

#### 2.ゲノムDNA

探索的研究に用いたCML細胞、正常細胞の残りのゲノムDNA。

〔検体保存場所〕

JALSG 検体保存センター

熊本大学大学院生命科学研究部血液内科学

〒860-8556 熊本市本荘1-1-1

T E L : 096-373-5156

F A X : 096-363-5265

### 【研究の進捗状況】

本試験は、平成24年5月より開始された。平成26年3月末までに、JALSGの参加施設のうち91施設の倫理委員会の承認を受け、目標450例中237例が登録されている。当初の予定より約半年遅れの症例集積ではあるが、参加施設の増加と共に、現在は、順調に症例集積が進んでいる。また、40例の頬粘膜DNAと初発時のCML細胞を用いて探索的エンドポイントであるCML細胞における全エクソン解析を京都大学の小川誠司教授の研究室で実施中である。

### I. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y. The Satb1 protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages. *Immunity*. 2013; 38 (6); 1105-1115

2) Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013; 121(22); 4439-4442

3) Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura Y, Matsumura I. Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. *Int J Hematol*. 2013; 97(4); 491-497

### J. 知的財産権知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし