

- 7) Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR, for the Eastern Cooperative Oncology Group: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 11: 29-37, 2010.

3 チロシンキナーゼ阻害剤を用いた白血病の治療

古川 達雄

新潟大学医歯学総合病院・
高密度無菌治療部

Current Treatment for Leukemia Using the Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI)

Tatsuo FURUKAWA

*Division of Bone Marrow Transplantation,
Niigata University Medical and Dental Hospital*

要 旨

多くの造血器悪性腫瘍では、その発症にチロシンキナーゼの異常が関与している。BCR-ABL異常キメラ遺伝子が原因で発症する慢性骨髄性白血病(CML)におけるイマチニブ単独治療は、CMLの治療戦略に大きな変革をもたらした。CMLでは、イマチニブにより約80%以上の症例で安定した細胞遺伝学的寛解の維持が得られる。効果不良症例の予後因子としては、BCR-ABLキメラ遺伝子陽性クローンの減少率(特に定量的遺伝子レベル)が最重要である。イマチニブ不応例では、イマチニブ結合部位を中心としたアミノ酸変異が原因として観察される。最近第二世代のBCR-ABLキメラチロシンキナーゼ阻害剤(ニロチニブ、ダサチニブなど)が開発され、イマチニブ不応例・不耐例に対しても臨床的効果を認め、今後は第一選択薬としての効果も期待されている。Ph陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)では、イマチニブ単独治療によるBCR-ABLキメラチロシンキナーゼ阻害だけでは、寛解を得られる症例が極めて少なく、多剤併用化学療法との併用が必要である。しかし従来の化学療法のみ比して、イマチニブ併用化学療法は有意に良好な寛解導入率、寛解維持率が得られた。ただし治癒には、同種造血幹細胞移植の併用が必要である。ダサチニブは多種類のチロシンキナーゼを阻害することから、Ph+ALLにおける治療効果が期待され、単独療法臨床試験でもイマチニブに比して治療効果の改善が認められた。さらに化学療法との併用による効果が期待される薬剤である。今後は新

Reprint requests to: Tatsuo FURUKAWA
Division of Bone Marrow Transplantation
Niigata University Medical & Dental Hospital
1-754 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部

古川 達雄

たなチロシンキナーゼをターゲットとしたチロシンキナーゼ阻害剤の登場が、難治性造血器悪性腫瘍治療にさらなる変革をもたらすことを期待する。

キーワード：BCR-ABL キメラ遺伝子，慢性骨髄性白血病，Ph 陽性急性リンパ性白血病，チロシンキナーゼ阻害剤，イマチニブ

はじめに

チロシンキナーゼは、蛋白質を構成するチロシンの水酸基に ATP- γ 位のリン酸基を移行して蛋白質をリン酸化、細胞内シグナルを伝える酵素である。チロシンリン酸化を受けた蛋白質は、リン酸基の負電荷により構造及び機能の変化をきたし、また SH2 ドメインなどリン酸化チロシン結合ドメインを介して、さまざまな蛋白質が集合、シグナル伝達複合体が形成されて、シグナルを下流に伝え、細胞の増殖・分化といった、多様な活動を誘導する。白血病を代表とする造血器悪性腫瘍においては、相互転座や遺伝子変異による各種チロシンキナーゼの異常が検出され、さらに腫瘍化と異常の関連性も報告されてきた。そこで異常なチロシンキナーゼを阻害する薬剤（チロシンキナーゼ阻害剤：TKI）が考案されてきた。まだ開発途上の薬剤も多いが、現在すでに実地臨床に応用されている BCR-ABL 阻害剤の他にも、急性骨髄性白血病（AML）に関与する FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3) や、骨髄増殖性疾患（特に真性多血症中心）で異常が明らかになった Janus kinase 2 (JAK2) などの阻害剤が、臨床応用に向けて開発が進んでいる¹⁾。今回は、現在臨床応用されているイマチニブ（Imatinib：商品名グリベック）、ニロチニブ（Nilotinib：商品名タシグナ）、ダサチニブ（Dasatinib：商品名スプリセル）の、BCR-ABL 遺伝子異常を有する慢性骨髄性白血病（CML）および Ph 陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）における治療効果の現状をまとめた。

慢性骨髄性白血病（CML）患者における イマチニブの治療効果

CML では、フィラデルフィア染色体（Ph 染色

体）形成の結果、BCR-ABL キメラ遺伝子から作られる BCR-ABL キメラ蛋白質が病態形成に必要十分であることが証明された。そこで活性化した ABL 蛋白質の ATP 結合に競合するように設計された TKI としてイマチニブが開発された。イマチニブにより、BCR-ABL キメラ蛋白質からの下流増殖シグナル伝達が阻害され、白血病細胞はアポトーシスに陥る。薬剤は 1992 年に開発が進み、臨床試験を経て、2001 年に一般臨床応用された。世界的大規模臨床試験である International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) trial は、イマチニブ投与 CML 患者の長期予後を明らかにした²⁾。イマチニブを投与された患者では、増加していた血球数は急速に正常化、BCR-ABL 陽性白血病細胞が減少するとともに、正常造血が回復。約 8 割の患者では BCR-ABL キメラ遺伝子陽性細胞が染色体レベルでは検出できなくなる完全細胞遺伝学的効果（Complete cytogenetic response CCyR）を得る。さらに白血病細胞の減少効果を認める例では、real-time quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) を用いた BCR-ABL キメラ遺伝子定量法で、そのレベルが診断時中央値の 3-log reduction に到達する分子遺伝学的効果 MMR (major molecular response) を得る（全体の約 6 割程度）。イマチニブで治療された CML 症例の長期予後を決定する最も重要な予後因子は、このようなイマチニブに対する反応の深さであることが明らかになった³⁾。

我々も 2002 年 1 月から新潟県内 13 施設の血液内科担当医の参加により、イマチニブ使用症例の観察研究をスタートした。治療方針は基本的に 2006 年に European LeukemiaNet (ELN) が提出したガイドラインに沿って治療した⁴⁾。観察症例は 133 例（年齢中央値 57 (16-84) 歳）、観察期

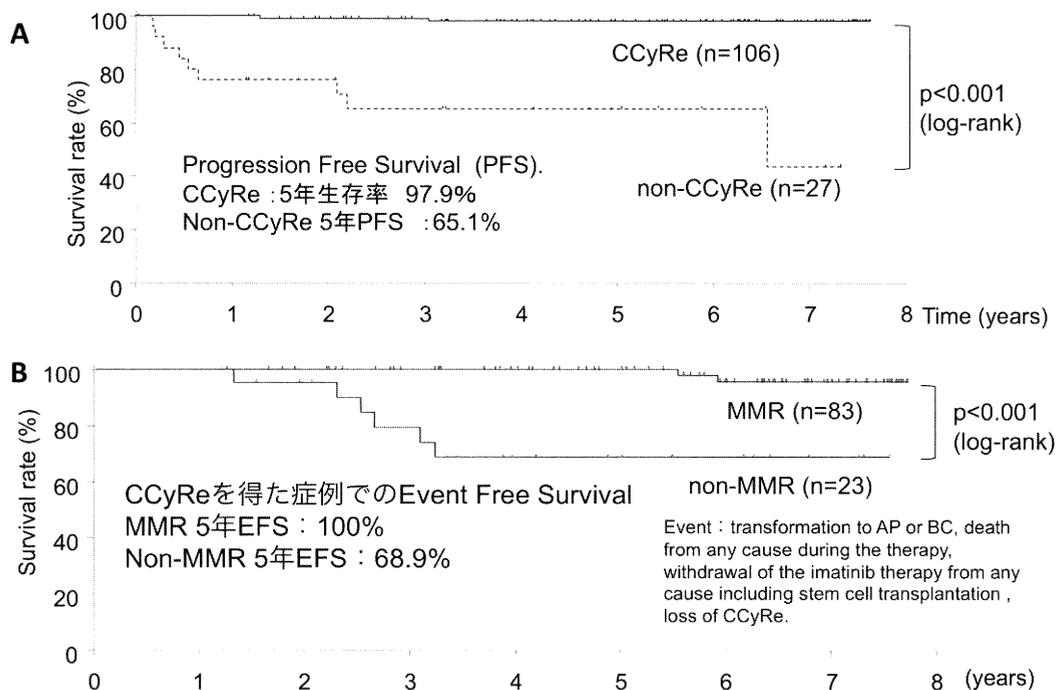


図1

A : CCyRe 達成例と非達成例における Progression free survival.

B : CCyRe を得た症例における MMR 達成例と非達成例における Event free survival.

CCyRe : Complete cytogenetic response equivalent, MMR : Major Molecular response

間中央値 5.46 年 (0.02 - 7.69 年) で, 全生存率 (overall survival: OS) 94.4 %, 無進行生存率 (progression-free survival: PFS) 92.0 % と, 欧米における成績と同等の成績を得た. 我々が解析した症例における細胞遺伝学的効果判定は欧米の報告と異なり, 全例に骨髓検査しているわけではないことから, 末梢血好中球 interphase fluorescence in situ hybridization (N-FISH) 陰性化, または BCR-ABL キメラ遺伝子定量レベルの診断時最低値の 2-log reduction レベル到達を細胞遺伝学的効果 CCyR 達成と同等と判断して, CCyRe (Compleat cytogenetic response equivalent) として評価した. その結果 CCyRe 達成例は約 80 % で, MMR 達成例も約 65 % に認められた. さらに OS および PFS に最も重要な予後因子は CCyRe 到達

であった (図 1A). 一方 CCyRe 到達例の中で MMR 達成例と MMR 未達成例との間には OS, PFS に有意差を認めなかった. しかしイマチニブ内服中断や CCyRe 喪失は予後に重要な Event として考慮, それらに死亡と病期進行を加えた Event を考慮した場合の Event-free survival (EFS) を比較すると, 有意差をもって MMR 非到達例が予後不良となることが確認された (図 1B). さらに到達するまでの時間を考慮して解析した結果, 18 か月までに MMR 到達することが重要な予後因子となることが確認された. 以上の解析から, イマチニブで治療された慢性期 CML 症例は, 長期的に非常に良い治療効果が得られるが, その反応レベルを末梢血検体の FISH や RQ-PCR で経時的にモニターしながら治療すること

が重要で、我々の解析では9ヶ月以内のCCyRe、18か月以内のMMR到達を目標にすることが、患者の安定した長期予後に重要であった。

ニロチニブ、ダサチニブについて

イマチニブは多くのCML症例において非常に良好な治療効果を発揮するが、一部の症例においてはイマチニブ治療にもかかわらず移行期、急性転化へと病期の進行を認める(イマチニブ不応)。このような例は、イマチニブ治療開始後の細胞遺伝学的効果が不十分である。イマチニブ不応例の最も大きな原因(約6割で認める)は、BCR-ABLキナーゼ蛋白のイマチニブ結合部位のアミノ酸変異であることが解明された⁵⁾。また一部の例ではイマチニブによる副作用の出現により、十分量(できる限り400mg)の継続が不可能な例がある(イマチニブ不耐用)。このようなイマチニブ不応例や不耐用例に対する新たな薬剤が開発された⁶⁾。ニロチニブはイマチニブにおけるABLキナーゼ結合特異性をさらに強化して構造改変したのに対して、ダサチニブはもともとSRCキナーゼ阻害剤として開発され、ABLキナーゼ結合能も高いことからCML治療に応用された。これら第二世代TKIはイマチニブ不耐用・不応例においても良好な治療成績が報告された⁷⁾。また薬剤結合部位のアミノ酸変異部位により、薬剤による阻害感受性に差があることは臨床的に重要である⁸⁾。さらにこれらの第二世代TKIは新規CML症例に対する臨床成績も報告され、イマチニブに比して早期のMMR達成を認め、副作用も大きな差がないことが明らかになった⁷⁾。今後長期予後が明らかになることを期待する。

Ph陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するTKI治療

CMLと同様BCR-ABL異常キメラ遺伝子を有するPh+ALLであるが、その発症にはBCR-ABL以外に、リンパ球系前駆細胞の初期分化に関与する転写因子Ikarosの欠損や⁹⁾、Src familyチ

ロシンキナーゼの異常等が関与することが報告されている¹⁰⁾。その結果Ph+ALLのイマチニブ単独治療は、完全寛解率を含めて治療効果は非常に低い。しかし従来の化学療法にイマチニブを併用した寛解導入療法は、寛解率、予後ともに、従来化学療法に比して改善が得られた。多くの臨床研究のデータでは完全寛解率が約90%程度で、無病生存率も1年後60%、2年後50%近くを観察していて、寛解導入後も継続的に化学療法とイマチニブを併用した症例が最も良い成績が得られている¹¹⁾。しかし、同種造血幹細胞移植を施行しない化学療法の継続では、ほとんどの症例が再発して、治癒のためには同種造血幹細胞が必要であると考えられている¹¹⁾。また同種造血幹細胞移植を施行した場合も、移植後に微少残存病変(MRD)を認めた症例では、無治療では再発するが、移植後のイマチニブ投与で消失例では長期生存が期待できる。ただし同種造血幹細胞移植後全例イマチニブを投与する必要があるかどうかは明らかではない¹¹⁾。再発症例の約80%では、BCR-ABL蛋白の特にABLキナーゼドメインのP-loopに変異を認める¹²⁾。ダサチニブは広範囲チロシンキナーゼに阻害活性が期待され、Ph+ALLの発症機序からイマチニブより期待できる薬剤と考えられる。実際、単独治療臨床試験で50%以上の細胞遺伝学的完全寛解率、約35%の血液学的完全寛解を認めることから、イマチニブに比して高い効果が得られている。今後化学療法との併用による臨床効果が期待される。

おわりに

BCR-ABLキメラ異常チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果を概観すると、TKIを含むシグナル伝達阻害剤は血液悪性腫瘍の治療に有効な治療となりうるということが明らかにされた。一方臨床応用されたTKIの治療効果・副作用は、阻害するシグナル伝達(チロシンキナーゼ)の腫瘍化における役割、正常の組織・細胞における重要性などにより差がある。さらに今後シグナル伝達系の阻害剤が、Cancer(Leukemic)stem cellをも根絶して、癌

(白血病)の治癒に結びつくかどうか、今後の長期経過観察で明らかになることを期待する。

謝 辞

本稿における、「CML患者におけるイマチニブ治療の効果・安全性に関するレトロスペクティブおよびフォローアップ調査」多施設共同臨床研究に参加していただいた、新潟県内13施設の担当医の先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Krause DS and Van Etten RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 353: 172 - 187, 2005.
- 2) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355: 2408 - 2417, 2006.
- 3) Clark RE: Facts and uncertainties in monitoring treatment response in chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 33: 1151 - 1155, 2009.
- 4) Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R; European Leukemia Net: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 108: 1809 - 1820, 2006.
- 5) Shah NP and Sawyers CL: Mechanisms of resistance to STI571 in Philadelphia chromosome-associated leukemias. *Oncogene* 22: 7389 - 7395, 2003.
- 6) Quintás - Cardama A, Kantarjian H and Cortes J: Flying under the radar: the new wave of BCR - ABL inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 6: 834 - 848, 2007.
- 7) le Coutre P, Schwarz M and Kim TD: New developments in tyrosine kinase inhibitor therapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 16: 1771 - 1780, 2010.
- 8) O'Hare T, Eide CA and Deininger MW: Bcr - Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 110: 2242 - 2249, 2007.
- 9) Mullighan CG, Miller CB, Radtke I, Phillips LA, Dalton J, Ma J, White D, Hughes TP, Le Beau MM, Pui CH, Relling MV, Shurtleff SA and Downing JR: BCR - ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 453: 110 - 114, 2008.
- 10) Hu Y, Liu Y, Pelletier S, Buchdunger E, Warmuth M, Fabbro D, Hallek M, Van Etten RA and Li S: Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR - ABL1 - induced B - lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. *Nat Genet.* 36: 453 - 461, 2004.
- 11) Gruber F, Mustjoki S and Porkka K: Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome - positive acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 145: 581 - 597, 2009.
- 12) Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, Wunderle L, Oldenburg J, Binckebanck A, Lange T, Hochhaus A, Wüsteb S, Brück P, Hoelzer D and Ottmann OG: Kinase domain mutations of BCR - ABL frequently precede imatinib - based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia - positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL). *Blood* 110: 727 - 734, 2007.