Hematology Today 特別企画Ⅲ

北越座談会

CML治療ゴールの変遷

早期寛解の benefit と 2nd TKIの positioning





近年、慢性骨髄性白血病 (CML) の治療は大きな変革期を迎えつつある。特に第2世代チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の導入によって、"より早期に、より深い" 寛解状態が得られるようになり、治療の中断・休止、さらには治癒をも目指すことが可能になってきた。そうしたなか、新潟、金沢、富山の先生方に参集いただき、さらにコメンテーターとして広島市立安佐市民病院の田中英夫先生に参加いただき、新潟大学の増子正義先生の司会のもと、北越座談会が2012年11月23日に越後湯沢で開催された。ここでは、第2世代TKI の役割、位置づけとは何かを中心に、CML 治療が目指すゴールの変遷、その現状と今後の展望について、最新の研究データを提示いただきながら活発な討議が行われた。その示唆に富む有意義な討議内容の骨子を抜粋して紹介する。

司会

増子正義

新潟大学医学部 血液内科 高密度無菌治療部

出席者

高井和江

新潟市民病院 血液内科

永井孝一

新潟県立中央病院 血液内科

山﨑宏人

金沢大学附属病院 血液内科

黒川敏郎

富山赤十字病院 血液内科

コメンテーター

田中英夫

広島市立安佐市民病院 血液内科

(2012年11月, 越後湯沢)

CONTENTS

| ダサチニブの副作用: 血液毒性・胸水 ······2 |
|--|
| イマチニブからの切り替え3 |
| 切り替え成功例・・・・・・・4 |
| 1st line 治療から 第2世代 TKI を使用する 根拠と実際 · · · · · · · · · · · · · 5 |
| ダサチニブの 免疫賦活作用に注目・・・・・・・6 |
| TKI の 中止は可能か: 治癒を目指して・・・・・・・7 |
| 服薬アドヒアランスの 重要性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ |
| 今後の 展望9 |



Medical Front International Limited

本誌で報告する臨床試験, 臨床症例はあくまでも研究治療のものであり, 適応外の内容が含まれている場合があります。本誌に掲載の各薬剤の効能・効果, 用法・用量に関する使用上の注意, 警告・禁忌を含む使用上の注意については, 各製剤の添付文書をご参照ください。

北越 座談会

CML 治療ゴールの変遷 シリーズ 1 早期寛解の benefit と 2nd TKI の positioning

司会



増子正義 先生 新潟大学医学部 血液内科 高密度無菌治療部

出席者



高井和江 先生 新潟市民病院 血液内科



永井孝一 先生 新潟県立中央病院 血液内科



山﨑宏人 先生 金沢大学附属病院 血液内科



黒川敏郎 先生 富山赤十字病院 血液内科



コメンテーター

田中英夫 先生 広島市立安佐市民病院 血液内科

ダサチニブの副作用:血液毒性・胸水

増子 第2世代チロシンキナーゼ 阻害薬(TKI)が導入され、その臨床的有効性が如実に示された今日,慢性骨髄性白血病(CML)の治療は何を目指していくべきか。本日は、北越地区(富山県、石川県、新潟県)の各エキスパートの先生



増子正義 先生

方と、広島からお招きした田中先生とともに討議してまいりたいと思います。最初に、ダサチニブ治療の症例を多く経験なさっています田中先生から、ダサチニブを使用するうえで重要であると思われる副作用・毒性と、その管理法についてお話しいただきたいと思います。

血液毒性: ダサチニブ投与で血球減少が改善した症例

田中 ポイントを血液毒性と胸水の2つに絞ってお話しします。

血液毒性については、ダサチニブ治療では血球減少が強く出やすいといわれていますが、実際には、それほど強いという印象はありません。むしろ、イマチニブによっ



田中英夫 先生

て長期に血球減少が続いていたが、ダサチニブに切り替えることによって血球減少が回復した症例もあるという 事例を紹介したいと思います。

症例は54歳の女性で(**図1**), CMLの慢性期(CP)にイマチニブを2008年から2年間使用して,分子遺伝学的完

全寛解(CMR)を達成しておりますが、白血球数、血小板数、好中球数のすべてがかなり低い状態で推移していました。この血球減少を改善させたく、ダサチニブに切り替えましたところ、白血球、血小板、好中球のいずれも増加して回復し、患者さんにとても喜ばれました。なお、この症例では大型顆粒リンパ球(LGL)はあまり増えず、主に好中球が回復していました。

もう1例,34歳の女性も同様に、イマチニブで寛解状態が得られましたが、血球減少がかなり強く遷延していました。この症例でもダサチニブに切り替え後、白血球、好中球、血小板が回復しました。同時に、より深い寛解状態に達しました。LGLは全く増えていませんが、それでも十分な効果が得られる症例もあることを経験できました。

ただし一般的には,ダサチニブ内服2時間後には血小板数が減少し(好中球・単球は増加),血小板凝集能が低

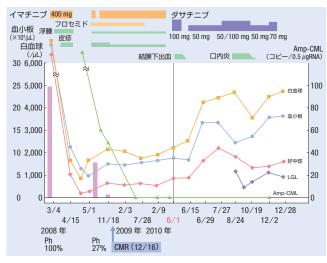


図1 初発 CML-CP 症例 (54歳, 女性) の臨床経過: 初発 CML-CP → CMR, 不耐容

下しますので(図2)、出血傾向には要注意です。

もう一方の胸水については、確かに比較的頻繁に起こりますが、利尿薬あるいはステロイドで十分にコントロール可能だと思っています (Quintás-Cardama A, *et al. J Clin Oncol* 2007, 25: 3908, Porkka K, *et al. Cancer* 2010, 116: 377)。

リスク因子としては, 心疾患の既往歴, 高血圧の合併, 年齢などが挙げられます。

ダサチニブの最小血中濃度と副作用は関係があります [Wang X, et al. J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting) 2008, 26: Abstract 3590]。最小血中濃度が一番低い群,中間群,高い群と分けますと,治療効果のほうは同じなのですが,最小血中濃度が高くなればなるほど胸水の発生率は上がってきます。したがって,最小血中濃度を低く保つことが重要だと思います。

CML-CP の場合, 初期の副作用が心配なら, 50 mg QD (1日1回) から始めて, 70 mg QD, さらに 100 mg QD まで増量していけばよいでしょう。慢性期であれば, 症例によっては 50 mg QD 継続でも十分な治療効果が得られています。ただし, できれば 100 mg QD のほうがいいかと思います。ダサチニブの場合, 胸水と出血以外にはそれほど重篤な副作用は経験しておりません。

増子 ダサチニブへの切り替えで血球減少が改善したということですが、そういう経験のある先生はいらっしゃいますか。

山崎 第2世代 TKIへの切り替えの第1例目では、まずニロチニブを試みました。血球は増加しましたが、BCR-ABL が検出感度以下にならなかったので、さらにダサチニブに切り替えましたところ、血球減少なしに寛解状態を維持できています。その後の第2世代 TKI の使用でも、血球減少で困った例はありません。

黒川 イマチニブで血球減少が強くでて続けられない症例で第2世代 TKI に切り替えたら寛解となり,血球減少も改善したケースを経験しています。

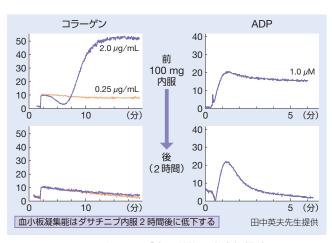


図2 ダサチニブ内服前後の血小板機能

胸水管理

増子 胸水に対しては、まず利尿薬ということですが、なかでも特に推奨されるものがありますか。

田中 当院では主にフロセミドを使って、カリウム値を みながら、場合によってはスピロノラクトンなどを組み 合わせて対処しています。

増子 胸水のマネジメントについてはどうお考えですか。 **黒川** 利尿薬を使わなくても、TKIを中止しただけで胸 水が消失していく症例もあります。ですから、そんなに 慌てなくてもいいのかなという印象をもっています。対 処する必要がありそうなら、もちろん利尿薬とステロイ ドを併用します。

高井 最初はダサチニブ 100 mg で治療し、胸水が出たら利尿薬を使用したり、TKI を減量するといった症例もありますが、初発の CML-CP で状態の比較的良好な例では胸水の経験はあまりないですね。

増子 先ほど、ダサチニブを内服して2時間ほどで血小板凝集能がぐっと下がるという話でしたが、薬剤の血中濃度が下がれば回復するのでしょうか。それともずっとそれが続くのですか。

田中 中断すると,少なくとも24時間から48時間以内には回復しますが,服用している限りは持続するようです。 増子 そうすると,持続的に出血のリスクはあるということですね。

田中 はい。抗血小板薬を服用し続けている方と同じような注意を払って管理しています。

増子 それは用量依存性で、ダサチニブを減量すれば軽減するのですか。

田中 用量が多いほど強く出る傾向があります。

イマチニブからの切り替え

FORTE (CA180-211) 試験からの考察

増子 最初からダサチニブを使うというのは最近の話ですので、一般的に多くの患者さんはイマチニブから治療に入っている場合が多いわけです。その場合の第2世代TKIの切り替え方について議論を進めていきたいと思います。まず高井先生から、2011年のASH (American Society of Hematology)で報告されたFORTE 試験の結果について解説していただきたいと思います。

高井 この試験は、CML-CP 患者でイマチニブが不耐容 であると認識した時点から実際にダサチニブに変更する までの期間が、ダサチニブの治療有効性に及ぼす影響に

ついて検討したものです。

結論だけをまとめますと、ダサチニブ投与を開始するまでの期間とダサチニブの最良効果を比較したところ、開始までの期間が長引くほど、ダサチニブの最良効果が落ちてしまう(図3)。つまり、イ



高井和江 先生

マチニブに不耐容の CML-CP 患者では、できるだけ早期にダサチニブに切り替えることが望ましいわけです。 このことが FORTE 試験のデータから如実に示されています。

増子 臨床の現場では意外と使い続けたりすることが多いと思いますが、どうでしょうか。

永井 患者さんがイマチニブを長く服用していて慣れていると,効果が不十分であっても,あるいはいろいろな問題があっても,本人が替えたくないという場合が多いようです。こちらも,それ以上は無理に薦められないということが実際問題としてあります。

増子 患者さんが不耐容であることを自らアピールしないという側面もあるでしょうし、すごく重要な薬剤であるという刷り込みがなされているということもあると思うのですが、山﨑先生、金沢大学病院ではどうでしょうか。山﨑 担当医が切り替え成功例を患者さんに紹介するなどして、ようやく2012年に入ってから患者さんの受け入れがよくなってきました。

増子 それでは、実際にダサチニブに切り替えて成功した症例を紹介していただきたいと思います。

切り替え成功例

山崎 今回紹介するのは84歳の男性で,2000年3月,72歳時に白血球増多を指摘されて,CML-CPと診断された症例です。その後,2011年2月からイマチニブ治療が開

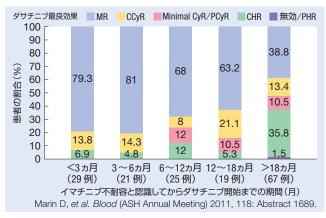


図3 イマチニブ不耐容患者におけるダサチニブ最良効果と ダサチニブ治療開始までの期間との関係(161例)

始され、Amp-CML 検出感度未満 を維持していましたが、2011年8 月から Amp-CML が徐々に上昇 してきました(図4)。そして同年 12月にイマチニブ抵抗性と判断 して、まずニロチニブ 600 mg/日 に切り替えました。その際、念の



山﨑宏人 先生

ため骨髄検査を行いましたところ、骨髄穿刺像を見て大変驚きました。POX 陰性の芽球が80%以上を占め(図5)、表面抗原から common B-ALL に相当する急性転化(BC)と診断し、入院となりました。末梢血には全く異常がなく、本人も自覚症状がありませんでしたので、検体を取り違えたのではないかと思ったぐらいです。なお、院内の遺伝子検査でも BCR-ABL が確認されました。

ニロチニブ投与開始後、1週間で6 kg の急激な体重増加、大量の胸水貯留が生じ、また急性転化も判明したので、ダサチニブ 50 mg とプレドニゾロン 20 mg の併用に変更しました。

もちろんフロセミドなどの利尿薬は使用したのですが、ダサチニブ投与後体重が正常化し、胸水も消失しました。ダサチニブ自体の副作用はなく経過良好で、1ヵ月足らずで本人の強い希望により退院しました。変更2ヵ月後の2012年2月にはAmp-CMLは検出感度未満となり、翌月の骨髄穿刺像では芽球は消失しており、それ以降もAmp-CMLの再上昇は認めていません。

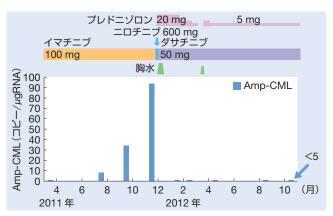


図4 初発 CML-CP 症例 (84歳, 男性) の臨床経過: Amp-CML

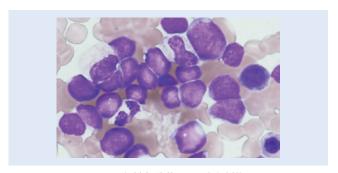


図5 急性転化期の骨髄穿刺像

早期切り替えの奨励

増子 貴重な症例を呈示していただきました。高齢であっても、ダサチニブに早く切り替えて、マネジメントを上手にやれば有効であるということだと思います。

黒川 一番の問題点は、ルーチンの外来診療では十分な時間をとれないことです。切り替えも考慮したいところですが、患者本人は現状に満足しており、相談する時間的余裕もないので、取りあえず同じ処方を出す。次の診療は2~3ヵ月後になりますので、ずるずると経過してしまう。本当は一度入院してもらい、充分に説明できれば切り替えられる人もいるのではないか、そういうジレンマを感じています。

増子 日本人の特性かもしれませんが、本人が満足しているのにあえて変更するというのはなかなか難しいと思います。田中先生は、より積極的に患者さんに説明して早期に切り替えておられるようですが。

田中 はい、なるべくそうしています。第2世代 TKI を 1st line から使える時代ですので、切り替えない理由はあまりないと思っています。ただし、イマチニブを継続している人もごくわずかですがあります。それは、高齢の方とか、経済的な理由の方などです。現状では、9割ぐらいの方は第2世代 TKI になっています。

増子 不耐容の場合は決断がつきやすいでしょうが、問題は分子遺伝学的 major 寛解 (MMR) は得られているけれども、Amp-CML が検出限界以上になったり以下になったりして、分子遺伝学的完全寛解 (CMR) ではないケースです。どうお考えでしょうか。

田中 CMR を目指すという基本姿勢で, なるべく切り 替える方向で考えています。高齢者や心肺機能低下例な どでは, MMR で妥協するときもあります。

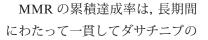
1st line 治療から 第2世代 TKI を使用する根拠と実際

DASISION 試験のポイント

増子 それではここで、1st line でのダサチニブ使用認可 の根拠となった DASISION 試験のポイントを永井先生 にまとめていただきたいと思います。

永井 ダサチニブ100 mg QD とイマチニブ400 mg QD を head-to-head で比較した試験で、副作用については、浮腫はダサチニブのほうが少ないけれども、胸水はダサチニブで多い。多くの副作用は1年目に最も頻発し、その後次第に減っていくが、ダサチニブによる胸水の発生頻度は変わらずに持続する。血球減少はダサチニブのほ

うが若干多い傾向にありますが, 特に問題になるほどではないよう です [Hochhaus A, et al. J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting) 2012, 30: Abstract 6504]。





永井孝一 先生

ほうが高く、イマチニブでも長期に徐々によくはなっていますが、それよりも早い時期に MMR を達成しています (図6)。 さらに、 MR^4 および $MR^{4.5}$ の累積達成率でみてもダサチニブのほうが高く、年々差が開いており(図7)、より深い寛解を目指すという意味でもダサチニブのほうが優っている。一方、AP/BPへの移行はダサチニブのほうが少ない。ただし、生命予後に関しては、3年間の追跡時点では差が認められていません。

結論としては、ダサチニブのほうが、より早く、より深い寛解状態が得られることが実証され、今後さらに長期生命予後についてフォローアップしていく必要があると結んでおります。

増子 初発の症例に関して,もう1つの第2世代 TKI ニロチニブでも同じような結果が出ていて,現在はいずれかを選択されていると思いますが,高井先生,初発は全例第2世代 TKI ですか。

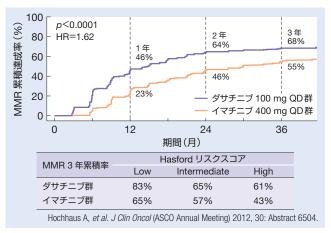


図6 DASISION試験: MMR (BCR-ABL ≦ 0.1%) 累積達成率

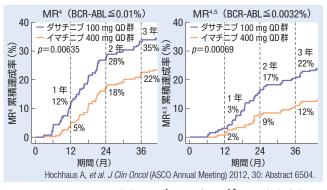


図7 DASISION 試験: MR⁴および MR^{4.5}の累積達成率



高井 はい, そうです。

増子 黒川先生もそうですか。

黒川 はい。

山崎 私自身は最近, 初発例に出会っていませんが, 当 院のスタッフは皆, 第2世代 TKI を使っています。

増子 すでにそういう状況だということですね。

ダサチニブの免疫賦活作用に注目

ダサチニブによる LGL 増加作用

増子 第2世代 TKI 同士の head-to-head の試験はまだなく, それぞれの薬剤の特性に応じて使い分けていくことになりますが, ダサチニブの特性としては免疫賦活作用が注目されています。この点について, 田中先生から解説していただきたいと思います。

田中 当院でイマチニブからダサチニブに切り替えた29例を対象に,リンパ球,特にLGLの増加について調べてみました(Tanaka H, et al. Int J Hematol 2012, 96: 308)。 論文発表時よりもやや症例数が増えています。

LGL 増加の定義はまだ確定していないのですが、いろいろな文献からリンパ球実数3,000 ($/\mu$ L)以上で、かつLGL 実数が1,500 ($/\mu$ L)以上の症例をLGL 増加あり (+)と判定する基準で行ってみました。

この定義で LGL 増加を認めた症例は29例中16例, 55%でした。ただし、LGL 実数を1,000以上と定義すればもっと増え、24例、82%ということになります。

LGL 実数が最初に1,500を超えた時期は中央値で11週, LGL 実数の最大値の中央値は2,909で, ダサチニブを投与している限りは増加を維持しています。

どういう細胞が増加しているのかを解析してみると、 16例すべてで NK 細胞が増え、約7割では CD8陽性 T 細胞も増えていました (図8)。

その頃、フィンランドの研究グループが胸水にも同じような細胞が出ると報告したので、胸水を採取して調べたところ、NK 細胞は全くないが、CD8陽性 T 細胞が認められました。これは、LGL 増加なし(一)群でも同様です。

TCR 遺伝子の再構成に関しては、LGL 増加 (+) 群では β , γ , δ の再構成がそれぞれ88%, 75%, 62%で認められ、LGL 増加 (一) 群では40%前後でした。ただし、正常な T 細胞・NK 細胞でも TCR 遺伝子再構成が時にあるといわれています。

治療効果について、LGL 増加(+)群と(-)群を比べますと、ダサチニブへの変更後に新規に CMR を獲得した症例が LGL 増加(+)群では5例(31%)だったのに対して、増加(-)群では0例でした(**図9**)。有害事象に関しては、予想どおりといいますか、増加群のほうで胸水が明らかに多く、皮疹も多い傾向にありました。

LGL増加はダサチニブ服用後短時間で起こるという報告を受けて、服用前と服用2時間後に採血してみたところ、対象27例すべてでリンパ球実数とLGL実数が増え、服用前後で平均値が有意に増加しました。約2倍です。このことを先ほどの長期的なLGL増加(+)群と(一)群で比較しますと、服用前のベースの値が違うものの、両群ともLGL実数が服用後有意に増加しました(図10)。

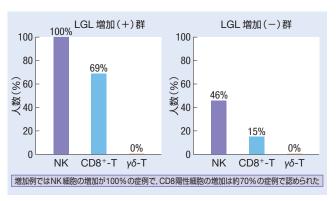


図8 LGL 増加(+)群と LGL 増加(-)群の比較: 末梢血中の増加リンパ球種類



なお、ニロチニブ、イマチニブではこのような LGL の 増加は全く認められず、ダサチニブに特有の現象だと思われます。

増子 貴重なデータをありがとうございました。

山崎 このダサチニブで増えた LGL は、CML 細胞に対して傷害活性が実際にあるのでしょうか。

田中 海外の研究グループは, in vitro 実験で傷害活性を 認めたと報告しています(Kim DH, et al. Haematologica 2009, 94: 135)。

増子 CML の特定の抗原を特異的に認識した LGL だけがモノクローナルに増えるのでしょうか。必ずしもモ

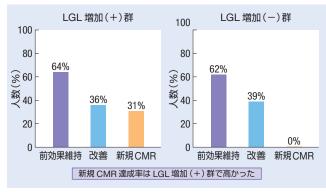


図9 LGL 増加(+)群と LGL 増加(-)群の比較: ダサチニブ変更後の治療効果

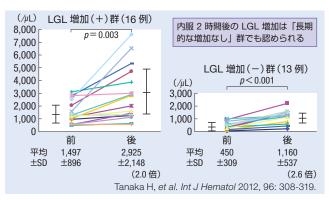


図10 ダサチニブ内服前と2時間後のLGL実数の変化: LGL 増加(+)群とLGL 増加(-)群に分けて解析

ノクローナルではないような気がするのですが。

田中 おそらく, オリゴクローナルだと思います。

山崎 ダサチニブ服用後2時間で血球の変化,血小板減少,好中球・単球の増加が起こってますね。そんな短時間では,ダサチニブが幹細胞の分化に直接影響を与えた結果とは考えられません。LGLも含めて,どういうメカニズムを想定されているのですか。

田中 短時間の変動に関しては、おそらく生体内で細胞の distribution が変わっているだけだろうと予想されます。その際、ごく短時間でも接着因子発現が変わってくるらしいのです。それによって、distribution が変わってくるのだろうと思います。

増子 接着因子が変わるとしても、蛋白合成からではとても間に合わないですよね。

田中 もともとある蛋白が、細胞内から表面に移ると考えられます。

増子 大変おもしろいですね。

高井 LGL 増加と胸水との関係はどうなのでしょうか。 治療効果との関係もいろいろといわれていますが。

田中 LGL が増えると胸水が必ず出るということではないようです。私の症例の解析では、胸水は LGL(+)では60%, LGL(-)では20%です。

増子 逆に、胸水が出ているけれども LGL が全く増えない人もいらっしゃいますか。

田中 そういう人もおられます。

TKI の中止は可能か:治癒を目指して

STIM 試験からの知見

増子 次は、TKIをやめることができる、すなわちtherapy-free でほぼ治癒といえるような状態にもっていくことができるかどうかという点です。 有名な STIM 試験の新し

いデータを, 黒川先生から紹介い ただきたいと思います。

黒川 イマチニブをストップできるかという STIM 試験の2010年の最初の報告から, さらに1年間追跡したデータの解析結果が2011年のASHで発表されました。



黒川敏郎 先生

今回の対象数は100例で,追跡期間中央値は34ヵ月です。最初の報告ではイマチニブ中止後の CMR 維持率は12ヵ月時点で41%,24ヵ月時点で38%でしたが,今回は24ヵ月と36ヵ月でともに39%ということです(図11)。分子遺伝学的再発は61例で,うち58例が最初の7ヵ月以内に再発し,3例は19ヵ月,20ヵ月,22ヵ月という後期に再発しています。

再発のリスク因子に関する単変量解析の結果は前回と 異なり、Sokal スコアだけがリスク因子で、スコアが低 いほうが再発しにくい。一方、多変量解析の結果は前回 と同じで、Sokal スコアが低いことと、イマチニブ投与 期間が5年以上と長いことが再発をしないための有意な 因子でした(表1)。この2つを併せもつ群の CMR 維持 率は68%です。

再発61例では、 $2 \sim 3$ ヵ月以内に再度イマチニブを投与し、大半は速やかにまた CMR の状態に戻りましたが (図12)、10例が CMR に戻らなかった。うち5例は微妙なレベルで BCR-ABL 値が上がったり下がったりしており、残りの5例は再発後のイマチニブ治療に同意しなかったということです。

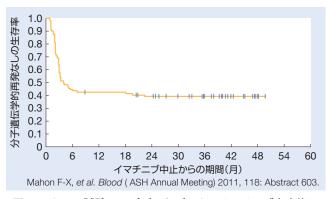


図11 STIM 試験アップデートデータ: イマチニブ中止後に おける CMR の Kaplan-Meier 曲線

表1 STIM 試験アップデートデータ: 多変量解析 Cox モデルの結果

| | ハザード比 (95%CI) | p 値 |
|-------------------------------|-------------------------|-------|
| Sokal スコア | 2.555 (1.278 ~ 5.119) | 0.008 |
| イマチニブ投与期間 > 60 vs. ≦ 60 ヵ月 | $0.582(0.340\sim0.995)$ | 0.047 |

Mahon F-X, et al. Blood (ASH Annual Meeting) 2011, 118: Abstract 603.

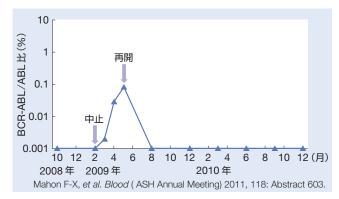


図12 STIM 試験アップデートデータ: 再発症例における 再投与後の BCR-ABL/ABL 比(%)の推移

そして結論には、本試験の治療中止期間の経済的効果が400万ユーロ、日本円で約5億円という推計を付記しています。

第2世代 TKI による治療中止試験

増子 それでは、第2世代 TKI でより深い寛解状態達成後、中止したらどうなるか、関心がもたれるところです。 日本では、ダサチニブを使った DADI 試験やニロチニブに関する中止試験が進行中です。田中先生、DADI 試験の進捗状況はどうでしょうか。

田中 この DADI 試験では、ダサチニブ治療で CMR が 1年間維持された症例でストップすることになっています。 我々の登録した11例のうち10例がすでに治療中断に入っていますので、その概要を簡単に紹介します。

現在、10例中2例が中止後わずか $1\sim2$ ヵ月で再発し、ダサチニブ内服を再開し、CMRに戻るかどうかを観察しています。残りの8例は、 $3\sim4$ ヵ月間 CMRを持続しており、追跡中です。

私自身は、サブ解析として特にダサチニブと LGL の 関係に注目して追跡していきたいと思っています。1例 を紹介しますと(図13)、白血球数と LGL 実数はダサチ

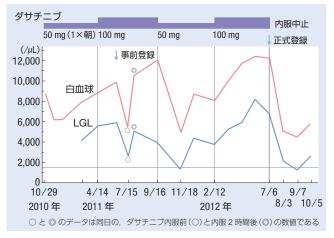


図13 DADI 試験: ある症例のダサチニブ内服中と 中止後の白血球数と LGL 実数の推移

ニブを 50 mg から 100 mg に増量すると増え,50 mg に戻すと減少し,再度増量すると増えます。そして,ストップした後,減少していきました。なお,服用の時刻と採血までの時間を考慮に入れないといけませんので,その点にも留意する必要はあると思います。

増子 こうした中止試験の結果は、治癒の可能性という 大きな課題に答えるだけでなく、先ほど示されたような 医療経済上のメリットという面でも、非常に大きなイン パクトを与えると思われますので、今後も注目していき たいところです。

服薬アドヒアランスの重要性

増子 TKI は中断できるとしても,長期連用を要する薬ですので,その服薬アドヒアランスは非常に重要です。この点について,最新の知見を田中先生から解説していただきたいと思います。

田中 イマチニブ治療において細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR)を達成した CML-CP 患者を対象に,薬の容器の 開閉を蓋にとり付けた電子機器で記録し,アドヒアランスと治療効果との関係を調べた Marin らの論文では,服薬率が90%を超える患者群と90%以下の患者群では,6年間の MMR 達成率が93.7%対13.9%と,大きな開きがありました(図14)。また,薬剤を増量するとアドヒアランスが下がるので,効果の増大と相殺する可能性があり,必ずしも増量すればよいというわけではないことや,食後の服用がアドヒアランスを高めることも指摘しています。

その意味では、ダサチニブの場合 CML-CP で1日1回 の服用でよく、食事の影響もほとんど受けないため、アドヒアランスをより高く保つことができるのではないかと思います。

増子 この点も、今後の使い分けを考えるうえで大切ではないかと思います。

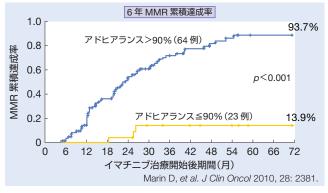


図14 服薬アドヒアランスと MMR 累積達成率: イマチニブ治療を受けた CML-CP 87 例

今後の展望

これからの CML 治療における到達目標

増子 最後に、初発 CML の患者さんが受診したときに、何を治療の目標におくか、永井先生から順にお考えを聞かせてください。

永井 いまは第2世代 TKI を少量で開始して、問題がなければ維持量に増量して、MMR を目標にしています。それで、ある程度の生命予後が確保できますので、そこから先は症例に応じて CMR、さらには治療中止を目指していきたいと思います。

高井 高齢者を除いて、若い方には治療中止も視野に入れて、できるだけ深い寛解状態、CMR を目指したいと思います。ただし、CMR の判定基準がまだ明確ではなく、分子遺伝学的寛解の診断法の確立が望まれます。

黒川 私も高井先生と同じような考え方です。そして、できれば drug-free の期間が設けられれば理想的ですが、その判定基準もこれからの問題で、国内外の臨床試験を積み重ねて、指針が出されることを切望しています。

山崎 治療中止に関しては、まず再発すれば治療再開で必ずもとに戻るという保証が欲しいところです。治療中止試験は、最近ようやく医療者側も患者側もやってみようという雰囲気になってきていますので、安全性も考えながらトライしていきたいと思っています。

田中 私も皆さんの考えと同じです。また、高齢者に関しては必ずしもそれほど深い寛解を追求しないこともあります。以前のインターフェロン時代の報告でも、CCyR に達すれば10年生存率は7~8割あるといわれていますので、70代、80代の方はCCyR で妥協するという選択肢もあるかもしれません。しかし、若い方はなるべくCMR まで達成して、できることならストップまでもっていきたいと思っています。

増子 かつては CML は死に至る病気といわれていましたが、TKIの登場で大きな意識変革の時代に入ってきています。今日の CML 治療は CMR、さらには therapy-free を目指すという方向にあります。しかしながら、何をもって CMR とするか、BCR-ABL 検出感度や基準設定などの問題、また残存 CML 幹細胞に対する抗腫瘍免疫を高める方策など、残された課題が多々あります。今後、さまざまな基礎研究や臨床試験を通して1つ1つ解決し、臨床の場でも患者さんにより明確な説明ができるようになることを期待しております。本日は、活発で充実したディスカッションを行うことができました。ありがとうございました。