

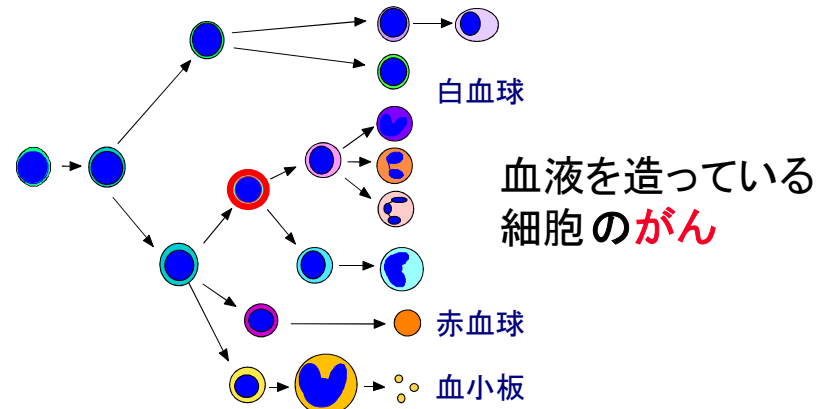
いずみの会
2012.1.28

慢性骨髄性白血病

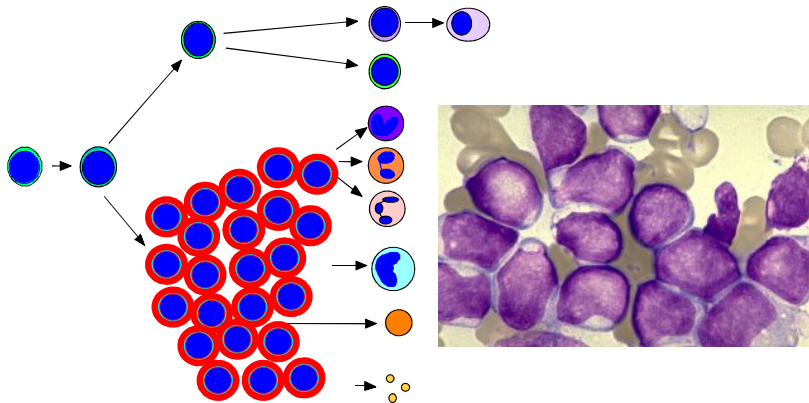


大阪市立大学 血液内科・造血細胞移植科
日野雅之

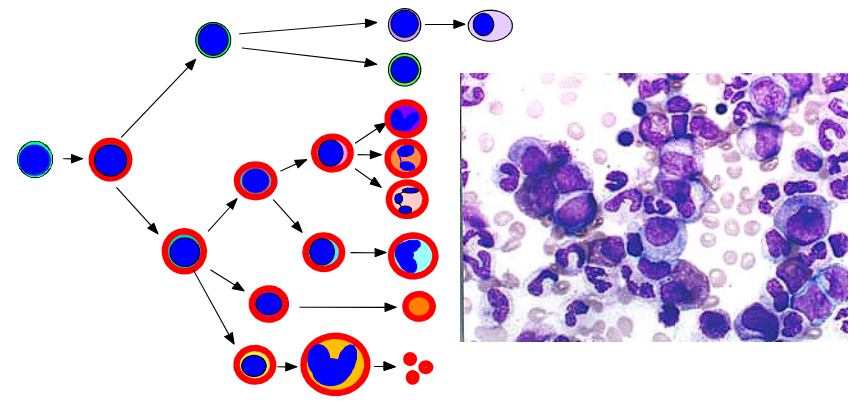
白血病ってどんな病気



急性白血病ってどんな病気

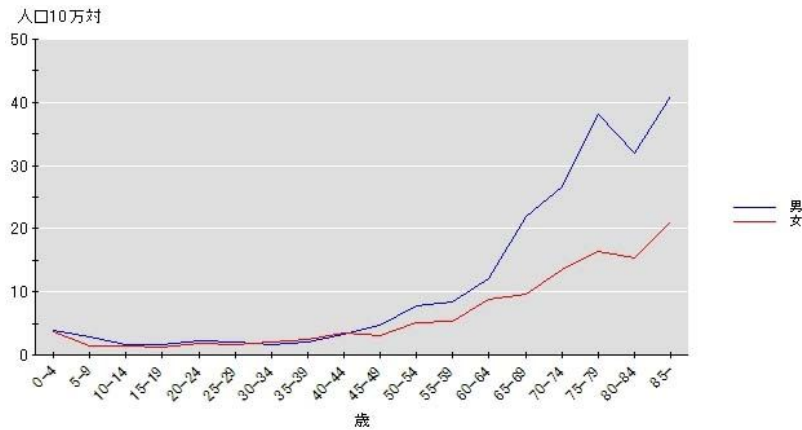


慢性骨髄性白血病ってどんな病気

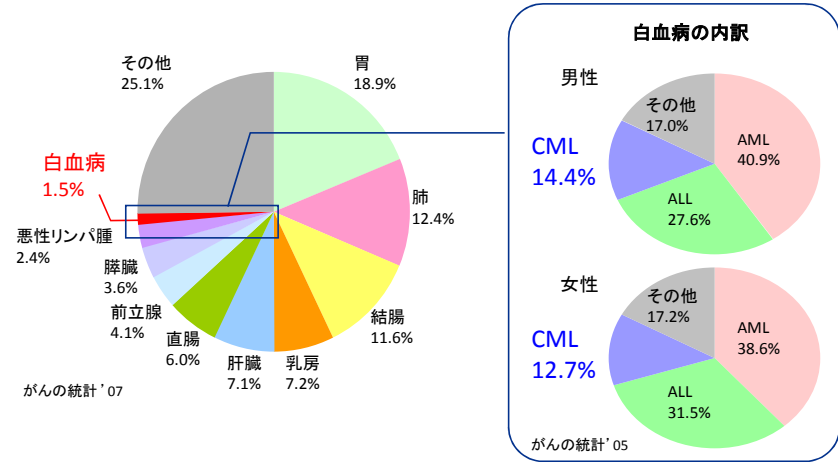


白血病患者数

年間10万人に5人〜7人くらい



およそ10万人に1人が、新たにCML(慢性骨髄性白血病)と診断



6地域がん登録(広島市、大阪府、宮城県、長崎県、佐賀県、山形県)データより算出した年齢調整罹患率に基づく。
Cancer Incidence in Five Continents. Vol.8, IARC Scientific Publication No.155, IARC Press, Lyon, 2002

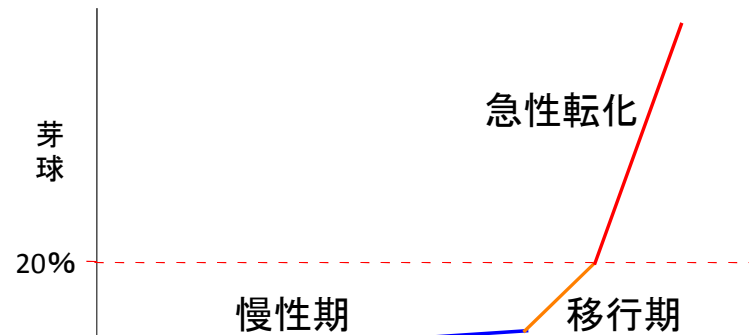
慢性骨髄性白血病ってどんな病気

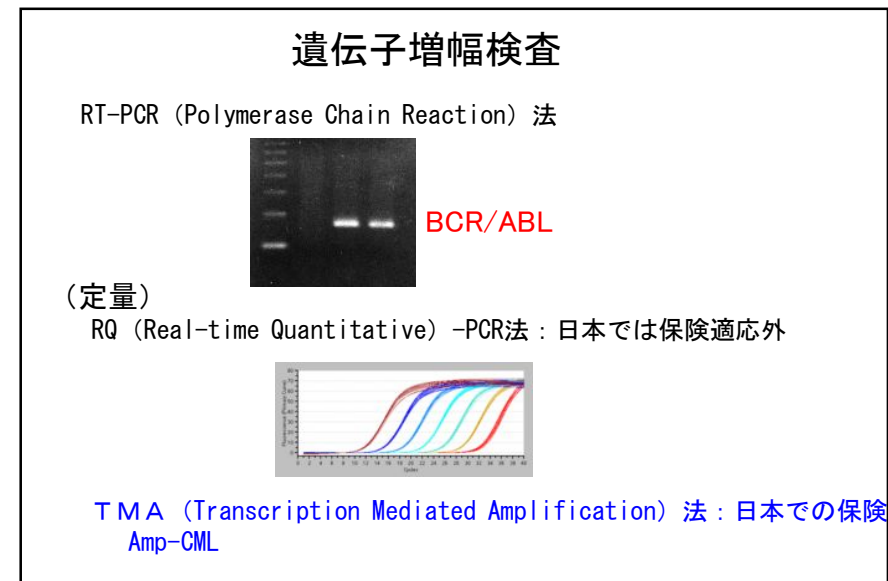
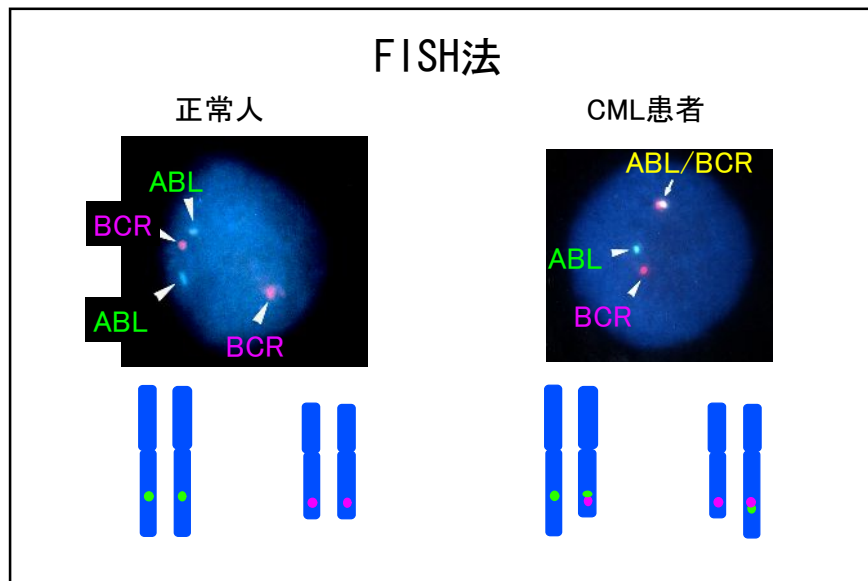
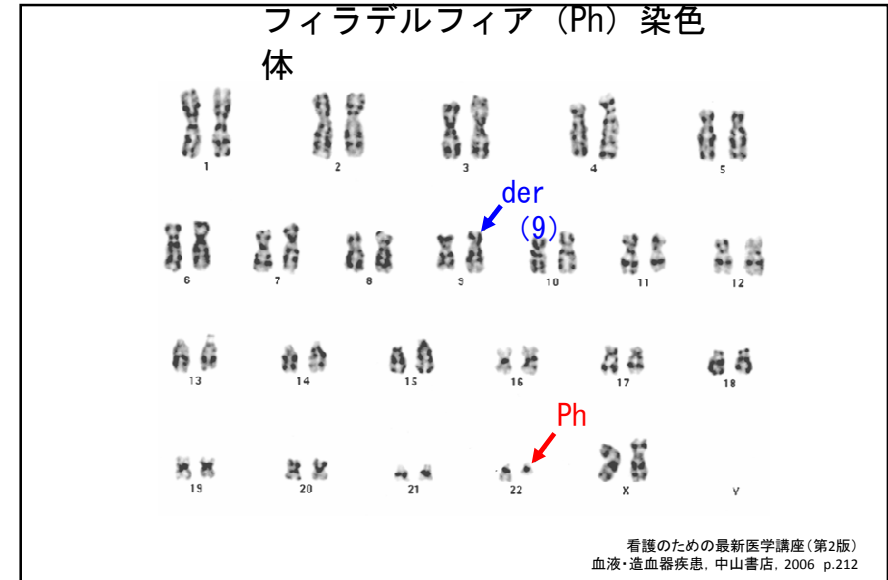
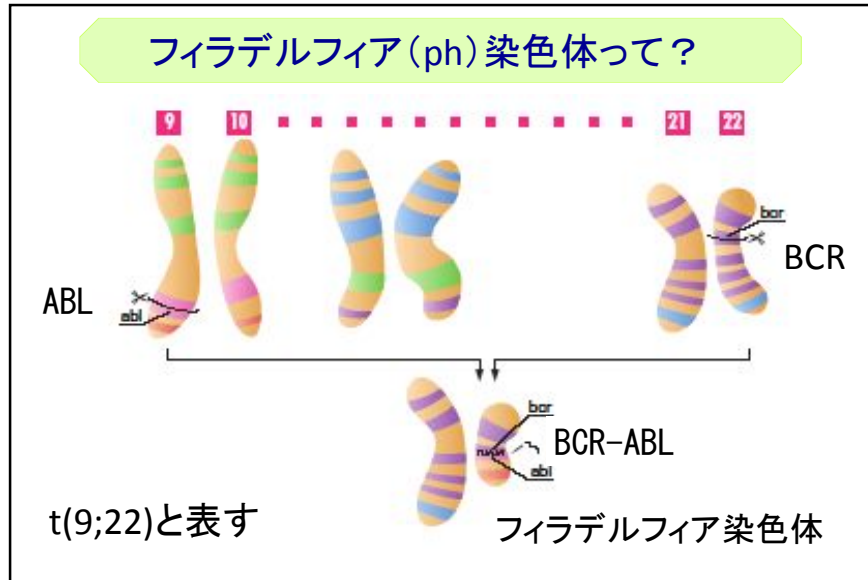
- 白血球増加
- 好塩基球増加
- 血小板増加
- フィラデルフィア(Ph)染色体陽性
- 脾臓が大きくなる

慢性期-->移行期-->急性転化

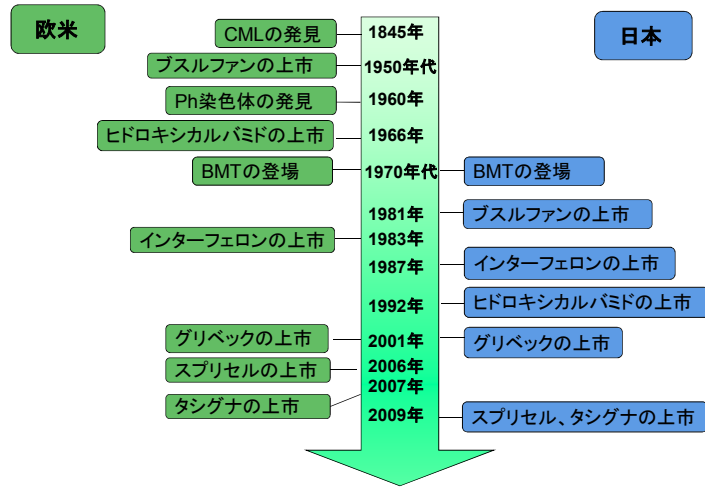
慢性骨髄性白血病ってどんな病気

慢性骨髄性白血病の経過

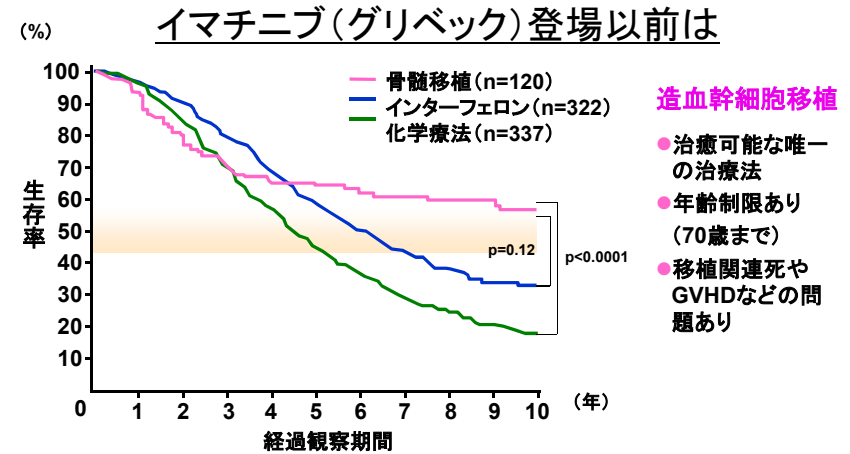




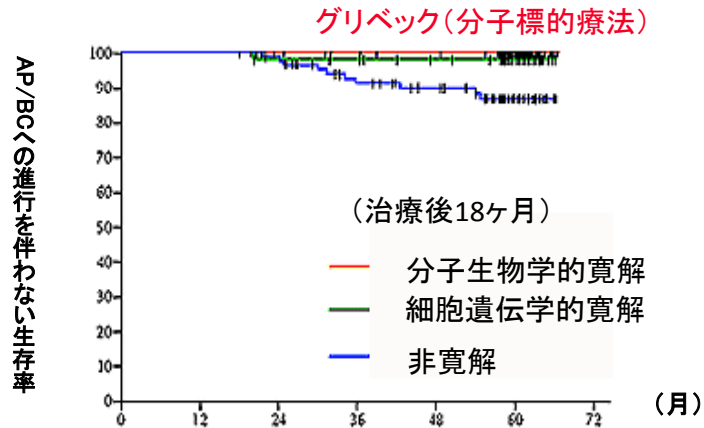
慢性骨髄性白血病治療の変遷



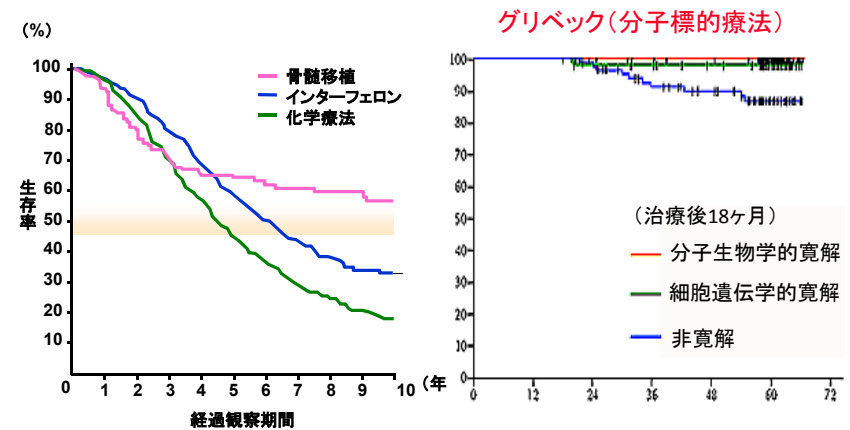
慢性骨髄性白血病の治療は？



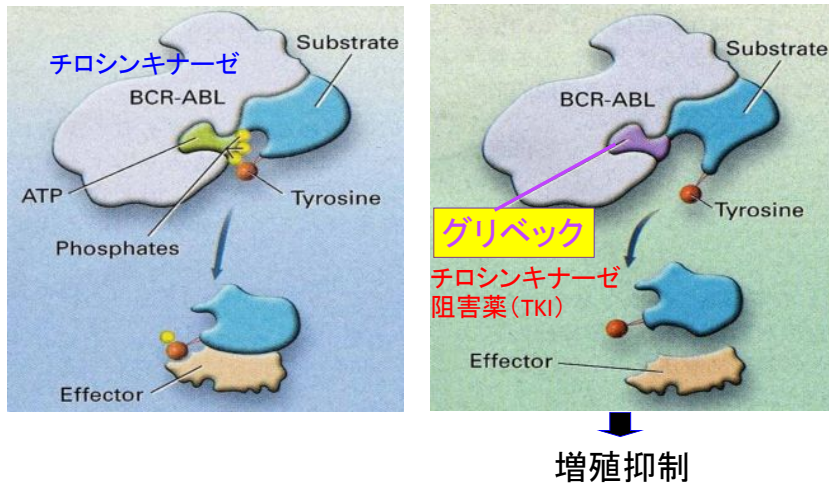
慢性骨髄性白血病の治療は？



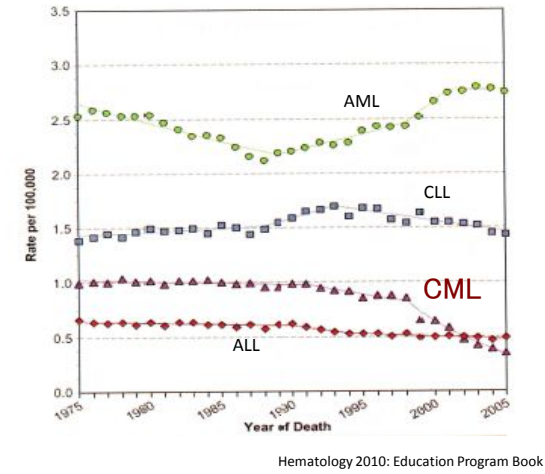
慢性骨髄性白血病の治療は？



分子標的療法って？



Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 年齢調整死亡率(アメリカ)



CMLの治療効果判定

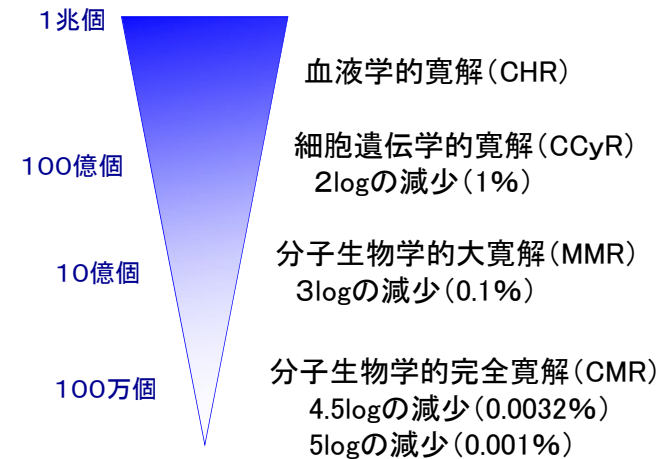
●検査・診断

CMLの治療効果の判定には、血液学的寛解、細胞遺伝学的寛解、分子遺伝学的寛解などの判定基準が用いられます。



治療効果判定*	
<ul style="list-style-type: none"> ● 血液学的検査 <ul style="list-style-type: none"> - 一般血液検査 - (骨髄検査) 	正常化 → ● 血液学的寛解 (HR) Hematologic Response
<ul style="list-style-type: none"> ● 細胞遺伝学的検査 <ul style="list-style-type: none"> - Gバンド法 - (FISH法) 	正常化 → ● 細胞遺伝学的寛解 (CyR) Cytogenetic Response
<ul style="list-style-type: none"> ● 分子遺伝学的検査 <ul style="list-style-type: none"> - AMP-CML法 - PCR法 	50> → ● 分子遺伝学的寛解 (MR) Molecular Response

治療に伴うbcr-abl遺伝子レベル



Optimal・suboptimal・failureの定義 〈2009ELN〉

- Optimal
 - 治療変更の適応がない。
- Suboptimal
 - 特定の治療の継続によって、長期間のベネフィットがもたらされる可能性があるものの、optimalな結果が得られるチャンスは減少し、代替治療の適格症例である。
- Failure
 - 好ましい結果は期待できず、実施可能な代替治療があればそれに切り替えるべきである。

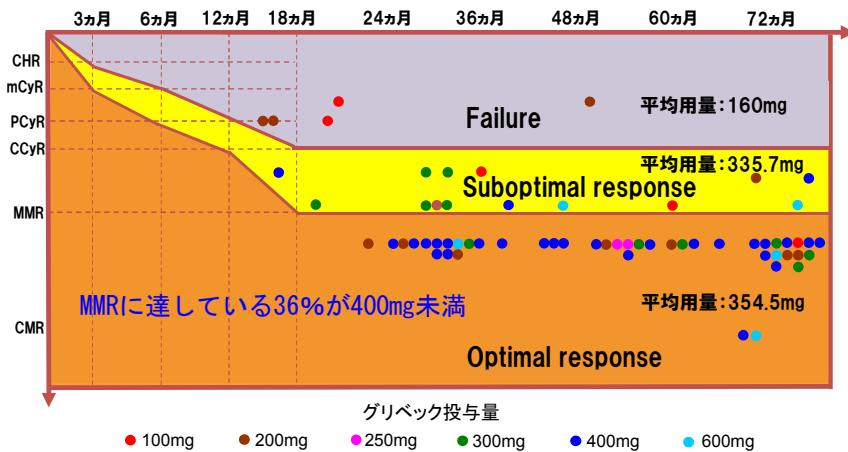
Published online 2 November 2009, doi:10.1200/JCO.2009.25.0779
http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/JCO.2009.25.0779v1

CP-CMLに対するIM 1st-lineの治療効果の評価 〈2009 ELN〉

評価時期	効果十分 Optimal	効果不十分 suboptimal response	治療失敗 failure	警告 warnings
診断時				High risk、 Ph以外の染色体異常
3か月	・CHR ・Minor CyR (Ph+≤65%)	CyR未達 (Ph+>95%)	・CHR未達	
6か月	PCyR (Ph+≤35%)	PCyR未達 (Ph+>35%)	・CyR未達 (Ph+>95%)	
12か月	CCyR	PCyR	・PCyR未達 (Ph+>35%)	MMR未達
18か月	MMR	MMR未達	・CCyR未達	
時期を問わない	安定/ MMRの改善	・MMRの消失 ・IM感受性変異	・CHR/CCyR消失 ・IM低感受性変異 ・Ph以外の染色体異常	・転写産物レベルの上昇 ・Ph以外の染色体異常

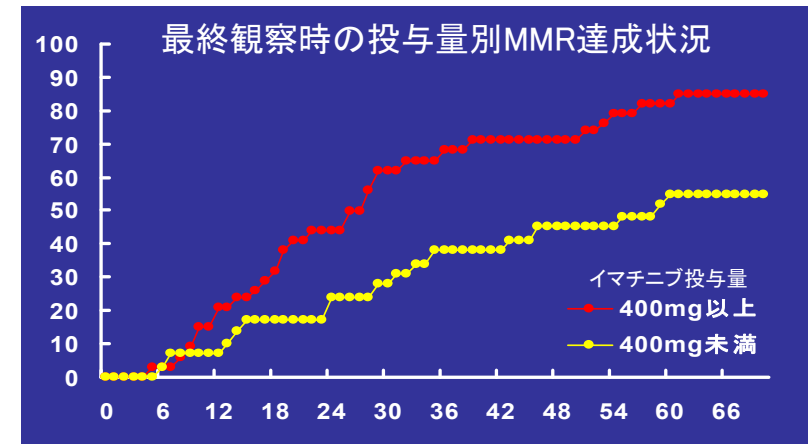
JCO.2009.25.0779

大阪市立大学および関西医科大学における治療成績、観察期間、薬剤投与量のまとめ



日本血液学会 2008

少ない投与量で十分と言っている訳ではありません



日本血液学会 2008

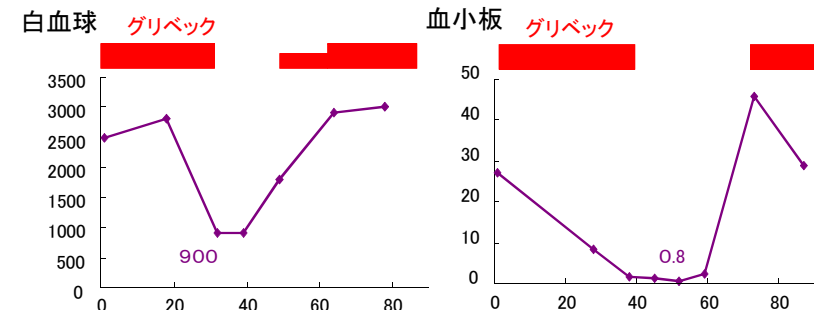
慢性期CMLの治療アルゴリズム< 2009 ELN >

1 st -line	全症例	・グリベック 400mg/日
2 nd -line	グリベック不耐容	・スプリセル/タシグナに変更
	グリベックでsuboptimal	・同量のグリベックで継続 ・グリベックの増量 ・スプリセルまたはタシグナに変更
	グリベックでfailure	・スプリセル/タシグナに変更 ・同種造血幹細胞移植 AP/BPへ進行もしくはT315i変異例
3 rd -line	スプリセル/タシグナでsuboptimal	・スプリセル/タシグナの継続 ・同種造血幹細胞移植のオプション -warningsまたはEBMTリスクスコア \leq 2
	スプリセル/タシグナでfailure	同種造血幹細胞移植

Published online 2 November 2009, doi:10.1200/JCO.2009.25.0779
<http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/JCO.2009.25.0779v1>

(血液毒性)

グリベックが出た頃は、こんなこともありましたが、最近は、投与4-6wは特に注意して、コマメに診ているので、重篤なものは経験がありません。



グリベックの血液毒性以外の主な副作用



浮腫、体重増加



筋肉痛



下痢



吐気

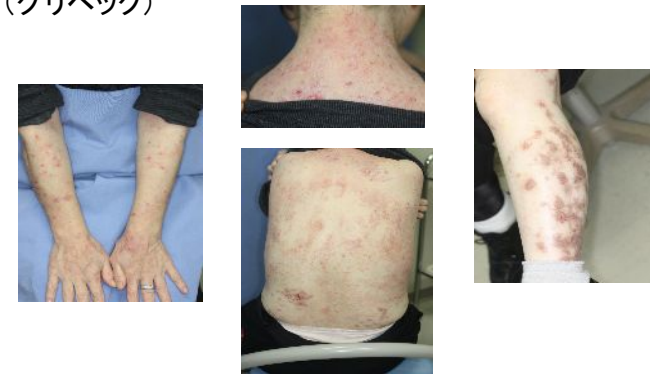


皮疹



発熱

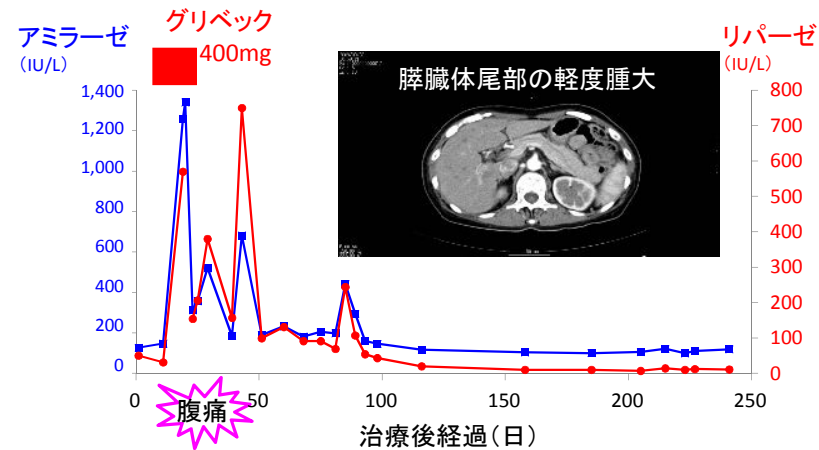
皮膚障害(グリベック)



長期投与1例(18ヶ月)

短期投与1例(Stevens-Johnson症候群様)

急性膵炎(グリベック)



相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン	グリベックの血中濃度が 上昇 する可能性	CYP3A4活性を阻害
グレープフルーツジュース	グリベックの血中濃度が 上昇 することがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が CYP3A4を阻害?
フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、 セント・ジョーンズ・ ワート)含有食品	グリベックの血中濃度が 低下 する可能性	CYP3A4を誘導

相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シンバスタチン シクロスポリン ピモジド トリアゾラム ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤	これらの薬剤の血中濃度が 上昇 することがある。	CYP3A4阻害 作用によりCYP3A4基質薬物の代謝を阻害
ワーファリン	プロトロンビン比が顕著に上昇 したとの報告	CYP2C9阻害 作用によりワーファリンの代謝を阻害
高用量のアセトアミノフェン(3~3.5g/日)	グリベックとの併用により重篤な 肝障害 が発現したとの報告	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性

薬剤師さんの役割が重要
(院外処方=かかりつけ薬局)

グリベックが効かなくなったら？

イマチニブ(グリベック)

グリベックが効かなくなったら
 ダサチニブ(スプリセル)
 ニロチニブ(タシグナ)

すべて効かなくなったら→同種移植

トリビア

【Q】

imatinibの“-tinib”はどのような意味があるのか？

【Answer】

これはWHOの規定に基づいてつけられており、-tinibはチロシンキナーゼ阻害薬を意味する接尾語と規定されている。

開発中の他のTKI(チロシンキナーゼ阻害薬)

TKI	ABL	ABL _{T315I}	Kit	PDGFR	SRC	Aurora	Others
Imatinib	+	-	++	++	LCK	-	+
Nilotinib	++	-	+	+	-	-	-
Dasatinib	+++	-	++	++	+++	-	+++
Bosutinib	++	-	-	-	+++	-	+
INNO-406	++	-	-	++	LYN	-	NR
MK-0457	+	+	-	-	-	+++	NR
XL228	+++	+++	NR	NR	NR	+++	NR
PHA-739358	++	++	+	NR	+	+++	+
AP24534	+++	+++	NR	NR	NR	NR	NR
SGX393	+++	+++	-	-	LCK	-	+
DC-2036	+++	+++	NR	NR	++	NR	NR

Hematology 2008, 427

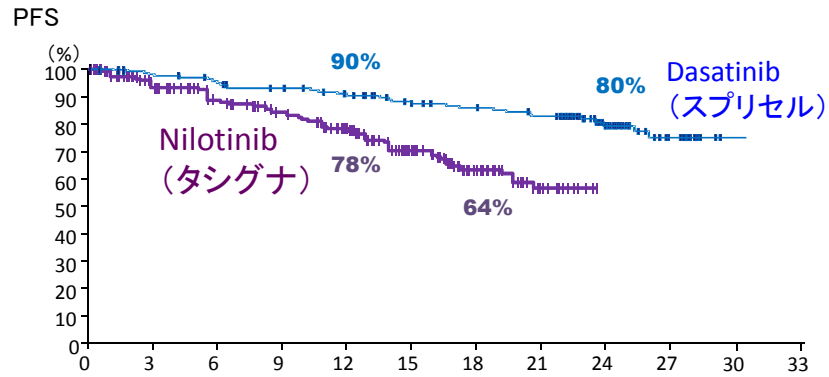
第2世代のTKI(チロシンキナーゼ阻害薬)

BCR-ABL発現細胞の細胞増殖抑制効果

	グリベック (Imatinib)	タシグナ (Nirotinib)	スプリセル (Dasatinib)
BCR-ABL細胞株の 50%増殖抑制に必要な 量	260nM 1倍	13nM 20倍強力	0.8nM 325倍強力
通常投与量での比較	(400mg) 1倍	(800mg) 40倍強力	(100mg) 81倍強力

Cancer Res 2005, 65:4500-4505

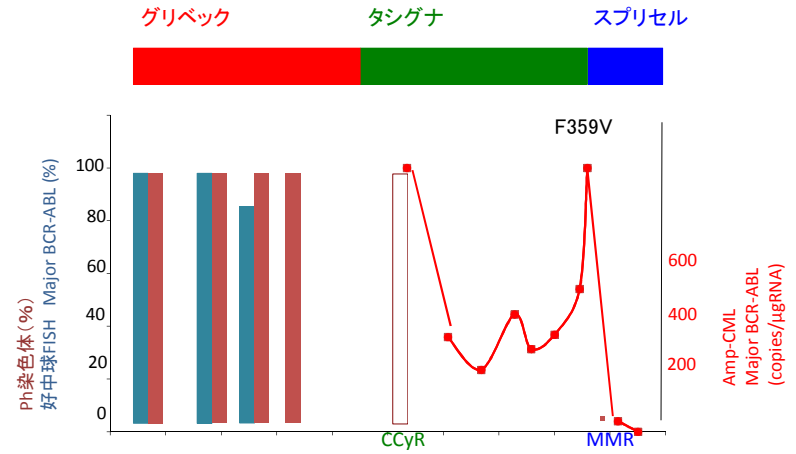
イマチニブ抵抗性／不耐容に対する第2世代TKIの効果



異なった臨床試験を並べているため、比較ではありません

ASH 2007, 2008

25歳、男性、CML-CP



過去に大阪市立大学で経験したBcr-Abl変異

変異	グリベック	タシグナ	スプリセル	
M244V	×	×	×	CP→BC
F359V	×	×	MMR	CP
F317L	×	×	CCyR	CP

		IC50 増加倍率 (WT=1)		
		グリベック	スプリセル	タシグナ
parental		10.78	>50	38.43
WT		1	1	1
P-ループ	L248V	3.54	5.11	2.80
	G250E	6.86	4.45	4.56
	Q252H	1.39	3.05	2.64
	Y253F	3.58	1.58	3.23
	E255K	6.02	5.61	6.69
	E255V	16.99	3.44	10.31
C-Helix	D276G	2.18	1.44	2.00
	E279K	3.55	1.64	2.05
ATP 結合領域	V299L	1.54	8.65	1.34
	T315I	17.50	75.03	39.41
SH2-contact	F317L	2.60	4.46	2.22
	M351T	1.76	0.88	0.44
基質結合領域	F359V	2.86	1.49	5.16
A-ループ	L384M	1.28	2.21	2.33
	H396P	2.43	1.07	2.41
	H396R	3.91	1.63	3.10
	G398R	0.35	0.69	0.49
C末端ループ	F486S	8.10	3.04	1.85

遺伝子変異

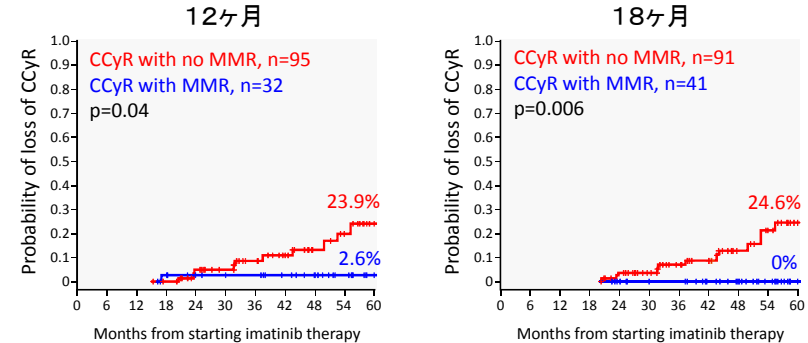
感受性	≤2
中等度耐性	2.01-4
耐性	4.01-10
高度耐性	>10

JCO 27:469, 2009

“pros and cons” : 「賛否」
 (ラテン語の “pro” = “for” : 「賛成の」、 “con” = “against” : 「反対の」)

新規CMLに対する治療は
 第1世代TKI(グリベック)か、
 第2世代TKI(タシグナ、スプリセル)か

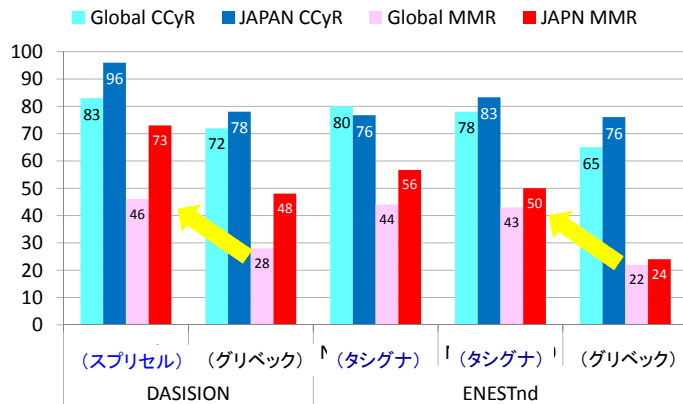
12カ月、18カ月でのMMRの有無別CCyR消失率



より深い効果が再発を防ぐ

David Marin et al, Blood 2008;112:4437-44
 Reprinted with permission, (C)2008 by The American Society of Hematology

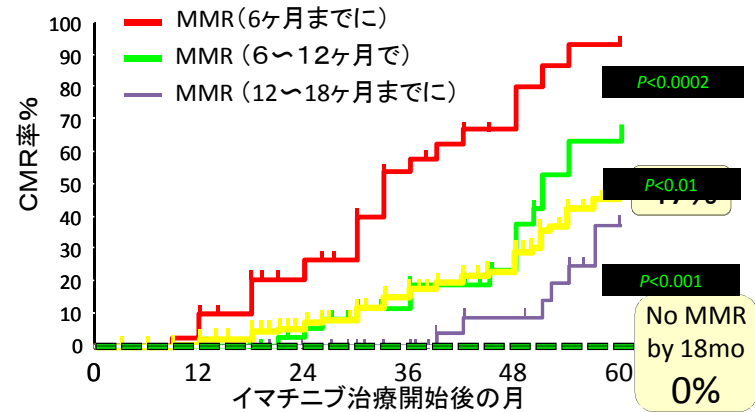
スプリセル(DASISION) & タシグナ(ENESTnd)の効果



異なった臨床試験を並べているため、比較ではありません ASCO 2010, ASH 2010

60ヶ月までのCMR率

アデレードにおいてイマチニブ400/600 mgで治療されたde-novo 患者181例



より早い効果がより深い効果に

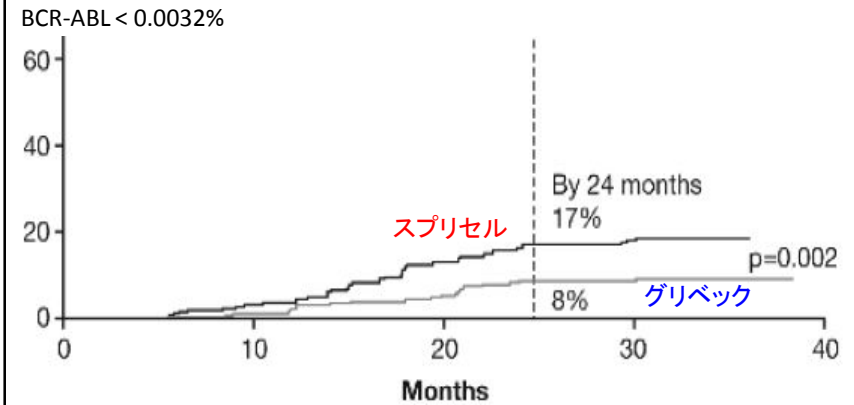
Branford et al. Blood. 2008;112.
 ASH2008 Abstract 2113.

新規CML-CPに対する臨床試験(スプリセル(Dasatinib)、タシグナ(Nilotinib)、グリベック(Imatinib)) : DASISION & ENESTnd

	% of patients		% of patients		
	グリベック 400mg QD	スプリセル 100mg QD	グリベック 400mg QD	タシグナ 300mg BID	タシグナ 400mg BID
CCyR					
3 months	31	54	-	-	-
6 months	50	73	45	67	63
9 months	67	78	-	-	-
12 months	72	83	65	80	78
MMR					
3 months	0.4	8	1	9	5
6 months	8	27	12	33	30
9 months	18	39	18	43	38
12 months	28	46	22	44	43
Progression to AP/BP	3.5	1.9	4	<1	<1

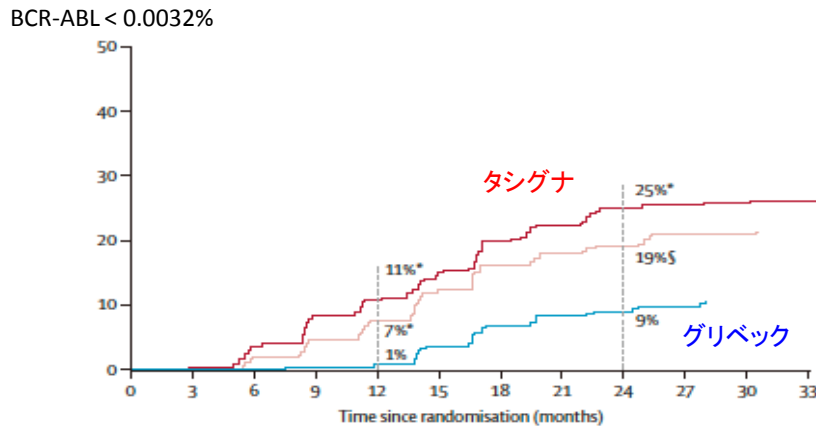
J Hematol & Oncol 3:47, 2010

CMR達成率: DASISION



Blood 2011 (on line)

CMR達成率: ENESTnd



Lancet Oncol 12:841:2011

“pros and cons” : 「賛否」
(ラテン語の “pro” = “for” : 「賛成の」、 “con” = “against” : 「反対の」)

タシグナか、スプリセルか

グリベック、タシグナ、スプリセルの標

グリベック	タシグナ	スプリセル		
ABL	ABL	ABL	BMX	ILK
ARG	ARG	ARG	TXK	LIMK1
BCR-ABL	BCR-ABL	BCR-ABL	DDR1	LIMK2
KIT	KIT	KIT	DDR2	MYT1
PDGFR	PDGFR	PDGFR	ACK	NLK
DDR1	DDR1	SRC	ACTR2B	PTK6/Brk
NQO2	NQO2	YES	ACVR2	QIK
		FYN	BRAF	QSK
		LYN	EFGR/ERBB1	RAF1
		HCK	EPHA2	RET
		LCK	EPHA3	RIPK2
		FGR	EPHA4	SLK
		BLK	EPHA5	STK36/ULK
		FRK	FAK	SYK
		CSK	GAK	TAO3
		BTK	GCK	TESK2
		TEC	HH498/TNNI3K	TYK2
				ZAK

Hantschel O et al. Leuk Lymphoma 2008; 49:615-619.

“pros and cons” : 「賛否」

(ラテン語の “pro” = “for” : 「賛成の」、 “con” = “against” : 「反対の」)

タシグナか、スプリセルか

タシグナは、BCR-ABL
特異性が高いため、
余計な作用がなく、副
作用が少ない

スプリセルは、BCR-ABL
に対する作用が強く、
Srcなど多くの癌遺伝子
にも作用し、強力に白
血病を抑制する

“pros and cons” : 「賛否」

(ラテン語の “pro” = “for” : 「賛成の」、 “con” = “against” : 「反対の」)

タシグナか、スプリセルか

効果を比較した臨床研究はありません

スプリセル・タシグナの特徴

スプリセル(ダサチニブ)

朝食後
特徴的な副作用
胸水、消化管出血など

タシグナ(ニロチニブ)

1日2回(空腹時)
特徴的な副作用
膵炎、糖尿病、黄疸など

飲み方の注意

グリベック:1日1回400mgを食後に経口投与

スプリセル:1日1回100mgを経口投与する(いつでもOK)
制酸剤と併用すると吸収が低下する

スプリセルは、高pHでは溶解性が低い
制酸剤(胃内のpHを低下させる)
水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用でAUC55%、Cmax58%低下
H2受容体拮抗剤投与10時間後に投与した時、AUCが61%、Cmax63%低下
プロトンポンプ阻害剤投与22時間後に投与した時、AUCが43%、Cmax42%低下

タシグナ:1回400mgを**食事の1時間以上前又は食後2時間以降**に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。

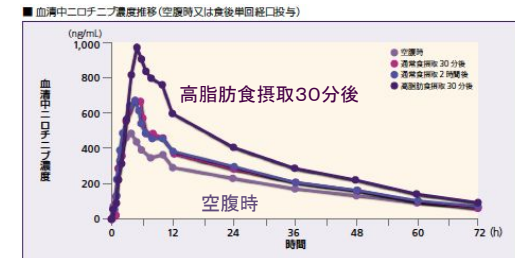
飲み方の注意

グリベック:1日1回400mgを食後に経口投与

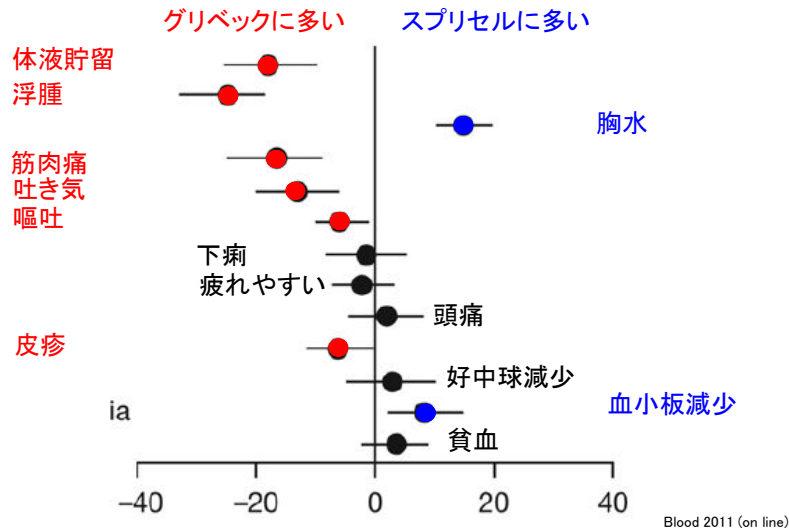
スプリセル:1日1回100mgを経口投与する(いつでもOK)
制酸剤と併用すると吸収が低下する

タシグナ:1回400mgを**食事の1時間以上前又は食後2時間以降**に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。

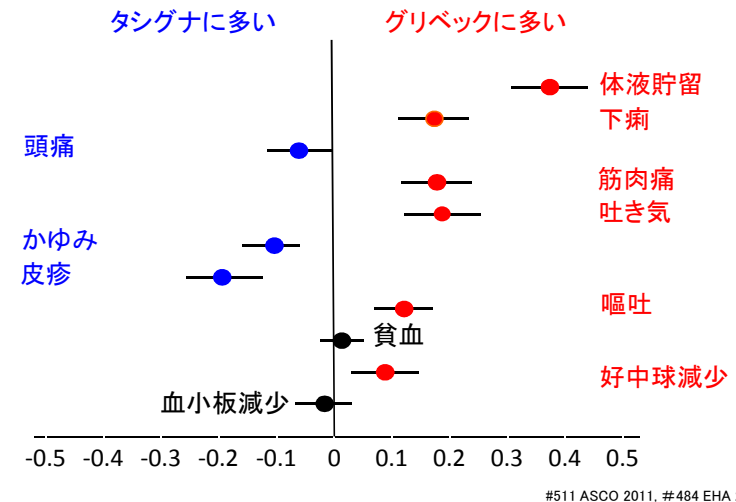
通常食摂取30分後及び2時間後に投与したとき、C_{max}は空腹時に比べてそれぞれ1.55倍及び1.33倍に増加し、AUCは1.32倍及び1.19倍に増加した。
高脂肪食摂取30分後に投与したとき、C_{max}及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ2.12倍及び1.82倍に増加した。(添付文書より)

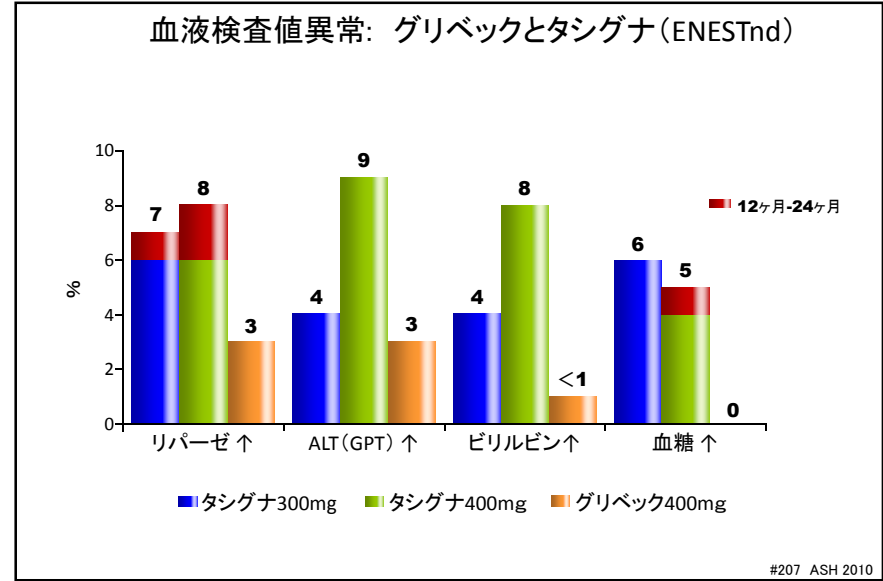
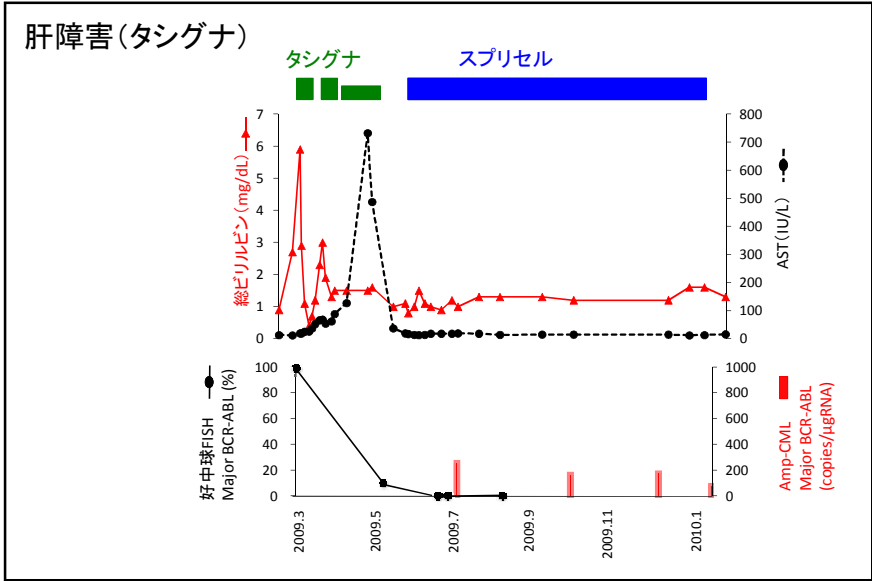
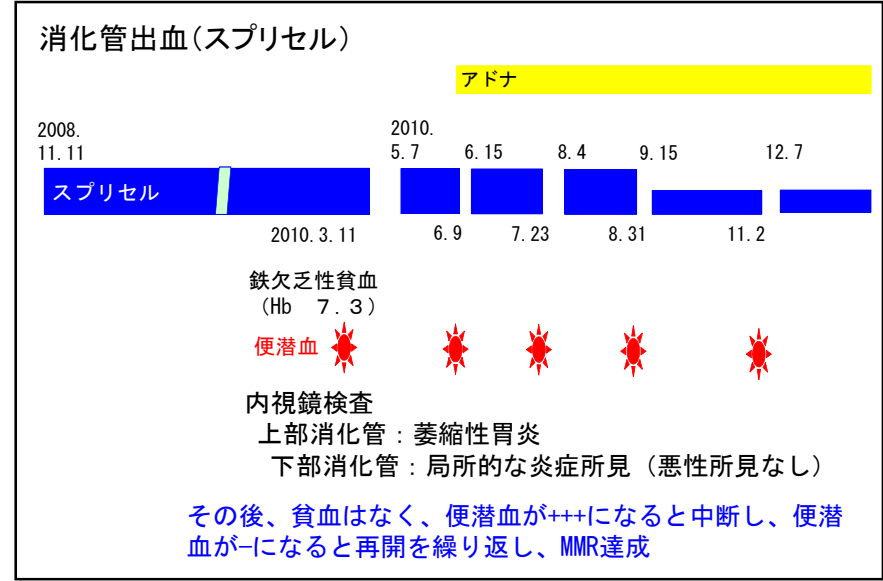
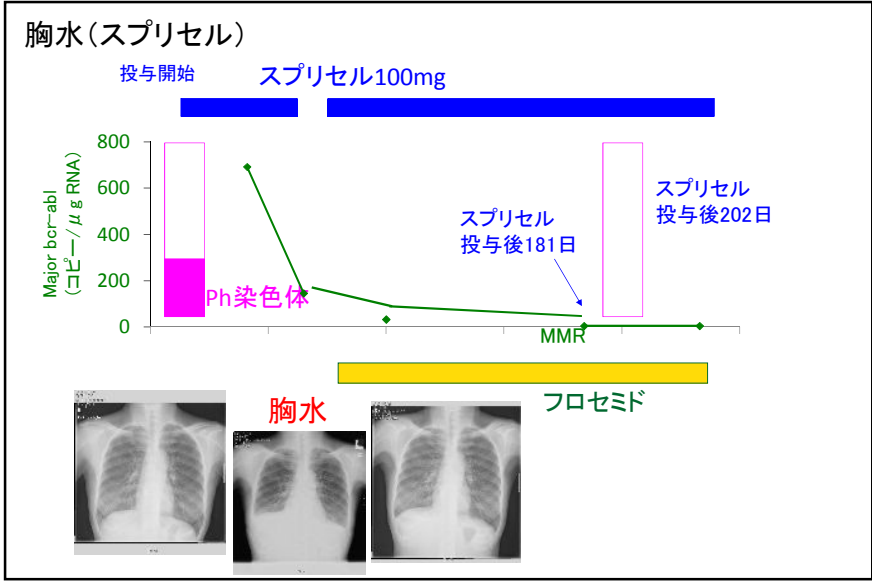


有害事象: グリベックとスプリセル (DASISION)



有害事象: グリベックとタシグナ (ENESTnd)





#207 ASH 2010

CMLに対する第2世代TKIの治療戦略は

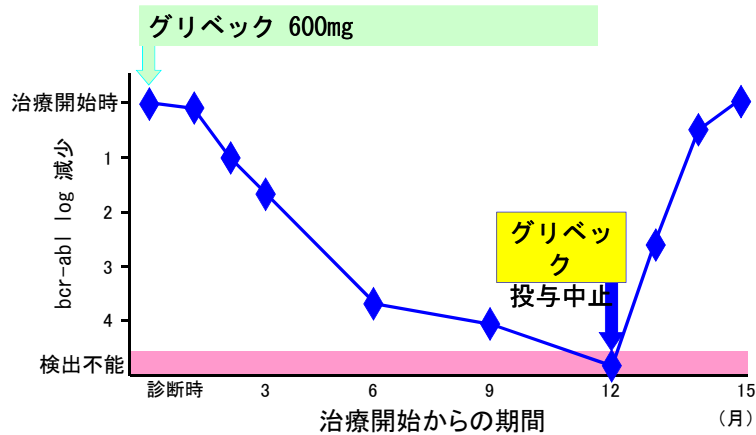
ダサチニブがいいのか？
ニロチニブがいいのか？

(私見ですが)
現時点では、ダサチニブvsニロチニブの前向き比較試験の結果がない。
それぞれに、長所も短所もあり、
主治医と患者の好み。
両方を上手に使うのも手。

“pros and cons” : 「賛否」
(ラテン語の “pro” = “for” : 「賛成の」、 “con” = “against” : 「反対の」)

CMRが得られたら、中止か、継続か

MMRに達したからといってグリベックをすぐにやめると再燃する



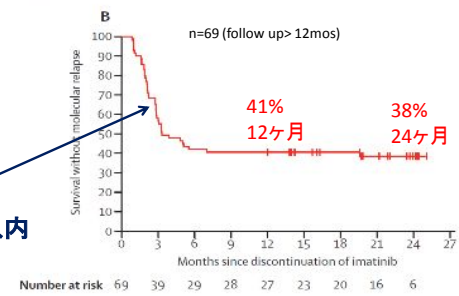
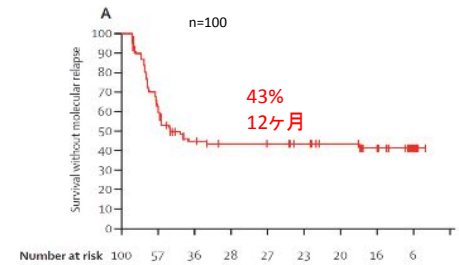
T.Hughes, EHA 2004

STIM (stop imatinib)

(対象)
3年以上イマチニブで治療し、2年以上CMRのCML

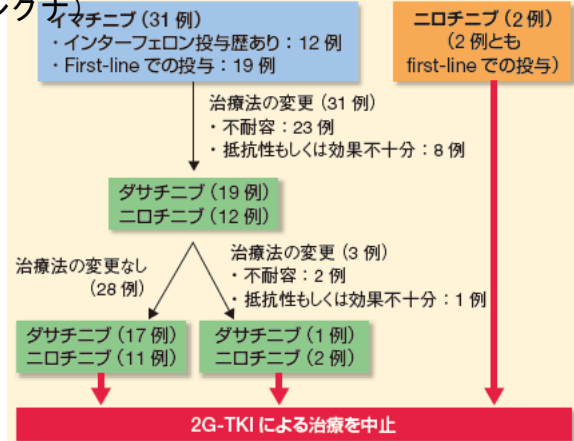
12ヶ月以上フォローアップ69例
再発42例にイマチニブ再投与
26例が再度CMR

分子再発42人中35人は3カ月以内



Lancet Oncol. 2010;11:1029-35. ASH 2011

stop dasatinib (スプリセル) and nilotinib (タシグナ)

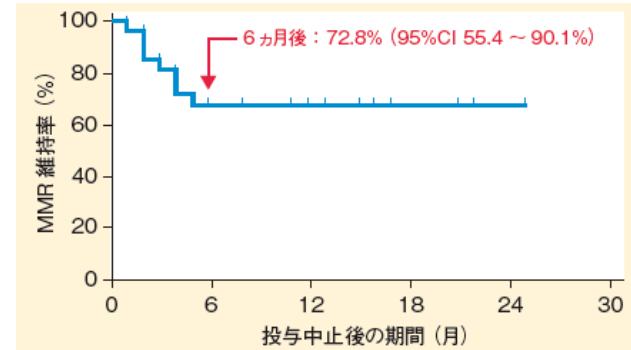


36か月以上にわたるチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)治療歴があり、直近の少なくとも24か月間はBCR-ABLが検出限界以下のレベルを維持している33例を対象。

ASH, 2011

stop dasatinib (スプリセル) and nilotinib (タシグナ)

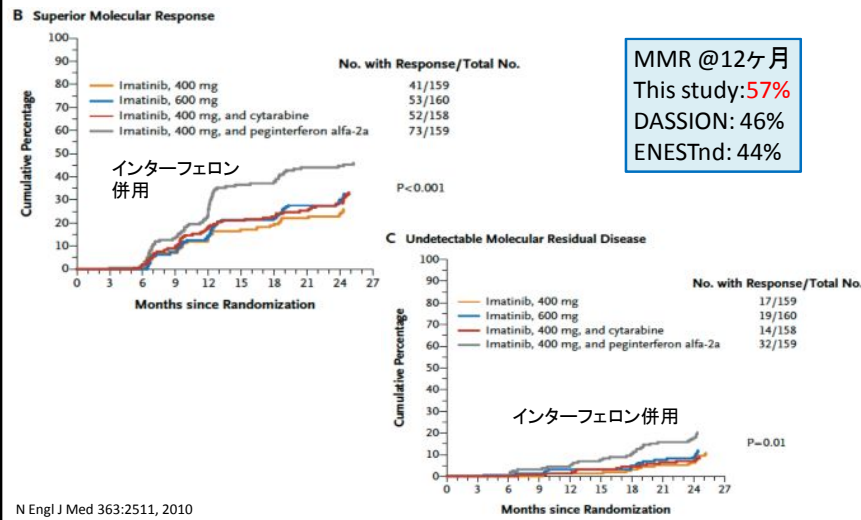
2G-TKI 中止後, MMR維持率



2G-TKI 投与中止後, MMRの消失(BCRABL/ABL比>0.1% IS)がみられた場合には投与を再開

ASH, 2011

グリベックとインターフェロンの併用効果 (SPIRIT)



中止か、継続かは、
 今後の臨床試験の結果で

ただし、治癒かどうかの判断
 には、数年かかります

妊娠中にグリベック治療を受けた症例の経過

妊娠中にグリベックを服用すると、自然流産や重篤な胎児異常をきたす可能性

経過	例数	経過が把握できた症例に対する割合 (n=125)	全症例に対する割合 (n=180)
正常出産	63	50%	35%
人工中絶*	35	28%	19.5%
胎児異常	12	9.6%	6.7%
自然流産	18	14.4%	10%

* 胎児異常と診断された3例を含む

Pye S et al.: ASH 2006 Abstract #431

グリベックの妊娠に及ぼす影響

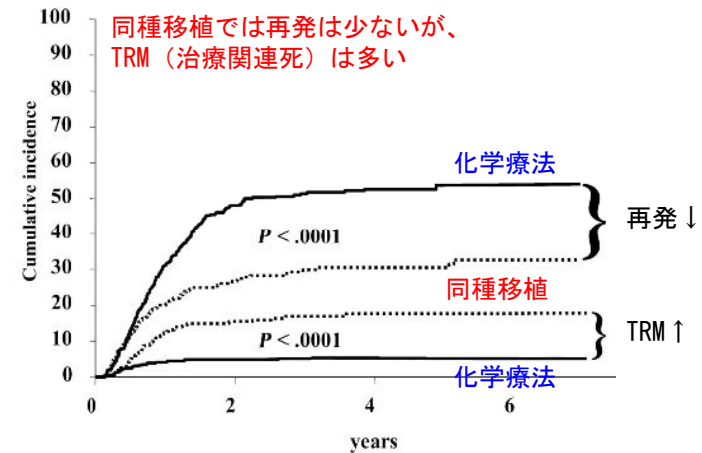
	出産結果	グリベック用量 (mg/日)	グリベック服用期間(月)	グリベック服用期間(月)	問題	血液学的完全寛解	
						妊娠時	出産時
本人が服用	1 問題なし	300	9	4	尿道下裂	到達	未達
	2 選択的中絶	400	3	4	-	到達	到達
	3 自然流産	600	5	4	-	到達	到達
	4 問題なし	400	4	6	赤血球輸血	未達	到達
	5 問題なし	400	1	4	なし	到達	未達
	6 問題なし	400	7	8	なし	到達	未達
	7 問題なし、双子	400	24	4	なし	到達	未達
	8 問題なし	800	36	4	なし	到達	未達
	9 自然流産	400	48	9	-	到達	到達
	10 問題なし	400	52	4	妊娠糖尿病	到達	到達
パートナーが服用	11 問題なし、双子	400	24	-	腸捻転なし	到達	-
	12 問題なし	800	16	-	なし	到達	-
	13 問題なし	400	6	-	骨盤位	到達	-
	14 自然流産	600	不明	-	-	到達	-
	15 問題なし	1000	26	-	なし	到達	-
	16 問題なし	400	1	-	なし	到達	-
	17 問題なし	800	39	-	妊娠高血圧	到達	-
	18 問題なし	800	10	-	なし	到達	-

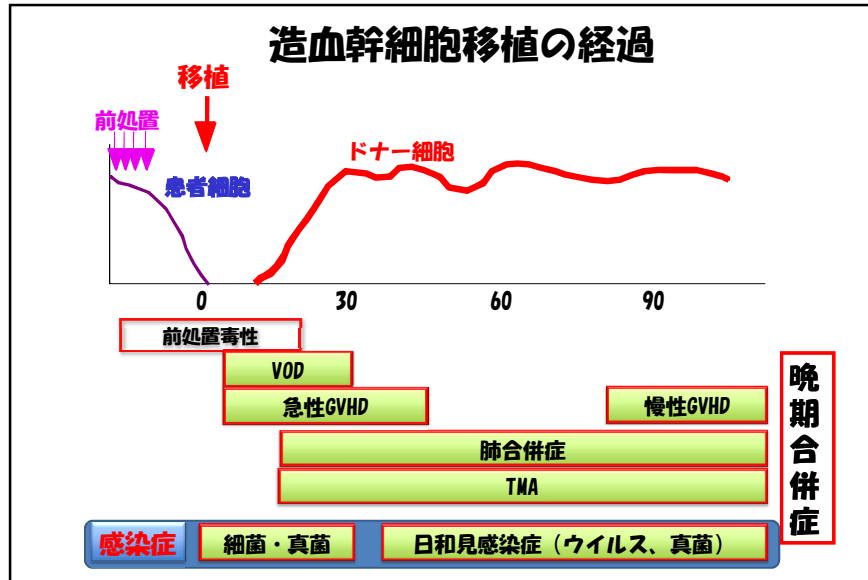
Ault P... et al.: J Clin Oncol. 24: 1204, 2006

“pros and cons” : 「賛否」
 (ラテン語の “pro” = “for” : 「賛成の」、 “con” = “against” : 「反対の」)

移植すべきか、どうか

同種移植には高いTRM(治療関連死)が

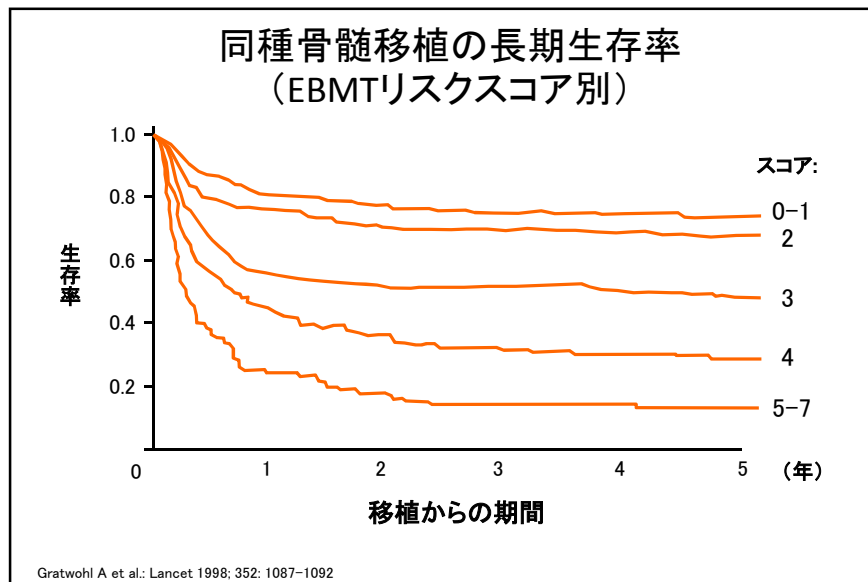




EBMT 予後予測スコア

年齢(歳)	<20	0
	20~40	1
	>40	2
ドナーのタイプ	HLA一致同胞	0
	上記以外	1
病期	慢性期	0
	移行期	1
	急性転化期	2
診断から移植までの期間	≤12 ヶ月	0
	>12 ヶ月	1
ドナーとレシピエントの性別	女性ドナー→男性レシピエント	1
	上記以外	0

Gratwohl A et al.: Lancet 1998; 352: 1087-1092



慢性期CMLの治療アルゴリズム< 2009 ELN >

1 st -line	全症例	・グリベック 400mg/日
2 nd -line	グリベック不耐容	・スプリセル/タシグナに変更
	グリベックでsuboptimal	・同量のグリベックで継続 ・グリベックの増量 ・スプリセルまたはタシグナに変更
3 rd -line	グリベックでfailure	・スプリセル/タシグナに変更 ・同種造血幹細胞移植 AP/BPへ進行もしくはT315I変異例
	スプリセル/タシグナでsuboptimal	・スプリセル/タシグナの継続 ・同種造血幹細胞移植のオプション -warningsまたはEBMTリスクスコア≤2
	スプリセル/タシグナでfailure	同種造血幹細胞移植

Published online 2 November 2009, doi:10.1200/JCO.2009.25.0779
http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/JCO.2009.25.0779v1

御清聴ありがとうございました