

# 慢性骨髓性白血病診療の進歩

間瀬 晓代<sup>†</sup>

IRYO Vol. 78 No. 6 (408-410) 2024

【キーワード】慢性骨髓性白血病, TKI, TFR

## はじめに

慢性骨髓性白血病 (Chronic Myeloid Leukemia : CML) は, t (9 ; 22) (q34 ; q11) により形成される Philadelphia (Ph) 染色体を特徴とする骨髓増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms : MPN) である。転座により生じた *BCR::ABL1* 融合遺伝子がドライバー変異であり, 恒常活性型チロシンキナーゼ BCR-ABL が形成されることが病態に大きく関与する。疾患の進行は緩徐だが, 無治療の場合, 数年で移行期や急性転化期に進行し, 予後不良となる。かつては化学療法, インターフェロン, 同種造血幹細胞移植が主に行われていたが, 1990年代以降, BCR-ABL を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor:TKI) の開発が進められ, 2001年に第一世代TKIであるイマチニブが承認された。TKIの登場により, 急性転化への進行が回避され, CMLの治療成績は飛躍的に向上している (図1)<sup>1)</sup>。

## CML治療の現状

イマチニブが治療薬として承認されたのち, 第2世代TKIとしてダサチニブ, ニロチニブ, ボスチニブ, 第3世代TKIとしてポナチニブが慢性期CMLの治療薬として承認されている。さらに, BCR-ABL

のATP結合部位を標的とする従来のTKIと異なり, ミリストイルポケットを標的とすることで抗腫瘍効果を示すアシミニブも承認された<sup>2)</sup>。これらのうち, 初発CMLに適応があるのはイマチニブ, ダサチニブ, ニロチニブ, ボスチニブの4種類である。第3世代のTKIであるポナチニブは, 他のTKIに対して抵抗性を示す変異型BCR-ABLであるT315I変異などに対しても阻害作用をもち<sup>3)</sup>, 本邦では二次治療として使用可能である。アシミニブについても, 2剤以上のTKI治療歴がある症例においてボスチニブと比較し良好な有効性が示されており<sup>2)</sup>, 本邦では3次治療として使用可能となっている (図2)。

## TKIの有害事象

前述したTKIは骨髓抑制, 皮疹など共通する有害事象のほかに, それぞれ異なった有害事象をもつ。イマチニブは浮腫などの有害事象があるが, 重篤な有害事象が少なく, 忍容性が高い<sup>4)</sup>。ダサチニブは体液貯留, 肝障害のほか, 肺高血圧症も報告されている。ニロチニブはQT延長などの心血管症状や耐糖能異常, 血管有害事象 (vascular adverse event: VAE) が報告されている。ボスチニブは下痢などの消化器症状が多く, 肝障害も報告されている。ポナチニブはCMLで使用されるTKIの中でもとくにVAE

国立病院機構名古屋医療センター 血液内科 <sup>†</sup>医師

著者連絡先: 間瀬曉代 国立病院機構名古屋医療センター  
e-mail: mase.akiyo.gh@hosp.go.jp

(2024年9月11日受付 2024年10月25日受理)

Recent Advances in Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

Akiyo Mase NHO Nagoya Medical Center

(Received Sep. 11, 2024, Accepted Oct. 25, 2024)

Key Words: chronic myeloid leukemia, TKI, TFR

血液内科 〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

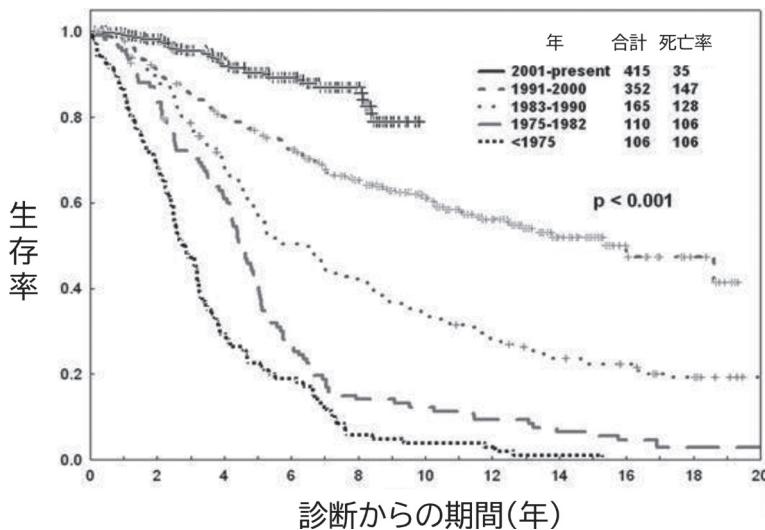


図1 年代別診断からの年数と生存率（文献1より引用、改変）

CMLの生存率は年々改善しており、イマチニブが登場した2001年以降、さらに改善がみられる。

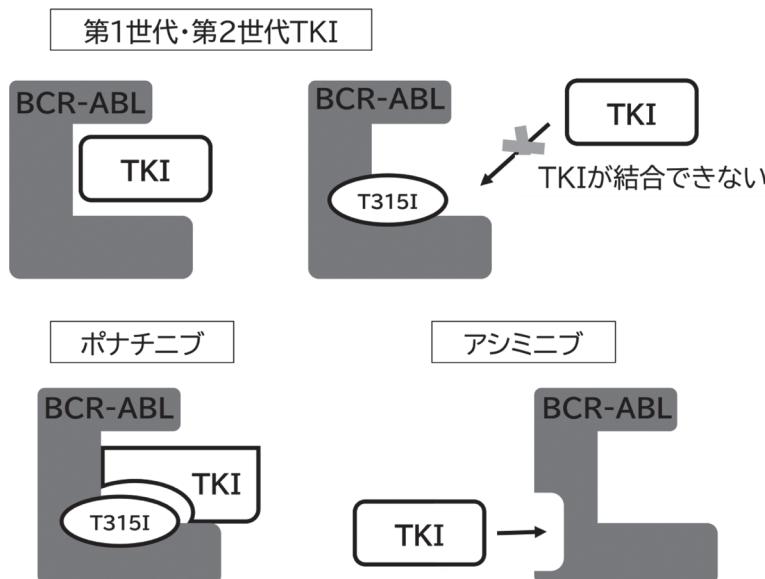


図2 治療抵抗性とポナチニブ、アシミニブの作用機序

第1世代、第2世代TKIでは、T315I変異によりBCR-ABLに結合できず、効果を発揮できなくなる。ポナチニブはT315I変異の影響を受けずに結合することができる。アシミニブはBCR-ABLのミリストイルポケットに結合することで効果を発揮する。

が多く<sup>5)</sup>、高血圧、脂質異常症などのリスク因子をモニタリングし、厳格に管理していく必要がある。

## ●無治療寛解を目指して

TKIにより、CMLの治療成績は向上したが、TKIの内服継続が必要とされ、長期的な有害事象や費用などの患者負担が問題となってきた。このため、無治療寛解（treatment free remission: TFR）を目標

とし、TKIの中止試験が複数実施された。STIM（Stop Imatinib）試験は、分子遺伝学的完全寛解が2年以上維持されているCML症例を対象とした前向き試験で、イマチニブを中止したのち6か月時点で43%、60ヶ月時点で38%の患者が、分子遺伝学的再発のないTFRを維持できたことが報告された（図3）<sup>6)</sup>。その後、複数の試験でイマチニブ中止について同様の報告がなされ、第2世代TKIのダサチニブ、ニロチニブに関しても、中止試験が行われてい

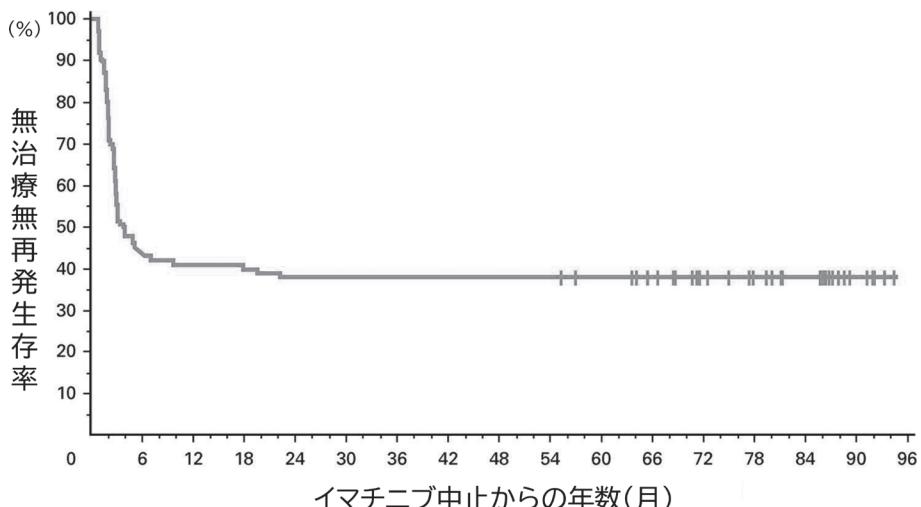


図3 イマチニブ中止後の分子学的無再発生存率 (文献6より引用, 一部改変)

イマチニブ中止後, 約40%の患者は分子遺伝学的再発のないTFRを維持することができた.

る. ダサチニブでは分子遺伝学的に深い奏功を一定期間維持できた患者の約半数が分子遺伝学的再発のないTFRを維持でき, また二次治療での投与においても同様の結果が報告された<sup>8)</sup>. TFRを達成に関与する因子の検索や, より高いTFR達成率を目指し, 既存のTKIへの他の薬剤の併用などが検討されている.

## ●終わりに

CMLはTKIの登場で長期予後が期待できるようになった反面, TKI抵抗性やTFR達成率の向上など解決すべき課題は残っており, 今後の知見の蓄積が待たれる.

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

### [文献]

- 1) Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood* 2012; **119**: 1981-7.
- 2) Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021; **138**: 2031-41.
- 3) Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018; **132**: 393-404.
- 4) Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017; **376**: 917-27.
- 5) Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; **30**: 1648-71.
- 6) Etienne G, Guilhot J, Réa D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 298-305.
- 7) Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 1029-35.
- 8) Kimura S, Imagawa J, Murai K, et al. Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020; **7**: e218-e225.
- 9) Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015; **2**: e528-35.