

Hematology Today 特別企画VI

旭川CML座談会

CMLの治療戦略： TKI freeを目指して ～CMR未達成症例の今後を考える～

司会

生田克哉

旭川医科大学
消化器・血液腫瘍制御内科学
(第3内科)

出席者

幸田久平

旭川赤十字病院 血液・腫瘍内科

佐藤一也

旭川厚生病院 血液・腫瘍内科

柿木康孝

市立旭川病院 血液内科

進藤基博

旭川医科大学
消化器・血液腫瘍制御内科学
(第3内科)

コメンテーター

木村晋也

佐賀大学医学部
血液・呼吸器・腫瘍内科



(2013年6月, 旭川)

慢性骨髄性白血病 (CML) の治療は、第1世代チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) イマチニブの登場によって大きく進歩した。さらに、第2世代 TKI のダサチニブ、ニロチニブが登場して治療成績はより一層向上し、より早くより深い寛解が得られるようになってきた。それに伴い、CML は TKI で治癒できるのか、寛解が得られない症例はどう治療していくべきかなど、臨床上新たな問題も出てきた。

今回、旭川医科大学の生田克哉先生の司会のもと、コメンテーターとして佐賀大学の木村晋也先生をお招きし、旭川市内の CML 治療のエキスパートの先生方に参集いただき、旭川 CML 座談会が開催された。最初に CML に関する最近の話題についてコメンテーターの木村先生による Short Lecture が行われ、その後、出席者の先生方に実施したアンケート調査の結果報告、症例報告をもとに、CML 治療の現状と実臨床で遭遇する問題点について議論していただいた。本誌ではその要旨を紹介する。

CONTENTS

CML 治療の新たな問題点	2
Short Lecture: CML 最近の話題	2
より早くより深い寛解へと導くことが肝要	2
TKI の作用機序	3
第1世代、第2世代 TKI の副作用	3
ダサチニブによる効果: 自験例から	4
ダサチニブの STOP 試験	5
旭川市内における CML 治療の現状	5
アンケート調査の結果から	5
症例呈示	7
1st line でのニロチニブ投与の1例	7
イマチニブからニロチニブに切り替えた1例	8
まとめ: CMR を目指す意義	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、各薬剤の添付文書をご参照ください。

旭川CML
座談会

CML の治療戦略:TKI free を目指して
～CMR 未達成症例の今後を考える～

司会

出席者

コメンテーター



生田克哉 先生
旭川医科大学
消化器・血液腫瘍制御
内科学(第3内科)



幸田久平 先生
旭川赤十字病院
血液・腫瘍内科



佐藤一也 先生
旭川厚生病院
血液・腫瘍内科



柿木康孝 先生
市立旭川病院
血液内科



進藤基博 先生
旭川医科大学
消化器・血液腫瘍制御
内科学(第3内科)



木村晋也 先生
佐賀大学医学部
血液・呼吸器・腫瘍内科

CML 治療の新たな問題点

生田 第1世代チロシンキナーゼ阻害薬(TKI) イマチニブの登場後、慢性骨髄性白血病(CML)の治療成績は劇的に向上し、疾患のイメージも大きく変わりました。その後、第2世代TKIのダサチニブとニロチニブが登場し、治療成績はさらに改善しました。しかし、新たな問題点も数多く出てきました。たとえば、実臨床ではCMLは治療できるのか、言い換えるとTKIはやめられるのか、分子遺伝学的完全寛解(CMR)未達成症例はどのように治療していくのが適切かなど、大きな問題に遭遇しています。本日はこれらの問題点についてディスカッションし、明日への診療の糧としていただければと考えています。



生田克哉 先生

そこで、まず木村先生にCMLのcureに向けたShort Lectureをお願いし、その後、本日お集まりの先生方に行ったアンケート結果を紹介するとともに2症例を呈示いただき、それぞれについてディスカッションしていきたいと思います。

Short Lecture : CML 最近の話題

より早くより深い寛解へと導くことが肝要

木村 先生方がよく参照なされております European LeukemiaNet (ELN) のCML 効果判定基準は、2006年に

発表され、現在使われているのが2009年版です。今年のCMLの話題の1つに、このELNのCML 効果判定基準が改訂されることです。ELN 2013年版の詳細な内容についてはまだよくわかりませんが、治療効果判定基準の時期をより早くするようです^{注)}。つまり、より早い寛解を得ることが求められるようになってきました。



木村晋也 先生

その背景の1つとして、Marin らが発表した論文があります(*Blood* 2008, 112: 4437)。Marin らは、イマチニブ治療開始後18ヵ月時点で分子遺伝学的major 寛解(MMR)となった慢性期CML(CML-CP)患者は5年後もMMRであるが、18ヵ月時点でまだ細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)の場合、1/4の患者は5年後にCCyRを消失したと報告しています(図1)。したがって、できるだけ早く深い寛解に導くことが重要となります。

より早くより深い寛解を得るうえで1st lineでの第2

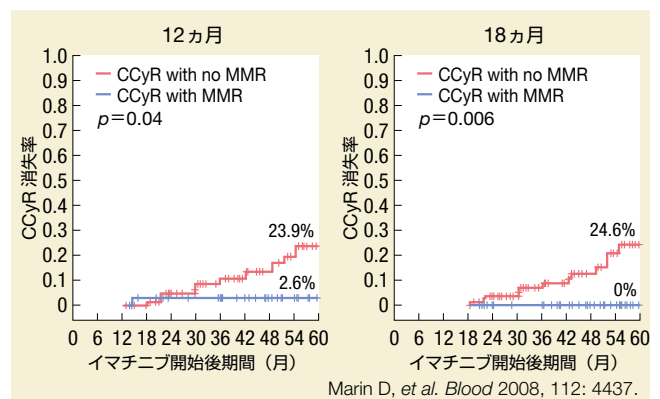


図1 12ヵ月,18ヵ月時点のMMR達成の有無におけるCCyR消失率

表1 1st line としてのダサチニブ: DASISION 試験より

		イマチニブ 400 mg QD 群	ダサチニブ 100 mg QD 群
CCyR	3 ヶ月	31%	54%
	6 ヶ月	59%	73%
	9 ヶ月	67%	78%
	12 ヶ月	72%	83%
MMR	3 ヶ月	0.40%	8%
	6 ヶ月	8%	27%
	9 ヶ月	18%	39%
	12 ヶ月	28%	46%
AP/BC への移行		3.50%	1.90%

Kantarjian H, et al. *J Clin Oncol* 2010, 28: 18s (LBA6500)

世代 TKI 使用が有用なことは、CML-CP を対象にイマチニブとダサチニブを比較した DASISION 試験によって示されています(表1)。この試験では、12 ヶ月時の CCyR, MMR の達成率はイマチニブ群で72%と28%、ダサチニブ群で83%と46%であり、ダサチニブ群のほうが有意に高く ($p = 0.0011$, $p < 0.0001$, ITT 解析, ASCO 2010 LBA6500), 日本でも 1st line としてのダサチニブの使用が認められるようになりました。佐賀大学では、これまでに 1st line でダサチニブを使用した CML-CP 患者が9例おります。そのうち、5例は速やかに Amp-CML 5 コピー未満の CMR を達成し、他の4例も ELN 基準の optimal^{注)}で、脱落例はなく、ダサチニブの 1st line 治療から 2nd line に移行した症例はありません。

TKI の作用機序

木村 第2世代 TKI は、イマチニブ耐性を克服するためにつくられました。イマチニブ耐性は重要な問題です。イマチニブは、内服すると消化管から吸収され、血液内を経て最終的に細胞内にまで入ります。血管内での吸収率によって耐性が出てくることもありますが、イマチニブ耐性の5~7割を占めるのが ATP 結合部位の点突然変異です。このほか、イマチニブが BCR-ABL に結合した後、BH3 ドメイン蛋白質でアポトーシスを最終的に促進するメンバーである BIM の変異が耐性に関係しているという知見が最近注目されています。

我々は6年ほど前、イマチニブや我々が開発した INNO-406 (バフェチニブ) などの BCR-ABL 阻害薬は、アポトーシスの実行部隊である BH3-only protein を非常に強く活性化することを報告しました (Kuroda J, et al. *Cell Death Differ* 2007, 14: 1667)。また、2012年には BIM に欠失があるとイマチニブが効きにくいことが報告され (Ng KP, et al. *Nat Med* 2012, 18: 521), 今後さらに症例を蓄積していかなければなりません、点突然変異がなくイマチニブの血中濃度が十分に保たれているのに効果が低

表2 各 ABL 阻害薬の標的蛋白

イマチニブ	ニロチニブ	ダサチニブ		
ABL	ABL	ABL	BMX	ILK
ARG	ARG	ARG	TXK	LIMK1
③ BCR-ABL	① BCR-ABL	BCR-ABL	DDR1	LIMK2
② KIT	③ KIT	KIT	DDR2	MYT1
① PDGFR	② PDGFR	PDGFR	ACK	NLK
DDR1	DDR1	SRC	ACTR2B	PTK6/Brk
NQO2	NQO2	YES	ACVR2	QIK
		FYN	BRAF	QSK
		LYN	EGFR/ERBB1	RAF1
		HCK	EPHA2	RET
		LCK	EPHA3	RIPK2
		FGR	EPHA4	SLK
		BLK	EPHA5	SLK36/ULK
		FRK	FAK	SYK
		CSK	GAK	TAO3
		BTK	GCK	TESK2
		TEC	HH498	TYK2
				ZAK

Hantschel O, et al. *Leuk Lymphoma* 2008, 49: 615 を改変

い患者には、BIM のダイレクトシークエンス法による解析が必要になるだろうと考えます。

BCR-ABL 阻害薬であるイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブのうち、イマチニブが最もよく抑えるのは実は血小板由来成長因子受容体 (PDGFR) で、2 番目が c-Kit, BCR-ABL は 3 番目です。ニロチニブは BCR-ABL を最もよく阻害し、イマチニブに比べ ABL への親和性が 10 ~ 30 倍高いといわれています。

一方、ダサチニブは非常に特徴的で、ABL に対する親和性はイマチニブより 100 ~ 300 倍高く、特異性は低いけれども 50 個以上もの蛋白を阻害します(表2)。なかでも、表2に示した標的蛋白のうち赤で囲った蛋白は重要で、ダサチニブは8種類の Src ファミリーをすべて強力に抑え、そのほか多彩な蛋白を抑えます。そのため、思わぬ off-target 効果によって副作用が惹起される懸念も生じますが、その反面、多くの発がん遺伝子を抑制することで ABL だけを抑えるよりも高い効果が得られる可能性があります。

第1世代, 第2世代 TKI の副作用

木村 イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブに共通する副作用は浮腫、悪心・嘔吐、皮疹、血球減少です(表3)。それら副作用のうち第2世代 TKI では浮腫、悪心・嘔吐、皮疹が軽減されています。そのため、イマチニブで眼瞼浮腫が出現しても第2世代 TKI に変えると消退し、吐き気でイマチニブを服用できなくても第2世代 TKI に変えるとあまり問題なく続けることができます。皮疹は、イマチニブでは服用後2~3週間目に6~7割近い人に出現しますが、第2世代 TKI では皮疹がでる人でも比較的小さな発疹が出るだけで、ステロイドや抗アレルギー

注) 本文中の「ELN 基準の optimal」は ELN 2009 がイマチニブ治療で推奨している効果判定基準ですが、第2世代 TKI も同様の判定基準を用いて判定しています。現在、第1世代、第2世代 TKI の効果判定基準として ELN 2013 では新たな効果判定基準を策定し推奨しております。

表3 TKIの副作用

	イマチニブ	ダサチニブ	ニロチニブ
特徴的副作用		胸水 消化管出血 ↓ LGL	QT延長 高血糖 リパーゼ上昇 ビリルビン上昇 PAOD
共通する副作用	浮腫, 悪心・嘔吐, 皮疹, 血球減少		

PAOD: peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患)

薬の併用は必要なく、外用薬を使うくらいで治まります。

同じ第2世代TKIでもダサチニブとニロチニブで副作用が異なるのは、どの蛋白を阻害するかというプロファイルの違いに起因します。ダサチニブでみられる胸水や消化管出血は大型顆粒リンパ球(LGL)の増加が示唆されていますが、一方でLGLは食食能が強く白血病細胞も食べてくれます。したがって、胸水や消化管出血をうまくコントロールできればダサチニブの効果を最大限に引き出せます。ニロチニブではQT延長、高血糖、リパーゼやビリルビンの上昇などの副作用がありますが、数値が上がっても実臨床ではあまり大きな問題にならないこともあります。最近、ニロチニブで注目されているのは末梢動脈閉塞性疾患(PAOD)ですが、今年の“Leukemia”誌にはPAODの発現率がイマチニブに比べてニロチニブで多いとする論文(Kim TD, et al. *Leukemia* 2013, 27: 1316)と、PAODとの因果関係は確立されておらず治療期間などで補正するとイマチニブとニロチニブで発現率は変わらないとする論文(Giles FJ, et al. *Leukemia* 2013, 27: 1310)が発表されました。全く相反する結果ですが、ニロチニブで治療期間が長くなった場合には、高血糖などに注意しながら足背動脈などを時々触れることが重要だと考えます。

分子標的薬も抗がん剤であるため、服用すれば免疫能は低下します。しかし、ユニークなことにダサチニブを服用するとLGLが増加する症例があります。LGL増加症例では良好な治療効果が得られることが報告され(Kim DW, et al. *Hematologica* 2009, 94: 135), それ以来LGL増加に関する多くのデータが世界中で報告されています。実際、我々も70 mg/日以上ダサチニブ投与患者の多くで、30～40%のLGL増加を認めています。

ダサチニブによる効果: 自験例から

木村 症例を呈示します。最初の症例は48歳の女性です。2001年にCML-CPで発症、2004年からイマチニブ治療を受けましたが服薬アドヒアランスが悪く、2010年3月に便秘と右下腹部痛のため当院を紹介されました。CT

で盲腸周囲に約5 cmの腫瘍を認め、CMLの髄外腫瘍を疑いました。その後M244V変異を検出。イマチニブ耐性の急性転化期(BC)と判断し、イマチニブからダサチニブに変更しました。ダサチニブ変更後わずか3カ月で腫瘍は速やかに消失し、自覚症状も改善しました。WBCは10,000/ μ L超に増加しましたが、そのほとんどがリンパ球で、しかもLGLでした。本例は3カ月でMMR達成、5カ月でAmp-CML 5コピー未満(CMR)となり、その後もCMRを維持しています。

次の症例は60歳の男性で、ダサチニブ投与後に軽い貧血が起り、MCV(平均赤血球容積)低下により鉄欠乏性貧血と判断しました。検査の結果、大腸のびらん面から慢性持続的な微量出血をきたしていましたが、鉄剤投与により貧血は改善し、ダサチニブを継続できました(図2)。したがって、貧血の患者に遭遇したときに漠然とダサチニブによる骨髄抑制だと考えずに、まずMCVと鉄をチェックしていただきたい。慢性持続性出血に鉄剤補給が本当に適切かどうかは今後の課題ですが、鉄剤投与によってダサチニブを継続できた症例を3例ほど経験しています。

次は72歳の女性で、近医でイマチニブ200 mg/日から300 mg/日に増量したところ胸水が出現し、当院を紹介されました。胸水は休薬により速やかに消失。胸水を考えるとニロチニブという選択肢もありましたが、1日1回服用を希望したためダサチニブ20 mg/日から投与を開始しました。その後、50 mg/日に増量しましたが少量の胸水が出現して再び20 mg/日に減量。フロセミド20 mgの併用で胸水は速やかに消失し、8カ月時にはAmp-CML 5コピー未満を達成、現在もCMRを維持しています(図3)。このように、高齢者で胸水が出てフロセミドで十分コントロールでき、20 mg/日のダサチニブで

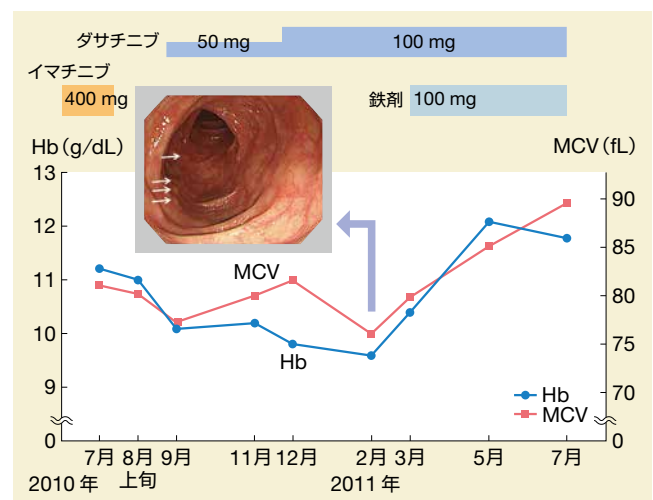


図2 ダサチニブ投与で慢性的に微量な消化管出血をきたした症例

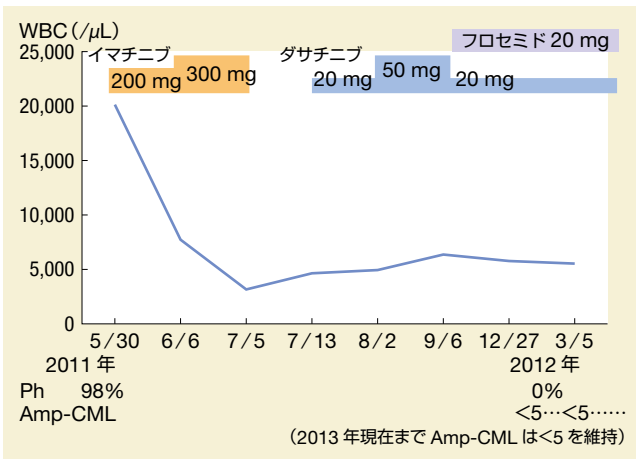


図3 ダサチニブで胸水が出現するも20 mg/日で CMR を達成した症例

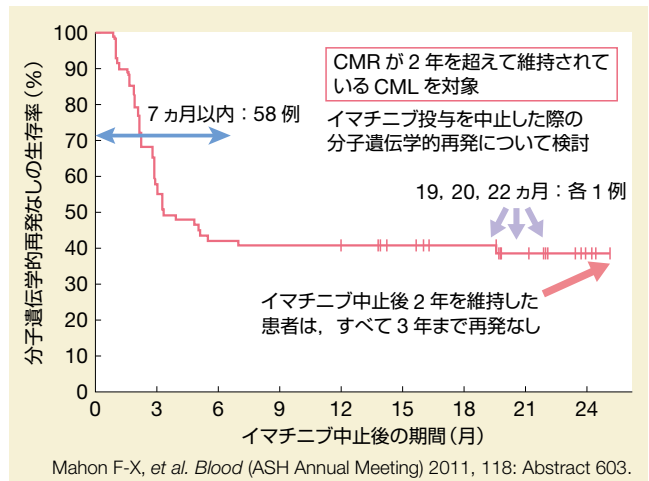


図5 Stop Imatinib (STIM) 試験

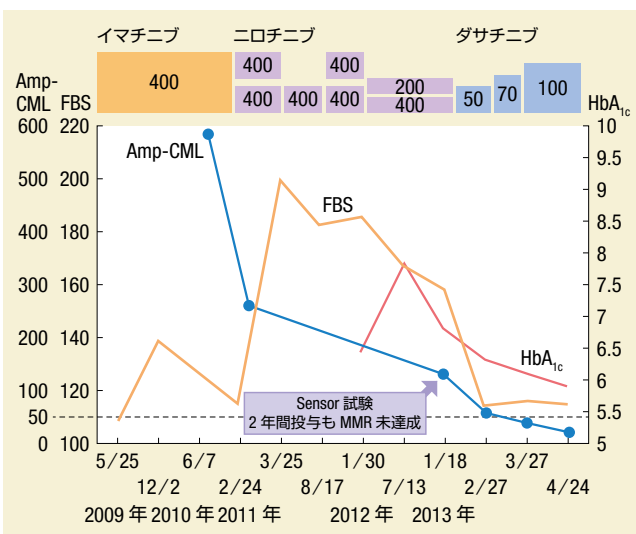


図4 ダサチニブ変更後 MMR を達成した症例

CMR に到達する患者もいます。

次は52歳の男性で、イマチニブで failure となり、ニロチニブを2年間続けましたが MMR 未達成で、ダサチニブに切り替えると空腹時血糖値 (FBS), HbA_{1c} ともに速やかに正常化し、Amp-CML も低下、3ヵ月で MMR を達成しました (図4)。

ダサチニブの STOP 試験

木村 TKI は一生服用し続けなければならないため、病気と闘う患者のモチベーションが低下しがちでした。しかし、イマチニブ投与中止後の分子遺伝学的再発について検討した Stop Imatinib (STIM) 試験 (図5) によって、CMR を2年間維持しイマチニブ中止後7ヵ月再発がなければイマチニブをやめるチャンスがあることが明らかにされてからは、患者の闘う意思が高まってきたと思います。

そこで我々は、イマチニブよりも早く完治に達する可能性があるダサチニブを用いた Dasatinib Discontinue (DADI) trial を開始しました。DADI の対象はダサチニ

ブで CMR (MR^{4.5} と定義) を達成し1年間効果が持続した CML-CP 患者で、主要評価項目はダサチニブ中断6ヵ月目の分子遺伝学的無再発生存率 (MoRFS) で、3年間の MoRFS を検討します。2011年5月から症例登録を始め、すでに予定登録数50例を完遂しました。DADI 以外の STOP 試験としては、1st line ダサチニブで最低2年間治療し、その後1年間CMR を持続した後に中止する1st DADI/IMIDAS4 と、イマチニブ中止後の再発例にダサチニブで治療を再開する DOMEST の2試験を計画中です。登録できそうな症例がありましたら、ぜひご参加ください。

生田 ありがとうございます。TKI の効かない症例と効いた症例では血中濃度にどのくらいの差があるのか興味のあるところです。秋田大学では TKI の血中濃度を測定できるようですが、国内では実際に測っているのでしょうか。

木村 実際に測られている症例は少ないと思います。ただし、最近では血中濃度の測定を外部の検査機関で行えるようになってきましたので、今後増えてくると思います。

旭川市内における CML 治療の現状

アンケート調査の結果から

生田 本日まで参加いただきました先生方には事前に CML 治療の現状についてアンケート調査を行いましたので、幸田先生、まずその結果からご紹介ください。

幸田 現在治療中の CML-CP 症例数は計81例でした。休薬中の1例を除く80例の処方薬の内訳はイマチニブが54例(67.5%)で、第2世代 TKI はニロチニブ12例(15%)、ダサチニブ14例(17.5%)です (図6)。

イマチニブ投与例では、約半数で400 mg/日の服用がで

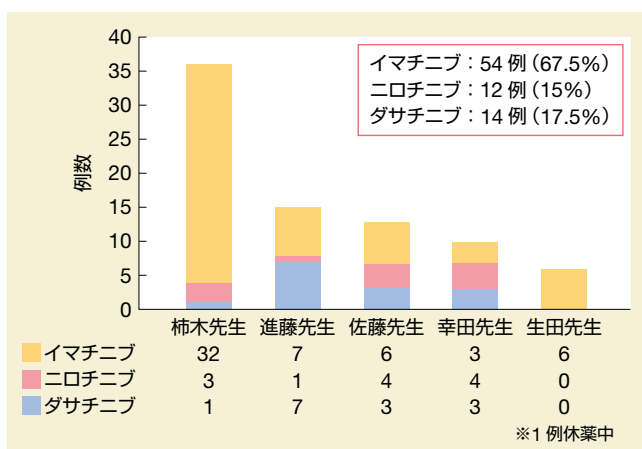


図6 アンケート調査の結果：処方薬の内訳 (80例)

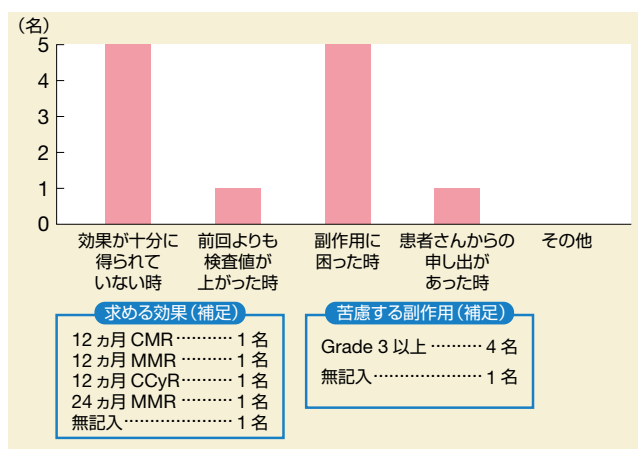


図7 アンケート調査の結果：薬剤切り替えのポイント

きている反面、効果が落ちると報告されている200 mg/日以下の投与例も20%ありました。イマチニブ減量の理由として最も多いのが「副作用(血液毒性, 非血液毒性)のため」ですが、血液毒性は薬剤の切り替えによって回避できる可能性があります。



幸田久平 先生

ELN 2009による suboptimal 症例はイマチニブ2例、ダサチニブ2例、ニロチニブ2例で、十分な効果が得られていない理由として6例中4例が「薬剤の投与量が不十分なため」と回答しました。CMR を得られた症例数は休薬例を含め47例で、全体の58%でした。そのうちイマチニブでは34/54例 (63%), ダサチニブでは6/14例 (43%), ニロチニブでは7/12例 (58%) でした。

薬剤の切り替えを考えるポイントについては、全先生方が「効果が十分に得られていない時」と「副作用に困った時」と回答されましたが、「求める効果」に対する考え方には12ヵ月でCMR, MMR, CCyR など、ばらつきがみられました(図7)。苦慮する副作用は、ほとんどの先

生が Grade 3以上としています。また、薬剤を選択する際に重視するのは「効果」あるいは「安全性」でした。

患者からの薬剤に関する要望では「高額なのでできればやめたい」が多く、TKIをやめられる可能性、TKI freeが現実のものとなれば、その心配も解消されるものと思われる。

木村 最近、MD Anderson Cancer Center の Kantarjian 先生が「理論的にはイマチニブによる10年生存率は80%を超すが、現実には60%である。その理由は、医療費が高額で長期服用できない患者がいるためで、効果のある薬剤については薬価のつけ方も考える必要がある」と米政府に提言しており、服薬アドヒアランス低下の原因の1つには患者の経済的負担があると思います。

ところで、イマチニブ投与量200 mg/日以下が20%ありましたね。高齢者ならば200 mg/日でCCyRを保つことができればよいかと考えますが、30～40歳代で200 mg/日以下というのは少し厳しいかと思えます。

生田 ここで休薬している1例について補足しますと、この患者はイマチニブで4年以上CMRを維持し、本人の希望で休薬、1ヵ月ごとに受診するという約束のもと



に現在まで9ヵ月間休薬できています。さきほどの STOP 試験のお話からも、結構順調に経過していると感じています。

幸田 今回、CMR 未達成例は第2世代 TKI が多かったのですが、まだ観察期間が短いことを考えると、第2世代 TKI でも同等もしくはそれ以上の効果があると思います。

生田 柿木先生はイマチニブを使っておられる症例が多いようですが。

柿木 第2世代 TKI が1st line で使えるようになってからは、イマチニブ使用例が少なくなってきています。

生田 佐藤先生と幸田先生は3剤同じようなバランスで使われていますね。

佐藤 第2世代 TKI が出てからは第2世代 TKI だけを使っています。第2世代 TKI は副作用が少なく、MMR や CCyR の達成も早い傾向にあるので使いやすい薬剤です。

幸田 イマチニブで MMR 未達成のため、ダサチニブの発売後すぐに切り替えたところ MMR となり、その後

CMR となった症例を経験し(図8)、切り替えてよかったなという印象があります。

症例呈示

1st line でのニロチニブ投与の1例

生田 それでは CML-CP の治療例を呈示いただき、それに関してディスカッションしたいと思います。

佐藤 症例は54歳の男性で、2010年の健診で WBC 10,600/ μ L と軽度増加、翌年の健診で21,000/ μ L に著増したため血液疾患を疑われ当科を紹介受診しました。検査所見(表4)から CML-CP と診断し、高血圧の既往歴があるためニロチニブで治療を開始。3ヵ月後に CCyR、6ヵ月後に MMR を達成しました。その後、MMR からわずかに逸脱するコピー数の変動が2回ありましたが、18ヵ月後には10~20コピー台に落ち着き、22ヵ月後の現在も MMR を維持



佐藤一也 先生

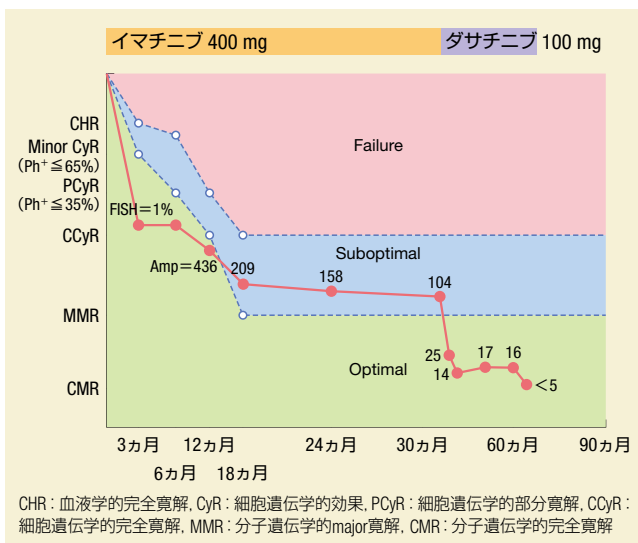


図8 イマチニブからダサチニブに切り替えた50歳男性症例: 治療経過^{注)}

表4 54歳男性の検査所見

WBC	27,800/ μ L	TP	6.8 g/dL	Karyotype	
Seg	71%	Alb	4.5 g/dL		46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)
Stab	8%	T-Bil	0.5 mg/dL		[20/20]
Eos	10%	AST	29 IU/L		FISH(BCR-ABL) 100%
Baso	9%	ALT	17 IU/L		
Lymph	10%	LDH	388 IU/L		骨髓穿刺
Mono	5%	AMY	81 IU/L		NCC 985,000/ μ L
Blast	0%	Na	144 mEq/L		Mgk 131/ μ L
Promyelo	3%	K	4.2 mEq/L		M/E 11.15
Metamyelo	8%	Cl	106 mEq/L		Myeloblast 2.8%
Myelo	5%	BUN	17.4 mg/dL		Promyelo 4.4%
RBC	433 × 10 ⁴ / μ L	Cre	0.9 mg/dL		
Hb	13.9 g/dL	Ca	10 mg/dL		診断 CML-CP
HCT	42.8%	CRP	0.01 mg/dL		Sokal score Low risk
MCV	98.7 fL	UA	8.9 mg/dL		
Plt	39.4 × 10 ⁴ / μ L				

注) 図8の「効果判定基準」は ELN 2009 がイマチニブ治療で推奨している効果判定基準ですが、第2世代 TKI も同様の効果判定基準を用いて判定しています。現在、第1世代、第2世代 TKI の効果判定基準として ELN 2013 では新たな効果判定基準を策定し推奨しております。

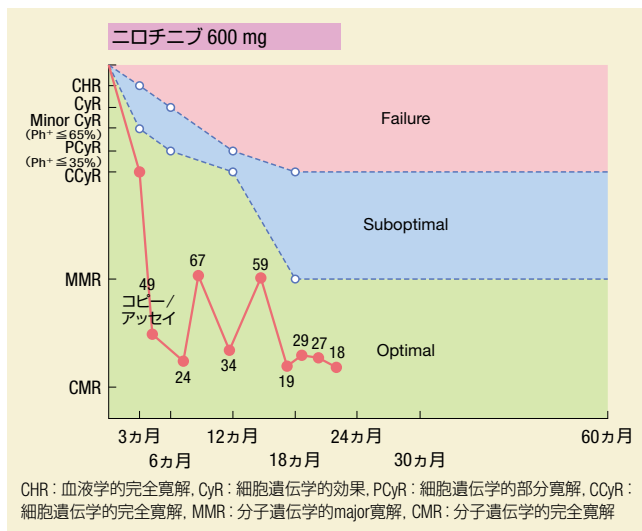


図9 54歳男性の治療経過^{注1)}

しています(図9)。本例はアドヒアランスも良好で、治療開始後はELNのoptimal^{注2)}を維持しています。副作用はすべてGrade 1, そのほとんどが3ヵ月以内の発現で、抗ヒスタミン薬などを使用して問題なく経過しています。

木村 この症例の場合、あと1年ぐらい継続してCMRに到達しなければ薬剤を切り替えますか。

佐藤 治療開始後3年を超えてCMRに到達しなければダサチニブに切り替えたいと思っています。

生田 TKIの選択に関して、NCCNのガイドラインではどう位置づけられていますか。

柿木 2013年のNCCNガイドラインでは、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブはいずれもカテゴリー1で推奨されており、CCyR, CMR達成は第2世代TKIが早いですが、延命効果の観点からは3剤についてまだ明確なことはいえない



柿木康孝先生

としています。したがって、個々の症例の併存疾患や副作用を考えながら選択するしかないようです。

生田 第2世代TKIをよく使われている進藤先生、いか

がお考えでしょうか。

進藤 DASISION試験の3年フォローアップでも、第2世代TKIのほうが早期により深い寛解に到達し、3ヵ月時点で細胞遺伝学的部分寛解(PCyR)以上が得られた症例は予後改善が期待できると報告されています(図10)。この結果からもCML-CPの初回治療に第2世代TKIは有用と考えています。

幸田 CMR持続例とMMR持続例の間には無イベント生存率(EFS)に有意差があると報告されており[Verma D, et al. Blood (ASH Annual Meeting) 2009, 114: Abstract 505], できるだけCMRを目指したいのですが、いつ切り替えるかの判断が非常に難しいですね。

イマチニブからニロチニブに切り替えた1例

生田 進藤先生、2例目をお願いいたします。

進藤 症例は39歳の男性で、2007年の健診でWBC 10,000/ μ Lと軽度増加、翌年の健診で55,000/ μ Lに著増し精査目的に当科を紹介受診しました。検査所見(表5)からCML-CPと診断し、イマチニブ400mg/日投与を開始。3ヵ月でMinor CyR, 6ヵ月でCCyR, 12ヵ月でMMRの一手手前のoptimalでしたが、18ヵ月を過ぎても同様の効果でした(図11)。服薬アドヒアランスに問題があったようで、それを是正したところMMRに到達しました。しかし24ヵ月後もCMR未達成のため、ニロチニブ600mg/日に変更しました。半年以上経過した現在もCMRは未達成のままです。



進藤基博先生

幸田 39歳と若いのですから、ぜひCMRを達成したいところですね。イマチニブ治療例ではアドヒアランスが90%以下になるとMMR, CMRの達成率が有意に低下すると報告されていますが(Marin D, et al. J Clin Oncol 2010, 28: 2381), 現在のアドヒアランス、副作用はいかがですか。

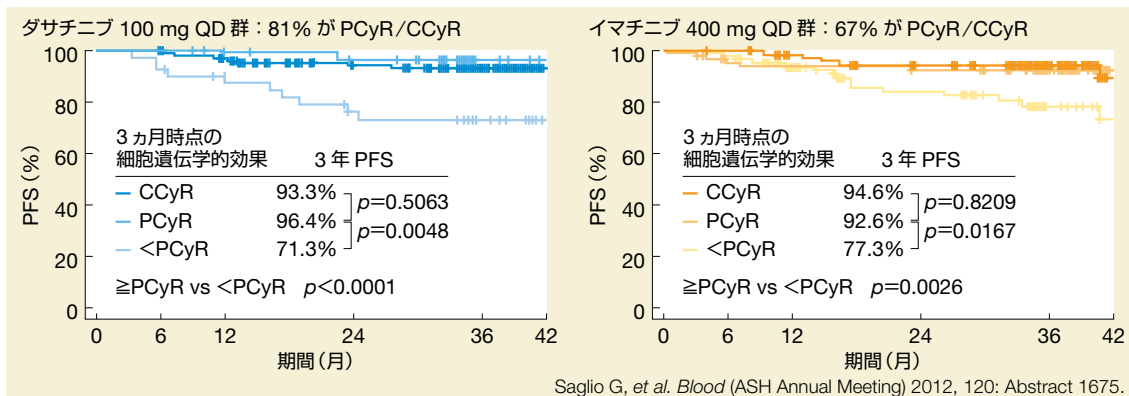


図10 DASISION試験3年フォローアップの結果: 3ヵ月時点の細胞遺伝学的効果によるPFS

注1), 注2) 図9の「効果判定基準」ならびに本文中の「ELNのoptimal」はELN 2009がイマチニブ治療で推奨している効果判定基準ですが、第2世代TKIも同様の効果判定基準を用いて判定しています。現在、第1世代、第2世代TKIの効果判定基準としてELN 2013では新たな効果判定基準を策定し推奨しております。

表5 39歳男性の検査所見

WBC	55,000/ μ L	TP	7.5 g/dL	Vit B ₁₂	1,470 pg/mL
Seg	53%	Alb	4.8 g/dL		
Stab	19%	T-Bil	0.6 mg/dL	Karyotype	
Eos	6%	BS	103 mg/dL	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[20]	
Baso	2%	AST	35 IU/L	FISH (BCR-ABL)	100%
Lymph	7%	ALT	58 IU/L		
Mono	4%	LDH	749 IU/L	骨髓穿刺	
Blast	0%	AMY	54 IU/L	NCC	773,000/ μ L
Promyelo	0%	Na	138 mEq/L	Mgk	325/ μ L
Metamyelo	8%	K	4.3 mEq/L	M/E	4.5
Myelo	1%	Cl	99 mEq/L	Myeloblast	1.8%
RBC	519 \times 10 ⁴ / μ L	BUN	12.5 mg/dL	Promyelo	1%
Hb	15.7 g/dL	Cre	0.92 mg/dL		
HCT	46.7%	Ca	10.2 mg/dL	診断	CML-CP
MCV	89.9 fL	CRP	0.1 mg/dL	Sokal score	Low risk
Pit	32.9 \times 10 ³ / μ L	UA	7.6 mg/dL		

進藤 アドヒアランスは良好で、ニロチニブに切り替えてからの副作用は Grade 1 の皮疹と ALT 上昇, Grade 2 のビリルビン上昇がみられましたが、ステロイド外用薬などを用いて内服は継続できています。

佐藤 副作用はいずれも軽度ですから、現時点で副作用を理由に薬剤を変える必要はないと思います。ただし、ビリルビン上昇はニロチニブに特異的な副作用のため、重篤化した場合にはダサチニブへの変更を検討する必要があります。なお、第2世代 TKI のなかではダサチニブのほうが皮疹のリスクが低いとのデータがありますので (Drucker AM, et al. *Eur J Hematol* 2013, 90: 142), 皮疹で薬剤を切り替える場合にはダサチニブがよいのではないかと思います。

柿木 この症例では遺伝子変異の有無は調べたのでしょうか。

進藤 まだ調べておりません。

木村 suboptimal の場合、高度耐性ではないのですが、ダイレクトシーケンス法でエクソン8と9の間に 35bp insertion (35INS) が検出される場合があります。この症例でもダイレクトシーケンス法で調べたらどうかと思います。

柿木 ここでダサチニブの免疫賦活作用についての話題ですが、K562細胞を標的として末梢血単核球をダサチニブで処理した場合と処理しない場合で NK 活性を比較した *in vitro* 実験では、ダサチニブで処理したほうが高い細胞傷害活性を示すことが報告されています (Uchiyama T, et al. *Hematol Oncol* 2012, Oct 29. doi: 10.1002)。同様に、CML-CP 患者の末梢血リンパ球をイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブで処理した場合で NK 活性を比較すると、ダサチニブが最も高く、またダサチニブ治療中の CCyR 患者と non-CCyR 患者で細胞傷害活性を比較すると、やはり CCyR 患者のほうが高いことが報告されており (Hayashi Y, et al. *Leuk Lymphoma* 2012, 53: 1084), ダサチニブの免疫系に及ぼす影響が示唆されております。

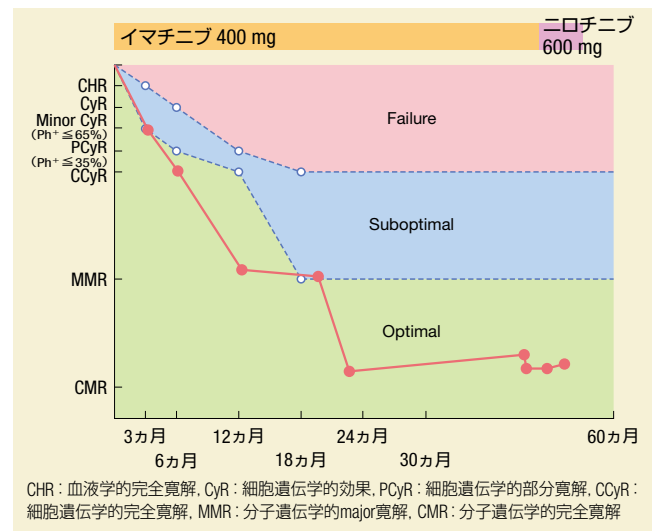


図11 39歳男性の治療経過^{注)}

生田 これらのご意見から、本例のダサチニブへの切り替えについてはどうお考えでしょうか。

木村 この症例の場合、ニロチニブ切り替え後1年たっても Amp-CML で20コピー前後であれば、ビリルビン上昇や若いことを考えると、ダサチニブ 100 mg/日に切り替え Amp-CML 陰性を目指してもよいかと思います。

まとめ: CMR を目指す意義

生田 最後に木村先生、総括をお願いいたします。

木村 イマチニブが登場して CML 患者の予後は大幅に改善しました。しかし、高コストという問題もありますが、1~2割の人は failure または不耐容となります。そのような状況から第2世代 TKI が出てきました。第2世代 TKI はイマチニブより、より早期により深い寛解が得られるため、STIM 試験で示された以上に一定数の人が治療をやめられる可能性があります。ただし、CMR に到達しなければ治療をやめることはできません。そのため、とくに若年者に関しては CMR を目指してできるだけ第2世代 TKI を使っていくことが重要です。治療をやめられることがわかれば、患者のアドヒアランスも格段に向上します。

しかし、第2世代 TKI を使っても全例が CMR に到達できるわけではありません。我々の今後の課題は、ダサチニブの LGL 増強作用をさらに解明して LGL を有効利用できる方策、あるいは他薬剤との併用などを考え、少なくとも CML-CP 患者を 100% 治せるという時代を迎えたいと思っております。

生田 昨今、CML の診断基準や判定時期など、推奨される事項が変わることが多いので、今後も密に意見交換をして、さらによりよい診療に結びつけていきたいと考えます。本日はお忙しいなかありがとうございました。

^{注)} 図11の「効果判定基準」は ELN 2009 がイマチニブ治療で推奨している効果判定基準ですが、第2世代 TKI も同様の効果判定基準を用いて判定しています。現在、第1世代、第2世代 TKI の効果判定基準として ELN 2013 では新たな効果判定基準を策定し推奨しております。