

1 急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML)

総論

1. AML の病態と治療

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) は分化・成熟能が障害された幼若骨髄系細胞のクローナルな自律性増殖を特徴とする多様性に富む血液腫瘍である。骨髄における白血病細胞の異常な増殖の結果、正常な造血機能は著しく阻害され、白血球減少、貧血、血小板減少に伴うさまざまな症状を呈する。適切な治療がなされない場合は、感染症や出血により短期間で致死的となる重篤な疾患である。

初発 AML に対する基本的な治療戦略は治癒を目指した強力な化学療法であり、多剤併用療法が基本となる。しかし、その適応は化学療法による臓器毒性や合併症に耐えられるかを年齢、臓器機能、全身状態などによって慎重かつ厳密に判断する必要がある (表 1)^{1,2)}。AML に対する化学療法は寛解導入療法と寛解が得られた後に行う寛解後療法からなる。化学療法のみでは良好な長期予後を得られない症例に対しては第一寛解期で同種造血幹細胞移植が適応となる。

寛解導入療法に対する不応例や、完全寛解 (complete remission : CR) に到達したものの、その後再発をきたした症例は、再発・難治例として救援療法が必要となる。しかし、再発・難治例においては化学療法のみでの治癒は期待しがたいため、可能な症例では同種造血幹細胞移植療法が適応となる。*FLT3* 遺伝子変異陽性例の再発・難治性症例に対しては、2種類の *FLT3* 阻害薬 (ギルテリチニブ, キザルチニブ) が使用可能である。両剤ともに使用前に承認されたコンパニオン診断キットでの *FLT3* 遺伝子変異の同定が必要である。また、キザルチニブは *FLT3*-ITD 変異陽性例のみに適応があることに注意する。

高齢者の定義は定かではないが、わが国では 65 歳以上とすることが多い。本稿では生理的年齢 65 歳以上を高齢者とした。高齢者 AML では、臓器機能などの患者側要因により、若年成人と同等の治療強度を持つ化学療法を一律に実施することは困難である。全身状態や臓器機能が十分に保たれている場合には化学療法の適応となるが、一般的に、高齢者 AML に対する化学療法は治療関連合併症の頻度・程度が高く、強力化学療法の適応は慎重に判断しなければならない。

2. AML の診断と病型分類

AML の診断は、①骨髄における白血病細胞の存在 (WHO 分類第 4 版 (2017 年) では 20%以上、FAB 分類では 30%以上)、②白血病細胞が骨髄系起源であること、③白血病細胞の染色体核型・遺伝子変異解析によって行われ、その後 WHO 分類第 4 版 (2017 年) に従って病型分類される (表 2)³⁾。この改訂第 4 版(2017)では、非赤芽球系細胞 (non-erythroid cells : NEC) を分母とする芽球比率算定方式を取り止め、芽球比率はすべて骨髄全有核細

胞 (all nucleated cells : ANC) を分母として算定することが明記された。その結果、従来、ANC の 50%超の場合に、骨髄芽球が NEC の 20%以上あれば急性赤白血病と診断されていた症例の多くが、MDS に分類されることになった。また、新たに暫定病型として、*BCR-ABL1* 融合遺伝子を有する AML、*RUNX1* 変異を有する AML が加えられ、*CEBPA* の両アレル変異および *NPM1* 変異を有する AML が 暫定病型から独立した病型になるなど、小規模な改訂がなされている。

2022 年に European LeukemiaNet から新たに提唱された分類を、表 2 に示す⁵⁾。今回の改訂では、*PML::RARA*, *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1* などの AML を定義づけるような遺伝子異常を有する場合は、AML の芽球比率閾値を 10%に引き下げている。ただし *BCR::ABL1* のみ CML 移行期との混乱を避けるため 20%以上に据え置かれた。

今回の重要な分類変更の一つとして、病歴よりも遺伝学的特徴の方が生物学的 AML の分類に関連していることから、従来の AML-MRC と治療関連骨髄性腫瘍の病型が削除された。

反復性遺伝子異常を伴う AML のカテゴリーに *RARA*, *KMT2A*, *MECOM* などが病型に加えられた。また、最近の研究では *CEBPA* の片アレル変異であっても bZIP 領域に変異がある場合は予後良好であることから、両アレル変異を有する *CEBPA* から bZIP 領域に変異を有する *CEBPA* に病型が変更された。

TP53 変異は独立した病型となり、*TP53* 変異がなくとも *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, 又は *ZRSR2* の変異がある場合は MDS の病歴の有無に関わりなく、MDS 関連遺伝子変異を有する AML と分類された。*TP53* または MDS 関連遺伝子変異を有する AML 以外の従来、AML-MRC と分類された AML は、新たに追加された骨髄異形成関連遺伝子変異を有する AML の病型に含まれるようになった。

今後は、多様な遺伝子異常が予後に及ぼす影響、新規薬剤登場後の治療成績が詳細に解析されるに従い、病型分類および治療ガイドラインは改訂されることが予測される。

3. AML の予後因子

標準的な化学療法を受けた若年成人 AML 全体では、70~80%の CR と 40%前後の 5 年無再発生存が得られるが、種々の予後因子により予後良好群、中間群、不良群の 3 種類に区別される。

AML の予後には患者側要因と白血病細胞側要因の双方が関係するとともに、治療反応性も長期予後に影響を及ぼす因子となる (表 3)^{2, 5-7)}。

患者側要因として、年齢 (60 歳以上)、全身状態 (performance status : PS 3 および 4)、合併症の存在 (感染症など) が予後不良因子として重要である。

白血病細胞側要因として、染色体核型、発症様式 (*de novo* または二次性)、初診時白血球数、細胞形態 (異形成の有無、FAB 病型、myeloperoxidase : MPO 染色陽性率) が予後因子となる。

染色体核型は AML における予後層別化因子として最も使用されているが、種々の遺伝子

変異の予後因子としての重要性が明らかとなり、従来の染色体核型に基づくリスク分類を遺伝子変異の状態によって細分化するシステムが提唱されている。しかし、AMLに生じている遺伝子変異は固形がんと比較して少ないものの、複数の遺伝子変異が協調的に病態に関与しているため、個々の遺伝子変異単独での予後層別化には注意をする必要があり、複数の遺伝子変異を組み合わせた層別化システムの構築が模索されている。2010年に European LeukemiaNet から、遺伝子変異と従来の染色体核型に基づく予後因子を組み合わせた新たな予後層別化システムが提唱されたが、2017年⁸⁾に続き2022年⁴⁾に新たな染色体異常および遺伝子変異の状態を組み入れた改訂が行われた(表4)。CQ1で詳細に解説する。

表1 強力化学療法適応規準^{1,2)}

項目	基準
年齢	65歳未満
心機能	左室駆出率(LVEF) 50%以上
肺機能	PaO ₂ 60Torr 以上または SpO ₂ 90%以上 (room air)
肝機能	血清ビリルビン 2.0mg/dL 以下
腎機能	血清クレアチニン施設基準値の上限の1.5倍以下
感染症	制御不能の感染症の合併なし

JALSG(日本成人白血病治療共同研究グループ)における臨床第Ⅲ相試験で定める適格規準などを参考に強力化学療法を行うにあたり上記規準が目安となるが、患者の全身状態やその他の合併症を考慮して総合的に判断する必要がある。

表2-1 AMLのWHO分類第4版(2017年)³⁾

AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>
AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Pure erythroid leukemia

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

表 2-2 ELN による AML 分類 (2022) 4)

AML with recurrent genetic abnormalities (requiring $\geq 10\%$ blasts in BM or PB)

APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/*PML::RARA*

AML with t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3::KMT2A*

AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/*DEK::NUP214*

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2, MECOM(EVI1)*

AML with other rare recurring translocations

AML with mutated *NPM1*

AML with in-frame bZIP mutated *CEBPA*

AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*

Provisional entity: AML with mutated *RUNX1*

Categories designated AML (if $\geq 20\%$ blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)

AML with mutated *TP53*

AML with myelodysplasia-related gene mutations

Defined by mutations in *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2*

AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities

AML not otherwise specified (NOS)

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations related to Down Syndrome

Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

Acute leukemias of ambiguous lineage

Acute undifferentiated leukemia

MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*

MPAL with t(v;11q23.3)/*KMT2A* rearranged

MPAL, B/myeloid, not otherwise specified

MPAL, T/myeloid, not otherwise specified

表 3 AML における予後層別化因子^{2, 5-7)}

層別化因子	良好となる因子	不良となる因子
年齢	50 歳以下	60 歳以上
全身状態 (PS)	PS 2 以下	PS 3 以上
発症様式	<i>de novo</i>	二次性
染色体核型	t (8;21) (q22;q22.1) inv (16) (p13.1q22) t (16;16) (P13.1;q22) t (15;17) (q24.1;q21.2)	3q 異常 [inv (3) (q21.3q26.2) t (3;3) (q21.3;q26.2) など] 5 番・7 番染色体の欠失または長腕欠失 t (6;9) (p23;q34.1) 複雑核型
遺伝子変異	<i>NPM1</i> 変異 両アレル <i>CEBPA</i> 変異	<i>FLT3-ITD</i> 変異
寛解までに要した治療回数	1 回	2 回以上

表 4-1 ELN (2017) による AML の層別化システム

Risk category	Genetic abnormality
Favorable	t (8;21) (q22;q22.1) : <i>RUNX1-RUNX1T1</i> Inv (16) (p13.1q22) or t (16;16) (p13.1;q22) : <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low*} Biallelic mutated <i>CEBPA</i>

Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD ^{high*} Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD ^{low*} (without adverse risk genetic lesions) t (9;11) (p21.3;q23.3) ; <i>KMT2A-MLLT3</i> [¶] Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t (6;9) (q23;q34.1) : <i>DEK-NUP214</i> t (v;11) (v;q23) : <i>KMT2A</i> rearranged t (9;22) (q34.1;q11.2) ; <i>BCR-ABL1</i> inv (3) (q21.3q26.2) or t (3;3) (q21.3;q26.2) ; <i>GATA2, MECOM (EVI1)</i> -5 or del (5q) , -7, -17 or abn (17p) Complex karyotype [§] , monosomal karyotype [†] Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD ^{high*} Mutated <i>RUNX1</i> [‡] Mutated <i>ASXL1</i> [‡] Mutated <i>TP53</i> [#]

* Low : low allelic ratio (<0.5), high ; high allelic ratio (≥0.5)

¶ 稀な予後不良遺伝子変異の重複よりも優先される。

§ 3つ以上の染色体異常あり,かつ以下の転座・逆位を伴わない;t (8;21), inv (16) / t (16;16), t (9;11), t (v;11) (v;q23.3), t (6;9), inv (3) / t (3;3), *BCR-ABL1*

† 少なくとも1つ以上の付加的モノソミーまたは染色体構造異常 (core-binding factor AMLを除く) を伴う1つのモノソミー (XまたはY染色体欠失を除く)。

‡ これらのマーカーはFavorable群のリスク因子を伴った場合, Adverseとして扱わない。

*TP53*変異は染色体複雑核型と関連する。

表 4-2 ELN(2022)による AML の層別化システム⁴⁾

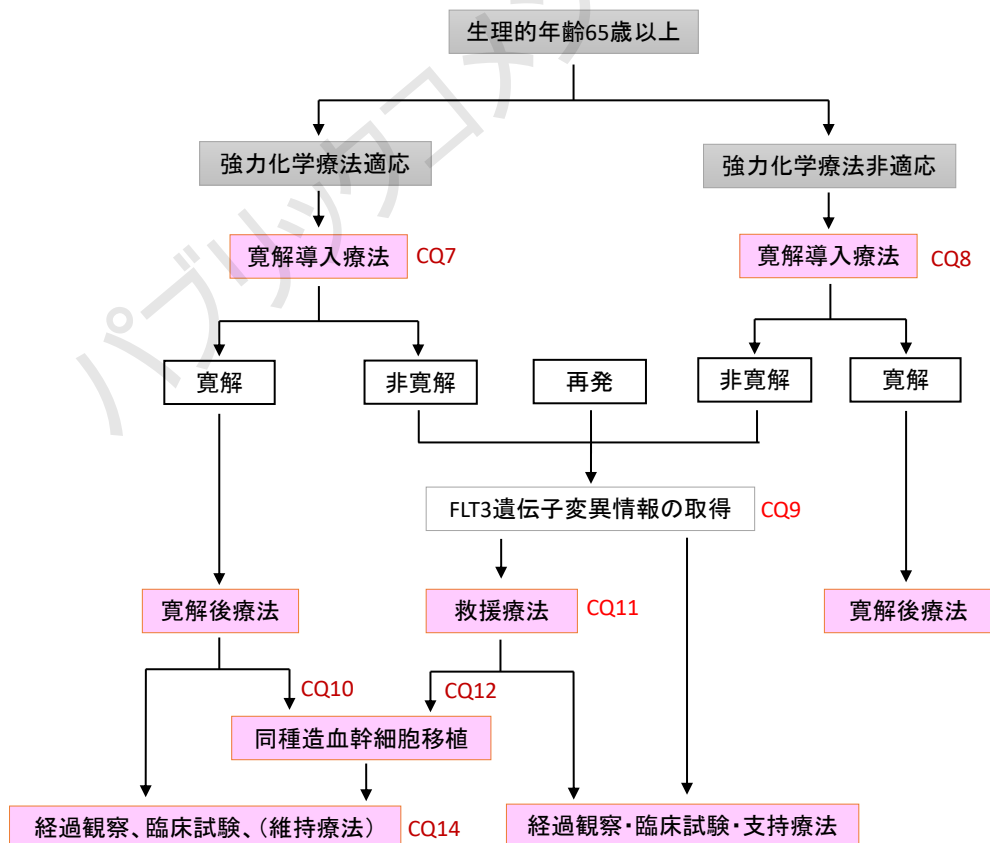
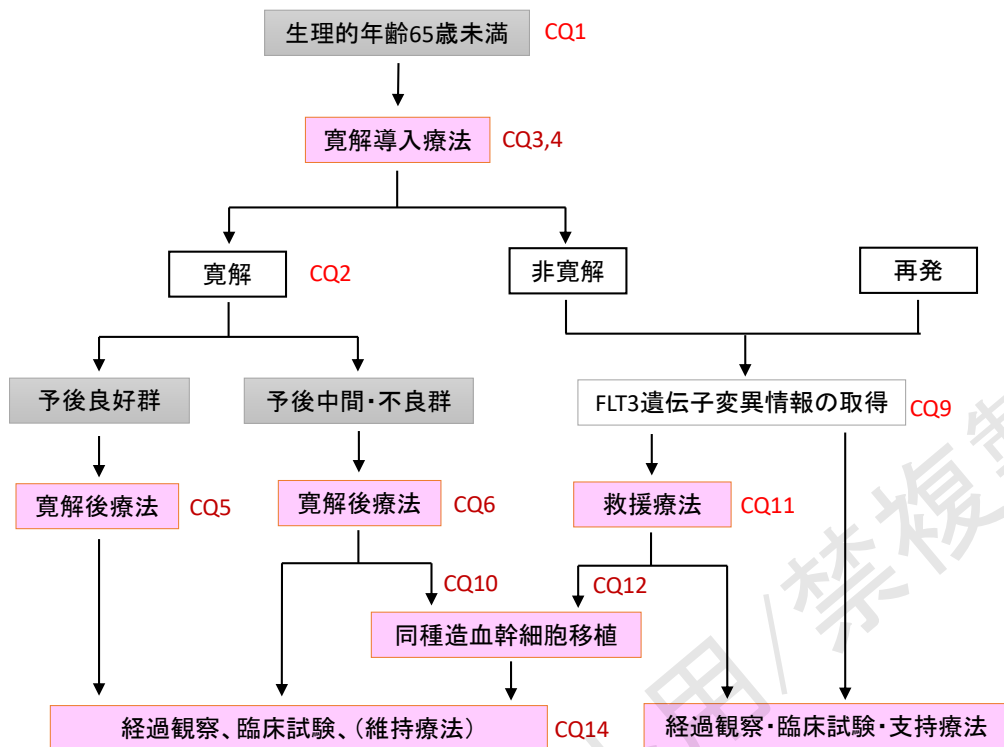
Risk category	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> bZIP in-frame mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> with <i>FLT3-ITD</i> Wild-type <i>NPM1</i> with <i>FLT3-ITD</i> t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i> Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i> t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> -rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i> t(8;16)(p11;p13)/ <i>KAT6A::CREBBP</i>

inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2*,
MECOM(EV11)
 t(3q26.2;v)/*MECOM(EV11)*-rearranged
 -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)
 Complex karyotype, monosomal karyotype
 Mutated *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*,
STAG2, *U2AF1*, or *ZRSR2*
 Mutated *TP53*

参考文献

- 1) Ohtake S, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia : the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011 ; 117 (8) : 2358-65. (1iiDiv)
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 3. 2020-December 23, 2019. (ガイドライン)
- 3) Arber DA, et al. Acute myeloid leukaemia and related precursor neoplasms. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, IARC ; 2017 : pp129-71. (テキストブック)
- 4) Döhner H, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2022 doi: 10.1182/blood.2022016867. Online ahead of print. (レビュー)
- 5) Grimwade D, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML : analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukemia Working Parties. *Blood*. 1998 ; 92 (7) : 2322-33. (3iiiD)
- 6) 日本血液学会. 日本リンパ網内系学会編. 造血器腫瘍取扱い規約規約 第1版. 2010年3月. (ガイドライン)
- 7) Kuriyama K, et al. Trial to extract prognostic factors prior to the start of induction chemotherapy for adult AML. Berlin : Springer. 1998, pp901-5.
- 8) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults : 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 ; 129 (4) : 424-47. (レビュー)

アルゴリズム



1. 若年者（生理的年齢 65 歳未満）AML

AML と診断された場合は上記のアルゴリズムに従うことが推奨される。若年 AML に対する標準的寛解導入療法はアントラサイクリン+標準量シタラビン（CQ3）である。その際のアントラサイクリン系薬剤の至適な種類と投与量は 1 つに限定されないが、ダウノルビシンまたはイダルビシンの使用が推奨される。1 コース目の寛解導入療法で非寛解症例に対しては同一レジメンが繰り返されることが多く、1 回目の寛解導入療法にシタラビン大量を含む治療を行っていない場合、2 回目にシタラビン大量療法を含む治療を行うことも妥当である（CQ4）。

AML において、染色体核型に加え遺伝子変異を組み入れた予後分類が提唱されており（CQ1）、地固め療法は予後因子により層別化して行われる。予後良好群に対しては、シタラビン大量療法（CQ5）が、予後中間群、不良群に対しては同種造血幹細胞移植が推奨されるが（CQ10）、適切なドナーが不在の場合は、非交差耐性のアントラサイクリン系薬剤を含んだレジメン、又はシタラビン大量療法 3 コースが推奨される（CQ6）。

測定可能残存病変（measurable residual disease : MRD）、または微小残存病変（minimal residual disease）の正確な評価は、再発の予測や造血細胞移植を含む治療戦略の個別化に有用な情報となる（CQ2）。

維持療法については、FLT3 変異陽性 AML に対する同種造血幹細胞移植後に FLT3 阻害剤を維持投与することにより予後の改善が示唆されるなど、今後の状況により、維持療法が有効な対象は拡大する可能性がある（CQ14）。

2. 高齢者（生理的年齢 65 歳以上）AML

白血病の予後因子、患者の身体機能、患者・家人の希望、介護等社会的サポートの有無により治療強度を決定する。若年成人に準じた強力化学療法が可能と判断された症例に対してはシタラビン+アントラサイクリンが推奨される（CQ7）。高齢者 AML に対する標準的寛解後療法は確立されていないが、わが国では、非交差耐性のアントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用レジメンが実施されることが多い（CQ7）。予後不良の症例には寛解後療法として骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植も行われることがある。強力化学療法が非適応と判断された場合は、ベネトクラックス+アザシチジンまたはベネトクラックス+低用量シタラビン併用療法、さらに治療強度の軽減や best supportive care の選択を検討する（CQ8）。

3. 治療関連・二次性 AML

若年者（65 歳未満）で強力化学療法の適応のある症例に関しては、化学療法で寛解を目指し、引き続いて適切な症例に対して造血幹細胞移植を施行することが勧められる。高齢者や強力な化学療法の適応とならない症例に対して、ベネトクラックスとアザシチジン併用療法の選択を検討する（CQ13）。

4. 再発・難治性 AML に対する救援療法

再発・難治性 AML に対して若年者ではシタラビン大量投与を主体とする救援化学療法により完全寛解に導入し、引き続いて適切な症例に造血幹細胞移植を施行することが勧められる (CQ11)。再発・難治 FLT3 変異陽性 AML に対しては、FLT3 阻害薬を用い、適切な症例に対して造血幹細胞移植を施行することが勧められる (CQ9)。

強力化学療法が適応とならない症例では、シタラビン少量療法、ゲムツズマブオゾガマイシン (GO) (CD33 陽性例に対して)、アザシチジン、ベネトクラクス併用療法等の非強力化学療法、緩和的支持療法が選択される (CQ11)。

5. 非寛解期 AML に対する同種造血幹細胞移植

再発 AML に対し再寛解導入療法を行わない非寛解のままでの移植の適応を決定する明確な指標は確立されていない。また寛解導入療法不応非寛解症例に対する移植の適応を決定する明確な指標も確立されていない (CQ12)。

6. 支持療法 (好中球減少期の G-CSF)

AML の寛解導入療法、寛解後療法時における G-CSF 投与は、好中球減少期間の短縮や QOL の改善が期待でき、高齢者や重症感染症を併発した症例では検討されても良い (CQ15)。

CQ1 AML の治療選択と予後予測のために遺伝子検査は有用か

推奨グレード：カテゴリ-2A

染色体核型検査は予後予測、移植適応を含む治療選択において必須である。*FLT3*、*NPM1*、*CEBPA*、*RUNX1*、*ASXL1*、*TP53* 遺伝子などの変異解析によってさらなる予後層別化が可能である。

解説

AML 細胞の染色体核型は、寛解導入療法に対する反応性および生存に対する強い予後因子であり、WHO 分類（2017）における病型診断、さらには治療法の選択においても重要な情報となる。

若年成人においては、染色体核型とそれに伴うキメラ遺伝子に基づき、予後良好群、中間群、不良群の3群に分類される¹⁾。NCCN ガイドライン Ver1.2022 では、t (8;21) (q22;q22.1) /*RUNX1::RUNX1T1*, inv (16) (p13.1q22) または t (16;16) (p13.1;q22) /*CBFB::MYH11* が予後良好染色体核型、inv (3) (q21.3q26.2) または t (3;3) (q21.3;q26.2), -5 または del (5q), -7, -17 または 17p 異常, t (6;9) (p23;q34.1) /*DEK::NUP214*, t (9;11) (p21.3;q23.3) 以外の *KMT2A* (*MLL*) 遺伝子 (11q23) を含む染色体転座, t (9;22) (q34.1;q11.2) /*BCR::ABL1*, 複雑核型, monosomal karyotype が予後不良染色体核型とされ、正常核型, t (9;11) (p21.3;q23.3) /*MLLT3::KMT2A*, その他の核型は予後中間群に分類されている²⁾。

さらに、2017 年 European LeukemiaNet (ELN) から予後分類が示された³⁾。従来の染色体核型に基づく予後分類を踏襲するとともに、染色体核型予後中間群における *FLT3*-ITD のアレル比と *NPM1* 変異の有無、*CEBPA* の両アレル変異、*ASXL1* 変異、*RUNX1* 変異、*TP53* 変異の重要性について言及された⁴⁾。2017ELN 予後分類の有用性を確定すべく、多くの検証データが報告されてきており⁵⁾、現在は NCCN など主要な治療ガイドラインで、2017ELN 予後分類に基づいた治療選択を行うことが推奨されている。NCCN ガイドラインでは、*NPM1* 変異ありに加え *FLT3*-ITD なし、または *FLT3*-ITD 低アレル比 (<0.5) を予後良好群、*NPM1* 変異ありに加え *FLT3*-ITD 高アレル比 (≥0.5)、*NPM1* 変異なしに加え *FLT3*-ITD なし、または *FLT3*-ITD 低アレル比を予後中間群に、*NPM1* 変異なしに加え *FLT3*-ITD 高アレル比を予後不良群とした。また、両アレルでの *CEBPA* 遺伝子変異は予後良好群、*RUNX1*、*ASXL1*、*TP53* 変異は予後不良群に分類されている。

2022 年 ELN ガイドラインが改訂され、AML の予後因子も変更となった⁶⁾ (総論表 4 参照)。重要な変更点として以下が挙げられる。

- ① *FLT3*-ITD アレル比がリスク分類で考慮されず、*FLT3*-ITD はアレル比や *NPM1* 変異の有無に関係なく、すべて予後中間群に分類された (ただし *FLT3* 阻害薬が初回治療から使用できる場合)。

- ② 骨髄異形成関連遺伝子変異を伴う AML は予後不良群に位置付けられ、*ASXL1* や *RUNX1* だけでなく、*BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2* 変異が含まれるようになった。
- ③ *CEBPA* の片アレル、両アレル変異に関係なく、*bZIP* 領域に変異がある場合は予後良好群となった。
- ④ 反復性遺伝子異常を伴う AML カテゴリーに追加された *MECOM* や *KAT6A::CREBBP* 融合遺伝子が予後不良群に分類された。

将来、本邦でも網羅的に遺伝子変異検査が可能となれば、初回治療からの分子標的薬の導入、第一寛解期での造血細胞移植の適応、さらには MRD マーカーとしての活用など実臨床での治療選択への応用が期待される。

参考文献

- 1) Grimwade D, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92(7):2322-33. (3iiiA) PMID: 9746770
- 2) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Acute Myeloid Leukemia: version 1.2022. (ガイドライン)
- 3) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults : 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47. (レビュー) PMID: 27895058
- 4) Papaemmanuil E, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-21. (3iiiA) PMID: 27276561
- 5) Herold T, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(12):3161-72. (3iiiA) PMID: 32231256
- 6) Döhner H, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2022 doi: 10.1182/blood.2022016867. Online ahead of print. (ガイドライン)

CQ2 AMLの予後予測、治療方針決定にMRDの評価は有用か

推奨グレード：カテゴリ2A

AMLにおける測定可能残存病変のモニタリングに経時的な疾患特異的キメラ遺伝子や *WT1* 遺伝子の mRNA 発現定量が考慮される

解説

測定可能残存病変 (measurable residual disease: MRD)、または微小残存病変 (minimal residual disease) の正確な評価は、再発の予測や造血細胞移植を含む治療戦略の個別化に有用な情報となる。MRD 評価法として、RQ-PCR 法による疾患特異的遺伝子発現定量とマルチパラメーター・フローサイトメトリー (MFC) による特異的細胞表面マーカー解析、開発中の次世代シーケンサー法による遺伝子変異解析がある^{1,2)}。ELN の MRD working party により MRD を用いた AML 診療の提言では、各々の MRD 測定技術の特性や測定感度を理解した上で、治療経過に沿って連続的に MRD を測定して、各ポイントで得られた MRD 結果を治療内容に照らして適切に解釈する重要性が強調された。

RUNX1::RUNX1T1 と *CBFB::MYH11* を有する CBF 白血病では、キメラ遺伝子を標的とした RQ-PCR 法は高感度で、疾患特異性が高く、MRD と予後との相関が多数例で検討されている。初診時キメラ遺伝子発現量から、寛解導入療法後または地固め療法後に 3 log を超える MRD 減衰例または MRD 消失例では、再発率が有意に低く、良好な生存率が予測可能な予後因子とされる^{3,6)}。NCCN ガイドライン Ver1.2022 では、CBF 白血病に対する寛解後療法として MRD 陰性例は地固め療法、MRD 残存例には同種移植を推奨している。そのほか、*NPM1* 変異に対する RQ-PCR 法による MRD 定量が予後予測因子としてエビデンスが報告されているが⁷⁾、AML の約 20%のみ認められる変異で、その変異部位も多様なため研究レベルでの測定に留まる。一方、本邦で汎用されている末梢血 *WT1* 定量検査は AML に非特異的ではあるが、寛解導入後早期の *WT1* MRD 結果と予後が相関し^{8,9)}、他に適当な MRD 検査標的がない場合には MRD 検索対象として推奨される¹⁾。

欧米で AML の MRD 評価の主流である MFC 法はわが国では保険適用がない。系統逸脱抗原 (Different from Normal : DfN) や白血病特異抗原 (leukemia-associated immunophenotype : LAIP) など複数の抗原を組み合わせたパネルにより、各個人の MRD マーカーを同定する必要がある^{1,2)}。また次世代シーケンサーを用いた MRD 解析も開発中であるが、高頻度に認められるクローン性造血に関与する遺伝子変異

(*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*) の残存は予後とは相関しないなど、標的とすべき遺伝子変異や測定感度の問題など解決すべき課題がある¹⁰⁾。

以上から、疾患特異的キメラ遺伝子や *WT1* 遺伝子の mRNA 発現定量による MRD の経時的な評価が考慮される。しかし、その他の MRD 検査は未だ本邦では標準化されていない。

参考文献

- 1) Heuser M, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753-67. (レビュー) PMID: 34724563
- 2) Schuurhuis GJ, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131(12):1275-91. (レビュー) PMID: 29330221
- 3) Corbacioglu A, et al. Prognostic impact of minimal residual disease in CBFβ-MYH11-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3724-9. (3iiDiii) PMID: 20625124
- 4) Yin JAL, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood*. 2012;120(14):2826-35. (3iiiD) PMID: 22875911
- 5) Jourdan E, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(12):2213-23. (3iiDii) PMID: 23321257
- 6) Rücker FG, et al. Measurable residual disease monitoring in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22.1): Results from the AML Study Group. *Blood*. 2019;134(19):1608-18. (3iiiA) PMID: 31554635
- 7) Ivey A, et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374(5):422-33. (3iiiA) PMID: 26789727
- 8) Lambert J, et al. Early detection of WT1 measurable residual disease identifies high-risk patients, independent of transplantation in AML. *Blood Adv*. 2021;5(23):5258-68. (3iiDi) PMID: 34625784
- 9) Miyawaki S, et al. Prognostic potential of detection of WT1 mRNA level in peripheral blood in adult acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(10):1855-61. (3iiiD) PMID: 20849384
- 10) Jongen-Lavrencic M, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1189-99. (3iiA) PMID: 29601269

CQ3 若年者（65歳未満）初発AMLに対する寛解導入療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

若年成人 *de novo* AML に対する標準的寛解導入療法はアントラサイクリン（イダルビシンまたはダウノルビシン）＋標準量シタラビンである。

解説

従来、60歳未満の若年成人 *de novo* AML に対する標準的寛解導入療法は、ダウノルビシン（DNR）45～50 mg/m² 3日間＋シタラビン（AraC）100 mg/m² または 200 mg/m² 7日間持続投与の“3+7”療法であったが、イダルビシン（IDR）＋AraC と DNR＋AraC との比較試験およびメタアナリシスの結果、IDR＋AraC の DNR＋AraC に対する優越性が報告された¹⁾。しかし、従来の DNR 投与量（45～50 mg/m²）は IDR 投与量（12 mg/m²）と比較して、生物学的に少ないことが指摘された。

米国 Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）では、60歳未満の *de novo* AML に対し増量 DNR（90 mg/m²）3日間＋AraC（100 mg/m²）7日間と従来の DNR（45 mg/m²）3日間＋AraC（100 mg/m²）7日間とのランダム化比較試験が実施され、寛解率、生存割合ともに増量 DNR（90 mg/m²）群が有意に優れていることが示された²⁾。

英国 National Cancer Research Institute（NCRI）では、DNR（90 mg/m²）3日間と DNR（60 mg/m²）3日間の比較試験が実施され、寛解率および生存割合に有意差は認められず、60日時点での死亡割合は DNR（90 mg/m²）群で有意に高いことが示された³⁾。

Japan Adult Leukemia Study Group（JALSG）で実施された DNR（50 mg/m²）5日間＋AraC と IDR（12 mg/m²）3日間＋AraC とのランダム化比較試験（AML 201 study）の結果では、寛解率および生存割合ともに両群の同等性が示されている⁴⁾。

その他のアントラサイクリン系薬剤として、ミトキサントロン（MIT）（総量 18～30 mg/m²）と IDR（総量 24～36 mg/m²）との比較試験が行われているが、寛解率および生存割合に有意差は認められていない⁵⁾。

したがって、若年成人 *de novo* AML に対する標準的寛解導入療法は、IDR＋AraC または DNR＋AraC である。NCCN ガイドラインでは、DNR＋AraC 療法における DNR 投与量は 60～90 mg/m² 3日間が推奨されている⁶⁾が、50 mg/m² 5日間投与も同等の成績が得られることが示されている。また、わが国での DNR の承認用法・用量は、体重 1 kg あたり 1 mg を連日あるいは隔日に 3～5 回投与であることに留意する必要がある。

参考文献

- 1) A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid

- leukaemia. The AML Collaborative Group. *Br J Haematol.* 1998 ; 103 (1) : 100-9.
(1iiA) PMID: 9792296
- 2) Fernandez HF, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009 ; 361 (13) : 1249-59. (1iiDiv) PMID: 19776406
 - 3) Burnett AK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction : results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood.* 2015 ; 125 (25) : 3878-85. (1iiA) PMID: 25833957
 - 4) Ohtake S, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with highdose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia : the JALSG AML201 Study. *Blood.* 2011 ; 117 (8) : 2358-65. (1iiDiv) PMID: 20693429
 - 5) Li X, et al. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ; (6) : CD010432. (1iiA) PMID: 26037486
 - 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 1. 2022-December 2, 2021. (ガイドライン)

CQ4 1回の寛解導入療法で完全寛解が得られない初発AMLに対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

1回目の寛解導入療法と同一の治療を行うことは妥当である。

推奨グレード：カテゴリー3

1回目の寛解導入療法にシタラビン大量を含む治療を行っていない場合、一部の症例では2回目にシタラビン大量療法を含む治療を行うことで、寛解率が改善する可能性がある。

解説

我が国の初発AML治療はJapan Adult Leukemia Study Group (JALSG)において多くの検討が行われてきた。これまでのJALSG研究では、1回の寛解導入療法で完全寛解が得られなかった場合、2回目として初回と同一の治療が実施されている¹⁻⁶⁾。AML201研究では、イダルビシン/シタラビン群 (IDR 群) の78.2%、ダウノマイシン/シタラビン群 (DNR 群) の77.5%で完全寛解が得られているが、そのうち1回の寛解導入療法で寛解が得られた割合はIDR 群64.1%、DNR 群61.1%、2回の寛解導入療法を必要とした例はIDR 群14.1%、DNR 群16.4%であった⁶⁾。このことから、1回で寛解が得られず、2回目に同一の寛解導入療法を行った場合、その寛解率はIDR 群40%、DNR 群42%となり、比較的高い寛解率が推定される。また、Othusらは後方視的解析により、初回寛解導入抵抗例に対する、同一の2回目治療の寛解率は43%、2回目に同一治療を実施した例と、他の治療を行った例ではその後の生存に差を認めなかったと報告している⁷⁾。

初回寛解導入療法と同一治療以外には、再発難治AMLで効果が示されているシタラビン大量療法を含む治療も選択肢となり得る。しかし、この方法の優越性を明確に示した報告はない。Ravandiらの報告ではシタラビン大量を含む初回寛解導入療法で非寛解であった例の内、2回目で寛解が得られた例は18%であった⁸⁾。このことから、初回に強力な寛解導入療法を行った場合、2回目の寛解導入療法の効果は低下する可能性がある。また、初回治療の効果に関わらず、2回の寛解導入療法を行う治療法の結果について報告がある⁹⁾。60歳以下を対象に初回と2回目の寛解導入療法にどちらも標準量シタラビンを使用する群 (TAD-TAD 群) と、初回に標準量、2回目に大量シタラビンを使用する群 (TAD-HAM 群) とを比較した結果、寛解率はTAD-TAD 群65%、TAD-HAM 群71%で有意差は認められなかった (p=0.072)。サブグループ解析では治療前LDH>700IU/L、予後不良染色体、寛解導入療法後Day16の骨髓芽球割合>40%のいずれかを有する群では、寛解率TAD-TAD 群49%、TAD-HAM 群65%と有意 (p=0.004) にTAD-HAM 群が優れる結果であった。一方、上記因子を有しない群では完全寛解率に有意差は認められなかった。

以上から、1回目の寛解導入療法で寛解が得られなかった場合、2回目に同一の治療を行うことは、複数の臨床研究で採用された方法であること、比較的高い寛解率が期待できるこ

とから妥当な方法である。しかし、一部の症例ではシタラビン大量など異なる治療レジメンによって寛解率が改善する可能性がある。なお、海外では AML の分類に応じ FLT3 阻害薬やゲムツズマブ オゾガマイシンを併用した寛解導入療法が用いられている。これら併用療法も 2 回目治療として考慮されるが、現在のところ本邦では保険承認されていない。今後の薬剤承認状況などにより 2 回目の治療も変化する可能性がある。

参考文献

- 1) Ohno R, et al. Randomized study of individualized induction therapy with or without vincristine, and of maintenance-intensification therapy between 4 or 12 courses in adult acute myeloid leukemia. AML-87 Study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Cancer*. 1993;71(12):3888-95. (1iiDiv/3iDiv) PMID: 8508355
- 2) Kobayashi T, et al. Randomized trials between behenoyl cytarabine and cytarabine in combination induction and consolidation therapy, and with or without ubenimex after maintenance/intensification therapy in adult acute myeloid leukemia. The Japan Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):204-13. (1iiDiv/3iDiv) PMID: 8558199
- 3) Miyawaki S, et al. No beneficial effect from addition of etoposide to daunorubicin, cytarabine, and 6-mercaptopurine in individualized induction therapy of adult acute myeloid leukemia: the JALSG-AML92 study. Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*. 1999; 70(2):97-104. (1iiDiv/3iDiv) PMID: 10497848
- 4) Ohtake S, et al. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. *Int J Hematol*. 2010;91(2):276-83. (1iiDiv/3iDiv) PMID: 20054669
- 5) Miyawaki S, et al. A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia: the Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study. *Cancer*. 2005;104(12):2726-34. (1iiDiv/3iDiv) PMID: 16284985
- 6) Ohtake S, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2358-65. (1iiDiv) PMID: 20693429
- 7) Othus M, et al. Prediction of CR following a second course of “7+3” in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia not in CR after a first course. *Leukemia*. 2016;30(8):1779-80. (3iiiDiv) PMID: 27055872

- 8) Ravandi F, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukemia refractory to 1 cycle of high-dose cytarabine-based induction chemotherapy. *Blood*. 2010;116(26):5818-23. (3iiDiv) PMID: 20923968
- 9) Büchner T, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood*. 1999;93(12):4116-24. (1iiDi) PMID: 10361108

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ5 若年者（65歳未満）初発 CBF-AML に対する寛解後療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

65歳未満の CBF-AML の寛解後療法として、シタラビン大量療法は無病生存期間の延長が期待でき勧められる。

解説

Cancer and Leukemia Study Group B (CALGB) の行ったランダム化比較試験では、AML 寛解後療法としてのシタラビン通常量（100 mg/m²/day，5日間持続），中等量（400 mg/m²/day，5日間持続）およびシタラビン大量療法（3 g/m²，1日2回3時間で静注，day1, 3, 5に投与）を前方視的に比較した。その結果，60歳以下でシタラビン大量療法の有効性が確認された¹⁾。特に CBF 白血病ではシタラビン大量療法が最も効果が高く²⁾また，CALGB の後方視的な解析でも t(8;21)AML に対して3コース以上のシタラビン大量療法が有効であることを示している³⁾。inv(16)/t(16;16)AML は再発後も移植により良好に salvage されるため OS は影響されないが，Ara-C 大量療法を3～4コース施行された患者群では，1コースのみ施行された患者群と比較して再発率が有意に減少する。わが国で行われた65歳未満を対象にした前方視的試験では，2 g/m²，1日2回3時間で静注5日は，これまでの多剤併用療法と比較して無病生存期間（DFS），全生存期間（OS）ともに差がなかったが，CBF 白血病ではシタラビン大量療法群で DFS の改善傾向が認められた⁴⁾。

参考文献

- 1) Mayer RJ, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med. 1994;331(14):896-903. (1iiDii)
- 2) Bloomfield CD, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res. 1998;58(18):4173-9. (1iiDii)
- 3) Byrd JC, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. J Clin Oncol. 2004;22:1087-94. (3iiiDii)
- 4) Miyawaki S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. Blood. 2011;117(8):2366-72. (1iiDii)

CQ6 CBF-AML 以外の若年者（65 歳未満）初発 AML に対する寛解後療法としてはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

非交差耐性のアントラサイクリン系薬剤を用いた多剤併用化学療法 4 コースが推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-3

シタラビン大量療法 3 コースが推奨される。しかし、多剤併用化学療法と比べ、感染症の増加が報告されており注意が必要である。

解説

AML は寛解導入療法後に寛解を長期維持するため、寛解後療法を必要とする。欧米では以前から寛解後療法にシタラビンが使用されており、その投与量が治療成績に及ぼす影響について多くの検討が行われている。Mayer らは 60 歳以下の症例において、シタラビン通常量（100mg/m², 400mg/m²）に比べシタラビン大量療法（3g/m²、1 日 2 回、Day1, 3, 5 投与、4 コース）が無病生存率で優れるとの結果を報告した¹⁾。その後もシタラビン至適投与量について検討が行われ、一回投与量 1~1.5g/m² まで減量した場合でも 3g/m² と同等の治療成績が得られ、シタラビンの減量により輸血量の減少、好中球減少期間の短縮が見られたと報告されている^{2,3)}。

通常量シタラビンを含む多剤併用療法とシタラビン大量療法との比較も行われている^{4,5)}。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) において、シタラビン大量療法（2g/m², 1 日 2 回、5 日間）、と非交差耐性のアントラサイクリン系薬剤に通常量シタラビンを用いた多剤併用療法のランダム化比較試験が実施された⁵⁾。その結果、5 年無病生存期間はシタラビン大量群で 43%、多剤併用療法群で 39%と有意差は認められず、全生存率も同等であった。非再発死亡の差も認めなかったが、CTC グレード 3~4 の顕性感染症がシタラビン大量療法群 20.9%、多剤併用群 14.5%と有意に多い結果であった^{5,6)}。層別化解析では、染色体予後良好群においてシタラビン大量群で無病生存率が優れる傾向を認めたが、中間、予後不良群では差は認められなかった。

近年、寛解導入に引き続いて、寛解後療法においてもゲムツズマブ オゾガマイシンや FLT3 阻害薬を併用することの有用性が報告されている^{7,8)}。しかし、本邦ではこれらの薬剤は初発 AML に対し承認が得られてない。また、自己末梢血幹細胞移植の効果についても検討が行われており、Vellenga らは第一寛解期 AML に対し強化地固め療法群と自己末梢血幹細胞移植を実施する群との比較を行い、自己末梢血幹細胞移植群で無病生存率が改善するものの、全生存率は同等であったと報告している⁹⁾。

以上より、CBF-AML 以外の若年者初発 AML に対する寛解後療法として、非交差耐性のアントラサイクリン系薬剤を用いた多剤併用化学療法 4 コースが推奨される。シタラビン大量療法 3 コースも同等の効果が期待されるが、多剤併用に比べ白血球減少の程度が強く、

感染症に注意が必要である。今後、我が国の薬剤承認状況次第では、分子標的薬の導入による寛解後療法の層別化が進む可能性が高い。

参考文献

- 1) Mayer RJ, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med.* 1994;331(14):896-903. (1iiA) PMID: 8078551
- 2) Schaich M, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2696-702. (1iiA) PMID: 21606413
- 3) Burnett AK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3360-8. (1iiA) PMID: 23940227
- 4) Moore JO, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood.* 2005;105(9):3420-7. (1iiDii) PMID: 15572587
- 5) Miyawaki S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood.* 2011;117(8):2366-72. (1iiiDii) PMID: 21190996
- 6) Kato H, et al. Infectious complications in adults undergoing intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in 2001-2005 using the Japan Adult Leukemia Study Group AML201 protocols. *Support Care Cancer.* 2018;26(12):4187-98. (1iiC) PMID: 29860713
- 7) Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986-96. (3iiiA) PMID: 25008258
- 8) Stone RM, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):454-64. (1iA) PMID: 28644114
- 9) Vellenga E, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(23):6037-42. (1iiA) PMID: 21951683

CQ7 強力化学療法が可能な高齢者（65歳以上）AMLに対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

2022ELN recommendationsに基づく予後良好または予後中間群に属し、かつPS良好で適切な臓器機能を有する場合、シタラビンとアントラサイクリン併用による強力化学療法が勧められる。

解説

高齢者AMLの治療は、若年成人に準じた強力化学療法、非強力化学療法、緩和的支持療法に3大別される。白血病の予後因子、患者の身体・認知機能、患者・家人の希望、介護等社会的サポートの有無の4面から治療を選択する。高齢者においても、強力寛解導入療法を施行することで寛解率の向上と生存の延長につながる¹⁾。2022ELN recommendationsでは染色体異常と遺伝子変異を用いてAMLの予後を3群に層別化する²⁾。高齢者では予後不良群の頻度が上がり、強力化学療法による完全寛解率、全生存割合は予後不良群で低下する^{3,5)}。一方、高齢者の身体能力は暦年齢だけで評価できないが、一般的に加齢とともに強力化学療法による完全寛解率と全生存割合は低下する^{3,5)}。また、75歳を超える高齢者や Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 3、4では寛解導入療法による早期死亡が増加する⁵⁾。本邦で行われた高齢者AMLに対するJALSG-GML200試験の患者適格基準は、適切な肝機能（血清ビリルビン値<2.0 mg/dL）、腎機能（血清クレアチニン値<2.0 mg/dL）、心機能（左室駆出率>50%）、肺機能を有し、PS 0-2であった⁶⁾。以上から、強力化学療法の適応を考える際、2022ELN recommendationsに基づく予後良好または予後中間群に属すること、PS良好で適切な臓器機能を有すること、年齢上限75歳がおおよその目安となる。PSは0-2を目安として、PS 2については臓器機能、併存症等から総合判断する。

核となる薬剤はシタラビンとアントラサイクリンである。寛解導入療法においてアントラサイクリンのどれを選択しても完全寛解率、無病生存割合に差は認められなかった⁴⁾。また65歳以上においてダウノルビシン増量（90 mg/m²、3日）の優位性は示されなかった³⁾。また、高齢者でのシタラビン増量は治療効果改善に寄与しない。以上から、高齢者AMLにおける強力寛解導入療法としてシタラビン通常量+アントラサイクリン併用が目安となる。地固め療法として中等量シタラビン、ミトキサントロン併用、アントラサイクリンの減量等様々に検討されたが、高齢者AMLにおける標準的地固め療法はいまだ確立されていない⁷⁻⁹⁾。

本邦ではJALSG-GML200試験において、高齢者AML（65～79歳）に対して寛解導入療法として、ダウノルビシン（40 mg/m²、3日間固定）+シタラビン誘導体エノシタビン（200 mg/m²、8日間固定）とダウノルビシン（40 mg/m²、3日間以上）+エノシタビン

(200 mg/m²、8日間以上) (骨髄芽球減少に応じて薬剤を追加投与する) の二法が比較された (ただし、70歳以上ではダウノルビシン30 mg/m²)⁶⁾。薬剤平均総投与量は、固定法でダウノルビシン109 mg/m²、エノシタビン1,605 mg/m²、増量法でダウノルビシン139 mg/m²、エノシタビン1,851 mg/m²であった。完全寛解率は固定法60.1%、増量法63.6%であった。引き続き地固め療法がエノシタビン併用療法として第3コース施行された。予測4年無再発生存割合は固定法で9%、増量法で18%であった。本法は強力化学療法の選択肢のひとつとなる。シタラビン通常量がエノシタビンの代替となる。

AZA-AML-001試験では造血幹細胞移植の対象でない初発高齢者AML (65歳以上、予後良好群を除く) においてアザシチジンと通常治療 (強力化学療法、少量シタラビン、支持療法) が比較され、全生存期間に差は認められなかった¹⁰⁾。予後不良染色体やAML-MRCでアザシチジンの有効性が認められた。強力化学療法が可能な高齢者に対するアザシチジンやベネトクラクス等新規薬剤の臨床効果については今後さらなる検討が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Löwenberg B, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol.* 1989;7(9):1268-74. (1iiA) PMID: 2475589
- 2) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2022 Jul 7;blood.2022016867..(レビュー) PMID: 35797463
- 3) Löwenberg B, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1235-48. (1iiA) PMID: 19776405
- 4) Rowe JM, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood.* 2004;103(2):479-85. (1iiDiv) PMID: 14512295
- 5) Appelbaum FR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107(9):3481-5. (3iiiA) PMID: 16455952
- 6) Wakita A, et al. Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study. *Int J Hematol.* 2012;96(1):84-93. (1iiA) PMID: 22639053
- 7) Sperr WR, et al. A novel effective and safe consolidation for patients over 60 years with acute myeloid leukemia: intermediate dose cytarabine (2 x 1 g/m² on days 1, 3, and 5). *Clin Cancer Res.* 2004;10(12 Pt 1):3965-71. (2A) PMID: 15217926

- 8) Stone RM, et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood*. 2001;98(3):548-53. (1iiDii) PMID: 11468148
- 9) Lee JH, et al. Standard induction chemotherapy followed by attenuated consolidation in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2006;85(6):357-65. (3iiiA) PMID: 16575580
- 10) Dombret H, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9. (1iiA) PMID: 25987659

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ8 強力化学療法が適応とならない高齢者 (65 歳以上) AML に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

強力化学療法非適応高齢者 AML においては、ベネトクラクス+アザシチジンまたはベネトクラクス+低用量シタラビン併用療法が勧められる。しかし、高齢者 AML では全身状態 (PS)、併存疾患などの程度により、治療強度の軽減や best supportive care の選択を検討することが必要である。

解説

従来までは、標準化学療法が不適応とされた unfit 高齢者 AML に対して、患者の臓器機能・併存疾患に応じて主治医判断により、治療強度を減弱した多剤併用化学療法や、低用量シタラビン¹⁾、アザシチジン単剤投与²⁾、低用量シタラビン+アクリルピシン+G-CSF (CAG 療法) などが行われてきた。減弱基準のエビデンスはなく、また寛解導入療法に続く地固め療法など治療骨格の規定はなく、治療奏効に応じて、選択された治療法の継続や変更、中止が主治医判断で行われてきた。unfit 高齢者 AML に対する標準治療として、推奨するレジメンに一定の見解はなかった。

2020 年 BCL2 阻害剤ベネトクラクスの臨床治験が行われ、75 歳以上あるいは 75 歳未満 unfit AML 初発例に対する、ベネトクラクスとアザシチジン併用 (VEN+AZA : VIALE-A 試験)³⁾およびベネトクラクスと低用量シタラビン併用⁴⁾の有効性が証明された。本試験での unfit の基準は、PS2 または 3、治療を要する慢性心不全、EF50%以下、慢性安定狭心症の既往、DLco50%以下、一秒率 65%以下、Ccr30mL/分以上 45mL/分未満、総ビリルビン値が施設基準上限の 1.5 倍以上 3 倍以下の中等度肝機能障害などと定義された。VIALE-A 試験では年齢中央値 76 歳 (49~91 歳) の 431 名に対して、VEN+AZA 群と AZA 単独群に割り付け、生存期間中央値 [(VEN+AZA 群 14.7 カ月, AZA 群 9.6 カ月 (HR 0.66, 95% CI 0.52-0.85, p<0.001)]、寛解率 [36.7% vs 17.9% (p<0.001)]、複合完全寛解率 [66.4% vs 28.3% (p<0.001)] とも VEN+AZA 群で良好な成績であった。遺伝子変異別の複合寛解率では、*IDH1/2* (75.4% vs 10.7%, p<0.001%)、*FLT3* (72.4% vs 36.4%, p=0.021%)、*NPM1* (66.7% vs 23.5%)、*TP53* (55.3% vs 0%) と VEN+AZA 群で良好であった。サブグループ解析では、*de novo* AML (HR 0.67, 95%CI 0.51-0.90)、治療関連 AML (HR 0.56, 95%CI 0.35-0.91)、骨髄異形成関連変化を有する AML-MRC (HR 0.73, 95%CI 0.48-1.11)、予後中間染色体 (HR 0.57, 95%CI 0.41-0.79)、予後不良染色体 (HR 0.78, 95%CI 0.54-1.12) において生存率の改善を VEN+AZA 群で認めた。有害事象としてグレード 3 以上の発熱性好中球減少症 (42% vs 19%) は VEN+AZA 群で高かった。血液毒性やアゾール系抗真菌薬など併用薬との相互作用など VEN+AZA 療法のマネージメントに習熟する必要がある

る。従来までは有効な治療法がなかった高齢者 unfit AML に対して、VEN+AZA 継続治療の有効性が示された⁵⁾。一方、VEN+AZA 療法の長期間の治療効果の持続性、寛解後の維持療法、また VEN+AZA 療法再発難治例に対する後治療、などの課題が残る。また将来的には本邦でも actionable mutation を有する症例 (*IDH1/2*, *FLT3* 変異) に対する分子標的薬の導入も期待されており、VEN+AZA 療法との使い分けなど含めて検討が必要となろう⁶⁾。

なお、重篤な併存疾患や PS 3 以上の高齢者 unfit AML において、ベネトクラクスを基軸とした治療では治療関連死亡の危険性が高いと考えられる場合、より治療強度の低い治療法または best supportive care の選択も考慮する。

参考文献

- 1) Burnett AK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24. (1iiA) PMID: 17315155
- 2) Dombret H, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9. (1iiA) PMID: 25987659
- 3) DiNardo CD, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29. (1iiA) PMID: 32786187
- 4) Wei AH, et al. Venetoclax plus LDAC for patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy: phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020;135(24):2137-45. (1iA) PMID: 32219442
- 5) Pratz KW, et al. Measurable Residual Disease Response and Prognosis in Treatment-Naïve Acute Myeloid Leukemia With Venetoclax and Azacitidine. *J Clin Oncol*. 2022;40(8):855-65. (3iiiD) PMID: 34910556
- 6) National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Acute Myeloid Leukemia: version 1.2022. (ガイドライン)

CQ9 FLT3変異陽性AMLに対してどのような治療が勧められるか。また、リユーコストラットCDxFLT3変異検査を行う場合にどのような注意点があるか

推奨グレード：カテゴリー2A

FLT3-ITD陽性AMLに対して初発若年例では化学療法により完全寛解に導入し、引き続いて適切な症例に対して造血幹細胞移植を施行することが勧められる。強力化学療法の適応とならない初発例ではアザシチジンとベネトクラクス併用が選択肢となる。再発・難治例ではFLT3阻害薬を用い、適切な症例に対して造血幹細胞移植を施行することが勧められる。FLT3阻害薬使用に際してリユーコストラットCDxFLT3変異検査によりFLT3-ITD、FLT3-TKD陽性であることを確認せねばならない。

解説

FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3) 遺伝子変異はAMLに最も多く認められる遺伝子変異で¹⁾、本邦では初発AMLの約25%に認められる²⁾。傍膜貫通ドメインの一部に生じる縦列重複配列 (ITD) 変異とチロシンキナーゼドメインのミスセンス変異 (TKD) がある。FLT3-ITDは予後不良因子で³⁾、本変異陽性例では再発率は上昇し、寛解持続期間や全生存期間は短くなる^{4,8)}。一方、FLT3-TKDは予後不良因子として確立されていない。

RATIFY試験では、初発FLT3-ITD、FLT3-TKD陽性若年AMLに対してFLT3阻害薬midostaurinを化学療法に併用する臨床試験が行われた。完全寛解率はmidostaurin併用群で58.9%、非併用群で53.5% (p=0.15)、全生存期間中央値はmidostaurin群で74.7カ月、非併用群で25.6カ月 (p=0.009) であった⁹⁾。しかしながら、本邦においてmidostaurinは承認されておらず、それを加味した治療戦略を考える必要がある。JALSG-AML209-FLT3-SCT試験では、初発FLT3-ITD陽性若年AMLの第一寛解期での同種造血幹細胞移植が前向きに検討され、3年の無病生存割合は43.8%であった¹⁰⁾。また、Oranらの検討ではFLT3-ITD陽性AMLの第一寛解期での同種造血幹細胞移植は化学療法に比し無再発生存期間、全生存期間を改善した¹¹⁾。以上から、初発FLT3-ITD陽性若年AMLに対して化学療法により完全寛解を目指し、引き続いて適切な症例に対して同種造血幹細胞移植を行うことが勧められる。なお、本邦の後方視解析では、2017 ELN recommendationsの予後良好に分類されるNPM1変異陽性かつFLT3-ITD低アレル比例¹²⁾の第一寛解期に同種造血幹細胞移植が施行された群の無再発生存、全生存は非施行群よりも良好であった¹³⁾。2022 ELN RecommendationsではFLT3-ITDはアレル比やNPM1変異の有無に関わらず予後中間群に分類されることになった¹⁴⁾。ただし、midostaurin併用療法が施行されることが前提となる。

強力化学療法の適応とならないFLT3-ITD陽性初発AMLに対する治療には確立したものはない。アザシチジンとベネトクラクスを併用したVIALE-A第Ⅲ相臨床試験のサブグループ解析ではFLT3変異陽性例 (FLT3-ITD、FLT3-TKDとも含まれていた) における寛解率

(CR+CRi)は72.4%、全生存中央値は13.6カ月であった^{15,16)}。本患者群に対してベネトクラクス併用療法は選択肢の一つとなる。

再発・難治*FLT3*-ITD陽性AMLの予後は厳しい。Ravandiらの後方視解析では再発例での化学療法による再寛解率は*FLT3*-ITD陽性例で24%、陰性例で38%であった (P=0.09)¹⁷⁾。本邦ではFLT3阻害薬であるギルテリチニブとキザルチニブが再発・難治例に保険適用を有する。ギルテリチニブは*FLT3*-ITD、*FLT3*-TKD双方に有効であるのに対し、キザルチニブは*FLT3*-ITDに対してのみ有効である。初発時と再発時で遺伝子変異が変化することがあるため、FLT3阻害薬の使用に際してはリユーコストラットCDx FLT3変異検査により*FLT3*-ITD、*FLT3*-TKDが陽性であることを確認せねばならない¹⁸⁾。ADMIRAL試験では再発・難治*FLT3*-ITD、*FLT3*-TKD陽性AMLに対してギルテリチニブと救援化学療法が比較検討された¹⁹⁾。全生存期間中央値はギルテリチニブ群で9.3カ月、救援化学療法群で5.6カ月、複合完全寛解率 (CR+CRp+CRi) はギルテリチニブ群で54.3%、救援化学療法群で21.8%であった。日本人のサブグループ解析でも同様の結果であった²⁰⁾。QuANTUM-R試験では再発・難治*FLT3*-ITD陽性AMLに対してキザルチニブと救援療法が比較検討された²¹⁾。全生存期間中央値はキザルチニブ群で6.2カ月、救援療法群で4.7カ月、複合完全寛解率はキザルチニブ群で48.2%、救援療法群で27.0%であった。いずれの試験においてもFLT3阻害薬により移植施行割合は増加した。

以上から、再発・難治例ではFLT3阻害薬を用い、適切な症例に対して造血幹細胞移植を施行することが勧められる。なお、ADMIRAL試験において*FLT3*-TKD陽性サブグループの全生存期間中央値はギルテリチニブ群で8.0カ月、救援化学療法群で5.7カ月とギルテリチニブ群で優位な傾向にあった。

参考文献

- 1) Papaemmanuil E, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-21. (3iiiA) PMID: 27276561
- 2) Kihara R, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. Leukemia. 2014;28(8):1586-95.(3iiiA) PMID: 24487413
- 3) Kiyoi H, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. Blood. 1999;93(9):3074-80. (3iA) PMID: 10216104
- 4) Kottaridis PD, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. Blood. 2001;98(6):1752-9. (3iiiA) PMID: 11535508

- 5) Fröhling S, et al; AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002;100(13):4372-80. (3iiiA) PMID: 12393388
- 6) Gale RE, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2776-84. (3iiiA) PMID: 17957027
- 7) Brunet S, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):735-41. (3iiiDii) PMID: 22291086
- 8) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47. (レビュー) PMID: 27895058
- 9) Stone RM, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-64. (1iiA) PMID: 28644114
- 10) Kawashima N, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the first remission for younger adults with FLT3-internal tandem duplication AML: The JALSG AML209-FLT3-SCT study. *Cancer Sci*. 2020;111(7):2472-81. (3iDii) PMID: 32391628
- 11) Oran B, et al. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of FLT3-ITD Allelic Ratio in FLT3-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(7):1218-26. (3iiiA) PMID: 27058617
- 12) Schlenk RF, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014;124(23):3441-9. (3iiiA) PMID: 25270908
- 13) Sakaguchi M, et al. Prognostic impact of low allelic ratio FLT3-ITD and NPM1 mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018;2(20):2744-54. (3iA) PMID: 30341082
- 14) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults : 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2022 Jul 7;blood.2022016867. (レビュー) PMID: 35797463
- 15) DiNardo CD, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29. (1iiA) PMID: 32786187

- 16) Konopleva M, et al. Impact of FLT3 Mutation on Outcomes after Venetoclax and Azacitidine for Patients with Treatment-Naïve Acute Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res. Online ahead of print.
- 17) Ravandi F, et al. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. Leuk Res. 2010;34(6):752-6. (3iiiDiv) PMID: 19878996
- 18) McCormick SR, et al. FLT3 mutations at diagnosis and relapse in acute myeloid leukemia: cytogenetic and pathologic correlations, including cuplike blast morphology. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(8):1143-51. (3iiiDiv) PMID: 20670134
- 19) Perl AE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med. 2019;381(18):1728-40. (1iiA) PMID: 31665578
- 20) Hosono N, et al. Gilteritinib versus chemotherapy in Japanese patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Int J Clin Oncol. 2021;26(11):2131-41. (1iiA) PMID: 34363558
- 21) Cortes JE, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(7):984-97. (1iiA) PMID: 31175001

CQ10 第1寛解期 AML に対する同種造血幹細胞移植の適応基準は何か

推奨グレード：カテゴリー1

現時点では初診時の染色体核型と遺伝子異常による予後層別化が重要である。予後中間および不良群に分類された患者においては、第一寛解期における造血幹細胞移植が勧められる。

解説

これまで、AML 第一寛解期における同種造血幹細胞移植と寛解後化学療法を比較した多数の無作為比較試験が施行され、多くの症例で同種造血幹細胞移植が無病生存期間を延長することが示されてきた。しかしながら、ほとんどの研究では全生存率での有効性を示すことができていない。これを補足する二次研究として、24 の臨床研究（症例数 3,638）を対象としたメタアナリシスが行われ、AML 第一寛解期のうち、予後不良および中間染色体異常のある症例では、移植による生存率が有意に勝るが、予後良好染色体異常のある症例では移植の有効性は認められなかったことが報告されている¹⁾。この結果からは、染色体異常の有無およびその種類を考慮し、AML 第一寛解期の移植適応を決定することが妥当といえる。

多くの無作為比較試験で検討されたドナーソースは HLA 適合血縁者であるが、遺伝子レベルで適合している非血縁者間と HLA 適合血縁者間移植はほぼ同じ成績であることが報告されている^{2,3)}。また、9 の臨床研究（症例数 2,258）を対象としたメタアナリシスの結果では、PTCY 法を用いた HLA 半合致移植と HLA 適合移植はほぼ同じ成績であることが報告されている⁴⁾。

正常核型 AML は染色体核型に基づく分類では予後中間群に分類されるが、近年、予後因子として遺伝子変異の知見が集積され、2017 年に続き 2022 年に European LeukemiaNet (ELN) からエキスパートコンセンサスが示された（以下、ELN2017⁵⁾、ELN2022⁶⁾）。ELN2017 から ELN2022 では骨髄異形成関連遺伝子変異として *MECOM* や *KAT6A::CREBBP* 融合遺伝子、さらに反復性遺伝子異常では *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, 又は *ZRSR2* の変異が予後不良群に加えられ、第一寛解期での移植適応と考えられる（CQ1 参照）。

RUNX1::RUNX1T1 融合遺伝子、*CBFB::MYH11* 融合遺伝子、さらに bZIP 領域に変異を伴う *CEBPA* は予後良好群に分類され、第一寛解期での移植適応はない。*NPM1* 変異があり *FLT3-ITD* のない症例群も予後良好群に分類され、移植後の無再発生存率が有意に良好であるとする報告⁷⁾もあるが、過去の大規模な無作為比較試験のサブグループ解析で、HLA 適合血縁者間移植により予後の改善が得られていないことから、第一寛解期は移植適応から外れる⁸⁾。ELN2017 では *NPM1* 変異があり *FLT3-ITD* 低アレル比 (<0.5) は、予後良好群に分類されているが、ELN2022 において *FLT3-ITD* は、アレル比や *NPM1* 変異の有

無に関係なく、すべて予後中間群に分類された。本邦からの後方視的研究で *NPM1* 変異があり *FLT3-ITD* 低アレル比に関して、第一寛解期で移植を行った群の方が、行わなかった群に比べて無再発生存率、全生存率は良好であったと報告されている⁸⁾。*NPM1* 変異があり *FLT3-ITD* 低アレル比症例の第一寛解期での移植適応は結論が出ておらず、さらに、*FLT3* 阻害薬の登場により今後状況が変化する可能性がある⁹⁾。また、minimal residual disease (MRD) の評価が移植適応の決定に応用されることが期待される。

移植診療では染色体核型や遺伝子変異による疾患リスクに加え、移植関連毒性を加味したうえで移植が選択される。このため患者背景が多様で、背景の一致した患者が得られにくく、未だ詳細なエビデンスが確立されていない。本邦では、骨髄バンク事業や造血幹細胞移植推進拠点病院などにおいて症例の集積が進められており、データの解析が待たれている。

参考文献

- 1) Koreth J, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trial. *JAMA*. 2009;30(22): 2349-61. (1iiA)
- 2) Kanda Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*. 102:1541-7, 2003. (3iA)
- 3) Kanda J, et al. Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. *Blood*. 119:2409-16, 2012. (3iA)
- 4) Gu Z, et al. Similar outcomes after haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide versus HLA-matched transplantation: a meta-analysis of case-control studies. *Oncotarget*. 2017; 8: 63574-86. (3iiA)
- 5) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;26:129(4):424-47. (レビュー) PMID: 27895058
- 6) Döhner H, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2022 doi: 10.1182/blood.2022016867. Online ahead of print. (レビュー)
- 7) Röllig C, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: results from a prospective donor versus no-donor analysis of patients after upfront HLA typing within the SAL-AML 2003 trial. *J Clin Oncol*. 2014;33(5):403-10. (2Diii)
- 8) Schlenk RF, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909-18. (2Diii)
- 9) Sakaguchi M, et al. Prognostic impact of low allelic ratio *FLT3-ITD* and *NPM1*

mutation in acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2018;2(20):2744-54. (3iA)

- 10) Döhner H, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2020;135(5):371-80. (3iA)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ11 再発・難治性AMLに対する救援療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

再発・難治性AMLに対して若年者ではシタラビン大量投与を主体とする救援化学療法により完全寛解に導入し、引き続いて適切な症例に造血幹細胞移植を施行することが勧められる。強力化学療法が適応とならない症例では非強力化学療法、緩和的支持療法が選択される。

解説

Kurosawaらの検討では再発AML（年齢中央値53歳、16～70歳）の50%が化学療法により再度完全寛解に到達し、寛解率はinv(16)(p13.1q22)例84%、t(8;21)(q22;q22)例58%、染色体予後中間群48%、不良群31%であった¹⁾。染色体予後中間群、不良群では、第2寛解期での移植施行例の全生存割合は非移植例より優っていた。Sarkozyらの検討では初回再発高齢者AML（年齢中央値64歳、50～80歳）において2/3に再寛解導入療法が施行され完全寛解率は31%、再発後生存期間中央値は第2寛解到達例で17.3カ月、非寛解例では4.2カ月であった²⁾。このように再発・難治AMLでの最善の策は化学療法で完全寛解に導入し、引き続いて適切な症例に造血幹細胞移植を施行することと考えられる。

救援化学療法として多くのレジメンが検討されたが、標準治療は未だ確立されていない。一般的に若年成人ではシタラビン中等量～大量投与を主体とするレジメンが用いられ、30～50%で再寛解が得られる。アントラサイクリンが併用されることが多い³⁾。

Herzigらは再発AML（年齢中央値37歳、16-60歳）に対するシタラビン大量投与の臨床効果を検討し、再完全寛解率はシタラビン大量投与単独で47%、アントラサイクリン併用で59%であった⁴⁾。治療抵抗例ではシタラビン大量投与単独の完全寛解率は20%とアントラサイクリン併用例の56%に比して有意に劣った。なお、本邦での大量投与の保険適用は1回2 g/m²を12時間毎に最大6日間投与である。MEC療法はミトキサントロン、エトポシド、シタラビンの併用療法である。報告により薬剤の投与量、日数は少し異なる。再完全寛解率は50～60%である^{5,6)}。Yamamotoらの減量MEC療法では奏効率（完全寛解＋末梢血回復不十分な寛解）は36.4%であった⁷⁾。シタラビン大量療法の変法としてFLAG（シタラビン、フルダラビン、顆粒球コロニー刺激因子）療法がある。本邦ではJALSGにより再発・難治AML（年齢中央値52歳、18～64歳）に対してFLAGM（シタラビン＋フルダラビン＋顆粒球コロニー刺激因子＋ミトキサントロン）療法による第Ⅱ相試験が行われ、完全寛解率は73%、2年全生存割合は39.4%であった⁸⁾。

強力化学療法が適応とならない症例ではシタラビン少量療法、ゲムツズマブオゾガマイシン（GO）（CD33陽性例に対して）、アザシチジン、ベネトクラクス併用療法等の非強力化学療法、緩和的支持療法が選択される⁹⁻¹⁴⁾。本邦での再発・難治AMLに対するGOの第Ⅰ/Ⅱ相試験において完全寛解率は25%、血小板未回復の寛解率は5%であった⁹⁾。近年GO少

量分割投与の有効性が報告されているが¹⁰⁾、本邦での保険適用は「1回量9 mg/m²で、投与回数は、少なくとも14日間の投与間隔をおいて、2回」である。再発・難治AML（年齢中央値62歳、19～81歳）に対するベネトクラクスと脱メチル化薬併用の後方視解析では完全寛解率は30%、奏効率64%、1年全生存割合53%であった¹³⁾。

参考文献

- 1) Kurosawa S, et al. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica*. 2010;95(11):1857-64. (3iA) PMID: 20634493
- 2) Sarkozy C, et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Am J Hematol*. 2013;88(9):758-64. (3iDiv) PMID: 23749683
- 3) Karanes C, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res*. 1999;23(9):787-94. (1iiDiv) PMID: 10475617
- 4) Herzig RH, et al. High-dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1985;3(7):992-7. (3iDiv) PMID: 3894588
- 5) Amadori S, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1210-4. (3iDiv) PMID: 2045861
- 6) Archimbaud E, et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):11-8. (3iDiv) PMID: 7799010
- 7) Yamamoto C, et al. Dose-reduced combination of mitoxantrone, etoposide, and cytarabine (miniMEC) for relapsed and refractory acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(11):2541-7. (3iDiv) PMID: 26917050
- 8) Hatsumi N, et al. Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Phase II study of FLAGM (fludarabine + high-dose cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor + mitoxantrone) for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2019;109(4):418-25. (3iDiv) PMID: 30725360
- 9) Kobayashi Y, et al. Phase I/II study of humanized anti-CD33 antibody conjugated with calicheamicin, gemtuzumab ozogamicin, in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: final results of Japanese multicenter cooperative study. *Int J Hematol*. 2009;89(4):460-9. (2Div) PMID: 19360457

- 10) Taksin AL, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*. 2007;21(1):66-71. (2iDii) PMID: 17051246
- 11) Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986-96. (1iiA) PMID: 25008258
- 12) DiNardo CD, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol*. 2018;93(3):401-7. (3iDiv) PMID: 29218851
- 13) Aldoss I, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018;103(9):e404-7. (3iDiv) PMID: 29545346
- 14) Yoshimoto G, et al. Azacitidine for the treatment of patients with relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(12):2939-48. (3iA) PMID: 34159882

CQ12 非寛解期AMLに対する同種造血幹細胞移植の適応基準はなにか

推奨グレード：カテゴリ-3

再発AMLに対し再寛解導入療法を行わない非寛解のままでの移植の適応を決定する明確な指標は確立されていない。また寛解導入療法不応非寛解症例に対する移植の適応を決定する明確な指標も確立されていない。現時点では後方視的解析に基づく予後因子と移植に関連する因子（ドナーソースなど）を総合的に評価し、患者とのshared-decision makingで移植適応を決めることが勧められる。

解説

初回再発期において同種造血幹細胞移植と化学療法の有用性を前向きに比較検討した報告はない。Breemsらは年齢15～60歳の初回再発AMLの移植成績を後方視的に解析し、4つの予後因子（第一寛解の期間、診断時の染色体異常、初回再発時の年齢、初回再発前の造血幹細胞移植の有無）を同定し、これを基に初回再発期を3つの予後グループに分類している。第二寛解期が達成できた症例に限定して移植と化学療法を比較した検討では、いずれの群においても5年生存率で移植の優位性が示唆されている¹⁾。わが国の初回再発期AMLの移植成績の後方視的解析で、第二寛解期に到達することで3年生存率は有意に改善することが報告されている²⁾。一方、芽球の割合の少ない初回再発期に再寛解導入療法を行わずに同種移植を行うことで第二寛解期と同等の生存率が得られるとの報告もあるが、そのエビデンスレベルは低い³⁾。寛解導入療法不応症例においては、UK NCRL AML Working groupがAML 8907症例を解析し、1回目の寛解導入療法で芽球が50%以上減少しない、あるいは15%を超える芽球が残存する場合、または2回の寛解導入療法不応症例において、同種造血幹細胞移植は予後を改善すると報告している⁴⁾。

非寛解期AMLに対する同種造血幹細胞移植の成績は散見されるが、少数例での報告が多いことと患者のselection biasにより、その移植適応の指標を導き出すことは難しいが、the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)はAML非寛解期移植1,673例を解析し、第一寛解期の持続期間、末梢血中の芽球%、ドナーの種類、PS、染色体異常の有無から、移植後の3年生存率42%の予後良好群から6%の予後不良群までの患者の層別化が可能であることを報告している⁵⁾。Tachibanaらは、骨髄中芽球5%以上または末梢血中芽球が検出される非寛解期でのAML 移植症例519名(寛解導入失敗282名、寛解後再発237)を解析し、5つの予後因子（CRP、末梢血芽球、予後不良核型、PS、非血縁者間骨髄移植）を同定し、4つの予後グループ（Good, Int-1, Int-2, Poor）に分類している。Int-2、Poor の2年生存率はそれぞれ8%、0%と不良であった⁶⁾。

疾患リスクに加え、非再発死亡のリスクをEBMTスコアとHCT-specific comorbidity index (HCT-CI)を用いて評価し、総合的に同種移植の適応を判断することが勧められる⁷⁾。

参考文献

- 1) Breems DA, et al. Prognostic index for adults patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1969-78. (2A)
- 2) Kurosawa S, et al. Prognostic factors and outcomes of adults patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Hematologica.* 2010;95(11):1857-64. (3iA)
- 3) Clift RA, et al. Allogeneic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 1992;10(11):1723-9. (3iiA)
- 4) Ferguson P, et al. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation *Haematologica.* 2016; 101(11):1351-8 (3iiA)
- 5) Duval M, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3730-8. (3iA)
- 6) Tachibana T, et al. Prognostic index for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia who underwent hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter analysis. *Leukemia.* 2019;33(11):2610-8. (3iA)
- 7) Elsayy M, et al. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016 ;51(10):1283-300. (レビュー)

CQ13 治療関連・二次性AMLに対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A [若年者（65歳未満）で強力化学療法の適応のある症例]

カテゴリ-2B（高齢者や強力な化学療法の適応とならない症例）

若年者（65歳未満）で強力化学療法の適応のある症例に関しては、化学療法で寛解を目指し、引き続いて適切な症例に対して造血幹細胞移植を施行することが勧められる。高齢者や強力な化学療法の適応とならない症例に対して、ベネトクラクスとアザシチジン併用療法が考慮される。

解説

AMLはその発症形式から *de novo* AMLと治療関連・二次性AMLに分類される。治療関連AMLは、他の悪性腫瘍に対して抗がん剤や放射線治療を受けたために発症し、二次性AMLは、骨髄異形成症候群や慢性骨髄増殖性腫瘍などから病型が移行して発症する。治療関連・二次性AMLの特徴は、高齢者が多く、予後不良の *monosomal karyotype* や複雑核型などの染色体異常を有することが多い^{1,3)}。このため通常の化学療法に対する治療成績は *de novo* AMLと比較して不良である^{1,2)}。またt(8;21)やinv16といった予後良好の染色体異常をもった症例においても *de novo* AMLと比較して有意に予後不良であることから、治療関連・二次性AMLであることが独立した予後不良因子であると考えられる^{1,3)}。

若年者（65歳未満）に対する強力化学療法の有用性に関してコホート解析が行われた。EORTC-GIMEMA試験に登録された二次性AML 38例と患者背景をマッチさせた *de novo* AML 114例を比較したところ、寛解率、無病生存率、全生存率いずれも有意差が認められなかった⁴⁾。またJentzschらは、寛解期に同種造血幹細胞移植を施行した治療関連・二次性AML 178例と *de novo* AML 356例の予後を比較したところ、ELN予後分類予後良好群において治療関連・二次性AMLの移植後再発率が有意に高かったが、それ以外では予後に有意差は認められず、多変量解析においても治療関連・二次性AMLであることは予後不良因子として抽出されなかった⁵⁾。以上のことから、若年者（65歳未満）で強力化学療法の適応のある症例に関しては、化学療法で寛解を目指し、引き続いて適切な症例に対して造血幹細胞移植を施行することが勧められる。

高齢者（65～75歳）の二次性AMLに対して、高用量または中用量のAra-Cベースの強力化学療法（IC群）、脱メチル化剤(HMA)またはHMA併用療法(HAM群)、CPX-351、低用量AraC併用療法、その他の治験薬の治療有効性を比較したところ、寛解率はHAM群の症例が有意に低かったが、IC群の症例と比較して低強度の治療(HMA群やLDAC併用療法)を行った症例の方が有意に移植を施行することが可能であり(IC群 4.3% vs 低強度の治療群 10.3%, $p=0.001$)、全生存が優れていた(中央値6.9カ月 vs 5.4カ月, $p=0.048$)⁶⁾。以上のことから高齢者に対しては単純に治療強度を上げることは治療成績の改善につながらないことを示している。

75歳以上や強力な化学療法の適応とならない初発AML症例に対して、Bcl-2阻害薬であるベネトクラクスとアザシチジン併用投与群とベネトクラクス/プラセボ投与群を比較した第Ⅲ相臨床試験が行われた(Viale-A [M15-656] 試験)⁷⁾。二次性AML患者におけるサブグループ解析では、ベネトクラクスとアザシチジン併用投与群で有意に死亡リスクが減少した(ハザード比 0.56、95%信頼区間0.35-0.91)。また、治療関連や慢性骨髄増殖性腫瘍からの二次性AMLで頻度の高い*TP53*変異陽性例では、対照群で複合完全寛解率 0%であったのに対し、ベネトクラクスとアザシチジン併用投与群で55%であった。

以上より、高齢者や強力な化学療法の適応とならない症例に対して、ベネトクラクスとアザシチジン併用療法が考慮される。

参考文献

- 1) Granfeldt Ostgard LS, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(31): 3641-9. (3iA)
- 2) Kayser S, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood.* 2011; 117(7): 2137-45.(3iiiA)
- 3) Borthakur G, et al. Survival is poorer in patients with secondary core-binding factor acute myelogenous leukemia compared with de novo core-binding factor leukemia. *Cancer.* 2009; 115(14): 3217-21. (3iiiA)
- 4) Pagano L, et al. Secondary acute myeloid leukaemia: results of conventional treatments. Experience of GIMEMA trials. *Ann Oncol.* 2005; 16(2): 228-33. (3iiiA)
- 5) Jentzsch M, et al. ELN risk stratification and outcomes in secondary and therapy-related AML patients consolidated with allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(4): 936-45. (3iiiDiv)
- 6) Boddu PC, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer.* 2017; 123(16): 3050-60. (3iii)
- 7) DiNardo CD, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020; 383(7): 617-29. (1iiA)

CQ14 地固め療法後または移植後のAMLに対する維持療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

再発難治FLT3変異陽性AMLに対する同種造血幹細胞移植後にFLT3阻害剤を維持投与することにより予後の改善が示唆されている。また、今後の状況により、維持療法が有効な対象は拡大する可能性がある。

解説

過去の研究結果から、急性前骨髄球性白血病(APL)以外のAMLに対し維持療法の実施は推奨されていなかった¹⁻⁴⁾。しかし、近年、複数の薬剤について維持療法としての有効性が示され、APL以外のAMLにおける維持療法について認識が変わりつつある。

Weiらは、55歳以上の移植非適応かつ強力化学療法で寛解に到達し、染色体リスク中間および不良群のAML症例を対象に、経口アザシチジン維持療法の効果を検証する第3相ランダム化二重盲検比較試験を実施した⁵⁾。その結果、経口アザシチジン維持療法群は全生存期間(中央値 24.7ヶ月)、無病生存期間(中央値10.2ヶ月)ともにプラセボ群(全生存期間中央値14.8ヶ月、無病生存期間中央値4.8ヶ月)より有意に優れる結果が示された。有害事象に関しては経口アザシチジン群で消化器症状、好中球減少が増加するもののQOLは維持され両群で差を認めなかった。アザシチジン注射剤の維持投与についても報告がある。Hulsらは強力化学療法で寛解が得られた60歳以上のAMLに対し、アザシチジン皮下注を4週間おき5日間、最大12サイクル維持投与を行うことについて検討を行った⁶⁾。その結果、無病生存率の延長を認めたものの、全生存率では有意な差は認められなかった。

初発FLT3-ITD変異陽性AMLに対する同種造血幹細胞移植後、FLT3阻害剤維持投与について検討が行われている。Burchertらは同種造血幹細胞移植後、寛解期FLT3変異AMLに対しソラフェニブ維持投与の有用性を検証するランダム化二重盲検試験を実施した。その結果、非再発死亡率、全生存率が維持投与群で優れると報告されている⁷⁾。また、同様にソラフェニブを移植後day180まで維持投与する第3相ランダム化非盲検試験においても良好な結果が示されている⁸⁾。一方でソラフェニブ維持投与群は、GVHD発症率が高く、毒性による薬剤中止割合が多いとされるが⁷⁾、有害事象は同等との報告⁸⁾もあり一致した結果が得られていない。さらに、同種移植後のミドスタウリン維持投与についての検討では、18ヶ月無再発生存率はミドスタウリン維持群で89%、コントロール群で76%と維持投与群で良好な結果であったが、有意差は認められていない(p=0.27)⁹⁾。再発難治FLT3-ITD変異陽性AMLにおいてもキザルチニブ維持投与の有効性を示唆する結果が報告されているが、後方視的解析であり、その効果はまだ十分に検証されていない¹⁰⁾。

以上のように、一部のAML(染色体予後良好群を除いた55歳以上)において維持療法の有効性が示されている。しかし、現在、本邦においては経口アザシチジン、AMLに対するソラフェニブの使用はできず、実施可能な確立された維持療法は少ない。今後の薬剤承

認、新たな研究結果の報告が期待される。

参考文献

- 1) Sauter C, et al. Acute myelogenous leukaemia: maintenance chemotherapy after early consolidation treatment does not prolong survival. *Lancet*. 1984;1(8373):379-82. (1iiA, 1iiDii) PMID: 141436
- 2) Löwenberg B, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):872-81. (1iiDiv) PMID: 9508168
- 3) Robles C, et al. Low-dose cytarabine maintenance therapy vs observation after remission induction in advanced acute myeloid leukemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E5483). *Leukemia*. 2000;14(8):1349-53. (1iiA, 1iiDii) PMID: 10942228
- 4) Miyawaki S, et al. A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia: the Japan Adult Leukemia Study Group. *Cancer*. 2005;104(12):2726-34. (1iiDiv) PMID: 16284985
- 5) Wei AH, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2526-37. (1iA) PMID: 33369355
- 6) Huls G, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood*. 2019;133(13):1457-64. (1iiDii) PMID: 30630862
- 7) Burchert A, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2993-3002. (1iiDii) PMID: 32673171
- 8) Xuan L, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1201-12. (1iiDii) PMID: 32791048
- 9) Maziarz RT, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(5):1180-9. (1iDii) PMID: 33288862
- 10) Ganguly S, et al. Clinical Outcomes in Patients with FLT3-ITD-Mutated

Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Quizartinib or Salvage Chemotherapy in the QuANTUM-R Trial. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(2):153-62. (3iiiDiv) PMID: 33017662

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ15 治療後の好中球減少期のAMLに対してG-CSFの使用は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B（寛解導入療法），カテゴリー2A（寛解後療法）
AMLの寛解導入療法，寛解後療法時におけるG-CSF投与は，好中球減少期間の短縮やQOLの改善が期待でき，高齢者や重症感染症を併発した症例では検討されても良い。

解説

AMLに対する治療は，寛解導入療法，寛解後療法ともに強化され，若年成人AMLにおける寛解率は80%，5年生存割合は50%前後と向上している。この治療の強化は，骨髄抑制による出血や易感染性の対策の向上により可能になった。

このAMLの寛解導入療法や寛解後療法後に出現する感染症を予防できるかどうか，これまでにいくつかのG-CSF投与の第Ⅲ相試験が実施された。

若年成人AMLを対象とした第Ⅲ相試験では，好中球数減少期間，発熱期間，非経口抗生剤の投与期間さらには入院期間の短縮が示されている¹⁾。わが国で行われた研究でも，好中球数減少期間，発熱期間の短縮が観察されている²⁾。

骨髄抑制が高度となる高齢者AMLを対象にした試験でも，好中球数減少期間，発熱期間，非経口抗生剤の投与期間の短縮が認められている^{3,4)}。また，死亡率は減少しなかったが，寛解率は向上したとの報告もある⁵⁾。

AML細胞は，G-CSF受容体を発現することから，AMLへのG-CSFの投与は問題視されているが，再発率の増加はみられず，長期観察においても生存期間へも影響を与えていないと報告されている⁶⁾。

AMLの寛解導入，寛解後療法時においては，G-CSF投与により好中球減少期間は短縮するものの，重症感染症の発症率や死亡率は減少せず，生存期間の延長も認められていない⁷⁾。したがって，European LeukemiaNetの勧告では重症感染症を併発した症例や寛解後療法で好中球減少が遷延した症例以外のAML症例へのG-CSFの投与は推奨していない⁸⁾。一方で，American Society of Clinical Oncologyのガイドラインでは寛解導入療法後のG-CSF投与は妥当，寛解後療法後は推奨できるとしている⁹⁾。また，National Comprehensive Cancer Networkのガイドラインでも，寛解後療法後はG-CSFの投与を考慮しても良いとしているが，治療効果判定を混乱させる恐れがあるため骨髄検査の少なくとも7日前からはG-CSFの使用を控えるべきであるとしている¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Heil G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Blood*. 1997; 90 (12) : 4710-8. (1iD)

- 2) Usuki K, et al. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukemia : multicentre randomized study. *Brit J Haematology*. 2002 ; 116 (1) : 103-12. (1iiD)
- 3) Godwin JE, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia. : A Southwest Oncology Group Study (9031) . *Blood*. 1998 ; 91 (10) : 3607-15. (1iD)
- 4) Amadori S, et al. Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia : final results of AML-13. A randomized phase-3 study. *Blood*. 2005 ; 106 (1) : 27-34. (1iiD)
- 5) Dombret H, et al A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. *N Eng J Med*. 1995 ; 332 (25) : 1678-83. (1iiD)
- 6) Heil G, et al. Long-term survival data from a phase 3 study of Filgrastim as an adjunct to chemotherapy in adults with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006 ; 20 (3) : 404-9. (1iD)
- 7) Gurion R, et al. Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD008238. (3iii,A)
- 8) Döhner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424-447.
- 9) Smith TJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199-212.
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 1. 2022-December 2, 2021.

2 急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia : APL)

総論

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia : APL) は急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) の一病型で、WHO 分類(2017)では反復性遺伝子異常 *PML-RARA* を伴う APL とされる¹⁾。典型例では $t(15;17)(q24.1;q21.2)$ の染色体異常を認める。骨髄において、豊富なアズール顆粒を有し、束状のアウエル小体 (ファゴット細胞) や核形不整のある異常前骨髄球の腫瘍性増殖が認められるのが一般的であるが、顆粒の微細な (少ない) タイプもある。ペルオキシダーゼ染色は顆粒の微細なタイプも含め強陽性となり、表面マーカーでは CD13・CD33 陽性、HLA-DR・CD34 陰性のことが多い。正常造血の抑制による貧血、感染症および出血に加えて、APL 細胞に由来する線溶亢進型の播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) による強い出血傾向を特徴とする。AML の 10~15% を占め、30~50 歳代に多く、60 歳以上で減少する。

APL では、まれに *PML-RARA* の検出されない variant *RARA* translocations も存在する¹⁾。そのうち最も頻度の高い (APL の約 0.8%) 亜型は $t(11;17)(p11;p11)/PLZF(ZBTB16)-RARA$ であり、 $t(17;17)(p11;p11)/STAT5B-RARA$ とともに、全トランス型レチノイン酸 (all-trans retinoic acid : ATRA) のみならず亜ヒ酸 (arsenic trioxide : ATO) も無効であるため注意が必要である²⁾。Variant *RARA* translocations はいずれも特定の遺伝子が 17 番染色体上の *RARA* と転座するため、FISH 検査で *PML-RARA* の融合シグナルは陰性となるが、*RARA* シグナル数の異常を認める。APL の診断の際には、FISH 法や RT-PCR 法により $t(15;17)$ 染色体異常および *PML-RARA* 融合遺伝子を早期に検出することが重要である。

APL の発症には、 $t(15;17)$ 染色体異常が存在するだけでは不十分で、その他の遺伝子異常が必要とされる。網羅的遺伝子解析では、診断時の APL 細胞において、*FLT3* の ITD 変異や TKD 変異をはじめ、*WT1*、*NRAS*、*KRAS*、*ARID1A*、*ARID1B* などに遺伝子変異を認めている³⁾。これらの主にシグナル伝達経路の活性化変異は *PML-RARA* と協調して発症に関与していると考えられる。他の AML で頻度が高い *DNMT3A*、*NPM1*、*TET2*、*ASXL1* および *IDH1/2* などの異常の頻度は APL では低い。

未治療 APL に対する本邦での標準治療は ATRA とアントラサイクリン系薬剤を中心とする抗癌剤の併用療法であり、70 歳以下では 90% を超える完全寛解率 (CR) や 80% 近い長期生存率を得られる⁴⁾。APL 治療の課題は、DIC と APL 分化症候群 (differentiation syndrome : DS) に伴う早期死亡対策と、治療前白血球数 $10,000/\mu\text{L}$ 以上などハイリスク症例に対する治療の確立である。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL204 試験では、初回寛解導入療法開始後 30 日目までの早期死亡は約 5% にみられ、大多数は出血合併症もしくは DS によるものであった⁵⁾。APL 寛解導入療法にあたっては、すみやか

に ATRA の投与を開始し、血小板値・フィブリノゲン値の維持につとめることで DIC による重篤な臓器出血を予防する。DS に関しては、発熱・呼吸困難・胸水貯留など症状・所見が一つでも出現した疑い段階で早期に治療介入する必要がある。

APL の無病生存に対する予後因子は治療前白血球数である^{6,7)}。Sanz 分類では、治療前白血球数 $>10,000/\mu\text{L}$ を高リスク、白血球数 $\leq 10,000/\mu\text{L}$ かつ血小板数 $\leq 40,000/\mu\text{L}$ を中間リスク、白血球数 $\leq 10,000/\mu\text{L}$ かつ血小板数 $>40,000/\mu\text{L}$ を低リスクと分類している⁷⁾、一般には高リスクと標準（低・中間）リスクに分けて、層別化した治療が行われる。

APL では *FLT3*-ITD 変異が 12~38%に認められる⁸⁾。*FLT3*-ITD 変異は白血球数高値と関連があるとの報告が多いが、予後に関しては一定した見解が得られていなかった。ドイツ⁹⁾およびスペイン PETHEMA¹⁰⁾の後方視的検討では、*FLT3*-ITD/wild type の比が、それぞれ 0.66 および 0.5 以上の場合、無再発生存率(relapse-free survival : RFS)などで劣ることを報告している。

また、CD56 陽性(カットオフ値 10%以上)は APL の 10~15%に認められ、白血球数とは独立した再発の予後不良因子である¹¹⁾。

APL では他のがん腫の治療後に発症する治療関連 APL が知られている。レビューによると治療関連 APL は topoisomerase II 阻害薬投与歴や放射線照射歴が発症のリスク因子とされる。de novo APL に比べて寛解率に遜色はないため、心毒性や前治療の影響を考慮しつつ、de novo APL 同様の治療を行うことが望ましいとされる¹²⁾。

骨髄細胞の *PML-RARA* は分子学的寛解の判定に有用である。血液学的寛解達成時には半数が陽性であるが、地固め療法終了時には陰性化させる必要がある。経過観察中に再陽性化した例では分子学的再発として早期の治療再開が勧められる。

欧米での標準リスク APL に対する標準治療は ATRA+ATO の併用療法である（国内保険適用外^{13,14)}。ATO は ATRA と協調して APL 細胞を効率的にアポトーシスに導くことができ、骨髄抑制などの毒性があまり強くないことから、現在、本邦で APL の標準治療となっている ATRA と化学療法の併用療法に比べて、効果や安全性の面で優れていると考えられる。

参考文献

- 1) Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukaemia with recurrent genetic abnormalities. Acute promyelocytic leukaemia with PML-RARA. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC, 2017; pp134-6.(テキストブック)
- 2) Sobas M, et al. PLZF-RAR α , NPM1-RAR α , and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review. Cancers (Basel). 2020;12(5): 1313.(レビュー)
- 3) Madan V, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute

- promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2016; 30(8): 1672.
- 4) Takeshita A, et al. Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study. *Leukemia*. 2019; 33(2): 358-70. (1iiDii)
 - 5) Minamiguchi H, et al. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2020;99(12): 2787-800. (2Div)
 - 6) Asou N, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(1):78-85. (1iiDii)
 - 7) Sanz MA, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96(4):1247-53. (1iiDii)
 - 8) Beitinjaneh A, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Leuk Res*. 2010;34(7): 831-6. (レビュー)
 - 9) Schnittger S, et al. Clinical impact of FLT3 mutation load in acute promyelocytic leukemia with t(15;17)/PML-RARA. *Haematologica*. 2011;96(12): 1799-807. (2iiDii)
 - 10) Chillón MC, et al. Long FLT3 internal tandem duplications and reduced PML-RARα expression at diagnosis characterize a high-risk subgroup of acute promyelocytic leukemia patients. *Haematologica*. 2010;95(5): 745-51. (2iiDii)
 - 11) Takeshita A, et al. Impact of CD56 Continuously Recognizable as Prognostic Value of Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Multivariate Analyses in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL204 Study and a Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1444. (2iiDii)
 - 12) Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Med Oncol*. 2013;30(3):625. (レビュー)
 - 13) Sanz MA, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133(15) :1630-43 (ガイドライン)
 - 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia Version 1.2022 (ガイドライン)

アルゴリズム

初発 APL の寛解導入療法 (CQ1) では ATRA と化学療法の併用が標準治療である。初回寛解導入療法では治療抵抗例はまれであり、DIC による重篤な出血や APL 分化症候群 (DS) などによる早期死亡が非寛解の主因である。したがって、DIC 対策 (CQ2) と APL 分化症候群対策 (CQ3) が重要である。

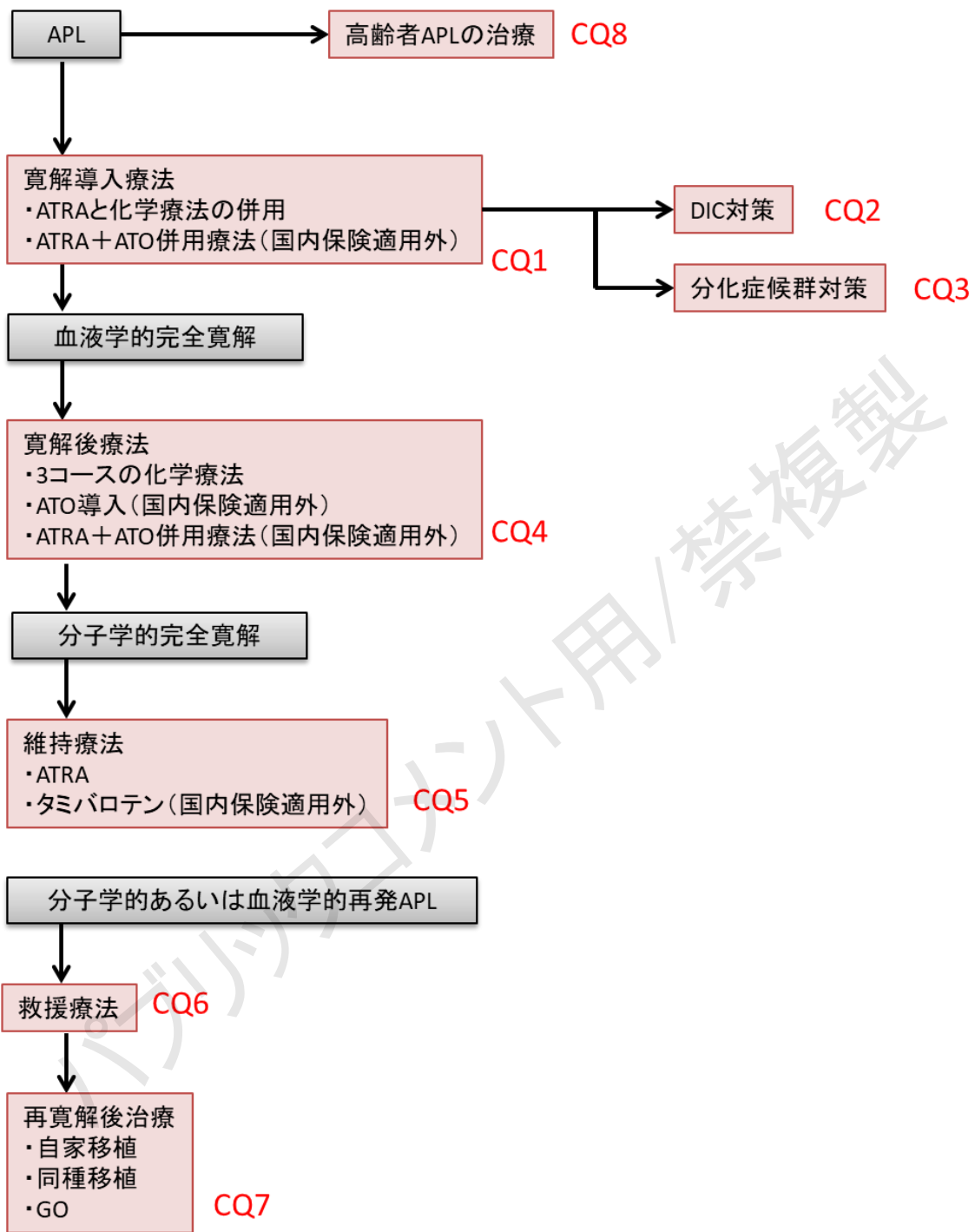
血液学的寛解が得られた後、2 ないし 3 コースの化学療法からなる寛解後療法 (CQ4) を行い、RQ-PCR 法を用いた骨髄細胞の *PML-RARA* 陰性化による分子学的寛解への到達を目指す。寛解後療法における ATRA の併用や ATO の導入が試みられている。

維持療法 (CQ5) としての多剤併用化学療法は予後を改善しない。タミバロテンと ATRA による維持療法の比較試験では高リスク群においてタミバロテンが優れていた。

寛解導入から維持療法まで、各臨床試験で様々な試みがあるが、得られた治療成績は当該試験のプロトコルで寛解導入から維持療法まで実施した結果であり、維持療法どうしの比較など、他と切り離しての検討は困難である。寛解導入開始前に APL のリスクや合併症を評価し、寛解導入だけでなく地固め・維持療法まで考慮して適切な治療プロトコルを選択する。異なるプロトコルの寛解導入・地固め・維持療法を組み合わせることは原則避ける。

再発時 (CQ6) の第一選択は ATO 治療である。血液学的再発では DIC による出血や DS も合併しやすく、*PML-RARA* のみ陽性の分子学的再発時に治療を行うことが望ましい。再寛解導入後 (CQ7) , ATO による寛解導入後療法を行い、骨髄 *PML-RARA* が陽性の場合には同種造血幹細胞移植、陰性化している場合は大量抗癌剤併用自家末梢血幹細胞移植が勧められる。移植非適応者に対しては、ATO ベースの寛解後療法、もしくは ATO 治療後の再発例にも有効なゲムツヅマブオゾガマイシン (GO) が勧められる。

その他、高齢者 (CQ8) に対する治療についても記述する。



CQ1 初発 APL に対する寛解導入療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

ATRA とアントラサイクリン系を主体とした化学療法の併用療法が勧められる。

推奨グレード：カテゴリー1

ATRA と ATO を併用した治療は ATRA と化学療法の併用よりも有用である(国内保険適用外)。

解説

APL の治療では、全トランスレチノイン酸(ATRA)による分化誘導療法が極めて有効であることが特徴である。ATRA とアントラサイクリン系薬剤併用化学療法の有用性が多数報告されている。イタリアで行われた AIDA0493 試験では初発 APL に対して ATRA とイダルビシン(IDR)による併用療法(AIDA 療法)が行われ完全寛解(CR)率は 95%であった¹⁾。ヨーロッパ APL2000 試験では、白血球数 1 万/ μ L 未満(低・中間リスク)の例を対象に、ATRA とダウノルビシン(DNR)併用による寛解導入と、これにシタラビン(AraC)を追加した場合(AraC 群)の比較が行われ、CR 率に有意差はなかったものの、2 年全生存率(OS)は AraC 群が良好であった。ただし AraC 群は地固めでも AraC が追加されていた²⁾。

本邦 Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)による APL97 試験では、治療前白血球数と末梢血 APL 細胞数(骨髄芽球数+前骨髄球数)によって層別化し、ATRA およびリスクに応じた投与量の化学療法(IDR・AraC)を併用する寛解導入が実施され、全体の CR 率 94%、6 年 OS 83.9%と良好な成績を得た³⁾。また AraC を少し増量して同様の層別化を行った APL204 試験では、全体の CR 率は 92.7%、4 年 OS は 89%であった⁴⁾。

このように初発 APL では ATRA とアントラサイクリン系を中心とした化学療法の併用療法によって 90%以上の CR 率が期待できる。中でも、日本人を対象に良好な成績を報告している APL204 プロトコルは、本邦での現時点における標準治療と考えられる。しかし、APL204 試験では治療前高リスク群や治療中の白血球増多群では CR 率・生存率は十分ではなく⁴⁾、これら高リスク例への治療アプローチは今後の課題である。

亜ヒ酸(ATO)も ATRA 同様に分化誘導にはたらく薬剤であり、本邦でも再発 APL に対して単剤で用いられている。しかし諸外国では初発 APL に対する ATRA と ATO の併用療法(ATRA+ATO)が開発され、ATRA と化学療法の併用に代わる新たな標準治療としての地位を確立している。ATRA+ATO 併用療法では寛解後療法も ATRA と ATO のみで行われ化学療法薬がほぼ用いられないことが特徴である。APL0406 試験では、低・中間リスク APL を対象に、ATRA+ATO 併用療法と AIDA 療法が比較された⁵⁾。CR 率はともに良好で差はなかった。有害事象は、AIDA 療法では血球減少や発熱性好中球減少症が有意に多くまた早期死亡が 4 例あり、一方 ATRA+ATO 併用療法では肝障害が 40%、QT 延長が 8.5%と有意に多かったが早期死亡例はなかった。50 ヶ月無イベント生存率 97.3%対 80.0%、同 OS

99.2%対 92.6%といずれも ATRA+ATO 併用療法が有意に良好であり ATRA+ATO 併用療法の高い有効性と安全性が示された。英国や米国からは高リスク例も含んだ ATRA+ATO 併用療法の報告がある^{6,7)}。高リスク例では寛解導入で ATRA と ATO に加えてゲムツズマブ オゾガマイシンの投与が追加される形であったが、いずれの試験でも ATRA+ATO 併用療法の高い有効性が示された。これらから、海外では低・中間リスク APL に対する ATRA+ATO 併用療法は標準療法として確立され、高リスク例に対しても標準治療として推奨されている。現在、本邦では ATO の初発 APL に対する保険適用はないが、ATRA+ATO 併用療法の早期導入が望まれる。

参考文献

- 1) Mandelli F, et al. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*. 1987; 90(3) : 1014-21. (2Ai)
- 2) Adès L, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 2006 ; 24 (36) : 5703-10. (1iiDi)
- 3) Asou N, et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood*. 2007;110(1):59-66. (3iDii)
- 4) Shinagawa K, et al. Tamibarotene as maintenance therapy for acute promyelocytic leukemia : results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014 ; 32 (33) : 3729-35. (1iiDi)
- 5) Platzbecker U, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia : Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol*. 2017 ; 35 (6) : 605-12. (1iiDi)
- 6) Burnett AK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17) : Results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 ; 16 (13) : 1295-305. (1iiDi)
- 7) Abaza Y, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*. 2017 ; 129 (10) : 1275-83. (3iiiA)

CQ 2 初発 APL の寛解導入療法における DIC 対策として何が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1 臨床的に APL が疑われた場合には <i>PML-RARA</i> の結果を待たずに早期に ATRA を含む治療を開始する。
推奨グレード：カテゴリー2A 寛解導入療法中の出血予防には、血小板輸血により血小板数 30,000~50,000/ μ L 以上、新鮮凍結血漿によりフィブリノゲン 150mg/dL 以上に保つ補充療法が勧められる。
推奨グレード：カテゴリー2B 遺伝子組換えトロンボモジュリンによる治療は推奨される。

解説

APL では、その細胞中に含まれる組織因子や cancer procoagulant による、外因系凝固の活性化とともに、細胞表面の annexin II 高発現による線溶系の活性化が同時に起こっており、出血傾向の強い線溶亢進型の DIC が出現する。

初発 APL の寛解導入療法での早期死亡例の大多数は DIC による脳出血などの臓器出血による^{1,2)}。寛解導入療法中に DIC がみられる際は、その正常化まで、連日血算および凝固マーカー(PT, APTT, フィブリノゲン, FDP)の検査を行うことが望ましい。

ATRA は APL 細胞などの組織因子発現を抑制することで過凝固状態を緩和するとともに annexin II の発現も抑えることで異常に亢進した線溶系を抑制し、APL に伴う凝固異常を改善させる。臨床的に APL が疑われた場合には *PML-RARA* 遺伝子異常の結果を待たずに早期に ATRA を含む治療を開始することが出血予防につながる³⁾。

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL 試験の後方視的解析では、重症出血の高リスク因子は低フィブリノゲン血症 (<100 mg/dL)、白血球数高値 (>20,000 / μ L) 血小板数低値 (<30,000 / μ L) などであった^{1,2)}。このことから出血予防のためには、血小板輸血により血小板数をできれば 50,000 / μ L 以上、少なくとも 30,000 / μ L 以上、凍結血漿によりフィブリノゲン 150 mg/dL 以上を目標とする補充療法が推奨される。

ATRA が登場する以前の化学療法時代に、臓器出血予防として、血小板およびフィブリノゲンの補充療法のみ、ヘパリンによる抗凝固療法、トラネキサム酸等による抗線溶療法の 3 群による後方視的解析が行われたが、寛解率、出血による早期死亡率に有意差を認めなかった⁴⁾。スペインの PETHEMA 研究では、トラネキサム酸は ATRA と併用することで血栓症のリスクが増大する傾向が示されており、トラネキサム酸投与は推奨されない⁵⁾。低分子ヘパリンやダナパロイドなどのヘパリン類は過凝固を抑えるメリットよりも出血の副作用を助長するデメリットの方が大きいと考えられ、現在ではその投与は推奨されない⁶⁾。

メシル酸ガベキサートやメシル酸ナファモスタットの合成蛋白分解酵素阻害薬による抗凝固療法については、大規模症例集積報告や比較試験の報告はない。

遺伝子組換えトロンボモジュリン (rTM) による治療は、実地診療下での APL 由来 DIC 患者に広く使用されている。市販後全例調査によると APL に合併した DIC 172 例に使用され 30 日以内の出血による早期死亡率は 3.5% と比較的 low だったことが報告されている⁷⁾。rTM は、APL 細胞表面の annexin II の発現量を減少させるとともに、トロンビンの存在下でプロテイン C を活性化し、凝固反応を抑制することから、APL に対する DIC に投与することは理にかなっている。少数例での後方視的検討では、rTM により DIC からの早期離脱や輸血量の低減効果が報告されている⁸⁾。

参考文献

- 1) Yanada M, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia : incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol.* 2007 ; 78 (3) : 213-9. (3iiDi)
- 2) Minamiguchi H, et al. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2020;99(12): 2787-800. (2Div)
- 3) Di Bona E, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2000 ; 108 (4) : 689-95. (2A)
- 4) Rodeghiero F, et al. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood.* 1990 ; 75 (11) : 2112-7. (3iiiB)
- 5) Brown JE et al. All-trans retinoic acid (ATRA) and tranexamic acid : a potentially fatal combination in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2000 ; 110 (4) : 1010-2.(3iiA)
- 6) Sanz MA, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133(15) :1630-43 (ガイドライン)
- 7) Matsushita T, et al. Thrombomodulin alfa treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation: a retrospective analysis of an open-label, multicenter, post-marketing surveillance study cohort. *Thromb Res.* 2014;133(5): 772-81. (3iiiDiv)
- 8) Ikezoe T, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin safely and effectively rescues acute promyelocytic leukemia patients from disseminated intravascular coagulation. *Leukemia Res.* 2012 ; 36(11) : 1398-402.(3iiiDiv)

CQ3 APL 分化症候群に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

APL 分化症候群 (differentiation syndrome : DS) は早期発見と、疑い段階からのデキサメタゾンの早期開始が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-2A

DS の重症例では、ATRA, ATO の投与を中止する。

解説

APL 分化症候群(differentiation syndrome : DS)は、APL の寛解導入における全トランスレチノイン酸(ATRA)や垂ヒ酸(ATO)による APL 細胞の分化誘導によって引き起こされる重要な合併症であり、重症例では死亡の危険もある。DS の診断に用いられる徴候・症状は、①呼吸困難、②原因不明の発熱、③5 kg 以上の体重増加、④原因不明の低血圧、⑤急性腎不全、⑥肺浸潤影、⑦胸水・心嚢水であり、これらのうち 2 つまたは 3 つを認める場合を中等症の DS、4 つ以上を認める場合を重症 DS と診断する¹⁾。1 つのみでは明確な DS の診断とはならないが、この DS 疑いの段階で適切な対応を行うことが重要である。ATRA と化学療法の併用療法施行例の解析では、DS の発症率は 15・25%で、好発時期は最初の 1 週間および day 15・28 の二峰性であった¹⁾。リスク因子として、治療前白血球数高値、治療中白血球数上昇、body mass index や体表面積の高値、などが挙げられている^{2,4)}。

APL93 試験において、ATRA を投与してから化学療法を実施した場合と、ATRA と化学療法を同時に開始した場合の比較から、同時投与の方が DS 発症を抑制する可能性が示された⁵⁾。また Intergroup 0129 試験における ATRA 単独による寛解導入施行例では、白血球数増加の際にヒドロキシカルバミド(HU)が追加投与されたが、DS 発症は 26%と多く、また ATRA 再開後の DS 再燃もみられた⁶⁾。これらの結果や DS の病態を考慮すると、化学療法による白血球数の抑制は DS 発症予防に有効と思われる。

DS 発症抑制の目的で、予防的ステロイド投与も行われている。ATRA とイダルビシンの併用(AIDA)療法を実施された LPA96 試験と LPA99 試験の比較では、前者は治療前白血球数 5,000 / μ L 超の場合のみデキサメタゾン(DEX)投与が、後者では全例に予防的プレドニゾン(PSL)投与が行われた⁷⁾。LPA96 試験は重症 DS 発症のリスク因子であったことから、PSL による一律の DS 予防が有効である可能性が示唆された。一方でヨーロッパ APL2000 試験では治療前または治療中白血球数 1 万/ μ L 超の場合のみ DEX 投与が行われ⁷⁾、本邦 APL204 試験では予防的ステロイドは投与されず治療前・治療中の白血球数高値に対して化学療法による介入が行われた²⁾。これらの試験間で DS 発生率に大きな差はなく、また化学療法などの背景も異なるため予防的ステロイドの意義は明確ではないが、白血球数高値例では考慮されうる⁸⁾。ATRA + ATO 併用療法の場合は両薬剤による強力な分化誘導がかかるが、化学療法は用いられないため注意が必要である。APL0406 試験では白血球

増加例は AIDA 群 24%に対し ATRA+ATO 群 47%で有意に多かった⁹⁾。全例に予防的 PSL 投与が実施され、白血球数増加時には最大 4,000 mg/day の HU で対応することで、中等症以上の DS の発症率に差はなかった(本邦での HU の承認用量は最大 2,000 mg/day)。

DS の治療では、DS が疑われた時点で可及的早期に DEX 10 mg を 1 日 2 回経静脈的に投与を開始することが極めて重要である⁸⁾。DS の診断に用いられる徴候・症状は感染症や心不全など他の原因でも出現するが、その場合でも直ちに DEX を開始することが European LeukemiaNet のエキスパートパネルなどによって強く推奨されている⁸⁾。DS が重症の場合は ATRA や ATO を休薬する。DS が軽快すれば DEX を漸減中止し、ATRA もしくは ATO を休薬していれば DS の症状が完全に消失してから再開する。

参考文献

- 1) Montesinos P, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy : characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood*. 2009 ; 113 (4) : 775-83. (3iii)
- 2) Minamiguchi H, et al. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2020; 99(12): 2787-800. (3iii)
- 3) Yoon JH, et al. Progressive hyperleukocytosis is a relevant predictive marker for differentiation syndrome, early death, and subsequent relapse in acute promyelocytic leukemia. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 11935. (3iii)
- 4) Breccia M, et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. *Blood*. 2012 ; 119 (1) : 49-54. (3iii)
- 5) De Botton S, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1998 ; 92 (8) : 2712-8. (3iii)
- 6) Tallman MS, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood*. 2000 ; 95 (1) : 90-5. (3iii)
- 7) Adès L, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 2006 ; 24 (36) : 5703-10. (1iiDi)
- 8) Sanz MA, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019; 133(15): 1630-43.
- 9) Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 ; 369 (2) : 111-21. (1ii)

CQ4 初発 APL の ATRA + 化学療法による寛解導入後の寛解後療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

3 コースのアントラサイクリン系薬剤とシタラビンの併用療法が推奨される。

解説

初発 APL に対して ATRA と化学療法の併用療法が実施される場合、寛解後療法は短期間の地固め療法とその後実施される長期間の維持療法に分けられる。ここでは地固め療法について述べる。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)の APL204 試験では、リスクによって投与量を層別化した全トランスレチノイン酸(ATRA)・イダルビシン(IDR)・シタラビン(AraC)による寛解導入療法後、地固め療法として 3 コースのアントラサイクリン系薬剤と AraC の併用療法が行われ、7 年 OS 87%と良好な成績が得られている¹⁾。

寛解導入に ATRA と IDR の併用(AIDA)療法を用いた AIDA0493 試験では、アントラサイクリン系に AraC またはエトポシドを併用した地固め療法 3 コースが実施された²⁾。同じく AIDA2000 試験では低・中間リスク例に対しては ATRA とアントラサイクリン系併用、高リスク例に対してはこれらにさらに AraC を追加した地固め療法が、それぞれ 3 コース実施された²⁾。OS は低・中間リスク例では両試験に差がなく、高リスク例では AIDA2000 試験が優れており、特に高リスク例での AraC 追加の有用性が示唆された²⁾。

このように、ATRA と化学療法の併用療法による寛解導入を用いたプロトコルでは、3 コースのアントラサイクリン系薬剤を基本とし、これに AraC あるいは ATRA を併用した地固め療法が実施されている。治療成績に大きな差はなく、また地固め療法のみを切り離した比較はできないが、本邦では日本人を対象とした JALSG APL204 プロトコルが標準治療と考えられ、これに沿った 3 コースのアントラサイクリン系薬剤と AraC 併用の地固め療法が推奨される。

現在、諸外国では ATRA と亜ヒ酸(ATO)の併用(ATRA+ATO)療法が標準治療となっている(ATO は初発 APL に対して国内保険適用外)。ATRA+ATO 併用療法では、寛解導入療法のみならず寛解後療法でも ATRA と ATO のみで治療が行われる。代表的な APL0406 試験では、ATRA は 2 週間の連続投与・その後 2 週間の休薬を 1 コースとし計 7 コースが実施され、ATO は 1 週あたり 5 日間の投与を 4 週間・その後 4 週間の休薬を 1 コースとして、計 4 コースが実施された³⁾。ATRA と ATO は並行して投与されるので、1 コースの ATO 投与につき 2 コースの ATRA が投与されることになる。

寛解後療法における ATO の有効性は、寛解導入として ATRA と化学療法の併用が行われた場合にも示唆されている。北米 C9710 試験では ATRA・ダウノルビシン(DNR)・AraC からなる寛解導入療法後に寛解後療法として ATRA と DNR の併用を 2 コース行う群と、この 2 コースの前に 2 コースの ATO 単独療法を追加する群の比較が行われ、3 年無イベント

生存率は 80%対 63%で ATO 2 コースを追加した群が良好であった⁴⁾。また米国の別の試験では寛解後療法を ATRA・DNR・ATO の併用療法 1 コースのみにとどめることで化学療法薬を減量する試みもなされた⁵⁾。このように ATRA と化学療法の併用療法において寛解後療法に ATO を組み込むことで有効性や安全性を高めることが期待される。

参考文献

- 1) Takeshita A, et al. Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study. *Leukemia*;33(2):358-70. 2019. (1iiDii)
- 2) Lo-Coco F, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years : results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood*. 2010 ; 116 (17) : 3171-9. (3iiA)
- 3) Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 ; 369 (2) : 111-21. (1iiDi)
- 4) Powell BL, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia : North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010 ; 116 (19) : 3751-7. (1iiDi)
- 5) Gore SD, et al. Single Cycle of Arsenic Trioxide–Based Consolidation Chemotherapy Spares Anthracycline Exposure in the Primary Management of Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28(6) : 1047-53. (3iiiDii)

CQ5 初発 APL の分子学的寛解例に対する維持療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

高リスク例では、ATRA またはタミバロテン内服を中心とした維持療法が考慮される。

解説

初発 APL に対して全トランスレチノイン酸(ATRA)と化学療法の併用療法が実施される場合、寛解後療法は短期間の地固め療法とその後実施される長期間の維持療法に分けられる。特に地固め療法後に分子学的寛解にある例を対象に、維持療法の意義が検討されてきた。Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 試験では、地固め療法終了後の分子学的寛解例を対象に、アントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用化学療法 6 コースを行う強化維持療法群と無治療経過観察群の比較が行われ、6 年全生存率(OS)は強化維持療法群が有意に不良であった¹⁾。この結果より、分子学的寛解例に対する強化維持療法は勧められない。

イタリアの AIDA0493 試験では ATRA 単剤、ATRA+メトトレキサート (MTX) +メルカプトプリン (6MP)、MTX+6MP、維持療法なし、の 4 群の比較研究が行われたが、12 年無病生存率は 4 群間に有意差はなかった²⁾。フランスの APL93 試験でも同じ 4 群での比較が行われたが、10 年累積再発率は維持療法なし群で最も高く、ATRA+MTX+6MP 群で最も低かった³⁾。特に治療前白血球数 $> 5,000 / \mu\text{L}$ の患者で維持療法の有効性が顕著となった。JALSG APL204 試験では、ATRA 単剤またはタミバロテン単剤による維持療法の比較が行われた⁴⁾。タミバロテンは APL 細胞に対して ATRA よりも高い分化誘導活性をもつ合成レチノイドである(初発 APL では国内保険適用外)。無再発生存率は低・中間リスク例では 2 群間に差を認めなかったが、治療前白血球数 $1 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 以上の高リスク例ではタミバロテン群が有意に良好であった。これらの試験からは、低・中間リスク例における維持療法の意義は明らかでないが、治療前白血球数が高くなると維持療法の有効性が強くなり、高リスク例では ATRA 単剤やこれに MTX・6MP を組み合わせた維持療法、あるいはタミバロテン単剤による維持療法が考慮される。

なお、現在、諸外国で標準療法として行われている ATRA と亜ヒ酸(ATO)の併用療法では、寛解後療法として ATRA 7 コース、ATO 4 コースが実施され、その後の維持療法に相当する治療は実施されていない⁵⁾。

参考文献

- 1) Asou N, et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy : The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. Blood. 2007; 110 (1) : 59-66.

(1iiC)

- 2) Avvisati G, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia : very long-term results and role of maintenance. *Blood*. 2011 ; 117 (18) : 4716-25. (1iiDii)
- 3) Adès L, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy : the European APL Group experience. *Blood*. 2010 ; 115 (9) : 1690-6. (1iiDii)
- 4) Takeshita A, et al. Tamibarotene maintenance improved relapse-free survival of acute promyelocytic leukemia: a final result of prospective, randomized, JALSG-APL204 study. *Leukemia*. 2019;33(2):358-70. (1iiDii)
- 5) Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 ; 369 (2) : 111-21. (1iiDi)

CQ6 再発 APL の至適な再寛解導入療法は何か

推奨グレード：カテゴリー1

再発 APL の再寛解療法は亜ヒ酸(ATO)を含む治療が勧められる。

推奨グレード：カテゴリー2B

ATO 不応例、不耐容例では、ゲムツツマブ オゾガマイシンまたはタミバロテンを含む治療を考慮する。

解説

APL の治療成績は全トランス型レチノイン酸(all-trans retinoic acid : ATRA)と化学療法の併用療法により向上が認められたが、依然として約 15~20%の症例では再発がみられ、そのほとんどが完全寛解後 3 年以内とされる。再発 APL に対する再寛解導入療法の選択には初回治療レジメン、治療中の再発か否か、再発までの寛解持続期間を考慮する必要がある。

ATRA と化学療法の併用療法による初回治療例での再発では、亜ヒ酸(arsenic trioxide : ATO)単剤により 80~90%の症例で分子学的再寛解が得られる^{1,2)}。再発 APL に対して ATO による寛解導入後に自家移植を行った Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL205R 研究では、CR 率は 81%であった³⁾。また、ATO を初回治療に含んだ症例においても、ATO ベースの治療での高い再寛解到達率が報告されている⁴⁾。初回 ATRA 治療後再発例における ATO+ATRA 併用療法については、小規模なランダム化比較試験において ATO 単独群と ATO+ATRA 併用群では、完全寛解率、予後に差はみられず、ATO に ATRA を併用する意義は明らかでない⁵⁾。また、初回治療で ATRA+ATO 併用療法が行われた症例での早期再発例では、アントラサイクリンを併用する化学療法も選択肢となりえる。

ATO 以外の薬剤としてゲムツツマブ オゾガマイシン(GO)の有効性も報告されている。分子学的再発 16 例に対する GO 単剤の投与では、2 回投与時点で MRD 評価を行った 11 例中 9 例で分子学的再寛解が得られた⁶⁾。一方で、GO 治療による同種移植後の類洞閉塞症候群の発症増加の可能性もあり、移植予定例には使用を避ける、もしくは移植までに一定期間をあける必要がある。合成レチノイン酸であるタミバロテンも再発例に対する治療選択肢となり、ATRA 治療後の再発例に対する単剤での第 II 相試験で 58%の再寛解導入率が報告されている⁷⁾。また、ATRA+ATO 併用療法後の再発 14 例においてタミバロテン単剤での全奏効率は 64%、細胞遺伝学的寛解率 43%、分子学的寛解率は 21%であったが、EFS 中央値は 3.5 カ月、OS 中央値は 9.5 カ月と奏効期間は短かった⁸⁾。

再発 APL の 2~5%で CNS 浸潤が報告され、その存在について注意が必要である。European APL Group からの報告では、ATRA と化学療法の併用療法後の再発例の 5.3%に CNS 浸潤が認められ、CNS 浸潤の危険因子として、診断時 WBC 1 万/ μ L 以上が抽出された⁹⁾。CNS 再発例では、髄液中の芽球が消失するまでメトトレキサート、シタラビン、ハイドロコルチゾンによる髄注を週に 1~2 回実施し、その後も定期的な髄注を実施する。

参考文献

- 1) Shen ZX, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) : II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*. 1997 ; 89 (9) : 3354-60. (3iiDiv)
- 2) Shigeno K, et al. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia : updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol*. 2005 ; 82 (3) : 224-9. (3iiiA)
- 3) Yanada M, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013 ; 121 (16) : 3095-102. (2Di)
- 4) Fouzia NA, et al. Management of relapse in acute promyelocytic leukaemia treated with up-front arsenic trioxide-based regimens. *Br J Haematol*. 2021 Jan;192(2):292-9. (3iiiA)
- 5) Raffoux E, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003 ; 21 (12) : 2326-34. (1iiDiv)
- 6) Lo-Coco F, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2004 ; 104 (7) : 1995-9. (3iiiDiv)
- 7) Tobita T, et al. Treatment with a new synthetic retinoid, Am80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid. *Blood*. 1997 ; 90 (3) : 967-73. (3iiDiv)
- 8) Sanford D, et al. Tamibarotene in patients with acute promyelocytic leukaemia relapsing after treatment with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide. *Br J Haematol*. 2015;171(4):471-7. (3iiiDiv)
- 9) de Botton S, et al : Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia*. 2006 : 20 (1) , 35-41. (3iDii)

CQ7 APL 第二寛解期の寛解後治療として何が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2A

亜ヒ酸(ATO)による寛解後療法後の MRD 陰性例には自家移植が勧められる。

推奨グレード：カテゴリ－2A

MRD 陽性例で移植可能症例には同種移植が勧められる。

解説

APL の第二寛解期(CR2)での自家もしくは同種移植の施行は、予後、特に全生存割合を改善することが報告されている。亜ヒ酸(arsenic trioxide : ATO)の登場以前では、再発例に対しては全トランス型レチノイン酸(all-trans retinoic acid : ATRA)と化学療法による再寛解導入療法が行われ、その CR2 での自家移植と同種移植を比較したヨーロッパ APL グループの APL91 と APL93 研究では、7 年全生存割合 (OS) が自家移植群 59.8%、同種移植群 51.8%、移植非実施群 39.5%と自家移植が優れていた。無再発生存割合 (RFS) では自家移植群 79.4%、同種移植群 92.3%、移植非実施群 38%と同種移植が良好であったが、治療関連死亡が 6%と 39%と同種移植群に多かった¹⁾。また、EBMT の 625 例を対象とした解析結果では CR2 での 5 年無病生存割合 (DFS) は、自家移植で 51%、同種移植では 59%であった²⁾。ATO による再発後治療が導入された後においても、CR2 での移植療法の有効性が報告されている。インドの研究では、再発 APL に対して、ATO もしくは ATRA+ATO にて再寛解導入を行い、その後の自家移植の実施別での 5 年 EFS は、移植群 83.3%、非移植群 34.5%と有意に自家移植実施群で良好であった³⁾。European LeukemiaNet のレジストリ研究では、ATO ベースによる再寛解導入療法、寛解後療法を行った後に自家もしくは同種移植を行った 93 例と移植を行わなかった 55 症例を比較した。3 年 OS 80% vs. 59% (p=0.03)、3 年累積再発率(CIR) 35% vs. 58% (p=0.02)といずれも移植実施群が優れていた。本研究では、OS、CIR いずれにおいても自家移植群 60 例と同種移植群 33 例で有意差は認められなかった⁴⁾。

ATRA と化学療法併用レジメンによる治療後の再発 APL に対して、ATO による再寛解導入療法および寛解後療法後に、定量 RT-PCR 法での微小残存病変(Minimal residual disease : MRD)陰性となった症例に自家移植を実施した Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL205R 研究では、CR 率 81%、5 年 EFS 65%、5 年 OS 77%であった⁵⁾。また、再発 APL に ATO が使用可能となって以降は、それ以前の時代に比べ、CR2 での自家移植の治療成績が向上した⁶⁾。APL の CR2 では、ATO による寛解後療法と MRD 陰性の移植可能例では自家移植の実施が推奨され、同種移植については自家移植と比べて高い治療関連死亡率より、寛解期における MRD、再発までの期間を考慮した限られた症例での実施が勧められる。ただし、本邦のレジストリ研究では自家移植前の MRD 残存の有無は予後因子とはならなかったとの報告もされており、同種移植の実施が困難な症例では、自家移

植が選択肢となりうる 7)。

近年、再発 APL に対して、ATO ベースの化学療法のみでも良好な成績が得られる症例もあることから、自家移植の必要性について疑問視する報告もあるが、前向き試験による検証が必要である。英国 National Cancer Research Institute (NCRI) AML17 試験の長期観察研究では、AIDA レジメンで初回治療された後に再発し CNS 浸潤を認めなかった症例で、ATRA+ATO 併用療法後に移植治療を施行しなかった 18 例中 14 例が分子寛解を維持していると報告されている 8)。また、移植適応でない ATO 不応例、不耐容例ではゲムツヅマブ オゾガマイシンが勧められる 9)。

参考文献

- 1) de Botton S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid : a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 (1) : 120-6. (3iiA)
- 2) Sanz MA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era : a survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007 ; 39 (8) : 461-9. (3iiiDii)
- 3) Thirugnanam R, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 ; 15 (11) : 1479-84. (2Di)
- 4) Lengfelder E, et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia.* 2015; 29(5); 1084-91. (3iiA)
- 5) Yanada M, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2013 ; 121 (16) : 3095-102. (2Di)
- 6) Yanada M, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(5):1061-7. (3iiiDiv)
- 7) Yanada M, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation during second or subsequent complete remission of acute promyelocytic leukemia: a prognostic factor analysis. *Bone Marrow Transplantation.* 2022; 57(1):78-82 (3iiiDiv)
- 8) Russell N, et al. Attenuated arsenic trioxide plus ATRA therapy for newly diagnosed and relapsed APL: long-term follow-up of the AML17 trial. *Blood.*

2018;132(13):1452-4. (3iiiDii/2Dii)

- 9) Lo-Coco F, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. Blood. 2004 ; 104 (7) : 1995-9. (3iiiDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ8 高齢者 APL の至適な治療方法は何か

推奨グレード：カテゴリ-2A

全身状態が比較的良好な高齢者に対しては若年者と同様に、治癒を目指した治療が行われるが、アントラサイクリン系薬剤の投与量など、その強度は若年者より弱めるべきである。

推奨グレード：カテゴリ-2A

重篤な併存疾患などにより治療強度の維持が困難な高齢者に対しては、亜ヒ酸(ATO)をベースにした治療も妥当と考えられる（国内保険適用外）。

解説

高齢者 APL では治療毒性による有害事象の発生、治療強度の維持が問題となるが、治療強度を減弱した全トランス型レチノイン酸(all-trans retinoic acid : ATRA)併用化学療法による治療成績の向上、本邦では保険適用外である亜ヒ酸(arsenic trioxide : ATO)を含む治療の有効性が示されている。

スペインの PETHEMA グループによる、ATRA とイダルビシン併用の寛解導入療法とアントラサイクリン系抗がん剤中心の寛解後療法からなる、年齢調整を行わない LPA96 と LPA99 研究に登録された 60 歳以上の APL を対象とした解析では、完全寛解率は良好だったものの、高齢者で感染症による早期死亡がより高率であった¹⁾。また、年齢調整を行った LPA2005 研究との比較では、5 年 DFS は LPA96/99 で 69%、LPA2005 で 87%(P=0.04)、5 年 OS は LPA96/99 で 60%、LPA2005 で 74%(P=0.06)とリスク・年齢で調整した ATRA 併用化学療法により、60 歳以上の APL の治療成績の改善が示された²⁾。また、イタリアの GIMEMA グループ、ドイツの German Study Alliance Leukemia (SAL) study group からの報告では、3 コースからなる AIDA 療法の寛解後療法を、年齢に応じて、そのコース数を減らすことにより、治療関連有害事象を減らし、同等の治療成績が得られた³⁻⁴⁾。

ATO は年齢依存の副作用が少ないことから高齢者 APL に対しても有効性が期待されている。北米の North American Leukemia Intergroup Study C9710 研究では、寛解後療法で ATO を単独で追加した群は 61~79 歳の高齢者群でも有意な予後の改善を認めた⁵⁾。MD アンダーソンがんセンターは、寛解導入・寛解後療法に ATO と ATRA を併用投与した試験を行い、60 歳以上でも良好な結果を報告している⁶⁾。また、70 歳以上の初発 APL 433 例を対象とした国際共同研究では、ATRA+化学療法、もしくは ATRA+ATO(+/-化学療法)の比較が後方視的に行われ、ATO+ATRA 併用療法は、70 歳以上の高齢 APL に対しても忍容性が高く、特に高リスク群で有用性が高いことが報告されている⁷⁾。このように高齢者には、通常の化学療法よりも致命的な有害事象をきたすことの少ない ATO ベースの治療を行うのも妥当と考えられるが、ATO による初発 APL 治療は 2022 年 3 月現在保険適用外である。

参考文献

- 1) Sanz MA, et al. All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2004 ; 104 (12) : 3490-3. (3iiDii)
- 2) Martínez-Cuadrón D, et al. Long-term outcome of older patients with newly diagnosed de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracycline-based therapy. *Leukemia* 2018; 32(1): 21-9. (3iiiDii)
- 3) Mandelli F, et al. Treatment of elderly patients (> or = 60 years) with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of the Italian multicenter group GIMEMA with ATRA and idarubicin (AIDA) protocols. *Leukemia*. 2003 ; 17 (6) : 1085-90. (1iiA)
- 4) Röllig C, et al. Two cycles of risk-adapted consolidation therapy in patients with acute promyelocytic leukemia. Results from the SAL-AIDA2000 trial. *Ann Hematol*. 2015; 94(4): 557-63. (3iiiA)
- 5) Powell BL, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia : North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010 ; 116 (19) : 3751-7. (1iiDi)
- 6) Estey E, et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2006 ; 107 (9) : 3469-73. (3iiDiv)
- 7) Kayser S, et al. Outcome of older (≥ 70 years) APL patients frontline treated with or without arsenic trioxide-an International Collaborative Study. *Leukemia* 2020; 34(9): 2333-41. (3iiiA)

3 急性リンパ芽球性白血病/リンパ芽球性リンパ腫 (acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma : ALL/LBL)

総論

急性リンパ性白血病とリンパ芽球性リンパ腫はいずれもリンパ球系前駆細胞由来の腫瘍であり本態は同じ疾患と考えられている。骨髄にリンパ芽球が浸潤している場合は急性リンパ芽球性白血病 (acute lymphoblastic leukemia : ALL) , 骨髄への浸潤が少なく腫瘍が前景にある場合はリンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma : LBL) としている。この境界は必ずしも明瞭ではなく一般に骨髄中にリンパ芽球が 25%以上認められるときには ALL と診断されることが多い。

WHO 分類 (2017) では、リンパ系腫瘍を B 細胞系と T/NK 細胞 (T 細胞および natural killer : NK 細胞) 系とに大別し、正常リンパ系細胞の分化段階と概括対応させて細分類した¹⁾。すなわち、ALL/LBL は前駆 B 細胞 (precursor B-cell) 由来と前駆 T 細胞 (precursor T-cell) 由来に分類され、それぞれ、B 細胞性 ALL/LBL と T 細胞性 ALL/LBL と呼ばれ、B 細胞性 ALL/LBL は、非特定型 (not otherwise specified) と反復性遺伝子異常を伴う (with recurrent genetic abnormalities) 型に分類される。その他に B 細胞系、T 細胞系ともに provisional entity が加えられている (表 1) ¹⁾。FAB 分類²⁾の L3 は成熟 B 細胞腫瘍 (mature B-cell neoplasms) であるバーキットリンパ腫 (Burkitt lymphoma) に包含され、ALL/LBL には含まれてない¹⁾。

ALL の初回治療はリンパ系腫瘍に有効性の高い抗白血病薬 (抗がん薬) の多剤併用化学療法が主体となり、寛解導入療法、寛解後療法 (地固め療法と維持療法) , 中枢神経浸潤の予防が施行される。

予後因子は、従来から年齢、白血球数が重視されていたが、現在ではこれらに加えて染色体の低 2 倍体 (染色体数 < 44 本) , t(4;11) などの *KMT2A* 再構成, *IgH* 転座, t (9;22)

(q34;q11.2) ; *BCR-ABL1* (Ph) , 複雑核型, *BCR-ABL1*-like (Ph-like), *IKZF1* 変異が予後不良因子とされている³⁾。このうち Ph 陽性 ALL はチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 登場以前に予後不良 ALL として認識されたものであり、現在では TKI 治療により予後が改善している。さらに、最近では微小残存病変 (minimal/measurable residual disease, MRD) が従来の予後因子を凌駕する予後因子である可能性が提起されている。

表 1 ALL/LBL の WHO 分類 (2017)

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (9;22) (q34.1;q11.2) ; BCR-ABL1
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (v;11q23.3) ; KMT2A rearranged
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (12;21) (p13.2;q22.1) ; ETV6-

RUNX1

- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (5;14) (q31.1;q32.3) ; IL3-IGH
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t (1;19) (q23;p13.3) ; TCF3-PBX1
- Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like
- Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

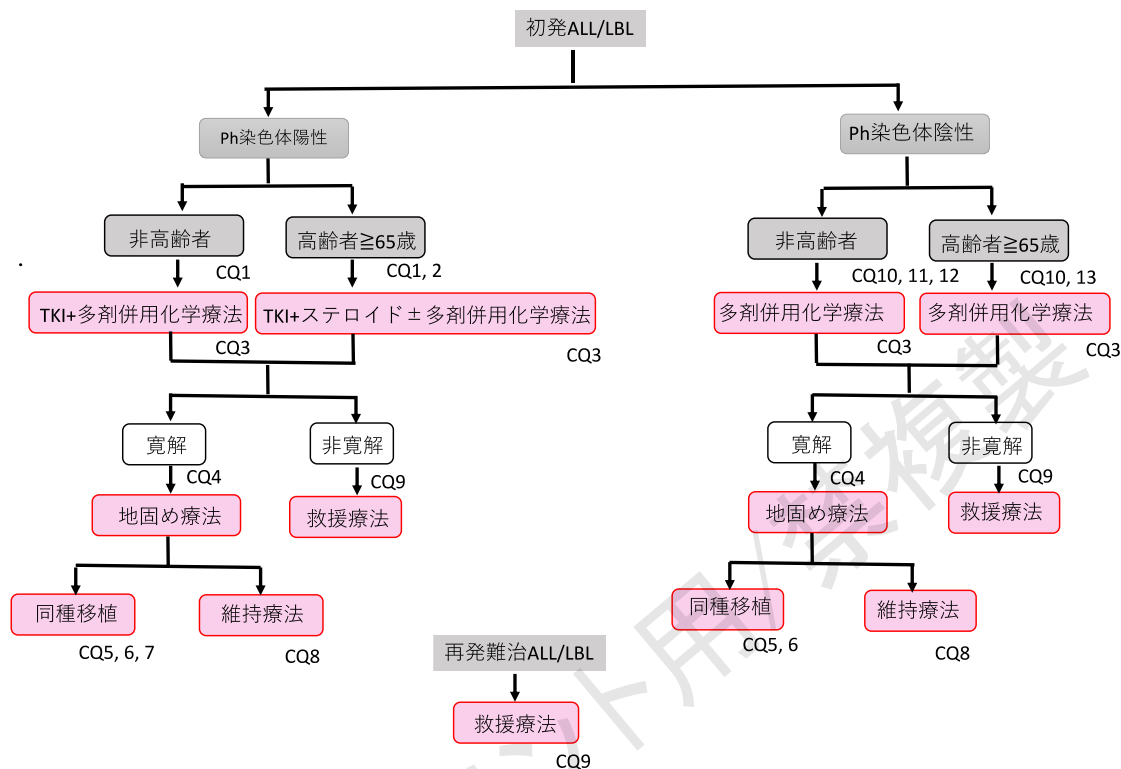
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

- Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
- Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

参考文献

- 1) Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, IARC ; 2017 : pp200-13. (テキストブック)
- 2) Bennett JM, et al. : The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia : Concordance among observers and clinical correlations. Br J Haematol. 1981 ; 47 (4) : 553-61.
- 3) NCCN Guidelines Version 4.2021 Acute Lymphoblastic Leukemia

アルゴリズム



寛解導入治療の選択は、まず Philadelphia (Ph) 染色体の有無で分類し、Ph 陽性であれば TKI を含む化学療法が推奨される (CQ1, 2)。第一寛解期の Ph 陽性 ALL では同種造血幹細胞移植が推奨される (CQ5)。同種移植後 MRD 陰性の状態での予防的な TKI 維持療法は勧められない。ただし、MRD が陽性となった時点で行う先制的な TKI 投与は推奨される (CQ7)。高齢者 (≧ 65 歳) の Ph 陽性 ALL に対しては TKI+ステロイドによる寛解導入が推奨される。可能であれば TKI に加えて減弱化学療法で地固め療法、維持療法を行うことが推奨される (CQ 2)。第一寛解期の Ph 陽性 ALL に同種造血幹細胞移植を行わない場合は TKI の維持療法を 5 年以上継続することが推奨される (CQ 8)。

Ph 陰性 ALL では、思春期・若年成人 (おおむね 40 歳まで) であれば小児型化学療法が推奨される。40~64 歳に成人型化学療法を行う場合は大量 MTX が組み込まれている化学療法が推奨される。小児型化学療法を成人に用いる場合は年齢層毎に薬剤量を調節するなどの工夫が必要である (CQ11)。T 細胞性 ALL (T-ALL) は現在のところ B 細胞性 ALL (B-ALL) と別個の治療を行う根拠はない (CQ10)。LBL は、WHO 分類 (2017) では ALL と同じカテゴリーに属し、ALL と同じ治療が推奨される (CQ12)。

完全寛解 (complete remission : CR) に到達すれば、Ph 染色体の有無や年齢にかかわらず、抗がん剤の髄腔内投与かつ大量 MTX あるいは大量 AraC の使用が中枢神経系

(central nervous system : CNS) 再発予防に必要である。頭蓋内照射は高リスク症例に対して許容される (CQ3)。第一寛解期の Ph 陰性 ALL では小児型化学療法が行われていれば化学療法の継続が推奨されるが、予後不良因子を持つ症例には同種造血幹細胞移植を考慮する (CQ5)。45 歳以上の同種造血幹細胞移植減弱前処置 (RIC) は骨髄破壊的前処置 (MAC) と同等の成績であり、両者の相反する特徴である治療関連毒性と再発率を十分に考慮し、適切な前処置を選択する必要がある (CQ6)。CR1 で同種造血幹細胞移植を行わない場合は、維持療法が推奨される (CQ8)。

完全寛解時あるいはその後の経過での微小残存病変 (minimal/measurable residual disease : MRD) 評価は再発予測に重要である。寛解導入療法後の 0.01%以上の MRD 残存は再発リスクが高いが、2 回目以降の MRD 至適測定時期は治療レジメンによって異なる (CQ4)。

高齢者 (≧ 65 歳) Ph 陰性 ALL に対する標準的な治療法は開発段階である。多剤併用化学療法か、緩和的ステロイド治療かは患者の状態によって選択する (CQ13)。

ALL 再発例では前治療歴を考慮した再寛解導入療法を行う。晩期再発例では初回寛解導入療法と同一のレジメンによる再治療も選択肢に入る。B 細胞性 ALL 再発例では、CD19 が陽性であればブリナツモマブが、CD22 が陽性であればイノツズマブオゾガマイシンの使用が推奨される。Ph 陽性 ALL の再発では、イマチニブ使用後あればダサチニブあるいはポナチニブへ、ダサチニブ使用後であればポナチニブへの変更が妥当である。T 細胞性 ALL の再発ではネララビンが治療選択肢に加わる。25 歳以下の CD19 陽性 B 細胞性 ALL の再発後寛解導入不能症例、あるいは同種造血幹細胞移植後再発では CAR-T 療法が治療選択肢に加わる (CQ9)。

CQ1 初発 Ph 陽性 ALL に対する BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は何が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

第二世代以降の TKI が使用されることが多いが、初発症例には保険適用に問題がある。第一世代 TKI と第二・三世代 TKI とのランダム化比較試験の報告はない。

解説

TKI 登場以前は、Ph 陽性 ALL であっても ALL として共通の化学療法が行われていた。そのため、第一世代 TKI であるイマチニブ (IM) は、通常の化学療法に追加された治療成績の報告が多い。いずれの報告でも TKI 登場以前と比べ、血液学的完全寛解 (HCR) および生存割合とも優れた治療成績であった¹⁻⁶⁾。併用する化学療法については、強力な化学療法と減弱化学療法とのランダム化比較試験が行われており、強力な化学療法との併用では、寛解導入療法時の早期死亡割合が有意に高かったことが治療成績に影響を与えていた⁷⁾。その後、第二世代 TKI が登場し臨床試験が始められたが、その中ではダサチニブ (DA) を使用したものが多く、IM を DA に置き換えた強力な化学療法と併用の治療成績は、IM 使用時よりも優れた傾向であったが、現在のところ DA が IM に優るというエビデンスは得られていない⁸⁻¹⁰⁾。一方、Ph 陽性 ALL は比較的高齢者が多く、強力な化学療法との併用の場合には一定割合の早期死亡が避けられないこと、などからステロイド併用のみによる寛解導入療法を行った治療成績が報告されている^{11,12)}。本邦からも非高齢者における同様な治療法が報告されたが、早期死亡はなく全例 HCR が得られており、優れた治療成績であった¹³⁾。DA は初発 Ph 陽性 ALL には保険適用の問題があるが、IM より強い BCR-ABL1 阻害活性を有し、変異型 BCR-ABL1 である T315I、E255V 変異などを除けば、ABL1 遺伝子変異を有する多くの症例にも有効であることもあり、実臨床でも使用されていることが多い。近年、CD19 と CD3 に二重特異性を有する T 細胞誘導抗体製剤であるブリナツモマブと併用した治療成績報告がされ¹⁴⁾、Ph 陽性 ALL においても“chemotherapy-free”療法が確立することが期待されている。なお、ブリナツモマブの現在の保険適用は再発・難治である。TKI であるポナチニブ (PN) は、他の TKI に抵抗性を示す変異型 BCR-ABL1 である T315I 変異などに対しても強力な阻害作用を示す。IM あるいは DA を PN に置き換えた強力な化学療法との併用療法では、それまでの治療法と比べ優れた治療成績であり、分子遺伝学的奏効も早期に得られ、現状では推奨されている造血幹細胞移植療法をも回避できる可能性が示唆されている^{15,16)}。なお、この治療法は有害事象の問題で PN の投与量が途中で修正されている。ステロイドのみの併用では、高齢または強力な治療に不適格な症例を対象にした報告があるが、この対象群には PN の減量が必要な場合があるとされている¹⁷⁾。初発 Ph 陽性 ALL の保険適用に関しては、DA と同様である。TKI に関する臨床試験の報告は、いずれも TKI のランダム化比較試験ではない。

TKI を選択する上では、それぞれの効果・有害事象の特徴を理解し、年齢および合併症を考慮することも必要である。

参考文献

- 1) Thomas DA, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004; 103(12): 4396-407. (3iiiDiv) PMID: 14551133
- 2) Daver N, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100:653-61. (3iiiDiv) PMID: 25682595
- 3) Fielding AK, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123:843-50. (3iiiA) PMID: 24277073
- 4) Yanada M, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:460-6. (3iiiDiv) PMID: 16344315
- 5) Hatta Y, et al. Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL. *Ann Hematol*. 2018;97:1535-45. (3iiiDi) PMID: 29694642
- 6) Fujisawa S, et al. Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2017;92:367-74. (3iiiDi) PMID: 28103625
- 7) Chalandon Y, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 125: 3711-9. (1iiDiv) PMID: 25878120
- 8) Ravandi F, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;116:2070-7. (3iiiDiv) PMID: 20466853
- 9) Ravandi F, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121:4158-64. (3iiiDiv) PMID: 26308885

- 10) Ravandi F, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. *Blood Adv.* 2016;1:250-9. (3iiiDii) PMID: 29046900
- 11) Foà R, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2011;118:6521-8. (3iiiDiv) PMID: 21931113
- 12) Chiaretti S, et al. A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica.* 2021;106:1828-38. (3iiiDiv) PMID: 33538150
- 13) Sugiura I, et al. Dasatinib-based 2-step induction for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2022;6:624-36. (3iiiDi) PMID: 34516628
- 14) Foà R, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med.* 2020;22;383:1613-23. (3iiiDiv) PMID: 33085860
- 15) Jabbour E, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1547-55. (3iiiDi) PMID: 26432046
- 16) Jabbour E, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2018; 5(12):e618–7. (3iiiDi) PMID: 30501869
- 17) Martinelli G, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy of unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2022;6:1742-53. (3iiiDiv) PMID: 34649276

CQ2 高齢者（≧65歳）Ph陽性ALLに対する初期治療はどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

高齢者のPh陽性ALLに対してはTKI+ステロイドによる寛解導入が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-2A

可能であればTKIに加えて減弱化学療法で地固め療法、維持療法を行うことが推奨される。

解説

GRAALLの報告では55歳以上の症例にイマチニブ併用化学療法で寛解導入を行い72%の症例が寛解（complete remission, CR）に達した¹⁾。55歳以上を対象にイマチニブ単独と多剤併用化学療法を比較したGMALLの研究ではCR率はそれぞれ96.3%と50.0%であり、イマチニブ単独が有意に良好であった。また、イマチニブ単独群で有害事象も少なかったことからイマチニブ単独による寛解導入療法の有効性が示された²⁾。高齢者にイマチニブ単独800mgを投与したGIMEMAの報告では100%のCRを得ているが分子遺伝学的寛解は27例中1例のみであった³⁾。TKIにステロイドを併用した試みも行われており、GIMEMAのLAL1205では対象年齢はやや若い（年齢中央値53.6歳）ダサチニブ140mgとテロイドによる寛解導入療法で100%のCRが得られ、そのうち約20%の症例でBCR-ABLが3logを超す寛解を得ている⁴⁾。これらを参考に高齢者のPh陽性ALLに対してはTKI+ステロイドによる寛解導入を推奨する。GIMEMAのLAL1811では年齢中央値66.5歳（約8割が60歳以上）の集団にポナチニブ45mgとプレドニゾロンで寛解導入を行っているが24週でのCR率は86.4%、分子遺伝学的寛解は40.9%であり従来のイマチニブおよびダサチニブの報告より劣っていた。心臓血管に関する有害事象が多く、ポナチニブ投与量などが今後の検討課題である⁵⁾（本邦ではポナチニブのPh陽性ALLに対する保険適用は再発難治である）。

寛解後療法についてはGIMEMAのLAL1205でTKI単独の治療を継続した症例では19例中17例が再発をしておりTKI単独治療の限界を示している⁴⁾。再発例ではダサチニブに耐性を示すBCR-ABLのT315I変異が多かった。EWALLでは年齢中央値69歳の集団にダサチニブと強度減弱化学療法で寛解導入、地固め、維持療法を行い、さらにダサチニブを継続した。CR率は96%、5年無再発生存（relapse free survival：RFS）は28%、全生存（overall survival：OS）は36%であり、高齢者へのTKIと強度減弱化学療法の有用性が示された⁶⁾。CALGB10701では中央値60歳の集団にダサチニブとデキサメタゾンによる化学療法を行い、寛解後療法に強度減弱化学療法を行った。5年無病生存（disease free survival：DFS）は34%、OSは46%であった⁷⁾。以上から、高齢者においては可能であればTKIを併用した減弱化学療法で地固め療法、維持療法を行うことを推奨する。減弱化学

療法の薬剤や投与量は年齢や全身状態によって検討されるべきであるが、EWALLの地固め療法ではダサチニブ 100 mg に加えてサイクル 1,3,5 ではL-アスパラギナーゼ 10,000 U/m²とメトトレキサート 1 g/m²を、サイクル 2,4,6 ではシタラビン 1 g/m²を 12 時間毎に隔日 3 日投与している。

最近、化学療法を使わない治療としてダサチニブとステロイドによる寛解導入療法後にブリナツモマブ投与を 2-3 コース行った結果が報告された。CR 率は 98%で、2 log 以上の分子学的奏功がダサチニブの寛解導入療法後に 29%、ブリナツモマブ投与 2 コース後には 60%に得られた。18 カ月時点の OS は 95%、DFS は 88%と極めて良好であり、今後、高齢者に期待される治療である⁸⁾ (本邦ではブリナツモマブの保険適用は再発難治 ALL である)。

参考文献

- 1) Delannoy A, et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia*. 2006; 20(9):1526-32. (3iiiA) PMID 16838024
- 2) Ottmann OG, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007; 109(10):2068-76. (1iiDiv) PMID 17429836
- 3) Vignetti M, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007; 109(9):3676-8. PMID 17213285 (3iiiDiv)
- 4) Foà R, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 118(25):6521-8. (3iiiDiv) PMID 21931113
- 5) Martinelli G, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy of unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(6):1742-53. (3iiiDiv) PMID 34649276
- 6) Rousselot P, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016; 128(6):774-82. (3iiiDiii) PMID 27121472
- 7) Wieduwilt MJ, et al. Dasatinib and dexamethasone followed by hematopoietic cell transplantation for adults with Ph-positive ALL. *Blood Adv*. 2021; 5(22):4691-700. (2Div) PMID 34492682

- 8) Foà R, et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2020; 383(17):1613-23. (3iiiDiv) PMID 33085860

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ3 成人 ALL の治療においてどのような中枢神経系再発予防が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

抗がん剤の髄腔内投与かつ大量 MTX あるいは大量 AraC の使用はすべての成人 ALL において推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-2B

頭蓋内照射は高リスク症例に対して許容される中枢神経系再発予防法である。

解説

中枢神経系（central nervous system：CNS）再発予防を行わない成人 ALL での CNS 再発率は 3 割と高率であり、抗がん剤の髄腔内投与（intrathecal：IT）、化学療法の強度を上げた大量メトトレキサート（MTX）や大量シタラビン（AraC）を用いることにより CNS 再発率は有意に低下することが示されている^{1,2)}。成人 ALL に対して 18 Gy の頭蓋内照射を含んだ小児 ALL レジメンを用いることにより CNS 再発は 2.3%まで低下したが、45 歳以上では治療関連死亡率が 23%と高率であった³⁾。初発時に中枢病変を有する症例が 7%含まれる HyperCVAD/MA 交替療法+IT における CNS 再発が 4%であること、中枢神経系への照射影響を考慮すると、頭蓋内照射の適応は慎重に考慮するべきといえる²⁾。JALSG による大量 MTX と中等量 MTX のランダム化比較試験（JALSGALL202-O）では、初発時に中枢病変陽性症例のみ頭蓋内照射が 20～24 Gy 行われた⁴⁾。全体の中枢神経再発は大量 MTX 群で 1 症例、中等量 MTX 群で 3 症例（両群間で有意差無し）と全体で 1%程度の再発率にとどまり、中枢病変陽性症例に対する頭蓋内照射は許容される治療といえる。AYA 世代 ALL を染色体異常、MRD、初期プレドニン治療反応性などによりリスクを評価し、高リスク症例に対して 18 Gy、初発時中枢病変陽性症例では 24 Gy の頭蓋内照射を行う GIMEMA からの臨床試験では 76 症例中 4 症例（5%）の CNS 再発率と報告され、疾患リスクにより CNS 予防強度を最適化し良好な成績を示している⁵⁾。以上より ALL に対する頭蓋内照射は 18 Gy から 24 Gy の範囲内で、初発時中枢病変陽性症例、高リスク症例に限り検討する。一方で 45 歳以上での頭蓋内照射については有害事象に留意し慎重に検討すべきである。

小児標準リスク ALL を対象に MTX 単剤 IT と AraC/PSL を追加する triples IT をランダム化比較した臨床試験では 6 年 CNS 再発が 5.9%と 3.4%で有意に triples IT で低かったものの、骨髄再発と精巣再発が多く、6 年生存率は 94.4%と 90.3%で triples IT で有意に低下した⁶⁾。成人 ALL において IT の内容における比較試験は存在しない。

参考文献

- 1) Cortes J, et al. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1995;86(6):2091-7. (3iiDi) PMID: 7662956
- 2) Kantarjian HM, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):547-61. (3iiiA) PMID: 10653870
- 3) Huguet F, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):911-8. (3iiiA) PMID: 19124805
- 4) Sakura T, et al. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia*. 2018;32(3):626-32. (1iiiDii) PMID: 28914260
- 5) Testi AM, et al. Adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia. Final results of the phase II pediatric-like GIMEMA LAL-1308 trial. *Am J Hematol*. 2021;96(3):292-301. (3iiiA) PMID: 33284999
- 6) Matloub Y, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108(4):1165-73. (1iiiDiv) PMID: 16609069

CQ4 寛解期成人 ALL における微小残存病変は、どのような評価方法をどのような評価時期に行い、どのような閾値で判定することが勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

Real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR)法による白血病特異的融合遺伝子測定および免疫グロブリン重鎖(Ig)/T細胞受容体(TCR)遺伝子再構成測定が推奨される。

推奨グレード：カテゴリー2A

寛解導入療法後の 0.01%以上の MRD 残存は再発リスクが高い。2 回目以降の MRD 至適測定時期は、寛解導入療法後や地固め療法後など治療レジメンによって異なり、MRD 至適測定時期と治療介入のための閾値はレジメンごとに臨床試験で検討されるべきである。実地診療においても 1 回目の MRD 測定は寛解導入療法後が推奨される。

解説

微小残存病変 (Minimal [measurable] residual disease: MRD) 測定は、形態学的に同定出来ないほど減少した白血病細胞を定量化する検査である。MRD 測定法としては、骨髓単核球中の白血病細胞同定が少なくとも $<1 \times 10^{-4}$ ($<0.01\%$) の感度を持つ検査が適切であり、世界的には異常な免疫形質を持った白血病細胞を同定する 6 カラー以上のフローサイトメトリー法^{1,2)}、白血病特異的融合遺伝子 (BCR-ABL1 など) や免疫グロブリン重鎖 (Ig) / T 細胞受容 (TCR) 遺伝子再構成を同定する real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) 法、Ig/TCR 遺伝子再構成を同定する次世代シーケンス法が行われている^{3,4)}。本邦においては、白血病特異的融合遺伝子のほかに 2019 年より Ig/TCR 遺伝子再構成 (RQ-PCR 法) による MRD 測定が 2 回まで保険適用となっている。治療開始前に症例特異的なプライマー作成用検体提出が必須であるが、提出検体の質が担保されていれば概ね $<1 \times 10^{-4}$ の感度で MRD 検出が可能である。

MRD と予後の相関を検討した臨床研究は多数報告されており、それらのメタアナリシス結果が出されている。これらに組み込まれている臨床研究の MRD 閾値は過半数が 0.01% である。16 の成人臨床研究 (2076 例)、20 の小児臨床研究 (11249 例)、3 の小児成人混合臨床研究 (312 例) を統合解析した研究⁵⁾では、成人 MRD 陰性化症例の無イベント生存 (EFS) のハザード比 (HR) 0.28 (95%CI 0.20-0.39) であり、10 年 EFS は MRD 陽性群 21% に対して陰性群 64% であった。MRD 測定時期については寛解導入療法後 MRD 陰性 HR 0.33 (95%CI 0.24-0.44)、地固め療法後 MRD 陰性 HR 0.25 (95%CI 0.18-0.36) といずれの MRD 陰性化も予後と強く関連していた。また、23 の成人 B 細胞性 ALL 研究のメタアナリシス結果では、MRD 陰性が無再発生存 (HR2.34;95%CI1.91-2.86)、全生存 (HR2.19;95%CI1.63-2.94) と相関し、MRD 測定時期は治療開始 3 カ月以内 (HR2.60;95%CI2.05-3.31) であっても、3 カ月以降 (HR2.23;95%CI1.67-2.97) で

あっても予後と強く相関した⁶⁾。本邦からも Ph 陰性 ALL 51 例で MRD を評価した報告がされている。寛解導入療法後 MRD 陰性症例 15 例は陽性症例 30 例に比して 3 年無病生存率 (DFS) が 73% 対 41% (P=0.018) と有意に良好であり、地固め療法初回後に MRD 陰性化した 11 例においても 3 年 DFS 45% と寛解導入療法後 MRD 陰性群に対し劣った⁷⁾。

参考文献

- 1) Gaipa G, et al. Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2012;97(10):1586-93. (3iiDii) PMID: 22581001
- 2) Denys B, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(3):635-41. (3iiDii) PMID: 22945774
- 3) Bruggemann M, et al. Standardized MRD quantification in European all trials: Proceedings of the second international symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia*. 2010;24(3):521-35. (レビュー) PMID: 20033054
- 4) Campana D. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:7-12. (レビュー) PMID: 21239764
- 5) Berry DA, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2017;3(7):3-11. (3iiDii) PMID: 28494052
- 6) Bassan R, et al. A systematic literature review and metaanalysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104(10):2028-39. (3iiDii) PMID: 30890593
- 7) Nagafuji K, et al. Prospective evaluation of minimal residual disease monitoring to predict prognosis of adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *European Journal of Haematology*. 2019;103(3):164-71. (3iiDii) PMID: 31132205

CQ5 第一寛解期 ALL には同種造血幹細胞移植が勧められるか (Ph 陰性, Ph 陽性を含む)

推奨グレード：カテゴリー2A

第一寛解期の Ph 陰性 ALL では小児型化学療法が行われていれば化学療法の継続が推奨されるが、予後不良因子を持つ症例には同種造血幹細胞移植を考慮する

第一寛解期の Ph 陽性 ALL では同種造血幹細胞移植が推奨される。

解説

第一寛解期 (CR1) ALL に対する造血幹細胞移植の適応は genetic randomization, すなわち CR1 が得られた患者を HLA 適合ドナーがいる場合には同種移植群に割り付け、ドナーがない場合には自家移植群あるいは化学療法群に割り付けるという前方視的比較試験で検証されてきた。実際に行われた治療で群別して解析するとバイアスを生じるので、割り付けられた群 (ドナーあり群 vs ドナーなし群) に従って解析されるので割り付けられた治療が行われていない症例が含まれていることに留意する必要がある (intent-to-treat analysis)。後方視的解析については年齢を一致させた化学療法群と同種移植群の比較の報告が増えている。

Ph 陰性 ALL は小児型化学療法の普及に伴って予後が改善してきている。16-39 歳を対象に小児型化学療法 (CALGB10403) と CIBMTR 登録例を比較した大規模研究では小児化学療法が骨髄破壊的前処置による同種移植よりも全生存 (overall survival, OS), 無病生存 (disease free survival, DFS), 非再発死亡 (non-relapse mortality, NRM) の点で優れていた¹⁾。55 歳までを対象にした GRAALL-2003 と GRAALL-2005 研究では予後不良因子を持つ症例に HLA 適合ドナーの有無で genetic randomization を行っているが CR1 での同種移植施行例は非施行例と比べて優位性が認められなかった²⁾。成人白血病治療共同研究機構 (Japan adult leukemia study group, JALSG) / 日本造血・免疫細胞療法学会 (Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy : JSTCT) の共同研究では JALSG 登録の化学療法例と JSTCT 登録 (TRUMP) の HLA 一致血縁または 8/8 アリル一致非血縁ドナーから移植を受けた症例のデータを解析した。16~24 歳の 5 年 DFS は化学療法群 70.4%, 移植群 62.8%, 25~65 歳の 5 年 DFS は化学療法群 57.0%, 移植群 60.7% であり、どちらの群においても化学療法群は移植群に比べて同等もしくはそれ以上の生存率を示していた³⁾。移植後の QOL (quality of life) の低下を考慮すると CR1 では化学療法が優先される傾向にある。一方で予後不良な染色体 t(4;11)、初めの 1 週間で骨髄中の白血病細胞が 5% 以上残存した症例、寛解導入に救援療法を必要とした症例等では同種造血幹細胞移植施行例の優位性が示されている²⁾。また、微小残存病変 (minimal/measurable residual disease : MRD) 陽性例も化学療法では予後不良であり移植の適応と考えられている⁴⁾。

Ph 陽性 ALL についてはチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) の導入によって化学療法の成績が著しく改善しているが、CR1 に同種造血幹細胞移植を施行している報告が多く、非移植例との比較は困難である。これら多くの報告では移植例の方が予後良好である。本邦の Ph+ALL208 研究では CR1 の同種移植群の 3 年 OS は 74%、非移植群は 48% である⁵⁾。さらに現在までに 2 報のメタアナリシスが報告されている^{6,7)}。解析に用いられた論文は重複しているが両者とも DFS、無再発生存 (relapse free survival : RFS) は移植群で良好である。genetic randomization により最も多くの 254 症例を解析している GRAAPH-2005 研究では同種移植群が非移植群より有意に予後良好であった⁸⁾。これらを参考にして本ガイドラインでは第一寛解期での同種移植の実施を推奨する。TKI についてはイマチニブ使用例とダサチニブ使用例では予後に差がないと考えられるのでいずれの使用例にも同種造血幹細胞移植を推奨する。

一方、後方視的解析ながら予後良好群では同種移植を行った群と化学療法を継続した群では予後に差がないとする報告も散見される。GRAAPH-2005 の報告では初発時白血球 3 万未満の群では移植群、非移植群では予後に差が見られず、初発時白血球 3 万以上の群のみ同種造血幹細胞移植の恩恵が得られている。また、化学療法 2 サイクル後の骨髄で BCR-ABL1 の減少が 4 log 未満では非移植群で予後不良であったが、4 log 未満で移植を行った群、4 log 以上で移植を行わなかった群、4 log 以上で移植を行った群の予後はすべて同等であった⁸⁾。同様の結果は中国からも報告されており初発時白血球 3 万未満かつ地固め 2 コース後の BCR-ABL1 発現が 3 log 以上減少している低リスク群では RFS は移植群 88.2%、非移植群 83.9% で予後に差が認められなかった⁹⁾。

既報の移植例では全身状態や臓器予備能などが良好な症例にバイアスがかかっていると予想されることから移植適応については今後も検討が必要である。

参考文献

- 1) Wieduwilt MJ, et al. Superior survival with pediatric-style chemotherapy compared to myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in older adolescents and young adults with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis from CALGB 10403 and the CIBMTR. *Leukemia*. 2021; 35(7):2076-85. (3iA) PMID:34088982
- 2) Dhédin N, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 125(16): 2486-96. (2Dii) PMID: 25587040
- 3) Kako S, et al. Optimal treatment for Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission in the era of high-intensity chemotherapy. *Int J Hematol*. 2021; 114(5):608-19. (3iiiA) PMID:34328634

- 4) Gökbuğet N, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120(9):1868-76. (3iDii) PMID: 22442346
- 5) Fujisawa S, et al. Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematology*. 2017; 92(4):367-74. (3iiiDi) PMID:28103625
- 6) Ponvilawan B, et al. Is stem cell transplantation still needed for adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors therapy?: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16(6):e0253896. (3iiiA) PMID:34181696
- 7) Zeng Q, et al. Comparison of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and TKI combined with chemotherapy for adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta - analysis. *Cancer Med*. 2021; 10(24):8741-53. (3iiiA) PMID:34761879
- 8) Chalandon Y, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 125(24):3711-9. (1iiDiv) PMID:25878120
- 9) Wang J, et al. Allogeneic stem cell transplantation versus tyrosine kinase inhibitors combined with chemotherapy in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(4):741-50. (3iiiA) PMID:29247779
- 10) Bachanova V, et al. Ph+ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia*. 2014; 28(3):658-65. (3iA) PMID: 23989431

CQ6 第一寛解期 ALL の同種造血幹細胞移植には骨髄破壊的前処置と減弱前処置のどちらが勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

45 歳以上の ALL に対する減弱前処置 (RIC) は骨髄破壊的前処置 (MAC) と同等の成績であり、両者の相反する特徴である治療関連毒性と再発率を十分に考慮し、適切な前処置を選択する必要がある。

合併症のない 45 歳未満の ALL に対する移植前処置は CY+TBI 12 Gy に中等量の VP16 を追加する MAC レジメンが有益である。

解説

EBMT から 45 歳以上 ALL の第 1 または第 2 寛解期における HLA 一致同胞間造血幹細胞移植の後方視的比較では 2 年非再発死亡率は 21% vs. 29% (RIC vs. MAC) ($p=0.03$) で MAC 群で有意に高く、3 年再発率は 47% vs. 31% ($p<0.001$) RIC 群で有意に高かったが、3 年生存率は 48% vs. 45% で同等であった。多変量解析でも RIC は移植関連死亡率が少なく、再発が多い独立した因子として抽出された¹⁾。血縁、非血縁、臍帯血をすべて含む本邦の成人 ALL ワーキンググループの解析においても 3 年非再発死亡率は 36% vs. 38% (RIC vs. MAC) で同等、3 年再発率は 26% vs. 15% ($p=0.008$) で RIC 群で有意に多いが、3 年生存率は 53% vs. 51% で同等であった。欧州からの報告と異なり多変量解析にて RIC は治療関連死亡率、再発率、生存率のいずれにおいても独立した因子として抽出されなかった。HLA 不適合ドナーかつ 55 歳以上では RIC での OS が有意に良好であった²⁾。

本邦からの ALL ワーキンググループの解析では 50 歳以上の MRD 陰性となった Ph+ALL において RIC は MAC と同等の治療成績であり、PS 不良と HCT-CI 高値の症例では RIC の治療成績が有意に良好であった³⁾。

45 歳以上の ALL に使用される RIC レジメンはフルダラビン (Flu) をベースに、ブスルファン (BU)、メルファラン (Mel)、全身放射線照射 (TBI) のいずれかを追加するレジメンが広く使用されている。これら 3 つの RIC レジメンにおける優劣は存在せず、いずれも同等の治療成績であった⁴⁾。

ALL に対する MAC レジメンでは CY/TBI に中等量の VP16 の上乗せ効果を後方視的に比較した研究が本邦から報告されている⁵⁾。両群間で非再発死亡は同等だが、VP16/CY/TBI 群は再発が有意に少なく (HR 0.75; $p=0.05$)、LFS も有意に良好 (HR 0.76; $p=0.01$) であった。サブグループ解析では、adverse risk の CR1 と CR2 以降の症例で LFS の改善が見られた。本レジメンは 45 歳未満で合併症の存在しない ALL 症例の前処置として有益と考えられる。

Ph+ALL 以外に MRD の有無、すなわち疾患リスクにより RIC/MAC の有用性を比較する研究は今のところ存在していない。また、いずれの報告もレジストリーデータからの後方視研究であり、前向き研究は存在しない。しかし、本邦からのエビデンス創出が多くされていることは有利な点といえる。現時点では RIC/MAC の相反する特徴である治療関連死亡率と再発率を慎重に考慮した上で各症例に合わせた前処置を選択する必要がある。

参考文献

- 1) Mohty M, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2010;116(22):4439-43. (3iA) PMID: 20716774
- 2) Tanaka J, et al. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(11):1389-94. (3iA) PMID: 23665820
- 3) Akahoshi Y, et al. Reduced-intensity conditioning is a reasonable alternative for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia among elderly patients who have achieved negative minimal residual disease: a report from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(7):1317-25. (3iA) PMID: 32447350
- 4) Peric Z, et al. Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia >45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation—a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(8):1560-9. (3iA) PMID: 32361712
- 5) Arai Y, et al. Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. *Am J Hematol*. 2018;93(1):47-57. (3iA) PMID: 28983949

CQ7 Ph 陽性 ALL に対する移植後 TKI の維持療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

同種移植後 MRD 陽性となった時点で行う先制的な TKI 投与は推奨されるが、MRD 陰性の時点で開始する予防的な TKI 維持療法は推奨されない。

解説

Ph 陽性 ALL に対する同種移植後の TKI 維持療法には、MRD 陰性の状態で開始する予防的なものと、MRD 陽性になった時点で開始する先制的なものがある。先制的 TKI 維持療法を含む広義な TKI 維持療法の有効性を無作為割付試験で検証した研究は存在しないが、同種移植後に広義の TKI 維持療法を行う治療は、前向き単群試験ではヒストリカルコントロールより良好な成績を示し^{1,2)}、後ろ向きコホート研究では非 TKI 維持療法群より良好な成績を示している³⁾。TKI 維持療法が行われる治療では移植前にも TKI 併用療法が行われており、治療成績の改善に TKI 維持療法がどの程度寄与しているのかは不明であるという問題はあるが、TKI 維持療法を受けた群での治療成績の改善は一貫した傾向として認められる。同種移植後 MRD が陰性化しない場合、あるいは陰性化後に陽性となった時には TKI 維持療法を開始するべきである。この際には ABL1 遺伝子の変異解析を行い適切な TKI を選択することが望ましい（ただし ABL1 遺伝子変異解析には保険適用がない）。

予防的 TKI 維持療法と先制的 TKI 維持療法の優劣に関しては、無作為割付試験で検証した研究がある⁴⁾。55 例の Ph 陽性白血病が完全寛解期に同種移植を受け、予防的なイマチニブの投与を行う A 群（26 例）と MRD 陽性化時点で先制的に投与を行う B 群（29 例）に割り付けられた。分子学的再発率は A 群で有意に低かったが（40% vs 69%, $P=0.046$ ）、血液学的寛解の維持率（81% vs 78%）、および 5 年全生存率（80% vs 74.5%）の点で両群に差は見られなかった。本邦では、JALSG Ph+ALL213 試験において、ダサチニブ併用化学療法後同種移植を施行した症例に対して、移植前 MRD 陽性症例（14 例）に対してはダサチニブの予防的投与を、移植前 MRD 陰性症例（44 例）に対しては先制的投与を行うこととして検討が行われた²⁾。先制的投与群では実際に先制的投与を受けた症例が少なかった（6 例）こと、投与を受けた症例は全例分子生物学的寛解を再度得たこと、予防的投与群ではダサチニブ投与に伴う重症有害事象の発生頻度が高かった（8 例中 6 例）ことなどから、ダサチニブの予防的投与は推奨されないと判断された。こうした結果より、同種移植後 MRD 陰性の状態での予防的な TKI 維持療法は推奨されない。

参考文献

- 1) Chen H, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2012;5:29. (3iiiDiii) PMID: 22682059
- 2) Sugiura I, et al. Dasatinib-based 2-step induction for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(2):624-36. (3iiiDiii) PMID: 34516628
- 3) Brissot E, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(3):392-9. (3iiiDiii) PMID: 25527562
- 4) Pfeifer H, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(6):1254-62. (1A) PMID: 23212150

CQ8 第一寛解期 ALL に対して造血幹細胞移植を行わない場合、維持療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1 (Ph 陰性)、カテゴリー2A (Ph 陽性)

第一寛解期で造血幹細胞移植を行わない場合、維持療法は推奨される。Ph 陽性症例では TKI を長期に使用することが推奨される。

解説

1960 年代に小児 ALL で維持療法の中止と継続でランダム化比較試験が行われ、維持療法の有用性が示されている¹⁾。当時の治療は寛解後療法が極めて不十分で（寛解導入療法の後はずぐ維持療法）、これのみで現在の標準治療における維持療法の必要性を判断することは難しい。しかし、その後も日本の小児 ALL において、維持療法における 6-メルカプトプリンとメトトレキサートの投与方法に関して、中等量間歇投与群と少量持続内服群をランダム割り付けして比較した研究で、前者の方が 5 年寛解持続率が良好であることが示される (72.1% vs.49.7%, $p < 0.05$) など²⁾、維持療法の必要性は複数の研究で確認されている。

成人 ALL においても、Cancer and Leukemia Group B (CALGB) の研究で維持療法を行わないプロトコルを用いたところ、中間解析で過去の CALGB の研究 (1 年以上の維持療法を行う) に比較して明らかに寛解持続期間が短く、研究が早期終了となったことは維持療法の必要性を示している³⁾。また、UK Medical Council と Eastern Cooperative Oncology Group の共同研究においても、1,929 例の ALL 患者を寛解が得られたのちに、HLA 一致血縁ドナーを持つものは同種移植群、ドナーを持たないものを、自家移植群 (維持療法なし) と化学療法群 (地固め療法、維持療法を行う) にランダム割り付けし (両群ともにメトトレキサート大量療法を含む強化療法を行う) 比較したところ、自家移植群で有意に 5 年全生存割合が不良であった (46% vs. 37%, $p = 0.03$)⁴⁾。この研究もやはり維持療法の必要性を示している。これらの研究より、Ph 陰性 ALL の場合、第一寛解期で造血幹細胞移植を行わない場合、維持療法は必要であると考えられる。

Ph 陽性症例に対してはイマチニブの登場以降、これを併用した化学療法による研究が多く行われ、従来の治療に比較し、完全寛解率、第一寛解期同種移植の施行率、全生存割合いずれも著しく改善した。しかし同種移植が行われなかった場合、その生存割合は各研究によって大きく異なる。イマチニブ併用維持療法を行うが 2~3 年で治療を終了してしまう研究では移植を受けなかった患者の再発率は 78~87% と高い^{5,6)}。一方、イマチニブの投与を 5 年または無期限で続ける研究では、同種移植を受けなかった症例でも、無病生存割合がそれぞれ 42.7% (3 年無病生存割合)⁷⁾、43% (5 年無病生存割合)⁸⁾ と非常に良好である。これらの研究から、Ph 陽性 ALL で同種移植を受けない場合には、TKI を含む維持療法が推奨され、TKI は治療開始から 5 年以上継続することが推奨される。MRD を

評価するなどして TKI をいずれかの時点で中止にできるかどうかは現時点では不明である。

参考文献

- 1) Lonsdale D, et al. Interrupted vs. continued maintenance therapy in childhood acute leukemia. *Cancer*. 1975 ; 36 (2) : 341-52. (1iiDii)
- 2) Koizumi S, et al. Comparison of intermittent or continuous methotrexate plus 6-mercaptopurine in regimens for standard-risk acute lymphoblastic leukemia in childhood (JCCLSG-S811) . The Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group. *Cancer*. 1988 ; 61 (7) : 1292-300. (1iiDii)
- 3) Cuttner J, et al. Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphocytic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone : a CALGB Study. *Leukemia*. 1991 ; 5 (5) : 425-31. (3iDii)
- 4) Goldstone AH, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients : final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993) . *Blood*. 2008 ; 111 (4) : 1827-33. (1iiA)
- 5) Yanada M, et al. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *Br J Haematol*. 2008 ; 143 (4) : 503-10. (3iiiDiv/3iiDii)
- 6) Bassan R, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28 (22) : 3644-52. (3iiiA)
- 7) Kuang P, et al. Sustaining integrating imatinib and interferon- α into maintenance therapy improves survival of patients with Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia ineligible for allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2016 ; 16 : 1-9. (3iiA)
- 8) Daver N, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015 ; 100 (5) : 653-61. (3iiA)

QC9 再発 ALL に対する再寛解導入療法の選択肢としてどのような治療が勧められるか
CAR-T 療法はどのような時に考慮すべきか

<p>推奨グレード：カテゴリー2B</p> <p>ALL 再発例では前治療歴を考慮した再寛解導入療法を行う。晩期再発例では初回寛解導入療法と同一のレジメンによる再治療も選択肢に入る。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー1</p> <p>B 細胞性 ALL 再発例では、CD19 が陽性であればブリナツモマブが、CD22 が陽性であればイノツズマブオゾガマイシン の使用が推奨される。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー2A</p> <p>Ph 陽性 ALL の再発では、イマチニブ使用後であればダサチニブあるいはポナチニブへ、ダサチニブ使用後であればポナチニブへの変更が妥当である。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー2B</p> <p>T 細胞性 ALL の再発ではネララビンが治療選択肢に加わる。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー2A</p> <p>25 歳以下の CD19 陽性 B 細胞性 ALL の再発後寛解導入不能症例、あるいは同種造血幹細胞移植後再発では CAR-T 療法が治療選択肢に加わる。</p>

解説

成人 ALL の再発例の予後は一般に不良である。再寛解を得て同種造血幹細胞移植を行うことで長期生存が得られる可能性はあり、それが基本方針であるが、第二寛解率は低く、寛解持続期間は短く、第二寛解期に同種移植を行える症例は多くない。LALA-94 試験登録患者のうち初回再発をきたした 421 人の解析では、第二寛解が得られた割合は 44% で、第二寛解期に同種移植が実施できた割合は 14% であった¹⁾。5 剤 (DXR, VCR, L-asparaginase, CPA, PSL) 併用寛解導入療法や hyper-CVAD 療法 (CPA, VCR, DXR, DEX) など ALL の初回寛解導入に用いられるレジメンの中から、当該患者の初回治療で用いられていない薬剤を多く含むレジメンを選択するのが良いとされる。ただし、晩期再発症例では、初回寛解導入療法と同一のレジメンによる再治療も選択肢に入る。以下に記載する新規薬剤を化学療法と併用する場合には hyper-CVAD 療法 (あるいはその改変版) が新規薬剤との併用レジメンのエビデンスがあり有力な選択肢である。

イノツズマブオゾガマイシン (INO) は、B 細胞特異抗原である CD22 に対するヒト化モノクローナル抗体と細胞障害性化合物カリケアマイシンの複合体である。再発・難治性前駆 B 細胞 ALL に対し、ランダム化試験で有意に完全寛解率を改善させた (81% vs. 29%)。一方で、veno-occlusive disease (VOD) が全体で 11% に、INO 投与後に同種移植を受けた症例では 21% に認められたため注意が必要である²⁾。ブリナツモマブは B 細胞特異抗原である CD19 に対するモノクローナル抗体と T 細胞特異抗原である CD3 に対する

モノクローナル抗体をリンカーで結合させた特殊なモノクローナル抗体製剤であり、B細胞性腫瘍細胞とT細胞を架橋し、T細胞を介した免疫反応を誘導する薬剤である。再発・難治性B細胞性ALLに対し、ランダム化試験で有意に完全寛解率を改善させた（34% vs. 16%）³⁾。ブリナツモマブは骨髄抑制が軽度で比較的安全性が高いため、同種移植への橋渡し療法としても優れている。INO後の同種移植におけるVOD発症に関しても、INO併用化学療法による寛解導入療法後に地固め療法としてブリナツモマブ治療を行った後に同種移植を行うことでVOD発症を抑制できたという報告がある⁴⁾。

イマチニブ継続中、あるいは使用後のPh陽性ALL患者の再発ではBCR-ABL1遺伝子にイマチニブ抵抗性の変異が存在することが多い。第二世代TKIであるダサチニブはイマチニブ抵抗性変異を持つBCR-ABL1に対しても、T315I変異を除く多くの場合に阻害活性を持つ。イマチニブ継続中のPh陽性ALLの患者の再発例を対象としたダサチニブ単剤療法の第II相試験では、血液学的奏効率が42%で、数カ月間奏効が維持できることが示されており⁵⁾、イマチニブ抵抗性変異を獲得した患者の一部ではダサチニブが有効であることが示唆される。第三世代TKIであるポナチニブは、ダサチニブ抵抗性BCR-ABL1変異であるT315I変異を持つBCR-ABL1に対しても阻害活性を持つ。ダサチニブあるいはニロチニブに対して治療抵抗性または不耐容例、またはBCR-ABL1 T315I変異陽性例を対象にした試験で、ポナチニブは有効性を示している⁶⁾。本来は再発時にABL1変異解析を行い、TKI抵抗性変異の存在と種類を確認し、適切なTKIを選択するのが望ましいが、現時点ではABL1変異解析には保険適用がない。INOとブリナツモマブは再発Ph陽性ALLに対しても治療効果があることが示されており、これらをTKIと併用することも選択肢としてあげられる。

T細胞性ALLの再発・難治例ではネララビン療法の有効性が示されている。Cancer and Leukemia Study Group B (CALGB)が行った第II相試験で、多くの前治療歴を有するT細胞性ALLの患者において全奏効率が41%であった⁷⁾。

CAR-T療法はキメラ抗原受容体遺伝子を導入した患者T細胞(CAR-T細胞)を輸注することで行う細胞療法で、ALLに対してはCD19 CAR-T細胞であるチサゲンレクルユーセルが開発されている。本剤は、再発・難治性CD19陽性B細胞性ALLに対し81%に全寛解をもたらすなど高い有効性を示したが、77%でサイトカイン放出症候群を起こすなど特異的な重症有害事象も報告された⁸⁾。そのため本邦においては、安全性に配慮して限定された登録施設のみで治療を実施することとなっている。CAR-T療法は超高額医療であるため、実施決定にあたっては保険適用を遵守する必要がある。本剤製造には6週間程度の時間がかかることに留意し、治療実施施設との連絡を早期にとるようにする。

参考文献

- 1) Tavernier E, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 2007;21(9):1907-14. (3iiA) PMID: 17611565
- 2) Kantarjian HM, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740-53. (1iiA) PMID: 27292104
- 3) Kantarjian H, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-47. (1iiA) PMID: 28249141
- 4) Jabbour E, et al. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage. *Cancer*. 2018;124(20):4044-55. (3iiiA) PMID: 30307611
- 5) Ottmann O, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007;110(7):2309-15. (3iDiv) PMID: 17496201
- 6) Cortes JE, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-96. (3iiiDiv) PMID: 24180494
- 7) DeAngelo DJ, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007;109(12):5136-42. (3iiiDiv) PMID:17344466
- 8) Maude SL, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48. (3iiiDiv) PMID: 29385370

CQ10 初発 Ph 陰性 ALL に対して、T 細胞性 ALL と B 細胞性 ALL は同様の治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

T 細胞性 ALL は治療層別化因子にはなり得るが、B 細胞性 ALL と別個の治療法は確立していない。

解説

T 細胞性 ALL は、B 細胞性 ALL に比べ小児では予後不良とされるが、成人では明確な差は認められていない¹⁾。しかし、小児では予後良好因子を持つ B 細胞性 ALL が多いこと、成人ではチロシンキナーゼ阻害薬が登場する以前は特に難治性であったフィラデルフィア染色体陽性 ALL が B 細胞性 ALL に多く含まれていることなどの影響を考慮する必要がある²⁾。成人においては、高齢者を含め T 細胞性 ALL と B 細胞性 ALL は同じ治療法が行われており、T 細胞性 ALL を個別に治療した大規模な臨床試験の報告はない。近年、思春期・若年 (AYA) 世代においては、小児型の治療法がこれまで成人に行われていた治療法より優れているとされ³⁾、対象年齢を高めた層にも小児型の治療法を試みる臨床試験が行われている。小児プロトコルは成人における治療法に比べ、ステロイド、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼの投与量および中枢神経浸潤の予防が多く、また、治療開始前の予後因子、初期治療反応性、寛解後の微少残存病変の有無により造血幹細胞移植を含めた治療層別化が行われていることが特徴である。小児においても、T 細胞性 ALL は B 細胞性 ALL と同一のプロトコルで治療されていることが多いが、T 細胞性 ALL は B 細胞性 ALL に比べ、発症年齢が高い、予後良好な遺伝子変異が少ない、診断時に著明な白血球数増加、前縦隔腫瘍などの髄外腫瘍を伴っていることが多いことなどがあり、T 細胞性 ALL を予後不良因子として層別化している治療法もある^{4,5)}。これまでの成人に対する小児型治療法の報告は、ランダム化比較試験ではなく、T 細胞性 ALL 自体が予後不良として層別化されていないものもあるが、治療成績はこれまでの成人型治療に比べて優れており、B 細胞性 ALL と T 細胞性 ALL の治療成績に違いはなかった⁶⁻¹⁰⁾。T 細胞性 ALL に対する治療法としては、大量メトトレキサート (MTX) および T 細胞性 ALL に有効なネララビン (NEL) の効果を評価したランダム化比較試験が報告されている^{11,12)}。小児を中心に 31 歳までの AYA 世代を対象にした試験で、小児型治療を骨格とした治療において、MTX が低用量から開始され漸次増量される Capizzi スタイルの MTX 投与群よりも大量 MTX 投与群の方が劣っており、また NEL については NEL 使用群の治療成績が優れていた。一方、成人型治療法においても NEL を併用した治療成績が報告されているが、既存の治療法と比べ生存期間の延長は認められていない¹³⁾。なお、NEL は初発 ALL には保険適用の問題がある。ALL においても発症に関わる分子機構は徐々に明らかになってきている。T 細胞性 ALL は B 細胞性 ALL とは異なる分子病態、臨床的特徴を有し、さらに治療に対す

る反応性および有効な薬剤が異なる。将来は T 細胞性 ALL と B 細胞性 ALL では異なった薬剤を使用した治療戦略が確立されると予想される。

参考文献

- 1) Marks DI, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*. 2009;114(25):5136-45. (1iiA/3iiiA) PMID: 19828704
- 2) Jinnai I, et al. Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL97 study *Int J Hematol*. 2010;92(3):490-502. (3iiiDiv) PMID: 20830614
- 3) Stock W, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008;112(5):1646-54. (3iiiDiv) PMID: 18502832
- 4) Mörnicke A, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477-89. (3iiiDiv) PMID: 18285545
- 5) Goldberg JM, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3616-22. (3iiiDiv) PMID: 14512392
- 6) Huguet F, et al. Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):911-8. (3iiiDi) PMID: 19124805
- 7) Hayakawa F, et al. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood Cancer J*. 2014;4(10):e252. (3iiiDii) PMID: 25325302
- 8) Stock W, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood*. 2019;133(14):1548-59. (3iiiA) PMID: 30658992
- 9) Toft N, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(3):606-15. (3iiiDiv) PMID: 28819280

- 10) Quist-Paulsen P, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients 1-45 years treated with the pediatric NOPHO ALL2008 protocol. *Leukemia*. 2020;34(2):347-57. (3iiiDiv) PMID: 31611626
- 11) Winter SS, et al. Improved Survival for Children and Young Adults With T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization. *J Clin Oncol*. 2018;36(29):2926-34. (1iiDi) PMID: 30138085
- 12) Dunsmore KP, et al. Children's Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3282-93. (1iiDii) PMID: 32813610
- 13) Abaza Y, et al. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol*. 2018;93(1):91-9. (3iiiDiv) PMID: 29047158

CQ11 成人（40～64歳）Ph陰性ALLの治療にはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

成人型レジメンを用いる場合には大量MTXが組み込まれているレジメンを用いることが推奨され、また、成人用に改編した小児レジメンをこの年齢層に用いる場合には年齢層毎に薬剤量を調節するなどの工夫が必要である。

解説

40～64歳のPh陰性ALLに対する化学療法をまとめた論文は見当たらないが、2000年代半ば以降に発表された成人ALLの治療成績を表1に示す。完全寛解（CR）率は、74～94%、全生存（OS）率は32～60%である。OSに関しては、予後因子に応じて造血幹細胞移植が組み込まれている臨床試験が多く、化学療法単独の治療成績とは言えないことに注意が必要である。

この年代に対する臨床試験は、成人型レジメンを用いた研究と成人用に改編した小児型レジメンを用いた研究とがある。成人型レジメンでは、MDアンダーソンがんセンターから報告されているhyper-CVAD/MA療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメサゾン、大量メトトレキサート（MTX）、大量シタラビン）では、40～59歳82例でCR率94%、5年OS30%、60歳以上59例で、CR率80%、5年OS17%であった¹⁾。同じく成人型レジメンであるJapan Adult Leukemia Study Group（JALSG）ALL97では、Ph陰性ALL症例のサブグループ解析で（CR率81%、5年OS39%）であり、このうち35～54歳：CR率80%、5年OS38%、55～64歳：CR率78%、5年OS26%であった²⁾。また、成人型レジメンに大量MTXを併用したJALSG ALL202-Oでは、25～64歳を対象とし、CR率86%、5年OS64%であり、比較対象としたMTX中等量の5年OS48%に対し有意に良好であった³⁾。

成人用に改編した小児レジメンを用いた報告では、カナダのプリンセスマーガレット病院からは（DFCI91-01を改編したプロトコルを）18～60歳（年齢中央値37歳）まで適応した結果が報告されている。CR率は35歳以下98%に対し、36～49歳86%、50～60歳73%、と加齢とともに低下し、3年OSも35歳以下83%に対し、>35歳では52%へ低下した⁴⁾。フランスのGRAALL-2005では、18～59歳（年齢中央値36.1歳）を対象に成人用改編小児レジメンを用い、35～44歳（171人）、45～54歳（151人）、55～59歳（93人）でそれぞれCR率は89.5%、89.4%、79.6%であり、また5年OSが60.3%、58.0%、25.1%であった。55歳以上で治療成績が著明に低下し、次の臨床研究から毒性の高かった45歳以上で用量設定を変更したことが報告された⁵⁾。

以上より、成人型レジメンを用いる場合には大量MTXが組み込まれているレジメンを用いることが推奨され、また、成人用に改編した小児レジメンをこの年齢層に用いる場合には年齢層毎に薬剤量を調節するなどの工夫が必要である。

参考文献

- 1) Kantarjian H, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788-801. (3iiA) PMID: 15481055
- 2) Jinnai I, et al. Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: The JALSG-ALL97 study. *Int J Hematol*. 2010;92(3):490-502. (3iA) PMID: 20830614
- 3) Sakura T, et al. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia*. 2018;32(3):626-32. (1iiDii) PMID: 28914260
- 4) Storrington JM, et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *Br J Haematol*. 2009;146(1):76-85. (3iiDiv) PMID: 19438471
- 5) Huguet F, et al. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: Report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2514-23. (1iiDi) PMID: 29863974

CQ12 骨髄浸潤のないLBLにはどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

骨髄浸潤の有無にかかわらず、LBLに対する化学療法はALLと同等の強度が推奨される。

推奨グレード：カテゴリ-2B

縦隔病変が存在するT細胞性LBLで治療経過中に縦隔病変が残存する例には縦隔照射は有効である。

解説

LBLに対する化学療法はリンパ腫レジメンよりもALLレジメンの有用性が示されている。ALLレジメンではHyperCVAD/MA交替療法（CPA, VCR, DXR, DEX, 高用量MTX, 高用量AraC）¹⁾、ドイツのBerlin-Frankfurt-Munster（BFM）レジメンいずれも有用性が示されている²⁾。また、18～59歳までの成人LBLに対する小児ALLレジメン治療は3年無病生存率、生存率がそれぞれ72.4%、69.2%と良好な成績が示された³⁾。本プロトコルでは中枢神経照射、2年間の維持療法が含まれ、多変量解析において年齢（45歳以上 vs 45歳未満）は有意なリスク因子とはならなかった。現時点で、HyperCVAD/MA交替療法、BFM、小児ALLレジメンの有用性を直接比較するデータは存在していない。

T細胞性LBL（T-LBL）の7割が縦隔病変を有し、縦隔病変に対する放射線照射あるいは中枢神経照射が試みられてきた。しかし、成人LBL、小児T-LBLともに中枢神経照射およびALLレジメンにより、縦隔照射を行わずとも良好な治療成績が示されている^{3,4)}。成人LBLに対する小児ALLレジメンを施行した前述の臨床試験では維持療法に入る前に中枢神経照射を行い、寛解導入療法後のFDG-PET陽性所見は予後と関連しないと報告されている³⁾。一方でBFMレジメンにおける寛解導入療法後あるいはHyperCVAD療法2コース終了後のFDG-PET陽性例では有意に無病生存率、全生存率が低下することが示されている⁵⁾。本研究ではFDG-PET陽性例に対して放射線照射は行われていなかった。また、成人LBLにおいて高用量MTX/AraC2コース終了後のCTにて縦隔病変残存症例に対する24 Gyの縦隔照射により縦隔再発を4.5%まで低下することが示されている⁶⁾。本試験では初発時縦隔病変の有無は再発率、生存率に影響しなかった。LBLに対する縦隔照射と中枢神経照射の両者を比較した試験は存在していないが、照射による中枢神経への影響を勘案すると、予防的な中枢神経照射よりも残存病変への縦隔照射が優れた治療といえる。また、ILROG (international Lymphoma Radiation Oncology Group)ガイドラインでは、縦隔照射は30～36 Gy、一回線量を1.8～2 Gyと推奨されている⁷⁾。

参考文献

- 1) Thomas DA, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood*. 2004;104(6):1624-30. (3iiiA) PMID: 15178574
- 2) Burkhardt B, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):491-9. (3iiiB) PMID: 16421426
- 3) Lepretre S, et al. Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):572-80. (3iiiA) PMID: 26644537
- 4) Reiter A, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report. *Blood*. 2000;95(2):416-21. (3iiiDi) PMID: 10627444
- 5) Wang L, et al. Interim PET-CT may predict PFS and OS in T-ALL/LBL adult patients. *Oncotarget*. 2017;8(58):99104-11. (3iiiA) PMID: 29228756
- 6) Cortelazzo S, et al. Results of a lymphoblastic leukemia-like chemotherapy program with risk-adapted mediastinal irradiation and stem cell transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma. *Annals of hematology*. 2012;91(1):73-82. (3iiiA) PMID: 21559811
- 7) Dabaja, B. D., et al. Lymphoblastic Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;102(3):508-514.

CQ13 高齢者（≧65歳）Ph陰性ALLの治療はどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

高齢者 Ph 陰性 ALL に対する標準的な治療法は開発段階である。多剤併用化学療法か、緩和的ステロイド治療かは患者の状態によって選択する。

解説

65歳以上の高齢者かつ Ph 陰性 ALL を対象とした前方向視的試験の報告は非常に限定的であり、標準治療は開発段階である。前方向視的試験としてはスペインの PETHEMA から 56～79歳（年齢中央値 66歳）を対象とした ALL-OLD07 で、寛解（CR）率 74%、全生存期間（OS）中央値 12.4 カ月と報告されている¹⁾。また 57～89歳（年齢中央値 67歳）で Charlson Comorbidity Index 4 以上のフレイル症例を対象とした ALL-07FRAIL では、CR 率は 54%、OS 中央値は 7.6 カ月であった²⁾。

65歳以上の高齢者は、若年者に比べ複数の既往歴および合併症を有している割合が高く、化学療法に必要な臓器機能が保たれていない場合も少なくない³⁾。そのため、高齢者に対する全身的化学療法は、有害事象や治療関連死の比率が高くなる。合併症、

Performance Status、日常生活動作（Activities of Daily Living：ADL）、手段的日常動作（Instrumental Activities of Daily Living：IADLs）など全身状態を評価し、治療強度を決めることが大切である。治療強度は基本的に骨髄抑制的薬剤の有無およびその投与量により決まる。全身状態に応じて ALL 治療のキードラッグである L-アスパラギナーゼ（L-ASP）やアントラサイクリン系薬剤、骨髄抑制的薬剤の減量を検討する。

低強度レジメンとしては、ビンクリスチン（VCR）＋プレドニゾン（PSL）⁴⁾、POMP（PSL、VCR、メトトレキサート（MTX）、6-メルカプトプリン）⁵⁾、中等度レジメンとしては、GMALL（イダルビシン（IDR）、デキサメサゾン（DEX）、VCR、シクロホスファミド（CPA）、シタラビン（AraC））⁶⁾、PETHEMA-ALLOLD07（VCR、DEX、IDR、CPA、AraC、MTX、L-ASP）¹⁾、GRAALL（ドキシソルビシン（DXR）、VCR、DEX、AraC、CPA）⁷⁾、Modified DFCl91-01（DEX、DXR、VCR、MTX、AraC、L-ASP、髄注）⁸⁾が、高強度レジメンとしては、Hyper-CVAD（CPA、VCR、DXR、高用量 MTX、高用量 AraC 《1g/m²》）⁹⁾が参考となる。

参考文献

- 1) Ribera JM, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leukemia Res.* 2016;41:12-20. (3iiDiv) PMID: 26686475

- 2) Ribera JM, et al. Treatment of Frail Older Adults and Elderly Patients With Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Prospective Trial With Minimal Chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(8):e513-e522. (3iiDiv) PMID: 32336676
- 3) Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. *Blood.* 2013;122(8):1366-75. (レビュー) PMID: 23673859
- 4) Hardisty RM, et al. Vincristine and Prednisone for the Induction of Remissions in Acute Childhood Leukaemia. *Br Med J.* 1969;2(5658):662-5. (3iiiDiv) PMID: 5254045
- 5) Berry DH, et al. Comparison of Prednisolone, Vincristine, Methotrexate and 6-Mercaptopurine vs. 6-Mercaptopurine and Prednisone Maintenance Therapy in Childhood Acute Leukemia: A Southwest Oncology Group Study. *Cancer.* 1980;46(5): 1098-103. (1iiDi) PMID: 7011531
- 6) Goekbuget N, et al. Moderate Intensive Chemotherapy Including CNS-Prophylaxis with Liposomal Cytarabine Is Feasible and effective in Older Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of a Prospective Trial From the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood.* 2012;120(21):1493. (3iiiDiv)
- 7) Hunault-Berger M, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-SA1 study. *Haematologica.* 2011;96(2):245-52. (3iDiv) PMID: 20971822
- 8) Poch Martell M, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *British Journal of Haematology.* 2013;163(4):458-64. (3iiiDiv) PMID: 24033272
- 9) O'Brien S, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2008;113(8):2097-101. (3iiiDiv) PMID: 18720356

4 慢性骨髄性白血病/骨髄増殖性腫瘍 (chronic myeloid leukemia/myeloproliferative neoplasms : CML/MPN)

総論

骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms : MPN) は、造血幹細胞レベルでの腫瘍化によって発症する疾患であり、骨髄系細胞 (顆粒球, 赤芽球, 骨髄巨核球) の著しい増殖を特徴とする¹⁾。MPN には、慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML), 慢性好中球性白血病 (chronic neutrophilic leukemia : CNL), 真性赤血球増加症または真性多血症 (polycythemia vera : PV), 原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis : PMF), 本態性血小板血症 (essential thrombocythemia : ET), 慢性好酸球性白血病 (chronic eosinophilic leukemia : CEL), 分類不能骨髄増殖性腫瘍 (MPN, unclassifiable) が含まれる。発症初期の MPN は、分化能を有する骨髄細胞の過形成と、末梢血における顆粒球, 赤血球, 血小板の増加を示す。理学的には脾腫や肝腫大を認める。MPN は、発症初期には自覚症状に乏しいが、全身症状を伴い段階的に増悪し、最終的には骨髄の線維化, あるいは、形質転換して成熟能喪失 (急性転化) へ至る疾患である。MPN の治療については、CML とそれ以外の MPN では方針が異なる。本ガイドラインでは CML, PV, ET, PMF の治療を提示する。

1. 慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML)

1) CML の病期分類

CML は、多能性造血幹細胞の異常により惹起される白血病で、t (9;22) (q34;q11) により形成される Philadelphia (Ph) 染色体を特徴とする。Ph 染色体上の BCR-ABL1 融合遺伝子にコードされて産生される BCR-ABL1 チロシンキナーゼ (tyrosine kinase : TK) が恒常的に活性化し、白血病細胞の増殖に関与し、3 つの病期を経て進行する²⁾。CML は白血球や血小板の増加を認めるが、自覚症状の乏しい慢性期 (chronic phase : CP, 診断後約 3~5 年間) で多くの患者 (85%) が診断され、顆粒球の分化異常が進行する移行期 (accelerated phase : AP, 3~9 カ月間持続) を経て、未分化な芽球が増加して急性白血病に類似する急性転化期 (blast phase : BP, 約 3~6 カ月持続) へ進展し致死的となる。European LeukemiaNet (ELN)³⁾ の規準に従い AP, BP 期が定義される (表 1)。

表 1 CML の病期分類 (ELN 分類)

移行期 (accelerated phase)
以下のいずれか 1 つに該当するもの <ul style="list-style-type: none"> ・末梢血あるいは骨髄における芽球割合 15~29%, または芽球と前骨髄球が 30%以上 ・末梢血における好塩基球割合 $\geq 20\%$ ・治療に無関係の血小板減少 (< 10 万/μL) ・染色体異常 治療中の付加的な染色体異常の出現 (major route : second Ph, trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19)
急性転化期 (blast phase)
下記のいずれか 1 つに該当するもの <ul style="list-style-type: none"> ・末梢血あるいは骨髄における芽球割合 $\geq 30\%$ ・髄外浸潤 髄外病変の出現 (脾臓を除く)

2) CML の予後分類

表 2 に診断時に評価すべき予後スコアの計算式とリスクグループによる予後を示す。初診時の年齢, 脾腫 (肋骨弓下 cm), 血小板数, 末梢血芽球 (%) の 4 因子を用いて計算される Sokal スコア⁴⁾が用いられていた。最近では EUTOS long-term survival (ELTS) スコア⁵⁾が多数例の検討で白血病関連死亡や長期の全生存に相関することが知られている⁶⁾。
http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

表 2 診断時の予後スコア

Score 計算式		リスクグループ				
Sokal ⁴⁾	Exp 0.0116 × (age - 43.4)	Low risk: <0.8 Intermediate-risk: 0.80 - 1.2 High-risk: >1.2				
	+0.0345 × (spleen - 7.51)					
ELTS ⁵⁾	+0.188 × [(platelet count/700) ² - 0.563]	Low risk: <1.5680 Intermediate risk: 1.5680 - 2.2185 High-risk: >2.2185				
	+0.0887 × (blood blasts - 2.10)					
	0.0025 × (age/10) ³					
	+0.0615 × spleen size					
	+0.1052 × peripheral blood blasts					
	+0.4104 × (platelet count/1000) ^{-0.5}					
予後 ⁶⁾	Low risk		Intermediate risk		High risk	
n=5,154	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
%	38	55	38	28	23	13
10 年全生存率	89%	88%	81%	79%	75%	68%
6 年白血病関連死	3%	2%	4%	5%	8%	12%

3) CML の治療効果判定

CML 治療のコンセプトは Ph 陽性 (BCR-ABL1 陽性) 白血病細胞のコントロールと病期進行の回避にあり, 治療効果は ELN2020 の判定規準に従う⁷⁾。

CP 期の治療効果は, 血液学的奏効 (hematologic response : HR), 細胞遺伝学的奏効 (cytogenetic response : CyR), 分子遺伝学的奏効 (molecular response : MR) の 3 つのレベルで判定する (表 3)。HR は末梢血所見の改善, CyR は骨髄細胞中の Ph 染色体割合で, MR はポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction : PCR) により血液細胞中の BCR-ABL1 遺伝子発現量を国際標準法 (International Scale: IS) に基づいた評価法で判定する。

表 3 CML に対する治療効果の判定規準

血液学的奏効 (Hematologic Response : HR)	血液・骨髄検査所見および臨床所見
完全 (complete) HR : CHR	1. WBC < 10,000/μL 2. PLT < 450,000/μL 3. 末梢血液中の幼若な細胞 (芽球, 前骨髄球, 骨髄球) を認めない 4. 脾臓の腫大なし
細胞遺伝学的奏効 (Cytogenetic Response : CyR)	骨髄有核細胞中の Ph 染色体 (BCR-ABL1) 陽性率
細胞遺伝学的完全 (complete) 奏効 : CCyR	0%
細胞遺伝学的大 (major) 奏効 : MCyR	0~35%
細胞遺伝学的部分 (partial) 奏効 : PCyR	1~35%
細胞遺伝学的小 (minor) 奏効 : Minor CyR	36~65%
分子遺伝学的奏効 (Molecular Response : MR)	BCR-ABL1 ^{IS} * 遺伝子レベル (RT-PCR 法)
分子遺伝学的早期 (early) 奏効 : EMR	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 10% 治療 3 カ月時点 BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 1% 治療 6 カ月時点
分子遺伝学的大 (major) 奏効 : MMR	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.1%
分子遺伝学的に深い (deep) 奏効 : DMR	
MR ^{4.0}	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.01%
MR ^{4.5}	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.0032%
MR ^{5.0}	BCR-ABL1 ^{IS} ≤ 0.001%

* BCR-ABL1^{IS} : 国際指標で補正された値

4) CML 治療効果のモニタリング

ELN 2020 に従い, TKI 療法による CML 治療効果のモニタリングを行う。治療効果の判定方法は, CyR は, 骨髄細胞の染色体検査を実施し判定するが, 末梢血好中球の蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization : FISH) でも代用できる。MR は, 末梢血液を用いて定量 (quantitative) 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) で測

定した *BCR-ABL1* 遺伝子レベルで評価する。*BCR-ABL1* 遺伝子の定量的評価は *ABL1* あるいは対象となる遺伝子レベルに対する比を、国際指標で補正して *BCR-ABL1*^{IS} と表した値で判定する。初回治療では、治療後 3 カ月までに *BCR-ABL1*^{IS} ≤10% または部分 CyR (partial CyR: PCyR), 6 カ月までに *BCR-ABL1*^{IS} ≤1% または完全 CyR (complete CyR: CCyR), 12 カ月までに *BCR-ABL1*^{IS} ≤0.1% すなわち Major MR (MMR), それ以後は *BCR-ABL1*^{IS} ≤0.1% を維持する Optimal (至適) な効果を得ることを目指す (表 4)。そして, Warning (要注意) ではモニタリングを頻回に行い, Failure (治療の失敗) では, 治療の変更を考慮する。初回 TKI に抵抗性あるいは不耐容を示し別の TKI へ切り替えた場合も, 治療効果は同じ規準で評価する (表 4)。CML-CP 治療においては, 少なくとも MMR の治療効果を得ることが大切であり, 定量 RT-PCR の検索は ELN⁷⁾ や NCCN⁸⁾ など海外の CML 治療ガイドラインでも必須検査である。より深い分子遺伝学的奏効 (deep molecular response: DMR) として *BCR-ABL1*^{IS} 0.01% 以下を MR⁴, *BCR-ABL1*^{IS} 0.0032% 以下を MR^{4.5}, *BCR-ABL1*^{IS} 0.001% 以下を MR⁵ と定義されるが, 本ガイドラインでは DMR を保険診療で測定可能である MR^{4.5} とする。

具体的な TKI の治療効果判定のタイミングは以下の通りである。

- ①治療開始前は, 血算と血液像, 骨髄の染色体検査 (G-band 法) を施行し, Ph 陽性率と付加的染色体異常の有無を確認する。また, *BCR-ABL1* mRNA を定量し治療前の定量値の確認を行う。骨髄染色体検査で Ph 陽性または FISH 法で *BCR-ABL1* 融合遺伝子陽性であるにも関わらず, *BCR-ABL1*^{IS} の定量 RT-PCR 検査で *BCR-ABL1* が検出できない場合は BCR の切断点が通常と異なっていることが考えられるため, ダイレクトシーケンシング法などで確認する必要がある。
- ②治療開始直後は, 血算と血液像を毎週～2 週毎に検査する。
- ③*BCR-ABL1*^{IS} の定量 RT-PCR 検査は末梢血で行い, 初診時に加え, MMR が得られるまでは 3 カ月ごとに行う。MMR 到達後は 3～6 カ月ごとに行う。
- ④*BCR-ABL1*^{IS} の著しい増加や ELN2020 規準で Failure の場合は, 骨髄検査で病期の再確認と骨髄染色体検査で付加的染色体異常の有無を検討する。また, *BCR-ABL1* 点突然変異解析 (保険適用外) は治療方針を決める参考になる。

表 4 CML に対する TKI 治療の効果

評価時点	効果		
	至適奏効 Optimal	要注意 Warning	不成功 Failure
治療前	指摘なし	高リスク ELTS スコア, 高リスク CCA/Ph+	指摘なし
3 カ月	<i>BCR-ABL1</i> ^{IS} ≤10%	<i>BCR-ABL1</i> ^{IS} >10%	<i>BCR-ABL1</i> ^{IS} >10% if confirmed within 1-3 months

6 カ月	$BCR\text{-}ABL1^{IS} \leq 1\%$	$BCR\text{-}ABL1^{IS} > 1\sim 10\%$	$BCR\text{-}ABL1^{IS} > 10\%$
12 カ月	$BCR\text{-}ABL1^{IS} \leq 0.1\%$	$BCR\text{-}ABL1^{IS} > 0.1\sim 1\%$	$BCR\text{-}ABL1^{IS} > 1\%$
その後 どの時点でも	$BCR\text{-}ABL1^{IS} \leq 0.1\%*$	$BCR\text{-}ABL1^{IS} > 0.1\sim 1\%$, Loss of $\leq 0.1\%$ (MMR)	$BCR\text{-}ABL1^{IS} > 1\%$, 治療抵抗性 $ABL1$ 変異, 高リスク CCA/Ph+

ELTS:EUTOS long term survival, CCA/Ph+ : Ph 染色体の付加的染色体異常, *:TFR (treatment free remission)を目指している場合, より深い寛解 (DMR) を目標とする。本ガイドラインでは $BCR\text{-}ABL1^{IS} \leq 0.0032\%$ (MR^{4,5})を至適奏功の DMR とする。

5) CML の治療目標

これまでの CML の治療目標は, 急性転化への移行を阻止することであった。一方, TKI により多くの症例で長期間持続する深い DMR を得ることができるようになった結果, 現在の治療目標は, 長期間の treatment free remission (TFR) を得ることになりつつある。イマチニブ中止試験では, 長期間イマチニブ治療後, 少なくとも 2 年の DMR を得た症例の一部に長期 TFR が確認されている⁹⁾。一方, イマチニブ中止後に DMR を喪失した場合は, イマチニブの再開によりすべての症例が DMR に再到達している。TKI により DMR に達した症例に対する治療中止の可能性に関しては, 引き続き臨床試験による検証の積み重ねが必要であるものの, 本ガイドラインにおいては, 日常診療における TKI 中止は, 専門医による注意深い監督のもとに行うことができるとした。その参考として, ELN2020⁷⁾および NCCN ガイドライン⁸⁾と同様に臨床試験以外で TKI を中止する場合の必要条件と中止後の定期的モニタリングの重要性について言及した。

2. Ph 陰性の骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms : MPN)

PV, ET, PMF では, JAK-STAT シグナル伝達系を恒常的に活性化する遺伝子変異が共通してみられる。JAK2 変異が PV の 95%以上, ET, PMF の約半数に, トロンボポエチンレセプターである MPL 変異が ET, PMF の 3~8%に, calreticulin (CALR) 変異が ET, PMF の 20~30%に生じており, 血球の無秩序な増殖の原因となっている¹⁰⁾。

PV, ET, PMF の 3 疾患においては, 発熱, 体重減少, 倦怠感, 掻痒, 骨痛などの全身症状が共通してみられるのに加え, 血栓症を合併しやすい。100 人・年あたり, 血栓症が PV では 5.3 回, ET では 4~8 回, PMF では 2.23 回生じると報告されており, 特に PV, ET では血栓症は主要死因となっている。また, 一部の症例は AML に移行する。一般人口と比較した PV, ET の 8 年生存割合は 0.84 (0.77-0.90), 0.91 (0.84-0.97)¹¹⁾と比較的良好であるのに対し, PMF の 50%生存期間は 3.8 年と不良である¹²⁾。そのため, PV と ET では血栓症の予防を目的とした治療が, PMF では予後を考慮した治療法の選択が求められる。

3. 真性赤血球増加症または真性多血症 (polycythemia vera : PV)

1) PV の予後分類¹³⁾

PVの生命予後は比較的良好であり、治療により10年以上の50%生存期間が期待できる。そのため、合併する血栓症の予防が治療の主眼となる。年齢60歳以上または血栓症の既往歴がある患者は、血栓症の高リスク患者である（表5）。

表5 PVにおける血栓症のリスク分類

報告者	予後因子	リスク分類
Barbui T, et al. (J Clin Oncol. 2011; 29: 761)	年齢<60歳, かつ血栓症の既往なし	低リスク
	年齢≥60歳, または血栓症の既往がある	高リスク
Tefferi A, et al. (Semin Hematol.2005; 42: 206)	年齢<60歳 血栓症の既往なし 血小板数<150万/ μ L 心血管病変の危険因子（喫煙, 高血圧, うっ血性心不全）がない 以上のすべての項目を満たす	低リスク
	低リスク群にも高リスク群にも属さない	中間リスク
	年齢≥60歳, または血栓症の既往がある	高リスク

2) PVの治療概略

- ①高血圧, 脂質異常症, 肥満, 糖尿病などの, いわゆる血栓症の一般的なリスクファクターがある場合は, これらの治療を行う。
- ②血栓症の低リスク群（年齢<60歳, かつ血栓症の既往がない）に対しては, 瀉血+低用量アスピリンの投与を行う。
- ③高リスク群に対しては, 瀉血療法, アスピリン療法に加え細胞減少療法を行う。

4. 本態性血小板血症（essential thrombocythemia : ET）

1) ETの予後分類

ETの生命予後は良好であり、健常者とほぼ同等の生命予後が期待される。そのため、合併する血栓症の予防が治療の主眼となる。年齢60歳以上または血栓症の既往歴がある患者は、血栓症の高リスク患者である¹⁴⁾。なお、最近JAK2変異を組み入れたリスク分類も提唱された¹⁵⁾（表6）。白血球数, 血小板数および高血圧, 脂質異常症, 糖尿病, 喫煙などの心血管リスクファクターの有無を血栓症の危険因子として扱うかは報告により異なっており、結論は得られていない。

生命予後は基本的には良好であるが、年齢, 初診時白血球数, 血栓症の既往などにより3つのリスクに分類することが提唱されている（表7）^{16,17)}。

表 6 ET における血栓症のリスク分類

報告者	予後因子		リスク分類
Barbui T, et al. (J Clin Oncol. 2011 ; 29 : 761)	年齢 < 60 歳, かつ血栓症の既往なし		低リスク
	年齢 ≥ 60 歳, または血栓症の既往あり		高リスク
Ruggeri M, et al. (Br J Haematol. 1998 ; 103 : 772)	年齢 < 60 歳, かつ血栓症の既往なし, かつ血小板数 < 150 万/μL		低リスク
	年齢 ≥ 60 歳, または血栓症の既往あり, または血小板数 ≥ 150 万/μL		高リスク
Barubi T, et al. (Blood Cancer J. 2015 ; 5 : e369)	年齢 < 60 歳, かつ 血栓症の既往なし	JAK2 変異なし	超低リスク
		JAK2 変異あり	低リスク
	年齢 ≥ 60 歳, かつ血栓症の既往なし, かつ JAK2 変異なし		中間リスク
	年齢 ≥ 60 歳, かつ JAK2 変異あり		高リスク
	血栓症の既往あり		

表 7 ET における生命予後のリスク分類

報告者	予後因子	リスク分類	50%生存期 (年)
Wolanskyj, et al. (Mayo Clin Proc. 2006 ; 81 : 159)	年齢 < 60 歳, かつ白血球数 < 15,000/μL	低リスク	25.3
	年齢 ≥ 60 歳, または白血球数 ≥ 15,000/μL	中間リスク	16.9
	年齢 ≥ 60 歳, かつ白血球数 ≥ 15,000/μL	高リスク	10.3
Passamonti, et al (Blood. 2012 ; 120 : 1197)	年齢 ≥ 60 歳 (2)	低リスク (0)	到達せず
	WBC ≥ 11,000/μL (1)	中間リスク (1, 2)	24.5
	血栓症の既往 (1)	高リスク (3, 4)	13.8

2) ET の治療概略

- ①血栓症低リスク群に対しては, 定期的な経過観察を行う。
- ②血栓症高リスク群に対しては, 合併する血栓症の予防を目的として低用量アスピリン投与と細胞減少療法の併用療法を行う¹⁸⁾。

5. 原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis : PMF) , 真性多血症または本態性血小板血症に続発する二次性骨髄線維症 (post polycythemia vera/essential thrombocythemia-myelofibrosis : post PV/ET-MF)

1) 骨髄線維症(myelofibrosis; MF)の予後分類

PMF では臨床情報に基づく 3 種類の国際的予後分類 (international prognostic scoring system : IPSS) と, 染色体異常と遺伝子変異情報, あるいは臨床情報を統合した予後分類が報告されている。この中で, 年齢>65 歳, 体重減少, 夜間盗汗, 発熱などの臨床症状, ヘモグロビン値 (Hb) <10g/dL, 診断時 WBC>25,000/ μ L, 末梢血液中の芽球割合 \geq 1% の 5 つを予後因子とする IPSS¹⁹⁾, 前述の 5 因子に異なった重み付けをした Dynamic IPSS (DIPSS) ²⁰⁾, DIPSS に染色体異常, 血小板数, 輸血依存性を付加した DIPSS Plus²¹⁾は, スコアの合計により, 低リスク, 中間-I リスク, 中間-II リスク, 高リスクの 4 つのリスクグループに分類するものであり, 本邦の PMF 患者の予後予測に有用である (表 8)。Post PV/ET-MF の予後予測には, 年齢, Hb<11 g/dl, 末梢血芽球 \geq 3%, 血小板<15 万, 持続する全身症状, CALR 変異がないこと, の 6 つの独立した予後不良因子のスコアで 4 群に層別化する Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model (MYSEC-PM)の有用性が報告されている²²⁾。

2) PMF, post PV/ET-MF の治療概略

- ①低リスクおよび中間-I リスクの治療：臨床症状, 貧血症状を欠く患者の生存期間は 10 年を超えるため, 経過観察を行う。脾腫や全身症状を有する場合には, ルキソリチニブ投与を行う。
- ②中間-II リスクおよび高リスクの治療：現時点での治癒的治療法は同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) であり, 合併症がなく適切なドナーが得られる場合は allo-HSCT が推奨される。allo-HSCT の適応とならない場合は, ルキソリチニブ投与を行う。
- ③貧血に対しては,赤血球輸血や蛋白同化ホルモンが用いられる。

表 8 PMF, post PV/ET-MF の予後予測モデル

予後予測モデル	予後不良因子 (スコア)	予後評価		
		スコアの合計	リスク分類	50%生存期 (年)
IPSS (Blood. 2009 ; 113 : 2895)	年齢>65 歳 (1)	0 1 2 \geq 3	低リスク 中間-I リスク 中間-II リスク 高リスク	11.3 7.9 4.0 2.3
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (1)			
	Hb<10g/dL (1)			
	WBC>25,000/ μ L (1)			
	末梢血芽球 \geq 1% (1)			
DIPSS/ aaDIPSS (Blood. 2010 ; 115 : 1703)	DIPSS : 年齢>65 歳 (1)	0 1~2 3~4 5~6	低リスク 中間-I リスク 中間-II リスク 高リスク	到達せず 14.2 4.0 1.5
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (1)			
	Hb<10g/dL (2)			
	WBC>25,000/ μ L (1)			
	末梢血芽球 \geq 1% (1)			

	Age-adjusted DIPSS (65歳未満) : 発熱・夜間盗汗・体重減少の維持 (2) Hb<10g/dL (2) WBC>25,000/ μ L (1) 末梢血芽球 \geq 1% (2)	0 1~2 3~4 \geq 5	低リスク 中間-Iリスク 中間-IIリスク 高リスク	到達せず 9.8 4.8 2.3
DIPSS plus (J Clin Oncol. 2011;29:392)	予後不良核型 [複雑核型 (3種類以上の異常), +8, -7/7q-, i (17q), -5/5q-, 12p-, inv (3), 11q23異常] (1) 血小板<100,000/ μ L (1) 輸血の必要性 (1) DIPSS Intermediate-I リスク (1) DIPSS Intermediate-II リスク (2) DIPSS High リスク (3)	0 1 2~3 4~6	低リスク 中間-Iリスク 中間-IIリスク 高リスク	15.4 6.5 2.9 1.3
MYSEC-PM (Leukemia 2017; 31:2726)	年齢(0.15/year) 発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (1) Hb<11g/dL (2) 血小板<150,000/ μ L (1) 末梢血芽球 \geq 3% (2) CALR変異がない (2)	<11 11 \leq <14 14 \leq <16 \geq 16	低リスク 中間-Iリスク 中間-IIリスク 高リスク	到達せず

参考文献

- 1) Arber DA, et al. Introduction and overview of the classification of myeloid neoplasms. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, IARC ; 2017 : pp16-27. (テキストブック)
- 2) Vardiman JW, et al. Chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1-positive. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, IARC ; 2017 : pp30-6. (テキストブック)
- 3) Baccharani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia : 2013. Blood. 2013 ; 122(6): 872-84. (レビュー)
- 4) Sokal JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984 ; 63(4): 789-99. (3iA)
- 5) Pfirrmann M, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016; 30(1): 48-56. (3iA)
- 6) Geelen IGP, et al. Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of "real world" CML patients. Leukemia. 2018; 32(10): 2299-303. (3iA)
- 7) Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34(4): 966-84. (レビュー)
- 8) Deininger MW, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18(10): 1385-415.

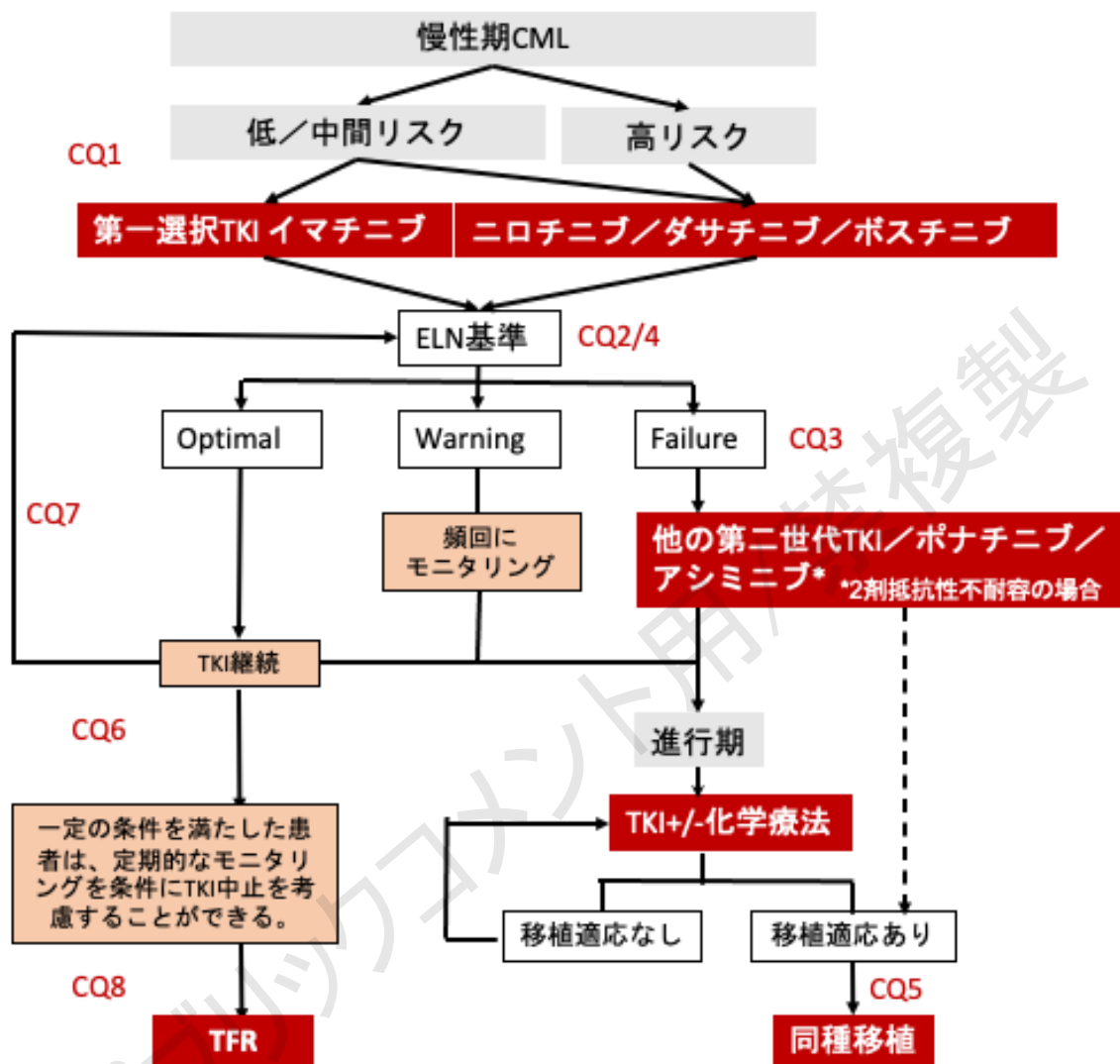
(レビュー)

- 9) Etienne G, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017 ; 35(3): 298-305. (3iiiDiv)
- 10) Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017; 129(6): 667-79.(レビュー)
- 11) Hultcrantz M, et al. Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008 : a population-based study. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30(24): 2995-3001. (3iA)
- 12) Takenaka K, et al. Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan : report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. *Int J Hematol*. 2017 ; 105(1): 59-69. (3iiA)
- 13) Tefferi A, et al. Polycythemia vera : scientific advances and current practice. *Semin Hematol*. 2005 ; 42(4): 206-20. (レビュー)
- 14) Ruggeri M, et al. No treatment for low-risk thrombocythaemia : results from a prospective study. *Br J Haematol*. 1998 ; 103(3): 772-7. (2C)
- 15) Barbui T, et al. Practice-relevant revision of IPSET+thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015 ; 5 : e369. (3iiDi)
- 16) Wolanskyj AP, et al. Essential thrombocythemia beyond the first decade : life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006 ; 81(2): 159-66. (3iiA)
- 17) Passamonti F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis : a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012 ; 120(6): 1197-201. (3iiA)
- 18) Palandri F, et al. Long-term follow-up of 386 consecutive patients with essential thrombocythemia : safety of cytoreductive therapy. *Am J Hematol*. 2009 ; 84(4): 215-20. (3iiA)
- 19) Cervantes F, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 ; 113(13): 2895-901. (3iiA)
- 20) Passamonti F, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis : a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) . *Blood*. 2010 ; 115(9): 1703-

8. (3iiA)
- 21) Gangat N, et al. DIPSS plus : a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29(4): 392-7. (3iiA)
- 22) Passamonti F, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia.* 2017; 31(12): 2726-31. (3iiA)

パブリックコメント用 / 禁複製

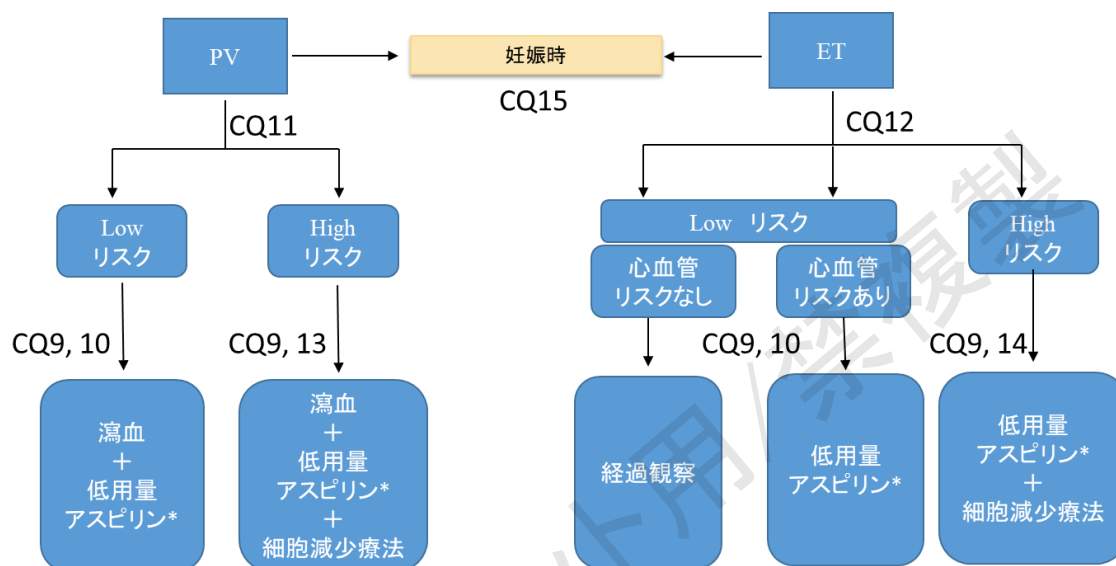
アルゴリズム



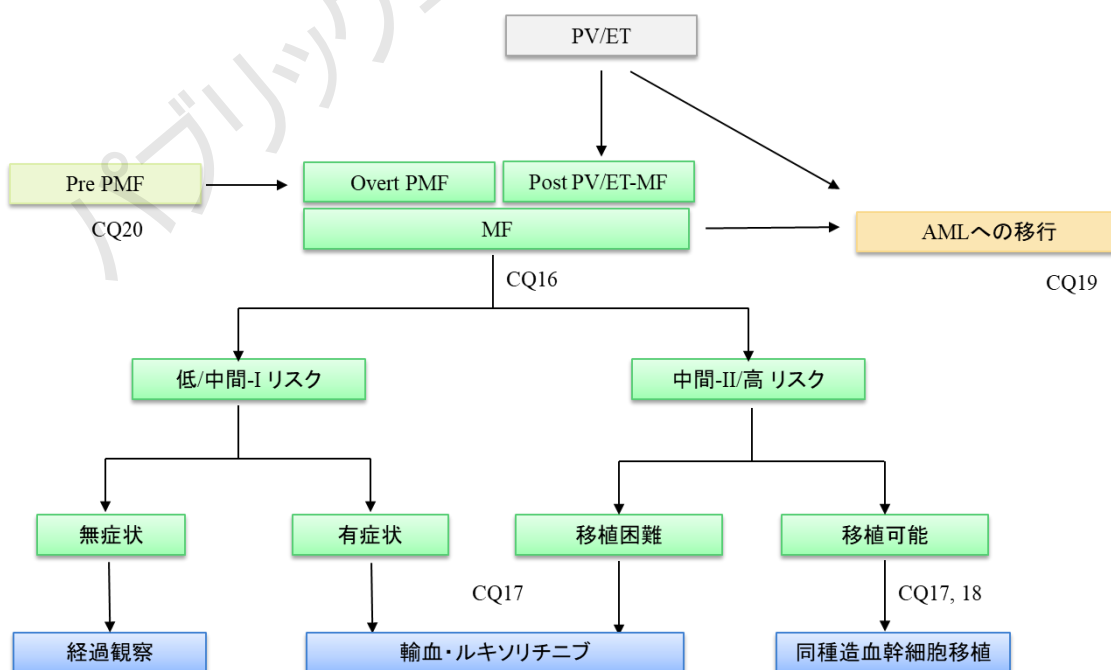
1. CML のアルゴリズム

現在の CML 治療の Key Drug はチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) である。CML-CP 期にはリスクと患者背景を考慮し TKI (イマチニブ, ニロチニブ, ダサチニブ, ボスチニブ) のいずれかを投与する (CQ1)。治療開始後, 至適奏効 (Optimal) の場合は治療を継続, Warning (要注意) の場合はモニタリング (CQ2) を頻回にして, Failure (不成功) の場合は, 他の第二世代 TKI またはポナチニブ, 2 剤抵抗性不耐容の場合はアシミニブへの治療薬の変更を行う (CQ3)。また長期 TKI 投与による心血管系の副作用を避けるため, 高リスク群の同定と定期的な検査を行う (CQ4)。CML-CP から進展した進行期には TKI 単独もしくは急性白血病に準じた化学療法を併用する。移植適応であれば, 同種移植を推奨する (CQ5)。TFR は CML 治療の新しい目標であり一定の条件を満たした

患者は、定期的なモニタリングを条件に TKI 中止を考慮することができる (CQ6)。TKI の減量は有害事象、年齢などの患者背景を理由に行うことができる。深い分子遺伝学的奏効を維持している症例では TKI に関連した有害事象を避けるため TKI の減量を行っても良い。(CQ7)



(* 血小板数が多い場合、アスピリン投与により出血傾向を助長することがある)



2. MPN のアルゴリズム

PV, ET, PMF の治療に際しては、リスク評価に基づき治療方針を立てることが基本となる。

PV と ET の治療目標は、血栓症や出血を予防することである。すべてのリスクカテゴリーに属する PV 患者に対して低用量アスピリン投与と瀉血が有効である (CQ9)。低リスク PV に対する細胞減少療法は推奨されない (CQ10)。高リスク PV には、これに加えてヒドロキシウレアを用いて Ht < 45% を目指す (CQ11, 13)。ヒドロキシウレア不応例、不耐容例にはルキソリチニブが有用である。低リスク PV/ET に対する細胞減少療法は推奨されない (CQ10)。低リスク ET (< 60 歳、かつ血栓症の既往がない) は経過観察が原則であるが、その中で心血管リスクファクター (喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病) のある症例、*JAK2* 変異のある症例では、血栓症発症リスクを低下させるため抗血小板療法 (アスピリン投与) を推奨する (CQ9)。高リスクの ET 症例 (60 歳以上または血栓症の既往あり) には、低用量アスピリン投与と細胞減少療法を行う。細胞減少療法にはヒドロキシウレアとアナグレリドがある (CQ14)。ET における血小板の治療目標値は明確ではないが、臨床試験では 40 万~60 万/ μL を目標にされることが多い (CQ12)。妊娠合併 PV/ET に対して少量アスピリンによる治療介入を推奨する。高リスク妊娠の場合は、低分子量ヘパリン(保険適用外)の併用を検討する (CQ15)。

MF は PMF と、PV/ET から進展した 2 次性 MF に大別される。それぞれのリスク分類に則り治療方針を選択する (CQ16)。MF の低リスク群、中間-I リスク群の生命予後は比較的良好である。貧血、全身倦怠感、脾腫に伴う腹部膨満感などがある場合は、症状緩和を目的とした治療を行う (CQ17)。症状のない場合は無治療経過観察の方針が望ましい。中間-II リスク群、高リスク群の生命予後は不良であり、合併症がなく適切なドナーが得られる場合は同種造血幹細胞移植を考慮する (CQ18)。同種造血幹細胞移植は PMF に対する根治的治療法である。移植適応とならない場合は、ルキソリチニブ投与により、脾腫、全身症状の改善に加え、生命予後の改善も期待できる (CQ17)。MF から進展した白血病に対しては通常の急性骨髄性白血病の治療に準じて寛解導入を行い、移植適応症例については、同種移植を検討することを推奨する (CQ19)。

PMF の初期 (pre-PMF) は線維化を認めず、進展すると線維化が著明な overt MF となる。prePMF の治療に関するエビデンスは少ないが、overt MF の予後予測に基づいて治療方針を選択することを推奨する (CQ20)。血栓既往を有する場合や心血管リスクのある場合などでは、血栓予防を考慮する (CQ9)。

CQ1 初発 CML-CP に対する治療として何が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

初発 CML-CP に対しては、第一世代 TKI イマチニブ 400 mg QD (1 回/日)、または第二世代 TKI ニロチニブ 300 mg BID (2 回/日)、ダサチニブ 100 mg QD、ボスチニブ 400mg QD のいずれかの投与を推奨する。

推奨グレード：カテゴリー2A

治療前の Sokal score などで高リスク群の場合は、第二世代 TKI が望ましい。また、4 剤の副作用プロファイルが異なることから、合併疾患などの患者背景を考慮して治療薬を選択することを推奨する。

解説

初発 CML-CP に対しては、第一世代 TKI であるイマチニブと化学療法+インターフェロン α (IFNα) の併用療法との比較試験 (IRIS 試験) の結果、イマチニブの優位性が示された¹⁾。イマチニブ投与による全生存割合 (OS) は 8 年で 85% (CML 関係死による死亡のみを対象とした 8 年間 OS は 93%)、10 年で 83.3% と長期間の有効性と安全性も示された^{2,3)}。同様の結果は日本人患者を対象とした臨床試験 (JALSG CML202 study) でも確認された (7 年間 OS が 93%)⁴⁾。その後、高用量 (600~800 mg QD) イマチニブと通常用量 (400 mg QD) イマチニブの比較試験が実施されたが、有効性と安全性の面から高用量の有益性は明らかでない⁵⁾。

イマチニブを対照薬として第二世代 TKI であるニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブの臨床第Ⅲ相試験が発表されている。ニロチニブ 300 mg BID (ENESTnd 試験)⁶⁾、ダサチニブ 100 mg QD (DASISION 試験)⁷⁾、ボスチニブ 400 mg QD (BFORE 試験)⁸⁾ は、いずれも細胞遺伝学的完全奏効 (CCyR)、分子遺伝学的大奏効 (MMR) 達成率について 12 カ月時点でイマチニブ 400 mg QD より優れていた。さらに、全生存割合に有意差はないものの、AP/BP への移行も少なく、ENESTnd 試験では CML に関連した死亡は有意に低下していた^{9,10)}。以上より、有効性において、第二世代 TKI はイマチニブに比べて優位性が示されている。これらの結果から、特に治療前の Sokal score などで高リスク群の場合は、第二世代 TKI が望ましいと考えられる。一方、第二世代 TKI 同士を直接比較した検討もないため、どの第二世代 TKI を最初に投与すべきか断定できない¹²⁾。一方、長期観察の中でイマチニブに比べ第二世代 TKI の心血管系事象の発生頻度が高い^{9,10)}。TKI 4 剤の副作用プロファイルが異なることから、合併する疾患など患者背景を考慮し、一次治療薬を選択することが推奨される。

参考文献

- 1) O'Brien SG, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for

- newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003 ; 348 (11) : 994-1004. (1iiDiv)
- 2) Deininger M, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow-up : sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood.* 2009 ; 114 : abstract #1126. (2Diii)
 - 3) Hochhaus A, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2017 ; 376 (10) : 917-27. (2A)
 - 4) Ohnishi K, et al. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci.* 2012; 103(6): 1071-8. (2Div)
 - 5) Gafter-Gvili A, et al. High-dose imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients--systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2011; 86(8): 657-62. (1iiA,D)
 - 6) Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010 ; 362 (24) : 2251-9. (1iiDiv)
 - 7) Kantarjian H, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med.* 2010 ; 362 (24) : 2260-70. (1iiDiv)
 - 8) Cortes JE, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36(3): 231-37. (1iiDiv)
 - 9) Hochhaus A, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase : 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016 ; 30 (5) : 1044-54. (1iiDiv)
 - 10) Cortes JE, et al. Final 5-year study results of DASISION : The dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 (20) : 2333-40. (1iiDiv)
 - 11) Brümmendorf TH, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia.* 2022 ; 36:1825-33. (1iiDiv)
 - 12) Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020 ; 34(4):966-84. (レビュー)

CQ2 TKI 治療開始後の効果判定のモニタリングはどのような方法が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

国際指標（International Scale：IS）で補正した *BCR-ABL1*^{IS} 定量 RT-PCR による TKI 治療前と治療後 3 カ月ごとのモニタリングが推奨される。

解説

CML の治療効果判定のモニタリングには骨髄染色体検査 G-banding 法によるフィラデルフィア染色体の割合，蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（fluorescence *in situ* hybridization：FISH）法による *BCR-ABL1* 陽性細胞の割合，定量（quantitative）逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法による *BCR-ABL1* mRNA コピー数が用いられてきた。イマチニブなどの TKI 療法によりほとんどの症例が分子遺伝学的奏効 MR を達成するため，ELN 2013 以降の治療効果判定方法の中心は末梢血を用いた定量 RT-PCR 法である¹⁾。標準化された定量 RT-PCR 法が施行できない地域のため ELN 2013 では定量 RT-PCR 法と同時に染色体分析による評価も併記されていたが²⁾，ELN2020 では定量 RT-PCR 法のみとなっている²⁾。ここで推奨する定量 RT-PCR 法は *BCR-ABL1* mRNA コピー数を ABL などの内部標準遺伝子の mRNA コピー数の比を国際指標（International Scale：IS）で補正したものであり，*BCR-ABL1*^{IS} と記載する。わが国においても国際指標で補正された *BCR-ABL1*^{IS} の定量 RT-PCR 検査が 2015 年 4 月から保険診療可能となっており，TKI 治療前と治療開始後 3 カ月ごとの *BCR-ABL1*^{IS} 測定が推奨される²⁾。ただし，e13a2 (b2a2) や e14a2 (b3a2) と切断点が異なる稀な *BCR-ABL1* バリエントの場合は，同検査で検出できないことがあるので注意が必要である。

IRIS 試験のサブセット解析では，イマチニブ投与後 18 カ月で MMR (*BCR-ABL1*^{IS} ≤ 0.1%) 達成例の 7 年無イベント生存割合（EFS）95%，無増悪生存割合（PFS）99% と極めて良好であること，イマチニブ投与後 12 カ月で MMR 達成例は CML-AP/BP への移行が 8 年時点まで報告されていないこと^{3,4)} から，定量 RT-PCR 法で評価された MMR が長期生存を予測するサロゲートマーカーに位置づけられている。さらにイマチニブを対照薬として第二世代 TKI であるニロチニブまたはダサチニブの臨床第 III 相試験である ENESTnd 試験^{6,7)} または DASISION 試験^{8,9)} において治療後 3 カ月で *BCR-ABL1*^{IS} ≤ 10% で定義される Early molecular response (EMR) が TKI の種類に関わらず 5 年 PFS または 5 年 OS を予測するサロゲートマーカーであると報告されている。同様に，日本人の慢性期 CML を対象とした新 TARGET 観察研究でも，TKI の種類にかかわらず治療開始後 3 カ月時点での EMR 到達が，5 年目の良好な PFS の予測因子であることが示された¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Beccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management

- of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 ; 122 (6) : 872-84. (レビュー)
- 2) Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 ; 34(4):966-84. (レビュー)
 - 3) Druker BJ, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006 ; 355 (23) : 2408-17. (2Diii)
 - 4) Huges TP, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia : an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) . *Blood*. 2010 ; 116 (19) : 3758-65. (2Diii)
 - 5) Deininger M, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow-up : sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009 ; 114 : abstract #1126. (2Diii)
 - 6) Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 ; 362 (24) : 2251-9. (1iiDiv)
 - 7) Hochhaus A, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase : 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016 ; 30 (5) : 1044-54. (1iiDiv)
 - 8) Kantarjian H, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med*. 2010 ; 362 (24) : 2260-70. (1iiDiv)
 - 9) Cortes JE, et al. Final 5-year study results of DASISION : The dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016 ; 34 (20) : 2333-40. (1iiDiv)
 - 10) Kizaki M, et al. New TARGET investigators. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system. *Int J Hematol*. 2019 ; 109(4): 426-39. (3iiiA)

CQ3 ELN の効果判定基準により Warning や Failure とされた症例に対する二次治療、三次治療以降は何が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

- CML-CP の二次治療には、ABL1 点突然変異解析を参考としつつ未投与の第二世代 TKI (ニロチニブ, ダサチニブ, ボスチニブ) が推奨される。
- CML-CP の三次治療以降には、ABL1 点突然変異解析を参考としつつ未投与の第二世代 TKI, 第三世代 TKI (ポナチニブ), STAMP 阻害薬 (アシミニブ)のいずれかが推奨される。
- ABL1 点突然変異解析で T315I 変異を認めた場合はポナチニブが推奨される。

解説

1. 二次治療

一次治療の治療効果は、European LeukemiaNet の 2020 年版ガイドライン(ELN2020) の判定基準に従い判断する¹⁾。Warning に対してはモニタリングを頻回に行い、3 カ月後の次の評価ポイントまでには Optimal か Failure かはつきりさせる。その際、アドヒアランスの低下や副作用による休薬がないこと、トラフ濃度測定などによる薬物動態学的検討も治療抵抗性の参考となる。Warning での TKI 変更は任意であり、患者の年齢、併存疾患、忍容性、TFR を検討しているかなどを考慮する。一方、Failure と判定された場合は TKI 変更が必須である。まず ABL1 キナーゼ部位の点突然変異解析や付加的染色体異常の有無を確認し、変異の種類によって、適切な二次治療としての第二世代 TKI (ニロチニブ, ダサチニブまたはボスチニブ) を選択する²⁾。二次治療の治療効果判定も、一次治療と同じ効果判定基準を用いる¹⁾。

イマチニブ抵抗性・不耐容に対してニロチニブ 400 mg BID に変更した第 II 相試験の 48 カ月フォローアップデータでは CCyR 達成率は 45% であり、4 年 OS は 78% と良好であった³⁾。またイマチニブ抵抗性・不耐容に対してダサチニブを 100 mg QD, 50 mg BID, 140 mg QD, 70 mg BID にランダム化された第 III 相試験の 7 年最終データでは、7 年までの 100 mg QD 群の MMR 達成率は 46%, PFS は 42%, OS は 65% と良好であり、他の投与群も同様であった⁴⁾。一方、イマチニブ抵抗性・不耐容 286 例に対してボスチニブに変更した第 I /II 相試験の 4 年フォローアップデータでは、累積 CCyR 達成率は 49%, 2 年 OS は 91% と良好であった⁵⁾。

2. 三次治療以降

2 種類もしくはそれ以上の TKI に抵抗性・不耐容の CML に対するポナチニブ, アシミニブの有用性が報告されている。第二世代 TKI で濃厚に治療されている TKI 抵抗性・不耐容 CML または T315I が検出されている CML に対してポナチニブ 45mg QD に変更した第 II

相試験(PACE 試験)では、治療開始後 1 年以内に 46%が CCyR, 34%が MMR を達成し⁶⁾, 5 年の最終報告では MMR, MR^{4.5} 達成率がそれぞれ 40%, 24%, OS は 73%であった⁷⁾。

2022 年に上市されたアシミニブは、従来の ATP 競合性 TKI と異なり、ABL1 のミリストイルポケットに結合してキナーゼ阻害作用を発揮するファースト イン クラスの STAMP(specifically targeting the ABL myristoyl pocket) 阻害薬である。2 種類以上の TKI 抵抗性 CML-CP に対するアシミニブ 40mg BID vs ボスチニブ 500mgQD のランダム化第 III 相試験(ASCEMBL 試験)が実施され、治療効果や安全性に関してアシミニブ の優位性が示された(24 週の MMR 達成率 25.5% vs 13.2%; 有害事象による治療中止 5.8% vs 21.1%)⁸⁾。

3. T315I 変異

ABL1 キナーゼ部位の点突然変異解析で T315I 変異を認めた場合は、第二世代 TKI は全て無効であり、ポナチニブを選択する。上記のポナチニブによる PACE 試験では、ベースラインの T315I 変異患者に限っても、5 年の MMR 達成率は 58%, OS は 66%と、長期治療効果は劣っていなかった⁷⁾。一方、アシミニブに関しては、少なくとも 2 種類の TKI に抵抗性・不耐容の CML-CP を対象とした第 I 相試験において、ベースラインに T315I を有する患者 18 人中 5 人(28%)が 1 年以内に MMR を達成した⁹⁾。この結果をもとに T315I 陽性患者に対してはアシミニブ高用量 (200mg BID)が選択され、米国では T315I 陽性患者への適応が追加されたが、本邦では未承認である。上記の ASCEMBL 試験では T315I 変異を認める症例は除外されているため、アシミニブ 40mg BID の T315I 陽性患者に対しての有効性は不明である。

参考文献

- 1) Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34:966-84. (レビュー)
- 2) Gambacorti-Passerini C, et al. Chronic myeloid leukemia: Second-line drugs of choice. *Am J Hematol*. 2016; 91 (1) : 67-75. (レビュー)
- 3) Giles FJ, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of phase II study. *Leukemia*. 2013; 27 (1) : 107-12. (3iiiDiv)
- 4) Shah NP, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016; 91(9): 869-74. (3iiiDiv)
- 5) Brummendorf TH, et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. *Br J Haematol*. 2016; 172 (1) : 97-110. (3iiiDiv)

- 6) Cortes JE, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013 ; 369 (19) : 1783-96. (3iiiDiv)
- 7) Cortes JE, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018; 132(4):393-404. (3iiiDiv)
- 8) Réa D, 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(21):2031-41. (1iiDiv)
- 9) Hughes TP, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med.* 2019 ; 381(24) :2315-26. (3iiiDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ4 TKI の注意すべき晩期副作用のモニタリングとして何が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

TKI 治療前および治療中には心血管イベントに関するリスク因子（年齢、性別、血圧、脂質、糖尿病、喫煙歴）を評価し、動脈硬化や肺高血圧に対する定期的な検査が必要である。また慢性腎臓病（CKD）に対する定期的な検査も必要である。

解説

TKI 長期投与により、重篤な心血管イベント〔虚血性心疾患、肺高血圧症（PAH）、末梢動脈閉塞症（PAOD）、脳梗塞〕や慢性腎臓病（CKD）の合併が認められることがある。

ENESTnd 試験の 10 年と DASISION 試験の 5 年の長期観察では、対照群のイマチニブに比べ第二世代 TKI（ニロチニブ、ダサチニブ）の心血管系副作用の頻度が高かった（全 Grade の虚血性心血管イベント：ニロチニブ 300 mg BID 46 例/279 例 対イマチニブ 400 mg QD 10 例/280 例、ダサチニブ 100 mg QD 12 例/258 例 対イマチニブ 400 mg QD 6 例/258 例）^{1,2)}。期間はやや短いですが、BFRORE 試験の 14 ヶ月の観察では、対照群のイマチニブとボスチニブの心血管系副作用の頻度はほぼ同等であった（ボスチニブ 400 mg QD 14 例/268 例 対イマチニブ 400 mg QD 14 例/268 例）³⁾。また第三世代 TKI ポナチニブとイマチニブの比較試験である EPIC 試験はポナチニブに高発現した心血管系副作用のために開始 14 カ月で早期中止されたが、ポナチニブ投与 10 例(6%)/154 例対イマチニブ 1 例(1%)/152 例で 重篤な動脈閉塞性事象をきたした⁴⁾。

これらの合併症は用量に依存するものの、発症に関する off target 効果などの正確なメカニズムはわかっていないため、TKI の中止以外に有効な予防は明らかではない。しかしながら、少なくとも心血管イベントに関わる合併症を有する症例（糖尿病、高血圧、脂質異常症）で有意に心血管イベントが多いことから⁵⁾、厳格な血糖と血圧コントロール、ストロングスタチンの投与による LDL コレステロールのコントロールを行い、喫煙者であれば禁煙を指導する⁶⁾。

NIPPON DATA 80 の長期観察研究によって、年齢、性別、血圧、脂質、糖尿病、喫煙歴からなる心血管病変の死亡リスクが示されている⁷⁾。TKI 投与前には心血管イベントのリスクをこれらのデータを参照して評価し、高リスク群（糖尿病や脂質異常症を有する喫煙、高齢者）に対しては第二世代 TKI のリスクとベネフィットの両者を説明し同意を得た上で投与すべきである。また投与前と投与中は簡便で非侵襲的な ABI や頸動脈超音波検査を用いた動脈硬化の定期的なモニタリングが推奨される。一方、TKI 関連血管閉塞性事象に対する抗血小板薬投与による一次予防の有効性は現在のところ明らかではない。しかしながら、心血管イベントの高リスク症例や TKI 治療前にすでに明らかな動脈硬化が認められる症例では予防を考慮しても良い。

ダサチニブでは虚血性心疾患に加え、稀ではあるものの PAH の合併が報告されている⁸⁾。

PAH の発症は DASISION 試験 5 年まででダサチニブ群 258 例中 6 例、イマチニブ群 258 例中 0 例である²⁾。投与中どのような症例に PAH 発症のリスクが高いか推測することは困難であるため、ダサチニブ投与中は定期的なモニタリングが必要である。PAH のスクリーニングおよびモニタリングとして、定期的な BNP 測定とドップラー心超音波検査が有用である⁸⁾。PAH に対する治療はダサチニブの中止であり、早期であれば可逆的であることも報告されている⁹⁾。

イマチニブ、ニロチニブあるいはダサチニブが一次治療として使用された 468 例中 58 例 (14%) で TKI 投与を受けている間に CKD を発症し、そのうち 49 例 (84%) はイマチニブによる治療を受けている間に発症した ($P < 0.001$)。イマチニブ以外にも、年齢、高血圧の既往、糖尿病も CKD の発症と関連していた。ベースラインで CKD を発症していない患者では、イマチニブが時間の経過とともに GFR を低下させることが示された¹⁰⁾。TKI の長期に使用においては、CKD にも注意を払う必要がある。

参考文献

- 1) Kantarjian HM, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440-45. (1iiDiv)
- 2) Cortes JE, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016 ; 34 (20) : 2333-40. (1iiDiv)
- 3) Cortes JE, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7. (1iiDiv)
- 4) Lipton JH, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia : an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 ; 17 (5) : 612-21. (1iiDiv)
- 5) Rea D, et al. Usefulness of the 2012 European CVD risk assessment model to identify patients at high risk of cardiovascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015 ; 29 (5) : 1206-9. (レビュー)
- 6) Valent P, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood*. 2015 ; 125 (6) : 901-6. (レビュー)
- 7) Group NDR. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J*. 2006 ; 70 (10) : 1249-55. (3iA)
- 8) Montani D, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012 ; 125 (17) : 2128-37. (3iC)

- 9) Shah NP, et al. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. *Am J Hematol.* 2015 ; 90 (11) : 1060-4. (3iiiDiv)
- 10) Yilmaz M, et al. Estimated glomerular filtration rate changes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer.* 2015;121(21):3894-904. (3iiiDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ5 同種造血幹細胞移植は CML の治療中どのような時に考慮すべきか

推奨グレード：カテゴリー2A

- ・初発 CML-BP や TKI 治療中の AP/BP に対しては、TKI や追加薬剤を用いて慢性期の再構築を目指した後に同種造血幹細胞移植を行うべきである。
- ・初発 CML-AP に対しては、最初に第二世代 TKI を投与する。TKI の効果が不十分な場合は、未投与の TKI を推奨するが、これにも効果不十分な場合は同種造血幹細胞移植の準備を開始する。
- ・複数の TKI およびアシミニブを投与しても耐性や不耐容を示す CML-CP に対しては、同種造血幹細胞移植を考慮する。

解説

CML 患者が治癒可能な唯一の治療法は同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) であり、2002 年までは HLA が一致した適切なドナーを持つすべての CML 患者が allo-HSCT の候補者であった。チロシンキナーゼ (TKI) によって CML の予後が格段に改善され、さらに複数の選択的 TKI が利用できるようになったことで、慢性期 CML (CML-CP) に対して、1 次治療として allo-HSCT は基本的に行わなくなったが^{1,2)}、移行期/急性期 CML (CML-AP/BP) では未だ allo-HSCT は治療上重要な選択肢である。

初発 CML-BP や TKI 治療中の CML-AP/BP に対しては、TKI や追加薬剤を用いて慢性期の再構築を目指した後に allo-HSCT を行うべきである。AP/BP はたとえ CP に戻ったとしても、CP 期はしばしば短いため、AP/BP 患者では、ドナー探索を含め治療最初から allo-HSCT を念頭に置いて治療にあたるべきである³⁾。特に CML-BP に対しては感受性のある TKI を選択し、さらに化学療法を併用することで治療効果の向上が期待できる⁴⁾。Lymphoid BP であればビンクリスチンとステロイドが含まれる ALL 型の化学療法⁵⁾、Myeloid BP であればシタラビンが含まれる AML 型の化学療法⁶⁾を併用する。2 回目の CP を達成した CML-AP/BP 患者の長期生存率は、骨髄破壊的 allo-HSCT を受けた患者で 30% から 40% 程度である⁷⁾。本邦における CML-BP に対する血縁者間および非血縁者間 allo-HSCT の生存割合は移植後 1 年で 46.2%, 43.9%, 移植後 5 年で 24.6%, 24.1% である⁸⁾。

初発 CML-AP に対して用いる TKI については、未だ前向きランダム化試験はないが、最初により効果の高い第二世代 TKI を投与するのが望ましいと考えられる⁹⁾。AP 患者の約 20% から 40% は TKI 単独で細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR) を達成するが、効果はしばしば持続的ではない。対照的に、allo-HSCT を受けた患者の 5 年無増悪生存率は 50~80% と良好な成績が報告されている¹⁰⁾。CML 診断後 12 か月以上、ヘモグロビン値 10 g/dL 以下、および末梢血芽球 5% 以上などのリスク因子がない低リスク CML-AP 患者では、allo-HSCT を急ぐ必要が無いとされる。これらのリスク因子のいずれか 1 つを有する患者では、allo-HSCT でより優れた予後が期待でき、2 つ以上のリスク因子を有する患者は、TKI のみ

で治療した場合に特に不良な予後であった¹⁰⁾。

TKI に耐性や不耐容を示す CML-CP 患者でも allo-HSCT の適応は残っている。2 次使用した TKI での治療が失敗した患者は、特に切り替えの理由が先に使用した TKI 療法に対する不耐容ではなく抵抗性である場合、3 次で使用された TKI による治療後の CCyR 達成は可能であるが、奏効率は変動し、奏効の持続性もより不確かなものになる¹¹⁾。したがって、2 種類以上の TKI やアシミニブによる治療後に持続する CCyR を達成できないすべての CML-CP 患者では、allo-HSCT の適応を考慮する必要がある。

初回 TKI 治療後に持続的な CCyR を達成できない患者の約 20% で、ゲートキーパー部位の変異である T315I 変異が検出される。このような患者は、ポナチニブ出現以前は移植適応であったが、T315I にも有効なポナチニブの出現後は、移植の適応が変わった¹²⁾。しかし、ポナチニブに対して初期または獲得耐性を示す T315I 変異を有する患者は、可能であれば allo-HSCT の準備を進めるべきである¹³⁾。

まれではあるが TKI 使用患者で、適切な TKI の減量とサイトカインなどのサポートにもかかわらず、重篤な血球減少をきたすことがある。これにより、治療が頻繁に中断され、TKI の効果的な持続的投与が妨げられることがある。これらの患者は骨髄を再増殖させるのに十分な残存正常造血がない可能性が高いため、allo-HSCT は優れた長期生存を提供できる、唯一の効果的な治療法である。

CML-CP では、特に allo-HSCT の適応に悩むことが多いが、移植の遅れは必ずしも予後の悪化と関連しないという報告もある^{10, 14)}

参考文献

- 1) Baccarani M, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009;27(35): 6041-51. (レビュー)
- 2) Jabbour E, et al. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol.* 2012;87(11): 1037-45. (レビュー)
- 3) Hehlmann R, et al. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29: 295-307. (レビュー)
- 4) Jain P, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer.* 2017; 123: 4391-402. (3iiiDiv)
- 5) Yanada M, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 (3) : 460-6. (3iiiDiv)
- 6) Fruehauf S, et al. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine

- is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Cancer*. 2007; 109 (8) : 1543-49. (3iiiDiv)
- 7) Crawley C, et al. Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood*. 2005;106: 2969-76. (3iiiA)
 - 8) 日本における造血細胞移植. 平成 25 年度 全国調査報告書. 日本造血細胞移植データセンター/ 日本造血細胞移植学会 <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2013/3-3-4.pdf> (レビュー)
 - 9) Ohanian M, et al. Tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014, 14 (2) :155-62. (3iiiA)
 - 10) Jiang Q, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood*. 2011;117 (11) : 3032-40. (3iiiDiv)
 - 11) Khoury HJ, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119 (15) : 3403-12. (2iiiDiv)
 - 12) Cortes JE, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132 (4) : 393-404. (3iiiDiv)
 - 13) Nicolini FE, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer*. 2017;123 (15) : 2875-80. (3iA)
 - 14) Hehlmann R, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109 (11) : 4686-92. (2A)

CQ6 DMR を達成し MRD が検出されなければ TKI 中止は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

妊娠を望む若い女性や晩期副作用のために TKI 継続が困難などの理由がある場合、あるいは分子遺伝学的深い奏効 (DMR) が得られた患者の中で一定の条件を満たした場合は、定期的なモニタリングを条件に TKI 中止を考慮することができる。臨床試験外で中止を試みる場合は、血液専門医による日本血液学会の J-SKI に登録を推奨する。

解説

無治療寛解 (treatment free remission, TFR) は CML-CP 治療の新しい目標である。CML-CP と診断され、一次治療のイマチニブ (STIM 試験、JALSG STIM213 試験)^{1,2)}、ニロチニブ (ENESTfreedom 試験、JALSG N-STOP 試験)^{3,4)} およびダサチニブ (first-line DADI 試験、JALSGD-STOP 試験)^{5,6)} などによって DMR が一定期間 (1~2 年以上) 維持できた患者の約半数は、TKI を中止しても分子遺伝学的再発のない TFR 維持できることが報告された。また前 TKI に耐性あるいは不耐容を示し二次治療のニロチニブ (ENESTop 試験)⁷⁾ やダサチニブ (DADI 試験)⁸⁾ も一定期間 DMR が維持できた患者の約半数は、TKI を中止しても TFR を維持できることが報告された。注意すべきは、前 TKI 耐性のために TKI が変更になった患者では TFR 率は極めて低く、このような患者では現時点では TKI を中止すべきではない。

長期投与に伴う過剰な治療と晩期毒性を避け、医療経済の見地からも TFR 獲得は CML-CP 治療の目標であることは間違いない。欧米では EURO-SKI をはじめとする大規模な臨床試験により安全に TKI 治療が終了できる基準が確立され、日常診療で専門医による TKI の中止が行われている。特に、妊娠を望む女性や重篤な副作用の合併など特別な事情の場合は、厳重な定量 PCR による MRD のモニタリングを行う条件で、TKI 中止を考慮しても良い。現在まで本邦で行われた TKI 中止試験 (JALSG STIM213, DADI, 1st DADI, NIL-Stop, STAT2, JALSG N-STOP, JALSG D-STOP など) の中で TKI 中止の可能性が追試され、病期進行は認めていない。そこで日本血液学会の事業として、新規レジストリー研究「慢性骨髄性白血病患者に対するチロシンキナーゼ阻害薬中止後の無治療寛解維持を検討する日本国内多施設共同観察研究：J-SKI (the Japanese Stop Kinase Inhibitor)」が開始された⁹⁾。J-SKI に登録することで血液専門医による TKI 中止を試みることは許容されると考える。

NCCN ガイドラインでは、臨床試験外での TKI 中止に必要な条件として以下を挙げている¹⁰⁾。

- 1) 18 歳以上
- 2) CML-AP/BP の既往の無い CML-CP
- 3) 最低 3 年以上の TKI 治療歴
- 4) 3 カ月以上の間隔において、少なくとも 4 回以上の検査を実施し、最低 2 年以上安定

した MR⁴を維持している。

- 5) MR^{4.5}が確実に検出できる検査を利用でき、結果を2週間以内を知ることができる。
- 6) 中止後最初の6カ月間は、毎月1回 IS、7～12カ月は2カ月に1回、MMRを維持している患者には、その後、継続して3カ月毎に BCR-ABL1 mRNA (IS) の測定ができる。
- 7) MMR が失われた後に TKI 治療を再開した患者には、MMR が再び確立されるまで毎月 BCR-ABL1 mRNA (IS)を行い、MMR に再度達成した後は継続して3カ月毎に BCR-ABL1 mRNA (IS)を測定できる。TKI 再開後3カ月経過しても MMR が達成できない患者に対しては、BCR-ABL1 キナーゼドメイン変異検査を実施し、毎月1回の BCR-ABL1 mRNA (IS) 測定をさらに6カ月間継続する必要がある。

また、発症機序は不明であるが、TKI 中止後、筋骨格痛を主体とする離脱症候群を約20～30%程度の症例で認めることがあるので中止時に説明と同意が必要である。一過性であり対処療法にて軽快することが多い¹¹⁾。

1回目のTKI中止でTFRが維持できず、TKIを再開し再度DMRを一定期間維持できた患者において2回目のTKI中止の可能性が示されている。2回目のTKI中止から24カ月後のTFR率は、1回目のTKI中止時に最初の3カ月間DMRを維持できていた患者で高かった(72% vs. その他の患者で32%)¹²⁾。現時点で2回目のTKI中止に関する情報は少なく、基本的には臨床試験下で行うべきである。

参考文献

- 1) Mahon FX, 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(11):1029-35. (3iiiDiv)
- 2) Takahashi N, et al. Deeper molecular response is a predictive factor for treatment-free remission after imatinib discontinuation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: the JALSG-STIM213 study. *Int J Hematol.* 2018 Feb;107(2):185-193. (3iiiDiv)
- 3) Hochhaus A, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from the ENESTfreedom study. *Leukemia.* 2017;31(7):1525-31. (3iiiDiv)
- 4) Takahashi N, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: results from JALSG N-STOP216. *EHA.* 2021: 325427; EP667. (3iiiDiv)
- 5) Kimura S, 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(3): e218-25. (3iiiCiv)
- 6) Minami Y, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline dasatinib: results from JALSG D-STOP216. *EHA.* 2021: 325428; EP668. (3iiiDiv)
 - 7) Hughes TP, et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. *Leukemia.* 2021;35(6):1631-42. (3iiiCiv)
 - 8) Imagawa J, 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 Dec;2(12):e528-35. (3iiiDiv)
 - 9) http://www.jshem.or.jp/modules/research/index.php?content_id=13
 - 10) Deininger MW, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(10):1385-415. (レビュー)
 - 11) Lee SE, et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: The KID study. *Haematologica.* 2016;101: 717–723. (3iiiCiv)
 - 12) Legros L, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2017;123(22):4403-10. (3iiiCiv)

CQ7 CML に対する TKI 治療中に TKI の減量は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-1

A) TKI に関連した有害事象に対する減量基準に基づき用量調整を行う必要がある。ポナチニブに関しては長期の安全性を確保するため治療効果を指標 ($IS \leq 1\%$) に 15mg に減量する必要がある。

推奨グレード：カテゴリ-2A

B) 高齢者などでは有害事象を避けるため、TKI の減量を行うことができる。

推奨グレード：カテゴリ-2B

C) 深い分子遺伝学的寛解を維持している症例では TKI に関連した有害事象を避けるため TKI の減量を行っても良い。

解説

A) 新規慢性期 CML に対する TKI の開発臨床試験 (IRIS¹⁾, BFORE²⁾, DASISION³⁾, ENESTnd⁴⁾) によって TKI の標準投与量 (イマチニブ 400mg 1 日 1 回, ボスチニブ 400mg 1 日 1 回, ダサチニブ 100mg 1 日 1 回, ニロチニブ 300mg 1 日 2 回) が示されているが、TKI に関連した有害事象の中止減量基準に基づき用量調整を行う必要がある。添付文書などでは、用量用法は患者の状態により適宜減量すると記載されており、有害事象の程度にて休薬や減量基準が示されている。

一方、ポナチニブの CML に対する標準投与量は 2010 年に開始された PACE 試験⁵⁾で 45mg 1 日 1 回と規定され、2012 年米国、2013 年欧州、2016 年本邦で T315I 変異を含む治療抵抗性 CML に対して認可された。しかしながら心血管リスクの高い症例で予期せぬ血管閉塞事象が発生し有害事象が用量に依存することが推測されたことから、2013 年より MCyR 達成症例には 15mg、未達成症例または進行期移行期症例には 30mg に減量することが推奨された。本邦においてはポナチニブの初回治療の用量用法は 45mg 1 日 1 回と規定されているが、リスクベネフィットを考え、国内の臨床医は 15mg または 30mg 1 日 1 回をほとんどの症例に対して採用している。前治療抵抗性 CML に対するポナチニブ初期投与量 15mg, 30mg, 45mg のランダムイズ比較試験 (OPTIC trial)⁶⁾が行われ、15mg や 30mg では血管閉塞事象を減らしつつ、T315 変異のない患者や TKI 抵抗性の低い患者で十分な治療効果が得られることが明らかとなった。長期の安全性を確保するために治療効果を指標 ($IS \leq 1\%$) にポナチニブは 15mg に減量する必要がある。

B) 前述の OPTIC 試験⁶⁾は TKI の用量変更戦略を明らかとした初めての大規模は比較試験であり、この試験はその他の TKI についても同様の用量変更戦略を検討し得る根拠となるかもしれない。治療開始時より減量した TKI (イマチニブ、ボスチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ) を投与する治療戦略に関しては限られたエビデンスしかないものの、TKI 関連有害

事象に関する高リスク症例や高齢者に対しては有用であると考えられる。

イマチニブの新規発症 CML に対する標準投与量は IRIS 試験¹⁾の結果 400mg 1日1回であるが、国内の新規発症 CML に対する前向き試験 JALSGCML で 300mg 1日1回でも同様の治療効果が示された (JALSG CML202)⁷⁾。JALSG CML202 試験では 300mg と 400mg 群の間でイマチニブトラフ濃度に有意差は認められなかった⁷⁾。イマチニブの血中濃度は用量に依存するものの濃度の分布に日本人特有の ABCG2 などの薬物トランスポーターの一塩基多型などによる個人差が大きい⁸⁾。MMR を達成している症例では MMR 未達成症例に比べ、イマチニブの血中濃度がターゲット濃度の 1000ng/mL 以上を認める症例が有意に多いことから、MMR 未達の症例ではアドヒアランスを確認する目的も兼ねて血中濃度測定も有用である⁹⁾。

ボスチニブの新規発症 CML に対する標準投与量は BFORE 試験²⁾の結果 400mg 1日1回であるが、国内 CML エキスパートは 200mg 1日1回から開始し 400mg まで漸増する投与方法を多くの症例に対して採用している¹⁰⁾。下痢などの消化管障害に対する支持療法に加え、日本人に多い肝障害の早期対応が可能である。一方、認容性が認められる場合は標準投与量まで増量することが重要であり、開発臨床試験では 300mg 1日1回までの減量は規定されているがそれより少ない用量の長期投与における有効性を示すエビデンスはない。なお、現在本邦では CML に対するボスチニブの漸増方法を検証する前向き臨床試験が行われている。

ダサチニブの新規発症 CML に対する標準投与量は DASISION 試験³⁾の結果 100mg 1日1回であるが、小規模の限られたコホートであるが 50mg 1日1回でも同様の治療効果が期待され、胸水貯留や血球減少などの有害事象を避けることができた¹¹⁻¹³⁾。特に有害事象が危惧される高齢者では治療開始時から少量投与を行う必要があるかもしれない。一方、高リスク症例に対してのダサチニブ少量投与のエビデンスはない。また若年者に対してはダサチニブ少量投与が DMR 後の TFR の成功に影響を及ぼす可能性があるかもしれないので注意が必要である。

ニロチニブの新規発症 CML に対する標準投与量は ENESTnd 試験⁴⁾の結果 300mg 1日2回である。ENESTnd 試験の 10 年の長期観察¹⁴⁾において 400mg 1日2回と比較し 300mg 1日2回投与の方が血管閉塞性事象は少なく、血管閉塞性事象の発症はボナチニブと同様に用量依存性である可能性が示された。小規模の限られたコホートではあるが、二次治療においても 400mg 1日2回に代えて 300mg 1日2回の有用性と安全性が示されている¹⁵⁾。開発臨床試験では 400mg 1日1回までの減量は規定されているが、それより少ない用量の有効性を示すエビデンスはない。

C) 3年以上の長期 TKI 治療歴を持つ CML 患者で 12ヶ月以上の DMR (IS \leq 0.0032%) を維持している場合は、TKI に関連した晩期有害事象を避ける目的で TKI の減量を検討しても良いと考える。減量後も定期的な IS モニタリングを行い深い治療効果が維持されている

ことを確認する必要がある。独立した前向き臨床試験を用いた数理モデルによると、既に深い寛解を維持している患者であれば50%のTKI減量では長期の治療効果を失うことはない
と結論付けている¹⁶⁾。

参考文献

- 1) O'Brien SG, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004. (1iiDiv)
- 2) Cortes JE, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):231-7. (1iiDiv)
- 3) Kantarjian HM, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2012;119(5):1123-9. (1iiDiv)
- 4) Kantarjian HM, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):841-51. (1iiDiv)
- 5) Cortes JE, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018; 132(4): 393-404. (2A)
- 6) Cortes J, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood.* 2021; 138(21): 2042-50. (1iiDiv)
- 7) Ohnishi K, et al. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci.* 2012; 103(6): 1071-8. (2Div)
- 8) Takahashi N, et al. Influence of CYP3A5 and drug transporter polymorphisms on imatinib trough concentration and clinical response among patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Hum Genet.* 2010; 55(11): 731-7. (3iiDiv)
- 9) Takahashi N, et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(6): 809-13. (3iiDiv)
- 10) Mita A, et al. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol.* 2018; 7: 9. (3iiDiv)

- 11) Naqvi K, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2018; 124(13): 2740-7. (2Div)
- 12) Naqvi K, et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020; 126(1): 67-75. (2Div)
- 13) Murai K, et al. Low-dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (DAVLEC): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021; 8(12): e902-11. (2Div)
- 14) Kantarjian HM, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021; 35(2): 440-53. (1iiA)
- 15) Hiwase D, et al. Efficacy and safety of nilotinib 300mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who are intolerant to prior tyrosine kinase inhibitors: Results from the Phase IIIb ENESTswift study. *Leuk Res*. 2018; 67: 109-15. (2Div)
- 16) Fassoni AC, et al. Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: a simulation study based on phase III trial data. *Haematologica*. 2018; 103(11): 1825-34. (1iiDiv)

CQ8 CML 患者もしくはそのパートナーの妊娠にはどのような対応が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

妊娠中および授乳中の女性 CML 患者に対して TKI 治療は推奨されない。妊娠中はインターフェロン α 治療、もしくは TKI 治療中止が推奨される。男性患者に対して TKI 治療中止を推奨する必要はない。

解説

妊娠を希望する患者とそのパートナーには、本ガイドラインが経験則に基づいて策定されたものであることを説明の上、患者の意思とリスクを考慮し慎重に治療方針を決定する。

1. TKI 治療中の CML 患者もしくはそのパートナーが妊娠を希望した場合

男性患者がパートナーの妊娠を計画した場合、イマチニブまたは第二世代 TKI (ダサチニブ、ニロチニブ、およびボスチニブを含む) による治療は中止する必要はない。これらの治療を受けていた男性患者において、児の先天性異常は増加しないと複数の報告がなされている^{1,3)}。しかし、ポナチニブおよびアシミニブの男性患者に起因する催奇形性リスクについては不明である³⁾。また、TKI の妊孕性への影響については検討が十分ではないが、イマチニブについては投与後に精子の質と形態の変化は認めないと報告されている³⁾。TKI 治療前に精子保存を行うことは可能であるが、無治療の男性 CML 患者における精子の質についてはデータがない。催奇形性の一般的リスクについて十分に議論し、患者希望を考慮し TKI 治療を中止する必要はない。

女性患者が妊娠を希望した場合は、TKI 治療の中止もしくは変更を積極的に検討する³⁾。TKI は胎盤や胎児に移行し、流産と胎児異常の頻度をいずれも増加させるためである¹⁻⁵⁾。深い寛解を獲得維持できている患者では TFR が期待できるため、TKI 治療を中止し妊娠を試みることができる (CQ6 参照)³⁾。したがって、個々の患者において治療背景と効果を評価し、TKI 治療中止の可能性について慎重に検討する。TKI 治療中止が適切でない患者、および中止後に再発を認めた患者はインターフェロン α の治療に切り替える^{3,6)}。しかし、TKI を用いない治療は疾患進展のリスクを伴うため、疾患状態と患者希望を考慮した上で十分に議論し意思決定を行う。なお、TKI 中止後再発リスクが低下する 6 カ月の TFR 観察期間を経た上での妊娠が理想的である⁷⁾。妊娠が成功した場合はハイリスク妊娠を専門とする産科医との緊密な連携、および定期的な胎児超音波検査が推奨される³⁾。また、TKI は母乳に移行するため、TKI 内服中の授乳は禁忌である^{3,8)}。授乳を行う場合は TKI 治療を中止し児の TKI 暴露を回避する^{3,8)}。TKI の薬物動態の検討から、TKI が体内から消失するためには少なくとも TKI 中止から数日間が必要であると考えられている⁹⁾。

2. TKI 治療中の CML 患者もしくはそのパートナーが妊娠した場合

CML に対する TKI 治療中に予期せぬ妊娠が発生した場合の管理は、TKI 治療の継続・中止・変更および妊娠の継続・非継続の選択肢があり、患者の希望に応じ個々に検討する必要がある。TKI はオフターゲット作用に起因する催奇形性があり、特に器官形成時の TKI 暴露は避ける必要がある^{1,4)}。そのため、CML 治療中に妊娠が疑われた場合は直ちに TKI 治療を中止し妊娠状態を確認する。正常妊娠が確認されたら TKI をインターフェロン α 治療に切り替える^{3,6)}。しかし、TFR 維持が期待できる状態の患者については、妊娠を契機に TKI 治療を中止し、厳格なモニタリング下に無治療経過観察を行うこともできる (CQ6 参照)³⁾。イマチニブは妊娠中期(16 週~27 週)および後期(28 週~39 週)で安全に使用できるとする報告はあるが、症例集積が不十分であり現時点では推奨されない^{3,4)}。その他の TKI についても同様に推奨されない^{1,4)}。病勢が進行している、あるいはインターフェロン α 治療に不応性の場合には、妊娠中期から後期で TKI を投与するかまたは妊娠 22 週未満で中絶を行うかについて、リスクとベネフィットを説明し患者の意思を尊重し慎重に選択する。いずれの場合もハイリスク妊娠を専門とする産科医と密に連携を行う。

3. 妊娠中に CML と診断された場合

妊娠中に CML と診断された女性患者の初期治療はインターフェロン α を用いる^{3,6)}。ハイドロキシウレアおよび TKI の投与は推奨されない。白血球増多が顕著な患者に対する白血球アフェレーシスは妊娠中でも実施可能である³⁾。白血球増多が軽微な患者については出産後まで治療開始を待てる可能性があり、慎重に無治療経過観察することもできる³⁾。病勢が進行している、あるいはインターフェロン α 治療に不応性の場合には、妊娠中期から後期で TKI を投与するかまたは妊娠 22 週未満で中絶を行うかについて、リスクとベネフィットを説明し患者の意思を尊重し慎重に選択する。いずれの場合もハイリスク妊娠を専門とする産科医と密に連携を行う。

参考文献

- 1) Cortes JE, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol.* 2015 ; 90(12) : 1111-5. (3iiiC) PMID: 26348106
- 2) Cortes JE, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with bosutinib. *Int J Hematol Oncol.* 2020 ; 9(2) : IJH26. (3iiiC) PMID: 33005329
- 3) Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020 ; 34(4) : 966-84. (レビュー) PMID: 32127639
- 4) Pye SM, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008 ; 111(12) : 5505-8. (3iiiC) PMID: 18322153
- 5) Chelysheva E, et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. *Leuk Lymphoma.* 2018 ; 59(3) : 733-8. (3iiiC) PMID:

28703026

- 6) Lasica M, et al. The effect of tyrosine kinase inhibitor interruption and interferon use on pregnancy outcomes and long-term disease control in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019 ; 60(7) : 1796-802. (3iiiC) PMID: 30632843
- 7) Abruzzese E, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Ther Adv Hematol*. 2020 Oct 31;11:2040620720966120. (レビュー) PMID: 33194164
- 8) Chelysheva E, et al. Breastfeeding in patients with chronic myeloid leukaemia: case series with measurements of drug concentrations in maternal milk and literature review. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 ; 10(1) : e2018027. (3iiiC) PMID: 29755704
- 9) Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Sep;22(3):455-74. (レビュー) PMID: 19959094

CQ9 全ての PV/ET/MF に対してアスピリンの投与は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1 PV に対しては禁忌でない限り、全例でアスピリンの投与が勧められる。
推奨グレード：カテゴリー2A ET に対しては全例ではなく血栓症のリスクやドライバー遺伝子のタイプなどに応じて投与を行う。
推奨グレード：カテゴリー2B MF に対しては、血栓既往を有する場合や心血管リスクのある場合などでは、アスピリンの投与を考慮してもよい。

解説

PV において、アスピリンが血栓・出血の合併症を抑制しうるかについては前向きランダム化試験により検証されている¹⁾。この試験では、アスピリンに対する禁忌や過去の血栓既往などでアスピリンが明確に適応である症例は除外されている。一方で、年齢による制限は設けられていない。すなわち、現在の基準では低リスク症例と一部の高リスク症例が対象となっている。アスピリン群は、プラセボ群と比較して非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、心血管死、肺塞栓および大静脈血栓をあわせたイベントの発症を有意に抑制した(**relative risk 0.4, p=0.03**)。出血合併症は両群で相違がなかった。また、前向きコホート研究により抗血小板剤の使用は心血管イベント(**relative risk 0.77**)および死亡率(**relative risk 0.72**)を抑制することが示されている²⁾。この研究では、年齢・血栓既往の有無に関わりなくすべての PV 症例が含まれている。この2つの臨床試験より、PV 症例では年齢や血栓既往に関わりなく、アスピリンを用いることが推奨される。

ET では抗血小板療法の血栓抑制効果については、後ろ向き観察研究のみ報告がある。低リスク ET 症例を対象とした解析では、抗血小板療法は **JAK2V617F** 変異陽性例における静脈血栓リスク、心血管リスクを有する症例における動脈血栓リスクを低下することが確認された³⁾。一方、血小板数が 100 万/ μL を超える症例では、抗血小板療法により出血リスクが上昇した。ドライバー変異に基づいて低リスク ET 症例を層別化して解析した後ろ向き観察研究も報告されている⁴⁾。**CALR** 変異陽性例では、抗血小板療法により血栓リスクは低下せず逆に出血リスクが上昇した。一方、**JAK2V617F** 陽性症例ではアスピリンにより静脈血栓リスクが低下した⁴⁾。以上より、低リスク ET においては一律のアスピリン投与は推奨されず、ドライバー変異のタイプ、心血管リスクの有無および血小板数に基づいて可否を判断すべきである。血栓症の既往がない高リスク ET 症例 (60 歳以上、高度の血小板増加等) を対象に、細胞減少療法に抗血小板療法を加える意義についても後ろ向き観察研究が行われている⁵⁾。その結果、60 歳以上の症例では抗血小板療法を追加することにより、血栓リスクが低下した (**incidence rate ratio 0.2, p=0.02**)⁵⁾。さらに、血栓既往のある PV および

ET 症例の血栓再発についての後ろ向き観察研究では、細胞減少療法に加えて抗凝固療法あるいは抗血小板療法を併用することにより、それぞれ静脈血栓、動脈血栓の抑制に有効であることが確認されている⁶⁾。これらの結果より、高リスク ET 症例では細胞減少療法に加えて抗血小板療法を併用することが推奨される。

PMF 症例、特に pre-PMF 例では ET 症例と同程度の血栓リスクがあることが報告されている⁷⁾。また、pre-PMF 症例は ET 症例と比較し、出血を合併しやすいことも指摘されている⁸⁾。しかしながら、PMF 症例に対してアスピリンが血栓リスクを軽減するかについて検証した臨床研究は報告されていない。エキスパートオピニオンとして、60 歳以上、心血管リスク因子、JAK2V617F 変異陽性もしくは白血球増加を伴う場合に考慮することが示されている⁹⁾。また、血栓症の既往がある症例についても、アスピリンもしくは抗凝固療法を行うことが提示されている。

なお、血小板数の著増(一般的には血小板数 >100 万/ μ)に伴い von Willebrand 因子(vWF)が低下すると、後天性 von Willebrand syndrome (AvWS) を発症することがある¹⁰⁾。この場合のアスピリンの単独投与は出血を助長する可能性があるため、vWF : RCo (ristocetin cofactor activity) が低下している例では、細胞減少療法後に血小板数が減少していることを確認してからアスピリン投与を行う。加えて、血小板数 <100 万/ μ L でも vWF が低下する例もみられるため、出血傾向を示す場合は血小板数に関わらず vWF : RCo を測定することが望ましい。

参考文献

- 1) Landolfi R, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350(2):114-24. (1iDi)
- 2) Marchioli R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2224-32. (3iiC)(2Di)
- 3) Alvarez-Larrán A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood.* 2010;116(8):1205-10; (3iiC)
- 4) Alvarez-Larrán A, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica.* 2016;101(8):926-31. (3iiC)
- 5) Alvarez-Larrán A, et al. Cytoreduction plus low-dose aspirin versus cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocythaemia: an observational study. *Br J Haematol.* 2013;161(6):865-71. (3iiC)
- 6) De Stefano V, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments.

Haematologica. 2008;93(3):372-80. (3iiC)

- 7) Barbui T, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3179-84. (3iiC)
- 8) Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012;26(4):716-9. (3iiC)
- 9) Finazzi G, et al. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(11):104. (レビュー).
- 10) Rottenstreich A, et al. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med*. 2017 ; 41 : 49-54. (3iiC)

CQ10 低リスク PV/ET に対して細胞減少療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー3 (PV)、カテゴリー4 (ET)

低リスク PV/ET 症例に対して、血栓リスクを低下させる目的で殺細胞薬を用いた細胞減少療法を行うことは推奨されない。

解説

低リスク PV/ET 症例に対しての細胞減少療法については、ELN および NCCN のガイドラインでも必要ないと判断されている^{1,2)}。しかし、その根拠となる臨床試験は乏しい。

低リスク PV 症例を対象とした細胞減少治療についての臨床試験としては、Ropeginterferon- α 2b(ro-IFN- α 2b)を用いたランダム化前向き試験(Low-PV 試験)がある³⁾。この臨床試験では、低リスク PV 症例を瀉血のみの群と ro-IFN- α 2b を投与する群にランダムに割付けられた。Primary end point は観察期間(12 ヶ月)において、病勢の進行なくヘマトクリット $<45\%$ を維持できた症例の比率とされた。瀉血のみの群での、primary end point の達成率 60%に対して、ro-IFN- α 2b では 84%であった(オッズ比 3.5)。病勢進行として、瀉血群では、3 例に肢端紅痛症を伴う血小板増加と 1 例に脾静脈血栓症が認められた。

低リスク ET 症例を対象としては、40~59 歳で、治療を要する高血圧や糖尿病の併発がなく、また著明な血小板増加(150 万/ μ L 以上)を伴わない ET 症例を対象として、アスピリン単独群とアスピリンとハイドロキシカルバミドの併用群にランダムに割り付けた前向き臨床試験が行われている⁴⁾。動静脈血栓、出血および心血管要因による死亡の発症が primary end point と定められた。観察期間中央値は 73 ヶ月であった。両群での primary end point についてのハザード比は 0.98 であり全く差を認めなかった。これより、この条件に該当する ET 症例では、HU 治療は行うべきではないと結論づけている⁴⁾。

なお、ELN あるいは NCCN のガイドラインでは、低リスク PV/ET 症例においても、鉄欠乏症状により瀉血継続が困難な場合、著明な血小板増加(150 万/ μ L)、白血球増加(15,000/ μ L 以上)、全身症候が強い場合や脾腫が増大する場合には、細胞減少治療の適応を考慮するとしている^{1,2)}。ただし、著明な血小板増加を伴う低リスク ET 症例を対象とした Mayo クリニックの後ろ向き解析では、細胞減少療法の有無は無血栓生存率に影響しないとの結果であった⁵⁾。低リスク PV・ET 症例の全身症候の改善に、細胞減少治療が有効であるかについては臨床試験では検証がなされていない。

参考文献

- 1) Barbui T, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-69. (レビュー)
- 2) Mesa RA, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version

- 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(10):1193-207. (レビュー)
- 3) Barbui T, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021;8(3):e175-84. (1iiC)
 - 4) Godfrey AL, et al. Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Essential Thrombocythemia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features. J Clin Oncol. 2018;36(34):3361-9. (1iiC)
 - 5) Tefferi A, et al. Extreme thrombocytosis in low-risk essential thrombocythemia: Retrospective review of vascular events and treatment strategies. Am J Hematol. 2021;96(6):E182-4. (3iiiC)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ11 PV の治療目標として Ht45%を勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

Ht のコントロール目標値として 45%未満を目指す。

解説

PV におけるヘマトクリット値(Ht)と血栓発症率との関連については、1978 年に最初の発表が行われ、Ht 値を 45%未満に保つことにより血栓の発症頻度が低下することが示された¹⁾。この研究は比較的少数例(69 例)を対象とした後ろ向き観察研究であるが、マイルストーン的に扱われ、その後の PV 診療に大きな影響を与えてきた。Ht 値を 45%未満に保つことの妥当性については、その後いくつかの後ろ向きコホート研究により検証が試みられたが支持する結果は得られなかった^{2,3)}。これに対して、2013 年に、PV 症例を Ht45%未満に維持する群と 45~50%を目標とする群にランダムに割り付けた前向き臨床試験(CYTO-PV 試験)にて検証がなされている⁴⁾。プライマリーエンドポイントは心血管系障害による死亡、あるいは梗塞性疾患(脳梗塞、急性冠動脈症候群、一過性の虚血発作、肺塞栓、内臓血栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈血栓症)までの期間とされた。365 症例が登録され、観察期間中央値は 31 ヶ月であった。Ht を 45%未満とした群と比較し、Ht を 45~50%とした群のプライマリーエンドポイント到達のハザード比は 3.91(p=0.004)と有意に高い結果であった。この試験の結果に基づき、PV 治療におけるヘマトクリットの目標は 45%未満に保つことが推奨されている。

参考文献

- 1) Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet*. 1978;2(8102):1219-22. (3iiiC)
- 2) Di Nisio M, et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2007;136(2):249-59. (3iC)
- 3) Crisà E, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol*. 2010;89(7):691-9. (3iiA)
- 4) Marchioli R, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22-33. (1iiB)

CQ12 ET の治療目標として血小板数 40 万/ μ L を勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

血小板の治療目標値は明確ではない。臨床試験では 40 万～60 万/ μ L を目標にされることが多いが、40 万/ μ L 未満に設定する根拠は乏しい。

解説

ELN は、ET の治療効果基準の一つとして血小板数を 40 万/ μ L を下回ることを complete および partial remission の要件として提示している¹⁾。しかしながら、この基準はあくまでも臨床試験における効果判定の基準として用いるべきであり、実臨床への応用は想定していないことが明記されている。ET において、血小板数が血栓リスクと関連するかについては、主に細胞減少治療症例の後ろ向き研究の結果に基づいて解析されている。ブスルファンで治療を受けている ET 症例をもとにした解析では、血小板数が 60 万/ μ L 未満に維持されている期間が全体の 70%を超えている症例は血栓発症頻度が有意に低い結果であった²⁾。また、アナグレリドで長期に治療されている 35 症例についての解析では、7 件の血栓イベントはすべて血小板数が 40 万/ μ L 以上の時点で発生していた³⁾。アナグレリドで治療が行われた ET 症例については、後ろ向き解析にて、血小板数が 57.4 万/ μ L を上回る場合血栓合併のハザードが上昇することが報告されている⁴⁾。これに対して、657 例の ET 症例を対象としたイタリアでの解析では、血小板数は血栓のリスク因子とは確認できなかった⁵⁾。同様に HU と ANA の血栓抑制効果を比較した PT-1 試験の登録症例についての解析でも、血小板数と血栓リスクとの相関は確認できていない⁶⁾。さらに、アナグレリドで治療を行った ET 症例について、ELN クライテリアの CR を満たした症例と満たさなかった症例では、血栓・出血の合併率に相違がないことが報告されている⁷⁾。以上を踏まえ、通常診療において血小板数の目標値は 40～60 万/ μ L に設定されることが多いものの、40 万/ μ L 未満に設定する根拠は乏しいと考えられる。

参考文献

- 1) Barosi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121(23):4778-81. (レビュー)
- 2) Cortelazzo S, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 1990;8(3): (3iiiDi)
- 3) Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001;97(4):863-6. (3iiiDi)
- 4) Buxhofer-Ausch V, et al. Influence of platelet and white blood cell counts on major

thrombosis - analysis from a patient registry in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol.* 2016;97(6):511-6. (3iiiDi)

- 5) Carobbio A, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2732-6. (3iiiDi)
- 6) Campbell PJ, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood.* 2012;120(7):1409-11. (3iiiDi)
- 7) Hernández-Boluda JC, et al. Clinical evaluation of the European LeukemiaNet response criteria in patients with essential thrombocythemia treated with anagrelide. *Ann Hematol.* 2013;92(6):771-5. (3iiiDi)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ13 高リスク PV に対する細胞減少療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

細胞減少療法の第一選択薬はヒドロキシウレアである。

推奨グレード：カテゴリ-1

ヒドロキシウレア不耐容、あるいは抵抗性の場合は、ルキソリチニブ治療が推奨される。

解説

新規に瀉血療法と HU の併用が行われた 51 例の PV 治療成績と、過去に瀉血療法のみが行われた historical control 134 例を比較した報告では、治療開始から 795 週間における血栓症の発症率は、HU+瀉血群 9.8%、瀉血群 32.8%であり、PV の治療に HU を併用すると血栓症が減少する¹⁾。その後報告された、瀉血治療のみをうけた PV 患者と、HU 治療のみをうけた PV 患者の背景を一致させた後ろ向きの検討では、血管イベントは 100 人・年あたり瀉血群で 5.8 人、HU 群で 3 人、病型移行は瀉血群で 1.11 人、HU 群で 0.05 人、死亡率は瀉血群で 0.32 人、HU 群で 0.11 人と、いずれも HU 群で少なかった²⁾。死亡や血管イベントの発症は低リスク群では少なく、HU によるこれらのイベントの減少は、高リスク群で有意にみられており、高リスク PV 治療における HU の有用性を示している。Ht <45% 達成率も HU 群で多く認められ、高リスク群では HU 使用が推奨される。

HU 不耐容、抵抗例は、ruxolitinib (RUX) への変更が勧められる。HU 不耐容、抵抗性の脾腫がある PV を対象に、ruxolitinib と best available treatment (BAT) を比較する前向き無作為比較試験では、Hct<45%は RUX 群 60%、BAT 群 19.6%に、脾腫の 35%以上の減少は RUX 群 38.2%、BAT 群 0.9%にみられた³⁾。RUX 治療が有効であった 75%の例では、5 年後も治療効果が継続していた⁴⁾。治療開始後 80 週の解析では、100 人・年あたり、RUX 群では 1.8 件、BAT から RUX にクロスオーバーした群では 4.1 件の血栓イベントがみられており（クロスオーバーがないと仮定した場合 8.2 件）、HU 不耐容、抵抗例では、早期に RUX へ治療変更するほうが血栓症のリスクを減らせることを示している⁵⁾。脾腫がない HU 治療不耐容、抵抗性の PV においても、RUX 群では 62%に Ht のコントロールがみられており、BAT 群の 19%に比べ優れていた⁶⁾。

PV 15 例、ET 21 例の後方視的検討では、busulfan (BU)も HU 不耐容、抵抗例の血液学的寛解に有用であることが報告されているが、AML/MDS への移行が 3 例(PV は 1 例)にみられている⁷⁾。high risk ET に対する HU の血栓症予防効果を前向きに検討した報告の、その後の前向き観察研究では、BU 投与後に HU を使用された例では二次がんのリスクが高くなっていること、スウェーデンのレジストリー研究では、2 または 3 種類の細胞減少療法を受けると、MPN から AML/MDS の発症リスクが 2.9 倍になることが報告されており、HU 使用後の BU の投与には慎重な対応が必要と考えられる^{8,9)}。

本邦では保険適用ではないものの、長時間作用インターフェロンである peg-IFNa2a¹⁰⁾、

ropeginterferon-a2b^{11,12)}にも、未治療例、HU 治療不耐容、抵抗性の PV に対し、血液学的な反応がみられている。

参考文献

- 1) Fruchtman SM, et al. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol.* 1997; 34(1): 17-23. (3iiiC)
- 2) Barbui T, et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. *Am J Hematol.* 2017; 92(11): 1131-6. (3iiiC)
- 3) Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *Engl J Med.* 2015; 372(5): 426-35. (1iiDiv)
- 4) Kiladjian JJ. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib in polycythaemia vera - Authors' reply. *Lancet Haematol.* 2020; 7(7): e506. (1iiDiv)
- 5) Verstovsek S, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with Polycythemia Vera: 80 Week follow up from the RESPONSE trial. *Haematologica.* 2016; 101(7): 821-9. (1iiDiv)
- 6) Passamonti F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(1): 88-99. (1iiDiv)
- 7) Alvarez-Larran A, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol.* 2014; 93(12): 2037-43. (3iiiDiv)
- 8) Finazzi G, et al. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 2000; 110(3): 577-83. (3iiiC)
- 9) Bjorkholm M, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol.* 2011; 29(17): 2410-5. (3iC)
- 10) Yacoub A, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood.* 2019; 134(18): 1498-509. (3iiiDiv)
- 11) Gisslinger H, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e196-208. (1iiDiv)
- 12) Edahiro Y et al. Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Int J Hematol.*

2022:116(2):215-227(3iiDiv)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ14 高リスク ET に対する細胞減少療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

動静脈血栓症や重篤な出血などを予防することを目的に、ヒドロキシウレアおよびアナグレリドが勧められる。

解説

ET 高リスク群では血栓症予防を目的として、細胞減少療法と抗血小板療法を行う。細胞減少療法薬には、ヒドロキシウレアとアナグレリドがある。このうちヒドロキシウレアはもっとも頻用される細胞減少療法薬であり、経過観察とのランダム化比較試験では、観察期間 27 カ月の血栓症の発症はヒドロキシウレア群 3.6%、経過観察群 24%と、ヒドロキシウレア投与により有意に血栓症の発症が減少している¹⁾。ET 高リスク群において、細胞減少療法薬のヒドロキシウレアとアナグレリドを直接比較した 2 つのランダム化比較試験が報告されている。PVSG 診断基準により診断された ET で、かつ 82%が既治療例である 809 例を対象とした試験では、アナグレリド+低用量アスピリンは、ヒドロキシウレア+低用量アスピリンより静脈血栓症のリスクは低いが、心房血栓、重篤な出血、骨髄線維症への進展頻度が高く、EFS は劣るという結論であった²⁾。一方、WHO 分類 (2008) により診断された ET で、かつ前治療歴がない初回治療 253 例を対象とした試験 (この試験では原則単剤療法であり、アスピリンの併用は 28~29%の例に行われている) では、アナグレリドはヒドロキシウレアと比べ血栓症や出血の頻度に差がなく、また EFS にも有意差を認めないという結果であった³⁾。3611 例の高リスク ET を対象とした前向き観察試験の結果は、年齢中央値がアナグレリド群(804 例)で 56 歳、他の細胞減少療法薬群(2,807 例、このうち HU 治療は 2,341 例になされている)で 70 歳と異なっていることに留意が必要であるが、100 人年あたりの血栓症アナグレリド群 1.62 件、他の細胞減少療法薬群 2.06 件とアナグレリド群で少なかった⁴⁾。一方、主要出血イベントはアナグレリド群 0.89 件、他の細胞減少療法薬群 0.43 件と、アナグレリド群で多いという結果であった。他の細胞減少療法薬群の 80%以上が HU 治療をうけていることを考えると、上記の前向き無作為化試験の結果とあわせて、アナグレリド、HU いずれも高リスク ET 細胞減少療法の初回治療薬として推奨される。

本邦では保険適用ではないが、IFN- α の高リスク ET に対する有用性が報告されている。高リスク ET 123 例を対象にした単一群試験では、全血液学的奏効が 90 例にみられている⁵⁾。長時間作用型 IFN である Peg-IFN α 2b の有効性も報告されており、36 例の高リスク ET を対象とした単一群試験では、12 か月時点で 67%に血小板数のコントロールがみられている⁶⁾。

参考文献

- 1) Cortelazzo S, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a

- high risk of thrombosis. *N Engl J Med.* 1995; 332(17): 1132-6. (1iiDi)
- 2) Harrison CN, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005; 353(1): 33-45. (1iiDi)
 - 3) Gisslinger H, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood.* 2013; 121(10): 1720-8. (1iiDi)
 - 4) Birgegård G, et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. *Haematologica.* 2018; 103(1): 51-60. (3iiiC)
 - 5) Huang BT, et al. Interferon alpha-2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res.* 2014; 38(10): 1177-83. (3iiiDiv (ET), 1iiDiv (PV)).
 - 6) Langer C,; results of a phase II study. *Haematologica.* 2005; 90(10): 1333-8. (3iiiDiv)

CQ15 妊娠合併 ET/PV に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

少量アスピリンによる治療介入を推奨する。高リスク妊娠の場合は、低分子量ヘパリン(保険適用外)の併用を検討する。

解説

22 研究、762MPN 合併妊婦、1210 妊娠例のメタ解析では、生産率 (Live Birth) は 71.3% である。この報告には 159 例の PV 合併妊娠、815 例の ET 合併妊娠が含まれており、生産率はそれぞれ 66.7%、71.1%であった¹⁾。流産の 59.1%は第一 trimester に生じていた。これとは別の ET 合併妊娠のメタ解析 (21 研究、504 妊婦、756 妊娠例) もほぼ同様な結果であり、生産率は 74%、流産の 73%は第一 trimester に生じていた²⁾。つまり、妊娠合併 PV/ET では妊娠早期の流産が多い。

上述の妊娠合併 MPN のシステマティックレビューでは 227 例にアスピリンが、90 例にインターフェロン(IFN)- α が使用されており、使用によりそれぞれオッズ比が 8.6、9.7 と、生産率の改善を認めている¹⁾。アスピリンに加えてヘパリンを併用しても生産率の改善は認めていない。ET を対象としたメタ解析では母体の血栓症、出血に関する検討が行われている²⁾。低分子量ヘパリンが使用された 82 妊娠では一例も生じていなかったのに対し、使用されていない 407 例妊娠中 8 例(2.5%) に出現している。ヘパリンは使用されずアスピリンのみが使用された 212 妊娠では分娩前静脈血栓塞栓は 6 イベント (4.2%) 生じており、ヘパリンとアスピリンが併用された 71 妊娠では 1 例も生じていない。分娩後は、低分子量ヘパリンが投与された 96 妊娠では静脈血栓塞栓症を認めなかったのに対し、投与されなかった 229 妊娠においては 6 例の静脈血栓塞栓症を認めた (4.4%)。出血イベントは、分娩前には低分子量ヘパリンが使用された 82 例では 0%、使用されていない 407 妊娠では 4.0%、分娩後には使用の有無にかかわらずともに 2.9%認めている。

治療介入の有無によるランダム化比較試験の報告はないものの、妊娠合併 ET/PV に対して血管血栓イベントの予防、流産の予防を期待して、妊娠中および分娩後 6 週間、少量アスピリン投与がすすめられる。アスピリンは分娩 1~2 週間前に一時中止するか、あるいは低分子量ヘパリン (保険適用外) へ変更する。低分子量ヘパリンは、分娩 12~24 時間前に中止する。分娩時の麻酔に際し、いつアスピリンを中止すべきかを含めて、産科医との密接な連携が重要である。これと並び、PV の場合は Ht<45%に維持する。

血栓症、出血の既往、以前の妊娠における MPN が原因と考えられる流産、胎児発達遅滞、死産、胎盤機能不全、重篤な子癇、血小板が持続して 150 万/ μ L 以上の場合は高リスク妊娠と考えられている。高リスク妊娠で主要血栓症の既往、あるいは以前に妊娠に伴う重篤な合併症がある場合は、アスピリンに加え低分子量ヘパリンの併用 (出血がある場合はアスピリンを中止する) がすすめられる。血小板数が 150 万/ μ L 超の場合は IFN- α (保険適用外)

を用い減少をはかる。特に *JAK2V617F* 変異は流産をきたす独立した予後不良因子であり、IFN- α で血小板数を減らすことにより合併症を回避できる可能性が指摘されている³⁾。また、以前に主要な出血イベントを生じている場合は、アスピリンに代えて血小板増加に対し IFN- α の使用を考慮する。細胞減少療法薬は IFN- α が望ましく、ハイドロキシウレアは妊娠中は禁忌、授乳中に投与する場合は、授乳を中止させる。

本邦から、妊娠 ET 患者にアスピリンと IFN- α を投与した 9 例 10 妊娠のケースシリーズが報告されており、全例で健児が得られている⁴⁾。

参考文献

- 1) Maze D, et al. Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(10): e1912666. (レビュー)
- 2) Skeith L, et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2017; 129(8): 934-9. (レビュー)
- 3) Melillo L, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol*. 2009; 84(10): 636-40. (3iC)
- 4) Edahiro Y, et al. Interferon therapy for pregnant patients with essential thrombocythemia in Japan. *Int J Hematol*. 2021; 113(1): 106-11. (3iiiC)

CQ16 骨髄線維症(PMF, post PV/post ET-MF)に対してどのようなリスク分類が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

PMF のリスク分類は、IPSS, DIPSS, DIPSS-plus を推奨する。

推奨グレード：カテゴリー2B

post PV/post ET-MF のリスク分類は、MYSEC-PM を推奨する。

解説

PMF の予後予測モデルには、臨床情報に基づく 3 種類の国際的予後分類 (international prognostic scoring system : IPSS)¹⁻³⁾、染色体異常と遺伝子変異情報に基づく genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis (GIPSS)⁴⁾、70 歳以下の移植適応年齢を対象とした臨床情報と遺伝子変異情報を統合した Mutation-enhanced International Prognostic Score System for transplantation-age patients with primary myelofibrosis (MIPSS70)⁵⁾、およびそれに新たな染色体異常、遺伝子変異、性別による Hb の閾値設定を加味した MIPSS70-ver2.0 などがある⁶⁾。日常診療では、PMF の high molecular risk である *ASXL1*、*SRSF2*、*EZH2*、*IDH1*、*IDH2* 変異、あるいは *U2AF1* 変異の測定が困難であることを考えると、現実に使用可能なモデルは臨床情報に基づくものとなる。年齢 > 65 歳、体重減少、夜間盗汗、発熱などの臨床症状、ヘモグロビン値 (Hb) < 10 g/dL、診断時 WBC > 25,000/ μ L、末梢血液中の芽球割合 $\geq 1\%$ の 5 つを予後因子とする IPSS¹⁾、前述の 5 因子に異なった重み付けをした Dynamic IPSS (DIPSS)⁷⁾、DIPSS に染色体異常、血小板数、輸血依存性を付加した DIPSS Plus³⁾ である。スコアの合計により、低リスク、中間-I リスク、中間-II リスク、高リスクの 4 つのリスクグループに分類する。これらのモデルを本邦の PMF に適応した場合、IPSS, DIPSS では Int-2 と High リスク群の区別が不良であるが、DIPSS-plus モデルでは分離可能であった⁸⁾。低リスク/中間-I リスクと、中間-II リスク/高リスクに大きく 2 分して治療方針を考える現在の治療指針においては、いずれの分類も治療法選択に用いることが可能であるが、より精緻な予後予測という観点からは DIPSS-plus が本邦の患者に適したモデルである。

PMF と post-PV/ET-MF は、生じている遺伝子変異や症状が類似していることから、同様の治療方針で臨まれている。PMF を対象に開発された IPSS, DIPSS, DIPSS-plus が post-PV/ET-MF にも適応できるかを検討した 3 つの報告では、2 報が困難である、1 報が適応できる、との相反する結果であった⁹⁻¹¹⁾。post-PV/ET-MF を対象に開発された Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model (MYSEC-PM) は、年齢、Hb < 11g/dl、末梢血芽球 $\geq 3\%$ 、血小板 < 15 万、持続する全身症状、*CALR* 変異がない事、の 6 つの独立した予後不良因子のスコアで 4 群に層別化するものであり、IPSS と比較し post-PV/ET-MF の予後予測において優れていた¹²⁾。別コホートにおいても MYSEC-PM は PET/PPV-MF の予後

を IPSS より良好に層別化能であった¹³⁾。治療法が変わると予後モデルの適応が変わる可能性がある。MYSEC-PM は、ルキソリチニブ治療をうけた post-PV/ET-MF の予後予測にも有用である¹⁴⁾。

参考文献

- 1) Cervantes F, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; 113(13): 2895-901. (3iiA)
- 2) Passamonti F, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010; 116(15): 2857-8. (3iiA)
- 3) Gangat N, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011; 29(4): 392-7. (3iiA)
- 4) Tefferi A, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2018; 32(7): 1631-42. (3iiA)
- 5) Guglielmelli P, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018; 36(4): 310-8. (3iiA)
- 6) Tefferi A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018; 36(17): 1769-70. (3iiA)
- 7) Passamonti F, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010; 115(9): 1703-8. (3iiA)
- 8) Takenaka K, et al. Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. *Int J Hematol*. 2017; 105(1): 59-69. (3iA)
- 9) Masarova L, et al. Patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis. *Leuk Res*. 2017; 59: 110-6. (3iiA)
- 10) Hernandez-Boluda JC, et al. The International Prognostic Scoring System does not accurately discriminate different risk categories in patients with post-essential

thrombocythemia and post-polycythemia vera myelofibrosis. *Haematologica*. 2014; 99(4): e55-7. (3iiA)

- 11) Tefferi A, et al. Application of current prognostic models for primary myelofibrosis in the setting of post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017; 31(12): 2851-2. (3iiA)
- 12) Passamonti F, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017; 31(12): 2726-31. (3iiA)
- 13) Hernandez-Boluda JC, et al. Performance of the myelofibrosis secondary to PV and ET-prognostic model (MYSEC-PM) in a series of 262 patients from the Spanish registry of myelofibrosis. *Leukemia*. 2018; 32(2): 553-5. (3iiA)
- 14) Palandri F, et al. Differences in presenting features, outcome and prognostic models in patients with primary myelofibrosis and post-polycythemia vera and/or post-essential thrombocythemia myelofibrosis treated with ruxolitinib. New perspective of the MYSEC-PM in a large multicenter study. *Semin Hematol*. 2018; 55(4): 248-55. (3iiA)

CQ17 骨髄線維症(PMF, post PV/post ET-MF)に対してルキソリチニブの投与は勧められるか

(1) 低リスク MF 症例、(2)高リスク MF 症例、(3)移植適応症例における移植前

推奨グレード：カテゴリー2A（低リスク MF 症例）、カテゴリー1（高リスク MF 症例）、カテゴリー2B（移植適応症例における移植前）

高リスク MF と低リスク MF で脾腫や全身症候を伴う場合にはルキソリチニブを推奨する。同種造血細胞移植適応患者については、移植時期を含めて投与を検討する。

解説

PMF、post PV/post ET-MF に対する JAK1/JAK2 阻害薬ルキソリチニブは、中間・2 リスク以上、脾腫 5cm 以上、血小板数 10 万/ μ L 以上の症例を対象に、脾臓縮小率をプライマリー・エンドポイントとした 2 つの第Ⅲ相ランダム化比較試験において、プラセボもしくは既存治療に対して優位性を示した。全身症候についてもルキソリチニブ群で有意な改善が認められた^{1,2)}。さらに、長期観察の結果からは、ルキソリチニブは全生存割合の改善にも寄与することが示唆された³⁾。また、ERNEST study による 1010 名の観察研究の結果からも、ルキソリチニブによる生存率の改善効果が示されている（生存期間中央値；ルキソリチニブ群 6.7 年 対 ハイドロキシウレア群 5.1 年）⁴⁾。なお、生存改善効果は、中間・2 リスク以上の患者で認められていた。また、その後の臨床Ⅲb 相拡大アクセス試験で、血小板数が 5 万～10 万/ μ L の患者にも有効であることが示された⁵⁾。以上の結果から、中間・2 リスク以上の MF に対する治療として、脾腫や全身症候を伴う場合にはルキソリチニブが勧められる。全身症候は、少量から奏効が認められるが、脾腫などの改善効果は、ルキソリチニブの用量に依存することに注意する。

一方、ルキソリチニブと同種造血細胞移植について、生存への優位性を直接比較した研究は発表されておらず、若年で合併症がなく適切なドナーが得られる場合には、同種造血細胞移植が推奨される。移植適応症例における移植前のルキソリチニブ治療については、少数の単独非対照前方視的試験、後方視的解析の結果から、移植前の全身状態の改善は期待できるが、移植後予後の改善が得られるかどうかは明らかではない⁶⁻⁹⁾。ルキソリチニブ奏効例では移植後の予後を改善する可能性が示唆されている。投与に際しては、ルキソリチニブ中止後のリバウンドを避けるため、移植前治療まで徐々に減量するなどの注意が必要である。これまでの臨床試験では、ルキソリチニブの継続率は、3 年で 50%程度であり、移植適応患者については、移植時期を含めて投与を検討する必要がある。

低リスク MF についても、中間・1 リスクを含む臨床試験において、脾腫や全身症候を改善する効果がみられることが示された^{5,10,11)}。低リスク群においても、脾腫や全身症候を有する場合は、ルキソリチニブが勧められる。ただし、移植適応患者については、高リスク MF と同様に移植時期を含めて検討する必要がある。

参考文献

- 1) Verstovsek S, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(9): 799-807. (1iC)
- 2) Harrison C, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(9): 787-98. (1iC)
- 3) Vannucchi AM, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica.* 2015; 100(9):1139-45. (1iA)
- 4) Guglielmelli P, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv.* 2022; 6(2):373-5. (3iiiA)
- 5) Al-Ali HK et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol.* 2020; 189(5):888-903. (3iiiC)
- 6) Kroger N, et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. *Leukemia.* 2021; 35(12):3551-60. (3iiiC)
- 7) Robin M, et al. Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic transplantation in patients with myelofibrosis on behalf SFGM-TC and FIM groups. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(8):1888-99. (2Dii)
- 8) Shanavas M, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant;* 2016. 22(3):432-40. (3iiiA)
- 9) Salit RB, et al. Pre-hematopoietic cell transplant Ruxolitinib in patients with primary and secondary myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant,* 2020; 55(1):70-6. (3iiiA)
- 10) Mead A.J, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol.* 2015; 170(1):29-39. (3iiiC)
- 11) Kirito K, et al. Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol.* 2018; 107(1):92-7. (3iiiC)

CQ18 骨髄線維症(PMF、 post PV/post ET-MF)に対して同種造血細胞移植は勧められるか (適切な移植ソースの選択や移植前治療を含む)

推奨グレード：カテゴリー 2 B

中間-2 リスク以上の若年者で、合併症がなく適切なドナーが得られる場合は、同種造血細胞移植を推奨する。

解説

現時点では、骨髄線維症(PMF、 post PV/post ET-MF)を根治させうる治療は同種造血細胞移植のみである。骨髄の線維化が著明であるにもかかわらず、移植した造血幹細胞は生着可能で、骨髄の線維化も生着に伴って半数以上の症例で消失がみられる。MFに対する同種移植の成績は、ほとんどが後方視的解析であるが、全生存率は 40～50%の報告が多く¹⁻⁵⁾、移植後 2 年経過した場合、長期生存が得られる可能性が期待される⁶⁾。わが国の日本造血細胞移植学会一元化登録事業データ(TRUMP)を用いた解析では、PMF に対する初回移植成績としては、ドナーソース別に 5 年生存率は、血縁骨髄 63%、血縁末梢血 43%、非血縁骨髄 41%、臍帯血 (2 年生存率) 36%となっている⁷⁾。以上のことから、同種造血細胞移植は PMF、 post PV/post ET-MF の治癒的治療となり得ることは明らかで、移植適応症例では同種移植が推奨される。

同種移植を行った症例と行わなかった症例について、生存率を後方視的に解析した研究では、DIPSS で中間-2 リスク以上でかつ 65 歳未満の PMF 症例では、同種移植により死亡リスクが減少することが示されている^{1,2,5)}。このため、DIPSS で中間-2 リスク以上で 65 歳未満であれば、同種移植を行うことが推奨される。しかしながら、通常の骨髄破壊的前処置では治療関連死亡率が 30～40%と高いこと、また PMF 例の多くは高齢で発症するため適応症例に限られることなどの問題が指摘されている。なお、2015 年に発表された EBMT/ELN 国際ワーキンググループによるコンセンサスレポートでは、PMF に対する同種移植の対象症例は、70 歳未満の中間-2 リスク以上、65 歳未満の中間-1 リスク群では、輸血依存、末梢血芽球>1%、予後不良染色体、triple negative の症例、ASXL1 変異陽性など白血病への移行高リスク群が挙げられている⁸⁾。

幹細胞ソースとしては、移植後の非再発死亡は、HLA 一致同胞間移植と比較して、非血縁間移植の方が治療関連死亡のリスクが高いとする報告が多い⁹⁻¹¹⁾。また、フルダラビン、メルファランに、非血縁者間移植では ATG を加えた骨髄非破壊的前治療による前視方的試験 (MPD-RC101) でも、非血縁者間移植では、生着不全が多く、生存率も低いなど、HLA 一致血縁ドナー以外からの移植成績が低いとされるが、最近の報告では、ドナーによる移植成績の差は小さくなってきている。わが国での後方視的解析においても、移植後非再発死亡のリスク因子として、移植前の頻回輸血、臍帯血移植などが抽出されており、臍帯血移植後の主な死因として感染症が多いことが報告されている⁷⁾。ただし、全死亡のリスク因子とし

ては、幹細胞ソースは抽出されておらず、HLA 一致血縁ドナーが得られない場合は、非再発死亡の増加はみられるものの、HLA 一致非血縁ドナー、臍帯血は選択枝になり得る。HLA 半合致移植については、報告例も増加傾向であり、MF においても選択可能な幹細胞ソースであることが示されているが、生着不全と非再発死亡に注意が必要である¹²⁻¹⁴⁾。

移植前治療について、骨髄破壊的前治療と、骨髄非破壊的前治療の後方視的解析による比較では、両群で全生存率に差はないため、いずれも選択可能であるが、若年者では、無GVHD/再発生存率を考慮すると、骨髄破壊的前治療が推奨される^{10,11,15,16)}。MF に対する同種移植の前向き試験は限られているため、至適な移植前処置は明らかではない。骨髄非破壊的前処置では、フルダラビン/ブスルファンもしくは、フルダラビン/メルファランが主に用いられているが、その至適投与量や、これらに追加する抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)や全身放射線照射の要否・投与量(線量)など、まだまだ検討すべき課題が多い。

移植前に JAK1/JAK2 阻害薬ルキソリチニブを投与すると、全身症状の改善、腫瘍量の減量などが期待できるが、移植後成績が向上するかどうかについてはエビデンスが得られていない。少なくともこれまでの解析結果からは、移植後成績に影響を与える因子としては抽出されていない¹⁷⁻²⁰⁾。移植前に脾腫の改善が得られた症例では良好な結果が期待できること²¹⁾、ルキソリチニブの投与継続率などを考慮して、移植前のルキソリチニブの要否、投与開始後の移植時期の判断をすることが求められる。

MF に対する同種造血細胞移植では、生着不全に関わる因子の1つとして脾腫が挙げられる。しかし、移植前に摘脾や、脾腫の縮小を期待して放射線照射を施行した場合の移植後再発、生存に及ぼす影響については、一定の見解が得られていない^{22,23)}。最近では、脾腫に対してルキソリチニブが用いられることが多く、移植前マネジメントにおける摘脾や脾照射の役割は小さくなりつつある。

参考文献

- 1) Scott BL, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012; 119(11): 2657-64. (3iiiA)
- 2) Kroger N, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood*; 2015. 125(21): 3347-50; quiz 3364. (3iiiA)
- 3) Kroger N, et al. Impact of Molecular Genetics on Outcome in Myelofibrosis Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*; 2017. 23(7): 1095-101. (3iiiA)
- 4) Ali H, et al. MIPSS70+ v2.0 predicts long-term survival in myelofibrosis after allogeneic HCT with the Flu/Mel conditioning regimen. *Blood Adv*. 2019; 3(1): 83-95. (3iiiA)

- 5) Gowin K, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Adv.* 2020; 4(9): 1965-1973. (3iiiA)
- 6) Robin M, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica.* 2019; 104(9): 1782-8. (3iiiA)
- 7) Murata M, et al. Comparison of Outcomes of Allogeneic Transplantation for Primary Myelofibrosis among Hematopoietic Stem Cell Source Groups. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; (3iiiDii)
- 8) Kroger NM, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia.* 2015; 29(11): 2126-33. (レビュー)
- 9) Hernandez-Boluda JC, et al. Determinants of survival in myelofibrosis patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia.* 2021; 35(1): 215-24. (3iiiA)
- 10) Gupta V, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(1): 89-97. (3iiiA)
- 11) Rondelli D, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2014; 124(7): 1183-91. (3iiiA)
- 12) Hernandez-Boluda JC, et al. Predicting Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Myelofibrosis: Performance of the Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS) and Development of a New Prognostic Model. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(12): 2237-44. (3iiiA)
- 13) Kunte S, et al, Allogeneic blood or marrow transplantation with haploidentical donor and post-transplantation cyclophosphamide in patients with myelofibrosis: a multicenter study. *Leukemia.* 2022; 36(3): 856-864. (3iiiA)
- 14) Raj K, et al. Family Mismatched Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis: Report from the Chronic Malignancies Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(3): 522-8. (3iiiA)
- 15) Kroger N, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2009; 114(26): 5264-70. (3iiiDii)
- 16) McLornan D, et al. Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic

- Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(11): 2167-71. (3iiiA)
- 17) Shanavas M, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(3): 432-40. (3iiiA)
 - 18) Shahnaz Syed Abd Kadir S, et al. Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2018; 101(3): 305-17. (3iiiA)
 - 19) Gupta V, et al. Ruxolitinib Therapy Followed by Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation for Myelofibrosis: Myeloproliferative Disorders Research Consortium 114 Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(2): 256-64. (3iiiDii)
 - 20) Robin M, et al. Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic transplantation in patients with myelofibrosis on behalf SFGM-TC and FIM groups. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(8): 1888-99. (2Dii)
 - 21) Kroger N, et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3551-60. (3iiiA)
 - 22) Polverelli N, et al. Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A retrospective analysis by the chronic malignancies working party on behalf of European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Am J Hematol*. 2021; 96(1): 69-79. (3iiiA)
 - 23) Bossard JB, et al. Splenectomy before allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A French nationwide study. *Am J Hematol*. 2021; 96(1): 80-8. (3iiiDiv)

CQ19 骨髄線維症 (PMF、post PV/post ET-MF) から進展した白血病に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー 2B

通常の急性骨髄性白血病の治療に準じて寛解導入を行い、移植適応症例については、同種移植を検討することを推奨する。

解説

MF から進展した白血病に対する治療のデータは限られており、現時点で推奨される治療は明らかではない。比較的症例数の多い後方視的研究では、MF から急性白血病に進展した場合、化学療法の有効性は乏しく、生存期間の中央値は 2.6～3.6 ヶ月と報告されている^{1,2)}。

Mayo-AGIMM study による 410 名の後方視的解析では、同種移植を受けた症例 (24 名) の 5 年全生存率(OS)が 10%であったのに対し、寛解導入療法で寛解に至るも同種移植を受けていない症例 (24 名) の 5 年 OS は 13%、寛解が得られず移植を受けていない症例 (200 名) の 5 年 OS は 1%であったことから、寛解導入療法が奏効しても、同種移植なしでは、長期予後は厳しいことが示されている²⁾。MF から進展した白血病に対する同種移植の臨床試験は存在せず、後方視的解析のみであるが、治療関連死亡、再発率いずれも高いものの、移植後 3～5 年の生存率は約 20～30%で、同種移植は根治的治療となり得ることが示唆される³⁻⁵⁾。移植前に寛解であることが、移植後の長期予後に関連するかについては、後方視的解析によって異なった結果が得られている。

米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインにおいては、同種造血細胞移植適応患者では、臨床試験に参加、もしくは、寛解導入療法後に寛解が得られれば移植を実施、寛解導入療法としては、脱メチル化薬単独もしくはルキシソリチニブの併用、急性白血病に準じた強力な化学療法が併記されている⁶⁾。移植非適応患者では、臨床試験、脱メチル化薬単独もしくはルキシソリチニブの併用、もしくは低用量の化学療法が選択肢として挙げられている。

Mayo-AGIMM study では、MF から進展した白血病に対して AML に準じた強力な化学療法を施行した場合の寛解率は 35%と報告されているが、上述のように、その後同種移植を施行されない場合の 5 年 OS は 10%で、いったん寛解が得られても、多くの症例は再発する²⁾。一方、脱メチル化薬アザシチジンを投与した症例の後方視的解析では、全奏効率は、32～62%と、一定の効果はあるが、効果の持続期間は短く、アザシチジン治療後の地固め療法の開発が求められる⁷⁻⁹⁾。一方、同じく脱メチル化薬の decitabine (わが国では未承認) と JAK1/JAK2 阻害薬ルキシソリチニブの併用療法は、全奏効率は 44～61%であるが、強力な寛解導入療法に近い奏効が得られ、同種移植適応患者については、移植までのブリッジング治療となり得る可能性がある¹⁰⁻¹²⁾。また、最近、急性骨髄性白血病に対して使用可能となった BCL-2 阻害薬ベネトクラクスについては、少数例の後方視的解析ではあるが、脱メ

チル化薬との併用において、一部の症例において、同種移植までのブリッジングとして有用な可能性が示されている¹³⁻¹⁵⁾。

以上から、MF から進展した白血病に対しては、通常の急性骨髄性白血病の治療に準じて、アザシチジンとベネトクラクスの併用療法、もしくは、強力な化学療法にて寛解導入を行い、移植適応症例については、同種移植を検討することが勧められる。

参考文献

- 1) Mesa RA, et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*. 2005; 105(3): 973-7. (3iiiC)
- 2) Tefferi A, et al. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1200-10. (3iiiA)
- 3) Alchalby H, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation: a study from the Myeloproliferative Neoplasm Subcommittee of the CMWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(2): 279-81. (3iiiA)
- 4) Cahu X, et al. Allo-SCT for Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in blast phase: a study from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(6): 756-60. (3iiiA)
- 5) Gupta V, et al. Genetic factors rather than blast reduction determine outcomes of allogeneic HCT in BCR-ABL-negative MPN in blast phase. *Blood Adv*. 2020; 4(21): 5562-73. (3iiiA)
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative neoplasms Version 1. 2022. (ガイドライン)
- 7) Thepot S, et al. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood*. 2010; 116(19): 3735-42. (3iiiDiv)
- 8) Andriani A, et al. Azacytidine for the treatment of retrospective analysis from the Gruppo Laziale for the study of Ph-negative MPN. *Leuk Res*. 2015; 39(8): 801-4. (3iiiDiv)
- 9) Andriani A, et al. Treatment of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in accelerated/blastic phase with azacytidine. Clinical results and identification of prognostic factors. *Hematol Oncol*. 2019; 37(3): 291-5. (3iiiA)
- 10) Rampal RK, et al. Safety and efficacy of combined ruxolitinib and decitabine in accelerated and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv*. 2018; 2(24): 3572-80. (3iiiDiv)

- 11) Bose P, et al. A phase 1/2 study of ruxolitinib and decitabine in patients with post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(9): 2489-92. (3iiiDiv)
- 12) Mascarenhas JO, et al. Phase 2 study of ruxolitinib and decitabine in patients with myeloproliferative neoplasm in accelerated and blast phase. *Blood Adv*. 2020; 4(20): 5246-56. (3iiiDiv).
- 13) Masarova L, et al. Single-center experience with venetoclax combinations in patients with newly diagnosed and relapsed AML evolving from MPNs. *Blood Adv*. 2021; 5(8): 2156-64. (3iiiDiv)
- 14) Tremblay D, et al. Venetoclax and hypomethylating agent combination therapy in acute myeloid leukemia secondary to a myeloproliferative neoplasm. *Leuk Res*. 2020; 98: 106456. (3iiiC)
- 15) Gangat N, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in blast-phase myeloproliferative neoplasm: A multicenter series of 32 consecutive cases. *Am J Hematol*. 2021; 96(7): 781-9. (3iiiDiv)

CQ20 pre-PMF に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-3

現時点では明らかなエビデンスは存在しないが、PMF の予後予測分類に基づいて治療方針を検討することを推奨する。

推奨グレード：カテゴリ-3

血栓既往を有する場合や心血管リスクのある場合などでは、血栓予防を考慮する。

解説

WHO 分類 2017 改訂版では、PMF を前線維化期 PMF(pre-PMF)と線維化期(overt PMF) PMF の 2 つに分けた診断基準が記載され、骨髄生検による病理所見、特に線維化の評価が重要視され、pre-PMF では、グレード 1 をこえる細網線維の増生は伴わない。予後の観点から、本態性血小板血症と慎重に鑑別することが求められる。

現時点では、欧州 European LeukemiaNet (ELN)や米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインにおいても、pre-PMF の治療に特化した記載はない。したがって、現時点では、pre-PMF においても、PMF と同様に IPSS などの予後予測分類に基づいて治療方針を決定することが推奨される¹⁾。ただし、後方視的解析では、IPSS は、pre-PMF に対しても、予後予測分類として有用であるものの、低リスク群と高リスク群の分離が不十分であることも示されており、治療方針の決定には注意が必要である²⁾。また、複数の後方視的研究から、pre-PMF では、血栓・出血性イベントが高い可能性が示されており³⁻⁵⁾、pre-PMF においても、ET の血栓症リスク分類である IPSET-thrombosis、revised IPSET-thrombosis に基づいた血栓症リスクの評価の有効性を示す報告もあり、血栓症高リスク群で血栓予防を行うことは妥当と考えられる⁶⁾。

参考文献

- 1) Finazzi G, et al. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018; 8(11): 104. (レビュー)
- 2) Guglielmelli P, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood.* 2017; 129(24): 3227-36. (3iiA)
- 3) Buxhofer-Ausch V, et al. Leukocytosis as an important risk factor for arterial thrombosis in WHO-defined early/prefibrotic myelofibrosis: an international study of 264 patients. *Am J Hematol.* 2012; 87(7): 669-72. (3iiDi)
- 4) Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia.* 2012; 26(4): 716-9. (3iiDi)
- 5) Barbui T, et al. Disease characteristics and clinical outcome in young adults with

essential thrombocythemia versus early/prefibrotic primary myelofibrosis. *Blood*. 2012; 120(3): 569-71. (3iiDi)

- 6) Guglielmelli P, et al. Validation of the IPSET score for thrombosis in patients with prefibrotic myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2020; 10(2): 21. (3iiDi)

パブリックコメント用 / 禁複製

5 慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma : CLL/SLL)

総論

慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia : CLL) は、単一な小型円形から軽度の異型を持つ B リンパ球の腫瘍で、CD5 と CD23 の発現がみられ、日本では稀な腫瘍である。小リンパ球性リンパ腫 (small lymphocytic lymphoma : SLL) は末梢血や骨髄への浸潤がない CLL と同一の細胞の腫瘍と定義される¹⁾。

多くは緩徐な経過を示すが、一部に進行が速く、予後不良なものがみられる。病期分類にて病期を決定し、治療開始規準に準じて治療を実施する。初回治療では、ブルトン型チロシンキナーゼ (Bruton's tyrosine kinase : BTK) 阻害薬が標準治療である。再発では、過去の治療薬に応じて BTK 阻害薬、BCL-2 阻害薬とリツキシマブ併用療法、適応例では同種移植を考慮する。分子標的治療が適応とならない場合を除き、初回治療であっても免疫化学療法は選択されなくなった²⁻⁴⁾。

1. 病期分類

治療方針の決定に必須で、米国では改訂 Rai 分類、欧州では Binet 分類 (表 1)^{5, 6)}が使用される。診察所見と貧血、血小板減少で評価するが、実臨床では胸部 X 線検査や、適宜腹部超音波検査、CT 検査をおこない、活動性病態 (表 2)¹⁾を評価する。SLL の病期分類は、悪性リンパ腫の病期分類に準ずる。改訂 Rai 分類で高リスク、Binet 分類で C 期となれば治療を考慮する。

2. 予後因子

1) 病期

Rai 分類が報告されたのは 1975 年であり、概ね CLL の自然経過を反映していると考えられる。診断後の生存期間中央値は、0 期が 150 ヶ月、I 期が 101 ヶ月、II 期が 71 ヶ月、そして高リスク群である III 期と IV 期はいずれも 19 ヶ月と、高リスク群で生存予後が悪化する⁵⁾。1985 年に報告された Binet 分類でも、A 期が 10 年以上、B 期が 7 年の生存期間中央値を示すのに対し、C 期は 2 年と予後不良である⁶⁾。

2) p53 異常 (17p 欠失もしくは TP53 変異)

17p 欠失もしくは TP53 変異がみられる場合、免疫化学療法の効果は期待できない²⁻⁴⁾。p53 異常は新規分子標的治療後の無増悪生存にも悪影響を及ぼすが⁷⁻⁹⁾、BTK 阻害薬を初回治療で用いた場合に限れば、強い影響を与えない^{10, 11)}。

3) 免疫グロブリン重鎖可変部体細胞遺伝子変異 (somatic hypermutation of the immunoglobulin heavy chain variable region: IGHV) ステータス (保険適用外)

*IGHV*変異なし (unmutated *IGHV*ステータス) は、免疫化学療法を受けた患者の生存予後および BCL-2 阻害薬治療後の無増悪生存を低下させる因子である^{9,12)}。BTK 阻害薬の有効性には悪影響を及ぼさない⁷⁾。*IGHV* 変異ステータスは腫瘍の由来を反映し、一般に *IGHV* 変異なし例で病勢進行が速い。さらに、*IGHV* 変異のない例では、*TP53*, *ATM*, *NOTCH1* などの免疫化学療法抵抗性と関係する遺伝子変異が高頻度におきる¹³⁾。*IGHV* 変異ステータス検査は保険適応がないので、サロゲート・マーカーとして CD38、ZAP70、CD49d 発現を用いる方法もあるが、必ずしも適中率は高くない²⁾。

4) Physical fitness

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) 以外にも、併存疾患指数 cumulative illness rating scale (CIRS) などの総合的高齢者機能評価を用い、標準治療が実施可能な“fit”群、標準治療が推奨されない“unfit”，そして best supportive care (BSC) が考慮される“frail”という考えが一般的になりつつある^{2,3)}。総合的高齢者機能評価のなかでも併存疾患により全生存 (OS) が異なることが報告されている¹⁴⁾。

5) その他の予後因子

免疫化学療法時代の予後因子として、International prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI) がある。初回治療として免疫化学療法を受けた 3,000 例以上を対象に全生存を検証した結果、4 つのグループに層別化可能された¹⁵⁾。これは 5 つの因子 [p53 異常 4 点、*IGHV* 変異なし 2 点、血清 β_2 -ミクログロブリン > 3.5mg/L、臨床病期 Binet 分類 A 期および Rai 分類 0 期以外、年齢 > 65 歳各 1 点) を 10 点満点でスコア化したもので、5 年生存割合が low リスク (0~1 点) 93.2% [95%CI : 90.5-96.0]、intermediate リスク (2~3 点) 79.3% [95%CI : 75.5-83.2]、high リスク (4~6 点) 63.3% [95%CI : 57.9-68.8]、very high リスク (7~10 点) 23.3% [95%CI : 12.5-34.1] であった¹⁵⁾。

BTK 阻害薬について、イブルチニブ治療の予後因子 (Four-Factor Score) が報告されている¹⁶⁾。既治療例、p53 異常 (17p 欠失もしくは *TP53* 変異) あり、 β_2 -マイクログロブリン > 5 mg/L、LDH 高値の 4 項目が予後不良因子であり、0-1 項目をもつものを低リスク、2 項目を中間リスク、3 項目以上を高リスクに分類している。3 年全生存率は低リスクで 93%、中間リスクで 83%、高リスクで 63%であった。p53 異常のみでは低リスクに分類され、単独では全生存・無増悪生存に悪影響を与えていない。

3. 治療

CLL は経過の長い疾患で、診断後直ぐに治療を行わなくても日常生活に影響しないことが多い。また高齢な患者が多く、治療関連死亡のリスクが高いため、治療開始時期は慎重に判断する^{2,3)}。活動性病変のない早期 CLL 患者 (改訂 Rai 分類の低または中間リスク、Binet 分類の A または B 期) は、早期に治療を行っても生存期間は延長しないため、治療を開始せず経過観察を行う (CQ1)。進行期 CLL 患者 (改訂 Rai 分類の高リスク、Binet 分類の C

期)、もしくは CLL に起因する全身症状や血球減少、症候性、進行性の肝脾腫やリンパ節腫脹、急速なリンパ球増加、ステロイド抵抗性の自己免疫性血球減少症などが出現した場合に治療を開始する (CQ7)。白血球 (リンパ球) 数に治療開始基準となる閾値はない。International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) が提唱している治療開始基準を表 2 に示す¹⁾。

治療レジメンは、CLL の特徴および患者の状態を考慮して選択する。17p 欠失や *TP53* 変異をもつ CLL は、抗がん薬や抗 CD20 抗体薬治療に抵抗性である (CQ3,6)。高齢者や全身状態が悪い、あるいは高齢者機能評価に問題がある unfit な患者は、標準治療を行うと治療関連毒性が強く現れる危険が高い。そのため従来は染色体/遺伝子異常、年齢、全身状態、高齢者機能評価に基づいて治療法が層別化されていた。しかし BTK 阻害薬は 17p 欠失や *TP53* 変異を認める CLL 患者にも有効で、高齢者でも優れた効果と高い忍容性が得られることが臨床試験で示され、染色体/遺伝子異常や年齢にかかわらず初回治療として BTK 阻害薬が推奨されるようになった (CQ2)。frail な患者は、best supportive care の選択を含めて対応を検討する。

再発時は、染色体/遺伝子異常の有無や年齢、全身状態、高齢者機能評価に加えて、前治療の効果 (抵抗性) と治療関連毒性 (忍容性)、前治療終了後から再発までの期間を考慮して、治療レジメンを選択する (CQ4,5,6)。

経過中に組織学的形質転換 (Richter 症候群) を起こすと、急激に病勢が進行する。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に転換することが大半で、一部はホジキンリンパ腫に転換する。生検を施行して病理学的に診断し、組織型に基づいた治療を行う (CQ8)。

同種造血幹細胞移植は CLL に対する唯一の根治的治療で、予後不良と考えられる Richter 症候群や、高リスク染色体/遺伝子異常をもつ CLL に対して行われている (CQ8,9)。BTK 阻害薬、BCL-2 阻害薬など新規薬剤が標準治療になり、CAR-T 療法など新しい免疫療法の開発が進んでおり、同種移植の適応となる CLL 症例は減少している。

4. 治療効果判定

治療効果の判定は、iwCLL が提唱している基準に従い腫瘍量と全身症状 (グループ A) および造血機能 (グループ B) を評価して行う (表 3)¹⁾。評価時期は、限定された期間治療を行う場合は治療終了後 2 ヶ月以上、継続治療の場合は最大治療効果が得られて 2 ヶ月以上経ってから行う。

BTK 阻害薬治療では一過性に末梢血のリンパ球数が増加する。リンパ球増加が遷延することがあるが、予後には影響しないことが知られている。そのため BTK 阻害薬治療時は、リンパ節腫脹や肝脾腫、全身症状、血液所見は改善したが、リンパ球増加のみが持続する場合は、PR with lymphocytosis (PR-L) と判定する¹⁷⁾。

BTK 阻害薬や BCL-2 阻害薬など新規治療薬を用いた治療では、優れた奏効が得られ、生存期間が延長する。奏効の程度をより詳細に調べる目的で、臨床試験では微小残存病変

(MRD) の測定が治療効果の評価に用いられている。マルチカラーフローサイトメトリーおよび定量 PCR では、 10^{-4} ~ 10^{-5} レベルで MRD を検出できる^{18,19)}。最も感度が高いのは次世代シーケンサーを用いた解析で、 10^{-6} レベルまで検出可能である²⁰⁾。MRD が陰性 (測定感度以下) になることは良好な予後予測因子であることが、複数の臨床試験で報告されている^{9,21,22)}。

表 1-1 改訂 Rai の病期分類⁵⁾

改訂 Rai 分類	Rai 分類病期	分類規準
低リスク	0	末梢血モノクローナル B リンパ球 > 5,000/ μ L + 骨髄リンパ球 > 40%
中間リスク	I	病期 0 + リンパ節腫脹
	II	病期 0 ~ I + 肝腫, 脾腫 (どちらかまたは両方)
高リスク	III	病期 0 ~ II + 貧血 (Hb < 11g/dL または Ht < 33%)
	IV	病期 0 ~ III + 血小板 < 10 万/ μ L

表 1-2 Binet の病期分類⁶⁾

病期	分類規準
A	Hb \geq 10g/d L + 血小板 \geq 10 万/ μ L + リンパ領域腫大が 2 カ所以下
B	Hb \geq 10g/dL + 血小板 \geq 10 万/ μ L + リンパ領域腫大が 3 カ所以上
C	Hb < 10g/dL または血小板 < 10 万/ μ L リンパ節腫大領域数は規定しない

表 2 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia¹⁾ で示された治療開始規準

以下の項目のいずれかに該当すれば、活動性 (active disease) とし、治療を考慮する。

- 1) 骨髄不全の出現もしくは増悪 (通常 Hb < 10g/dL または PLT < 10 万/ μ L)
- 2) 左肋骨弓下 6cm 以上の脾腫, 進行性または症候性の脾腫
- 3) 長径 10cm 以上のリンパ節塊, 進行性または症候性のリンパ節腫脹
- 4) 2 カ月以内に 50% を超える進行性リンパ球増加, 6 カ月以下のリンパ球倍加時間
- 5) 副腎皮質ステロイド抵抗性の自己免疫性貧血や血小板減少症

6) 症候性または機能的な問題を生じる髄外病変（皮膚，腎臓，肺，脊髄など）

7) CLL に起因する以下のいずれかの症状のあるとき

- ①減量によらない過去 6 カ月以内の 10%以上の体重減少
- ②労働や日常生活が困難である（ECOG PS 2 以上）の倦怠感
- ③感染症の所見なしに 2 週間以上続く 38℃以上の発熱
- ④感染症の所見なしに 1 ヶ月以上続く寝汗

表 3 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia¹⁾ で示された治療効果判定基準

グループ	項目	CR	PR	PD	SD
A	リンパ節	1.5cm 以上のリンパ節なし	治療前に比べて 50%以下に縮小 ^{#1}	治療前または奏効時に比べて 50%以上増大	大きさの変化が-49%~49%
	肝脾の大きさ ^{#2}	脾の大きさが 13cm 未満 肝の大きさが正常	治療前に比べて 50%以下に縮小	治療前または奏効時に比べて 50%以上増大	大きさの変化が-49%~49%
	全身症状	なし	有無を問わず	有無を問わず	有無を問わず
	末梢血リンパ球数	正常	治療前に比べて 50%以下に減少	治療前に比べて 50%以上増加	数値の変化が-49%~49%
B	血小板数	10 万/ μ L 以上	10 万/ μ L 以上または治療前に比べて 50%以上増加	CLL の影響で治療前に比べて 50%以下に減少	数値の変化が-49%~49%
	ヘモグロビン	11.0g/dL 以上（輸血なし、EPO 製剤の投与なし）	11.0g/dL 以上または治療前に比べて 50%以上増加	CLL の影響で治療前に比べて 50%以下に減少	数値の変化が-49%~49%
	骨髄	正形成、CLL 細胞の浸潤なし、B-リンパ濾胞なし	CLL 細胞浸潤または B-リンパ濾胞あり、または未検査	骨髄生検で CLL 細胞が 50%以上増加	骨髄浸潤に変化なし

#1 診察もしくは CT で測定した 6 個以下のリンパ節のサイズの総和

#2 脾臓サイズが 13cm 未満の場合は正常と判断する。肝臓サイズに関する国際的に合意された基準はないため、臨床試験では診察もしくは画像を用いた基準を定めて評価する。

CR (complete remission) ; 全項目を満たす。

PR (partial remission); 治療前に異常であったグループ A の 2 項目およびグループ B の 1 項目を満たす。治療前にグループ A およびグループ B ともに 1 項目が異常であった場合は、1 項目を満たす。

PD (progressive disease) ; グループ A またはグループ B の 1 項目以上を満たす。

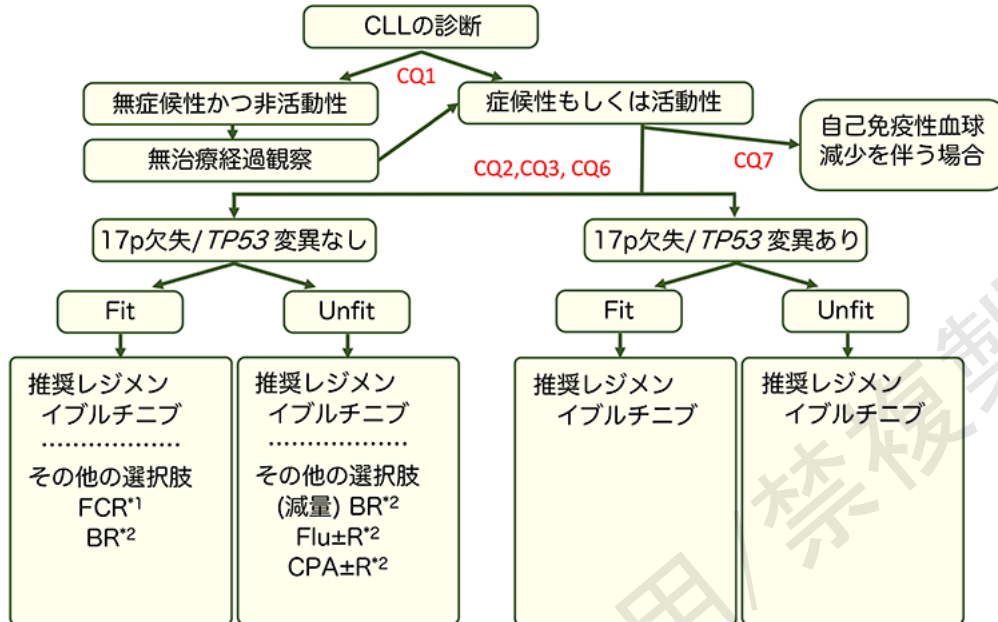
SD (stable disease) ; 全項目を満たす。全身症状のみ認める場合は PD とはしない。

参考文献

- 1) Hallek M, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 ; 131 (25) : 2745-60. (ガイドライン)
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3. 2022. (ガイドライン)
- 3) Eichhorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. (ガイドライン)
- 4) Kojima K, Burger JA. Treatment algorithm for Japanese patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted therapies. *J Clin Exp Hematop*. 2020;60(4):130-137. (ガイドライン)
- 5) Rai KR, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34. (3iiA)
- 6) Binet JL, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. (3iiA)
- 7) Byrd JC, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):3918-3927. (3iiiDiv)
- 8) Al-Sawaf O, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4049-4060. (1iiADiii)
- 9) Kater AP, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2020;38(34):4042-4054. (1iiADiii)
- 10) Ahn IE, et al. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with *TP53* Alterations. *N Engl J Med* 2020;383(5):498-500. (3iiiDiv)
- 11) Sharman JP, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-1291. (1iiADiii)
- 12) Rossi D, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(16):1921-4. (3iiiDiii)
- 13) Leeksa AC, et al. Clonal diversity predicts adverse outcome in chronic lymphocytic

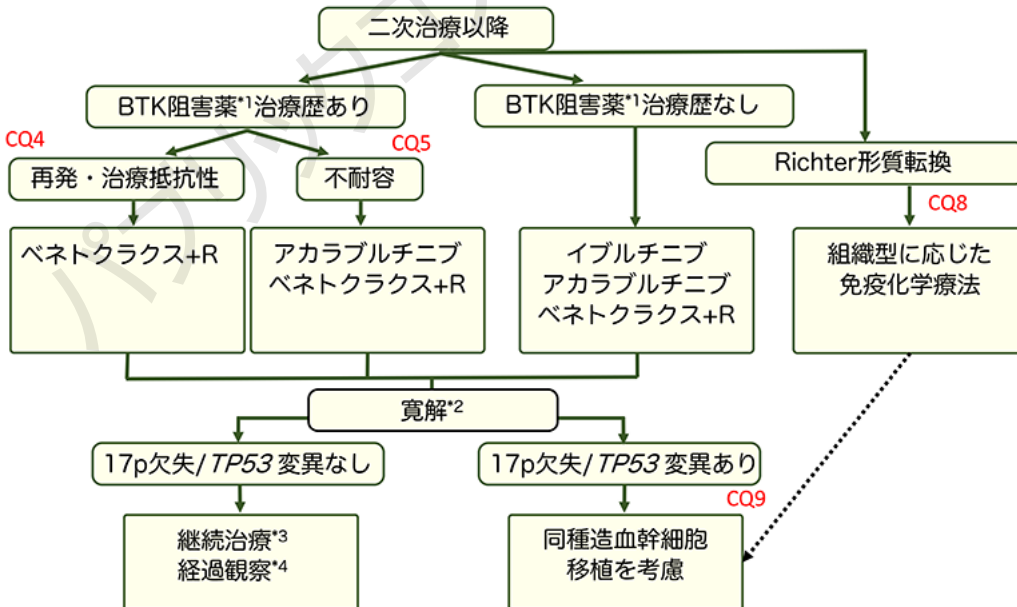
- leukemia. *Leukemia*. 2019;33(2): 390-402. (3iii)
- 14) Goede V, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia : results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014 ; 99(6): 1095-100. (3iiA)
 - 15) International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI) : a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016 ; 17(6): 779-90. (1iiA)
 - 16) Ahn IE, et al. Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib: Development and Validation of a Four-Factor Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):576-585. (3iiiADiii)
 - 17) Cheson BD, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012; 30(23): 2820-2822. (レビュー)
 - 18) Rawstron AC, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*. 2013; 27(1): 142-149. (3iiiD)
 - 19) Rawstron AC, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*. 2016; 30(4): 929-936. (3iiiD)
 - 20) Thompson PA, et al. Minimal residual disease undetectable by next-generation sequencing predicts improved outcome in CLL after chemoimmunotherapy. *Blood*. 2019; 134(22): 1951-1959. (3iiiDiii)
 - 21) Kovacs G, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*. 2016; 34(31): 3758-3765. (1iiADiii)
 - 22) Kater AP, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(34):4042-4054. (1iiADiii)

アルゴリズム



*1: IGHV変異がある場合（日本の保険診療でIGHVの検査は未承認）

*2: イブルチニブが適応とならない場合の選択肢



*1: イブルチニブ

*2: 部分寛解（BTK阻害薬ではリンパ球増加を伴う部分寛解を含む）以上の治療反応

*3: BTK阻害薬の場合

*4: ベネトクラクス+リツキシマブ (R)の場合はベネトクラクス 400 mg/日、2年間の治療終了後

CLL と診断した場合、改訂 Rai 分類または Binet 分類（総論の表 1）に基づいて病期分類を行い、活動性病態（総論の表 2）がないか評価する。17p 欠失（もしくは *TP53* 変異）、および可能であれば *IGHV* 変異の有無を調べる（保険適用外）。無症状で活動性の病態がない Binet 病期分類 A と B、Rai 病期分類 0～II の早期 CLL には、治療を開始せず経過観察を行うことが推奨される（CQ1）。CLL に起因する症候もしくは血球減少、急速なリンパ球増加、進行性の肝脾腫やリンパ節腫脹、ステロイド抵抗性の自己免疫性血球減少症など活動性の病態が出現した場合に、治療を開始する（CQ7）。

治療を開始する際は、併存疾患指数などの高齢者機能評価を行い、**physical fitness** を評価する。**fit** な患者には、標準治療を実施する。**unfit** な患者は、治療関連毒性が現れるリスクが高いことに注意する。**frail** な患者は、治療のメリットとデメリットを考え合わせ、**best supportive care** の選択を含めて対応を検討する。

CLL 初回治療として、BTK 阻害薬イブルチニブが推奨される（CQ2, 6）。BTK 阻害薬は、17p 欠失のある CLL にも有効で、高齢者でも忍容性が高く、17p 欠失の有無および年齢にかかわらず初回治療として推奨される。免疫化学療法は、イブルチニブとの比較試験で治療成績が劣ることが確認されており、CLL に対する初回治療として行うべきではない（CQ3, 6）。ただし、17p 欠失がなく、かつ *IGHV* 変異のある **fit** な CLL では、イブルチニブと同等の効果が得られる可能性があり、初回治療としてフルダラビン＋シクロホスファミド＋リツキシマブ療法は選択肢の一つである（CQ3）。

再発時は、前治療の効果（抵抗性）と治療関連毒性（忍容性）を考慮して、治療レジメンを選択する。初回治療（前治療）でイブルチニブ療法に抵抗性の CLL に対して、BCL-2 阻害薬ベネトクラクス＋リツキシマブ療法が推奨される（CQ4）。イブルチニブ療法に不耐容の CLL に対しては、ベネトクラクス＋リツキシマブ療法、BTK 阻害薬アカラブルチニブ療法が推奨される（CQ5）。前治療でイブルチニブを使用していない再発 CLL には、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ベネトクラクス＋リツキシマブ療法が推奨される。

CLL は時に組織学的形質転換（Richter 症候群）をきたし、急激な病勢進行を示す。生検を行って病理組織診断に応じた免疫化学療法が勧められる。（CQ8）。

同種造血幹細胞移植は CLL に対する唯一の根治的治療で、CLL クローン由来のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫など予後不良と考えられる Richter 症候群や、BTK 阻害薬、BCL-2 阻害薬いずれにも抵抗性となった CLL に対して行われている（CQ8,9）。

CQ1 早期 CLL に対して治療介入は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

無症状で活動性の病態がない Binet 病期分類 A と B、Rai 病期分類 0～II の早期 CLL には、治療を開始せず経過観察を行うことが推奨される。

解説

Binet 病期分類 A、および Rai 病期分類 I～II の CLL を対象に、Chlorambucil±プレドニゾロン（日本で Chlorambucil は未承認）による早期治療介入と遅延治療とを比較した 6 つの無作為比較試験のメタアナリシスが行われている¹⁾。早期治療群と遅延治療群の 10 年全生存割合に有意差はなく（44% vs 47%, difference -3%, 95% CI -10%～4%）、Chlorambucil による早期治療を行っても生存期間は延長しないことが示された。

Binet 病期分類 A の中で進行するリスクが高い（びまん性骨髄浸潤パターンまたはリンパ球倍加速度<12 ヶ月のいずれかを満たし、かつ血清チミジンキナーゼ>7.0 U/L または β 2 ミクロglobulin>3.5 mg/L を満たす）CLL を対象に、フルダラビン療法と経過観察の無作為比較試験が行われた²⁾。観察期間中央値 8.5 年で、無進行生存期間はフルダラビン群で有意に延長したが、全生存期間に差は認められなかった。

Binet 病期分類 A で高リスク（リンパ球倍加速度<12 ヶ月、血清チミジンキナーゼ>10 U/L、IGHV 変異なし、予後不良染色体異常 (del(q)/del(17p)/trisomy12) の 2 つ以上を満たす）CLL を対象に、フルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブ（FCR）療法による早期治療の有用性を検証する無作為比較試験が行われた³⁾。観察期間中央値 55.6 ヶ月で、FCR 療法群の方が経過観察群に比べて無イベント生存期間は有意に延長したが、全生存期間の延長は認められなかった。

Binet 病期 A で、GCLLSG スコアが Intermediate 以上（年齢>60 歳：1 点、男性：1 点、血清 β 2 ミクロglobulin 1.7～3.5 mg/L：1 点、>3.5 mg/L：2 点、ECOG PS>0：1 点、血清チミジンキナーゼ>10 U/L：2 点、IGHV 変異なし：1 点、11q 欠失：1 点、17p 欠失：6 点とし、合計 3 点以上）の CLL を対象に、イブルチニブもしくはプラセボを内服する無作為比較試験が行われた⁴⁾。観察期間中央値 31.0 月の時点で、主要評価項目の無イベント生存期間はイブルチニブ群の方がプラセボ群に比べて有意に延長したが（HR 0.25, 95% CI 0.14-0.43）、全生存期間に差は認められず、イブルチニブによる早期治療介入の有用性は示されなかった。イブルチニブ群では、心房細動を含む不整脈（21.5%）、出血イベント（33.5%）がプラセボ群（それぞれ 7.7%と 14.8%）に比べて高頻度に出現した。

以上の結果より、無症状で活動性の病態がない Binet 病期分類 A～B、Rai 病期分類 0～II の CLL に対して早期治療介入を行っても生存期間の延長効果は得られず、経過観察が標準治療と考えられる⁵⁻⁷⁾。

参考文献

- 1) Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst. 1999; 91(10): 861-8. (1iiA)
- 2) Hoehstetter MA, et al. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. Leukemia. 2017; 31(12): 2833-7. (1iiDiii)
- 3) Herling CD, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. Leukemia. 2020; 34(8): 2038-50. (1iiDi)
- 4) Langerbeins P, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2022; 139(2): 177-87. (1iDi)
- 5) Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021; 96(12): 1679-705. (ガイドライン)
- 6) Eichhorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(1): 23-33. (ガイドライン)
- 7) Wierda WG, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18(2): 185-217. (ガイドライン)

CQ2 CLL 初回治療として BTK 阻害薬療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

CLL 初回治療として BTK 阻害薬イブルチニブが推奨される。

解説

染色体 17p 欠失もしくは *TP53* 変異がある CLL は、免疫化学療法に抵抗性であるが、BTK 阻害薬イブルチニブ療法が有効であることが示されている¹⁻³⁾。17p 欠失もしくは *TP53* 変異がある CLL に対する初回治療として、イブルチニブが推奨される。

65 歳以上で 17p 欠失のない未治療 CLL 患者を対象に、Chlorambucil 療法（日本で Chlorambucil は未承認）とイブルチニブ療法との無作為比較試験が実施された^{4,5)}。観察期間中央値 60 ヶ月の時点で、イブルチニブ群の方が Chlorambucil 群に比べて無進行生存期間および全生存期間（5 年全生存割合 83% vs 68%, HR 0.450, 95%CI 0.266~0.761）が延長した。サブグループ解析では、年齢、性別、臨床病期、PS、予後不良リスク（*TP53* 変異/11q 欠失/*IGHV* 変異陰性）に関わらず、イブルチニブ群の無進行生存期間が優れていた。有害事象により治療を中止した割合は、イブルチニブ群（9%）の方が Chlorambucil 群（23%）より少なかった。イブルチニブ群では、高血圧が 14%（Grade 3 4%）、心房細動が 6%（Grade 3 1.5%）、Grade 3 以上もしくは中枢神経系の出血が 4% で起こった。本試験では高齢者機能評価が行われていないが、イブルチニブ療法は Chlorambucil 療法より忍容性が高く、かつ生存期間が延長する効果が得られ、高齢 CLL に対する初回治療として推奨される。

70 歳以下の未治療 CLL 患者を対象に、免疫化学療法（フルダラビン＋シクロホスファミド＋リツキシマブ）とイブルチニブ＋リツキシマブ療法の無作為比較試験が実施された⁶⁾。観察期間中央値 33.6 ヶ月の時点で、イブルチニブ＋リツキシマブ療法の方が無進行生存期間および全生存期間（3 年全生存割合 98.8% vs 91.5%, HR 0.17, 95%CI 0.05~0.54）が延長した。有害事象は、免疫化学療法群で Grade 3~4 の好中球減少、感染症、イブルチニブ群で Grade 3~4 の高血圧の頻度が高かった。イブルチニブ群では、Grade 3 以上の出血（1.1%）、心毒性（6.5%）が認められた。免疫化学療法の適応となる Fit な CLL に対して、イブルチニブ療法は生存期間が延長する効果が得られ、初回治療として推奨される。

CLL に対してイブルチニブ療法とイブルチニブ＋リツキシマブ療法を比較する臨床試験が 2 つ行われている^{7,8)}。リツキシマブを併用すると、末梢血リンパ球数が正常化する、あるいは完全奏効が得られるまでの期間が短くなり、骨髄の微小残存病変が減少するものの、奏効割合、無進行生存期間に差は見られず、イブルチニブ単剤療法が標準治療となっている。

未治療 CLL に対するイブルチニブ療法の追跡調査で、イブルチニブを長期間継続すると経時的に深い奏効が得られる割合が増加することが示されている⁵⁾。イブルチニブは病勢進行もしくは不耐容になるまで継続することが望ましい。

アカラブルチニブは、イブルチニブに比べてより選択的に BTK を阻害する。未治療 CLL に対して Chlorambucil+オビヌツズマブ療法と、アカラブルチニブ単剤療法、アカラブルチニブ+オビヌツズマブ療法の 3 群を比較する臨床試験が実施された⁹⁾。Chlorambucil+オビヌツズマブ群に比べて、アカラブルチニブ単剤群およびアカラブルチニブ+オビヌツズマブ群では有意に無進行生存期間が延長した。観察期間中央値 28.3 ヶ月の時点で全生存期間に差は認められていない（アカラブルチニブは CLL の初回治療薬として未承認、オビヌツズマブは CLL の治療薬として未承認）。

参考文献

- 1) Sivina M, et al. Ibrutinib induces durable remissions in treatment-naïve patients with CLL and 17p deletion and/or TP53 mutations. *Blood* 2021; 138(24): 2589-2592. (3iiiDiii)
- 2) Ahn IE, et al. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations. *N Engl J Med* 2020; 383(5): 498-500. (3iiiDiv)
- 3) O'Brien S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* 2018; 131(17): 1910-1919. (3iiiDiv)
- 4) Burger JA, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(25): 2425-37. (1iiDiii)
- 5) Burger JA. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020; 34(3): 787-98. (1iiADiii)
- 6) Shanafelt TD, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(5): 432-43. (1iiADiii)
- 7) Woyach JA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2517-28. (1iiADiii)
- 8) Burger JA, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019; 133(10): 1011-9. (1iiADiii)
- 9) Sharman JP, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10232): 1278-91. (1iiADiii)

CQ3 CLL 初回治療として免疫化学療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

CLL 初回治療として免疫化学療法を行うことは推奨されない。

推奨グレード：カテゴリー2B

染色体 17p 欠失がなく、*IGHV*変異のある Fit な CLL では、初回治療としてフルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブ療法は選択肢の一つである（日本の保険診療で *IGHV*変異の検査は未承認）。

解説

染色体 17p 欠失もしくは *TP53* 変異がある CLL は、免疫化学療法に抵抗性である^{1,2)}。BTK 阻害薬イブルチニブ療法により無進行生存期間および全生存期間が延長することが示されており、染色体 17p 欠失もしくは *TP53* 変異がある CLL に初回治療として免疫化学療法を行うべきではない。

17p 欠失のない Fit な CLL に対して、フルダラビン+シクロホスファミド+リツキシマブ (FCR) 療法は、イブルチニブ+リツキシマブ療法と比べて無進行生存期間のみならず全生存期間が劣ることが示されており、初回治療として FCR 療法を行うことは推奨されない。一方、サブグループ解析で、*IGHV*変異のある CLL の無進行生存期間は、FCR 療法とイブルチニブ+リツキシマブ療法の間で差がなかった³⁾。*IGHV*変異のある CLL は、FCR 療法で優れた治療効果が得られることが報告されており^{2,4)}、イブルチニブ療法に劣らない治療効果が得られる可能性がある。イブルチニブは病勢進行もしくは不耐容になるまで長期間継続することが標準的だが、FCR 療法は通常 6 サイクルと治療期間が限られている。イブルチニブ療法では有害事象として高血圧、心房細動などの不整脈、出血イベントが起こるが、FCR 療法では二次がん、感染症のリスクがある。染色体 17p 欠失がなく、*IGHV*変異のある Fit な CLL では、BTK 阻害薬療法と免疫化学療法の特徴と患者の状態を考慮した上で、FCR 療法を選択することも可能である（日本では保険診療で *IGHV* 変異の有無を測定できない）。

ベンダムスチン+リツキシマブ (BR) 療法は、FCR 療法と比較して無進行生存期間は有意に劣るが、65 歳以上では差が見られず、Grade 3 以上の好中球減少と感染症の頻度が低いことより、高齢 CLL に対する初回治療の選択肢の一つとなっている⁵⁾。65 歳以上の CLL に対して、BR 療法とイブルチニブ+リツキシマブ療法の無作為比較試験が行われた⁶⁾。BR 療法の無進行生存期間は、イブルチニブ療法に比べて有意に劣っていた。全生存期間に差はなく (BR 療法群は、病勢進行後にイブルチニブへの変更が許容された)、サブグループ解析で ZAP70 メチル化症例および *IGHV*変異のある症例では両群間で無進行生存期間に差が認められなかったが、有害事象は BR 療法の方が心房細動、高血圧の頻度は低いものの、血球減少、発熱性好中球減少症の頻度は高く、イブルチニブ療法に比べて安全

性が高いとは言えない。65 歳以上の CLL に対して初回治療として BR 療法を行うことは推奨されない。

参考文献

- 1) Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1164-74. (1iiDiii)
- 2) Fischer K, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016; 127(2): 208-15. (1iiDiii/3iiiDiii)
- 3) Shanafelt TD, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(5): 432-43. (1iiDiii)
- 4) Thompson PA, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016; 127(3): 303-9. (3iii/3iiiDiii)
- 5) Eichhorst B, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 928-42. (1iiDiii)
- 6) Woyach JA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2517-28. (1iiDiii)

CQ4 イブルチニブ初回治療に治療抵抗性もしくは再発 CLL に対するセカンドライン治療としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

イブルチニブ初回治療に治療抵抗性もしくは再発 CLL に対して、ベネトクラクス+リツキシマブ療法が推奨される。

解説

未治療 CLL に対するイブルチニブ療法では、観察期間中央値 60 ヶ月で 136 人中 8 人 (6%) が病勢進行したと報告されている¹⁾。

再発・難治性 CLL に対する 4 つのイブルチニブ+オファツムマブ療法の臨床試験の追跡調査が行われ、観察期間中央値 20 ヶ月の時点で 308 人中 18 人が Richter 形質転換、13 人が CLL の増悪を来した²⁾。病勢進行後に行った遺伝子検査で、Richter 形質転換を起こした 9 人中 2 人、CLL が増悪した 11 人全員で *BTK* および/または *PLCG2* 遺伝子変異が検出された。*TP53* 異常がある、または 65 歳以上の CLL を対象に行われたイブルチニブ療法の臨床試験では、観察期間中央値 34.3 ヶ月の時点で 86 人中 15 人が病勢進行した³⁾。5 例が Richter 形質転換を起こし、検査を行った 3 例中 1 例で *PLCG2* 遺伝子変異を認めた。CLL が増悪した 10 例中 8 例で *BTK* および/または *PLCG2* 遺伝子変異が認められた。これらの遺伝子変異は、病勢進行の最長 15 ヶ月前に検出され、異なる変異をもつ複数のサブクローンが認められた。イブルチニブ療法中に CLL 細胞の *BTK* および/または *PLCG2* 遺伝子変異が起これ、イブルチニブ耐性クローンが増加して CLL が増悪・再燃すると考えられる。

BCL2 阻害薬ベネトクラクスは、再発・難治性 CLL に対して優れた治療効果が報告されている。ベンダムスチン+リツキシマブ療法とベネトクラクス+リツキシマブ療法の無作為比較試験では、ベネトクラクス群の方が無進行生存期間、全生存期間とも有意に延長した⁴⁾。ベネトクラクス群に特徴的な有意事象として 3.1%で腫瘍崩壊症候群が起これ、ベンダムスチン群に比べて好中球減少の頻度が高かったが、発熱性好中球減少症や感染症の頻度は低く、安全性に問題はなかった。この試験には、*BTK* 阻害薬の治療歴がある患者は 2.6%しか含まれていない。

イブルチニブ療法に不応性もしくは再発した 91 人の CLL に対してベネトクラクス療法が実施された⁵⁾。観察期間中央値 14 ヶ月の時点で、65%で奏効 (9%で完全奏効) が得られ、無進行生存期間の中央値は 24.7 ヶ月、1 年全生存率は 91%であった。治療前に検査した 21 人中 17 人 (81%) で *BTK* もしくは *PLCG2* 遺伝子変異を認めたが、変異の有無によりベネトクラクス療法の無進行生存期間に差は見られなかった。イブルチニブ抵抗性の CLL に対してベネトクラクスは有効な治療法と考えられる。

イブルチニブもしくは PI3Kδ 阻害薬 Idelalisib（日本では未承認）療法を行った CLL 683 人の後方視的解析が行われた⁶⁾。イブルチニブ療法を受けた患者の 20.5%は病勢進行し、後治療としてベネトクラクス、Idelalisib、免疫化学療法が行われた。免疫化学療法群の無進行生存率は、ベネトクラクス群および Idelalisib 群と比べて有意に低かった。イブルチニブ抵抗性の CLL に対して免疫化学療法は推奨されない。

アカラブルチニブは、イブルチニブに比べてより選択的に BTK を阻害する薬剤で、再発または難治性の CLL の治療薬として承認された。イブルチニブ不耐容の CLL に対して高い忍容性および有効性が確認されているが、イブルチニブ抵抗性の CLL に対する有効性は検証されていない。

参考文献

- 1) Burger JA. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020; 34(3): 787-98. (1iiADiii)
- 2) Maddocks KJ, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015; 1(1): 80-7. (3iii D)
- 3) Ahn IE, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017; 129(11): 1469-79. (3iii D)
- 4) Seymour JF, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1107-20. (1ii D)
- 5) Jones JA, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 65-75. (2 D)
- 6) Mato AR, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol*. 2017; 28(5): 1050-6. (3iii D)

CQ5 イブルチニブ初回治療に治療不耐容の CLL に対するセカンドライン治療としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

イブルチニブ初回治療の治療不耐容の CLL に対して、ベネトクラクス+リツキシマブ療法、アカラブルチニブ療法が推奨される。

解説

未治療 CLL に対するイブルチニブ療法では、観察期間中央値 60 ヶ月で 136 人中 56 人 (41%) が治療を中止し、そのうち 29 人 (21%) は心房細動、動悸、肺炎などの有害事象が原因と報告されている¹⁾。再発・難治性 CLL に対する 4 つのイブルチニブ±オファツムマブ療法の臨床試験では、観察期間中央値 20 ヶ月の時点で 308 人中 45 人が病勢進行以外の原因で治療を中止し、そのうち 28 人は感染症、8 人は他の有害事象が原因であった²⁾。

イブルチニブ療法に不応性もしくは再発した CLL 91 人を対象に、BCL2 阻害薬ベネトクラクス療法が実施された³⁾。観察期間中央値 14 月の時点で、65%で奏効 (9%で完全奏効) が得られ、無進行生存期間の中央値は 24.7 ヶ月、1 年全生存率は 91%であった。有害事象でイブルチニブ療法を中止した 30 人の全奏効率は 63%、病勢進行で中止した 50 人では 54%であった。頻度の高い有害事象は好中球減少、悪心、貧血、下痢、血小板減少で、6 人 (7%) が有害事象で治療を中止した。イブルチニブ不耐容の CLL に対してベネトクラクスは有効な治療法と考えられる。

BTK 阻害薬アカラブルチニブは、イブルチニブに比べてより選択的に BTK を阻害する。イブルチニブ療法に不耐容の CLL を対象に、アカラブルチニブ療法の臨床試験が行われた⁴⁾。観察期間中央値 19.0 月の時点で、33 人中 23 人 (70%) がアカラブルチニブ療法を継続しており、4 人が病勢進行、3 人が有害事象 (子宮内膜癌、出血性脳卒中、アスペルギルス感染症)、3 人が担当医の判断で治療を中止した。イブルチニブ不耐容の原因となった有害事象のうち、72%はアカラブルチニブ療法では起こらず、13%は再燃したがイブルチニブ療法時に比べて低グレードであった。全奏効率は 76%、1 年および 2 年無進行生存率は 83.4%、75.0%であった。イブルチニブ不耐容の CLL 60 人に対するアカラブルチニブ療法では、73%で奏効 (5%で完全奏効) が得られ、2 年無進行生存率および全生存率は 72%と 81%であった⁵⁾。治療前に検査をした 55 人中 3 人で *BTK* もしくは *PLCG2* 遺伝子変異が検出された。1 人は治療を中止。1 人は最大治療効果が安定 (SD) で 15 ヶ月後に病勢進行し、*BTK* 遺伝子変異をもつクローンが治療前の 30.7%から 90.2%に増加していた。1 人は *PLCG2* D993N 変異が認められたが、アカラブルチニブ療法で完全奏効が得られ 25 ヶ月治療を継続中である。アカラブルチニブは、BTK 阻害薬の適応であるが有害事

象のためイブルチニブ療法を継続できない CLL に対して忍容性が高く、セカンドライン治療として適している。

イブルチニブもしくは PI3K δ 阻害薬 Idelalisib（日本では未承認）療法を行った CLL 683 人の後方視的解析が行われ、イブルチニブ療法を受けた患者の 51.2%は有害事象のため治療が中止された⁶⁾。後治療としてベネトクラクス、Idelalisib、免疫化学療法が行われたが、免疫化学療法群を受けた患者の無進行生存率は、ベネトクラクス群と比べて有意に低かった。イブルチニブ不耐容の CLL に対して免疫化学療法は推奨されない。

参考文献

- 1) Burger JA. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020; 34(3): 787-98. (1iiADiii)
- 2) Maddocks KJ, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol* 2015, 1(1), 80-87. (3iiiDiii)
- 3) Jones JA, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 65-75. (3iiiDiv)
- 4) Awan FT, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019; 3(9): 1553-62. (3iiiA)
- 5) Rogers KA, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021; 106(9): 2364-73. (3iiiDiv)
- 6) Mato AR, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol*. 2017; 28(5): 1050-6. (3iiiDiii)

CQ6 17p 欠失／*TP53* 変異を有する高リスク CLL に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

分子標的治療、特に BTK 阻害剤を推奨する。免疫化学療法は、p53 異常（17p 欠失もしくは *TP53* 変異）例では十分な治療効果が期待できない。

解説

p53 異常を有する CLL への免疫化学療法の治療成績は不良で、奏効率、無増悪生存、全生存いずれも低下する^{1,2)}。免疫化学療法時代の生存予後指標である CLL-IPI

(International Prognostic Index for CLL) (総論・予後因子参照) では、p53 異常に最大の重み付け (4 点) がされている。他の 4 因子は 1-2 点であり、p53 異常は免疫化学療法治療後の生存を悪化させる最大の要因である。実際、p53 異常のみで High risk (4-6 点) となる。さらに、p53 異常以外の 4 項目の総和は 6 点だから、Very high risk (7 点以上) では必ず p53 異常を有することになる。よって、免疫化学療法は推奨されない。

分子標的治療のうち、初回治療としての保険適用があるのは BTK 阻害薬 (2022 年 8 月時点ではアカラブルチニブは初回治療の保険適用はなく、イブルチニブのみが適用) である。BTK 阻害薬を初回治療として用いる場合、p53 異常が患者生存に与える悪影響は、免疫化学療法と比較して少ない^{3,5)}。イブルチニブ治療例の生存予後因子 Four-Factor score (総論・予後因子参照) では、4 因子うち p53 異常が与えるハザード比は治療歴よりも低く、さらに p53 異常のみでは Low risk で最も優れた群に層別化される。アカラブルチニブ初回治療を検証した ELEVATE TN 試験では、17p 欠失による無増悪生存の悪化はみられておらず、アカラブルチニブもイブルチニブと同様、p53 異常例への優れた有効性が期待できる⁶⁾。ベネトクラクス・リツキシマブ併用療法は二次治療以降で保険適用を有するが、p53 異常の有無に関わらず免疫化学療法と比較し高い有効性を示す⁶⁾。ただし、初回ベネトクラクス・オビヌツズマブ併用療法を検証した CLL14 試験⁷⁾でも、二次治療を対象にした MURANO 試験同様、17p 欠失があると、無い例に比較して無増悪生存の低下がみられている。

分子標的治療により、免疫化学療法では予後が極めて不良であった p53 異常例の予後は改善したが、さらなる改善のため、BTK 阻害薬と BCL-2 阻害薬の併用療法などが試みられている⁸⁾。BTK 阻害薬と BCL-2 阻害薬の併用療法は現時点では保険適用されていない。シークエンシャル治療は医学的根拠に乏しく、現時点では推奨しない。

参考文献

- 1) Stilgenbauer S, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-54. (1iiADiii)
- 2) Fischer K, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16. (3iiiA)
- 3) Sivina M, et al. Ibrutinib induces durable remissions in treatment-naïve patients with CLL and 17p deletion and/or *TP53* mutations. *Blood*. 2021;138(24):2589-92. (3iiiDiv)
- 4) Ahn IE, et al. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with *TP53* Alterations. *N Engl J Med*. 2020;383(5):498-500. (3iiiDiv)
- 5) Sharman JP, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91. (1iiADiii)
- 6) Kater AP, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4042-54. (1iiADiii)
- 7) Al-Sawaf O, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4049-60. (1iiADiii)
- 8) Jain N, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2095-103. (3iiiDiv)

CQ7 自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症を合併した CLL に対してステロイド治療は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

CLL が無症候性・非活動性ならば、自己免疫性血球減少症（autoimmune cytopenia, AIC）に対してステロイド治療が勧められる。症候性・活動性病態、あるいはステロイドが無効の AIC では、分子標的治療を中心とした CLL 治療を考慮する。

解説

CLL 患者の 10%程度が、経過中に AIC を合併する。iwCLL ガイドライン（総論・治療参照）にあるように、無症候性・非活動性 CLL に合併した AIC に対してはステロイド治療が第一選択である。ステロイド無効例に対して、以前はシクロスポリンやリツキシマブ単剤治療、免疫化学療法がおこなわれてきたが¹⁻³⁾、近年は分子標的治療が選択されるようになってきた。症候性・活動性病態における AIC に対しては CLL 治療を考慮する。

CLL 治療のうち、免疫化学療法は CLL に対する有効性が分子標的治療より劣るため、通常は分子標的治療が適応とならないときに考慮する。フルダラビン単剤治療は AIC、特に自己免疫性溶血性貧血（autoimmune hemolytic anemia, AIHA）を惹起・悪化させる懸念があり勧められないが、シクロフォスファミドやリツキシマブとの併用でリスクが低下する^{3,4)}。ベンダムスチン・リツキシマブ併用療法は、CLL、AIC いずれに対しても長期コントロールに懸念がある⁵⁾。

分子標的治療では、慢性 GVHD など免疫異常に用いられるイブルチニブで臨床データが蓄積しており、選択しやすい⁶⁻⁸⁾。最近報告された多数例の後方視的解析では、既存の AIC をイブルチニブが悪化させた症例はなく（0/66 例）、新規の AIC 発生も 1%（5/506 例）と低かった⁸⁾。イブルチニブ開始時に AIC が寛解期であった 25 例は全例が寛解を維持し、活動性 AIC の 16 例でも、9 例がイブルチニブで寛解（うち 2 例はステロイド併用）、6 例が改善（うち 2 例はステロイド併用、1 例はステロイド・リツキシマブ併用）、1 例は安定に至った。ベネトクラクスでは 9 例中 1 例に既存の AIC の悪化を、91 例中 6 例（7%）に新規の AIC 発生を認めたという。アカラブルチニブのデータはまだ乏しいが、11 例の AIC 既往例でアカラブルチニブ治療中に再燃をみたのは 1 例のみであったと報告されている⁹⁾。

参考文献

- 1) Cortes J, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2001;92(8):2016-22. (3iiiDiv)
- 2) D'Arena G, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2006;81(8):598-602. (3iiiDiv)

- 3) Dearden C, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*. 2008;111(4):1820-6. (1iiDiv)
- 4) Borthakur G, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol*. 2007;136(6):800-5. (3iiiDiv)
- 5) Quinquenel A, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *Am J Hematol*. 2015;90(3):204-7. (3iiiDiv)
- 6) Montillo M, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer J*. 2017;7(2):e524. (1iiDiii)
- 7) Hampel PJ, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol*. 2018;183(3):421-7. (3iiiDiv)
- 8) Vitale C, et al. Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood*. 2021;137(25):3507-17. (3iiiDiv)
- 9) Byrd JC, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135(15):1204-13. (3iiiDiv)

CQ8 組織学的形質転換をきたした CLL (Richter 症候群)に対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

病理組織診断に応じた化学療法が勧められる。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、特に CLL クローン由来の例では、免疫化学療法で奏功が得られれば、第一寛解期での造血幹細胞移植も考慮する。

解説

CLL は時に Richter 症候群（組織学的形質転換）をきたし、急激な病勢進行を示す。臨床試験に登録された初回治療患者を対象にしたドイツグループからの後方視的解析によれば、観察期間中央値 53 ヶ月で Richter 症候群は 3.5% (103/2975 例) にみられ、大多数 (95/103 例, 92%) はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) に、一部 (8/103 例, 8%) はホジキンリンパ腫への転換をきたしたと報告されている¹⁾。Richter 症候群は、進行例や、p53 異常、unmutated *IGHV* (総論・予後因子参照) など、予後不良因子を有する例でおきやすい²⁾。DLBCL 型 Richter 症候群の多くは、*de novo* DLBCL とは異なる特徴的な遺伝子異常・発現プロファイルを示す^{2,3)}。

Richter 症候群が疑われる例では生検を施行し、病理診断に基づいた治療を行う。生検部位の選定に、PET-CT 検査はしばしば有益である。DLBCL 型 Richter 症候群の 80%は CLL クローン由来に由来し、残りは無関係である。いずれも R-CHOP に代表される免疫化学療法をおこなうが、CLL 由来 DLBCL では奏効率が 50~60%と低く、転換後の生存期間中央値も約 1 年と予後不良⁴⁾のため、完全もしくは部分寛解が得られれば、移植適応年齢の患者では造血幹細胞移植、特に同種移植の適応を検討する。DLBCL 型 Richter 症候群に対して R-CHOP より治療強度の高い免疫化学療法も試みられてきたが、完全寛解率の増加が高度の骨髄抑制や感染症の合併、治療関連死の増加に相殺され、R-CHOP を凌駕する生存率の向上が得られていない。免疫化学療法に高い感受性を示した例では、同種移植とともに自家造血幹細胞移植も選択肢となるが、免疫化学療法治療歴のある進行期 CLL や p53 異常例などでは有効性が低下する懸念がある⁵⁻⁷⁾。同種移植では、前処置として低強度前処置 (reduced intensity conditioning : RIC) が選択されることが多い (CQ9 を参照)^{6,7)}。CLL クローンとは無関係の DLBCL 型 Richter 症候群では、免疫化学療法後の生存期間中央値は 5 年程度と報告されており、CLL 由来 DLBCL に比べて予後が良い。免疫グロブリン遺伝子再構成の比較解析が可能な例では、クローン相同性評価を考慮する。ホジキンリンパ腫型の Richter 症候群では、ABVD 療法など通常のホジキンリンパ腫に準じた化学療法を行う⁸⁾。DLBCL 型と比較して、ホジキンリンパ腫型 Richter 症候群の予後は良好であることから、第一寛解期での造血幹細胞移植は一般的ではない。分子標的治療薬による Richter 症候群の治療は研究段階であり、データに乏しい。

参考文献

- 1) Al-Sawaf O, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia*. 2021;35(1):169-76. (3iiiDiv)
- 2) Rossi D, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-401. (3iii A)
- 3) Klintman J, et al. Genomic and transcriptomic correlates of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(20):2800-16. (3iiiDiv)
- 4) Langerbeins P, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol*. 2014 Dec;89(12):E239-43. (2Div)
- 5) Wang Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. *Haematologica*. 2020;105(3):765-73. (3iiiDiv)
- 6) Herrera AF, et al. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome. *Blood Adv*. 2021;5(18):3528-39. (3iii A)
- 7) Cwynarski K, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2211-7. (3iiiA)
- 8) Stephens DM, et al. Hodgkin lymphoma arising in patients with chronic lymphocytic leukemia: outcomes from a large multi-center collaboration. *Haematologica*. 2021;106(11):2845-52. (3iii A)

CQ9 再発・難治 CLL に対して造血幹細胞移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

分子標的治療抵抗性の場合、同種造血幹細胞移植を考慮する。

解説

CLL においては、自家造血幹細胞移植は移植を行うタイミングに関わらず有益性が乏しく、推奨されない¹⁻³⁾。同種造血幹細胞移植においても、CLL が高齢者に多いことに加え、新規分子標的治療薬である BTK 阻害薬（イブルチニブ、アカラブルチニブ）と BCL-2 阻害薬（ベネトクラクス）の臨床導入により、同種移植が果たす役割は限られている。CLL に対する同種移植施行例は米国でも年間 100 例程度まで減少していることから、質の高いエビデンスを得ることは難しく、ガイドラインごとに同種移植の適応について若干の違いが認められる。一般に、同種移植の前処置としては低強度前処置（reduced intensity conditioning：RIC）が推奨され、移植細胞ソースとしては末梢血幹細胞（peripheral blood stem cells）が好まれる^{4,5)}。

初回免疫化学療法後の再発・難治例に対しては、分子標的治療（BTK 阻害薬、BCL-2 阻害薬）を行う。同種移植は推奨されない。ただし、p53 異常（17p 欠失もしくは TP53 変異）を有する初回免疫化学療法無効例では、もし移植関連合併症のリスクが低い患者にセカンドライン分子標的治療で奏効を得たら、オプションとして同種移植へ進む選択肢を考慮する。BTK 阻害薬、BCL-2 阻害薬いずれにも抵抗性を示した場合、免疫化学療法の効果は期待できないから、同種移植を考慮する^{6,7)}。免疫化学療法が一般的でなくなった現在では、初回分子標的治療（本邦では通常 BTK 阻害薬）無効例のセカンドライン分子標的治療（通常 BCL-2 阻害薬）中が、同種移植を考慮するタイミングとなる⁸⁾。なお、p53 異常に加え、複雑核型（3 つ以上の染色体異常）を同種移植の適応にあたり考慮することがあるが、日常診療で行う未刺激法による染色体分析で分裂期 CLL 細胞が得られる頻度は 10%程度と、感度が低いことに注意が必要である。Richter 症候群に対する同種移植の適応については CQ8 に記述した。

同種移植は CLL に対する唯一の根治的治療であり、ドイツグループからの最近のアップデート報告では、低強度前処置による同種移植を受けた予後不良の CLL 患者 90 例の 10 年無増悪生存率は 34%、10 年全生存率は 51%と報告されている⁹⁾。p53 異常があっても長期生存が期待できる^{9,10)}ことは、同種移植のアドバンテージである。一方で、非共有結合型 BTK 阻害薬や CAR-T 細胞療法などの新規治療の臨床開発も進んでいるから^{11,12)}、同種移植と併せて検討を行うことが望ましい。

参考文献

- 1) Michallet M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. *Blood*. 2011;117(5):1516-21. (1iiDi)
- 2) Magni M, et al. Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto-SCT and R-FC in CLL at diagnosis. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(4):485-91. (1iiDiv)
- 3) Reljic T, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation as front-line consolidation in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1069-74. (レビュー)
- 4) Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced intensity is preferred over myeloablative conditioning allogeneic HCT in chronic lymphocytic leukemia whenever indicated: A systematic review/meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(2):53-64. (3iiiA)
- 5) Kharfan-Dabaja MA, et al. Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(12):2117-2125. (ガイドライン)
- 6) Eichhorst B, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. (ガイドライン)
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3. 2022. (ガイドライン)
- 8) Roeker LE, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv*. 2020;4(16):3977-3989. (3iiiDiii)
- 9) Krämer I, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood*. 2017;130(12):1477-1480. (3iiiA)
- 10) Schetelig J, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5094-100. (3iiiA)
- 11) Mato AR, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):892-901. (3iiiDiv)
- 12) Gauthier J, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood*. 2020;135(19):1650-1660. (3iiiDiv)

6 骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS)

総論

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) は未熟な造血細胞に生じた異常が原因と考えられる骨髄系造血器腫瘍の 1 つである^{1,2)}。1982 年の French-American-British (FAB) 分類³⁾によって疾患概念が明らかとなり、現在は WHO 分類 (2017 年)⁴⁾を用いて診断、分類がなされる。しかし、臨床的には FAB 分類による取り扱いも併用されている。単一あるいは複数系統の血球減少、血球の形態学的異形成、骨髄における無効造血、急性白血病転化のリスクを特徴とするが、単一疾患ではなく複数の疾患からなる症候群の集まり (Syndromes) と捉えられている。したがって、現在の病型分類のみでは臨床的な対応を決定するには十分ではないと考えられる。高齢者に多く、加齢が発症の重要なリスクと想定されるが、MDS の半数以上に染色体異常がありさらにほぼ全例に何らかのゲノム変異が同定されることから、未分化な造血細胞に生じたゲノム変異が発症に関与すると考えられている。染色体検査レベルでは確認できないゲノム変異が多数あり、主要なものはほぼ同定されていると考えられているが⁵⁾、それらの意義については一部が解明されているのみで、今後の検討が必要である。

WHO 分類 (2017) での診断は、血球減少、末梢血と骨髄の芽球割合、造血細胞の異形成、染色体異常によってなされ、診断におけるゲノム変異所見の役割はまだ、限定的である。MDS は種々の血液疾患と境界を接しており、経過観察や他疾患の除外とともに、現在でも診断の重要な部分は形態学的な判断に負うところが大きい^{1,2)}。同一病型であっても患者間の予後には大きな違いが見られるため、臨床的判断には病型診断に加えて予後予測が必須である。確定診断が得られた後は、診断時の血液所見、骨髄所見、染色体異常、一部のゲノム変異などによって患者毎の疾患リスクを予測し、それが治療方針決定の重要な情報となる。予後は、MDS の血球減少に関連した事象 (感染症、出血など) と白血病化に大きく影響されるが、本疾患は高齢者に多いことより、併存症、年齢など患者背景も予後に大きく関連する。

治療においては基本的な支持療法 (定期的な経過観察、社会生活を含む患者活動への支援、血球減少への対応、感染症への対応など) は MDS 全例に対して実施されるが、臨床的リスクによって治療方針が異なる。

現在でも根治療法は同種造血幹細胞移植のみだが、患者集団の年齢などから同種移植の恩恵にあずかる症例は一部に限られている。一方で、MDS の分子病態解析のシンポに伴って新薬開発が続いており、治療にも新たな展開がみられている。

参考文献

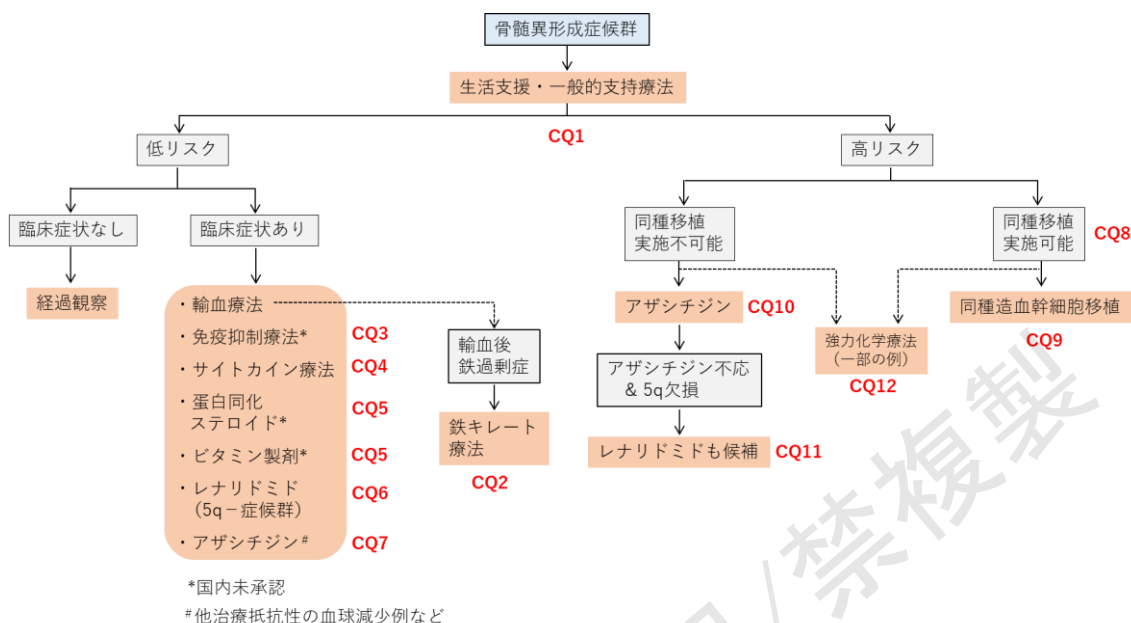
- 1) 三谷絹子編集 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド 令和元年度改訂版 (ガイド

ライン)

- 2) Cazzola M. Myelodysplastic syndromes. *New Engl J Med*. 2020;383(14):1358-74. (総説)
- 3) Bennett JM, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51(2):189-99.
- 4) Hasserjian RP, et al. Myelodysplastic syndromes. Swerdlow SH, et al. eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, IARC ; 2017 : pp98-106. (テキストブック)
- 5) Haferlach T, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28(2): 241-7. (3iii)

パブリックコメント用 / 禁複製

アルゴリズム



MDSは多様な病態を有する疾患の集合体であり、治療方針を決定する上では診断と病型分類のみでは不十分である。そのため、主に臨床的な因子を用いて予後予測がなされる(CQ1)。複数の予後予測スコアリングシステムが提唱されており、それぞれに特徴がみられるが、臨床的な対応はMDSを低リスクと高リスクの二群に分けて考慮されることが多い。1994年に発表されたInternational prognostic scoring system (IPSS)ではMDSを4群に分けLow, Intermediate (Int) -1を低リスク, Int-2, Highを高リスクとし、低リスクと高リスクで臨床的対応を選択するという層別化が行われてきた。2012年に発表されたその改訂版であるRevised IPSS (IPSS-R)はIPSSよりも層別化能がさらに優れており、現在はこちらが広く利用されている。(CQ1)。

まず、MDSに対してはリスクにかかわらず適切な間隔での医学的観察/受診、患者の社会的な生活への支援など一般的な支持療法が重要となる。低リスク例で無症状の場合は経過観察を続け、低リスクで血球減少による症状がある例、および高リスク例に対して治療が実施される。低リスク症例においては血球減少に対する対応(貧血に対する赤血球輸血、血小板減少時の血小板輸血、感染症対策など)に加えてその改善を治療の第一目標とし、高リスク例では白血病転化リスクが高いことより、疾患の自然経過を変えることを目指したより積極的な治療方針がとられる。

MDSによる慢性貧血への基本的な支持療法は輸血であるが、赤血球輸血依存例などでは、輸血に伴う輸血後鉄過剰症を合併する。これは予後の悪化に関連する可能性があるため、MDSの輸血後鉄過剰症に対しては鉄キレート療法が治療の選択肢として考えられる

(CQ2)。低リスク例の血球減少に対しては免疫抑制療法 (CQ3, 国内適応外), サイトカイン療法 (CQ4) の効果が報告されており, 本邦では蛋白同化ステロイド療法やビタミン製剤投与 (CQ5) が考慮されてきた。また, 5 番染色体長腕の欠損を伴う 5q-症候群でみられる血球減少 (貧血) へのレナリドミド (LEN) (CQ6), 一部の低リスク例に対するアザシチジン (AZA) 投与 (CQ7) も血球回復に一定の効果が報告されている。しかし, 治療によって一定の血球回復がみられても, こうした治療によって低リスク MDS の生存期間延長に繋がるのか, 明らかなエビデンスはない。

高リスク症例は自然経過では予後が悪いため, 低リスクと比較してより積極的な対応がなされる。年齢や患者背景, ドナーなどの条件が許せば同種造血幹細胞移植 (CQ8) の積適応が考慮される。最近では高齢者例などを中心に前処置を減弱した同種移植も実施される (CQ9)。これまでのところ治癒をもたらす治療法は同種造血幹細胞移植のみだが, 移植がなされない例に対しては AZA が選択される (CQ10)。AZA はランダム化比較試験によって同種造血幹細胞移植非適応の高リスク症例の予後を改善することが示されている。5 番染色体長腕の欠損を伴った例では LEN も投与可能である (CQ11)。一部の高リスク例に対しては白血病治療に準じた抗腫瘍薬投与も考慮される (CQ12)。

CQ1 MDS の予後予測法，リスク分類として勧められるのは何か

推奨グレード：カテゴリ-2A

国際予後予測スコアリングシステム (International Prognostic Scoring System : IPSS) や WHO 分類に基づく予後予測スコアリングシステム (WHO Classification-based Prognostic Scoring System : WPSS), IPSS の改訂版である改訂国際予後予測スコアリングシステム (Revised IPSS : IPSS-R) のように複数の因子を組み合わせて予後を予測するスコアリングシステムが勧められる。特に，多くの外部検証において IPSS-R が優れていることが示されており，IPSS-R が最も広く用いられている。

解説

MDS は多様な疾患単位の集合体であり，単なる病型分類では十分な予後予測はできないと考えられている。造血細胞の形態的な特徴，特に芽球割合，血球減少の程度や減少している系統数，染色体所見は予後と関連する。そこで，それらをスコア化し，その合計点数で MDS の予後を予測する IPSS が開発された。IPSS は MDS を骨髄芽球割合，血球減少の系統数，染色体グループという 3 因子の点数によって 4 群に層別化するものである¹⁾。FAB 分類に基づいて作成されているため，現在の WHO 分類 (2017) では急性骨髄性白血病に含まれる芽球 20~30% の例も取り扱っている。IPSS はこれまで多数の臨床研究で用いられている (表 1, 2)。

その改訂版である IPSS-R は 2012 年に発表されたが，7,000 例以上の症例から作成された予後予測スコアリングで，IPSS と同じ因子を用いるが，染色体核型の分類，芽球割合や血球減少の取扱いが変更されている (表 3~5)。これらによって MDS を 5 群に分類するもので，IPSS と比較して予後予測の精度が上がっている²⁾。

予後予測因子に WHO 分類 (2001) と輸血依存性を採用したのが WPSS で，初診時ばかりでなく病期進展時にも適応できるという特徴がある³⁾。WHO 分類の改訂とともに WPSS は改訂を受けているが^{4,5)}，IPSS, WPSS などの複数の予後予測システムと IPSS-R の予後予測能を比較する複数の外部検証において，IPSS-R が優れた予後予測能を示していることから，IPSS-R が最も広く利用されている^{6,7)}。

IPSS および IPSS-R の作成時には積極的な治療を受けた患者を対象としていないが，積極的治療を受けた患者に対しても IPSS-R の検証が行われ，積極的治療を受けた患者の予後予測にも適応できることが示されている^{8,9)}。

IPSS-R は診断時のリスク分類を用いて予後予測を行うが，時間経過とともに死亡や白血病移行のハザードは変化する。IPSS-R の作成に用いられた MDS データベースを用いた解析では IPSS-R において高リスクに分類される MDS の死亡・白血病移行のハザードが時間経過とともに低下するのに対し，低リスク MDS では変化が少ないことが示された¹⁰⁾。時間経過による病態進展リスクの変化を加味すると IPSS-R スコア 3.5 以下を低リスク群、

4.0以上を高リスク群に分類することによってMDSの予後を2群に分類できるとされ、米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)によるガイドラインではMDSをIPSS-Rスコア3.5をカットオフとして低リスク・高リスクに分類することが推奨されている¹¹⁾。なお、わが国のMDS症例におけるIPSS-Rの検証においてはIntermediateに分類される群はそれより低リスクに分類される例と全生存率がほぼ同等であり、日本人においてはIPSS-RでIntermediateに分類される例は低リスクとして扱うべきである可能性がある。ただし、この研究ではintermediateリスク群のおよそ3割にアザシチジンによる治療が施されており、これが予後を改善した可能性がある⁹⁾。

その他の予後予測システムとしては、テキサス大学MDアンダーソンがんセンターから公表された予後スコアリングシステムがあるほか^{12,13)}、併存疾患の多い患者における予後予測の補完などが試みられている¹⁴⁻¹⁶⁾。また、低形成MDS、治療関連MDSやメチル化阻害薬治療を受けた患者、メチル化阻害薬抵抗性の患者、同種移植を受けた患者などについても予後予測モデルの作成が試みられ報告されている¹⁷⁻²¹⁾。

MDSの大部分において発症の原因となるドライバー変異がゲノム解析によって同定できることから、こうした遺伝子変異に基づく予後予測モデルについても複数の報告があり、IPSS-Rとの併用で有用である可能性がある²²⁻²⁶⁾。

表 1 IPSS 予後因子スコア

予後因子	予後因子のスコア				
	0	0.5	1	1.5	2
骨髄芽球% 核型 血球減少	<5% 良好 0/1 系統	5~10% 中間 2/3 系統	不良	11~20%	21~30%

〈血球減少基準〉

好中球 < 1,800/μL

Hb < 10 g/dL

血小板減少 < 10 万/μL

〈核型によるリスク〉

良好：正常，20q⁻，-Y，5q⁻

中間：良好と不良以外

不良：複雑核型（3 個以上），7 番異常

表 2 IPSS による予後層別化

予後リスクの評価	スコア合計点数
Low	0 点
Intermediate-1 (Int-1)	0.5~1 点
Intermediate-2 (Int-2)	1.5~2 点
High	2.5 点以上

表 3 IPSS-R 予後因子スコア

予後因子の配点	0	0.5	1	1.5	2	3	4
核型 (表 5 参照)	Very Good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
骨髄芽球比率 (%)	≤2	—	>2~<5	—	5~10	>10	—
Hb (g/dL)	≥10	—	8 以上 10 未満	<8	—	—	—
血小板数 (×10 ³ /μL)	≥100	50~<100	<50	—	—	—	—
好中球数 (×10 ³ /μL)	≥0.8	<0.8	—	—	—	—	—

表 4 IPSS-R による予後層別化

リスク群	点数
Very low	≤ 1.5
Low	$> 1.5 \sim 3$
Intermediate	$> 3 \sim 4.5$
High	$> 4.5 \sim 6$
Very high	> 6

表 5 IPSS-R における染色体リスク群

予後グループ	染色体核型
Very good	-Y, del (11q)
Good	正常, del (5q), del (12p), del (20q), double including del (5q)
Intermediate	del (7q), +8, +19, i (17q), any other single or double independent clones
Poor	-7 inv (3) /t (3q) /del (3q) double including -7/del (7q) complex : 3 abnormalities
Very poor	Complex : > 3 abnormalities

参考文献

- 1) Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88. (3iiA) PMID:9058730
- 2) Greenberg PL, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65. (3iiA) PMID:22740453
- 3) Malcovati L, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3503-10. (3iiA) PMID:17687155
- 4) Malcovati L, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40. (3iiA)

PMID:21659359

- 5) Della Porta MG, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*. 2015;29(7):1502-13. (3iiA) PMID:25721895
- 6) Neukirchen J, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leuk Res*. 2014;38(1):57-64. (3iiA) PMID:24238640
- 7) Moreno Berggren D, et al. Prognostic scoring systems for myelodysplastic syndromes (MDS) in a population-based setting: a report from the Swedish MDS register. *Br J Haematol*. 2018;181(5):614-627. (3iA) PMID:29707769
- 8) Mishra A, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2013;88(7):566-70. (3iiA) PMID:23605934
- 9) Kawabata H, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. *Int J Hematol*. 2017;106(3):375-84. (3iiA) PMID:28497239
- 10) Pfeilstöcker M, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016;128(7):902-10. (3iiA) PMID:27335276
- 11) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes Version 3.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf (ガイドライン)
- 12) Kantarjian H, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113(6):1351-61. (3iiA) PMID:18618511
- 13) Garcia-Manero G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22(3):538-43. (3iiA) PMID:18079733
- 14) Della Porta MG, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2011;96(3):441-9. (3iiA) PMID:21134982
- 15) Nakaya A, et al. Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplantation outcomes? A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(10):1553-9. (3iiA) PMID:25034961

- 16) Starkman R, et al. An MDS-specific frailty index based on cumulative deficits adds independent prognostic information to clinical prognostic scoring. *Leukemia*. 2020;34(5):1394-406. (3iiA) PMID:31811236
- 17) Tong W, et al. Predicting survival of patients with hypocellular myelodysplastic syndrome: development of a disease-specific prognostic score system. *Cancer*. 2012;118(18):4462-70. (3iiA) PMID:22252728
- 18) Quintás-Cardama A, et al. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(5):401-10. (3iiA) PMID:24875590
- 19) Itzykson R, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117(2):403-11. (3iiA) PMID:20940414
- 20) Nazha A, et al. The efficacy of current prognostic models in predicting outcome of patients with myelodysplastic syndromes at the time of hypomethylating agent failure. *Haematologica*. 2016;101(6):e224-7. (3iiA) PMID:26992944
- 21) Shaffer BC, et al. Scoring System Prognostic of Outcome in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol*. 2016;34(16):1864-71. (3iiiA) PMID:27044940
- 22) Nazha A, et al. A Personalized Prediction Model for Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(11):2139-46. (3iiA) PMID:32781289
- 23) Papaemmanuil E, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122(22):3616-27; quiz 3699. (3iiiDii) PMID:24030381
- 24) Haferlach T, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28(2):241-7. (3iiA) PMID:24220272
- 25) Nazha A, et al. Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2016;30(11):2214-20. (3iiA) PMID:27311933
- 26) Bersanelli M, et al. Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1223-33. (3iiA) PMID:33539200

CQ2 輸血による鉄過剰症に対する鉄キレート療法の適応基準は何か

推奨グレード：カテゴリ-2B

1年以上など一定期間の予後が見込まれ、赤血球輸血による鉄過剰状態にある低リスク MDS 症例では鉄過剰症に伴う臓器障害の進行や死亡リスクの低減を期待して鉄キレート療法を行う。

推奨グレード：カテゴリ-2B

高リスク MDS 症例では、鉄キレート療法による生存期間の延長は証明されていない。しかし、同種造血幹細胞移植を予定している症例では、治療関連死亡および生存の改善のために鉄キレート療法を検討する。

解説

一定量以上の赤血球輸血は鉄過剰症の原因となり、輸血依存 MDS 患者で臓器障害を生じた例や死亡例では鉄過剰状態にあることが多いと報告されている¹⁾。組織の過剰鉄は活性酸素種の産生を介して組織傷害の原因になるとされているが、鉄キレート薬を投与することで、体内から過剰鉄が排出され、臓器障害が改善する^{2,3)}。

輸血依存および高フェリチン血症は MDS における予後不良因子として報告されており、メタ解析を含む複数の解析で血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上は有意な負の生存因子であることが示されている^{4,6)}。そして、低リスク MDS における鉄キレート療法は患者予後を改善することが 2 つのメタ解析において示されており^{7,8)}、近年行われた低リスク MDS を対象としたランダム化第 II 相試験 (TELESTO 試験) では、デフェラシロクスはプラセボと比較して心機能・肝機能増悪や白血病への進展、死亡をイベントとした、無イベント生存期間を延長したことが報告されている⁹⁾。

以上のことから、鉄過剰症を伴う低リスク MDS 症例では臓器障害の進行や死亡リスクの低減を期待して鉄キレート療法を行うことが推奨される。本邦の特発性造血障害に関する調査研究班より発行された診療ガイドでは、1年以上の予後が見込まれる血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上の鉄過剰症低リスク MDS 症例に対しては鉄キレート療法の施行が推奨されている¹⁰⁾。体内鉄のモニターは血清フェリチン値を利用し、500~1,000 ng/mL の維持が目標とされている。

なお、高リスク MDS 症例における鉄キレート療法の報告は極めて少なく、予後についての有効性は証明されていない¹¹⁾。しかし、骨髄破壊的前処置を行った同種移植症例において、移植前の輸血依存および高フェリチン血症は全生存率と非再発死亡率に対する予後不良因子であることが報告されており¹²⁾、小児における後方視的研究では移植前に鉄キレート療法を行い、血清フェリチン値が 1,000 ng/mL 以下まで低下した症例では、治療関連死亡と生存率の改善が認められたことが報告されているため¹³⁾、少なくとも移植前に血清フェリチン値を 1,000 ng/mL 以下まで下げることができた症例では予後改善の可能性がある

ことが示唆される。

以上より、鉄過剰症を伴う造血幹細胞移植予定患者では、移植前血清フェリチン値を1,000 ng/mL以下に保てるよう、移植前に鉄キレート療法を検討する。しかし、鉄キレート薬には腎障害など特有の有害事象リスクがあるため、施行の際には併存症、併用薬の評価を行い有害事象の合併には十分に注意すべきである。

参考文献

- 1) Takatoku M, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol.* 2007;78(6): 487-94. (3iiiA)
- 2) Gattermann N, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res.* 2010; 34(9): 1143-50. (3iiiA)
- 3) Greenberg PL, et al. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2010;34(12): 1560-5. (3iiDiv)
- 4) Pileggi C, et al. Role of serum ferritin level on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2017;12(6): e0179016. (3iiiA)
- 5) Malcovati L, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005; 23(30): 7594-603. (3iiiA)
- 6) Garcia-Manero G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 22 (3): 538-543, 2008. (3iiiA)
- 7) Yang S, et al. Iron chelation therapy in patients with low- to intermediate-risk myelodysplastic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2022;197(1):e9-e11. (3iiiA)
- 8) Abraham I, et al. Survival outcomes in iron chelated and non-chelated patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: Review and pooled analysis of observational studies. *Leuk Res.* 2017;57: 104-8. (3iiiA)
- 9) Angelucci E, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020; 172(8): 513-22. (3iiiDi)
- 10) 輸血後鉄過剰症の診療ガイド(令和1年度改定版). 特発性造血障害に関する調査研究(令和1年度)(研究代表者:三谷絹子), 2020.(ガイドライン)
- 11) Musto P, et al. Iron-chelating therapy with deferasirox in transfusion-dependent,

higher risk myelodysplastic syndromes: a retrospective, multicentre study. *Br J Haematol.* 2017; 177(5): 741-50. (3iiiA)

- 12) Alessandrino EP, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica.* 2010;95(3): 476-84. (3iiA)
- 13) Lee JW, et al. Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(12): 793-7. (3iiiB)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ3 低リスク MDS に対して免疫抑制療法は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

低リスク MDS の一部症例に対して、造血回復目的に抗胸腺細胞グロブリンやシクロスポリン A を用いた免疫抑制治療が有効である。奏効予測因子は未確定であるが、若年齢、HLA-DR15 陽性例、罹患期間・輸血歴の短い症例、骨髄低形成症例などでは有効性が期待される。免疫抑制療法による白血病への移行リスクの増悪は確認されていない。(国内保険非適用)

解説

MDS、特に芽球増加を伴わない低リスク MDS 症例の一部において、抗胸腺細胞グロブリン (ATG)、シクロスポリン A (CsA) を用いた免疫抑制療法 (IST) によって造血回復が認められる。欧米では ATG (CsA 併用を含む) の有効性を検討した報告が多く、単群前方視的研究や後方視的研究では 30~50%程度の奏効率が認められている¹⁻⁵⁾。ATG + CsA と最良支持療法 (best supportive care; BSC) を比較したランダム化試験では、ATG + CsA 群において 6 ヶ月後の血液学的奏効率が有意に高く (ATG + CsA; 13/45 例 vs. BSC 群; 4/43 例)、骨髄低形成が奏効予測因子であったが、予後は両群で同等であり、AML への移行リスクも同等であった⁶⁾。一方、CsA 単独療法や副腎皮質ステロイド (mPSL) の有効性は主に本邦を含むアジアで検討されており、CsA (蛋白同化ホルモン等の併用を含む) で 40~60%程度⁷⁻¹¹⁾、mPSL パルス療法 (CsA の併用含む) では 33.3%¹²⁾の血液学的奏効が報告されている。

IST に対する奏効予測因子として挙げられているのは、若年齢^{1,2,13)}、HLA-DR15 陽性^{1,7,13)}、血小板減少²⁾、短期間の罹患・輸血依存^{4,13)}、CD8 陽性 terminal memory T 細胞高値⁴⁾、CD4 Ki67 陽性率高値⁴⁾、低 IPSS スコア^{4,7)}、細胞核型^{4,7)}、PNH 型血球陽性^{8,11)}などであるが、報告によってこれらの因子の有意性は異なり、一定の結論は得られていない。また、中国で行われた低リスク MDS 症例を対象とした前方視的研究では、HLA-DR15 陽性、骨髄細胞密度 30%未満、骨髄 T 細胞分画異常のいずれかに当てはまる症例では IST による奏効率が 77.5%と高く、当てはまる項目が多いほど有効性が高いことが示されている¹⁴⁾。なお、MDS の一部に T 細胞分画の STAT3 変異陽性症例や大顆粒リンパ球 (LGL) を伴う症例が認められ、これらの症例では低形成骨髄、好中球減少が認められることが報告されており、低形成 MDS と STAT3 変異の関連が指摘されている¹⁵⁾。

これらの臨床試験の結果はメタ解析によってまとめられており、22 試験、570 例を解析対象とした統合研究では、IST の奏効率は 42.5%であり、完全奏効率は 12.5%、輸血依存からの脱却率は 33.4%であった¹⁶⁾。ATG + CsA の併用療法で奏効率は高くなる傾向にあったが、データが十分ではなく本研究では奏効因子の抽出はできていない。米国・欧州 15 施設による国際多施設共同コホートデータを用いた後方視的研究でも、全奏効率 48.8%、完全奏効率 11.2%、赤血球輸血脱却率 30%と同様の治療成績が報告されているが、低形成骨髄症

例において赤血球輸血からの離脱が期待しやすいものの、年齢、輸血依存性、PNH 型血球や LGL クロンの存在、HLA DR15 陽性は IST への反応を予測しなかった¹⁷⁾。

IST による AML への進展リスクについては、ランダム化試験では BSC と有意差を認めず⁶⁾、また NIH による複数の臨床試験結果を国際データベース (International Myelodysplasia Risk Analysis Workshop; IMRAW) と比較したデータでも IST による AML 移行の増悪は証明されていない¹⁾。メタ解析では IST 治療後の AML への進展率は 8.6% (1 年人あたり) と計算されているが、試験間に有意な異質性が存在する¹⁶⁾。

このように、IST に対する奏効予測因子は科学的には確定していないものの、若年齢、HLA-DR15 陽性例、罹患期間・輸血歴の短い症例、骨髓低形成症例など、メタ解析の他、ランダム化試験や比較的多数の後方視的・前方視的研究で指摘された因子を持つ症例では IST が考慮される。また、IST による AML への移行リスクの増悪は確認されていない。ただし、MDS に対する免疫抑制療法は保険非適用である。

参考文献

- 1) Sloand EM, et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(15): 2505-11. (3iiiDiv)
- 2) Molldrem JJ, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med.* 2002; 137(3): 156-63. (3iiiDiv)
- 3) Killick SB, et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *Br J Haematol.* 2003;120(4): 679-84. (3iiiDiv)
- 4) Komrokji RS, et al. A phase II multicenter rabbit anti-thymocyte globulin trial in patients with myelodysplastic syndromes identifying a novel model for response prediction. *Haematologica.* 2014;99(7): 1176-83. (3iiiDiv)
- 5) Broliden PA, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2006;91(5): 667-70. (3iiiDiv)
- 6) Passweg JR, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol.* 2011;29(3): 303-9. (1iiDiv)
- 7) Shimamoto T, et al. Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res.* 2003;27(9): 783-8. (3iiDiv)
- 8) Ishikawa T, et al. A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with

- low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55(-)CD59(-) blood cells predicts platelet response. *Int J Hematol.* 2007;86(2): 150-7. (3iiiDiv)
- 9) Ogata M, et al. Response to cyclosporine therapy in patients with myelodysplastic syndrome: a clinical study of 12 cases and literature review. *Int J Hematol.* 2004;80(1): 35-42. (3iiiDiv)
 - 10) Chen S, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome with cyclosporin A. *Int J Hematol.* 2007;85(1): 11-7. (3iiiDiv)
 - 11) Wang H, et al. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood.* 2002;100(12): 3897-902. (3iiiDiv)
 - 12) Yamada T, et al. Immunosuppressive therapy for myelodysplastic syndrome: efficacy of methylprednisolone pulse therapy with or without cyclosporin A. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129(8): 485-91. (3iiiDiv)
 - 13) Sauntharajah Y, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2002;100(5): 1570-4. (3iiiDiv)
 - 14) Xiao L, et al. The use of selective immunosuppressive therapy on myelodysplastic syndromes in targeted populations results in good response rates and avoids treatment-related disease progression. *Am J Hematol.* 2012;87(1): 26-31. (3iiiDiv)
 - 15) Jerez A, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 2013;122(14): 2453-9. (3iiiDiv)
 - 16) Stahl M, et al. Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2020;105(1): 102-11. (3iiiDiv)
 - 17) Stahl M, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv.* 2018;2(14): 1765-72. (3iiiDiv)

CQ4 低リスク MDS の血球減少に対してサイトカイン療法は勧められるか

<p>推奨グレード：カテゴリー2A</p> <p>血清エリスロポエチン濃度低値（200 U/L あるいは 500 U/L 未満）、赤血球輸血非依存あるいは低依存の貧血を伴う低リスク MDS に対して、ESA 製剤（エリスロポエチンあるいはダルベポエチンα）の投与が貧血を改善させる（本邦ではダルベポエチンαのみ保険適用）。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー2B</p> <p>顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）は好中球減少を改善し、感染症リスクを低減する。著明な好中球減少症例や感染症発症時などでは、G-CSF 投与による炎症増悪など全身病態への影響を観察しながら、抗菌薬と併用し G-CSF を短期間用いることを検討してよい。AML への進展リスクは現時点では証明されていない。</p> <p>推奨グレード：カテゴリー2B</p> <p>顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の併用は、ESA 製剤への反応性を増強するが、生活の質の改善は証明されていない。この目的での G-CSF の使用は本邦では保険非適用である。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー1</p> <p>貧血を伴う低リスク MDS-RS 症例に対しては、luspatercept の使用が貧血の改善に有用であるが、本邦では保険未承認である。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー2B</p> <p>血小板減少を伴う低リスク MDS 症例に対して、トロンボポエチン受容体作動薬は血小板数を増加させ、重篤な出血の発生率を低減するが、本邦では保険非適用である。AML への進展リスクや予後への負の影響は現時点では証明されていない。</p>

解説

低リスク MDS の貧血に対するエリスロポエチン（EPO）投与は、一部の症例で貧血を改善する。エポエチン α （EPO α ）とプラセボを比較した2つのランダム化二重盲検化第Ⅲ相試験では、EPO α 150 U/kg/日投与で8週後に赤血球反応率 36.8%（vs. プラセボ 10.8%）¹⁾、EPO α 450 U/kg/週（1,050 U/kg/週まで増量可）投与では24週後に赤血球反応率 31.8%（vs. プラセボ 4.4%）と報告されており²⁾、EPO α 群で有意な貧血の改善が認められた。両試験に共通して、輸血低依存と血清 EPO 低値（200 U/L 以下）が有効性の予測因子として指摘されている。また、環状鉄芽球（RS）を伴う MDS への有効性については、前者の試験では RARS に対して EPO α はプラセボと比較して有効性に差を認めないのに対して [EPO α 37.5% vs. プラセボ 18.2%（ $p=0.6$ ）]¹⁾、後者では RARS/RCMD-RS と RA/RCMD で EPO α の有効性に有意な差を認めない（38.1% vs. 30.2%）²⁾。どちらの試験でも MDS-RS に対して 35%程度の有効性は確認されているため、見解は確定されないものの、血清 EPO 値など予測因子が条件を満たせば MDS-RS に対しても EPO α の効果は期待できると考えられる。ただ、欧米レジストリデータにおける ESA 製剤投与後の経過を検討した研究では、

RS を伴う症例では再燃が多い傾向にあることが示唆されている 3)。

ESA 製剤 [EPO およびダルベポエチン α (DPO)] の有効性はその他複数の系統的レビュー、統合解析研究においても報告されている 4-6)。また、スカンジナビア地域における多施設研究の結果、血清 EPO 値 (カットオフ値 100 および 500 U/L) と輸血依存度 (カットオフ値 2 単位/月) を用いたスコアが EPO と G-CSF 併用時の奏効予測に有用であることが示されており、ESA 製剤の奏効予測ツールとして参照されている 7,8)。

現在、本邦では持続性 EPO 製剤である DPO のみが保険承認されているが、これまでの臨床試験では 38~72%の奏効率が報告されている 9)。ドイツでは、ヘモグロビン 10 g/dL 以下かつ治療前 EPO 値 500 U/L 以下の IPSS low/int+1 146 例を対象に、DPO 500 μ g 3 週間毎投与による 5~24 週までの赤血球輸血依存離脱を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検化第 III 相試験が行われ、輸血施行患者が DPO 群 36.1%に対して、プラセボ群 59.2%と DPO 群で有意な輸血低減が報告されている 10)。

日本及び韓国で、血清 EPO 濃度 500 U/L 未満の低リスク MDS 症例を対象とする ESA 製剤の用量反応試験として DPO 60 μ g, 120 μ g, 240 μ g 週 1 回投与のランダム割り付け試験が行われ、輸血量が 50%以上減少する効果はそれぞれの用量で 64.7%、44.4%、66.7% (群間に統計学的有意差なし) であり、全体としての効果は 58.0%に認められた 11)。本試験の結果を基に、DPO は低リスク MDS に伴う貧血に対して本邦の保険適用を取得し、推奨用量は 240 μ g となっている。

なお、血清 EPO 値は Hb 値と強い負の相関を示す。本邦の低リスク MDS 症例を対象とした解析では、EPO 500 U/L に相当する Hb 濃度は 7.6 g/dL¹²⁾、8.29 g/dL¹³⁾と報告されており、この Hb 濃度では多くの症例が輸血非依存であった。DPO は血清 EPO 値が 500 U/L 以上であっても投与することは可能だが、EPO 値が低く、輸血量が少ない例での反応性がよいことは考慮すべきであり、Hb 値を参考にしながら、適切な時期に治療を行うことが重要である。また、DPO は高リスク MDS には有効性および安全性が評価されていないため投与しない。

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は腫瘍細胞を増幅するリスクなどが考慮され、MDS に対して使用を避ける傾向にある。MDS 18 症例 (16 例は RAEB あるいは RAEB-t の高リスク症例) に対して G-CSF を投与した報告 14) では、16 例で好中球数が増加し、中止後 2~4 週間かけて元のレベルに戻ったこと、そして好中球数 1,500 / μ L 以上の期間では、それ以下の期間と比較して有意に細菌感染症が抑制されたことが報告されている。AML への進展は 3 例であった。また、MDS および MDS から進行した二次性 AML に対して強力寛解導入療法を行った 105 例を対象とした、G-CSF の有無で治療成績を比較した無作為割り付け試験の結果によると 15)、G-CSF 併用群で有意に好中球減少期間が短く、感染症が低頻度であり、奏効率も高かったことが報告されている。しかし、両群で寛解維持期間や全生存期間に有意差は認められなかった。

EPO 製剤と G-CSF の併用による治療効果は無治療のコホートと比較した研究によると

16)、全生存期間は EPO+G-CSF 群で有意に延長しており、AML への進展は両群で有意差を認めなかった。この結果は G-CSF の使用は AML 進展リスクに影響を与えないことを間接的に示唆していると考えられる。

以上のことから、現時点において高リスクを含む MDS 症例において G-CSF による腫瘍進展リスクを明確に示した報告はなく、MDS に対して G-CSF の投与を過度に避ける必要はないと考えられる。ただ、G-CSF は顆粒球系細胞機能にも影響し、炎症の増悪等に関わる可能性も考えられ、また G-CSF 単独投与による生存期間の延長は証明されていないことから、G-CSF の漫然とした投与は推奨されない。G-CSF は著明な好中球減少症例や感染症発症時などに、炎症増悪など全身病態への影響を観察しながら抗菌薬と併用し、短期間用いるのが妥当と考えられる。

また、複数の臨床試験で、G-CSF の併用で ESA 製剤への反応性が增強することが報告されているが^{8,16-19)}、この目的での G-CSF 製剤の使用は本邦では保険適用外である。EPO/G-CSF 併用治療におけるコストと生活の質 (QoL) をプラセボと比較したランダム割り付け試験では、EPO/G-CSF 併用群では有意に有効性が高かったが (10/24 例 vs. 0/24 例)、医療コストは高値であり (26,723 ユーロ vs. 8,746 ユーロ)、FACT-An を用いた QoL では両者に有意差が認められていない²⁰⁾。

Luspatercept はアクチビン IIB 型受容体/免疫グロブリン Fc 領域の融合タンパクであり、血中で GDF11 などの TGF- β /BMP ファミリー分子を捕獲することにより、標的細胞の SMAD シグナルを抑制する。Luspatercept は後期赤芽球分化を促進し、貧血を改善することが報告されており、特に *SF3B1* 遺伝子変異を持つ MDS-RS 症例では有効性が高い^{21,22)}。ESA 製剤に抵抗性あるいは不耐容の赤血球輸血依存低リスク MDS-RS 症例 229 例を対象とした、プラセボ対照二重盲検化第Ⅲ相試験 (MEDALIST 試験) では、luspatercept 群で 38%に輸血依存からの離脱を認めており (プラセボ群では 13%、 $p<0.001$)、luspatercept の有効性が報告されている²²⁾。luspatercept は 2022 年現在本邦で未承認である。

トロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) は血小板の増加作用を持ち、MDS における血小板減少の改善が期待される。しかし、TPO-RA は造血幹細胞の増殖刺激作用も併せ持つため、腫瘍クローンの増殖を介した AML への移行リスクが懸念されている。2014 年までに発表されたランダム化臨床試験 (ロミプロスチム (ROMI) 4 試験、エルトロンボパグ (EPAG) 1 試験、348 症例) の系統的レビューおよび統合解析では、ROMI 群における出血発生率 (補正值) および血小板輸血発生率はプラセボと比較してそれぞれ 0.92、0.69 であり有意に低下していた²³⁾。AML の進展はバイアスのため評価不十分だが、両者に差を認めていない。ROMI とプラセボによる重篤な出血の発生率を比較したランダム化第Ⅲ相試験では、ROMI 群で末梢血芽球の増加を認めたため途中で試験薬投与が中止となったが、投与された範囲での解析では、ROMI 群では重篤な出血が少ない傾向にあった (Hazard ratio 0.83、 $p=0.13$)²⁴⁾。本試験では長期追跡結果が解析されており、5 年間の観察で AML に進行した症例は ROMI 12% vs プラセボ 11% ($p=0.88$) であり有意差を認めず、死亡症

例も ROMI 56% vs プラセボ 54% (p=0.89) と有意差を認めていない²⁵⁾。EPAG とプラセボを比較したイタリア GFM グループによるランダム化第Ⅱ相試験でも、EPAG 群で有意な血小板数の上昇 (47% vs 3% (プラセボ)) と重篤な出血率の低下 (14% vs 42% (プラセボ)) を認めており、血小板数増加と出血リスクの低下が確認されている。AML への移行は 24 週時点で EPAG 12% vs プラセボ 16% で有意差を認めていないが、長期間の追跡結果は報告されていない²⁶⁾。

以上の結果より TPO-RA は血小板減少を伴う低リスク MDS に対して、血小板数増加と重篤な出血の低減が期待されるが、本邦では ROMI、EPAG 共に保険非適用である。AML への移行リスクについては現時点では証明されていない。

参考文献

- 1) Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1998;103(4): 1070-4. (1iDiv)
- 2) Fenaux P, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia.* 2018;32(12): 2648-58. (1iDi, iv)
- 3) Park S, et al. Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2017;35(14): 1591-1597. (3iiiA)
- 4) Ross SD, et al. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2007;12(10): 1264-73. (1iiDiv)
- 5) Kelaidi C, et al. High response rate and improved exercise capacity and quality of life with a new regimen of darbepoetin alfa with or without filgrastim in lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase II study by the GFM. *Ann Hematol.* 2013;92(5): 621-31. (3iiiC, Div)
- 6) Moyo V, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol.* 2008;87(7): 527-36. (1iiDiv)
- 7) Hellstrom-Lindberg E, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol.* 1997;99(2): 344-51. (3iiiDiv)
- 8) Hellstrom-Lindberg E, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating

- factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol.* 2003;120(6): 1037-46. (3iiiDiv)
- 9) Park S, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2016;174(5): 730-47. (1iiDiv)
 - 10) Platzbecker U, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2017;31(9): 1944-50. (1iDiv)
 - 11) Jang JH, et al. A randomized controlled trial comparing darbepoetin alfa doses in red blood cell transfusion-dependent patients with low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2015;102(4): 401-12. (3iiiDiv)
 - 12) Nakazaki K, et al. Distribution of serum erythropoietin levels in lower risk myelodysplastic syndrome cases with anemia. *Int J Hematol.* 2014;99(1): 53-6. (3iiiDiv)
 - 13) Suzuki T, et al. Distribution of serum erythropoietin levels in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2015;101(1): 32-6. (3iiiDiv)
 - 14) Negrin RS, et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1990;76(1): 36-43. (3iiiDiv)
 - 15) Bernasconi C, et al. Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia evolving from MDS. *Br J Haematol* 1998;102(3): 678-683. (1iiDiv)
 - 16) Jadersten M et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26(21): 3607-3613. (3iiiA)
 - 17) Balleari E, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol.* 2006;85(3): 174-80. (3iiiC, Div)
 - 18) Greenberg PL, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood.* 2009;114(12): 2393-400. (1iiA,Div)
 - 19) Hellstrom-Lindberg E, et al.: Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a

- randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood*. 1998;92(1): 68-75. (3iiiDiv)
- 20) Casadevall N, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004;104(2): 321-7. (1iiB,Div)
 - 21) Platzbecker U, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10): 1338-47. (3iiiDiv)
 - 22) Fenaux P, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382(2): 140-51. (1iDiv)
 - 23) Prica A, et al. Safety and efficacy of thrombopoietin-receptor agonists in myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Haematol*. 2014;167(5): 626-38. (1iiB)
 - 24) Giagounidis A, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014;120(12): 1838-46. (3iiiDiv)
 - 25) Kantarjian HM, et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(3): e117-26. (3iiiA)
 - 26) Oliva EN, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(3): e127-36. (3iiiDiv)

CQ5 低リスク MDS の貧血に対して蛋白同化ステロイド、ビタミン D、ビタミン K は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

低リスク MDS の貧血に対する蛋白同化ステロイドの有効性は一部の症例に限られており、標準治療としての使用は推奨されない（国内保険非適用）。ビタミン D、ビタミン K の効果はいずれも少数例での検討の報告であるが、サイトカイン不応あるいは不耐の場合、ビタミン D、ビタミン K の使用を考慮してもよい（国内保険非適用）。

解説

1989年にメキシコのグループが報告した、50例のMDSを対象とした二重盲検比較試験において、ダナゾール 600 mg/日を投与した23例のうち6例に完全奏効(Hb>12 g/dL, 顆粒球数>1,500/ μ L, 血小板数>150,000/ μ L)が得られたと報告されている¹⁾。その後、フランスのグループからダナゾール 600 mg/日を投与したMDS 76例を対象とした後方視的解析の結果が報告されているが、担当医によって有効と判定された9例の患者を含めて有意な血球回復が認められなかったと報告されている²⁾。米国 Mayo Clinic からの46例の芽球増加のないMDSを対象としたダナゾール 800 mg/日と13-cis-レチノイン酸の比較試験では、有効例は34例中2例(6%)にすぎなかったと報告されている³⁾。国内からの報告では、単施設における少数例の後方視的検討ではあるものの、1975年からの14年間に蛋白同化ステロイドの投与を受けた不応性貧血(RA)27例のうち11例(40.7%)に反応がみられたとの報告がある⁴⁾。なお、米国の単一施設におけるダナゾールの後方視的検討では、ダナゾール 600 mg/日を投与した33例中25例(76%)に血小板増加を認め、9例中7例は血小板輸血非依存を達成し、奏効期間中央値は10ヶ月(2-68)であり、血小板増加はFAB分類、IPSSに非依存であったと報告されている⁵⁾。

1998年にスペインのバルセロナ大学が報告した、6例のCMMLを含む19例のMDSを対象としたビタミンD3の前方視的試験において、11例に奏効が認められたが、ビタミンD代謝産物のベースラインレベルと反応との間に相関は認められなかったと報告されている⁶⁾。2000年に本邦の厚生労働省「特発性造血障害に関する調査研究班」が報告した、ビタミンK2に関する全国アンケート調査による症例集積研究では、11施設のビタミンK2の投与を受けたMDS 50例のうちRAの20%で血球改善がみられ、RAEB-tの50%およびMDSから移行したAMLの71.7%で骨髄及び末梢血芽球の減少を認めたことが報告されている⁷⁾。その後、金沢大学からMDS(RA)18例を対象としたランダム化試験において支持療法群の血球回復例は11%に対して、ビタミンK2を投与した9例中3例でヘモグロビン、3例で好中球、2例で血小板の上昇を認めて全体の有効性が56%であったと報告されている⁸⁾。九州大学における前方視的試験では、ビタミンK2を投与されたMDSのうちヘモグロビン値が2g/dl以上の増加を示した例が6例(MDS:RAの有効率46%)認められた

ことが報告された⁹⁾。国内の多施設における38例のMDS(RA27例、RCMD11例)を対象とした前方視的研究では、ビタミンK2単剤(45mg/日)で貧血と血小板減少の両方が改善した症例が4例、血小板減少が改善した症例が1例で奏効率は13%(5/38例)であり、ビタミンK2単剤で非奏効であった20例に対するビタミンD3(0.75 μ g/日)の併用投与では赤血球反応は55%(6/11例)で認め、血小板反応は27%(3/11例)で奏効率は30%(6/20例)であったと報告されている¹⁰⁾。いずれも国内を中心とした少数例での検討の報告であり、多数例での検証の必要性がある。しかし、低リスクMDSへの一定の効果を考えると、ビタミンD、ビタミンKの使用も考慮可能と考えられる。

参考文献

- 1) Avilès A, et al. Randomized study of danazol vs. placebo in myelodysplastic syndromes. Arch Invest Med(Mex). 1989 ; 20(2): 183-8.(1iDiv)
- 2) Chabannon C, et al. A review of 76 patients with myelodysplastic syndromes treated with danazol. Cancer. 1994 ; 73(12): 3073-80.(3iiiDiv)
- 3) Letendre L, et al. Myelodysplastic syndrome treatment with danazol and cis-retinoic acid. Am J Hematol. 1995 ; 48(4): 233-6.(3iiiDiv)
- 4) Kobaba R, et al. Androgen in the treatment of refractory anemia. Int J Hematol. 1991 ; 54(2): 103-7.(3iiiDiv)
- 5) Chan G, et al. Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. Am J Hematol. 2002; 71: 166-71.(3iDiv)
- 6) Mellibovsky L, et al. Vitamin D treatment in myelodysplastic syndromes. Br J Hematol.1998; 100: 516-520. (2iiDiv)
- 7) Miyazawa K, et al. Vitamin K2 therapy for myelodysplastic syndromes (MDS) and post-MDS acute myeloid leukemia: information through a questionnaire survey of multi-center pilot studies in Japan. Leukemia 2000; 14: 1156-1157. (3iiiDiv)
- 8) Takami A, et al. Menatetrenone, a vitamin K2 analog, ameliorates cytopenia in patients with refractory anemia of myelodysplastic syndrome. Ann Hematol 2002; 81: 16-19. (1iiDiv)
- 9) Abe Y, et al. Vitamin K2 therapy for myelodysplastic syndrome. 臨床血液. 2002; 43: 117-121.(2iiDiv)
- 10) Akiyama N, et al. Multicenter phase II trial of vitamin K(2) monotherapy and vitamin K(2) plus 1 α -hydroxyvitamin D(3) combination therapy for low-risk myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2010 Sep;34(9):1151-7. (2Div)

CQ6 低リスク MDS に対してレナリドミドは勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-1

5 番染色体長腕の欠失 [del (5q)] を伴う低リスク MDS で赤血球輸血依存例に対してはレナリドミドが赤血球造血促進効果を示し、レナリドミドによる治療が推奨される。10 mg/日の 21 日間投与を 28 日サイクルで実施する。

推奨グレード：カテゴリ-2B

del (5q) を伴わない赤血球輸血依存低リスク MDS に対しては、赤血球輸血非依存が達成される例がみられるが、現時点では第一選択薬としては推奨されない（国内保険適用外）。

解説

レナリドミド (LEN) はサリドマイド (THAL) の誘導体で、免疫調節をはじめとして生体に対して多彩な効果を発揮する。5 番染色体長腕の欠失を伴う MDS で赤血球輸血依存例を対象とした第Ⅱ相試験¹⁾、第Ⅲ相試験²⁾において赤血球輸血量の減少効果が明らかに認められている。また、国内でも少数例ながら第Ⅱ相試験が実施され、その結果を受けて本邦での承認・保険適用に至った³⁾。

米国を中心とした第Ⅱ相試験においては 148 例が登録され、赤血球系改善が 67%にみられ、さらに 45 例で細胞遺伝学的寛解 (CyR) が得られた¹⁾。

欧州で行われた LEN 10 mg/日、5 mg/日、プラセボによる二重盲検試験では 26 週を超える輸血非依存達成はそれぞれ 56.1%、42.6%、5.9%であり、有意に LEN 治療が優っていた ($p < 0.001$)。細胞遺伝学的反応性も LEN 10 mg/日、5 mg/日群でそれぞれ 50.0%、25.0%に観察された。白血病への移行は 3 群間で差はなかった。有害事象も重篤なものはなかった。本試験では 16 週での試験治療群クロスオーバーが一部で認められていたが、全生存割合 (OS) では 3 群間に有意差を認めなかった²⁾。

国内の試験では低リスク 11 例が登録され、赤血球系改善は全例に、CyR は 3 例にみられた³⁾。同様に del (5q) を有する MDS に対するレナリドミドの有効性を示す試験としては、欧州での輸血依存を呈する低リスク MDS を対象とした第Ⅲ相試験⁴⁾、ドイツ国内における第Ⅱ相試験⁵⁾、イタリア国内での登録データベースを用いた後方視的・前方視的観察研究⁶⁾などが報告されている。また、del (5q) を伴う症例に対するレナリドミドは赤血球造血改善率のみでなく、QOL および健康関連 QOL (HRQL) 改善をもたらすとする報告^{7,8)}もある。del (5q) を伴う低リスク MDS に対するレナリドミドの効果予測因子としては、血小板数および好中球数の減少が赤血球輸血依存性の改善と有意な相関を示す⁹⁾、TP53 強発現例で AML への進展率が有意に高く全生存率も低下傾向である¹⁰⁾などの報告がある。レナリドミドの投与に対して赤血球造血改善が認められない症例においては EPO 製剤の併用が有効であるとする報告 (MDSCQ6-3)⁽¹¹⁾がある。

del (5q) の有無を問わない貧血または赤血球輸血依存性を有する MDS に対して米国で

行われたレナリドミド(25 mg 連日、10 mg 連日、28 日サイクルで 10 mg 21 日間)による赤血球造血改善率の有効性を検証する第 I/II 相試験では、del (5q)を伴う例の 83%、正常核型の 57%、その他の染色体異常の 12%で赤血球造血改善がみられ¹²⁾、これをうけて del (5q)を伴う例を対象とした試験が行われた¹⁾。del (5q) を伴わない輸血依存低リスク MDS に対しては米国で第 II 相試験が実施され、LEN 10 mg/日、21 日投与 (28 日サイクル) の効果が検証された。214 例のうち、赤血球輸血非依存達成率は 26%で、これらの症例におけるヘモグロビン上昇中央値は 3.2 g/dL、その持続期間の中央値は 41 週であった¹³⁾。この結果をもとに米国を中心とし日本を含む多施設共同研究において第 III 相試験が実施され、赤血球輸血非依存達成率は 26.9%、その持続期間の中央値が 8.2 カ月と同様の結果が報告されている¹⁴⁾。同研究における安全性についての解析において、Grade 3-4 の治療に起因する有害事象の発生率はプラセボと比較して治療群において高かった(86% vs 44%)が、感染・出血性事象とのリスクとの相関は示されず、AML や二次性腫瘍の発生率は両群間で類似しており、grade 3-4 の非血液毒性は稀であった¹⁵⁾。また、QOL の改善もレナリドミド治療群で示されている¹⁶⁾。欧州においても赤血球造血刺激因子製剤(ESA)に抵抗性の del (5q)を伴わない低リスク MDS を対象とした第 II 相試験¹⁷⁾が行われ、ESA 抵抗例に対する二次治療としてのレナリドミドの有効性が示唆された。この結果をうけ、フランスにおける第 III 相試験において、del (5q)を伴わない EPO 製剤抵抗性の低リスク MDS に対してレナリドミドと EPO 製剤の併用の有効性が示された¹⁸⁾。米国においても del (5q)を伴わない EPO 製剤抵抗性の低リスク MDS に対するレナリドミドと EPO 製剤の併用の有無を比較する第 III 相試験が行われ、レナリドミドと EPO 製剤併用療法はレナリドミド単剤より優れた赤血球造血改善率が得られる(28.3% vs 11.5%)ことが示された¹⁹⁾。その他の併用薬としてはブレドニゾン併用の有効性を示す第 II 相試験の結果が報告されている²⁰⁾。これらの結果から LEN が del (5q) を伴わない MDS に対して一定の有効性を示すことが期待されるが、国内では del (5q)を伴わない低リスク MDS に対してはレナリドミドは承認されていない (国内保険適用外)。

参考文献

- 1) List A, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1456-65. (2Div) PMID:17021321
- 2) Fenaux P, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765-76. (1iDiv) PMID:21753188
- 3) Harada H, et al. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. *Int J Hematol*. 2009;90(3):353-60. (2Div) PMID:19705057
- 4) Giagounidis A, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-

- /Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol.* 2014;93(5):429-38. (1iDiv/1iA) PMID:24813620
- 5) Schuler E, et al. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia.* 2016;30(7):1580-2. (3iiiDiv) PMID:26668126
 - 6) Arcioni F, et al. Lenalidomide treatment of myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion: Results from the National Registry of the Italian Drug Agency. *Eur J Haematol.* 2018;101(1):78-85. (3iiDiv) PMID:29569278
 - 7) Oliva EN, et al. Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2458-65. (2Div) PMID:23432724
 - 8) Revicki DA, et al. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. *Leuk Res.* 2013;37(3):259-65. (1iC) PMID:23273538
 - 9) Sekeres MA, et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2008;26(36):5943-49. (2Div) PMID:19018091
 - 10) Saft L, et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Haematologica.* 2014;99(6):1041-9. (1iDiv) PMID:24682512
 - 11) Komrokji RS, et al. Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa in lower-risk patients with myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2012;120(17):3419-24. (2Div) PMID:22936658
 - 12) List A, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352(6):549-57. (2Div) PMID:15703420
 - 13) Raza A, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood.* 2008;111(1):86-93. (2Div) PMID:17893227
 - 14) Santini V, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2988-96. (1iDiv) PMID:27354480

- 15) Almeida A, G et al. Safety profile of lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes without del(5q): results of a phase 3 trial. *Leuk Lymphoma*. 2018;5(9):2135-43. (1iDiv) PMID:29322849
- 16) Santini V, et al. The Effect of Lenalidomide on Health-Related Quality of Life in Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes: Results From the MDS-005 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(2):136-44.e7. (1iDiv) PMID:29429612
- 17) Sibon D, et al. Lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q and refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *Br J Haematol*. 2012;156(5):619-25. (3iiiDiv) PMID:22211483
- 18) Toma A, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia*. 2016;30:897-905. (1iiDiv) PMID:26500139
- 19) List AF, et al. Lenalidomide-Epoetin Alfa Versus Lenalidomide Monotherapy in Myelodysplastic Syndromes Refractory to Recombinant Erythropoietin. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1001-9. (1iiDiv) PMID:33439748
- 20) Komrokji RS, et al. Lenalidomide and Prednisone in Low and Intermediate-1 IPSS Risk, Non-Del(5q) Patients With Myelodysplastic Syndromes: Phase 2 Clinical Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(4):251-4. (2Div)

CQ7 低リスク MDS にアザシチジンは勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

生存期間延長を目的とした第一選択薬としてのアザシチジンの使用は推奨されない。予後不良と予想される低リスク MDS 症例の一部でアザシチジンによる造血の回復が認められる。しかし、これが生存期間の延長に繋がるかは明らかではない。

解説

低リスク MDS に対するアザシチジン (AZA) の有効性、安全性は様々な対象、投与方法での検討がなされているが、複数の前向き試験において一定の血液学的反応が報告されている。しかし、初回治療としての生存期間延長効果を検証するランダム化比較試験は実施されておらず、後方視的な検討を含めて生存期間を延長するという明確なデータはない^{1,2)}。高リスク MDS では AZA による生存延長効果が示されているものの (CQ10 参照)、現時点で低リスク MDS の生存期間延長を目的とした第一選択薬としての使用は推奨されない。

エリスロポエチン製剤不応、輸血依存の低リスク MDS に対する AZA (5 日投与) と最良支持療法とのランダム化比較試験では主要評価項目である赤血球系反応は AZA 群が有意に良好であったが、副次評価項目の一つである生存期間については差がなかった¹⁾。輸血依存、エリスロポエチン製剤不応、リスクが高いと考えられる例などに対して前向きに AZA が投与され、その結果が報告されているが、赤血球輸血非依存達成は試験によって 16.3% 程度から 47.4% 程度まで様々である^{1,3-11)}。AZA の安全性についてはほとんどの試験で許容されると結論されている。AZA 投与を受けた低リスク MDS 438 例の後方視的解析では、全奏効割合 36%、治療サイクル数中央値 6 (1-64 サイクル)、奏効期間中央値 7 ヶ月と報告されており¹²⁾、他の報告でもほぼ同様である (文献 1)。実臨床の場面での解析においても、低リスク MDS において AZA による血液学的改善、輸血依存離脱が得られる例があることを示唆する報告がある¹³⁾。低リスク例に対する AZA 投与スケジュールについても投与量、投与日数、さらにデシタピン (本邦未承認) との比較などが前向き試験、後ろ向き試験で検討されているが、全奏効、血液学的反応に関して最良の投与法は明らかになっておらず、デシタピンとの優劣も明らかではない^{4,5,11,14-18)}。高リスク例への標準的投与法 (75mg/kg, 7 日間、4 週サイクル) に加えて、何らかの減量スケジュールも試みられているが、減量スケジュールの優位性は明らかではない。エリスロポエチン製剤不応例への AZA 追加は AZA 単剤と同等であり、AZA の著しい減量投与法 (50mg/kg, 3 日/週, 2 週投与/4 週) が推奨されないことは示されている¹⁹⁾一方で、低リスク例であっても AZA 治療不成功例の予後は不良とされている^{12,20)}。

参考文献

- 1) Sanchez-Garcia J, et al. Prospective randomized trial of 5 days azacitidine versus

- supportive care in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion and transfusion-dependent anemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(5):1095-104. (1iiDiv) PMID: 28836866
- 2) Toriyama E, et al. No clear survival benefit of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes: A retrospective study of Nagasaki. *Cancer Sci*. 2020;111(12):4490-9. (3iiiA) PMID: 32939867
 - 3) Zeidan AM, et al. RBC transfusion independence among lower risk MDS patients receiving hypomethylating agents: a population-level analysis. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(13):3181-7. (3iiiDiv) PMID: 31170846
 - 4) Morita Y, et al. Five-day regimen of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes (refractory anemia or refractory anemia with ringed sideroblasts): A prospective single-arm phase 2 trial. *Cancer Sci*. 2018;109(10):3209-15. (3iiiDiv) PMID: 30007103
 - 5) Jabbour E, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood*. 2017;130(13):1514-22. (3iiiDiv) PMID: 28774880
 - 6) Park S, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1591-7. (3iiiA) PMID: 28350519
 - 7) Thépot S, et al. A randomized phase II trial of azacitidine +/- epoetin- β in lower-risk myelodysplastic syndromes resistant to erythropoietic stimulating agents. *Haematologica*. 2016;101(8):918-25. (3iiiDiv) PMID: 27229713
 - 8) Falantes J, et al. Multivariable time-dependent analysis of the impact of azacitidine in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and unfavorable specific lower-risk score. *Leuk Res*. 2015;39(1):52-7. (3iiiA) PMID: 25487012
 - 9) Tobiasson M, et al. Limited clinical efficacy of azacitidine in transfusion-dependent, growth factor-resistant, low- and Int-1-risk MDS: Results from the nordic NMDSG08A phase II trial. *Blood Cancer J*. 2014;4:e189. PMID: 24608733 (3iiiDiv)
 - 10) Filì C, Malagola M, Follo MY, et al. Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(12):3297-308. (3iiiDiv) PMID: 23596104
 - 11) Lyons RM, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1850-6. (3iiiDiv) PMID: 19255328
 - 12) Jabbour EJ, et al. Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk

- myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer*. 2015;121(6):876-82. (3iiiA) PMID: 25410759
- 13) Grinblatt DL, et al. Patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine in clinical practice: the AVIDA registry. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):887-95. (3iiiDiv) PMID: 24956145
 - 14) Lee BH, et al. Comparison between 5-day decitabine and 7-day azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes with poor prognostic features: a retrospective multicentre cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):39. (3iiiA/3iiiDiv/3iiiDiii) PMID: 31913293
 - 15) Baek DW, et al. Response to hypomethylating agents improves long-term outcomes for lower-risk patients with myelodysplastic syndrome in case-matched cohorts. *Ann Hematol*. 2018;97(12):2309-17. (3iiiA) PMID: 30073392
 - 16) Lee JH, et al. Benefits of hypomethylating therapy in IPSS lower-risk myelodysplastic syndrome patients: A retrospective multicenter case series study. *Leuk Res*. 2017;60:135-44. (3iiiDiv/ 3iiiA/ 3iiiDiii) PMID: 28826063
 - 17) Cogle CR, et al. Early treatment initiation in lower-risk myelodysplastic syndromes produces an earlier and higher rate of transfusion independence. *Leuk Res*. 2017;60:123-8. (3iiiDiv) PMID: 28818807
 - 18) Sayar H, et al. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes : a retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program. *Cancer*. 2010;116(6):1485-94. (3iiiDiv) PMID: 20151429
 - 19) Sayar H, et al. Thrice weekly azacitidine does not improve hematological responses in lower-risk myelodysplastic syndromes: a study of the Hoosier Oncology Group. *Leuk Res*. 2011;35(8):1108-10. (3iiiDiv) PMID: 21420732
 - 20) Prébet T, et al. Outcome of patients with low-risk myelodysplasia after azacitidine treatment failure. *Haematologica*. 2013;98(2):e18-9. (3iiiA) PMID: 22983576

CQ8 MDS に対する同種造血幹細胞移植の適応基準はなにか。また、適切な実施時期はいつか

推奨グレード：カテゴリ-2A

高リスク MDS 患者では速やかに同種造血幹細胞移植を行う。HLA 適合血縁者または非血縁者間移植が望ましいが、HLA 適合ドナーが得られない場合は、HLA 不適合の血縁者または非血縁者間移植や臍帯血移植も考慮する。

推奨グレード：カテゴリ-2A

低リスク MDS 患者では同種造血幹細胞移植は推奨されないが、高リスクへの進行がみられた場合には考慮する。

解説

MDS に対する有効な薬物療法は現時点では限られており、治癒が期待できる治療は同種造血幹細胞移植（移植）のみである。しかし MDS 患者は病勢や合併症の有無等が多様であるため、まずは予後予測に頻用される国際予後予測スコアリングシステム（IPSS）等によりリスク分類を行い、適応を判断する必要がある。特に高リスク MDS は予後不良であるため、HLA が適合した血縁または非血縁ドナーが得られる場合には速やかに移植を実施すべきである。これまでに報告されている前方視的臨床試験における高リスク MDS の定義は、IPSS の high および int-2 とした試験や、左記に加え int-1 で予後不良核型または血小板輸血依存性等を含む試験がある^{1,3)}。低リスク MDS はその他の治療法でも比較的長期の生存が期待できるため、移植の適応は慎重に考慮すべきである。血球減少が高度で輸血依存性の強い症例、重症感染症や出血のハイリスク症例で他の治療が無効の場合には移植を検討する。不応性貧血（RA）および環状鉄芽球を伴う RA（RARS）症例で、かつ移植前に RA/RARS から芽球増加を伴う RA（RAEB）に進行した症例は除外した群を対象とした解析において、診断から移植までの期間が 12 ヶ月以上の群はそれ未満の群に比べ全生存率（overall survival：OS）が有意に低かったことから、移植適応がある症例において移植実施時期をむやみに遅らせることは好ましくない⁴⁾。

Markov model を用いた移植時期の解析では、IPSS で low または intermediate-1 では移植を遅らせることで生存期間が延長し、intermediate-2 または high では速やかに移植することで生存期間が延長したとの結果が報告されている⁵⁾。一方で類似の解析により、移植を遅らせることで IPSS の low および WPSS の low では推定余命が延長し、IPSS の intermediate-1 以上および WPSS の intermediate 以上では推定余命が短縮することを示した報告もある⁶⁾。IPSS 改訂版（IPSS-R）を用いた解析では、very low または low の症例は intermediate に進行するまで移植を遅らせることで余命が延長すること、それよりも高いリスクにおいては移植の遅れが余命を短縮すること、また IPSS-R と IPSS との比較では 29%の症例で移植の方針が変わり約 2 年間の余命延長につながる事が報告された⁷⁾。

MDS は高齢者に多い疾患であるため、移植適応の年齢上限を規定することは重要であるが、高齢者は個人差が大きいことから、暦年齢で一律に上限を規定することは困難である。先に挙げた前方視的試験¹⁻³⁾では年齢上限を 70~75 歳としているが、年齢が OS に影響を与えるかどうかは 1 試験で有意差なしと記載されているだけで、明らかにはされていない。後方視的研究では症例選択バイアスの影響を考慮する必要はあるが、年齢と OS には相関がないという報告が多い⁸⁾。

代替移植片からの移植、特に HLA 適合度に関する検討は現時点では後方視的研究に限られ、多数症例ではあまり検証されていない。わが国の Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP) データ解析では、血縁者間および非血縁者間いずれにおいても HLA 不一致ドナーからの移植は HLA 適合者間移植よりも成績が劣る可能性が示唆されているが^{8,9)}、移植後シクロホスファミド投与を併用した HLA 半合致血縁者間移植は HLA 適合非血縁ドナーからの移植に劣らないという米国 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) の報告もある¹⁰⁾。臍帯血移植は欧米ではあまり行われておらず多数例での検討は本邦の研究結果に限られるが、TRUMP データの解析から許容可能な代替移植片と報告されている¹¹⁾。日本造血細胞移植データセンターの全国調査報告書 (2020 年度) によると、16 歳以上の高リスク MDS 症例に対し直近 10 年間 (2010 年-2019 年) に行われた移植の 5 年 OS は、HLA 合致同胞からの移植が 43.6%、非血縁者間骨髄移植が 43.0%、臍帯血移植が 38.4%と報告されており、代替移植片を用いた移植であっても一定の長期生存が認められている¹²⁾。

これらの結果から、移植適応は 70 歳前後まで考慮すべきであり、移植耐容能があると判断される高リスク MDS 症例ではすみやかに移植を行い、一方低リスク MDS 症例では高リスクへ進行した際に移植を検討するのが妥当と考えられる。

参考文献

- 1) Robin M, et al. HLA-matched allogeneic stem cell transplantation improves outcome of higher risk myelodysplastic syndrome A prospective study on behalf of SFGM-TC and GFM. *Leukemia*. 2015;29(7):1496-501. (2A)
- 2) Nakamura R, et al. Biologic Assignment Trial of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation Based on Donor Availability in Patients 50-75 Years of Age With Advanced Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3328-39. (2A)
- 3) Kroger N, et al. Comparison Between 5-Azacytidine Treatment and Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Elderly Patients With Advanced MDS According to Donor Availability (VidazaAllo Study). *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3318-27. (2A)
- 4) de Witte T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory anaemia with matched related and unrelated donors: delay of the transplant is associated with inferior survival. *Br J Haematol*. 2009;146(6):627-36. (3iiiA)

- 5) Cutler CS, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579-85. (3iiiA)
- 6) Alessandrino EP, et al. Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2013;88(7):581-8. (3iiiA)
- 7) Della Porta MG, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia*. 2017;31(11):2449-57. (3iiiA)
- 8) Aoki K, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning for elderly patients with advanced myelodysplastic syndromes: a nationwide study. *Br J Haematol*. 2015;168(3):463-6. (3iiiA)
- 9) Itonaga H, et al. Increased opportunity for prolonged survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-69 years with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol*. 2019;98(6):1367-81. (3iiiA)
- 10) Grunwald MR, et al. Alternative donor transplantation for myelodysplastic syndromes: haploidentical relative and matched unrelated donors. *Blood Adv*. 2021;5(4):975-83. (3iiA)
- 11) Ishiyama K, et al. Graft-versus-MDS effect after unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis of 752 patients registered at the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. *Blood Cancer J*. 2019;9(3):31. (3iiiA)
- 12) 日本における造血幹細胞移植. 2020 年度 全国調査報告書 別冊 (summary slide). 2021. (Accessed 2nd February, 2022, at https://www.jdchct.or.jp/data/slide/2020/Nationwide_Survey_fy2020_sep_vol_20210331_jpn_pic.pptx.)

CQ9 MDS に対して減弱した前処置による同種移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2A

高齢や合併症を持つために強力前処置がリスクと考えられる患者に対しては、減弱した前処置による同種移植を考慮する。

解説

造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植は、最大の治療効果を得るために骨髄破壊的前処置（myeloablative conditioning：MAC）を行うことが基本である。しかし、高齢発症が多い MDS では合併症を持つ患者も多く、強力な前処置による治療関連毒性が問題となるため、減弱した前処置（reduced intensity conditioning：RIC）が考慮される。MDS に対し MAC と RIC の治療成績を前方視的に比較した臨床試験はこれまでに 2 つ報告されている。European Blood and Marrow Transplantation Group（EBMT）が行った MDS 129 症例における比較試験では、2 年時点での再発率（relapse: Rel）、非再発生存率（non-relapse mortality）、全生存率（overall survival：OS）が MAC 群で 14.8%、58.3%、63.2%、RIC 群で 17.0%、62.4%、76.3%であり、いずれも有意差を認めなかった¹⁾。ただし本試験では低リスク MDS 症例を 4 割強含んでおり、Rel を過小評価している可能性がある。また、AML と MDS を対象とした米国の多施設共同試験(BMT CTN 0901)では、Rel は MAC 群で低いものの NRM は高く、4 年 OS は MAC 群 62.0%、RIC 群 49.0%であり有意に MAC 群が上回っていた²⁾。本試験は MDS 症例の占める割合が約 2 割であり、対象を MDS 症例に絞ったサブ解析では、18 ヶ月での Rel が MAC 群で 3.7%、RIC 群で 37.0%と差がみられる一方で、4 年 OS は MAC 群で 70.2%、RIC 群で 58.3%であり有意差は認められなかった³⁾。また、同コホートに含まれる 48 例の冷凍保存検体を用いて特定の遺伝子変異を検出して再発のリスクが高い患者群を抽出し、その中で MAC と RIC の治療成績を比較したところ、MAC により再発リスクを低減できる可能性が示唆された⁴⁾。

後方視的解析では、EBMT から多数症例を対象とした結果が報告されている。MAC 群 621 例、RIC 群 215 例の年齢中央値はそれぞれ 45 歳、56 歳と MAC 群が有意に若いコホートにおいて、3 年時点での Rel、NRM、OS は MAC 群で 27%、32%、45%、RIC 群で 45%、22%、41%であり、米国の前方視的試験と同様に MAC 群において Rel は低く、NRM は高く、OS では差がなかった⁵⁾。このコホートにおける長期フォローの結果もほぼ同様の結果であり、前処置強度と生存率との間に明らかな相関は認められなかった⁶⁾。50~69 歳の MDS 症例を対象としたわが国の TRUMP データの解析も類似した結果であり、MAC では非再発死亡率が高いものの再発率が低く、3 年 OS は MAC 42.7%、RIC 44.1%と差を認めていない⁷⁾。

これらの結果から、MAC を選択できる患者であれば RIC よりも MAC を選択すること、

高年齢や合併症を持つために強力な前処置がリスクと考えられる患者に対し RIC を行うことは妥当な判断と考えられるが、特定の遺伝子変異を持つ症例においては MAC が有益な可能性がある。

参考文献

- 1) Kroger N, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2157-64. (1iiA)
- 2) Scott BL, et al. Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes-Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):483.e1-483.e6. (1iiA)
- 3) Scott BL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol.* 2017;35(11):1154-61. (1iiA)
- 4) Dillon LW, et al. Impact of Conditioning Intensity and Genomics on Relapse After Allogeneic Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome. *JCO Precis Oncol.* 2021;5. (3iiiA)
- 5) Martino R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2006;108(3):836-46. (3iiA)
- 6) Martino R, et al. Long-term follow-up of a retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic transplantation from matched related donors in myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(8):1107-12. (3iiA)
- 7) Aoki K, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning for elderly patients with advanced myelodysplastic syndromes: a nationwide study. *Br J Haematol.* 2015;168(3):463-6. (3iiiA)

CQ10 高リスク MDS に対してアザシチジンは勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1 同種造血幹細胞移植が施行されない患者では、アザシチジンが第一選択薬剤である。
推奨グレード：カテゴリー2A 同種造血幹細胞移植への橋渡し治療としてのアザシチジンの有効性は確立していないが、患者状態、移植までの期間などによっては施行を考慮しても良い。
推奨グレード：カテゴリー2B 同種造血幹細胞移植後の維持療法としてのアザシチジンの有効性はこれまで明確に示されていない。

解説

全てのリスク群を含む MDS に対するアザシチジン (azacitidine, AZA) と最良支持療法のランダム割り付け比較試験では AZA 投与群に血液学的反応、白血病移行期間の有意な延長 (中央値 21 ヶ月 vs 12 ヶ月, $P = 0.007$) と全生存期間の延長 (中央値 20 ヶ月 vs 14 ヶ月, $P = 0.10$) が見られた^{1,2)}。同種造血幹細胞移植の適応のない高リスク患者を対象とした AZA と従来治療群 (最良支持療法、低用量化学療法、標準量化学療法) とのランダム化比較試験 (AZA-001) では、AZA 群で有意な生存期間の延長が得られた (中央値 24.5 ヶ月 vs 15 ヶ月, $P = 0.0001$)³⁾。本剤の有効性は投与 4 コースまでに現れることが多いが、それ以降に効果が見られる例も 25%程度あるため、明らかな疾患増悪や有害事象による中止を除き、4-6 コース施行後に有効性を判断する必要がある³⁾。AZA-001 試験の探索的解析では、低用量化学療法との比較⁴⁾、高齢者 (75 歳以上)⁵⁾においても AZA の有用性が示され、AZA 投与例では血液学的反応が見られた例に加えて安定の例でも有用性が示唆されている⁶⁾。別の後方視的研究では 7 番染色体モノソミーを伴う例へも有効性が観察された⁷⁾。こうした AZA の有用性は前向き観察試験、後方視試験でも支持されている^{8,9)}。日本人に対する投与でも同様の効果と安全性が観察されており¹⁰⁾、投与経路についても静脈内投与と皮下投与で同等と考えられている^{10,11)}。4 週間おきに 75mg/kg, 7 日投与が標準投与方法であるが[1,2,10]、最良の投与方法は詳細には検討されていない^{11,12)}。

同種造血幹細胞移植への橋渡しとしての AZA 投与について試みられており、実施可能性は示されているが有効性は明らかではない¹³⁾。同種移植後の AZA 投与について急性骨髄性白血病と MDS (25%程度) が含まれる 181 例を対象にランダム化比較試験が実施されたが、無再発生存割合は AZA 投与の有無にかかわらず差は見られなかった¹⁴⁾。複数の第 2 相試験においても移植後の AZA 投与の有効性は明確ではない¹⁵⁻¹⁷⁾。

参考文献

- 1) Silverman LR, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with

- themyelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20(10): 2429-40. (1iiA) PMID: 12011120
- 2) Silverman LR, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3895-903. (3iiiDiv) PMID: 16921040
 - 3) Fenaux P, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223-32. (1iiA) PMID: 19230772
 - 4) Fenaux P, et al. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br J Haematol.* 2010;149(2):244-9. (1iiA/1iiA) PMID: 20136825
 - 5) Seymour JF, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76(3):218-27. (1iiA/2Div) PMID: 20451404
 - 6) Gore SD, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica.* 2013;98(7):1067-72. (1iiA/2Div) PMID: 23585522
 - 7) Díez-Campelo M, et al. Azacitidine improves outcome in higher-risk MDS patients with chromosome 7 abnormalities: a retrospective comparison of GESMD and GFM registries. *Br J Haematol.* 2018;181(3):350-9. (3iiA) PMID: 29611196
 - 8) Grinblatt DL, et al. Patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine in clinical practice: the AVIDA registry. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):887-95. (3iiDiv) PMID: 24956145
 - 9) Dinmohamed AG, et al. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. *Leukemia.* 2015;29(12):2449-51. (3iA) PMID: 26369829
 - 10) Uchida T, et al. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci.* 2011;102(9):1680-6. (2Div) PMID: 21624006
 - 11) Martin MG, et al. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2009;84(9):560-4. (3iiiDiv) PMID: 19650118
 - 12) Ades L, et al. A phase II study of the efficacy and safety of an intensified schedule of azacytidine in intermediate-2 and high-risk patients with myelodysplastic

- syndromes: a study by the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Haematologica*. 2019;104(4):e131-3. (3iiiDiv) PMID: 30381302
- 13) Voso MT, et al. Feasibility of allogeneic stem-cell transplantation after azacitidine bridge in higher-risk myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemia: results of the BMT-AZA prospective study. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1547-53. (3iiiDiv) PMID: 28368509
 - 14) Oran B, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv*. 2020;4(21):5580-8. 4 (1iiDi) PMID: 3317093
 - 15) de Lima M, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer*. 2010;116(23):5420-31. (3iiiDiv) PMID: 20672358
 - 16) Nishihori T, et al. Pretransplantation 5-azacitidine in high-risk myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):776-80. (3iiiDiv) PMID: 24534108
 - 17) Vij R, et al. A Phase II Multicenter Study of the Addition of Azacitidine to Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplant for High-Risk Myelodysplasia (and Older Patients with Acute Myeloid Leukemia): Results of CALGB 100801 (Alliance). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(10): 1984-92. (3iiiDiii) PMID: 31212080

CQ11 高リスク MDS に対してレナリドミドは勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-2B

del(5q)を有する高リスク MDS においては、アザシチジン不応あるいは不耐の場合、レナリドミドの使用を考慮しても良い。

推奨グレード：カテゴリ-2A

高リスク MDS において、LEN に AZA あるいは化学療法の標準治療としての併用は、推奨されない。

解説

高リスク MDS を対象としたレナリドミド(lenalidomide:LEN)の臨床研究は少ない。del(5q)を有する高リスク MDS 症例 47 例を対象とした LEN 第 II 相臨床試験では、13 例(27%)に血液学的改善が認められ、7 例(15%)は完全奏効であった。そして、5q 単独欠損症例では付加染色体異常を持つ症例と比較して有意に多くの完全奏効例が認められた[単独欠損例 9 例中 6 例(67%)、付加染色体異常例 38 例中 1 例(2.6%)]¹⁾。また、del(5q)を有する高リスク MDS/AML を対象とした、LEN 単独増量投与(最大 30mg)研究では、MDS 症例の 36%(11 例中 4 例)に奏効が認められている²⁾。Johns Hopkins 大学における複雑核型の一部に del(5q)を有する 2 例を含む 27 例の高リスク MDS/AML を対象とした、LEN 単独投与(15mg あるいは 50mg)の第 II 相臨床試験では、15mg 投与では効果がなく、50mg 投与された 18 例のうち 11%で奏効が認められたが、全例でグレード 3/4 の発熱性好中球減少症/感染症を認め、明らかな臨床的有効性が認められずに本試験は中止されている³⁾。

このように del(5q)を有する高リスク MDS において LEN は一定の血液学的効果を示すが、生存期間への影響等は評価されておらず、高リスク MDS 治療における LEN の優位性、有用性は確立していない。したがって現時点では、高リスク MDS に対する LEN の使用は推奨されず、薬物療法を行う場合はアザシチジン(azacitidine:AZA)をまず選択すべきと考えられる。なお、現時点では AZA 不応例に対する LEN の効果について十分に検討された報告はない。しかし、del(5q)を有する高リスク症例への一定の効果を考えると、アザシチジン不応あるいは不耐の高リスク del(5q)症例では、LEN の使用も考慮可能と考えられる。

なお、LEN と他剤との併用に関しては、高リスクの MDS 患者を対象に、AZA(75mg/m²/d、5 日間)と LEN(10mg/d、21 日間、28 日サイクル)の併用療法の第 I/II 相試験(第 I 相 18 例、第 II 相 18 例)では、奏効率が 72%で、16 例(44%)が完全奏効(CR)、10 例(28%)が血液学的改善を示した⁴⁾。AZA と LEN を併用投与した AML、MDS、CMML の 10 研究の 406 例のメタ解析では、奏効率は 49.9%、CR 率は 33.0%と報告されている⁵⁾。しかし、高リスク MDS と CMML を対象とした AZA 単独あるいは AZA+LEN あるいは AZA+vorinostat を比較する SWOG の第 II 相ランダム化比較試験では、CMML で LEN 併用群の

奏効率の改善 (AZA/LEN 68% v AZA 28%) がみられたものの MDS では奏効率に差が認められず、生存期間の改善は認められていない⁶⁾。5q 欠失を有する 82 例の MDS/AML (MDS RAEB-2: 21 例、AML: 61 例) を対象とした、ダウノルビシン 3 日間+シタラビン 7 日間に LEN を併用する第 II 相臨床試験では、全奏効率は 58.5% で 38 名 (46%) が完全寛解を達成したと報告された⁷⁾。33 例の高リスク MDS/再発難治 AML を対象とする、シタラビン/イダルビシンに併用するレナリドミドの用量を漸増する第 I 相試験では、CR 14 例、CRi 4 例で、CR/CRi 率は 56% であった⁸⁾。高リスク MDS/AML (MDS 22 例、AML 200 例) の高齢者を対象とし、ダウノルビシン 3 日間+シタラビン 7 日間に LEN 20 mg 21 日間投与の併用の有無を無作為に割り付けるランダム化比較第 II 相臨床試験では、両群の CR/CRi 率に差は認めず、標準的な寛解導入化学療法に LEN を追加しても治療成績は改善しないことが示されている⁹⁾。このように高リスク MDS において LEN に AZA や化学療法を併用しても治療成績の改善は認められず、推奨されない。

参考文献

- 1) Adès L, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion : results of a phase 2 study. *Blood*. 2009; 113(17): 3947-52. (3iiiDiv)
- 2) Møllgaard L, et al. Clinical effect of increasing doses of lenalidomide in high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with chromosome 5 abnormalities. *Haematologica*. 2011; 96 (7): 963-71. (3iiiDiv)
- 3) Zeidan AM, et al. A phase 2 trial of high dose lenalidomide in patients with relapsed/refractory higher-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia with trilineage dysplasia. *Br. J. Haematol*. 2017;176(2):241-7. (2Div)
- 4) Sekeres MA, et al. Phase 2 study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120: 4945-51. (2Div)
- 5) Kunacheewa C, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and adverse events of azacitidine-plus-lenalidomide treatment for patients with acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Hematology*. 2019; 24(1): 498-506. (3iiiDiv)
- 6) Sekeres MA, et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2745-53. (3iiiDiv)
- 7) Ades L, et al. Lenalidomide combined with intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia and higher-risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion. Results of a

phase II study by the Groupe Francophone Des Myélodysplasies. *Haematologica*. 2017; 102(4): 728-35. (2Div)

- 8) Saygin C, et al. A phase I study of lenalidomide plus chemotherapy with idarubicin and cytarabine in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Am. J. Hematol.* 2020; 95: 1457-65. (2Div)
- 9) Ossenkoppele GJ, et al. Lenalidomide added to standard intensive treatment for older patients with AML and high-risk MDS. *Leukemia*. 2020; 34: 1751-9. (2Div)

パブリックコメント用 / 禁複製

CQ12 高リスク MDS に対して化学療法は勧められるか

<p>推奨グレード：カテゴリー2A</p> <p>生存期間，白血病化までの期間を延長する化学療法の報告はなく，第一選択としては推奨されない（アザシチジンが推奨される）。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー2B</p> <p>同種造血幹細胞移植が実施されない若年齢で染色体異常，全身状態(PS)，罹病期間などの予後不良因子のない症例では強力化学療法も候補となるが，化学療法はアザシチジンが使用できない場合に適応が考慮される。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー2B</p> <p>強力化学療法と低用量化学療法の生存期間への影響はほぼ同等であり，その適応は症例ごとに判断する。</p>
<p>推奨グレード：カテゴリー2A</p> <p>同種造血幹細胞移植へのブリッジング治療として強力化学療法とアザシチジン治療の生存期間への影響はほぼ同等であり，その適応は症例ごとに判断する。</p>

解説

従来，高リスク MDS に対しては化学療法が行われてきた。しかし，一部の若年齢で，染色体異常・全身状態 (performance status:PS)・罹病期間など予後不良因子のない症例では強力化学療法の有用性が示されているものの¹⁾，それ以外の症例では生存期間や白血病化までの期間延長を明確に示したレジメンは存在しない。このため，化学療法の適応はアザシチジンが使用できない症例(不応・不耐)に考慮される。移植適応を問わず登録された MDS(RAEB-t および白血化症例を含む)における強力化学療法と低用量化学療法を比較したわが国の臨床試験 (JALSG MDS200 試験)では，登録症例数が不十分で統計学的な比較がなされていないものの，寛解率では強力療法群が高かったにもかかわらず(強力化学療法 64.7% vs 低用量化学療法 43.9%)，2 年無病生存割合 (disease free survival:DFS)および 2 年全生存割合(overall survival:OS)はほぼ同等であり(DFS;強力 化学療法 26.0% vs 低用量化学療法 24.8%，OS;強力化学療法 28.1% vs 低用量化学療法 32.1%)，MDS では寛解導入率が必ずしも予後を反映せず，強力化学療法と低用量化学療法はほぼ同等の成績であった²⁾。

臨床試験で AZA が投与された症例のうち AZA に不応となった高リスク MDS 435 例 (移植適応の有無を問わない) の後方視的解析で，AZA 不応後に何らかの治療が行われた 270 例の生存率について，高用量化学療法群は，支持療法群と比較して生存率は良好だったが，同種移植群や治験治療群と比較して不良で，低用量化学療法群とは差はみられなかったことが報告されている³⁾。

高リスク MDS の同種移植までのブリッジング治療について，AZA と化学療法を比較す

る後方視的研究がこれまでにいくつか報告されているが、いずれにおいても同等の成績と報告されている^{4,6)}。同種移植を受けたMDSを対象としたフランスのグループの後方視的解析では、同種移植前にAZAを受けたのは48例、強力化学療法98例、強力化学療法とAZAの両方は17例で、それぞれの3年OSは55%, 48%, 32% (P=.07)、3年無イベント生存割合は42%, 44%, 29% (=.14)、再発割合は40%, 37%, 36% (P=.86)、無再発死亡割合19%, 20%, 35% (P=.24)であり、ほぼ同等の成績であった⁴⁾。Duesseldorf大学で同種移植を受けた165例のMDS(RAEB1,RAEB2), CMML, MDS/MPN, AML-MRCの後方視的解析では、同種移植前に化学療法を受けたのは64例、メチル化阻害薬34例、未治療は67例で、5年生存率、無再発生存率、再発率、非再発死亡率はいずれも3群間で差はみられなかったと報告されている⁵⁾。同種移植の前に通常化学療法が施行された132例およびメチル化阻害薬が投与された77例を対象とした、EBMTによる高リスクMDS (RAEB, RAEB-t)の後方視的解析では、通常化学療法群では若年 (<55歳)が多く、移植前にCRが得られた例が多く、primary refractory例が少なかったにも関わらず、移植後3年における各種予後 (全生存率、無再発生存率、再発/非再発死亡率)に、通常化学療法群とメチル化阻害薬群との間に有意差はみられなかったと報告されている⁶⁾。

参考文献

- 1) Kantarjian H, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2006 ; 106(5): 1099-109. (3iiiDiv)
- 2) Morita Y, et al. Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*. 2010 ; 91(1): 97-103. (1iiDi)
- 3) Prébet T, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011; 29(24): 3322-7. (3iiiA)
- 4) Damaj G, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Soci'te' Francaise de Greffe de Moelle et de The'rapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Mye'lodysplasies. *J Clin Oncol*. 2012; 30(36): 4533-40. (3iiiA)
- 5) Schroeder T, et al. Comparison between upfront transplantation and different pretransplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(8): 1550-9. (3iiiA)
- 6) SPotter VT, et al. Comparison of intensive chemotherapy and hypomethylating agents before allogeneic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndromes: a study of the myelodysplastic syndrome subcommittee of the chronic

malignancies working party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22(9): 1615-20. (3iiiA)

パブリックコメント用 / 禁複製