

I 白血病

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が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が適応となる。

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。

表 1 強力化学療法適応規準

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。

（文献 1,2）より作成）

2. AML の診断と病型分類

2022 年に International Consensus Classification(ICC)から新たに提唱され³⁾、European Leukemia Net (ELN) が 2022 年の改訂で採用している分類を表 2 に示す⁴⁾。WHO2022 分類が併存しているが、'Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation'以外は概ね ICC/ELN と同様である。今回の改訂では、*PML::RARA*、*CBFB::MYH11*、*RUNX1::RUNX1T1*などの AML を定義付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。また、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 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*、*ZRSR2* の変異がある場合は MDS の病歴の有無に関わりなく、骨髄異形成関連遺伝子変異を有する AML と分類された。*TP53*または骨髄異形成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染色体異常を有する 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も改訂されることが予測される。

表 2 ELN による AML 分類 (2022)

<i>AML with recurrent genetic abnormalities (requiring ≥10% blasts in BM or PB)</i>
APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/ <i>PML::RARA</i>
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>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLL T3::KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2)or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i>
AML with other rare recurring translocations
AML with mutated <i>NPM1</i>

AML with in-frame bZIP mutated <i>CEBPA</i>
AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i>
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>
<i>Categories designated AML (if ≥20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)</i>
AML with mutated <i>TP53</i>
AML with myelodysplasia-related gene mutations
Defined by mutations in <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>EZH2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>STAG2</i> , <i>U2AF1</i> , or <i>ZRSR2</i>
AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities
AML not otherwise specified (NOS)
<i>Myeloid sarcoma</i>
<i>Myeloid proliferations related to Down Syndrome</i>
Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome
Myeloid leukemia associated with Down syndrome
<i>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</i>
<i>Acute leukemias of ambiguous lineage</i>
Acute undifferentiated leukemia
MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i>
MPAL with t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> rearranged
MPAL, B/myeloid, not otherwise specified
MPAL, T/myeloid, not otherwise specified

(文献4)より引用)

3. AMLの予後因子

AMLの予後に関係する患者側要因として、年齢、全身状態（performance status：PS 3以上）、合併症の存在（感染症など）が重要である。白血病細胞側要因としては、染色体核型・遺伝子異常、発症様式（*de novo*または二次性）異形成の有無などが挙げられるが、これらの中でも特に、染色体核型・遺伝子異常は強い予後因子である。2010年にELN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3）。さらに、2024年 azacitidine(AZA) +/- venetoclax(VEN)または ivosidenib(IVO)治療を受けるアンフィット高齢者を対象としたELN診療ガイドライン ELN（2024）が策定され予後が層別化された（表4）⁵⁾。

表3 ELN（2022）によるAML予後分類

Risk category	Genetic abnormality
予後良好	t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> ^{†, ‡}

	inv(16)(p13.1q22)もしくは t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i> ^{†, ‡} <i>NPM1</i> 変異陽性 <i>FLT3</i> -ITD 陰性 <i>CEBPA</i> bZIP 領域 in-frame 変異
予後中間	<i>NPM1</i> 変異陽性 <i>FLT3</i> -ITD 陽性 ^{†, §} <i>NPM1</i> 変異陰性 <i>FLT3</i> -ITD 陽性 t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLL T3::KMT2A</i> ^{†, ¶} 予後良好や予後不良以外の染色体異常や遺伝子異常
予後不良	t(6;9)(p23;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i> t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> 再構成 [#] 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)もしくは t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2</i> , <i>MECOM</i> (<i>EVII</i>) t(3q26.2;v)/ <i>MECOM</i> (<i>EVII</i>) 再構成 -5, del(5q), -7, -17, abn(17p) 複雑核型 ^{**} , monosomal karyotype ^{‡‡} <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>EZH2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>STAG2</i> , <i>U2AF1</i> , <i>ZRSR2</i> 変異 <i>TP53</i> 変異 ^ª

[†]標準化学療法を行った症例，微小残存病変の結果で治療方針の変更をした場合

[‡]*KIT*や *FLT3* 変異を認めても予後分類は変わらない

[§]予後不良の染色体異常が併存した場合は予後不良とする

^{||} *CEBPA* の bZIP 領域に影響する in-frame 変異のみが（片アレルまたは両アレル変異に関わらず）良好予後と関連する

[¶]稀な予後不良遺伝子変異の重複よりも優先される

[#]*KMT2A* 部分重複（partial tandem duplication, PTD）を除く

^{**}3 つ以上の染色体異常を認め、他の予後因子となる染色体異常を認めない。3 つ以上のトリソミーを認め構造染色体異常を認めない低倍体染色体異常は除外する

^{††}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）

^{‡‡}予後良好因子に併存した場合は予後不良とは扱わない

^ª変異アレル頻度が少なくとも 10% 以上は認める必要がある（片アレルであっても両アレル変異であっても）

予後不良とする染色体複雑核型や monosomal karyotype と関連する

（文献 4）より引用）

表 4 ELN（2024）による AML 予後分類⁵⁾

遺伝子マーカー
予後良好群

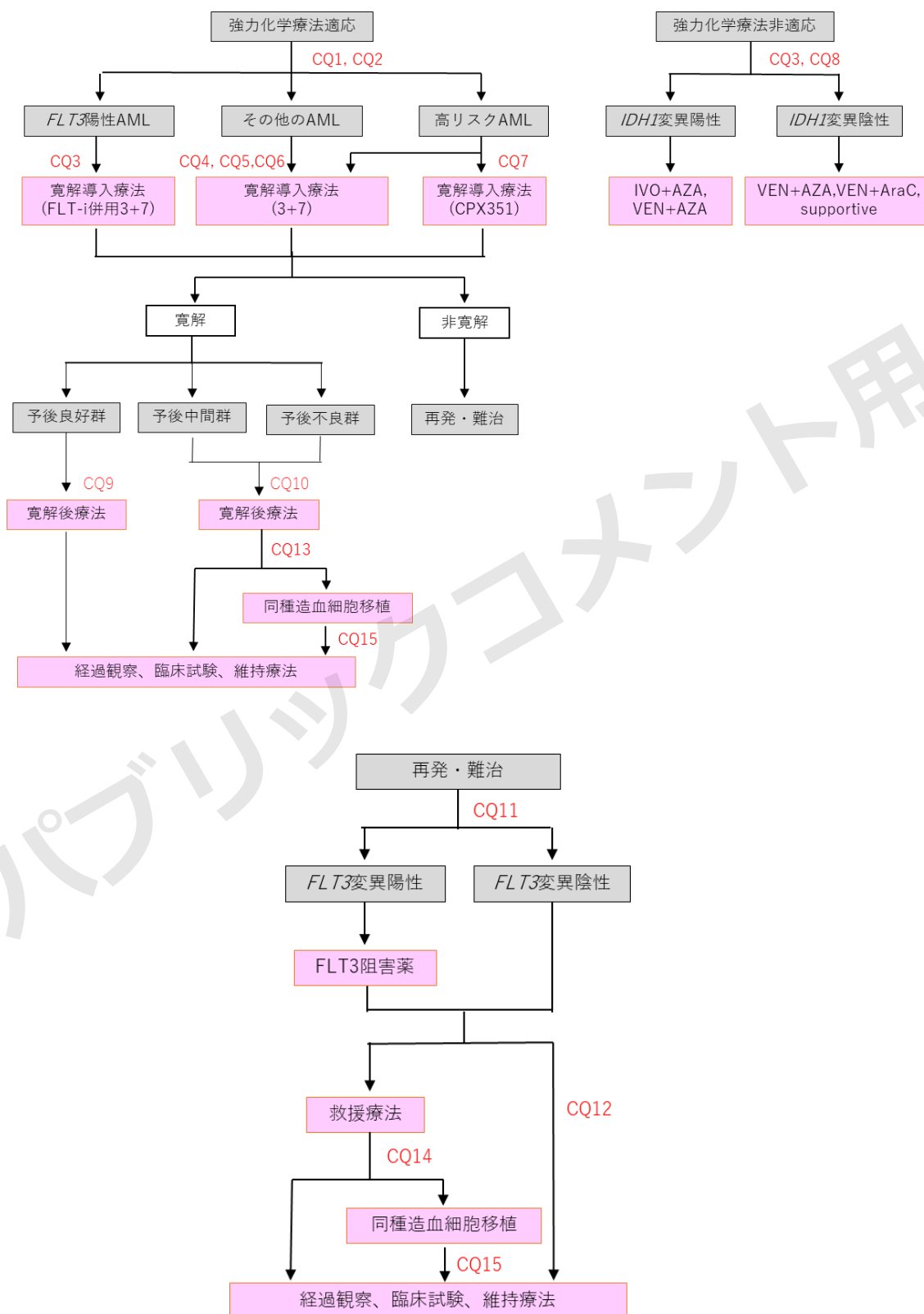
<i>NPM1</i> 変異(<i>FLT3</i> -ITD 陰性、 <i>NRAS/KRAS/TP53</i> 野生型) <i>IDH2</i> 変異(<i>FLT3</i> -ITD 陰性、 <i>NRAS/KRAS/TP53</i> 野生型) <i>IDH1</i> 変異(<i>TP53</i> 野生型) <i>DDX41</i> 変異 骨髄異形成関連遺伝子変異*(<i>FLT3</i> -ITD 陰性、 <i>NRAS/KRAS/TP53</i> 野生型)
予後中間群 骨髄異形成関連遺伝子変異*(<i>FLT3</i> -ITD 陽性または <i>NRAS/KRAS</i> 変異、 <i>TP53</i> 野生型) その他の染色体・遺伝子変異(<i>FLT3</i> -ITD 陽性または <i>NRAS/KRAS</i> 変異、 <i>TP53</i> 野生型)
予後不良群 <i>TP53</i> 変異

*骨髄異形成関連遺伝子変異：*ASXL1,BCOR,EZH2,SF3B1,SRSF2,STAG2,U2AF1,ZRSR2*

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. (B1)
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2025-January 27, 2025. (非該当)
- 3) Arber DA, et al. Acute myeloInternational Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data *Blood*. 2022; 140(11): 1200-28. (非該当)
- 4) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults : 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140(12): 1345-77. (非該当)
- 5) Döhner H, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood*. 2024;144(21):2169-2173. (非該当)

▶ アルゴリズム



1. 診断時遺伝子検査と治療経過中の MRD 測定

2022 年に標準化学療法フィット若年例を対象とした ELN 診療ガイドライン ELN(2022) (総論の表 3)と、アンフィット高齢者を対象とした ELN(2024)が作成された(総論の表 4)。本邦においても 2025 年 3 月初発 AML 患者において造血器腫瘍遺伝子パネル検査 (ヘムサイト®) が保険収載され、AML リスク層別化が可能となった (CQ1)。

強力化学療法適応 AML は、染色体核型とそれに伴うキメラ遺伝子、ならびに 13 個の遺伝子変異情報に基づき、予後良好群、中間群、不良群の 3 群に分類される(表 3)。予後不良群と多くの中間群に対しては寛解後療法として同種移植を検討することが推奨される (CQ13)。また、疾患特異的融合遺伝子や *NPM1* 遺伝子変異の mRNA 発現定量、またはマルチパラメーター・フローサイトメトリーによる測定可能残存病変(measurable residual disease; MRD)のモニタリングは、再発予測や造血幹細胞移植を含む治療戦略の個別化に有用な情報を提供する (CQ2)。MRD 陽性例では初回寛解期での同種移植が、MRD 陰性かつ予後良好群では化学療法による経過観察が推奨される。

2. 強力化学療法適応 AML

強力化学療法適応症例で、*FLT3*-ITD 陽性であれば化学療法とキザルチニブを併用した寛解導入療法が勧められる (CQ3)。60~75 歳の高リスク (治療関連・二次性・予後不良群に属する MDS 関連染色体異常を有する) AML で、強力化学療法の適応のある症例に関しては、AML 症例を対象に、ダウノルビシン・シタラビン配合リポソーム注射剤 (CPX-351) の寛解導入療法が勧められる (CQ7)。上記以外の強力化学療法適応の初発 *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 (CQ4)。高齢者 (65 歳以上) AML においても ELN (2022) 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 (CQ6)。強力化学療法が可能な高齢者に対するアザシチジン (AZA) やベネトクラクス (VEN) 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。

1 回の寛解導入療法で完全寛解が得られない初発 AML に対しては、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。初回寛解導入療法と異なる治療を行う選択肢として、シタラビン大量療法や、ベネトクラクス併用療法など新規薬剤による治療を行うことで、寛解率が改善する可能性がある (CQ5)。

3. 強力化学療法非適応 AML

強力化学療法非適応 AML において、*IDH1* 変異例に対しては *IDH1* 変異特異的阻害薬イボシデニブと AZA 併用が推奨される。それ以外には、VEN と AZA 併用が勧められる。しかし、高齢者 AML では全身状態、併存疾患などの程度により、治療強度の減弱や best supportive care の選択を検討する必要がある (CQ8)。

4. 寛解後療法

強力化学療法適応の初発 CBF-AML の寛解後療法として、シタラビン大量療法は disease-free survival (DFS) の延長が期待でき、勧められる (CQ9)。CBF-AML 以外の強力化学療法適応初発 AML に対する寛解後療法としては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、または、シタラビン中等量または大量療法 3 コースが推奨される。シタラビン大量療法を用いる場合、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 (CQ10)。

5. 再発・難治例

再発・難治例で、*FLT3*-ITD/TKD 陽性であれば *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 (CQ11)。再発・難治 *FLT3* 変異陽性 AML に対して、同種造血幹細胞移植後に *FLT3* 阻害薬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 (CQ15)。*IDH1* 変異陽性であればイボシデニブを AZA 併用で用いる。強力化学療法が適応となる症例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 VEN と AZA 併用、ゲムツズマブ オゾガマイシン (GO)、その他の非強力化学療法の適応を検討する (CQ12)。

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 (CQ14)。

6. BPDCN に対する治療

強力化学療法適応の初発 BPDCN に対する寛解導入療法としては、急性リンパ性白血病向け化学療法 (Hyper-CVAD) による寛解導入が推奨される。CD123 標的薬 tagraxofusp も有力な選択肢となる。CNS 予防を併用し、適格例では第一寛解期に同種造血細胞移植の実施が望ましい (CQ16)。強力化学療法非適応例に対しては、ベネトクラクス+アザシチジン療法が有用とする報告がある (CQ16)。

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：カテゴリー2A

染色体核型検査および遺伝子検査は、診断、予後予測、移植適応を含む治療選択に必須である。特に、*FLT3*、*IDH1* 遺伝子などの変異情報は分子標的薬を使用する重要な判断基準となる。

●解説

AML 細胞の染色体核型および遺伝子変異は、WHO 分類第 5 版(2022)および ICC 分類(2022)、ELN2022 分類の病型診断に必要であり、治療薬剤の選択や予後予測に重要である。本邦でも、2025 年 3 月造血器腫瘍遺伝子パネル検査（ヘムサイト®）が保険収載され、標準化学療法フィット若年者およびアンフィット高齢者のいずれにおいても、リスク層別化が可能となった^{1,2)}。

2022 年にフィット若年例を対象とした ELN 診療ガイドラインが改訂され、AML の予後因子も更新された¹⁾。総論表 3 に示す通り、染色体核型とそれに伴うキメラ遺伝子、ならびに 13 個の遺伝子変異情報に基づき、予後良好群、中間群、不良群の 3 群に分類された。予後中間・不良群に対しては、寛解後療法として同種移植を検討することが推奨されている。また、治療経過中の測定可能残存病変(measurable residual disease; MRD)の重要性も指摘され、MRD 陽性例では初回寛解期での同種移植が、MRD 陰性かつ予後良好群では化学療法による経過観察が推奨された。

留意点として以下が挙げられる。

- ① コンパニオン診断薬で *FLT3*-ITD を検出し、*FLT3* 阻害薬を初回治療から化学療法と併用する場合、*FLT3*-ITD の予後リスクはアレル比や *NPM1* 変異の有無に関わらず、すべて予後中間群に分類される。
- ② *t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* と *inv(16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11* は、*FLT3*・*KIT* 変異が併存しても予後良好群に分類する。
- ③ *NPM1* 変異を有し、かつ予後不良染色体異常を伴う症例は予後不良群に分類される。
- ④ *CEBPA* の片アレルまたは両アレル変異に関わらず、bZIP 領域に変異を認める場合は予後良好群に分類される。
- ⑤ 骨髄異形成関連遺伝子変異(*ASXL1*, *RUNX1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*)を伴う AML は予後不良群に位置付けられる³⁾。
- ⑥ 反復性遺伝子異常を伴う AML カテゴリーに新たに追加された *MECOM* や *KAT6A::CREBBP* 融合遺伝子は予後不良群に分類される。

アンフィット高齢者に対してフィット若年者対象の ELN2022 分類を適用すると、多くの症例が予後不良群に分類され、予後予測能が低下する⁴⁾。これまで標準治療が存在しなかったアンフィット高齢者に対し、azacitidine(AZA)を用いた低強度治療、ならびに分子

標的薬 venetoclax(VEN)または ivosidenib(IVO)との併用療法が主流となり、統一レジメンでの治療成績が集積され、予後因子の解析が進められた。その成果として、2024 年 AZA, VEN+AZA, IVO+AZA 治療を受けるアンフィット高齢者を対象とした ELN 診療ガイドラインが策定された²⁾。総論表 4 に示す通り、同分類では予後良好群, 中間群, 不良群の 3 群に分類され、予後良好群は、*NPM1* 変異(*FLT3*-ITD 陰性, *NRAS/KRAS/TP53* 野生型), *IDH2* 変異(*FLT3*-ITD 陰性, *NRAS/KRAS/TP53* 野生型), *IDH1* 変異(*TP53* 野生型), *DDX41* 変異, その他の染色体・遺伝子変異(*FLT3*-ITD 陰性, *NRAS/KRAS/TP53* 野生型)に分類された。予後中間群は *FLT3*-ITD 陽性または *NRAS*・*KRAS* 変異かつ *TP53* 野生型, 予後不良群は *TP53* 変異型に分類された。治療成績の詳細は CQ8 を参照されたい。

留意すべき点として、以下の事項が挙げられる。

- ① *IDH1* 変異例は、初回 IVO+AZA 治療例のみ予後良好群に分類される。*IDH2* または *NPM1* 変異とは異なり, *FLT3*-ITD, *NRAS*, *KRAS* 変異の併存有無は問わない⁵⁾。
- ② 標準化学療法フィット例では予後不良群に分類される骨髄異形成関連遺伝子変異は、VEN+AZA 治療を行うアンフィット例では、カテゴリーの違いはあるものの予後良好群に分類される⁶⁾。
- ③ ELN2024 予後分類は VEN+AZA または IVO+AZA 治療によるデータに基づいており、低用量シタラビン+VEN など他レジメンへの適用は未確立である。

今後は *FLT3* 阻害薬や *menin* 阻害薬など新規薬剤の導入に合わせたリスク分類の改訂が期待される。

参考文献

- 1) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults : 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140(12): 1345-77. (非該当)
- 2) Döhner H, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood*. 2024;144(21):2169-2173. (非該当)
- 3) Lindsley RC, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-76. (C2)
- 4) Döhner H, et al. Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naïve patients with AML treated with venetoclax and azacitidine. *Blood*. 2024;144(21):2211-2222. (C1)
- 5) Montesinos P, et al. Ivosidenib and azacitidine in *IDH1*-mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519-1531. (B1)
- 6) Shimony S, et al. Molecular ontogeny underlies the benefit of adding venetoclax to hypomethylating agents in newly diagnosed AML patients. *Leukemia*. 2024;38(7):1494-1500. (C2)

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(MRD)のモニタリングには, 経時的な疾患特異的融合遺伝子や *NPM1* 遺伝子変異の mRNA 発現定量, またはマルチパラメーター・フローサイトメトリーによる MRD 測定が考慮される。

●解説

MRD の正確な評価は, 再発予測や造血幹細胞移植を含む治療戦略の個別化に有用な情報を提供する。確立された MRD 評価法としては, 1) 融合遺伝子を含む疾患特異的遺伝子発現を定量する qPCR 法, 2) マルチパラメーター・フローサイトメトリー (MFC) がある¹⁾。

qPCR 法による *RUNX1::RUNX1T1* 融合遺伝子, *CBFB::MYH11* 融合遺伝子, *NPM1* 変異を標的とした MRD 評価法の有用性は, 多数の研究で報告されており, 感度および特異度の観点から, qPCR 法による MRD 測定は世界的に日常臨床で実施されている。

RUNX1::RUNX1T1 と *CBFB::MYH11* を有する CBF 白血病では, 初診時の融合遺伝子発現量と比較して, 寛解導入療法後または地固め療法後に 3 log 以上の MRD 減衰あるいは MRD 陰性化を示す症例では, 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ている^{2,3)}。NCCN ガイドライン Ver2.2025 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を, MRD 残存例には同種移植を推奨している。

NPM1 変異は AML の約 30%に認められ, 2 サイクルの強力化学療法 (例: 1 サイクルの寛解導入療法と 1 サイクルの地固め療法) 後の末梢血 *NPM1*-MRD が最も予後と関連する⁴⁾。MRD 陰性例では, 化学療法単独と比較して同種移植による生存期間延長効果を認められず, 同種移植の適応決定に有用である⁵⁾。一方, アンフィット例に対して VEN+AZA 療法を施行した場合, 4 サイクル後の骨髄 *NPM1*-MRD が最も予後と関連すると報告されている⁶⁾。治療法により *NPM1*-MRD の減衰速度が異なるため, MRD 測定ポイントやその解釈にはさらなる検討が必要である。また, qPCR 法による MRD 評価対象として, 上記以外にも *MLLT3::KMT2A*, *DEK::NUP214*, *BCR::ABL1* などの融合遺伝子が挙げられる。本邦で汎用されている末梢血 *WT1*mRNA 定量は AML に特異的ではないが, 他に適切な MRD 標的がない場合には推奨される¹⁾。

MFC による MRD 測定は, ①初診時 AML 細胞の異常表面形質を評価する Leukemia-associated immunophenotype(LAIP)法, ②正常骨髄系分化からの逸脱を評価する Different from normal(DfN)法, ③白血病幹細胞(LSC)特異的表面抗原を用いた CD34⁺CD38⁻LSC 評価の 3 手法を用いて実施する¹⁾。MFC 法は, qPCR 法で MRD 評価が不可能な症例にも使用できる汎用性の高い手法であり, 多くの臨床試験でその有用性が報告されている¹⁾。

さらに, 次世代シーケンサーを用いた症例特異的な non-DTA(*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* 以外)遺伝子変異や *FLT3*-ITD を測定する方法も, MRD 評価法としての有効性が報告され

1), 今後の開発が期待される。

いずれの AML MRD 測定法においても、治療後に測定対象としたパラメーターが喪失し得ることに注意が必要である。AML は多様なクローンで構成されており、治療選択圧の結果、クローン構造が変化しながら抵抗性を獲得する。したがって、MRD 測定対象がどのクローンを追跡するのかを認識した上で、MRD 結果を解釈する必要があり、複数の測定法を組み合わせ、臨床情報を含めた総合判断が望ましい。また、MRD 標的、測定タイミング、カットオフ値の設定は、MRD 測定技術の進歩や新規治療法の導入により変動し得る点も注意が必要である。

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. (非該当)
- 2) Yin JA, 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. (A1)
- 3) 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. (B1)
- 4) Ivey A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374(5):422-433. (B3)
- 5) Othman J, et al. Molecular, clinical, and therapeutic determinants of outcome in NPM1-mutated AML. *Blood*. 2024;144(7):714-728. (A1)
- 6) Othman J, et al. Molecular MRD is strongly prognostic in patients with NPM1-mutated AML receiving venetoclax-based nonintensive therapy. *Blood*. 2024;143(4):336-341. (C1)

CQ3 FLT3 変異陽性 AML に対する寛解導入療法および地固め療法としてどのような治療が勧められるか（強力化学療法非適応も含む）

推奨グレード：カテゴリー2A

FLT3-ITD 陽性 AML に対して強力化学療法の適応となる初発例では化学療法とキザルチニブを併用して完全寛解に導入し、引き続いて適切な症例に対して同種造血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。

●解説

FLT3 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* 阻害剤の登場による予後改善を受けて、ELN2022 基準から *FLT3*-ITD は *NPM1* 変異の有無や ITD のアレル比に関わらず予後中間群に位置づけられた³⁾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。CR 率は midostaurin 併用群で 58.9%、非併用群で 53.5% ($p=0.15$)、OS 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⁴⁾。Midostaurin は本邦では保険適用外である。QuANTUM-First 試験は *FLT3*-ITD を持つ初発 AML (18 歳~75 歳) に対して強力化学療法にキザルチニブ (QUIZ) の追加効果を検証した国際共同第Ⅲ相試験である⁵⁾。シタラビン 100mg/m² 7 日間+DNR60mg/m² または IDR 12mg/m² 3 日間に加え、8 日目から 14 日間 QUIZ またはプラセボを投与した。最大 2 コースの寛解導入療法の後、CR/CRi を達成した患者は、①：大量キロサイド (1.5~3g/m² 6 回投与) と QUIZ またはプラセボ、②：造血幹細胞移植、③：①+②のいずれかの治療を地固めとして受けた。その後さらに QUIZ またはプラセボを維持療法として最大 3 年間投与された。主要評価項目である全生存期間中央値は QUIZ 併用群で 31.9 カ月、非併用群で 15.1 カ月であった ($P=0.032$)。QUIZ 併用群での有害事象は骨髄抑制、感染症、QT 延長などであった。以上から、強力化学療法の適応となる初発の *FLT3*-ITD 変異陽性 AML に対しては、強力化学療法と QUIZ 併用が勧められる。治療にあたっては感染症や骨髄抑制に十分注意する。*FLT3* 阻害剤治療を受けた後の地固め治療に同種造血細胞移植の必要性を示す高いレベルのエビデンスは存在しない。QuANTUM-First 試験のサブ解析において QUIZ 群で CRc を達成した患者のうち 57% (110/192) が同種造血細胞移植を受けたが、移植を受けた患者の方が OS が有意に延長していた ($HR=0.359$)⁶⁾。移植治療の有無をランダム化していないため、バイアスがある。今後、MRD 評価も含めて移植が必要ない患者群を同定する検討が必要である。なお、QuANTUM-First 試験にて CR 達成患者の *FLT3*-ITD の MRD を検討したところ、QUIZ 群

の方が有意に MRD が減少し (VAF 0.0084% vs 0.0246%, $P=0.0159$), また MRD 値は再発や OS と関連した⁷⁾。

移植後の維持療法については, *FLT3*-ITD 陽性 AML 患者を対象とした同種移植後の維持療法としてギルテリチニブを評価した MORPHO 試験において, 移植周辺時期の MRD 陽性群には有意な RFS 延長効果が認められたものの (HR:0.515, $p=0.0065$), MRD 陰性群には認めなかった⁸⁾。このことから, 寛解後治療として, 現時点では可能な限り同種造血細胞移植を行い, 移植時の MRD が陽性の場合維持療法を考慮するのが良いと考えられる。

FLT3-TKD を有する初発 AML について, 前述の RATIFY 試験の TKD 変異群 163 名を対象としたサブグループ解析が行われた。Midostaurin は 5 年 EFS を有意に延長したが (45.2% vs 30.1% $p=0.044$), OS に有意な差は認めなかった⁹⁾。しかし, midostaurin は本邦未承認である。

強力化学療法の適応とならない初発 *FLT3*-ITD 陽性 AML に対する治療には確立したものはない。アザシチジン (AZA) とベネトクラクス (VEN) 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 VEN+AZA 群で 67%, AZA 群で 36%, OS 中央値は VEN+AZA 群で 12.5 ヶ月, AZA 群で 8.6 ヶ月であった^{10),11)}。そのため, *FLT3* 変異群に対して VEN+AZA 治療は選択肢の一つとなる。とくに *FLT3*-ITD 患者の VEN+AZA 群の OS 中央値 9.9 ヶ月は *FLT3* 非変異群の OS 中央値 14.7 ヶ月と比して短い¹¹⁾。そこで *FLT3* 阻害剤の併用が検討されている。*FLT3* 変異 (ITD+TKD) を有する強力化学療法非適応 AML を対象としたギルテリチニブ+AZA と AZA 単剤を比較した第Ⅲ相試験 (LACEWING 試験) において, CRc は 58.1% vs 26.5% ($p<0.001$) と有意に併用群が良好であったが, primary endpoint の OS には差がみられなかった (9.82 ヶ月 8.87 ヶ月, $p=0.753$)¹²⁾。さらに, AZA, VEN, ギルテリチニブの 3 剤併用療法を検討した NCT04140487 試験は初発患者 30 名を含んでおり, その CR/CRi/MLFS 達成は 100% であり, PCR による *FLT3* の MRD も 90% の症例で消失した¹³⁾。ただし初発 AML や併用療法に対するギルテリチニブは保険適用外である。

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. (C3)
- 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. (C3)
- 3) Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022; 140(12); 1345-77. (Review)

- 4) Stone RM, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(5); 454-64. (A1)
- 5) Erba HP, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401(10388); 1571-83. (A1)
- 6) Schlenk RF, et al. Impact of hematopoietic cell transplantation and quizartinib in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia and FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplications in the QuANTUM-First trial. *Haematologica*. 2025; 110(9); 2024-39. (B4)
- 7) Mark JL, et al. *FLT3*-ITD measurable residual disease from the QuANTUM-First trial. *Blood Adv*. 2026; 10 (3); 917-928. (B4)
- 8) Levis MJ, et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. *J Clin Oncol*. 2024; 42(15); 1766-75. (B1)
- 9) Voso MT, et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial. *Blood Adv*. 2020; 4(19); 4945-54. (B4)
- 10) DiNardo CD, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020; 383(7); 617-29. (A1)
- 11) Konopleva M, et al. Impact of FLT3 Mutation on Outcomes after Venetoclax and Azacitidine for Patients with Treatment-Naive Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(13); 2744-52. (C2)
- 12) Wang ES, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed FLT3mut+ AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood*. 2022; 140(17); 1845-57. (A1)
- 13) Short NJ, et al. Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol*. 2024; 42(13); 1499-508. (B4)

CQ4 強力化学療法適応の初発 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

強力化学療法適応の初発 *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 歳未満の若年者 *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） $45\sim 50\text{ mg/m}^2$ 3 日間＋シタラビン（AraC） 100 mg/m^2 または 200 mg/m^2 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（ $45\sim 50\text{ mg/m}^2$ ）は IDR 投与量（ 12 mg/m^2 ）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/m^2 ）3 日間＋AraC（ 100 mg/m^2 ）7 日間と従来の DNR（ 45 mg/m^2 ）3 日間＋AraC（ 100 mg/m^2 ）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/m^2 ）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/m^2 ）3 日間と DNR（ 60 mg/m^2 ）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/m^2 ）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 65 歳未満の *de novo* AML に対し DNR（ 50 mg/m^2 ）5 日間＋AraC と IDR（ 12 mg/m^2 ）3 日間＋AraC（ 100 mg/m^2 ）7 日間とのランダム化比較試験（AML201 試験）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 $18\sim 30\text{ mg/m}^2$ ）と IDR（総量 $24\sim 36\text{ mg/m}^2$ ）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、強力化学療法適応の初発 *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 $60\sim 90\text{ mg/m}^2$ 3 日間が推奨されているが、60 歳以上の症例に対する DNR 90 mg/m^2 投与の安全性は示されていない⁶⁾。本邦における DNR の添付文書は改訂され投与量は $25\sim 60\text{ mg/m}^2$ を 2～5 回投与となっていることから、65 歳未満の *de novo* AML に対して DNR の投与量は 50 mg/m^2 5 日間投与⁴⁾、または 60 mg/m^2 3 日間投与が推奨される。。

なお FLT3-ITD 陽性症例(CQ3)、高リスク・二次性 AML(CQ7)に関してはそれぞれの CQ を参照してほしい。

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. AML Collaborative Group. Br J Haematol. 1998; 103(1): 100-9. (A2)
- 2) Fernandez HF, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009; 361(13): 1249-59. (A1)
- 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. (A1)
- 4) 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. (A1)
- 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. (A2)
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 1. 2026-September 15, 2025.

CQ5 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

シタラビン大量療法や、ベネトクラクス併用療法など新規薬剤による治療を行うことで、寛解率が改善する可能性がある。

●解説

これまで、多くの初発AMLに対する臨床研究では、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⁾。わが国で実施されたJALSG AML201研究では、イダルビシン/シタラビン群 (IDR 群) の78.2%、ダウノルビシン/シタラビン群 (DNR 群) の77.5%で完全寛解が得られているが、その内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²⁾。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。

初回寛解導入療法と異なる治療を行う選択肢として、シタラビン大量療法を含む救済治療が検討されてきた。60歳以下を対象に、初回と2回目の寛解導入療法にいずれ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)を比較した結果、寛解率は65% vs 71%で有意差は認められなかったが、治療前LDH>700 IU/L、予後不良染色体、Day16 骨髄芽球>40%のいずれかを有する群ではTAD-HAM 群が優れていた(49% vs 65%、 $p=0.004$)³⁾。一方、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¹⁾。さらに別の多施設後方視的研究では、治療開始後14日目にAML残存症例を対象に、同一治療を繰り返す例と、治療を変更する例を比較し、奏効率、OSとも両群で差を認めなかった⁴⁾。また、スウェーデンからのレジストリ研究では、初回寛解導入不成功例において、シタラビン大量を含む治療で寛解となり同種造血幹細胞移植(HCT)を実施した群は、標準量シタラビンで寛解後にHCTを実施した群より成績が良好であったとしている⁵⁾。このように2回目の寛解導入としてのシタラビン大量療法については一定の見解は得られていない。

近年、初回寛解導入療法不成功例に対するベネトクラクス併用レジメンの有効性が後方視的に検討されている⁶⁻⁹⁾。傾向スコアマッチングを用いた比較では、ベネトクラクス併用群は非併用群に比べて奏効率(CR/CRi)62%対42% ($p=0.049$)、イベントフリー生存期間中央値8.0カ月対3.7カ月 ($p=0.006$)と改善を示した一方、全生存期間中央値15.8カ

月対 10.5 カ月 ($p=0.15$) は有意差を認めなかった⁶⁾。別の後方視的研究ではベネトクラクス併用群で奏効率は高い傾向 (59%対 44%) が示され、毒性の面での利点が見られたものの、全生存の差は明らかでなかった⁹⁾。

その他の救援療法としてゲムツズマブオゾガマイシン、CPX-351 などの新規薬剤を用いた報告がある¹⁰⁻¹²⁾。いずれも少数例かつ後方視的解析が中心で、現時点では標準的治療として位置づけられる段階ではなく、わが国の保険適応も踏まえ、慎重に検討されるべきである。

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、同一の治療を行うことは依然として妥当な方法といえる。一方で、患者背景などを踏まえた上で、症例に応じてシタラビン大量療法、ベネトクラクスを併用した新規治療などが選択肢となり得る。適切な 2 回目の寛解導入療法に関しては後方視的研究が主な根拠となっており、今後、前向き試験による検証が必要である。

参考文献

- 1) 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. (C3)
- 2) 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. (B3)
- 3) 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. (B1)
- 4) Frisch A, et al. Re-induction versus salvage for D14-residual acute myeloid leukemia: A retrospective multi-center study. *Leuk Res*. 2022 Aug;119:106902. (C3)
- 5) Liew-Littorin M, et al. Second- and Third-Line Salvage Chemotherapy Followed by Allogeneic Stem Cell Transplantation Leads to High Survival Rates in Primary Refractory AML-A Population-Based Study. *Eur J Haematol*. 2025 Oct;115(4):423–32. (C1)
- 6) Unglaub JM, et al. Venetoclax-based salvage therapy as a bridge to transplant is feasible and effective in patients with relapsed/refractory AML. *Blood Adv*. 2025;9(2):375–85. (C3)
- 7) Petit C, et al. Azacitidine-venetoclax versus azacitidine salvage treatment for primary induction failure or first relapsed acute myeloid leukaemia patients. *Eur J Haematol*. 2024;112(4):530–7. (C1)
- 8) Issa GC, et al. Clinical outcomes associated with NPM1 mutations in patients with relapsed or refractory AML. *Blood Adv*. 2023 Mar 28;7(6):933–42. (C1)

- 9) Park S, et al. A retrospective comparison of salvage intensive chemotherapy versus venetoclax-combined regimen in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML). *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221081636. (C3)
- 10) Ramaswamy K, et al. Clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa reinduction regimen for children and young adults with relapsed AML. *Blood Adv*. 2022;6(8):2688–94. (C3)
- 11) Dhunpath C, et al. Single-dose (4.5 mg/m²) gemtuzumab ozogamicin in combination with fludarabine, cytarabine and anthracycline as reinduction therapy in relapsed or refractory paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2022;198(2):373–81. (C1)
- 12) Oliai C, et al. CPX-351 plus gemtuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute myelogenous leukemia: a University of California Hematologic Malignancies Consortium trial. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(4):773–9. (B4)

CQ6 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

ELN（2022）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。治療関連・二次性・MDS 関連細胞遺伝学的異常を有する AML に対して CPX-351 が勧められる。

●解説

1980 代に 65 歳以上の高齢者においても強力な化学療法を実施することで、経過観察+減弱細胞減少療法と比較して寛解率の向上と生存の延長につながることが示され¹⁾、可能な場合には強力な治療を行うことが基本である。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 CR 率と OS は低下する^{2,3)}。また、75 歳を超える高齢者や PS3, 4 では寛解導入療法による早期死亡が増加する³⁾。高齢者において強力な化学療法の適応(Fit)を判定するための高齢者の身体・認知機能の指標として、初期評価ツールとして PS が用いられるほか、高齢者総合的機能評価(CGA)が、栄養状態や脆弱性(frailty)を含めたツールとして用いられる⁴⁾。ただし最近のメタ解析では CGA の AML 患者の治療成績の予測能にはばらつきが見られるという報告もある⁵⁾。強力な化学療法を行うための臓器機能の指標として、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適切な肝機能（血清ビリルビン値<2.0mg/dL）、腎機能（血清クレアチニン値<2.0mg/dL）、心機能（左室駆出率>50%）、肺機能を有し、PS0～2 が参考になる⁶⁾。ELN（2022）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⁷⁾。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 CR 率、OS は予後不良群で低下する^{2,3,8)}。

治療の核となる薬剤はシタラビン（AraC）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 CR 率、DFS に差は認められなかった⁸⁾。65 歳以上においてダウノルビシン（DNR）増量（標準量 45mg/m²に対して増量 90mg/m², 3 日）の優位性は示されなかった²⁾。また、高齢者での AraC 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 AraC 標準量+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 AraC、ミトキサントロン（MIT）併用、アントラサイクリンの減量等さまざまに検討されたが、高齢者 AML における標準的地固め療法は未だ確立されていない⁹⁻¹¹⁾。

予後良好群における GO の追加の効果は一致した結果が得られていない。成人例の初発寛解導入に GO を追加した試験のメタ解析によって、（MRC 分類において）予後良好染色体核型を有する群において顕著な OS 延長効果が認められた（5 年 OS GO 追加群 77.5% vs

GO非追加群55.0%, $p < 0.001$)¹²⁾。本邦では初発AMLにおけるGOは保険適用外である。

一方、特定の60～75歳の未治療の高リスク（治療関連・二次性・MDS関連染色体異常を有する）AML症例を対象に、初回治療としてシタラビンおよびダウノルビシンの併用療法（7+3療法）に対するダウノルビシン・シタラビン配合リポソーム注射剤（CPX-351）の有効性および安全性を検討する第Ⅲ相試験が行われた¹³⁾。主要評価項目であるOS中央値は、7+3療法群が5.95カ月であるのに対してCPX-351群は9.56カ月であり、有意な延長が認められた（ $p = 0.003$ ）。CPX-351群で骨髄抑制期間は延長し、重篤な有害事象は発熱性好中球減少症、敗血症、呼吸不全、肺炎であった。以上から、強力化学療法が可能な高リスクAML（治療関連AML、MDS/慢性骨髄単球性白血病の既往のあるAML、MDS関連細胞遺伝学的異常を有するAML）に対してCPX-351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。

AZA-AML-001試験では造血幹細胞移植の対象でない高齢者初発AML（65歳以上、予後良好群を除く）においてアザシチジン（AZA）と通常治療（強力化学療法、低用量AraC、支持療法）が比較され、OSに差は認められなかった¹⁴⁾。予後不良染色体やAML-MRCでAZA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AZAやベネトクラクス（VEN）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¹⁵⁾。

参考文献

- 1) Lowenberg 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. (A1)
- 2) Lowenberg B, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009; 361(13); 1235-48. (B1)
- 3) Appelbaum FR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006; 107(9); 3481-5. (C1)
- 4) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making. *J Am Geriatr Soc*. 1988; 36(4); 342-7. (Review)
- 5) Williams LS, et al. Breaking down frailty: Assessing vulnerability in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2024; 68; 101224. (D)
- 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. (B1)
- 7) Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140(12); 1345-

77. (Review)

- 8) 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. (B3)
- 9) 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. (C3)
- 10) 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. (B3)
- 11) 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. (C3)
- 12) 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. (C1)
- 13) Lancet JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36(26); 2684-92. (A1)
- 14) 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. (A1)
- 15) Cherry EM, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2021; 5(24); 5565-73. (C1)

CQ7 高リスク・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(強力化学療法の適応のある症例)，カテゴリ-2B（強力化学療法の適応とならない症例）

強力化学療法の適応のある症例に関しては，ダウノルビシン・シタラビン配合リポソーム注射剤（CPX-351）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。強力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 と二次性 AML に分類される。二次性 AML には，他の悪性腫瘍に対して抗がん薬や放射線治療を受けたために発症する治療関連 AML と，骨髓異形成症候群や慢性骨髓増殖性腫瘍などから病型が移行して発症する AML がある。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の治療成績は *de novo* AML と比較して不良である^{1,2)}。また t (8;21) や inv (16) 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，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)}。また二次性 AML に頻度の高い遺伝子変異として，*SRSF2*，*SF3B1*，*U2AF1*，*ZRSR2*，*ASXL1*，*EZH2*，*BCOR*，*STAG2* が同定され，*de novo* AML においてこれらを認める症例は，二次性 AML と同様に低い寛解率と短い無イベント生存期間を示しており予後不良と考えられている⁴⁾。

60～75 歳の未治療の高リスク（二次性・予後不良群に属する MDS 関連染色体異常を有する）AML 症例を対象に，初回治療としてシタラビンおよびダウノルビシンの併用療法（7+3 療法）に対するダウノルビシン・シタラビン配合リポソーム注射剤（CPX-351）の有効性および安全性を検討する第Ⅲ相試験が行われた⁵⁾。全生存率（OS）中央値は，7+3 療法群が 5.95 カ月であるのに対して CPX-351 群は 9.56 カ月であり，有意な延長が認められた（ $p=0.003$ ）。複合的完全寛解率（CR/Cri）においても 7+3 療法群が 33.3%であるのに対して CPX-351 群は 47.7%と有意に高かった（ $p=0.008$ ）。さらに，同種造血細胞移植を実施した症例において，移植実施時点を起点とした OS 中央値は，7+3 療法群で 10.25 カ月であるのに対して CPX-351 群は未到達であり，有意な延長が認められた〔ハザード比 0.51（95%CI：0.28-0.90）〕⁶⁾。60 歳未満の症例を対象とした後方視的検討においても，CPX-351 の有効性が確認されている。これらの検討では，第Ⅲ相試験と同様に高い CR/Cri 率が得られ，移植に至った症例が多く，全生存期間（OS）の延長も認められた⁷⁾。また，二次性 AML に特異的な遺伝子変異を有する *de novo* AML 症例に対しても，CPX-351 の有用性を示す報告があるものの，さらなるエビデンスの蓄積が望まれる⁹⁾。

以上より，強力化学療法の適応のある症例に関しては，CPX-351 で寛解を目指し，引き続いて適切な症例に対して同種造血細胞移植を施行することが勧められる。

75 歳以上や 75 歳未満であっても強力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 (VEN) とアザシチジン (AZA) 併用投与群と VEN/プラセボ投与群 (対照群) を比較した第Ⅲ相臨床試験が行われた (VIALE-A [M15-656] 試験)¹⁰⁾。二次性 AML 患者におけるサブグループ解析では、VEN と AZA 併用投与群で有意に死亡リスクが減少した (HR 0.56, 95%CI 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 CR 率 0%であったのに対し、VEN と AZA 併用投与群で 55%であった。

以上より、高齢者や強力化学療法の適応とならない症例に対して、VEN と AZA 併用療法が考慮される。

参考文献

- 1) Granfeldt Østgård 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 4) Lindsley RC, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood.* 2015;125(9):1367-1376. (C1)
- 5) Lancet JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36 (26) :2684-92. (A1)
- 6) Uy GL, et al. Transplant outcomes after CPX-351 vs 7 + 3 in older adults with newly diagnosed high-risk and/or secondary AML. *Blood Adv.* 2022;6 (17) :4989-93. (B4)
- 7) Przespolewski A, et al. Safety and efficacy of CPX-351 in younger patients (<60 years old) with secondary acute myeloid leukemia. *Blood.* 2023;141(12):1489-1493. (C3)
- 8) Rautenberg C, et al. Real-world experience with first-line CPX-351 treatment in patients with acute myeloid leukemia - long-term follow-up with focus on younger patients. *Blood Cancer J.* 2025 Apr 8;15(1):60. (C1)
- 9) Othman J, A randomized comparison of CPX-351 and FLAG-Ida in adverse karyotype AML and high-risk MDS: the UK NCRI AML19 trial. *Blood Adv.* 2023 Aug 22;7(16):4539-4549.(A1)
- 10) DiNardo CD, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.*2020; 383 (7) : 617-29. (A1)

CQ8 強力化学療法非適応の初発 AML に対してどのような治療が勧められるか（FLT3 変異陽性は CQ3 を参照）

推奨グレード：カテゴリー1

強力化学療法非適応 AML においては、ベネトクラクス+アザシチジンが勧められる。但し、*IDH1* 変異例に対してはイボシデニブ+アザシチジンが推奨される。しかし、高齢者 AML では全身状態、併存疾患などの程度により、治療強度の減弱や best supportive care の選択を検討する。

●解説

従来、標準化学療法の適応とならないアンフィット高齢者 AML に対しては、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、低用量シタラビン、アザシチジン（AZA）単剤、CAG 療法（低用量 AraC, ACR, G-CSF）が行われてきた。しかし、減弱基準のエビデンスはなく、治療奏効に応じて継続・変更・中止が主治医判断で行われてきた。アンフィット高齢者 AML に対して推奨される標準治療には一定の見解はなかった。

2020 年に、75 歳以上または 75 歳未満アンフィット AML 初発例 431 名（年齢中央値 76 歳）を対象に、BCL2 阻害薬ベネトクラクス（VEN）と AZA 併用（VEN+AZA）と AZA 単剤を比較する VIALE-A 試験が実施された¹⁾。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， $p<0.001$ ）〕，CR+CRi 率〔66.4% vs. 28.3%（ $p<0.001$ ）〕とも VEN+AZA 群で良好な成績を示した。サブグループ解析では、*de novo* AML（HR 0.67，95% CI 0.51-0.90），二次性 AML（HR 0.56，95% CI 0.35-0.91），骨髓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）の各群で VEN+AZA による生存率の改善が認められた。遺伝子変異別の複合寛解率も，*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。その後の長期予後解析により，*TP53*、*FLT3*-ITD，*NRAS*，*KRAS* 変異に基づき，高，中，低ベネフィット群に分類された（表 1）²⁾。また，VEN+AZA 治療を受けた *IDH1* 変異例の生存期間中央値は AZA 群より長い（10.2 カ月 vs 2.2 カ月）が，*IDH2* 変異例に及ばないことが示された（27.5 カ月 vs 13.0 カ月）³⁾。

一方，*IDH1* 変異特異的阻害薬 ivosidenib と AZA 併用（IVO+AZA）と AZA 単剤との比較試験が，アンフィット *IDH1* 変異 AML 初発例 146 名（年齢中央値 76 歳）を対象に実施された^{4,5)}。生存期間中央値〔（IVO+AZA 群 29.3 カ月，AZA 群 7.9 カ月（HR 0.42，95% CI 0.27-0.65， $p<0.0001$ ）〕，CR+CRh 率〔52.8% vs. 17.6%（ $p<0.001$ ）〕とも IVO+AZA 群で良好な成績であった。

これらの結果から，従来有効な標準治療法が存在しなかったアンフィット高齢者 AML

に対して、新規薬剤を用いた診療ガイドライン ELN2024 が策定され (CQ1 参照)⁶⁾、治療アルゴリズムとして、*IDH1* 変異例は IVO+AZA、それ以外には VEN+AZA を選択することが提唱された。各リスク群における生存期間中央値が示され (表 1)、遺伝子変異を治療選択マーカーとして予後を予測することが可能となった。なお、VEN+AZA 療法では血液毒性の観点から各症例での治療強度の調整が必要であり、IVO+AZA 療法では分化症候群と QTc 延長に留意して継続治療を行う。両治療ともアゾール系抗真菌薬との薬剤相互作用に注意を要する。

表 1 各リスク群における生存期間中央値⁶⁾

遺伝子マーカー	生存期間 中央値	治療法
予後良好群		
<i>NPM1</i> 変異 (<i>FLT3</i> -ITD 陰性、 <i>NRAS/KRAS/TP53</i> 野生型)	39 ヶ月	VEN+AZA
<i>IDH2</i> 変異 (<i>FLT3</i> -ITD 陰性、 <i>NRAS/KRAS/TP53</i> 野生型)	37 ヶ月	VEN+AZA
<i>IDH1</i> 変異 (<i>TP53</i> 野生型)	29 ヶ月	IVO+AZA
<i>DDX41</i> 変異	>24 ヶ月	AZA, VEN+AZA
骨髄異形成関連遺伝子変異* (<i>FLT3</i> -ITD 陰性、 <i>NRAS/KRAS/TP53</i> 野生型)	23 ヶ月	VEN+AZA
予後中間群		
骨髄異形成関連遺伝子変異* (<i>FLT3</i> -ITD 陽性または <i>NRAS/KRAS</i> 変異、 <i>TP53</i> 野生型)	13 ヶ月	VEN+AZA
その他の染色体・遺伝子変異 (<i>FLT3</i> -ITD 陽性または <i>NRAS/KRAS</i> 変異、 <i>TP53</i> 野生型)	12 ヶ月	VEN+AZA
予後不良群		
<i>TP53</i> 変異	5～8 ヶ月	VEN+AZA など

*骨髄異形成関連遺伝子変異： *ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2*

また、重篤な併存疾患や PS 3 以上のアンフィット 高齢者 AML において、VEN を基軸とした治療では治療関連死亡の危険性が高いと判断される場合は、より治療強度の低い治療法または best supportive care の選択を考慮する。

参考文献

- 1) DiNardo CD, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2020; 383(7): 617-29. (A1)
- 2) Döhner H, et al. Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naïve patients

- with AML treated with venetoclax and azacitidine. *Blood*. 2024;144(21):2211-2222. (C2)
- 3) Pratz KW, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2024; 2024: 99(4);615-624. (A1)
- 4) Montesinos P, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519-1531. (B1)
- 5) Montesinos P, et al. Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed IDH1-mutated AML. *Blood Adv*. 2025;9(20):5177-5189. (C1)
- 6) Döhner H, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood*. 2024;144(21):2169-2173.
(非該当)

CQ9 強力化学療法適応の初発 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

強力化学療法適応の初発 CBF-AML の寛解後療法として、シタラビン大量療法はDFSの延長が期待でき、勧められる。

●解説

Cancer and Leukemia 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 (AraC) 標準量 (100 mg/m²/day, 5 日間持続), 中等量 (400 mg/m²/day, 5 日間持続) および AraC 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 AraC 大量療法の有効性が確認された¹⁾。特に CBF-AML では AraC 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 AraC 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サルベージされるため OS は影響されないが, AraC 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 DFS, OS とともに差がなかったが, CBF-AML では AraC 大量療法群で DFS の改善傾向が認められた⁴⁾。新規 AML を対象としたシタラビン中等量 (1~1.5g/m²) と 3 g/m² の高用量を比較した試験では同等の治療効果が得られており, シタラビン中等量が高用量の代替になり得ることが示されている。CBF-AML に限ったエビデンスは乏しいが, 毒性が軽減されることが明らかとなりつつある⁵⁻⁹⁾。特に 60 歳以上では神経毒性が増加するため中等量が NCCN ガイドライン Ver2.2025 で推奨されている¹⁰⁾。シタラビンの最適投与量に関しては, 今後さらなる知見の蓄積が期待される。

GO (ゲムツズマブ・オゾガマイシン) は寛解導入療法, 寛解後療法に併用することで, CD33 陽性 AML とくに CBF-AML で予後の改善が報告されている。成人例の初発寛解導入に GO を追加した試験のメタ解析でも核型良好群において OS 延長効果が認められている¹¹⁾。NCCN ガイドラインでは, GO が寛解導入療法として記述されているが, 本邦では初発 AML における GO は保険適用外である。また, GO は寛解導入でも用いた症例のみ寛解後療法で継続することが推奨されている¹⁰⁾。

近年, qPCR (*RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*) による MRD モニタリングが再発リスクの評価に有用であることが示されている (CQ2 を参照)。

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. (B1)

- 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. (B1)
- 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(6): 1087-94. (C1)
- 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. (A1)
- 5) Schaich M, Röllig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, 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. (B1)
- 6) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, 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. (A1)
- 7) Hanoun M, Ruhnke L, Kramer M, Hanoun C, Schäfer-Eckart K, Steffen B, et al. Intensified cytarabine dose during consolidation in adult AML patients under 65 years is not associated with survival benefit: real-world data from the German SAL-AML registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(8):4611–21. (C2)
- 8) Hunault M, Pautas C, Bertoli S, Dumas PY, Raffoux E, Hospital MA, et al. Intermediate-Dose Cytarabine as Postinduction AML Therapy. *NEJM evidence.* 2025;4(7):EVIDoa2400326. (A1)
- 9) Magina KN, Pregartner G, Zebisch A, Wölfler A, Neumeister P, Greinix HT, et al. Cytarabine dose in the consolidation treatment of AML: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2017;130(7):946–8. (A2)
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2025-January 27, 2025. (非該当)
- 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. (C1)

CQ10 CBF-AML 以外の強力化学療法適応初発 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：カテゴリー2

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：カテゴリー2B

シタラビン中等量または大量療法 3 コースが推奨される。シタラビン大量療法を用いる場合、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

欧米では以前から寛解後療法にシタラビン（キロサイド）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きた。1994 年に報告された CALGB の Mayer らの研究では、60 歳以下の寛解例を対象にシタラビン 100 mg/m²、400 mg/m²、3 g/m²の 3 群で比較した結果、3 g/m²の大量療法群で無病生存率（DFS）が有意に優れていたと報告された¹⁾。しかし、その後の検討では、シタラビン中等量（1~1.5g/m²）でも同等の治療効果が得られ、毒性が軽減されることが明らかとなりつつある²⁻⁶⁾。フランスからのランダム化比較試験の報告では、18~60 歳の新規 AML を対象に中等量シタラビン（IDAC 群：1.5 g/m²）と高用量（HDAC 群：3 g/m²）を比較し、5 年全生存率（IDAC 群 59.3%、HDAC 群 57.5%）、5 年無再発生存率（IDAC 群 47.5%、HDAC 群 45.7%）であり IDAC は HDAC に対し非劣性であることが示された⁵⁾。さらに、発熱日数、輸血回数、重度出血、嘔吐などの有害事象は IDAC 群で有意に少ないことが示された⁵⁾。

また、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^{7,8)}。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⁷⁾。その結果、5 年無病生存期間中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、Grade 3~4 の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^{7,9)}。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⁷⁾。前述の通り、海外からの報告ではシタラビン大量と比較しシタラビン中等量の有用性が報告されているが、日本人を対象としたエビデンスは乏しい。

近年、AML の形質に応じた治療層別化が進みつつある。FLT3-ITD 変異を有する症例に対しては、寛解導入療法に引き続き FLT3 阻害薬併用地固め療法が行われる^{10,11)}。また、本邦では初発例に対し未承認であるが、CD33 抗原を標的としたゲムツズマブ オゾガマイ

シンを寛解導入療法、寛解後療法に併用することで、染色体良好・中間リスク群における予後の改善が報告されている¹²⁾。自己末梢血幹細胞移植 (Auto-PBSCT) の効果についても検討が行われており、第一寛解期 AML に対し強化地固め療法群と Auto-PBSCT を実施する群との比較が行なわれ、Auto-PBSCT 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¹³⁾。

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は、非交差耐性アントラサイクリンを含む多剤併用化学療法 4 コースが推奨される。また、中等量シタラビン療法も有用な選択肢となりうるが、日本人を対象とした効果、毒性の検討が不十分でありさらなるデータの蓄積が期待される。今後は、AML の形質や MRD 情報に基づき、個々の患者に最適な寛解後療法の層別化が進む可能性がある。

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. (B1)
- 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. (B1)
- 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. (A1)
- 4) Hanoun M, et al. Intensified cytarabine dose during consolidation in adult AML patients under 65 years is not associated with survival benefit: real-world data from the German SAL-AML registry. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(8):4611–21. (C2)
- 5) Hunault M, et al. Intermediate-Dose Cytarabine as Postinduction AML Therapy. NEJM evidence. 2025;4(7):EVIDoa2400326. (A1)
- 6) Magina KN, et al. Cytarabine dose in the consolidation treatment of AML: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2017;130(7):946–8. (A2)
- 7) 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. (A1)
- 8) 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. (B1)
- 9) 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. (C1)
- 10) Stone RM, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454–64. (A1)
 - 11) Erba HP, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10388):1571-1583. (A1)
 - 12) 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. (A2)
 - 13) Vellenga E, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(23):6037–42. (B1)

CQ11 再発・難治 FLT3 変異陽性 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：カテゴリー2A

FLT3-ITD/TKD 陽性 AML に対して再発・難治例では FLT3 阻害薬を用い、適切な症例に対して同種造血細胞移植を施行することが勧められる。

●解説

FLT3 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* 阻害剤登場以前は *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 OS は短いことが知られていた⁴⁻⁸⁾。一方、*FLT3*-TKD は予後不良因子として確立されていない。初発時と再発時で遺伝子変異が変化することがある。*FLT3* 阻害薬の使用に際してはルーコストラット CDx *FLT3* 変異検査により *FLT3*-ITD、*FLT3*-TKD が陽性であることを確認する必要がある。

再発・難治性 *FLT3*-ITD 陽性 AML の予後は厳しい。Ravandi らの後方視的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 ($p=0.09$)⁹⁾。本邦では *FLT3* 阻害薬であるギルテリチニブ (GIL) とキザルチニブ (QUIZ) が再発・難治例に保険適用を有する。GIL は *FLT3*-ITD、*FLT3*-TKD 双方に有効であるのに対し、QUIZ は *FLT3*-ITD に対してのみ有効である。ADMIRAL 試験では再発・難治 *FLT3*-ITD、*FLT3*-TKD 陽性 AML に対して GIL と救援化学療法(MEC/FLAG-IDA/低用量 AraC/AZA のいずれか)が比較検討された¹⁰⁾。OS 中央値は GIL 群で 9.3 カ月、救援化学療法群で 5.6 カ月(ハザード比 0.64、 $P<0.001$)と GIL 群で有意に良好であり、複合完全寛解率 (CR+CRp+CRi) は GIL 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¹¹⁾。ADMIRAL 試験の患者のうち、GIL 群の 26%(64 名)、救援化学療法群の 15%(19 名)が同種造血幹細胞移植を受け、移植後の生存は両群で同等であった(GIL 分 16.1 ヶ月、救援化学療法群 15.3 ヶ月)¹²⁾。

QuANTUM-R 試験では再発・難治 *FLT3*-ITD 陽性 AML に対して QUIZ と救援療法が比較検討された¹³⁾。OS 中央値は QUIZ 群で 6.2 カ月、救援療法群で 4.7 カ月、複合完全寛解率は QUIZ 群で 48.2%、救援療法群で 27.0%であった。QuANTUM-R 試験に参加した患者のうち、QUIZ 群の 32%(78 名)と救援療法群の 11%(14 例)が同種造血幹細胞移植を受け、同種移植施行例の OS は非施行例に比して有意に良好であった (OS 中央値: 12.2 カ月 vs 4.4 カ月、HR: 0.315)¹⁴⁾。

これらの試験によって FLT3 阻害剤が移植前治療として安全に実施できること、移植時寛解例の移植成績を向上させること、移植治療を受けることができることができる患者の割合が増えることが示された。以上から、再発・難治例では FLT3 阻害薬を用い、適切な

症例に対して同種造血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 OS 中央値は GIL 群で 8.0 カ月、救援化学療法群で 5.7 カ月と GIL 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. (C3)
- 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. (C3)
- 3) Kiyoi H, et al. Prognostic implication of *FLT3* and *N-RAS* gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999; 93(9); 3074-80. (C3)
- 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. (C3)
- 5) Frohling S, et al. 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. (C3)
- 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. (C3)
- 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. (C3)
- 8) Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140(12); 1345-77. (Review)
- 9) Ravandi F, et al. Outcome of patients with *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res*. 2010; 34(6); 752-6. (C1)
- 10) Perl AE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019; 381(18); 1728-40. (A1)
- 11) 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. (B4)
- 12) Perl AE, et al. Outcomes in Patients with *FLT3*-Mutated Relapsed/ Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL

Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy. *Transplant Cell Ther.* 2023; 29(4); 265 e1- e10. (B4)

- 13) 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. (A1)
- 14) 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. (C1)

パブリックコメント用

CQ12 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 に対して遺伝子異常による分子標的療法の適応を検討する。強力化学療法が適応となる症例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同種造血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 VEN/AZA, GO, その他の非強力化学療法の適応を検討する。

●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 CR 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，第二寛解期での移植施行例の OS 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 CR 率は 31%，再発後生存期間中央値は第二寛解到達例で 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・難治性 AML での最善の策は化学療法で CR に導入し，引き続いて適切な症例に同種造血細胞移植を施行することと考えられる。

*FLT3*変異陽性例については CQ11 を参照のこと。*IDH1*変異陽性再発難治 AML に対してイボシデニブは ORR 41.6%，CR/CRh 30.4%を達成した³⁾。アザシチジンとの併用で用いる。*IDH2*変異再発難治 AML を対象とした Enasidenib の第 I/II 相試験で ORR 40.3%を達成している⁴⁾（本邦適用外）。また，*KMT2A* 再構成をもつ再発難治例に対して Revumenib が ORR 63.2%，CR/CRh 22.8%を達成した⁵⁾（本邦適用外）。これらの治療は強力化学療法の適応症例も含まれるが，強力化学療法を対照群としたデザインではないため，下記の強力化学療法との優劣は不明である点に注意が必要である。

一般的に強力化学療法が適応となる症例ではシタラビン（AraC）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⁶⁾。Herzig らは再発 AML（年齢中央値 37 歳，16～60 歳）に対する AraC 大量投与の臨床効果を検討し，再 CR 率は AraC 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⁷⁾。治療抵抗例では AraC 大量投与単独の CR 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 2g/m²を 12 時間ごとに最大 6 日間投与、または 1 回 3g/m²を 12 時間毎に 3 日間投与である。MEC 療法はミトキサントロン（MIT），エトポシド（ETP），AraC 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 CR 率は 50～60%である^{8,9)}。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¹⁰⁾。AraC 大量療法の変法として FLAG 療法（AraC，FLU，G-CSF）がある。本

邦ではJALSGにより再発・難治性AML（年齢中央値52歳，18～64歳）に対してFLAGM療法（AraC，FLU，G-CSF，MIT）による第Ⅱ相試験が行われ，CR率73%，2年OS39.4%であった¹¹⁾。

強力化学療法が適応とならない症例を対象として下記の様な治療選択肢がある。再発・難治性AML（年齢中央値62歳，19～81歳）に対するVENと脱メチル化薬併用の後方視的解析ではCR率は30%，全奏効率は64%，1年OSは53%であった¹²⁾。再発・難治性AMLに対するVENをAZAもしくは低用量シタラビンと併用した後方視的解析では，全奏効率31%，OS中央値6.1ヶ月でありAZA併用群は低用量シタラビン併用群と比較して奏効率(49% vs 15%; $P = .008$)，OS(25ヶ月 vs 3.9ヶ月; $P = .003$)が良好であった¹³⁾。ゲムツズマブ オゾガマイシン（GO）はCD33陽性例に用いられるが，本邦での再発・難治性AMLに対するGOの第Ⅰ/Ⅱ相試験においてCR率は25%，血小板未回復の寛解率は5%であった⁹⁾。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9mg/m²で，投与回数は，少なくとも14日間の投与間隔において，2回」である。そのほか非強力化学療法として，AraC低用量療法（AraC単独，またはCAG療法¹⁴⁾など）が用いられることがある。

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. (C1)
- 2) Sarkozy C, et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Am J Hematol*. 2013; 88(9); 758-64. (C1)
- 3) DiNardo CD, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018; 378(25); 2386-98. (C1)
- 4) Stein EM, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017; 130(6); 722-31. (C1)
- 5) Issa GC, et al. Menin Inhibition With Revumenib for KMT2A-Rearranged Relapsed or Refractory Acute Leukemia (AUGMENT-101). *J Clin Oncol*. 2025; 43(1); 75-84. (C1)
- 6) 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. (A3)
- 7) 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. (A3)
- 8) 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. (C3)
- 9) 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. (C3)

- 10) 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. (C3)
- 11) Hatsumi N, et al. 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. (C3)
- 12) Aldoss I, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018; 103(9); e404-e7. (C1)
- 13) Stahl M, et al. Clinical and molecular predictors of response and survival following venetoclax therapy in relapsed/refractory AML. *Blood Adv*. 2021; 5(5); 1552-64. (C1)
- 14) Wei G, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Hematol Oncol*. 2011; 4; 46. (C2)

CQ13 第一寛解期 AML に対する同種造血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細胞移植が勧められる。

●解説

これまで、第一寛解期 AML における同種造血細胞移植と寛解後化学療法を比較した多数のランダム化比較試験が施行され、多くの症例で同種造血細胞移植が DFS 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 OS 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 件の臨床研究 (3,638 例) を対象としたメタアナリシスが行われ、第一寛解期 AML 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、染色体異常の有無およびその予後予測因子としての関連性を考慮し、第一寛解期 AML の移植適応を決定することが妥当といえる。

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ている。2022 年に発表された ELN 診療ガイドラインでは、移植なしで 35-40%以上の再発が予測される場合に移植を検討し、予後不良群と多くの中間群に対しては寛解後療法として同種移植を検討することが推奨されている²⁾ (参照 CQ1)。ELN (2022)³⁾ では骨髓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 *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, *TP53* 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)。*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 RFS, OS は良好であったと報告されている⁴⁾。*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。

治療経過中の測定可能残存病変(measurable residual disease; MRD)は予後に大きな影響を与え、移植適応を決定する上で重要となってきた (参照 CQ2)。*RUNX1::RUNX1T1* と *CBFB::MYH11* を有する CBF-AML では、初診時の融合遺伝子発現量と比較して、寛解導入療法後または地固め療法後に 3 log 以上の MRD 減衰あるいは MRD 陰性化を示す症例では、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ている^{5,6)}。英国 AML17・AML19 試験に登録された *NPM1* 変異 AML のデータを統合解析した結果、2 コース後末梢血 MRD 陽性例では CR1 移植が生存を改善した (3 年

OS : 61% vs 24%, HR 0.39) が, MRD 陰性例では CR1 移植の生存延長には寄与しなかった (3 年 OS : 79% vs 82%, HR 0.82) ⁷⁾。NCCN ガイドライン Ver2.2025 では, CBF-AML あるいは *NPM1* 変異陽性 AML は MRD が予後と相関し, MRD 陰性例は地固め療法を, MRD 残存例には同種移植を推奨している ⁸⁾。

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上で移植が選択される。日本全国移植データ (TRUMP) から第一寛解期 AML の 移植 2,344 例を解析した結果, NRM に関連する因子 (年齢, 性別, PS, HCT-CI, ドナータイプ) が同定され, スコア化した NRM-J index が報告されている ⁹⁾。移植の適応は, 疾患因子 (再発と非再発死亡のリスク) に加え, HCT-specific comorbidity index (HCT-CI) などを用いた患者因子, 前処置強度などの移植関連因子を評価し, 総合的に判断することが勧められる ¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Koreth J, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA. 2009; 301(22): 2349-61. (C1)
- 2) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022; 140(12): 1345-77. (非該当)
- 3) 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. (C1)
- 4) Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022; 140(12): 1345-77. (非該当)
- 5) Yin JA, 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. (A1)
- 6) 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. (B1)
- 7) Othman J, et al. Molecular, clinical, and therapeutic determinants of outcome in NPM1-mutated AML. Blood. 2024;144(7):714-728. (A1)
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2025-January 27, 2025. (非該当)
- 9) Yanada M, et al. Predicting non-relapse mortality following allogeneic hematopoietic cell transplantation during first remission of acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2021 Feb;56(2):387-394. (C1)

- 10) Sorror M. The use of prognostic models in allogeneic transplants: a perspective guide for clinicians and investigators Blood. 2023;141(18):2173-2186 (非該当)

パブリックコメント用

CQ14 第二寛解期・非寛解期 AML に対する同種造血細胞移植の適応基準はなにか

推奨グレード：カテゴリー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細胞移植と化学療法の有用性を前方視的に比較検討した報告はない。Breems らは 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 OS 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 OS 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 NCRLAML Working group が AML 8,907 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 に対する本邦の同種造血細胞移植の成績では、5 年 OS が 23%の長期生存と報告されている⁵⁾。6,927 例を解析し、OS に影響する因子として、細胞遺伝学的リスク、末梢血芽球比、移植年（年次）が再発に、一方で年齢、性別、PS が NRM にそれぞれ関与していた。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 OS 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⁶⁾。Tachibana らは、骨髓中芽球 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 例（寛解導入失敗 282 例、寛解後再発 237 例）を解析し、5 つの予後因子（CRP、末梢血芽球、予後不良核型、PS、非血縁者間骨髓移植）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 OS はそれぞれ 8%, 0%と不良であった⁷⁾。

疾患因子（再発と非再発死亡のリスク）に加え、HCT-specific comorbidity index

(HCT-CI) などを用いた患者因子、前処置強度などの移植関連因子を評価し、総合的に同種移植の適応を判断することが勧められる⁸⁾。

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. (C1)
- 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. (C1)
- 3) Clift RA, et al. Allogeneic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1992; 10(11): 1723-9. (C2)
- 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 (B4)
- 5) Yanada M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia not in remission. *Leukemia*, 2024. 38(3): 513-520. (C1)
- 6) 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. (C1)
- 7) 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. (C1)
- 8) Sorror M. The use of prognostic models in allogeneic transplants: a perspective guide for clinicians and investigators *Blood*. 2023;141(18):2173-2186 (非該当)

CQ15 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 に対して、同種造血細胞移植後に FLT3 阻害薬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。今後、新規薬剤の開発やさらなるエビデンスの蓄積により、維持療法が有効となる対象患者群が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）を除く急性骨髄性白血病（AML）では、維持療法の有用性は明確に示されておらず、その実施は推奨されていなかった^{1, 2)}。しかし、近年複数の薬剤で維持療法としての有効性が報告されており、APL 以外の AML においても維持療法の意義が再評価されつつある。

Wei らは、55 歳以上で同種造血細胞移植の適応がなく、強力化学療法により寛解を得た中間または不良リスク AML を対象として、経口アザシチジン（CC-486）の有効性を検証する第 III 相試験を実施した³⁾。その結果、経口アザシチジン群では全生存期間（overall survival: OS）中央値 24.7 か月、無病生存期間（relapse-free survival: RFS）中央値 10.2 か月であり、プラセボ群（それぞれ 14.8 か月、4.8 か月）と比較していずれも有意に延長した。有害事象としては消化器症状および好中球減少の発現頻度が高かったが、生活の質（QOL）に有意な差は認められなかった。

移植非適応例を対象としたアザシチジン注射剤による維持療法も検討されており、RFS の延長は報告されているものの、OS の改善は確認されていない^{4, 5)}。また、近年ではアザシチジンにベネトクラクスを併用した維持療法の有効性が報告されている。移植非適応 AML を対象とした試験では、2 年 OS 72%、RFS 65%と良好な結果が示されており、特に NPM1 変異や IDH1/2 変異を有する症例では予後が良好であった⁶⁾。さらに、高リスク AML を対象とした同種造血細胞移植後のベネトクラクス＋アザシチジン併用維持療法でも、2 年 OS 67%と良好な成績が報告されている⁷⁾。いずれも比較対照群を欠く試験であり、エビデンスレベルは限定的であるが、今後の前向き比較試験による検証が期待される。

初発 FLT3 変異陽性 AML に対しては、FLT3 阻害薬を用いた同種造血細胞移植後の維持療法の有効性が報告されている。ソラフェニブおよびミドスタウリンを移植後維持療法として投与した第 III 相試験においては、いずれの薬剤においても再発抑制効果が示されている^{8, 9)}。しかしながら、これらの薬剤は本邦では移植後維持療法としての使用は認められていない。一方、ギルテリチニブを用いた第 III 相試験では、全体集団における無再発生存期間（RFS）の有意な改善は認められなかったものの、サブグループ解析では移植前後で FLT3 測定可能残存病変（measurable residual disease: MRD）が陽性であった症例において、ギルテリチニブ維持により RFS が有意に延長することが示されている^{11, 12)}。また、再発・難治 FLT3 変異 AML に対して移植後にギルテリチニブまたはキザルチニブを維持投与する後方視的解析でも、生存期間の延長が示唆されている¹³⁻¹⁵⁾。

以上のように、APL 以外の AML においても、一部の症例では維持療法の有効性が示されている。同種造血細胞移植の適応がなく、強力化学療法により寛解導入および寛解後療法を完遂した AML に対して、経口アザシチジンは比較的確立したエビデンスを有する維持療法薬である。しかし、本邦においては現時点で保険承認されていない。同種移植の有無にかかわらず、ベネトクラクス併用療法を用いた維持療法も有望視されているが、現時点では十分なエビデンスが得られていない。初発 FLT3 変異陽性 AML に対する同種移植後ギルテリチニブ維持療法は、MRD 陽性例において有効性が示唆されるものの、FLT3 変異の MRD 測定が日常臨床で標準化されていないことが課題である。また、再発・難治 FLT3 変異陽性 AML に対して移植後に FLT3 阻害薬を維持投与した後方視的解析では、生存期間延長の可能性が示唆されており、今後の前向き臨床試験による検証が期待される。

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. (A1)
- 2) 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. (A1)
- 3) Wei AH, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2526–37. (A1)
- 4) Oliva EN, et al. Azacitidine Post-Remission Therapy for Elderly Patients with AML: A Randomized Phase-3 Trial (QoLESS AZA-AMLE). *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2441. (B1)
- 5) Huls G, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood*. 2019;133(13):1457–64. (B1)
- 6) Bazinet A, et al. Reduced dose azacitidine plus venetoclax as maintenance therapy in acute myeloid leukaemia following intensive or low-intensity induction: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2024;11(4):e287–98. (B4)
- 7) Garcia JS, et al. Prophylactic maintenance with venetoclax/azacitidine after reduced-intensity conditioning allogeneic transplant for high-risk MDS and AML. *Blood Adv*. 2024;8(4):978–90. (C3)
- 8) 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. (B1)
- 9) 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. (B1)

- 10) 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. (B1)
- 11) Levis MJ, et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. *J Clin Oncol.* 2024;42(15):1766–75. (B1)
- 12) Levis MJ, et al. Measurable residual disease and posttransplantation gilteritinib maintenance for patients with FLT3-ITD-mutated AML. *Blood.* 2025;145(19):2138–48. (C2)
- 13) 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 Feb;27(2):153–62. (B4)
- 14) Perl AE, et al. Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(4):265.e1–265.e10. (B4)
- 15) Terao T, et al. Early initiation of low-dose gilteritinib maintenance improves posttransplant outcomes in patients with R/R FLT3mut AML. *Blood Adv.* 2023;7(5):681–6. (C2)

CQ16 初発 BPDCN 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2B

急性リンパ性白血病向け化学療法（Hyper-CVAD）による寛解導入が推奨される。CD123 標的薬 tagraxofusp も有力な選択肢となる。CNS 予防を併用し、適格例では第一寛解期に同種造血幹細胞移植の実施が望ましい。

●解説

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) は、初発時には皮膚など局所にとどまることが多いが、多くは経過中に全身へ進展する。フランス皮膚リンパ腫研究グループの解析では、放射線療法などの局所治療や、CHOP-like レジメンのような悪性リンパ腫向け化学療法では長期生存が得られず、生存期間（OS）中央値は約 5 カ月であると報告されている。一方で造血幹細胞移植を受けた症例では OS が有意に延長していた（31.3 カ月）¹⁾。このことから、初発時に局所病変にとどまっても、全身的な化学療法を行い、その後に造血幹細胞移植を目指す戦略が重要である。

寛解導入療法としては、急性リンパ性白血病（ALL）向けのレジメンが最も高い有効性を示している。24 研究・1,312 例を対象としたメタ解析では、ALL 様レジメンの完全寛解（CR）率は 82%、OS の中央値は 15.8 カ月であり、急性骨髄性白血病向け化学療法（CR 51%、OS 7.2 カ月）や悪性リンパ腫向け化学療法（CHOP）（CR 50%、OS 12.1 カ月）より優れていた²⁾。また、MD アンダーソンがんセンターの解析では、Hyper-CVAD 群の CR 率は 80%と高く、同種移植への移行率は約半数に達した³⁾。小児例を含む報告においても ALL 様治療が最も高い寛解導入率を示しており⁴⁾、強力化学療法が可能な初発例では ALL 様レジメンが推奨される。

CD123 を標的とする融合毒素タグラキソフスプも新たな選択肢として注目されている。第 II 相試験では未治療 BPDCN 患者における CR/CRc 率 72%、全奏効率 90%、18 か月 OS 59%、24 か月 OS 52%と高い奏効率を示し、約半数は造血幹細胞移植への移行が可能であった⁵⁾。長期追跡でも奏効持続期間中央値 24.9 か月、移植後 2 年 OS 66%と良好な治療成績が報告されている。タグラキソフスプ は capillary leak syndrome（低血圧、浮腫、低アルブミン血症、体重増加などの症状）等の特徴的な副作用があり、慎重な症例選択と副作用への適切な介入が重要である⁶⁾。Hyper-CVAD との後方視的比較では CR 率はやや低い傾向を示したが³⁾、患者背景などの違いもあり、優劣は明らかでない。今後の前向き研究が望まれる。

強力化学療法非適応例に対しては、ベネトクラクス＋アザシチジン療法の有用性も報告がある⁷⁾。60 歳以上の BPDCN 症例を対象とした後方視的比較研究では、ベネトクラクス＋アザシチジン療法とタグラキソフスプ療法の 1 年生存率はそれぞれ 41.2%および 53%であり、有意差は認められなかった。少数例の後方視的研究であるため結果の解釈には慎重

を要するが、unfit 症例における治療選択肢の一つとなりうる。また、本邦では保険承認されていない点にも留意が必要である。

CNS 浸潤も BPDCN では重要な問題である。前向き研究では、神経症状のない診断時症例の約 60%に潜在的 CNS 浸潤が検出され、早期からの髄注 (IT) が再発抑制と生存延長に寄与する可能性がある⁸⁾。したがって、診断時から CNS 評価を行い、予防的 IT 治療を併用することが推奨される。

寛解導入後の治療戦略としては、CR1 における同種造血幹細胞移植が重要である。複数の後方視的解析において、移植実施例は未実施例に比し有意に予後が良好であり (31.3 カ月 vs 12.8 カ月)¹⁾、CR1 移植例では 3~4 年 OS が 70~80%に達した^{9,10)}。また国際共同解析でも、移植は独立した予後良好因子として確認されている¹¹⁾。自家移植に関しては、比較的良好な成績が報告されている一方で、否定的な意見もあり評価は定まっていない⁹⁻¹¹⁾。小児では第二寛解期の同種移植でも比較的良好な報告がある⁴⁾。

同種移植前処置強度に関しては、骨髄破壊的前処置 (MAC) と非破壊的前処置 (RIC/NMA) で移植後の予後に有意な違いはないとする報告が複数ある¹²⁾。一方、全身放射線照射 (TBI) を含む骨髄破壊的前処置が最も優れた長期成績を示し、再発抑制効果と優れた無再発生存率 (2 年で約 95%) が報告されている^{13,14)}。これらの知見から、前処置として標準的とされているものはないが、身体的に許容されれば MAC+TBI が推奨、高齢または併存症を有する症例では RIC/NMA が適切な選択肢と考えられる。

以上をまとめると、強力化学療法適応の初発 BPDCN に対しては、ALL 向け化学療法 (Hyper-CVAD など) またはタグラキソフスブによる寛解導入を行い、初期から CNS 再発予防として IT 治療を併用することが望ましい。寛解後は第一寛解期で同種造血幹細胞移植を早期に実施することが予後改善のために必要と考えられる。

参考文献

- 1) Dalle S, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? Br J Dermatol. 2010;162(1):74-9. (C1)
- 2) Guo H, Shi M. Clinical features, immune profile and induction chemotherapy options for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a systematic review and meta-analysis. Future Oncol. 2023;19(7):531-43. (C1)
- 3) Pemmaraju N, et al. Characteristics and outcomes of patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm treated with frontline HCVAD. Blood Adv. 2022;6(10):3027-35. (C3)
- 4) Jegalian AG, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. Haematologica. 2010 Nov;95(11):1873-9. (C1)
- 5) Pemmaraju N, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. N Engl J Med. 2019;380(17):1628-37. (B4)
- 6) Pemmaraju N, et al. Long-Term Benefits of Tagraxofusp for Patients With Blastic

- Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *J Clin Oncol*. 2022;40(26):3032–6. (B4)
- 7) Lee BJ. Venetoclax and hypomethylating agents versus tagraxofusp in older patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Ann Hematol*. 2025;104(3):2069–71. (C1)
 - 8) Martín-Martín L, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. *Oncotarget*. 2016;7(9):10174–81. (C1)
 - 9) Kharfan-Dabaja MA, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study. *Br J Haematol*. 2017;179(5):781–9. (C1)
 - 10) Aoki T, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood*. 2015;125(23):3559–62. (C1)
 - 11) Laribi K, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. *Blood Adv*. 2020;4(19):4838–48. (C1)
 - 12) Leclerc M, et al. Can a reduced-intensity conditioning regimen cure blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm? *Blood*. 2017;129(9):1227–30. (C1)
 - 13) Bruch PM, et al. Retrospective analysis of hematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: conditioning intensity matters. *Leukemia*. 2023;37(2):465–72. (C1)
 - 14) Murthy HS, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a CIBMTR analysis. *Blood Adv*. 2023;7(22):7007–16. (C1)

I 白血病

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、典型例である $t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA$ を認める APL は、ICC 分類 (2022 年) では Acute promyelocytic leukemia (APL) with $t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA$ ¹⁾、WHO 第 5 版では Acute promyelocytic leukaemia with $PML::RARA$ fusion に分類される²⁾。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、顆粒の少ないタイプもある。ペルオキシダーゼ染色は顆粒の少ない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⁾。これらのうち、 $t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA$ 、 $t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA$ 陽性例などは、ICC 分類では、APL with other $RARA$ rearrangement に分類される。そのうち最も頻度の高い (APL の約 0.8%) 亜型は $t(11;17)/PLZF(ZBTB16)::RARA$ である。こういった variant $RARA$ translocations の例では、亜ヒ酸 (arsenic trioxide : ATO) のみならず全トランス型レチノイン酸 (all-trans retinoic acid : ATRA) も無効であるものがあり注意が必要である³⁾。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。網羅的遺伝子解析により診断時の APL 細胞において、 $FLT3$ -ITD、 $FLT3$ -TKD、 $WT1$ 、 $NRAS$ 、 $KRAS$ 、 $ARID1A$ 、 $ARID1B$ などの遺伝子変異を認めている⁴⁾。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 $IDH1/2$ 遺伝子変異の頻度は 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⁵⁾。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⁶⁾。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。特に治療前白血球数高値は早期死亡のリスク因子となる。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、ステロイドの予防投与の有効性も報告されている。

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^{7,8)}。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⁸⁾、一般的には、診断時の白血球数に応じた層別化治療が行われている。

APL では *FLT3*-ITD 変異が 12-38%に認められる⁹⁾。*FLT3*-ITD 変異は分子学的には、*PML::RARA* short isoform、臨床的に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い。なお、*FLT3* 変異陽性 APL に対する *FLT3* 阻害薬の有用性は臨床試験で検証されておらず、その使用は推奨されない。

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¹⁰⁾。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¹¹⁾。

骨髄細胞の *PML::RARA* は分子レベルの寛解の判定に有用である。寛解導入療法後の血液学的寛解時には約半数が陽性であるが、地固め療法終了時までの陰性化が必要である。経過観察時に再陽性化した例では分子レベルの再発として早期の治療再開が勧められる。

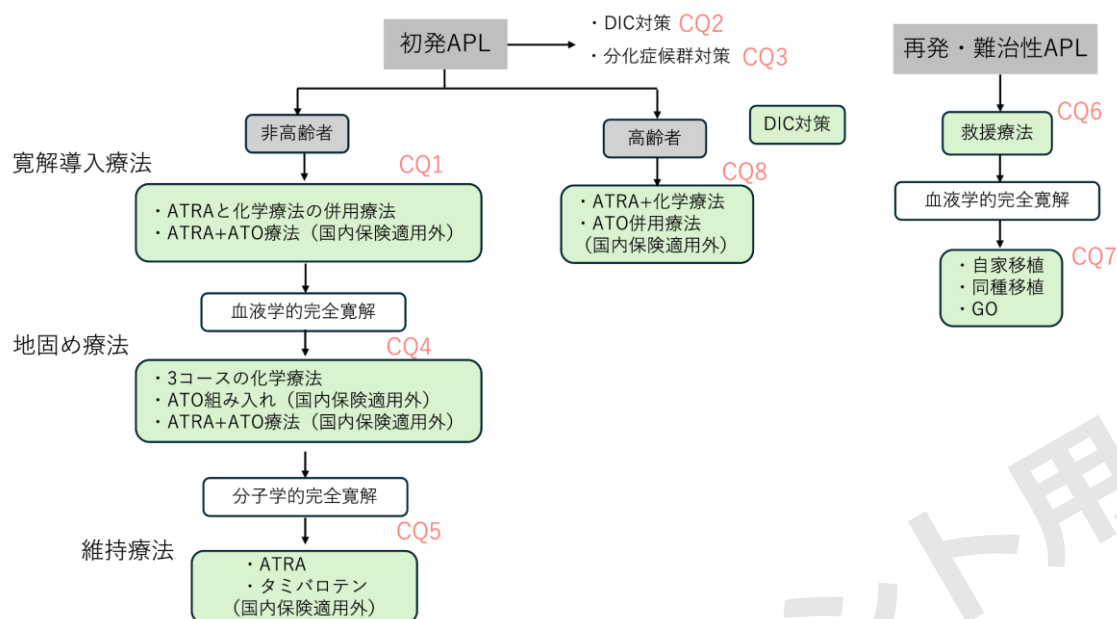
欧米での標準リスク APL に対する標準治療は ATRA+ATO の併用療法である(国内保険適用外)^{12,13)}。ATO は ATRA と協調して APL 細胞を効率的にアポトーシスに導くことができ、骨髄抑制などの毒性があまり強くないことから、現在本邦 APL の標準治療となっている ATRA と化学療法の併用療法に比べて、効果や安全性の面で優れていると考えられる。

参考文献

- 1) Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140(11): 1200. (レビュー)
- 2) Acute promyelocytic leukaemia with *PML::RARA* fusion. Haematolymphoid Tumours: Who Classification of Tumours 5th Edition. Lyon, IARC, 2024; p112-114.(テキストブック)
- 3) 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)
- 4) Madan V, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2016; 30(8): 1672.
 - 5) 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: 358-70.
 - 6) Minamiguchi H, et al. Predictors of early death, serious hemorrhage, and differentiation syndrome in Japanese patients with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2020;99: 2787-2800.
 - 7) 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;16:78-85.
 - 8) 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;96:1247-53.
 - 9) 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: 831-6.
 - 10) 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: 1444.
 - 11) Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Med Oncol*. 2013;30(3):625. (レビュー)
 - 12) 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)
 - 13) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia Version 3.2026 (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選択肢として挙げられる。ATRA+ATO 併用療法は欧米では標準治療として確立しているが，本邦では保険適用外である。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，寛解後療法（CQ4）を行い，RQ-PCR 法を用いた骨髓細胞の *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。

ATRA+化学療法後の維持療法（CQ5）としての多剤併用化学療法は予後を改善せず，タミバロテンもしくは ATRA による維持療法が推奨される。両者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 治療であるが，前治療，再発までの期間を考慮した治療を選択する。血液学的再発後では DIC による出血や DS も合併しやすく，分子学的再発段階での再発時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，骨髓 *PML::RARA* が陽性の場合には同種造血細胞移植，陰性化している

場合は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 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。

パブリックコメント用

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

全トランス型レチノイン酸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。

●解説

APL の治療では、全トランス型レチノイン酸 (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 CR 率は 95%であった¹⁾。ヨーロッパ APL2000 試験では、白血球数 10,000/ 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 率は AraC あり群 99%、なし群 94%で有意差はなかったものの、2年 OS は AraC あり群が有意に良好であった (ただし AraC あり群は地固めでも AraC が追加されていた)²⁾。

JALSG による APL204 試験では、治療前白血球数と末梢血 APL 細胞数 (骨髓芽球数 + 前骨髓球数) 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療法が実施され、全体の CR 率 93%、4年 OS 89%と良好な成績を得た³⁾。

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、日本人を対象に良好な成績を報告している APL204 プロトコルなどが、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 試験では治療前白血球数 10,000/ μ L 以上の高リスク群の CR 率は 87%にとどまり、RFS も特に維持療法を ATRA 単剤で実施した群で十分ではなく³⁾、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 同様に分化誘導に働く薬剤であり、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 併用療法の寛解導入では、治療前白血球数や治療経過によって最低限の化学療法薬が追加される場合があるものの、基本的には ATRA と ATO のみが投与される。また寛解後療法は ATRA と ATO のみで行われることから、全体として化学療法薬を用いずに、あるいは低用量に抑えて治療を実施できることが特徴である。APL0406 試験では、治療前白血球数 10,000/ μ L 以下の低・中間リスク (=標準リスク) APL を対象に、ATRA + ATO 併用療法と AIDA 療法が比較された^{4,6)}。CR 率は ATRA + ATO 100%、AIDA 療法 97%とともに良好であった⁵⁾。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 例あった。一方、ATRA + ATO 併用療法では寛解導入中の肝障害が 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⁵⁾。50

カ月 EFS は 97.3% vs. 80.0%, 同 OS は 99.2% vs. 92.6%といずれも ATRA+ATO 併用療法が有意に良好であった⁵⁾。また 72 カ月時点の EFS は 96.6% vs 77.4%であり⁶⁾, ATRA+ATO 併用療法の長期にわたる高い有効性と安全性が示された。治療前白血球数 10,000/ μ L 超の高リスク例においても, ATRA+ATO 併用療法と AIDA 療法の無作為化比較試験である APOLLO 試験によって, ATRA+ATO 併用療法の優越性が示されている⁷⁾。ATRA+ATO 併用療法群では, ATRA・ATO に加えて, IDR 12 mg/m²が day 1 と 3 に投与された。2 年 EFS 88% vs 71%で ATRA+ATO 群が有意に良好であった。2 年 OS は 93% vs 87%であった⁷⁾。また APL 細胞は CD33 を強発現しており, 無作為化比較試験ではないが, 米国からは高リスク例に対して IDR のかわりにゲムツズマブ オゾガマイシン (GO) を追加した ATRA+ATO 併用療法の有効性も報告されている (GO は初発 APL に対して国内保険適用外)⁸⁾。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. (B4)
- 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. (B1)
- 3) 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. (B1)
- 4) Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013; 369(2): 111-21. (B1)
- 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. (B1)
- 6) Cicconi L, et al. Long-term results of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: update of the APL0406 Italian-German randomized trial. Leukemia, 2020; 34(3): 914-18. (B1)
- 7) Platzbecker U, et al. Arsenic Trioxide and All-Trans Retinoic Acid Combination Therapy for the Treatment of High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Results From the APOLLO Trial. J Clin Oncol, 2025; 43: 3160-9. (B1)
- 8) 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. (B4)

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薦められる。
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³⁾、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⁴⁾。

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⁵⁾。

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⁶⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。

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%と比較的低かったことが報告されている⁹⁾。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¹⁰⁾。

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. (B4)
- 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: 2787-2800. (B4)
- 3) Menell JS, et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340(13): 994-1004. (基礎研究)
- 4) 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. (B4)
- 5) Jillella AP, et al. Academic Community Partnership in Acute Promyelocytic Leukemia and Early Mortality. *JAMA Oncol.* 2025;11(4):400–407.(B4)
- 6) 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) : 2112-17. (C1)
- 7) 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.(C1)
- 8) Sanz MA, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133(15) :1630-1643 (ガイドライン)
- 9) 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. (C1)
- 10) 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) : 1398-1402. (C1)

CQ3 APL 分化症候群に対してどのような対応が勧められるか

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2B DS 高リスク例では、ステロイドによる DS 予防が推奨される。
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(DS)は、ATRA や ATO による分化誘導療法によって引き起こされ、重症例では死亡の危険もある重大な合併症である。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 + 化学療法での知見では、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 の二峰性である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 や体表面積高値、などが示されている²⁻⁵⁾。また、治療中の白血球数上昇に対しては、各プロトコルで殺細胞療法の追加が行われ、JALSG APL204 研究では、治療経過中に APL 細胞（骨髄芽球数 + 前骨髄球数） $\geq 1,000/\text{ml}$ となった症例に対し IDA と Ara-C が追加された⁶⁾。

DS 抑制目的に、予防的なステロイド投与も行われている。AIDA 療法が行われた LPA96 試験と LPA99 試験の比較では、前者は治療前白血球数 $5,000/\mu\text{L}$ 超の場合のみデキサメタゾン(Dex)投与が行われ、後者では全例に予防的プレドニゾロン(PSL)投与が行われた¹⁾。重症 DS の発症は早期死亡と関連し、LPA96 試験で多くみられたことから、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。ATRA + ATO では 2 剤による強力な分化誘導がかかる一方、特に治療前白血球数 $1\text{ 万}/\mu\text{L}$ 以下では化学療法が用いられないため注意が必要である。APL0406 試験では全例に予防的 PSL 投与が実施された⁷⁾。このように、DS 予防としてステロイド投与が有効である可能性があり、特に DS 高リスク例（WBC $>10 \times 10^9/\text{L}$ ）および ATRA + ATO 療法を受けている患者では、プレドニゾン 0.5 mg/kg/日 などのステロイド予防投与が勧められる。ただし、感染症や血栓などの合併症にも注意を要する。

DS の治療では、DS が疑われた時点で可及的速やかに 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による可能性もあるが、その場合でも直ちに Dex を開始することが強く推奨される。DS が重症の場合のみ ATRA や ATO を休薬する。DS が軽快すれば Dex を

中止し， ATRA もしくは ATO を休薬していれば再開する。

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. (C3)
- 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: 2787-2800. (C3)
- 3) Cicconi L, et al. Leucocytosis during induction therapy with all-trans-retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukaemia predicts differentiation syndrome and treatment-related complications. *Br J Haematol*. 2024;205:1727-1733.(C3)
- 4) Early predictor for differentiation syndrome in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia patients treated with single-agent arsenic trioxide. *Ann Hematol*. 2024;103:3947-3954. (C3)
- 5) 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. (C1)
- 6) 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. (B1)
- 7) Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 ; 369 (2) : 111-21. (B1)
- 8) Sanz MA, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019; 133: 1630-1643.

CQ4 初発 APL 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

全トランス型レチノイン酸+化学療法による寛解導入後は、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 に対して全トランス型レチノイン酸 (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。ここでは地固め療法について述べる。JALSG の APL204 試験では、リスクによって投与量を層別化した 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^{1,2)}。

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³⁾。AIDA2000 試験では同様の寛解導入実施後に、治療前白血球数 $<10,000/\mu\text{L}$ の低・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、 $>10,000/\mu\text{L}$ の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³⁾。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³⁾。

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と AraC などを併用した地固め療法が実施されているが、治療成績に大きな差はなく、本邦では JALSG APL204 プロトコルが標準治療のひとつと考えられる。

また、寛解後療法における ATO の有効性も示唆されている (ATO は初発 APL に対して国内保険適用外)。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地固め療法として 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 EFS は 80% vs. 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、通常 3 コース程度実施される地固め療法を AraC・DNR・ATO の併用療法 1 コースのみとし化学療法薬を減量する試みもなされ、3 年 DFS 88.7%, EFS 76%, OS 88% と一般的な ATRA と化学療法の併用療法と遜色ない成績を報告している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。

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。標準リスク (治療前白血球数 $10,000/\mu\text{L}$ 未満) 例に対して実施された 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、並行して 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⁶⁾。高リスク(同10,000/ μ L超)例でのATRA+ATOの有用性を示したAPOLLO試験でも、APL0406試験と同様の寛解後療法が実施されている⁷⁾。したがって、ATRA+ATO療法においてはATRA7コース、ATO4コースからなる寛解後療法が推奨される。

参考文献

- 1) 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. (B1)
- 2) 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. (B1)
- 3) 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. (B4)
- 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. (B1)
- 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. (B4)
- 6) Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 111-21. (B1)
- 7) Platzbecker U, et al. Arsenic Trioxide and All-Trans Retinoic Acid Combination Therapy for the Treatment of High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Results From the APOLLO Trial. *J Clin Oncol*, 2025; 43; 3160-9. (B1)

CQ5 初発 APL の分子学的寛解例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

全トランス型レチノイン酸+化学療法による寛解導入・地固め療法後においては、レチノイドによる維持療法が推奨される。

●解説

初発 APL に対して全トランス型レチノイン酸 (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に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。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 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 試験では維持療法なし、ATRA 単剤、メトトレキサート (MTX) +メルカプトプリン (6-MP)、ATRA+MTX+6-MP、の 4 群の比較研究が行われたが、12 年 DFS 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 43.2%、ATRA 単剤群で 33%、MTX+6-MP 群で 23.4%、ATRA+MTX+6-MP 群で 13.4%であった ($P < 0.001$)³⁾。治療前白血球数 $<5,000/\mu\text{L}$ の例ではそれぞれ 29.2%, 22.9%, 21.0%, 11.5% ($P = 0.069$)であったのに対し、同 $>5,000/\mu\text{L}$ の例ではそれぞれ 68.4%, 53.1%, 32.8%, 20.6% ($P < 0.001$)であり、リスクの高い例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独による維持療法の比較が行われた^{4, 5)}。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)。全体の 4 年 RFS は ATRA 群 84%、タミバロテン群 91%で有意差を認めなかったが、治療前白血球数 $10,000/\mu\text{L}$ 以上の高リスク例では 58% vs 87%でタミバロテン群が有意に良好であった⁴⁾。長期成績では全体の 7 年 RFS は ATRA 群 84%、タミバロテン群 93%となり有意差をもってタミバロテン群が良好であった ($P = 0.027$)⁵⁾。治療前白血球数 $10,000/\mu\text{L}$ 未満の低・中間リスク例の 7 年 RFS は ATRA 群 89% vs タミバロテン群 94% ($P = 0.261$)、同 $10,000/\mu\text{L}$ 以上の高リスク例では 62% vs 94% ($P = 0.034$)であり、引き続き特に高リスク例でのタミバロテンの有用性が示された⁵⁾。これらの試験の結果から、ATRA+化学療法による寛解導入・地固め後の維持療法として ATRA 単剤やこれに MTX・6-MP を組み合わせた維持療法、あるいはタミバロテン単独による維持療法が考慮され、治療前白血球数が高い場合は特に推奨される。

現在、諸外国で標準治療として行われている ATRA と亜ヒ酸 (ATO) の併用療法 (ATRA+ATO)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が、良好な長期予後が報告されている^{6, 7)}。

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. (A1)
- 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. (B1)
- 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. (B1)
- 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. (B1)
- 5) 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. (B1)
- 6) Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 111-21. (B1)
- 7) Platzbecker U, et al. Arsenic Trioxide and All-Trans Retinoic Acid Combination Therapy for the Treatment of High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Results From the APOLLO Trial. *J Clin Oncol*, 2025; 43; 3160-9. (B1)

CQ6 再発・難治性 APL 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1

全トランス型レチノイン酸（ATRA）と化学療法後再発 APL の再寛解療法は、亜ヒ酸を含む治療が勧められる。

推奨グレード：カテゴリー2B

亜ヒ酸不応例，不耐容例では，ゲムツズマブ 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（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、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。また、分子生物学的再発患者に対する早期治療介入は、血液学的再発時からの治療よりも良好な転帰をもたらすことが報告されている¹⁾。したがって、血液学的再発が確認される前に、速やかに先制治療を開始することが重要である。難治性とは、ここでは地固め療法終了時点までに分子学的寛解(CRm)に到達できない症例を指すが、難治性であっても対応は再発時と同様の扱いとなる。

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（ATO）単剤により 80～90%の症例で CRm が得られた^{2,3)}。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 JALSG APL205R 試験では、完全寛解(CR)率は81%であった⁴⁾。また、ATO を初回治療に含んだ再発症例に ATO ベースの治療成績が報告され、後方視的解析ではあるが、67 例中 63 例(94%)に CR かつ CRm が得られ、高い再寛解到達率が報告されている⁵⁾。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、CR 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⁶⁾。

また、初回治療で ATRA+ATO 併用療法が行われた症例の早期再発例（CR から 6 か月未満）では、アントラサイクリン併用化学療法が選択肢となり、CR から 6 か月以上経過した晩期再発例や高齢・不耐容例では ATO の再投与がベースとなり、その場合 ATRA 併用も選択肢となる⁷⁾。

ATO 以外の薬剤としてゲムツズマブ オゾガマイシン（GO）の有効性も報告されている。ATRA と化学療法による治療後分子学的再発 16 例に GO 単独投与を 2 回行い、CRm 例には追加で 1 回投与し、CRm 未到達例には合計最大 6 回の GO が投与された。2 回の GO 投与時点で測定可能残存病変(MRD)評価を行えた 11 例中 9 例(82%)で、3 回投与後では 13 例中 13 例で CRm が得られた。14 例の奏効例のうち、7 例が中央値 15 か月（範囲 7-31 か月）の持続的 CRm を維持し、7 例が 3～15 か月で再発した。再発例 7 例のうち 2 例に再度

GO が使用され CRm が得られた。2 年 RFS は 43%，2 年 OS は 74%であった⁸⁾。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⁹⁾。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(CR+正常な血球回復が不完全な寛解)は 64%，細胞遺伝学的寛解率 43%，CRm 率は 21%であったが，無イベント生存期間(EFS)中央値は 3.5 カ月，全生存期間(OS)中央値は 9.5 カ月の奏効期間であった¹⁰⁾。

再発 APL の 2～5%で中枢神経系 (CNS) 浸潤が報告されており，CNS 再発予防に髄注が考慮される⁷⁾。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 浸潤のリスク因子として，診断時 WBC 10,000/ μ L 以上が抽出された¹¹⁾。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 (MTX)，シタラビン (AraC)，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) Esteve J, et al. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia*. 2007;21(3):446-452. (C1)
- 2) 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. (C3)
- 3) 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. (C3)
- 4) 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. (B4)
- 5) Fouzia NA, et al. Management of relapse in acute promyelocytic leukaemia treated with up-front arsenic trioxide-based regimens. *Br J Haematol*. 2021; 192(2): 292-9. (C1)
- 6) 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. (A3)
- 7) National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia (Version 3.2026). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: <https://www.nccn.org>. Accessed November 28, 2025. (D)
- 8) Lo-Coco F, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2004; 104(7): 1995-9. (C3)

- 9) 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. (B4)
- 10) 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. (C3)
- 11) 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. (B4)

パブリックコメント用

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：カテゴリー2A 亜ヒ酸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：カテゴリー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、特に全生存期間 (OS) を改善することが報告されている。亜ヒ酸 (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 (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 試験では、7 年 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、治療関連死亡は自家移植群 6% に対し同種移植群 39% と多かった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 年無イベント生存割合 (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⁾。ELN 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 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。また、自家移植群 (60 例) と同種移植群 (33 例) 間の OS、CIR いずれにおいても有意差は認められなかった⁴⁾。以上より、CR2 では、寛解後治療として、自家もしくは同種移植が薦められる。

次に、自家移植と同種移植のどちらを選択するかについて検討された。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 法での測定可能残存病変 (MRD) 陰性となった症例に自家移植を実施した JALSG APL205R 試験では、CR 率 81%、5 年 EFS 65%、5 年 OS 77% であった⁵⁾。また、再発 APL に ATO が使用可能となった以降は、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 の有無、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。

一方、近年、再発 APL に対して、ATO ベースの治療のみでも良好な成績が得られる症例も認めることから、自家移植の必要性について疑問視する報告がある。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 併用療法後に移植療法を施行しなかった 18 例中 14 例が分子学的寛解(CRm)を維持していたと報告されている⁷⁾。今後の課題として、移植の侵襲性を回避する上でも、MRD 陰性の場合に自家移植が必要かどうかについて、前方視的試験による更なる検証が求められる。

移植非適応例では、初回の治療レジメンや CR1 期間を考慮して、寛解後療法として ATO±ATRA±化学療法による継続療法が行われる⁸⁾。また、ATRA, ATO 不応例、または不耐容例ではゲムツズマブ オゾガマイシン (GO) 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. (C1)
- 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. (C2)
- 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. (B4)
- 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. (C1)
- 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. (B4)
- 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. (C3)
- 7) 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. (C2)
- 8) Sanz MA, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019; 133(15):1630-1643. (D)
- 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. (C3)

CQ8 高齢者 APL 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

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、治癒を目指した全トランス型レチノイン酸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。

●解説

高齢者 APL では心臓等の合併症や治療毒性による有害事象の発生、さらに治療強度の維持が問題となり、若年者と比べると成績が劣る。一方、治療強度を減弱した全トランス型レチノイン酸（ATRA）併用化学療法や、亜ヒ酸（ATO）を含む治療により治療成績の向上が示されている（ATO は初発 APL に対して国内保険適用外）。

スペインの PETHEMA グループによる、ATRA とイダルビシン（IDR）併用の寛解導入療法とアントラサイクリン系抗がん薬中心の寛解後療法からなる、年齢調整を行わない LPA96 と LPA99 試験に登録された 60 歳以上の APL を対象とした解析では、CR 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 試験との比較では、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 C9710 試験では、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、ATRA＋ATO 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、重篤な併存疾患などにより治療強度の維持が困難な例や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が妥当と考えられる。

参考文献

- 1) Sanz MA, et al. All-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 2004; 104(12): 3490-3. (C2)

- 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. (C2)
- 3) Mandelli F, et al. Treatment of elderly patients (≥ 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. (A1)
- 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. (C1)
- 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. (A1)
- 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. (C3)
- 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. (C1)

I 白血病

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 (2022) 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ている¹⁾。すなわち、ALL/LBL は前駆 B 細胞由来と前駆 T 細胞由来に分類され、それぞれ、B 細胞性 ALL/LBL と T 細胞性 ALL/LBL と呼ばれる。特定の染色体異常、遺伝子異常、遺伝子発現プロファイル、あるいは細胞表面形質を持つことにより、B 細胞性 ALL/LBL は 13 病型、T 細胞性 ALL/LBL は 2 病型に分類されている。(表 1)¹⁾。2022 年からは、International Consensus Classification (ICC)分類と呼ばれる国際分類も立ち上がっている。こちらは基本的な分類方針は WHO 分類と同様であるが、より積極的にゲノム情報を分類に取り入れており、B 細胞性 ALL/LBL は 27 病型、T 細胞性 ALL/LBL は 3 病型に分類されている²⁾。

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、現在過渡期にある。古典的には高齢、治療前白血球数高値、染色体の低 2 倍体 (染色体数 < 44 本)、染色体複雑核型、*BCR::ABL1*、*KMT2A* 再構成などが予後不良因子と考えられてきた³⁾。近年、*BCR::ABL1*-like feature など新たに発見された多くの遺伝子異常が新たな予後不良因子として提唱されてきている³⁾。このような状況で、白血球数高値や染色体複雑核型などは、遺伝子変異と独立した意義がどれくらいあるのかには疑問が出てきている。また、代表的予後不良因子であった *BCR::ABL1* もチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の開発と TKI 併用療法の進歩により予後不良因子としての意義は薄れてきている。一方で、数多く同定されている新規遺伝子異常は、多くの場合頻度が低く、臨床的意義が確立されていないものが多い。さらに、最近では測定可能残存病変 (measurable residual disease : MRD) が本邦でも測定可能となった。実施する治療に対する適切な測定タイミングと閾値が設定できれば、MRD は多くの従来の予後因子を凌駕する予後因子であると期待されている。各論では、MRD で適切な予後評価を行うためにどのように利用するか (CQ6)、同種移植適応の判断に際して MRD に加えて参考にするべき予後因子は何か (CQ2, CQ9) について解説している。

表1 ALL/LBL の WHO 分類 (2022)

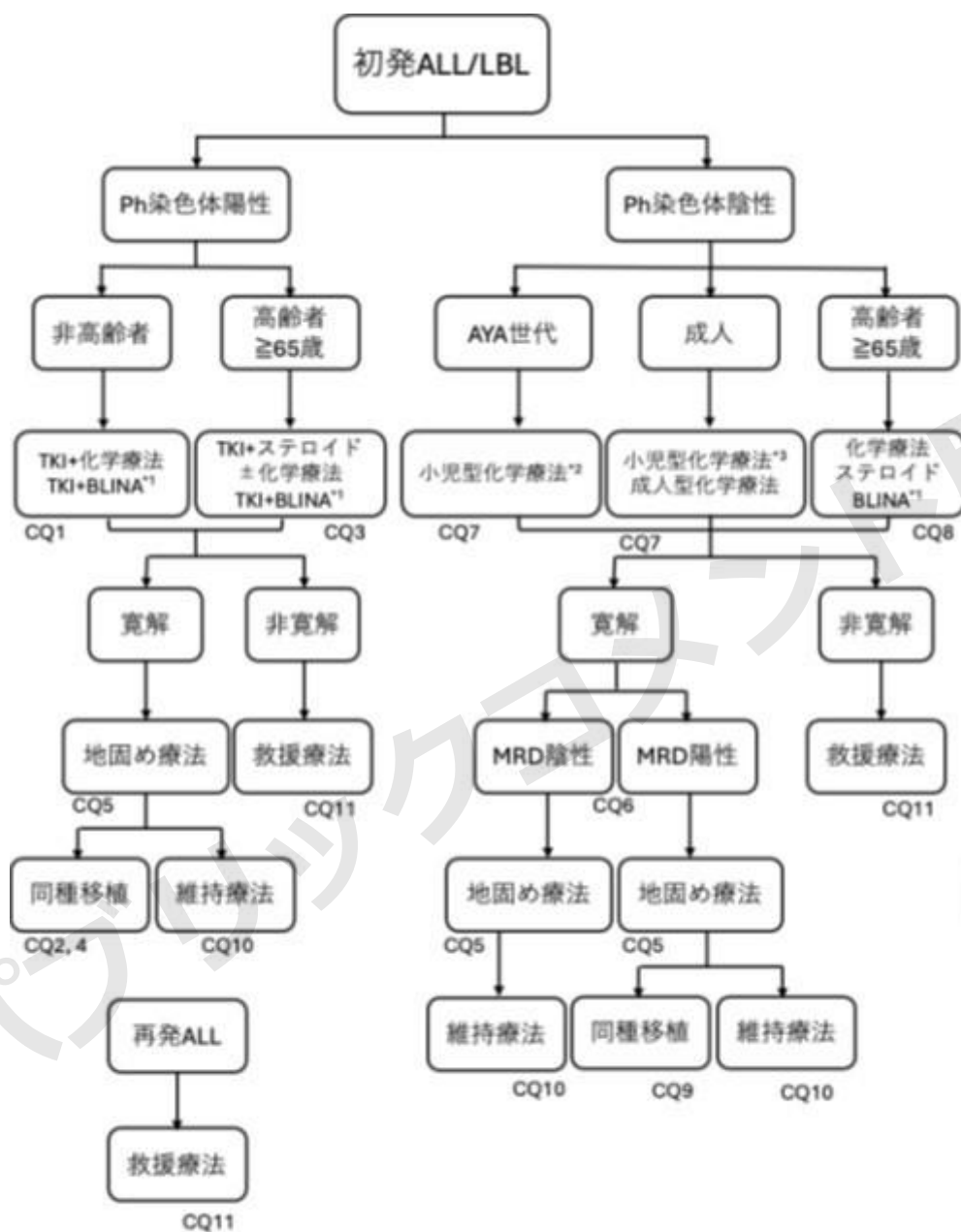
B-cell lymphoblastic leukemias/lymphomas
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with high hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
T-lymphoblastic leukemia / lymphoma, NOS
Early T-precursor lymphoblastic leukemia / lymphoma

(文献1) より引用)

参考文献

- 1) Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36: 1720.
- 2) Duffield AS, et al. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch*. 2023; 482: 11.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 3.2024 (ガイドライン)

▶ アルゴリズム



*1:日本では保険適用がない。

*2: 25歳以上ではプロトコール規定に従い減量が必要なことが多い。

*3: 成人に使用可能なものを選択する。

寛解導入療法の選択は、まず Philadelphia (Ph) 染色体の有無で分類し、Ph 染色体陽性 (以降、Ph 陽性) であれば TKI を含む化学療法が推奨される (CQ1, 3)。第一寛解期の Ph 陽性 ALL における同種造血細胞移植の推奨度は低下しつつあるが、TKI+Blinatumomab (BLINA) が日常診療で実施できない状況では、推奨される (CQ2)。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 (CQ4)。高齢者 (65 歳以上)

の Ph 陽性 ALL に対しては TKI+ステロイドによる寛解導入療法が推奨される。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 (CQ3)。TKI+BLINA は高齢者には特に有効と予想されるが、現状では保険適用がない。第一寛解期の Ph 陽性 ALL に同種造血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 (CQ10)。

Ph 陰性 ALL では、思春期・若年成人 (AYA 世代:一般には 15 歳以上 40 歳未満) であれば小児型化学療法が推奨される。非若年成人に成人型化学療法を行う場合は大量メトトレキサート (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 25 歳以上の成人に用いる場合は年齢層ごとに薬剤量を調節するなどの工夫が必要である (CQ7)。BLINA を難治症例に限らず初回治療から使用することの有効性が海外で示されているが、日本での保険適用がない状況では、B 細胞性 ALL/LBL と T 細胞性 ALL/LBL に対し別個の治療を行う根拠はない (CQ7)。LBL は、WHO 分類 (2022) 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。

完全寛解 (CR) に到達すれば、Ph 染色体の有無や年齢にかかわらず、抗がん薬の髄腔内投与かつ大量 MTX あるいは大量シタラビン (AraC) の使用が中枢神経系 (central nervous system : CNS) 再発予防に必要である (CQ5)。頭部照射は高リスク症例に対して許容される。第一寛解期の Ph 陰性 ALL では、適切な MRD 評価ができて MRD 陰性であれば化学療法の継続が推奨されるが、MRD 陽性症例、MRD と独立した予後不良因子を持つ症例には同種造血細胞移植 を考慮する (CQ6, 9)。第一寛解期で同種造血細胞移植を行わない場合は、維持療法が推奨される (CQ10)。

CR 時あるいはその後の経過での 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 (CQ6)。

高齢者 (65 歳以上) 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。BLINA も有効と考えられるが日本では保険適用がない (CQ8)。

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-ALL 再発例では、CD19 が陽性であれば BLINA 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。T-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-ALL の再発後寛解導入不能症例、あるいは同種造血細胞移植 後再発では CAR-T 療法が治療選択肢に加わる (CQ11)。

CQ1 初発 Ph 陽性 ALL に対する 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 TKI が使用されることも多いが、初発症例に保険適用があるのは第一世代 TKI のみである。

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（IMA）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 OS とも優れた治療成績であった¹⁻³⁾。その後、第二世代 TKI であるダサチニブ（DAS）を使用した臨床試験が報告されるようになった。IMA を DAS に置き換えた併用化学療法との治療成績は、IMA 使用時よりも優れた傾向である⁴⁾。一方、Ph 陽性 ALL は比較的高齢者が多いこと、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のみ併用した TKI 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^{5,6)}。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⁷⁾。DAS は初発 Ph 陽性 ALL には保険適用ではないが、IMA 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。第三世代 TKI であるポナチニブ（PON）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。IMA あるいは DAS を PON 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を示し、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細胞移植療法をも回避できる可能性が示唆されている⁸⁾。低強度化学療法と併用する IMA および PON のランダム化比較試験（PhALLCON 試験）では、IMA 群に対して PON 群が有意に高い分子遺伝学的寛解率を示し、EFS も長いことが実証された⁹⁾。このように、初発症例への DAS の使用は実臨床では珍しいことではなく、PON の IMA に対する優位性は医学的に証明されているが、初発症例への保険適用があるのは IMA のみであり、ガイドラインとしてはこれが推奨される。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（BLIN）と PON を併用した治療の極めて良好な成績が報告され¹⁰⁾、Ph 陽性 ALL においても“chemotherapy-free”療法が確立されることが期待されている。しかし、PON および BLIN とともに現在の保険適用は再発・難治であり、初発症例に対しては承認されていない。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) 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. (B4)
- 2) Hatta Y, et al. Final analysis of the JALSG Ph + ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph + ALL. *Ann Hematol*. 2018; 97 (9) : 1535-45. (B4)
- 3) 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 (4) : 367-74. (B4)
- 4) 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 (23) : 4158-64. (B4)
- 5) 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. (B4)
- 6) 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 (7) : 1828-38. (B4)
- 7) 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. (B4)
- 8) 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) : e618-27. (C1)
- 9) Jabbour E, et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jun 4;331(21):1814-1823. PMID: 38722621 (B1)
- 10) Kantarjian H, Short NJ, Haddad FG, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, et al. Results of the Simultaneous Combination of Ponatinib and Blinatumomab in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *J Clin Oncol*. 2024 Dec 20;42(36):4246-4251. PMID: 39028925 (B2)

CQ2 Ph 陽性 ALL に第一寛解期移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ－2A

第一寛解期の Ph 陽性 ALL では，同種造血細胞移植が推奨される

推奨グレード：カテゴリ－2A

ただし，早期に CMR に到達し第二世代以降の TKI で治療された症例では第一寛解期での同種移植を回避できる可能性がある。

解説

強力な TKI および新規抗体薬の登場により Ph 陽性 ALL の治療成績は向上している。このため，同種移植の適応は重要な課題である。MRD の観点から JALSG Ph+ALL202、Ph+ALL208、Ph+ALL213 に登録された 15 歳～64 歳の患者のうち，3 カ月以内に CMR を達成した CR1 の患者を対象に，同種造血細胞移植の有無で OS，RFS を比較した報告では，多変量解析で同種造血細胞移植は優れた OS（調整ハザード比[aHR]：0.54，95%CI：0.30-0.97， $p=0.04$ ）と RFS（aHR：0.21，95%CI：0.12-0.38， $p<0.001$ ）に関連していた。5 年間の調整 OS および RFS は，移植コホートではそれぞれ 73%および 70%であったのに対し，非移植コホートでは 50%および 20%であった¹⁾。ただ，本研究で主に使用された TKI がイマチニブであることは注意を要する。

39 件 5054 人を対象とするメタ解析では全体として，同種造血細胞移植は DFS と OS を有意に延長した。しかし，3 ヶ月以内に CMR を達成した患者では，移植群の生存率は，移植非実施群と同程度であり，推定 5 年 OS はそれぞれ 64%と 58%，推定 5 年 DFS はそれぞれ 58%と 51%であった。ポナチニブ投与群における早期 CMR 到達率は 82%（95% CI, 74-90%）と，イマチニブ(53%; 95% CI, 45-61%)，ダサチニブ(54%; 95% CI, 43-64%)よりも有意に高率であった。また，ポナチニブ治療を受けた非移植群の 5 年生存率は 79%であるのに対してイマチニブでは 34%，ダサチニブで 63%と報告されている²⁾。MRD 陰性患者では移植を回避できる可能性がある一方，MRD 陽性患者では移植が生存率を向上させるため重要であり，ポナチニブの使用により MRD 陰性に高率に到達可能であることが示唆された。18 歳以上の成人 Ph 陽性 ALL 症例を対象とした米国多施設共同研究では，診断後 90 日以内に CMR に到達し，診断後 90 日目までそれを維持した症例における第一寛解期での同種移植は多変量解析において OS の改善と関連していなかった³⁾。同様に MD アンダーソンがんセンターからも 3 ヶ月の時点で CMR に到達した症例では同種造血細胞移植が予後を改善しないと報告している⁴⁾。

GIMEMA グループからの報告では 63 人の Ph 陽性 ALL 症例に対するダサチニブにブリナツモマブを併用する治療法の成績が報告されている^{5,6)}。最終的に 28 症例は，化学療法のみで同種造血細胞移植を受けずに完全血液学的奏効（CHR）維持した。しかし，本研究では 24 症例が初回 CHR で，6 症例が 2 回目の CHR で同種造血細胞移植が治療法として選択されている。このため，本プロトコールが本邦でも使用可能となっても同種造血細胞

胞移植を回避できるとは限らない。さらに MD アンダーソンがんセンターからポナチニブ + ブリナツモマブレジメンを投与された 60 症例について報告されているが、極めて良好な治療成績でかつ同種造血細胞移植を必要とした症例が 60 人中 2 人であった⁷⁾。現時点で本邦ではポナチニブおよびブリナツモマブの初発時からの投与は保険適用がない。

参考文献

- 1) Nishiwaki S, et al. Utility of allogeneic stem cell transplantation for adult Ph+ALL with complete molecular remission. *Am J Hematol* 99, 806-815 (2024) (C1).
- 2) Xie M, et al. Chemotherapy with the use of next-generation tyrosine kinase inhibitors based on measurable residual disease has the potential to avoid hematopoietic stem cell transplantation in treatment for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 129, 1523-1536 (2023)(B4).
- 3) Ghobadi A, et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis. *Blood* 140, 2101-2112 (2022)(C1).
- 4) Sasaki K, et al. Prognostic factors for progression in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete molecular response within 3 months of therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 127, 2648-2656 (2021)(C1).
- 5) Foa R, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 383, 1613-1623, doi:10.1056/NEJMoa2016272 (2020)(B4).
- 6) Foa R, et al. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. *J Clin Oncol*, JCO2301075 (2023)(B4).
- 7) Kantarjian H, et al. Results of the Simultaneous Combination of Ponatinib and Blinatumomab in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *J Clin Oncol* 42, 4246-4251 (2024)(B4).

CQ3 高齢者（65 歳以上）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。ただし、第二世代以降の TKI の Ph 陽性 ALL へ適応は再発・難治に限られている。

推奨グレード：カテゴリ－2A

可能であれば TKI に加えて強度減弱化学療法による地固め療法，維持療法を行う事が推奨される。

解説

高齢者 Ph 陽性 ALL では同種造血細胞移植や小児型化学療法といった高強度の治療が行えず，治療選択肢に制限があるため若年者より治療成績は劣る。イマチニブの登場により高齢者 Ph 陽性 ALL 治療成績は向上しているが，より強力な TKI での治療成績や，二重特異性抗体製剤との組み合わせによる良好な治療成績が各国から報告されている。本邦では第二世代以降の TKI および二重特異性抗体製剤の Ph 陽性 ALL への適応は再発・難治に限られているが，エビデンスレベルの高い報告に限定し引用する。

63 歳から 81 歳の Ph 陽性 ALL に対する GIMEMA LAL0201-B プロトコルではイマチニブ 800mg+ステロイドによる寛解導入を行い，100%の血液学的寛解となったが，分子学的寛解は 27 症例中 1 例にとどまった¹⁾。寛解導入での TKI をダサチニブに変更した GIMEMA LAL1205 プロトコルでは 60 歳以上の高齢者が 12 例と少ないものの，全例が血液学的寛解に到達し，治療開始 22 日目に MRD $< 10^{-3}$ に到達した症例の 15 ヶ月 DFS は 80.0%と良好であった。しかし，53 症例中 23 症例が再発し，その約 7 割に T315I 変異の出現が見られた²⁾。第三世代 TKI であるポナチニブを用いた GIMEMA LAL 1811 試験では 60 歳以上，もしくは 18 歳以上で Unfit な症例を対象とし，45mg/day のポナチニブにプレドニゾロン 4 週間併用する治療を 6 週ごとに 8 コース行い，その後 extension phase としてポナチニブの維持療法を行うプロトコルによる治療を行なった。24 週での血液学的寛解率は 86.4%，分子学的寛解は 40.9%。EFS の中央値は 14.31 ヶ月で，OS や完全寛解持続期間は中央値に達しなかった。治療成績は良好であるが，extension phase に到達した症例は 44 症例中 11 症例にとどまり，有害事象によるポナチニブの減量・中止が高率であった³⁾。

TKI+ステロイド療法による寛解率はいずれも高いが，寛解期間が短いという問題がある。低強度化学療法 EWALL レジメンにダサチニブを組み入れた EWALL-PH-01 プロトコルでは年齢中央値は 69 歳で，初回寛解導入療法での完全寛解率は 96%であった。生存期間中央値は 25.8 ヶ月，1 年 RFS は 58%であった。5 年 RFS は 28%，EFS は 27%，OS は 36%であった。36 例が再発し，変異解析を行った 24 例中 18 例(75%)で T315I 変異がみられた⁴⁾。ダサチニブ+低強度化学療法においても GIMEMA LAL1205 の報告と同様に

再発症例での T315I 変異が高率に検出された。18 歳以上の初発の Ph 陽性 ALL を対象とした低強度化学療法に併用する TKI をイマチニブとボナチニブを 1:2 の割合でランダム化して比較する前向き第 3 相試験が報告された。主要評価項目はサイクル 3 終了時の MRD 陰性完全寛解 (MR4, BCR::ABL1 $\leq$ 0.01%) と定義され、ボナチニブ群 (34.4%) がイマチニブ群 (16.7%) より有意に高かった ($p = 0.002$)。副次評価項目である EFS の中央値は、ボナチニブ群では未達、イマチニブ群では 29 カ月であった。本試験は 60 歳以上の患者 (ボナチニブ群 : 37.2%, イマチニブ群 : 37.0%) が含まれ、主要評価項目に関するサブグループ解析でボナチニブ群はイマチニブ群に対して有益性が認められた。(40.0% vs 10.3%; relative risk, 3.87; risk difference, 0.30 [95% CI, 0.13-0.46]; $P < .001$)。本試験のボナチニブ投与量は 30mg/日であり、安全性プロファイルはイマチニブと同等であった⁵⁾。

GIMEMA LAL2116 D-ALBA 試験では、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+ステロイドを 2 サイクル (最大 5 サイクルまで許容) 行い、分子学的寛解率 (CMR+PNQ) を主要評価項目とする前向き臨床試験が報告された。合計 12 回の髄注以外に化学療法を用いない画期的な治療といえる。年齢中央値は 54 歳 (24~82 歳)。全例の完全寛解率は 98%。ダサチニブの寛解導入療法後に 29% に分子学的奏功が得られ、ブリナツモマブ 2 コース後には 60% に分子学的奏功が得られた。18 カ月の時点の OS は 95%, DFS は 88% であった⁶⁾。本試験の観察期間を延長したフォローアップデータが報告された。ブリナツモマブ最終サイクルから 2, 4, 6, 8, 10, 12 ヶ月後の分子学的奏効率は、それぞれ 75%, 77%, 70.1%, 85%, 90%, 93% であった。追跡期間中央値 53 ヶ月において、DFS は 75.8%, OS は 80.7%, EFS は 74.6% であった。治療の忍容性は長期観察においても良好であった。また、TKI の切り替えが必要となった患者はわずか 63 例中 6 例で、最も一般的な有害事象は胸水であった。初発時に *IKZF1* 遺伝子の欠損に *CDKN2A/2B* あるいは *PAX5* の遺伝子欠損を有する *IKZF1*^{plus} 遺伝子変異で予後不良であることが示された⁷⁾。一方で、63 症例中 24 症例で同種造血細胞移植が行われているため、必ずしも高齢者に特化した臨床試験ではなく、慎重な解釈を要する。また、MD アンダーソンがんセンターからはボナチニブ+ブリナツモマブ治療の良好な成績も報告されている⁸⁾。TKI+二重特異性製剤による治療はもはや年齢に依存する化学療法の毒性を考慮する必要のない全年齢に適応可能な治療法といえる。しかし、本邦では初発症例へのブリナツモマブの使用は、保険適用がない。

参考文献

- 1) 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* 109, 3676 (2007)(B4).
- 2) Foa, R. et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 118, 6521-6528 (2011)(B4).

- 3) Martinelli, G. et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 6, 1742-1753 (2022)(B4).
- 4) Rousselot, P. et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 128, 774 (2016)(B4).
- 5) Jabbour, E. et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 331, 1814-1823 (2024)(B3).
- 6) Foa, R. et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 383, 1613-1623 (2020)(B4).
- 7) Foa, R. et al. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. *J Clin Oncol*, JCO2301075 (2023)(B4).
- 8) Kantarjian, H. et al. Results of the Simultaneous Combination of Ponatinib and Blinatumomab in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *J Clin Oncol* 42, 4246-4251 (2024)(B4).

CQ4 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ランダム化比較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、前方視的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)}、後方視的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ときには 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、ランダム化比較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 (IMA) 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 OS (80% vs. 74.5%) の点で両群に差はみられなかった。本邦では、JALSG Ph+ALL213 試験において、ダサチニブ (DAS) 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 DAS 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 DAS 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、DAS 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.

(secondary endpoint 解析)

- 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. (B4)
- 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. (C2)
- 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. (secondary endpoint 解析)

CQ5 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。特に、Ph 陽性 ALL に対する TKI+二重特異性抗体製剤（本邦では初発例には保険適用外）による治療では中枢神経再発のリスクが高まるため推奨される

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

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 18Gy 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 CNS 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、および CNS 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 CNS 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 CNS 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、CNS 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 再発予防強度を至適化し良好な成績を示している⁵⁾。一方で、スペイン PATHEMA グループからの 4 つの多施設共同前向き試験のサブ解析によると大量 MTX、大量 AraC 療法に IT を 12～14 回組み合わせることにより過去の頭蓋内照射を含む試験と CNS 再発頻度は同等に抑えられた⁶⁾。同様の報告は CALGB グループからも報告されている⁷⁾。

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⁸⁾。成人 ALL において IT の薬剤選択を比較する試験は存在しない。

18 歳以上の Ph 陽性 ALL 150 症例を対象とする MD アンダーソンがんセンターからの報告では、HyperCVAD/MA 交替療法における IT の回数を 8 回と 12 回で後方視的に比較したところ、CNS 再発の抑制は中枢移行が優れているダサチニブの使用とは関連なく、IT の回数が多いたことが再発リスクを有意に低下させた⁹⁾。さらに、ポナチニブ+ブリナツモマ

ブによる Ph 陽性 ALL に対する前向き臨床試験では CNS 再発が再発全体の半数をしめ、高用量化学療法が入らないことによる CNS 再発リスクを予防するために、IT を 12 回から 15 回へとプロトコールが変更された¹⁰⁾。TKI+二重特異性抗体製剤治療において CNS 再発リスクが高まる傾向はダサチニブ+ブリナツモマブを用いた D-ALBA 試験でも認められた¹¹⁾。

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):2091-2097. (B4)
- 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):547-561. PMID: 10653870. (B4)
- 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):911-918. (B4)
- 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):626-632. (B1)
- 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 Mar 1;96(3):292-301. (B4)
- 6) Sancho JM, et al ; Programa para el Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas Group. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer*. 2006 Jun 15;106(12):2540-6. (B4)
- 7) Stock W, et al. Dose intensification of daunorubicin and cytarabine during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Cancer and Leukemia Group B Study 19802. *Cancer*. 2013 Jan 1;119(1):90-8. (B4)
- 8) 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):1165-1173. (A1)
- 9) Shilpa Paul, et al. Intrathecal prophylaxis with 12 versus 8 administrations reduces the incidence of central nervous system relapse in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):493-501. (C2)

- 10) Short NJ, et al. Molecular characterization and predictors of relapse in patients with Ph + ALL after frontline ponatinib and blinatumomab. J Hematol Oncol. 2025 May 14;18(1):55. (B4)
- 11) Kantarjian, H, et al. Results of the Simultaneous Combination of Ponatinib and Blinatumomab in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. J Clin Oncol **42**, 4246-4251, doi:10.1200/JCO.24.00272 (2024)(B4).

パブリックコメント用

CQ6 寛解期成人 ALL における MRD は、どのような評価方法、評価時期、閾値の判定が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

Relative quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) 法による白血病細胞特異的融合遺伝子測定あるいは免疫グロブリン重鎖 (Ig) /T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子再構成の定量測定が推奨される。

推奨グレード：カテゴリー2A

寛解導入療法後の MRD 残存は再発リスクが高い。1 回目の MRD 測定は寛解導入療法後が推奨される。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。

解説

MRD 測定は、形態学的に同定でき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 0.01%(1×10^{-4})の白血病細胞を同定できる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 (MFC) 法^{1,2)}、白血病細胞特異的な融合遺伝子 (BCR::ABL1 など) あるいは Ig/TCR 遺伝子再構成を定量する RQ-PCR 法、白血病細胞特異的な Ig/TCR 遺伝子再構成の同定と定量を次世代シーケンサーで行う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、白血病細胞特異的融合遺伝子定量に加えて、2019 年より Ig/TCR 遺伝子再構成定量 (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 0.01%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。23 件の成人 B-ALL 研究のメタアナリシス結果では、MRD 陰性が RFS (HR 2.34, 95%CI 1.91-2.86)、OS (HR 2.19, 95%CI 1.63-2.94) と相関し、MRD 測定時期は治療開始 3 カ月以内 (HR 2.60, 95%CI 2.05-3.31) であっても、3 カ月以降 (HR 2.23, 95%CI 1.67-2.97) であっても予後と強く相関した⁵⁾。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 陰性例は陽性例に比して 3 年 DFS が 73% vs. 41% ($p=0.018$) と有意に良好であり、地固め療法初回後に MRD 陰性化した症例においても 3 年 DFS 45%と寛解導入療法後 MRD 陰性群に対し劣った⁶⁾。臨床研究において治療層別化に用いる MRD 測定のタイミングと判断閾値は、寛解導入療法後、0.1%を用いている報告が多い⁷⁾。最近では、免疫治療の追加により MRD の陰性化率が増加すること⁸⁾や MRD 陰性寛解においても免疫治療追加により予後が改善すること⁹⁾が報告されているが、これらの MRD 判定は MFC もしくは RQ-PCR を用い、測定値 0.01%を閾値としている。

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) : 1582-93. (B4)
- 2) Denys B, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013; 27 (3) : 635-41. (B4)
- 3) Brüggemann 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 D)
- 4) Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 7-12. (レビュー D)
- 5) Bassan R, et al. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019; 104 (10) : 2028-39. (B2)
- 6) Nagafuji K, et al. Prospective evaluation of minimal residual disease monitoring to predict prognosis of adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2019; 103 (3) : 164-71. (B4)
- 7) Ribera JM, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia. *Blood*; 2021; 137 (14) : 1879-94. (A1)
- 8) Bassan R, et al. Up-front blinatumomab improves MRD clearance and outcome in adult Ph- B-lineage ALL: the GIMEMA LAL2317 phase 2 study. *Blood*. 2025;145(21):2447-2459. (B4)
- 9) Litzow MR, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):320-333. PMID: 39047240. (A1)

CQ7 成人 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：カテゴリー1 大量メトトレキサートが組み込まれているレジメンが推奨される。
推奨グレード：カテゴリー2A AYA 世代（40 歳未満）には小児型治療が推奨される
推奨グレード：カテゴリー2A 40 歳以上に小児型治療を用いる場合には年齢層ごとに薬剤量を調節するなどの工夫が必要である。

解説

成人 Ph 陰性 ALL は大きく 15-39 歳までの AYA 世代と 40-64 歳に分けられる。65 歳以上は一般的に高齢者 ALL の範疇となる。いずれの世代においても、標準治療は確立されておらず、臨床試験で治療を行うことが勧められる。

AYA 世代には従来の成人型治療に比して、小児型治療の成績が良いことは諸外国からも報告され^{1,2)}、本邦においても、Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG)から同様の報告がなされている。ALL202-U では 15-24 歳までの Ph 陰性 ALL 症例に小児ハイリスク ALL 用プロトコルを用いて、寛解率 94%, 5 年 DFS 67%, 5 年 OS 73%という成績³⁾を示している。T-ALL211-U では 15-24 歳の T-ALL を対象に 15 歳未満と同一の小児型治療(MRD による治療層別化を行いハイリスク群にはネララビン(NEL)併用化学療法を実施)を the Japan Children's Cancer Group(JCCG)と共同で行った。15-24 歳において寛解率 90.3%, 3 年 EFS 88.6%, 3 年 OS 93.4%⁴⁾と小児までを含めた全体集団と同等の成績であった⁵⁾。海外からは概ね 40 歳までの AYA 世代全般に対して、15 歳未満と同一の小児型治療を行い良好な成績も示されている^{6,7)}。

40～64 歳の Ph 陰性 ALL に対する臨床試験は、成人型治療を用いた研究と成人用に改編した小児型治療を用いた研究とがある。成人型治療では、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 (CPA, VCR, DXR, DEX, 大量 MTX, 大量 AraC) では、40～59 歳で CR 率 94%, 5 年 OS 30%, 60 歳以上で、CR 率 80%, 5 年 OS 17%であった⁸⁾。同じく成人型治療である JALSG ALL97 試験では、Ph 陰性 ALL 症例のサブグループ解析で CR 率 81%, 5 年 OS 39%であり、このうち 35～54 歳は CR 率 80%, 5 年 OS 38%, 55～64 歳は CR 率 78%, 5 年 OS 26%であった⁹⁾。また、成人 ALL (25-64 歳)での大量 MTX の有効性を無作為割付で検証した JALSG ALL202-O 試験では、全体の CR 率 86%, 大量 MTX 群 5 年 DFS 58%であり、比較対象とした中等量 MTX の 5 年 DFS 43%に対し有意に良好であった¹⁰⁾。JALSG T-ALL213-O では、25-64 歳の T-ALL に対して、ALL202-O 試験の大量 MTX 群治療に NEL を併用した治療を行い、CR 率 88%, 5 年 EFS 66%, 5 年 OS 70%と報告している¹¹⁾。

成人用に改編した小児型治療を用いた GRAALL-2005 (フランス)では、35-44 歳、45-

54 歳, 55-59 歳でそれぞれ CR 率は同等であったが 5 年 OS が 55 歳以上で著明に低下した¹²⁾。そのため GRAALL-2114 では 45 歳以上の治療を減弱し, allo-HSCT を MRD 残存症例に限定することで, 治療関連毒性を軽減し, 45 歳以上の早期死亡率の低下と CR 率の向上が示された。4 年 OS は 18-44 歳で 65.5%から 71.1%に, 45-59 歳で 49.6%から 59.5%に改善された¹³⁾。

以上より, 成人型治療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, 小児型治療を成人に用いる場合には年齢層ごとに薬剤量を調節するなどの工夫が必要である。

また, B-ALL に対しては, ブリナツモマブ (BLIN) を初発症例に使用 することにより MRD の陰性化率が増加すること¹⁴⁾が報告され, さらに MRD 陰性寛解を得た症例でも BLIN 追加により OS が改善することが無作為割付で示された¹⁵⁾。標準リスクであっても BLIN を初発時から使用することが推奨されるが, 本邦においては BLIN を含め, NEL, イノツズマブ オゾガマイシンはいずれも再発難治例のみの保険適用である。

参考文献

- 1) Ribera JM, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. J Clin Oncol. 2008;26 (11): 1843-9 PMID: 18398150 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.7265 (B4)
- 2) 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. PMID: 18502832 PMCID: PMC2518876 DOI: 10.1182/blood-2008-01-130237 (B4)
- 3) Hayakawa F, et al. Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG). 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:e252. (B4)
- 4) Hatta Y, et al. JALSG Ph (-) B-ALL213 Study: Pediatric-Type Chemotherapy Improves Prognosis in Adult Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia Patients, Including Older Adults. Blood 2024;144(Supplement 1):2819-2819. (B4)
- 5) Sato A, et al. Nelarabine, intensive L-asparaginase, and protracted intrathecal therapy for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults (ALL-T11): a nationwide, multicenter, phase 2 trial including randomisation in the very high-risk group. The Lancet Haematol 2023; 10: e419-e432. (B4)
- 6) Toft N, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2018; 32: 606 (B4)
- 7) Stock W, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute

- lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood*. 2019; 133: 1548 (B4)
- 8) 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. (C1)
 - 9) 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. (B4)
 - 10) 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. (B1)
 - 11) Hayakawa F, et al. Nelarabine-combined chemotherapy improves outcome of T-cell acute lymphoblastic leukemia but shows more severe neurotoxicity: JALSG T-ALL213-O. *Cancer Sci*. 2025;116:453-461. (B4)
 - 12) 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. (B1)
 - 13) Boissel N, et al. Age - adapted chemotherapy and MRD - oriented transplant for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2014 trial. *Blood*. 2026 ;147(8):821-33. (B4)
 - 14) Bassan R, et al. Up-front blinatumomab improves MRD clearance and outcome in adult Ph- B-lineage ALL: the GIMEMA LAL2317 phase 2 study. *Blood*. 2025;145(21):2447-2459. (B4)
 - 15) Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):320-333. PMID: 39047240 PMCID: PMC11334054 DOI: 10.1056/NEJMoa2312948. (A1)

CQ8 高齢者（65 歳以上）Ph 陰性 ALL 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

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 歳以上的高齢者は、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¹⁾。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、PS、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。

これらのことから、65 歳以上の高齢者かつ Ph 陰性 ALL の標準治療は開発段階である。前方向視的試験としては PETHEMA（スペイン）から 56～79 歳（年齢中央値 66 歳）を対象とした ALL-OLD07 で、CR 率 74%、OS 中央値 12.4 カ月と報告されている²⁾。近年では、高齢者 B-ALL に対してはイノツズマブオゾガマイシン（INO）やブリナツモマブ（BLIN）を併用した治療の報告が多くなっており、SWOG からは BLIN 単剤+POMP 維持療法で CR 到達率 66%、3 年 DFS&OS とともに 37%との報告があり³⁾、GMALL（ドイツ）からは、INO と DEX による寛解導入療法および年齢に合わせた低強度地固め療法で CR/CRp 到達率 100%、1 年 EFS 88%、3 年 EFS 55%⁴⁾、EWALL(欧州)からは低強度化学療法と INO 併用で、CR/CRp 到達率 90%、1 年 RFS 66%、1 年 OS 73.2%と報告されている⁵⁾。また、MDACC（米国）からは mini-hyper CVD+INO±BLIN による治療で 2 年 PFS 58.2%、5 年 PFS 44%と長期生存の報告もされた⁶⁾。これらの知見からは、未治療高齢者においても INO や BLIN を用いた免疫治療を併用することが有効であることが示唆されるが、本邦においては初発症例へのこれらの免疫治療は保険適用がない。

化学療法のレジメンは、低強度としては、ビンクリスチン（VCR）+プレドニゾロン（PSL）⁷⁾、POMP 療法（PSL, VCR, MTX, 6-MP）⁸⁾、中等度としては、GMALL 療法（IDR, DEX, VCR, CPA, AraC）⁹⁾、PETHEMA-ALLOLD07（VCR, DEX, IDR, CPA, AraC, MTX, L-Asp）²⁾、GRAALL 療法（DXR, VCR, DEX, AraC, CPA）¹⁰⁾、modified DFCI91-01 療法（DEX, DXR, VCR, MTX, L-Asp, 6-MP, 髄注）¹¹⁾、mini-hyper CVD 療法（CPA, VCR, DEX）⁵⁾ が参考となる。

参考文献

- 1) Gökbuget N. How I treat older patients with Ph/BCR-ABL-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2025 Jan 2;145(1):53-63. (レビュー D)
- 2) 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. (B4)
- 3) Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, et al. SWOG 1318: A Phase II Trial of Blinatumomab Followed by POMP Maintenance in Older Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2022 May 10;40(14):1574-1582. PMID: 37187201 PMCID: PMC11840755 DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00073-X. (B4)
 - 4) Stelljes M, Raffe S, Alakel N, et al. Inotuzumab Ozogamicin as Induction Therapy for Patients Older Than 55 Years With Philadelphia Chromosome-Negative B-Precursor ALL. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 20;42(3):273-282. PMID: 37883727 DOI: 10.1200/JCO.23.00546. (B4)
 - 5) Chevallier P, Leguay T, Delord M, et al. Inotuzumab Ozogamicin and Low-Intensity Chemotherapy in Older Patients With Newly Diagnosed CD22+ Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2024 Dec 20;42(36):4327-4341. PMID: 39418626 DOI: 10.1200/JCO.24.00490. (B4)
 - 6) Jabbour E, Short NJ, Senapati J, et al. Mini-hyper-CVD plus inotuzumab ozogamicin, with or without blinatumomab, in the subgroup of older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: long-term results of an open-label phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023 Jun;10(6):e433-e444. PMID: 37187201 PMCID: PMC11840755 DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00073-X. (C1)
 - 7) Hardisty RM, et al. Vincristine and prednisone for the induction of remissions in acute childhood leukaemia. *Br Med J.* 1969; 2 (5658) : 662-5. (B4)
 - 8) 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. (A1)
 - 9) 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. (B4)
 - 10) 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. (A1)
 - 11) Martell MP, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br J Haematol.* 2013; 163 (4) : 458-64. (B4)

CQ9 Ph 陰性 ALL に第一寛解期移植は勧められるか

推奨グレード：カテゴリ-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。
推奨グレード：カテゴリ-2A 化学療法の種類を問わず MRD が陽性である場合には、第一寛解期での同種移植が推奨される。
推奨グレード：カテゴリ-2A Ph-like ALL においては MRD 不明の場合、第一寛解期での同種移植が推奨される。MRD 陰性化した場合の同種移植適用の是非は不明で慎重な判断が必要である。

解説

Ph 陰性 ALL では MRD 測定を可能とするプライマー作成が成功しているか、また造血器腫瘍遺伝子パネル検査が行われているかの 2 項目が第一寛解期での同種移植を選択するか否かを判断する重要な根拠となる。

16～39 歳の AYA 世代では、小児領域で行うのと同じ強度の小児型化学療法が MAC レジメンによる同種移植より OS, DFS, NRM の点で優れていた¹⁾。本研究は MRD 測定が十分に評価されていないため、MRD が何らかの原因で測定不可となった AYA 世代症例で治療選択の参考となる。本研究から、これらの症例で小児型化学療法が行われている場合では第一寛解期での同種移植は勧められない。同様の結果は 18～50 歳の 108 症例を対象とした後方視的解析においても報告されている²⁾。

一方で、MRD 測定が可能な症例では、MRD レベルにより同種造血細胞移植の適応を判断する研究が報告されている。スペインからは、従来ハイリスクとされた条件{高年齢 (30～60 歳)、白血球数高値 (BCP ALL で $\geq 30 \times 10^9/L$ 以上、T-ALL で $\geq 100 \times 10^9/L$ 以上)、pro-B-ALL, early T-ALL, mature T-ALL, 低 2 倍体, t(v;11q23), KMT2A 変異陽性、複雑核型 (5 つ以上の核型異常)}のいずれかを満たす Ph 陰性 ALL 患者における同種移植の必要性を MRD レベルにより判断する研究が報告された。小児型寛解導入により 1 サイクルで CR に到達し、寛解導入終了時の MRD < 0.1%かつ地固め療法早期の MRD < 0.01%の患者は化学療法に割り付けられ、それ以外は同種移植に割り付けられた。化学療法群の 5 年 OS は 72%で、5 年 CIR は 40%、5 年 NRM は 3%と同種移植を行わなくとも良好な成績であった。移植群の 5 年 OS は 54%で、5 年 CIR は 33%、5 年 NRM は 24%であった。ハイリスク ALL でも早期に MRD が陰性化すれば CR1 で同種移植の適応ではない可能性を示している³⁾。同様にフランスの報告では、成人用に減弱された小児型治療が行われた 15-55 歳のハイリスク Ph 陰性 ALL においては、寛解導入療法後の MRD が 10^{-3} まで到達していない症例では同種移植群の RFS が有意に良好であり、 10^{-3} 以下まで到達している症例では移植群と非移植群で RFS の差は無かった⁴⁾。イタリアからの、小児型化学

療法である GIMEMA LAL1913 プロトコル様の治療が施行された Ph 陰性 ALL のリアルワールドデータの解析では、多変量解析において OS、DFS に有意に関係するのは治療経過中の MRD であった。また、高リスク群と MRD 陽性群において同種造血細胞移植 症例が非移植症例よりも有意に DFS が優れていた($P=0.0017$)⁵⁾。これらの報告からは、CR1 での同種移植は MRD 陽性症例においてのみ恩恵のある治療と考えられる。しかし、移植を回避の判断に使用した MRD レベルは各臨床試験で異なっており、統一された MRD レベルは定まっていない点に留意すべきである。

小児型化学療法が行えない成人において、MRD が不明の場合、移植を回避できるか否か現時点では不明である。25 歳以上の Ph 陰性 ALL に成人型治療を行った JALSG2020 試験において CR1 移植を選択しなかった群（本試験では MRD 測定は行われていない）と TRUMP データから抽出された Ph 陰性 ALL かつ CR1 で同種移植を受けた症例との比較では、OS に有意差はなかった⁶⁾。

Ph-like ALL は Ph-like 遺伝子異常を有さない Ph 陰性 ALL と比較して、完全寛解率が低く、MRD 陰性化率が低いことが示されている⁷⁾。JAK-STAT 経路変異、ABL 遺伝子関連変異、FLT3 や RAS 系などそのほかの遺伝子異常の 3 群に大きく分かれるが、造血器腫瘍遺伝子パネル検査により、その一部が本邦でも診断が可能となった。CR で同種造血細胞移植 を受けた Ph 陰性 ALL127 症例の移植成績が City of Hope より報告されている。このうち 56 症例が Ph-like ALL と診断された。移植成績は Ph-like と診断されていない Ph 陰性 ALL と比較し RFS、OS、再発、NRM いずれも有意差を認めなかった⁸⁾。また、中国からの後方視的解析では、608 症例の Ph 陰性 ALL のうち Ph-like ALL と診断された 70 症例について、TKI 併用化学療法、CAR-T 細胞療法、同種造血細胞移植 の中で同種造血細胞移植 が、多変量解析で良好な DFS および OS と関連すると報告された⁹⁾。これらの研究は、後方視的解析であり、移植前治療歴と Ph-like ALL の診断方法が異なるが、いずれも Ph-like ALL においては同種造血細胞移植 により予後が改善する可能性を示唆している。ただし、MRD 陰性化した場合の移植の必要性については検討されていない。以上より、Ph-like ALL においては MRD 不明の場合、第一寛解期での同種移植が推奨される。MRD 陰性化した場合の同種移植適用の是非は不明で慎重な判断が必要である。

参考文献

- 1) Wieduwil 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* 35, 2076-2085 (2021)(C1).
- 2) Seftel MD, et al. Pediatric-inspired therapy compared to allografting for Philadelphia chromosome-negative adult ALL in first complete remission. *Am J Hematol* 91, 322-329 (2016)(C1).
- 3) Ribera JM, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia. *Blood* 137, 1879-1894 (2021)(B4).

- 4) Dhedin N, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 125, 2486-2496; quiz 2586 (2015)(C1).
- 5) Lazzarotto D, et al. Outcome of 421 adult patients with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia treated under an intensive program inspired by the GIMEMA LAL1913 clinical trial: a Campus ALL study. *Haematologica* 110, 55-67 (2025)(C1).
- 6) 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* 114, 608-619 (2021)(C1).
- 7) Chiaretti S, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia is associated with minimal residual disease persistence and poor outcome. First report of the minimal residual disease-oriented GIMEMA LAL1913. *Haematologica* 106, 1559-1568 (2021)(B4).
- 8) Aldoss I, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with fusions associated with Ph-like ALL. *Blood Adv* 6, 4936-4948 (2022)(C1).
- 9) Xu GF, et al. Treatments of Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a real-world retrospective analysis from a single large center in China. *Leuk Lymphoma* 63, 2652-2662 (2022)(C1).

CQ10 第一寛解期 ALL に対して造血細胞移植 を行わない場合、維持療法は進められるか

推奨グレード：カテゴリー1（維持療法の実施），カテゴリー2A（Ph 陽性症例に対する TKI 長期維持療法）

第一寛解期で造血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すぐ維持療法）、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（6-MP）とメトトレキサート（MTX）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のランダム化比較試験で、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 MTX 大量療法を含む強化療法は行う）比較したところ、自家移植群で有意に 5 年 OS 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（IMA）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、CR 率、第一寛解期同種移植の施行率、OS 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 OS は各研究によって大きく異なる。IMA 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 5 年 DFS は 8～26%と良好とは言えない^{5,6)}。一方、IMA 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、DFS がそれぞれ 42.7%（3 年 DFS）⁷⁾、43%（5 年 DFS）⁸⁾と良好である。ダサチニブ、ポナチニブに関しても、これらを含む維持療法を無期限継続するプロトコルが、同種移植を受けなかった患者にも良好な長期生存をもたらしている^{9,10)}。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. (B1)
- 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. (A2)
- 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. (B4)
- 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. (A1)
- 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(9): 1535-1545. (B4)
- 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. (B4)
- 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; 57(10): 2321-9. (B4)
- 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. (B4)
- 9) Rousselot P, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 2016; 128(6): 774-82. (B4)
- 10) Kantarjian H, et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results. *Am J Hematol*. 2023; 98(3): 493-501. (B4)

CQ11 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 細胞療法はどのようなときに考慮すべきか

推奨グレード：カテゴリー2B 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。
推奨グレード：カテゴリー1 B-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。
推奨グレード：カテゴリー2A 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。 BLINA と TKI 併用療法も有効である。
推奨グレード：カテゴリー2B T-ALL の再発ではネララビンが治療選択肢に加わる。
推奨グレード：カテゴリー2A 25 歳以下の再発・難治性 CD19 陽性 B-ALL の一部（適応の詳細は解説参照）では CAR-T 細胞療法が治療選択肢に加わる。

●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 例の解析では、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-Asp, 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、ランダム化比較試験で有意に CR 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（BLINA）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-ALL に対し、ランダム化比較試験で有意に CR 率を改善させた (34% vs. 16%)³⁾。BLINA 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治療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 BLINA 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 (IMA) 継続中、あるいは使用後の Ph 陽性 ALL の再発では *BCR::ABL1* 遺伝子に IMA 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 (DAS) は IMA 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。IMA 継続中の Ph 陽性 ALL の再発例を対象とした DAS 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⁾、IMA 抵抗性変異を獲得した患者の一部では DAS 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 (PON) は、DAS 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。DAS あるいはニロチニブ (NIL) に対して治療抵抗性または不耐容例、および *BCR::ABL1* T315I 陽性例を対象にした試験で、PON 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 BLINA 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 と併用することも有効である^{7,8)}。

T-ALL の再発・難治例ではネララビン (NEL) 療法の有効性が示されている。CALGB が行った第 II 相試験で、多くの前治療歴を有する T-ALL の患者において全奏効率が 41% であった⁹⁾。

CAR-T 細胞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、25 歳以下の再発・難治性 CD19 陽性 B-ALL の一部に対しては CD19 CAR-T 細胞であるチサゲンレクルユーセル (Tisa-Cel) が承認されている。本剤は、再発・難治性 CD19 陽性 B-ALL のうち、初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合、再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合、同種造血細胞移植の適応とならない、または同種造血細胞移植後に再発した場合に使用可能となっている。治験において、再発・難治性 CD19 陽性 B-ALL に対し 81% に CR 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¹⁰⁾。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 細胞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。しかし、25 歳以上成人における安全性も有効性も示されており、適応拡大が望まれる¹¹⁾。実施に当たっては、本剤製造のためのアフエレーシス産物の発送から製品着荷までに 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. (B4)
- 2) Kantarjian HM, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375(8): 740-53. (A1)
- 3) Kantarjian H, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(9): 836-47. (A1)
- 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. (B4)
- 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. (B4)
- 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. (B4)
- 7) Martinelli G, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(16): 1795-1802 (B4).
- 8) Couturier MA, et al. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(3): 620-629. (C3)
- 9) 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. (B4)
- 10) Maude SL, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 439-48. (B4)
- 11) Park JH, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(5): 449-459. (B4)

I 白血病

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), 好酸球増加症とチロシンキナーゼ遺伝子の融合を伴う骨髄性/リンパ性腫瘍 (myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions : MLN-eo-TK), 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, MLN-eo-TK, CEL の治療を提示する。

1. 慢性骨髄性白血病 (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 カ月間持続) 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 ・末梢血あるいは骨髄における芽球割合 15～29% ・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 ・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）

（文献3）より引用）

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。従来は、初診時の年齢、脾腫（肋骨弓下cm）、血小板数、末梢血芽球（%）の4因子を用いて算出されるSokalスコア^{3,7)}が広く用いられていた。SokalスコアはTKI以前の時代の患者を対象に開発されたものであるが、TKI治療を受けた患者における予後スコアとして、新たにEUTOS long-term survival (ELTS) スコア^{8,9)}が開発された。ELTSスコアは白血病関連死亡や長期の全生存率（OS）をより鋭敏に予測できることが示されたため、CMLの予後スコアはSokalスコアからELTSスコアに置き換えられた^{3,6)}。

(https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score/)

表2 診断時の予後スコア

Score 計算式		リスクグループ
Sokal ⁴⁾	$\begin{aligned} & \text{Exp } 0.0116 \times (\text{age} - 43.4) \\ & + 0.0345 \times (\text{spleen} - 7.51) \\ & + 0.188 \times [(\text{platelet count}/700)^2 - 0.563] \\ & + 0.0887 \times (\text{blood blasts} - 2.10) \end{aligned}$	Low risk : < 0.8 Intermediate-risk : 0.80～1.2 High-risk : > 1.2
ELTS ⁵⁾	$\begin{aligned} & 0.0025 \times (\text{age}/10)^3 \\ & + 0.0615 \times \text{spleen size} \\ & + 0.1052 \times \text{peripheral blood blasts} \\ & + 0.4104 \times (\text{platelet count}/1000) - 0.5 \end{aligned}$	Low risk : < 1.5680 Intermediate risk : 1.5680～2.2185 High risk : > 2.2185
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%

(文献 4-6 より作成)

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 ELN (2025) の判定規準に従う³⁾。

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, CyR は骨髓細胞中の Ph 染色体割合, 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指標 (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・骨髓検査所見および臨床所見
完全 (complete) HR : CHR	1. WBC < 10,000/ μ L 2. PLT < 450,000/ μ L 3. 末梢血液中の幼若な細胞 (芽球, 前骨髓球, 骨髓球) を認めない 4. 脾臓の腫大なし
細胞遺伝学的奏効 (Cytogenetic Response : CyR)	骨髓有核細胞中の Ph 染色体 (<i>BCR::ABL1</i>) 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%
分子遺伝学的奏効 (Molecular Response : MR)	<i>BCR::ABL1</i> ^{IS} * 遺伝子レベル (RT-PCR 法)
分子遺伝学的早期 (early) 奏効 : EMR	<i>BCR::ABL1</i> ^{IS} ≤ 10% 治療 3 カ月時点 <i>BCR::ABL1</i> ^{IS} ≤ 1% 治療 6 カ月時点
分子遺伝学的大 (major) 奏効 : MMR	<i>BCR::ABL1</i> ^{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}：国際指標に準拠した BCR::ABL1 mRNA 測定値

（文献 3-6 より作成）

4) CML 治療効果のモニタリング

ELN（2025）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分子遺伝学的な評価が主体であり、末梢血を用いた定量（quantitative）逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）で測定する。これは国際指標に準拠した BCR::ABL1^{IS} として評価される。この方法では、BCR::ABL1 mRNA コピー数と、ABL1 などの内部標準遺伝子の mRNA コピー数との比率を算出し、各検査法が取得した換算係数（Conversion Factor：CF）を用いて補正することで、標準化された結果を得ることができる。

しかし、骨髓染色体検査で Ph 陽性または FISH 法で BCR::ABL1 陽性であるにもかかわらず、BCR::ABL1^{IS} の定量 RT-PCR 検査で BCR::ABL1 が検出できない症例が存在する。その場合は、融合遺伝子が minor BCR::ABL1（頻度は 1～2%）、micro BCR::ABL1（頻度は極めて稀）、major BCR::ABL1 であるが BCR もしくは ABL1 の切断点が通常と異なる非定型融合遺伝子（頻度は 2%程度）の可能性が考えられる。融合遺伝子の特定は治療奏効のモニタリングに重要なため、minor BCR::ABL1 および micro BCR::ABL1 融合遺伝子検査やダイレクトシーケンス法などを行い、融合遺伝子の型を特定するのが望ましい（実施の可否は検査会社に問い合わせること）。融合遺伝子の型が特定できた場合は、ベースラインと治療後の BCR::ABL1 遺伝子発現量を比較することで分子学的奏効を評価するが、これは国際指標が適用されないため、IS として評価できない点に留意する。

一方で、従来から用いられてきた細胞遺伝学的検査の意義は薄れ、治療奏効のモニタリングとしては一般的に不要となった。しかし、遺伝子 発現量の評価が困難な非定型 BCR::ABL1 融合遺伝子であった患者については、可能な限り融合遺伝子の型に応じた primer を設定し、定量 RT-PCR 検査でモニタリングすることを推奨する。定量 RT-PCR 検査が実施困難な場合は、ELN2013 の規準に従って細胞遺伝学的評価で治療効果判定を行う⁴⁾。CyR については骨髓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）検査でも代用できる。なお、FISH 法による BCR::ABL1 検査はあらゆるタイプの BCR::ABL1 融合遺伝子を検出できるため、末梢血での BCR::ABL1 FISH 検査は CML のスクリーニングに最も有用である。

治療奏効の評価については、ELN（2025）の改訂によって、それまでの Optimal（至適）および Failure（不成功）という表現は、それぞれ Favorable（好ましい）および Unfavorable（好ましくない）という表現に変更された。初回治療では、治療後 3 カ月まで

に $BCR::ABL1^{IS} \leq 10\%$, 6 カ月までに $BCR::ABL1^{IS} \leq 1\%$, 12 カ月までに $BCR::ABL1^{IS} \leq 0.1\%$ すなわち major MR (MMR) を達成することが Favorable (好ましい) 奏効であり, それ以後は MMR の維持を目指す (表 4)。Warning (要注意) の奏効ではモニタリングを頻回に行い, Unfavorable (好ましくない) 奏効では治療の変更を考慮する。なお, 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, 治療効果は同じ基準で評価する (表 4)。CML-CP 治療においては, MMR の治療効果を得ることが病勢の進行を回避するために重要であり, 国際指標に準拠した定量 RT-PCR の検査は ELN³⁾や NCCN¹⁰⁾など海外の CML 治療ガイドラインでも必須の検査となっている。分子遺伝学的に深い奏効 (deep molecular response : DMR) については, $BCR::ABL1^{IS} 0.01\%$ 以下を $MR^{4.0}$, $BCR::ABL1^{IS} 0.0032\%$ 以下を $MR^{4.5}$, $BCR::ABL1^{IS} 0.001\%$ 以下を $MR^{5.0}$ と定義する。

表 4 CML に対する TKI 治療の効果

評価時点	効果		
	好ましい Favorable	要注意 Warning	好ましくない Unfavorable
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	$BCR::ABL1^{IS} \leq 10\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 10\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 10\%$ (1~3 カ月後に再確認された場合)
6 カ月	$BCR::ABL1^{IS} \leq 1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 1 \sim 10\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 10\%$
12 カ月	$BCR::ABL1^{IS} \leq 0.1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 0.1 \sim 1\%$	$BCR::ABL1^{IS} > 1\%$
その後 どの時点 でも	$BCR::ABL1^{IS} \leq 0.1\% *$	$BCR::ABL1^{IS} > 0.1 \sim 1\%$, Loss of $\leq 0.1\%$ (MMR)	$BCR::ABL1^{IS} > 1\%$, 治療抵抗性 <i>ABL1</i> 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

(文献 3 より引用)

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-banding 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。G-banding 法で Ph 染色体および *BCR::ABL1* mRNA を特定できない症例は, 染色体 FISH 検査を実施して Ph 染色体を確認する。また, *BCR::ABL1* mRNA を定量し治療前の定量値の確認を行う。
- ② 治療開始直後は, 血算と血液像を毎週~2 週ごとに検査する。

- ③ 末梢血での BCR::ABL1^{IS} の定量 RT-PCR 検査は、治療開始前および治療開始後 3 カ月ごとに行う。治療を変更した場合は、変更時点から 3 カ月ごとに BCR::ABL1^{IS} 検査を行う。
- ④ BCR::ABL1^{IS} の著しい増加を認めた場合や ELN（2025）規準で Unfavorable の場合は、骨髓検査を実施し病期の再確認と付加的染色体異常の有無を検討する。また、*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。

5) CML の治療目標

これまでの CML の主たる治療目標は、急性転化への移行を阻止することであり、その指標となる治療奏効は MMR の達成であった。しかし、TKI 治療のみで無治療寛解（treatment-free remission：TFR）を得られることが明らかとなった現在では、DMR への到達と TFR の獲得が、CML における新しい治療目標となっている。イマチニブ（IMA）中止試験である STIM1 試験では、IMA 治療によって DMR に到達し、少なくとも 2 年間 DMR を維持した後に IMA を中止した症例の約 40% が、治療中止後も DMR を維持できることが確認されている¹¹⁾。一方で、IMA 中止後に DMR を喪失した場合は、IMA の再開によりすべての症例が DMR に再到達している¹¹⁾。以来、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、多くの臨床試験および日本血液学会による前向き多施設共同観察研究（J-SKI）によるエビデンスが蓄積された。そのため、本ガイドラインにおいては、日常診療における TKI 中止は、一定の条件を満たした患者において、専門医による注意深い監督のもとに実施できることとした。その参考として、ELN³⁾ および NCCN ガイドライン¹⁰⁾ 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 陰性の骨髓増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasms：MPN）*JAK2* 変異が PV の 95% 以上、ET、PMF の約半数に、トロンプオ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¹²⁾。¹³⁾。国内からは、日本血液学会 MPN-R18 研究による後方視的観察研究で PV、ET の 10 年生存率はそれぞれ 83.6%、85.3%、特発性造血障害班による前向き観察研究で PMF の 3 年生存率は 60%、生存期間中央値は 4.0 年と報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。PV と ET の主な死因は血管イベントとされてきたが、MPN-R18 では、PV の死因は、急性白血病への移行、白血病以外の疾患進行、二次がんが血管イベントよりも多かった¹⁴⁾。ET の死因では、出血性イベントが多く、次いで急性白血病への移行、二次がん、血栓性イベントと続く¹⁵⁾。また、PMF の主な死因は、原疾患の増悪・白血病への移行、感染症、出血性イベントなどである¹⁶⁾。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）¹⁷⁾ と比較的良好であることから、PV と ET では血栓症の予防を目的とした治療に加えて、とくに若年者 PV と ET、また 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²⁵⁾

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，診断から 10～15 年は合併する血栓症の予防が治療の主眼となる。しかし，診断から 10 年以降では骨髓線維症や急性白血病への移行リスクが徐々に増加することから，若年者では疾患進行リスクを低下させる治療を選択する。血栓症リスクは，年齢 60 歳以上または血栓症の既往歴がある患者は，高リスク患者である（表 5）¹⁸⁾。生命予後リスクは，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 6）¹⁹⁾。加えて，*JAK2V617F* アリル量が疾患進行リスク，静脈血栓リスクとなるとの報告がある。

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 ¹⁸⁾	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

表 6 PV における生命予後のリスク分類^{28, 29)}

報告者	予後因子	リスク分類	生存期間 中央値 (年)
Tefferi A, et al ¹⁹⁾	年齢 57～66 歳 (2)，≥ 67 歳 (5)	低リスク (0)	27.8
	WBC ≥ 15,000 / μ L (1)	中間リスク (1, 2)	18.9
	血栓症の既往 (1)	高リスク (3～7)	10.9

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（本邦未承認）の投与を行う。

③血栓症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。

瀉血療法は，ヘマトクリット値 45% 未満を目標に，血圧，脈拍などの循環動態をみながら 1 回 200～400 mL を月に 1～2 度のペースで行う。高齢者や心血管障害を有する例では，循環動態の急激な変化がないように，少量（100～200 mL），頻回の瀉血が望ましい。出血や消化器症状などの禁忌がなければ，75～100 mg/日のアスピリンの経口投与が選択される。

細胞減少療法を行う場合，血液学的効果および血栓・出血性合併症の抑制を目指す場合

の第一選択薬はロペグインターフェロン- α 2bもしくはヒドロキシウレアである。分子細胞生物学的効果を目指す場合にはロペグインターフェロン- α 2bを選択する。ヒドロキシウレア不耐容、あるいは抵抗性の場合は、ルキソリチニブを使用する²⁰⁾。ヒドロキシウレアは妊婦には禁忌であり、妊娠中や挙児希望者にはインターフェロン α 療法（本邦未承認）を考慮することがある。妊娠中のロペグインターフェロン- α 2bの安全性についてのデータは不十分である。また長期投与による二次発がんのリスクが完全には否定されていないため、40歳未満の若年者では、なるべくロペグインターフェロン- α 2b製剤を選択する。

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、多くの患者では、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。血栓症リスクでは、年齢60歳以上または血栓症の既往歴がある患者は高リスク患者である¹⁸⁾。なお、最近JAK2変異を組み入れたリスク分類も提唱された²¹⁾（表7）。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。

生命予後リスクについては、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8）²²⁾。なお、国内のMPN-R18研究ではETの死因に出血性イベントが多かったことに留意すべきである¹⁵⁾。

表7 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. ¹⁸⁾	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
Revised IPSET-thrombosis Barbui T, et al. ²¹⁾	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 8 ET における生命予後のリスク分類^{28, 29)}

報告者	予後因子	リスク分類	50%生存期 (年)
Passamonti F, et al. ²²⁾	年齢 ≥ 60 歳 (2) WBC $\geq 11,000 / \mu\text{L}$ (1) 血栓症の既往 (1)	低リスク (0) 中間リスク (1, 2) 高リスク (3, 4)	到達せず 24.5 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。ヒドロキシウレアによる細胞減少療法は推奨されない²⁰⁾。低用量アスピリンの投与も一般的には不要であるが、*JAK2* 変異がある、心血管リスクファクター（喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病）がある、あるいは微小血管の塞栓、血栓症を示唆する症状がある時には、アスピリン投与を考慮してもよい²³⁾。

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^{24, 25)}。血小板数の著増に伴い 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。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、vWF : RCo が改善していることを確認してからアスピリン投与を行う。血小板数 < 100 万/ μL でも vWF が低下する例もみられるため³⁴⁾、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。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^{25, 26)}。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/ μL ~60 万/ μL を目標にされることが多い。ET の発症年齢は PV と比べ若く、やや女性に好発することから、妊娠、育児希望が問題となることがある。このような場合は、インターフェロン α 投与を考慮する（本邦未承認）。妊娠中のロペグインターフェロン- $\alpha 2b$ の安全性についてのデータは不十分である。

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 2 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) < 10 g/dL, 診断時 WBC $> 25,000 / \mu\text{L}$, 末梢血液中の芽球割合 $\geq 1\%$ の 5 つを予後因子とする IPSS²⁷⁾、前述の 5 因子に異なった重み付けをした Dynamic IPSS (DIPSS)²⁸⁾、DIPSS に染色体異常、血小板数、輸血依存性を付加した

DIPSS Plus²⁹⁾ 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)。ドライバー変異では *CALR* タイプ I の欠如、高リスク遺伝子変異(HMR) (*ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, または *U2AF1*)、*TP53* 変異などが PMF の予後と相関することが報告されている¹³⁾。遺伝子変異情報が得られる場合には、遺伝子変異情報をみ込んだ予後予測モデル MIPSS70 (Mutation-enhanced international prognostic score system) や MIPSS70+ バージョン 2.0 も利用可能である。MIPSS70+ バージョン 2.0 は、3 つの臨床生物学的因子 (全身症状、貧血、末梢芽球 $\geq 2\%$) と 4 つの遺伝的因子 (予後不良染色体核型、1 つまたは ≥ 2 つの HMR 変異、*CALR* タイプ I の欠如) に基づいて、患者を 5 つのグループに分類しており、遺伝子変異情報が得られる場合は PMF 患者の予後予測に有用である³⁰⁾。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 / μL 、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 Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model (MYSEC-PM) の有用性が報告されている³¹⁾。

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細胞移植であり、合併症がなく適切なドナーが得られる場合は移植が推奨される。allo-H CT により 40~50 %に長期生存が得られる。移植の適応とならない場合は、ルキソリチニブ投与を行う。ルキソリチニブにより脾腫の改善、症状の改善に加え、生命予後の改善も期待できる^{32, 33)}。貧血を伴う場合は、モメロチニブが選択肢となる。

表 9 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 ²⁷⁾	年齢 > 65 歳 (1)	0	低リスク	11.3
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (1)	1	中間-I リスク	7.9
	Hb < 10 g/dL (1)	2	中間-II リスク	4.0
	WBC > 25,000 / μL (1)	≥ 3	高リスク	2.3
	末梢血芽球 $\geq 1\%$ (1)			
DIPSS/ aaDIPSS ²⁸⁾	DIPSS :	0	低リスク	到達せず
	年齢 > 65 歳 (1)	1~2	中間-I リスク	14.2

	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (1) Hb < 10 g/dL (2) WBC > 25,000 / μ L (1) 末梢血芽球 $\geq$ 1% (1)	3~4 5~6	中間-II リスク 高リスク	4.0 1.5
	Age-adjusted DIPSS (65 歳未 満) : 発熱・夜間盗汗・体重減少の維持 (2) Hb < 10 g/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 ²⁹⁾	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 ³¹⁾	年齢(0.15/year) 発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (1) Hb < 11 g/dL (2) 血小板 < 150,000 / μ L (1) 末梢血芽球 $\geq$ 3% (2) <i>CALR</i> 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 9.3 4.5 2.0
MIPSS-70 + version 2.0 ³⁰⁾	中等度貧血 (男性 Hb < 9-10.9 g/dL, 女性 < 8-9.9 g/dL) (1) 重症貧血 (男性 Hb < 9 g/dL, 女性 < 8 g/dL) (2) 末梢血芽球 $\geq$ 2% (1) 体重減少, 発熱, 夜間盗汗 (2)	0 1~2 3~4 5~8 $\geq$ 9	超低リスク 低リスク 中間リスク 高リスク 超高リスク	到達せず 16.4 7.7 4.1 1.8

	高リスク遺伝子変異 [ASXL1, SRSF2, AF1Q157]が1つ (2) 高リスク遺伝子変異が2つ (3) 超高リスク核型 [-7, inv (3)/3q21, i(17q), 12p-/12p11.2 または 11q-/11q23 の単一／複数の異常, +9 および +8 以外の単一／複数の常染色体トリソミー] (4) 予後不良核型 [超高リスク核型, 正常核型, または 20q 欠失単独, 13q 欠失, +9, 1 番染色体転座/重複, Y 染色体欠失, Y 染色体欠失以外の性染色体異常以外の異常核型] (3)			
--	---	--	--	--

6. 好酸球増加症とチロシンキナーゼ遺伝子の融合を伴う骨髄性/リンパ性腫瘍 (myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions, MLN-eo-TK) と慢性好酸球性白血病 (CEL)

1) MLN-eo-TK と CEL の診断

MLN-eo-TK は細胞／分子遺伝学的検査により同定されるチロシンキナーゼ遺伝子再構成の種類により, WHO 分類第 5 版では表のようにさらに 7 つに分類される³⁴⁾。
FIP1L1::PDGFRA を伴う MLN が最も頻度が高く, 反応性好酸球増多症を除く臓器障害を伴う好酸球増多症のうち 1 割程度をしめるという報告がある³⁵⁾。腫瘍性 HES (primary (clonal/neoplastic) HES, HESN) を疑うが, チロシンキナーゼ遺伝子再構成が検出されない場合に CEL を疑い, 骨髄検査結果や骨髄液を用いた G-banding 結果, 造血器腫瘍遺伝子パネル結果などを参考に鑑別を進めていく³⁴⁾。

表 10 WHO 分類第 5 版における myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions

WHO 分類第 5 版での病名	チロシンキナーゼ遺伝子/遺伝子座	代表的なパートナー遺伝子/遺伝子座
MLN with <i>PDGFRA</i> rearrangement	<i>PDGFRA</i> /4q12	<i>FIP1L1</i> /4q12, <i>KIF5B</i> /10p11.22, <i>CDK5RAP2</i> /9q33.2, <i>STRN</i> /2p22.2, <i>ETV6</i> /12p13.2, <i>BCR</i> /22q11.2, <i>TNSK2</i> など

MLN with <i>PDGFRB</i> rearrangement	<i>PDGFRB</i> /5q32	<i>ETV6</i> /12p13.2 など
MLN with <i>FGFR1</i> rearrangement	<i>FGFR1</i> /8p11.2	<i>ZMYM2</i> (ZNF198)/13q12.11, <i>CNTRL</i> /9q33.2, <i>CEP43</i> など
MLN with <i>JAK2</i> rearrangement	<i>JAK2</i> /9p24	<i>PCM1</i> /8p22, <i>ETV6</i> /12p13.2, <i>BCR</i> /22q11.2 など
MLN with <i>FLT3</i> rearrangement	<i>FLT3</i> /13q12	<i>ETV6</i> /12p13.2, <i>BCR</i> /22q11.2, <i>ZMYM2</i> /13q12, <i>TRIP11</i> /14q32, <i>SPTBN1</i> /2p16, <i>GOLGB1</i> /3q13, <i>CCDC88C</i> /14q32, <i>ZBTB44</i> /11q24, <i>MYO18A</i> /17q12 など
MLN with <i>ETV6::ABL1</i> fusion	<i>ABL1</i> /9q34	<i>ETV6</i> /12p13.2
MLN with other tyrosine kinase gene fusions	<i>FGFR2</i> /10q26.13 <i>LYN</i> /8q12.1 <i>NTRK3</i> /15q25.3 <i>ALK</i> /2p23 <i>RET</i> /10q11.2	<i>ETV6</i> /12p13.2 など <i>ETV6</i> /12p13.2 など <i>ETV6</i> /12p13.2 など <i>RANBP2</i> /2q13 など <i>BCR</i> /22q11.2, <i>FGFR1OP</i> /6q27 など

2) MLN-eo-TK と CEL の治療戦略

PDGFRA/B 融合遺伝子を伴う場合はイマチニブが著効するため、継続投与を行う（*PDGFRB* 再構成に対しては本邦未承認）。*FGFR1* 遺伝子を伴う場合はペミガチニブ投与を開始し、移植適応症例では早期に同種造血細胞移植を行う。その他のチロシンキナーゼ遺伝子異常を持つ場合は、それぞれの遺伝子異常に応じて感受性を持つ TKI を投与し、可能であれば早期に同種造血細胞移植を施行する^{36,37)}。CEL で JAK-STAT 経路の変異がある場合はステロイドが奏効せず、ルキシソリチニブが奏効することが多く³⁸⁾、移植適応症例では同種造血細胞移植がすすめられる。

参考文献

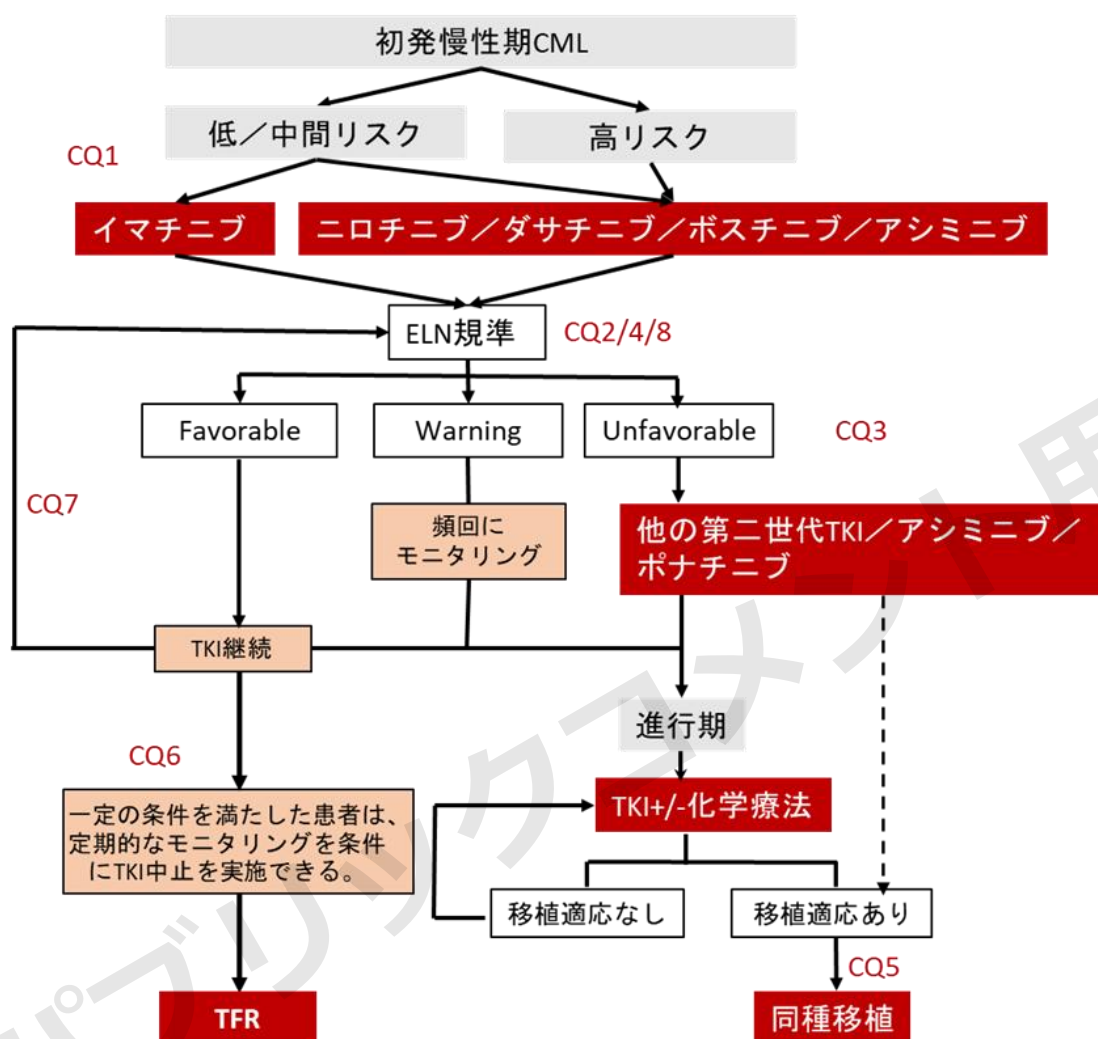
- 1) Arber, D.A., Introduction and overview of the classification of myeloid neoplasms. . WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC, 2017; p. 16-27. （テキストブック）
- 2) Vardiman, J.W., Chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1-positive. . WHO Classification

- of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC, 2017: p. 30-36.
(テキストブック)
- 3) Apperley, J.F, et al., 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2025. 39(8): p. 1797-1813. (レビュー)
 - 4) Baccarani, M, et al., European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 2013. 122(6): p. 872-84. (レビュー)
 - 5) Baccarani, M, et al., Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*, 2009. 27(35): p. 6041-51. (レビュー)
 - 6) Hochhaus, A, et al., European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2020. 34(4): p. 966-984.
 - 7) Sokal, J.E, et al., Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 1984. 63(4): p. 789-99.
 - 8) Pfirrmann, M, et al., Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2016. 30(1): p. 48-56.
 - 9) Geelen, I.G.P, et al., Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of "real world" CML patients. *Leukemia*, 2018. 32(10): p. 2299-2303.
 - 10) Shah, N.P, et al., Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024. 22(1): p. 43-69.
 - 11) 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): p. 298-305.
 - 12) Vainchenker, W. and R. Kralovics, Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2017. 129(6): p. 667-679. (レビュー)
 - 13) Pasquer, H., J.J. Kiladjian, and L. Benajiba, Current myeloproliferative neoplasm scoring systems for clinical practice. *Blood*, 2025. 145(3): p. 257-276. (レビュー)
 - 14) Edahiro, Y, et al., Clinical characteristics of Japanese patients with polycythemia vera: results of the JSH-MPN-R18 study. *Int J Hematol*, 2022. 116(5): p. 696-711.
 - 15) Hashimoto, Y, et al., Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of patients with essential thrombocythemia in Japan: the JSH-MPN-R18 study. *Int J Hematol*, 2022. 115(2): p. 208-221.
 - 16) 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): p. 59-69.
 - 17) 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): p. 2995-3001.

- 18) Barbui, T, et al., Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 761-70.
- 19) Tefferi, A, et al., Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*, 2013. 27(9): p. 1874-81.
- 20) Vannucchi, A.M., et al., Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*, 2015. 372(5): p. 426-35.
- 21) Barbui, T, et al., Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*, 2015. 5: p. e369.
- 22) 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): p. 1197-201.
- 23) Alvarez-Larran, A, et al., Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*, 2010. 116(8): p. 1205-10; quiz 1387.
- 24) 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): p. 215-20.
- 25) Harrison, C.N, et al., Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*, 2005. 353(1): p. 33-45. (B2)
- 26) Gisslinger, H, et al., Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*, 2013. 121(10): p. 1720-8.
- 27) 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): p. 2895-901.
- 28) 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): p. 1703-8.
- 29) 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): p. 392-7.
- 30) 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): p. 1769-1770.
- 31) 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): p. 2726-2731.
- 32) Verstovsek, S, et al., A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*, 2012. 366(9): p. 799-807.
- 33) Harrison, C, et al., JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*, 2012. 366(9): p. 787-98.
- 34) Hochhaus, A., Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusion. WHO Classification of Tumours. Haematolymphoid Tumours. 5th Edition. Lyon, IARC, 2024: p. 184. (テキストブック)
- 35) Ogbogu, P.U, et al., Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(6): p. 1319-25 e3.
- 36) Gerbitz, A., Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Gene Fusions, version 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2025.
- 37) Reiter, A., G. Metzgeroth, and N.C.P. Cross, How I diagnose and treat myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase gene fusions. *Blood*, 2025. 145(16): p. 1758-1768.
- 38) Groh, M, et al., Involvement of the JAK-STAT pathway in the molecular landscape of tyrosine kinase fusion-negative hypereosinophilic syndromes: A nationwide CERE study. *Am J Hematol*, 2024. 99(6): p. 1108-1118.

▶ アルゴリズム

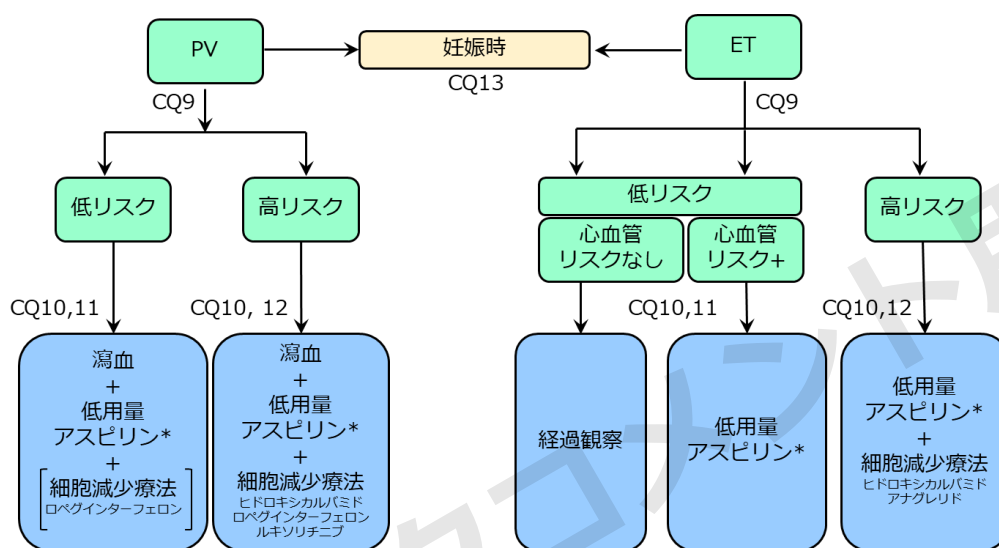


1. CML のアルゴリズム

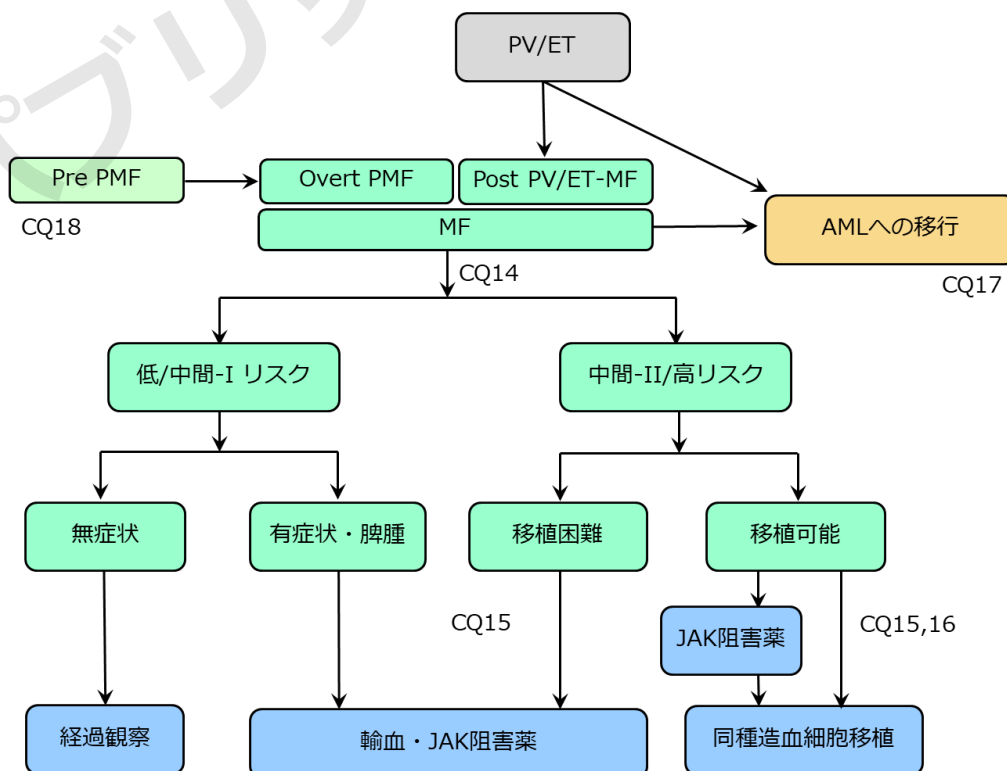
現在の CML 治療のキードラッグは TKI である。CML-CP にはリスクと患者背景を考慮し TKI [イマチニブ (IMA) , ニロチニブ (NIL) , ダサチニブ (DAS) , ボスチニブ (BOS)] , STAMP (specifically targeting the ABL myristoyl pocket) 阻害薬アシミニブ (ASC) のいずれかを投与する (CQ1)。治療開始後, Favorable (好ましい) 奏効の場合は治療を継続, Warning (要注意) の場合はモニタリング (CQ2) を頻回にし, Unfavorable (好ましくない) 奏効の場合は, 他の第二世代 TKI, ASC, またはボスチニブ (PON) 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有害事象 を避けるため, 血管閉塞性事象の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, 同種移植の実施を推奨する (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 を中止することができる (CQ6)。TKI は有害事象や年齢などの患者背景を理由に減量することができる。DMR 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)。妊娠を計画している女性の場合、CML の治療中に妊娠した場合、および妊娠中に CML を発症した場合には、妊娠時期と疾患状態によって個別に対応を考慮する必要がある (CQ8)。



(*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

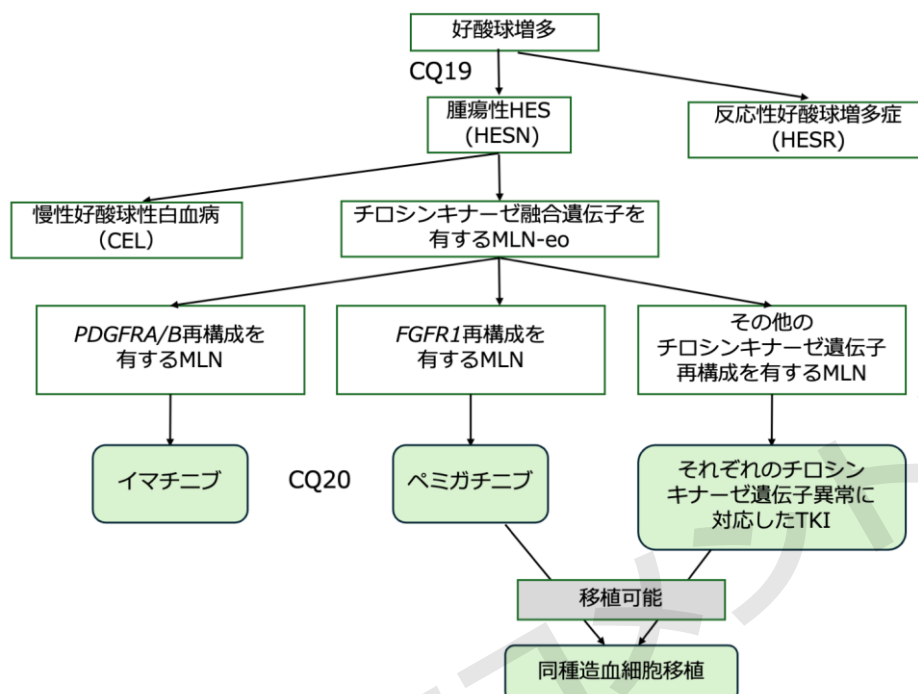
PV, ET, PMF の治療に際しては、リスク評価に基づき治療方針を立てることが基本となる。

PV と ET の当面の治療目標は、血栓症や出血を予防することである。しかし、診断から 10 年以降では骨髓線維症や急性白血病への移行リスクが徐々に増加することから、若年者では疾患進行リスクを低下させる治療を選択する。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 (CQ10) (本邦未承認)。低リスク PV に対する細胞減少療法は、一部の症例を除いて推奨されないが、瀉血のみでは、ヘマトクリット <45% の達成が困難な低リスク PV 症例に対して細胞減少療法を行う場合には、ロペグインターフェロン- α 2b を考慮する (CQ11)。高リスク PV には、これに加えてヒドロキシウレアあるいはロペグインターフェロン- α 2b を用いてヘマトクリット値 <45% を目指す (CQ9, 12)。分子細胞生物学的効果を目指す場合にはロペグインターフェロン- α 2b を選択する。生命予後改善の指標として分子生物学的効果が提案されている (CQ9)。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 ET に対する細胞減少療法は推奨されない (CQ11)。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 (CQ10) (本邦未承認)。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 (本邦未承認) 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 (CQ12)。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/ μ L~60 万/ μ L を目標にされることが多い (CQ9)。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 (CQ13)。

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 (CQ14)。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、JAK 阻害薬が選択肢となる (CQ15)。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細胞移植を考慮する (CQ16)。同種造血細胞移植は 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 (CQ15)。貧血がある場合は、モメロチニブが選択肢となる (CQ15)。移植前に脾腫が見られる場合は、ルキソリチニブで脾縮小療法を行う (CQ16)。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 (CQ17)。

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(CQ18)。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(CQ18)。



3. MLN-eo, CEL のアルゴリズム

MLN-eo, CEL の治療は、チロシンキナーゼ遺伝子再構成の有無とその種類によって大きく異なるため、FISH 法や RT-PCR 法, G-banding 法, これらでも診断がつかない場合は造血器腫瘍遺伝子パネルなどの各種細胞/分子遺伝学的検査を用いて、チロシンキナーゼ遺伝子再構成を伴う MLN-eo であるのか、またその種類について確定診断を行うことが適切な治療を行うためにも重要である。(CQ19)

PDGFRA または *PDGFRB* の再構成を有する MLN では、イマチニブが第一選択薬となる(*PDGFRB* 再構成については本邦未承認)。慢性期のみならず芽球期であってもほぼ全例で著効し、CHR および CMR が得られる。これらの効果は長期に持続するため、寛解導入後に同種造血細胞移植をアップフロントで施行する必要はない。ただし、本邦においてイマチニブが保険承認されているのは *FIP1L1::PDGFRA* 陽性症例のみである。

FGFR1 再構成を有する MLN では、*FGFR1* 阻害薬ベミガチニブにより約 7 割の症例で CHR または CMR が得られると報告されている。しかし、*FGFR1* 再構成例はしばしば急性転化を来すため、ベミガチニブで寛解状態になったとしても、同種造血細胞移植が可能な症例では早期に行うことが推奨される。(CQ20)

JAK2, *FLT3*, *ABL1* など、上記以外のチロシンキナーゼ遺伝子再構成を有する MLN では、それぞれの融合遺伝子に感受性を有するチロシンキナーゼ阻害薬 (JAK 阻害薬, FLT3 阻害薬, ABL 阻害薬など) を導入した上で、可能な症例ではできる限り早期に同種造血細胞移植を検討する。

CEL に対する標準的治療は確立されていないが、コルチコステロイド、ハイドロキシウレア、またはインターフェロン- α などが症状コントロールのため、海外で使用されている。JAK-STAT 経路の変異陽性の場合にはルキシソリチニブなどの JAK 阻害剤が有効である可能性が高い。CEL は予後不良であり、移植適応のある患者には早期に同種造血細胞移植を検討する。

パブリックコメント用

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、第一世代イマチニブ、第二世代 TKI、または STAMP 阻害薬アシミニブ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

高リスク群の場合は、第二世代 TKI もしくはアシミニブの使用が望ましい。また、各薬剤の副作用プロファイルが異なることから、合併症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 (IMA) と化学療法＋インターフェロン α (IFN- α) の併用療法との比較試験 (IRIS 試験) によって IMA の優位性が示された¹⁾。IMA 投与による OS は 8 年で 85% (CML 関連死による死亡のみを対象とした 8 年 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)}。同様に、日本人患者を対象とした臨床試験 (JALSG CML202 study) でも良好な治療成績が確認された (7 年 OS が 93%)⁴⁾。その後、高用量 (600～800 mg QD) IMA と通常用量 (400 mg QD) IMA 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かった⁵⁾。

IMA を対照薬として、第二世代 TKI であるニロチニブ (NIL)、ダサチニブ (DAS)、ボスチニブ (BOS) を比較した第 III 相試験が報告されている。NIL 300 mg BID (ENESTnd 試験)⁶⁾、DAS 100 mg QD (DASISION 試験)⁷⁾、BOS 400 mg QD (BFORE 試験)⁸⁾ では、12 カ月時点での細胞遺伝学的完全奏効 (CCyR) および分子遺伝学的大奏効 (MMR) 達成率は、第二世代 TKI が IMA 400 mg QD より優れていた。さらに、長期のフォローアップにおける DMR 達成率についても、第二世代 TKI が優れていた⁹⁻¹¹⁾。本邦では初発 CML-CP に対し NIL と DAS を比較した第 III 層ランダム化試験 (CML212 試験)、および BOS の第 II 層単アーム試験 (B1871048 試験) が実施され、12 カ月までの MMR 達成率は NIL 62.6%、DAS 69.6%、BOS 61.7% であり、18 カ月までの MR4.5 達成率は NIL 32.6%、DAS 30.8%、BOS 33.3% であった^{12,13)}。このように、第二世代 TKI 間の治療奏効は同等と考えられる。また、アシミニブ (ASC) は 2022 年に 2 種類以上の TKI に抵抗性・不耐容の CML に対して承認され、2025 年に初発 CML-CP に対する適応を取得した。ASC 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 阻害薬である。ASC 80 mg QD は、IMA および第二世代 TKI との比較試験が行われ (ASC4FIRST 試験)、IMA に対しては有意に優れた治療効果を示し、第二世代 TKI に対しては同等以上の効果を示した¹⁴⁾。

このように、第二世代 TKI および ASC は、IMA と比べて有効性において優位性が示されている。したがって、高リスクの患者に対しては、第二世代 TKI もしくは ASC の治療が望ましいと考えられる。ただし、IMAの後発品と第二世代 TKI 以降の薬剤は薬価が大きく異なることから、治療選択にあたっては患者の費用負担についても考慮する必要がある¹⁵⁾。また、長期観察において、第二世代 TKI 以降の薬剤は IMA に比べて心血管系の有害事象の発生頻度が高い点に注意すべきである^{9,10)}。これらの CML 治療薬5 剤（後発品を含む）は薬価や副作用プロファイルが異なることから、経済的な状況や合併症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. (A1)
- 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 (22) : 1126. (A1)
- 3) Hochhaus A, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376 (10) : 917-27. (A1)
- 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.
- 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. (B2)
- 6) Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362 (24) : 2251-9. (B3)
- 7) Kantarjian H, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362 (24) : 2260-70. (B3)
- 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. (B3)
- 9) Kantarjian H, 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) : 450-53. (B3)
- 10) 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. (B3)

- 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 (7) : 1825-33. (B3)
- 12) Matsumura I, et al. Nilotinib vs dasatinib in achieving MR4.5 for de novo chronic myeloid leukemia: the randomized JALSG CML212 study. *Blood Adv*. 2024; 8 (20) : 5237-47. (B3)
- 13) Ono T, et al. Bosutinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: final 3-year follow-up results of a phase 2 study. *Int J Hematol*. 2022; 116 (6) : 871-82.
- 14) Hochhaus A, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2024; 391 (10) : 885-98. (B3)
- 15) Apperley J, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025; 39 (8) : 1797-813. (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（IS）に準拠した BCR::ABL1 定量 RT-PCR 法（BCR::ABL1IS）を用い、TKI 治療前と治療後 3 カ月ごとに治療奏効のモニタリングを行うことが推奨される。

解説

CML の治療効果判定のモニタリング は 末梢血を用いた定量 RT-PCR 法が主体となっており、国際指標に準拠した BCR::ABL1^{IS}での評価が推奨されている¹⁾。治療奏効の評価は、TKI 治療前と治療開始後 3 カ月ごとに BCR::ABL1^{IS}を測定する¹⁾。治療を切り替えた場合は、切り替えた時点から 3 カ月ごとに BCR::ABL1^{IS}を測定する。なお、本邦では BCR::ABL1^{IS} 検査が保険診療で実施できるため、日常診療で国際指標に準拠した評価が可能となっている。

ただし、一般的な RT-PCR 法で測定可能な BCR::ABL1 融合遺伝子は切断点が e13a2 (b2a2) および e14a2 (b3a2) のタイプであり、異なる切断点を有する非定型 BCR::ABL1 は検出できないため注意が必要である²⁾。また、minor BCR::ABL1 や micro BCR::ABL1 については検査機関で実施可能であるが、国際指標が設けられていないため、BCR::ABL1^{IS} として評価できないことには注意されたい^{1,2)}。非定型 BCR::ABL1 が測定可能な施設では、TKI 治療前にダイレクトシーケンス法などで BCR::ABL1 の型の特定に努めるのが望ましい^{1,2)}。BCR::ABL1 の型が特定でき、かつ定量できた場合は、治療前後の BCR::ABL1 測定値を比較することで治療効果を判定することができる²⁾。BCR::ABL1 バリエーションの検査が困難な施設は、ELN2013 の規準に従って細胞遺伝学的評価で治療効果判定を行う³⁾。

イマチニブ（IMA）を化学療法＋インターフェロン α（IFN-α）の併用療法と比較した IRIS 試験における CML 関連死の回避率は、IMA 治療群において 12 カ月時点の MMR 達成者で 97.8%、MMR 未達成者で 89.4%、18 カ月時点の MMR 達成者で 100%、未達成者で 90.5%であり、いずれも MMR 達成者で有意に良好であった⁴⁾。これらの研究結果から、MMR への到達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、初発 CML-CP に対して第二世代 TKI であるニロチニブ（NIL）およびダサチニブ（DAS）を、IMA を対象薬として比較した第Ⅲ相試験である ENESTnd 試験⁵⁾ および DASISION 試験⁶⁾ において、いずれの TKI でも治療後 3 カ月の BCR::ABL1^{IS} ≤ 10% および 6 カ月の BCR::ABL1^{IS} ≤ 1% で定義される early molecular response（EMR）の達成が、PFS や 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 CML-CP 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 達成が良好な PFS の予測因子であることが示された⁷⁾。このように、EMR を含めた治療目標の達成は、CML 患者の予後を予測できる重要なサロゲートマーカーである。

TKI 治療抵抗性と考えられた場合には、骨髓検査を実施する。病期の再評価に加え、G-banding 法および *ABL1* 点突然変異解析を行い、付加的染色体異常の有無や *ABL1* 変異の種類に基づいて治療方針を決定する¹⁾。

参考文献

- 1) Apperley JF, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025; 39 (8) : 1797-813. (レビュー)
- 2) Cross NCP, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023; 37 (11) :2150-67. (レビュー)
- 3) Baccarani 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) Hochhaus A, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376 (10) : 917-27. (A1)
- 5) Hughes TP, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014; 123 (9) :1353-60. (B3)
- 6) Jabbour E, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014 ;123 (4) :494-500. (A1)
- 7) Kizaki M, et al. 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.

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

推奨グレード：カテゴリー2A

- ・ CML-CP の二次治療以降 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）、STAMP 阻害薬（アシミニブ）I、第三世代 TKI（ポナチニブ）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. 二次治療以降

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 ELN（2025）の判定規準に従う¹⁾。

Warning に対してはモニタリングを頻回に行い、3 カ月後の評価ポイントで Favorable か Unfavorable かを判断する。その際、治療抵抗性の原因として、アドヒアランスの低下や有害事象 による休薬がないかを確認する。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 の可能性を考慮して検討する。一方、Unfavorable と判定された場合は TKI 変更が推奨される。骨髓検査を実施し、病期の再確認とともに *ABL1* 点突然変異解析や付加的染色体異常の有無を検査し治療を選択する。*ABL1* 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（NIL）、ダサチニブ（DAS）、ボスチニブ（BOS）、STAMP 阻害薬アシミニブ（ASC）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規準を用いる¹⁾。

イマチニブ（IMA）抵抗性・不耐容に対して NIL 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 IMA 抵抗性・不耐容に対して DAS を 100 mg QD, 50 mg BID, 140 mg QD, 70 mg BID にランダム化した第 III 相試験の最終データでは、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⁾。IMA 抵抗性・不耐容 286 例に対して BOS に変更した第 I / II 相試験の 4 年フォローアップデータにおいても、累積 CCyR 達成率は 49%、2 年 OS は 91% と良好であった⁵⁾。

2 種類もしくはそれ以上の TKI に抵抗性・不耐容の CML に対しては、ポナチニブ（PON）およびアシミニブ（ASC）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 PON 45 mg 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, MR4.5 達成率がそれぞれ 40%, 24%、OS は 73% であった⁷⁾。

2 種類以上の TKI 抵抗性・不耐容 CML-CP に対しては、ASC 40 mg BID を BOS 500 mg QD と比較したランダム化第 III 相試験（ASCEMBL 試験）が実施され、ASC と BOS の

24週 MMR達成率はそれぞれ25.5%と13.2%であり、有害事象による治療中止率はそれぞれ5.8%と21.1%であった⁸⁾。さらに156週の調査で、MMR達成率はそれぞれ45.2%と23.7%であり、有害事象による治療中止率はそれぞれ8.3%と27.6%であった。このように、長期のフォローアップにおいてもASCの治療効果や安全性の優位性が示されている⁹⁾。

2. T315I 変異

ABL1 点突然変異解析で T315I 変異を認めた場合は、第一および第二世代はすべて無効のため、PONを選択する。上記のPON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、長期治療成績は劣っていなかった⁷⁾。一方、ASCに関しては、第I相試験の少なくとも1種類のTKI治療後にT315Iを有するCML-CPを対象とした群において患者18例中5例(28%)が1年以内にMMRを達成した¹⁰⁾。この結果をもとにT315I陽性患者に対しては高用量ASC(200 mg 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、本邦では高用量ASCは未承認である。上記のASCSEMBL試験ではT315I変異を認める症例は除外されているため、ASC 40 mg 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) Apperley JF, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025; 39 (8) : 1797-813. (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 imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of phase II study. *Leukemia*. 2013; 27 (1) : 107-12.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. (B1)

- 9) Mauro MJ, et al. Asciminib remained superior vs bosutinib in late-line CML-CP after nearly 4 years of follow-up in ASCEMBL. Blood Adv. 2025; 9 (16) : 4248-59. (B1)
- 10) Hughes TP, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. N Engl J Med. 2019; 381 (24) : 2315-26.

パブリックコメント用

CQ4 TKI の注意すべき晩期有害事象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を実施する。また、慢性腎臓病（CKD）に対する定期的な検査も必要である。このほか、生活の質（QOL）を低下させる非血液学的な有害事象 にも留意する。

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、肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）、末梢動脈疾患（peripheral arterial disease：PAD）、脳梗塞〕や慢性腎臓病（chronic kidney disease：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（IMA）に比べて第二世代 TKI〔ニロチニブ（NIL）、ダサチニブ（DAS）〕で心血管系の有害事象 の頻度が高かった（全 Grade の虚血性心血管イベント：NIL 300 mg BID 46 例/279 例 vs. IMA 400 mg QD 10 例/280 例，DAS 100 mg QD 12 例/258 例 vs. IMA 400 mg QD 6 例/258 例）^{1,2)}。BFRORE 試験の 5 年の長期観察では、ボスチニブ（BOS）の心血管系の有害事象 の頻度は対照群の IMA と比較してほぼ同等であった（BOS 400 mg QD 26 例/268 例 vs. IMA 400 mg QD 23 例/265 例）³⁾。また、2 剤以上の前治療歴のある CML と ALL 患者を対象とした第三世代 TKI ポナチニブ（PON）の第 II 相試験（PACE 試験）では、CP-CML 患者における心血管系の有害事象の頻度は 84/270 例(31%)と高率であったものの⁴⁾、あと解析の結果で、心血管イベントの発生頻度は患者のリスク因子により異なることが示された⁵⁾。アシミニブ（ASC）に関しては、初発 CML-CP に対して ASC と医師選択の TKI をランダム化した第 III 層試験（ASC4FIRST 試験）の中間解析で、心血管系の有害事象 の頻度は ASC 2 例/201 例，IMA 0 例/102 例，第二世代 TKI 群 2 例/102 例であった⁶⁾。

これらの有害事象 の一部は時間的・用量的な依存傾向を示すものの、発症に関する正確なメカニズムはわかっていない。そのため、TKI 中止以外の有効な予防法は明らかではない。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⁷⁾、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、運動を励行し、喫煙者であれば禁煙を指導する⁸⁾。

本邦では CML 患者 626 例の後方視的な観察研究が実施され、単変量解析では、年齢、慢性腎臓病（CKD）、糖尿病、高血圧、喫煙習慣が心血管イベントの発生と関連し、多変量解析では、高血圧と喫煙習慣が有意なリスク因子として特定された。また本邦で開発された久山町スコアは、従来のスコアチャートよりも効果的に高リスク患者を層別化できる

可能性が示された⁹⁾。したがって、TKI 投与前には心血管イベントのリスクを評価し、高リスクと判断された患者には TKI による心血管イベントの可能性について十分に説明した上で、選択された TKI 治療に対する同意を得てから投与を開始することが望ましい。また、心血管イベントのリスクが高い TKI を用いる場合は、投与前と投与中に足関節上腕血圧比 (ABI) や、心臓超音波検査、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、抗血小板薬の心血管の有害事象に対する一次予防効果は明らかではない。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、抗血小板薬による予防を考慮しても良い。

DAS 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¹⁰⁾。DASISION 試験の 5 年の調査によると、PAH の発症は DAS 群 258 例中 6 例、IMA 群 258 例中 0 例であった²⁾。また、本邦における後方視的な解析では、IMA や NIL でも無症候性の PAH を合併する可能性が示唆されている¹¹⁾。TKI による PAH 発症のリスクが高い症例を特定することは困難であるため、DAS 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。PAH に対する治療は原因薬剤の中止であり、可逆的（一部は部分的な改善のみ）であることも報告されている¹⁰⁾。

IMA、NIL あるいは DAS が一次治療として使用された 468 例の調査において、TKI 投与開始後に CKD を発症したのは 58 例 (14%) であり、そのうち 49 例 (84%) は IMA による治療中に発症した。IMA 以外にも、高齢、高血圧、糖尿病が CKD の発症と関連していた。治療前に CKD を発症していない患者では、IMA が時間の経過とともに GFR を低下させることが示された¹³⁾。また、BOS においても CKD の発症が報告されている¹⁴⁾。このように、TKI の長期使用においては、CKD の発症にも注意を払う必要がある。

このほかにも、倦怠感などを含む患者報告アウトカムによる非血液学的な有害事象も報告されており、これらは長期的に生活の質 (QOL) を悪化させる要因となる。したがって、問診による医師-患者間のコミュニケーションや、アンケート調査による客観的な QOL 評価の重要性が改めて認識されている^{15,16)}。

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) : 440-53. (B3)
- 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. (B3)
- 3) Brummendorf TH, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022; 36 (7) : 1825-33. (B3)

- 4) 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.
- 5) Januzzi JL, et al. Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee. *J Hematol Oncol*. 2022; 15(1) : 1.
- 6) Hochhaus A, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2024; 391 (10) : 885-98. (B3)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) Watanabe N, et al. The incidence of vascular adverse events and usefulness of novel risk assessment tool in Japanese patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cardiooncology*. 2025; 11 (1) : 68-76.
- 10) Shah NP, et al. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. *Am J Hematol*. 2015; 90 (11) : 1060-4.
- 11) Minami M, et al. Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib and dasatinib. *Br J Hematol*. 2017; 177: 578-87.
- 12) Cha SH, et al. Comparison of cutaneous adverse events between second-generation tyrosine kinase inhibitors and imatinib for chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2023; 62 (12) : 1767-74. (レビュー)
- 13) 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. (レビュー)
- 14) Cortes JE, et al. Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2017; 17(10) : 684-95.
- 15) Smit Y, et al. Patient-reported toxicity symptoms during tyrosine kinase inhibitor treatment in chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2025; 33 (5) : 446. (レビュー)
- 16) Smit Y, et al. Measuring chronic myeloid leukaemia TKI-related toxic effects in the real world: a systematic review and critical assessment of content validity of patient-reported outcome measures. *Lancet Hematol*. 2023; 10 (10) : e849-59. (レビュー)

CQ5 同種造血細胞移植は CML の治療中どのようなときに考慮すべきか

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細胞移植を行うことを推奨する。
- ・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細胞移植の準備を開始する。
- ・ポナチニブおよびアシミニブに抵抗性を示す CML-CP、およびすべての TKI に不耐容を示す CML-CP は同種造血細胞移植の適応を考慮する。

解説

CML において、治癒が可能な唯一の治療法は同種造血細胞移植（allo-HCT）である。2002 年までは、適切なドナーを持つすべての CML 患者が allo-HCT の候補とされていた。しかし、TKI の臨床応用により CML の予後は飛躍的に改善され、さらに複数の TKI が利用できるようになったことで、CML-CP に対して一次治療として allo-HCT を選択する必要がなくなった^{1,2)}。一方で、CML-AP/BP においては、allo-HCT は依然として重要な選択肢である²⁾。

初発 CML-BP や TKI 治療中に進展した CML-AP/BP に対しては、TKI や化学療法で慢性期への再構築を目指した後に、allo-HCT を行うことが強く推奨される。AP/BP は CP に復しても長期的な維持は困難なことが多いため、これらの患者ではドナー探索を含め、治療開始時点から allo-HCT を念頭に置いて治療戦略を立てる²⁾。リンパ系 BP（Lymphoid BP）であれば急性リンパ性白血病型の化学療法^{3,4)}、骨髄系 BP（Myeloid BP）であれば急性骨髄性白血病型の化学療法^{3,5)}を併用する。CP2 の状態となった場合は、適切な時期を逃さず allo-HCT を実施する。

初発 CML-AP に対しては、最初に第二世代 TKI を投与し、効果が不十分な場合は未投与の第二世代 TKI もしくはポナチニブ（PON）に変更する。これにも効果不十分な場合に allo-HCT を考慮する。したがって、TKI 単独治療で好ましい奏効が得られた場合は移植治療を要しない²⁾。

初発 CML-CP に対しては、TKI に対する抵抗性または不耐容を示す場合は allo-HCT の適応となる。したがって、PON およびアシミニブ（ASC）を含む複数の TKI 治療を行っても、持続的な奏効（CCyR または BCR::ABL1^{IS} ≤ 1%）が得られない CML-CP 患者、ならびにすべての TKI に不耐容を示す CML-CP 患者は、allo-HCT の実施を考慮する²⁾。

稀ではあるが、TKI を使用している患者において、適切な TKI の減量やサイトカインなどによる支持療法を行っても重篤な血球減少をきたすことがある。このような患者は血球減少により治療が頻繁に中断され、TKI の効果的かつ持続的な投与が困難となる場合があ

る。その場合は、骨髄を再増殖させるのに十分な正常造血が残存していない可能性が高いため、allo-HCT が長期生存を提供できる唯一の有効な治療法となる。

これらの移植患者の予後を規定する最大の因子は、allo-HCT を受けた時点での病期や治療奏効である。2002 年から 2017 年に行われたスウェーデンの CML 登録研究では、CP1、CP2、BP の移植後 5 年生存率は、それぞれ 96.2%、70.1%、36.9%であった⁶⁾。また、ヨーロッパ血液骨髓移植学会の研究では、OS および PFS に影響を与える予後不良因子は、CP1 と比較して CP2 以上であること、および Karnofsky performance status スコアが 80 以下であることであった⁷⁾。本邦で実施されたレジストリ研究では、移植時に MMR を達成していた患者は、CCyR または CHR 達成の患者に比べて、無病生存率（DFS）および OS が有意に高かった⁸⁾。また、若年者を対象とした臨床研究では、診断時の病期は OS に影響しなかった一方、allo-HCT 実施時の病期が OS に影響し、CP1 で allo-HCT を実施された患者は良好な OS を示した⁹⁾。さらに、allo-HCT 実施時に MMR または DMR を達成した CP 患者の 5 年 OS は、それぞれ 100%および 94.4%と極めて良好であった⁹⁾。このように、病期や治療奏効が移植患者における重要な予後因子となるため、適切な治療奏効が得られた状態で allo-HCT を実施することが重要である。

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) Apperley JF, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025; 39 (8) : 1797-813. (レビュー)
- 3) Deininger MW. Diagnosing and managing advanced chronic myeloid leukemia. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:e381-8. (レビュー)
- 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 (3) : 460-6.
- 5) 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.
- 6) Lübking A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry. Bone Marrow Transplant. 2019; 54 (11) : 1764-74.
- 7) Chalandon Y, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT. Am J Hematol. 2023; 98 (1) : 112-21.

- 8) Okada Y, et al. Optimal Depth of the Treatment Response Before Allogeneic Hematopoietic Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Am J Hematol.* 2025; 100 (8) :1440-43.
- 9) Shimada H, et al. Prognostic Factors for Outcomes of Allogeneic HSCT for Children and Adolescents/Young Adults With CML in the TKI Era. *Transplant Cell Ther.* 2022; 28 (7) : 376-89.

パブリックコメント用

CQ6 DMR を達成後、TKI 中止を勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

DMR が得られ、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 中止を実施することができる。

解説

TKI の長期投与に伴う晩期毒性の回避や医療経済の観点から、無治療寛解（TFR）の獲得は CML 治療における重要な目標のひとつである。当初、CML-CP の診断でイマチニブ（IMA）治療を受け、DMR を達成維持した CML-CP 患者を対象に TKI 中止試験が実施された（STIM1 試験）¹⁾。この臨床試験によって、IMA を中止しても 12 カ月時点で 41% が TFR を維持でき、DMR を喪失した患者は IMA の再投与で DMR を再達成できることが明らかとなった。また、10 年以上の経過観察においても TFR が維持されていることが示された²⁾。さらに、IMA 再開の基準を DMR 喪失ではなく MMR 喪失とした A-STIM 試験では、12 カ月の TFR 維持率は 64% と良好であり、TKI 再開の基準を MMR 喪失まで許容できることが明らかとなった³⁾。これらの試験結果を受け、本邦でも IMA 中止試験が実施され（JALSG STIM213 試験）⁴⁾、12 カ月時点での TFR 維持率は 67.6% と良好な結果を示し、TFR の実行可能性が確認された。

また、前 TKI に抵抗性あるいは不耐容を示し、二次治療としてニロチニブ（NIL）やダサチニブ（DAS）を使用した患者の TKI 中止試験（ENESTop 試験、NILSt 試験、STAT2 試験、DADI 試験）⁵⁻⁸⁾ が実施され、NIL や DAS に切り替えた患者においても、DMR が一定期間（1～2 年以上）維持できた患者の約半数は TFR を維持できることが示された。さらに、一次治療として第二世代 TKI を使用した患者の TKI 中止試験が実施され、NIL（ENESTfreedom 試験、JALSG N-STOP 試験）^{9,10)} および DAS（first-line DADI 試験、JALSG D-STOP 試験、D-FREE 試験）¹¹⁻¹³⁾ のいずれも TKI 中止によって TFR を得られることが示された。これらの結果から、専門医による厳格なモニタリングの下では、TKI 中止が安全に実施可能であると考えられている。なお、ボスチニブ（BOS）、ポナチニブ（PON）、およびアシミニブ（ASC）については TFR のエビデンスが極めて限られており、さらなる臨床調査が必要である。

欧米では蓄積されたエビデンスをもとに TKI 治療を中止できる基準が確立されている。本邦では豊富な TKI 中止のエビデンスの蓄積があるが、臨床試験の適格基準が異なるため、TKI 中止の基準を明確に決定するには至っていない。したがって、TKI 中止基準は NCCN¹⁴⁾ および ELN¹⁵⁾ のガイドラインを参考として、個々の症例で TKI 中止を検討する。NCCN および ELN における TKI 中止に必要な条件を表 1 に挙げる。

表 1 TKI 中止の条件

	NCCN	ELN（最低限の条件）	ELN（推奨できる条件）
--	------	-------------	--------------

患者背景 ／検査	・ 18 歳以上 ・ CML-AP/BP の既往のない CML-CP である ・ 一般的な検査で測定可能なタイプの <i>BCR::ABL1</i> である ・ MR4.5 が確実に検出できる検査を利用でき、結果を 2 週間以内に知ることができる ・ 十分な説明を行い、患者自身に TKI 中止の意志があり、患者の同意を得ている		
治療期間	>3 年	>5 年 (第二世代 TKI は >4 年)	>5 年
DMR 維持期間	MR4.0 を >2 年	MR4.0 を >2 年	MR4.0 を >3 年 かつ MR4.5 を >2 年

(文献 14,15) より作成)

なお、前治療で TKI に抵抗性を示し、TKI を変更したことで DMR を獲得した患者では TFR 率が極めて低い。また、一般的な検査で測定可能な major *BCR::ABL1* 以外は国際指標に準じた評価が適用できない。そのため、これらに該当する症例では TKI 中止が推奨されないことには注意すべきである。

【TKI 中止後のモニタリング】

- ・ TKI 中止後、最初の 6 カ月は毎月、次の 6 カ月は 2 カ月ごと、以後は 3 カ月ごとに *BCR::ABL1*^{IS} を測定する。
- ・ MMR を喪失した場合、その時点から 1 カ月以内に TKI を再開し、MMR 再獲得まで毎月 *BCR::ABL1*^{IS} を測定する。TKI 再開後 3 カ月を経過しても MMR を再獲得できない患者は、*ABL1* 点突然変異解析を実施して治療方針を再考し、毎月の *BCR::ABL1*^{IS} 検査をさらに 6 カ月間継続する。

また、TKI 中止後、20～30%の症例で筋骨格痛を主体とする TKI 離脱症候群 (WS) を認める¹⁶⁾。そのため、TKI 中止時には WS 発症の可能性について患者への説明と同意が必要である。WS は一過性であり、多くは半年以内に自然軽快、もしくは対症療法にて軽快する¹⁶⁾。なお、WS の発症機序は不明である。

ヨーロッパでは大規模な TKI 中止試験である EURO-SKI 試験¹⁷⁾が実施され、病期の進行は認められていない。しかし、TKI 中止試験における長期観察の情報は依然として不足している。本邦では、日本血液学会の事業としてのレジストリ研究「慢性骨髄性白血病患者に対する TKI 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 (Japanese Stop Kinase Inhibitor)」¹⁸⁾が実施され、観察 5 年時点の中間報告が発表された。5 年 TFR 率は 65.2%であり、病期進行や現疾患による死亡は認めなかった。なお、本研究は 10 年間の追跡調査を行う研究デザインとなっているが、追跡調査が続いており、晩期分

子遺伝学的再発の実態は明らかでない。そのため、現時点では TFR 中の MRD モニタリングは生涯継続する必要がある。

1 回目の TKI 中止で TFR が維持できなかった患者において、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 中止が試みられている。J-SKI の中間解析では、2 回目の TKI 中止が行われた症例についても検討されており、41%で TFR が成功していた¹⁸⁾。しかし、対象症例は 32 例と少ないため、今後の長期観察と症例の蓄積が求められる。

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.
- 2) Mahon FX, et al. Extended long-term follow-up and the survival of Stop Imatinib study. *Blood Neoplasia.* 2025; 3 (1) : 100177.
- 3) Rousselot P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (5) : 424-30.
- 4) 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; 107 (2) : 185-93.
- 5) 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.
- 6) Takahashi N, et al. Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan. *Haematologica.* 2018; 103 (11) : 1835-42.
- 7) Nagafuji K, et al. Cessation of nilotinib in patients with chronic myelogenous leukemia who have maintained deep molecular responses for 2 years: a multicenter phase 2 trial, stop nilotinib (NILSt). *Int J Hematol.* 2019; 110 (6) : 675-82.
- 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; 2 (12) : e528-35.
- 9) 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.

- 10) 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 Library. 2021: 325427; EP667. (E テキスト)
- 11) 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.
- 12) 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 Library. 2021: 325428; EP668. (E テキスト)
- 13) Yoshida C, et al. Importance of TKI treatment duration in treatment-free remission of chronic myeloid leukemia: results of the D-FREE study. Int J Hematol. 2023; 117 (5) : 694-705.
- 14) Shah NP, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024; 22 (1) : 43-69. (レビュー)
- 15) Apperley JF, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025; 39 (8) : 1797-813. (レビュー)
- 16) 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 (6) : 717-23.
- 17) Mahon FX, et al. European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in Chronic Myeloid Leukemia: Final Analysis and Novel Prognostic Factors for Treatment-Free Remission. J Clin Oncol. 2024; 42 (16) : 1875-80.
- 18) Takahashi N, et al. Five-year interim analysis of J-SKI: an observational study of TKI discontinuation in patients with CML in Japan. Int J Hematol. 2026 Mar 1.

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：カテゴリー1

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 15 mg や 30 mg への減量を考慮する。

推奨グレード：カテゴリー2A

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：カテゴリー2B

DMR 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 の減量を行ってもよい。

解説

1. TKI の減量基準に基づく用量調整

新規 CML-CP に対する TKI の開発臨床試験 (IRIS 試験¹⁾, BFORE 試験²⁾, DASISION 試験³⁾, ENESTnd 試験⁴⁾) によって TKI の標準投与量 [イマチニブ (IMA) 400 mg 1 日 1 回, ボスチニブ (BOS) 400 mg 1 日 1 回, ダサチニブ (DAS) 100 mg 1 日 1 回, ニロチニブ (NIL) 300 mg 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 (PON) 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 45 mg 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, 心血管イベントのリスクが高い症例で血管閉塞性事象が発生し, 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 15 mg, 未達成症例または進行期移行期症例には 30 mg に減量することが推奨された。本邦においては PON の初回治療の用量用法は 45 mg 1 日 1 回と規定されているが, リスクとベネフィットを考え, 国内の臨床医は 15 mg または 30 mg 1 日 1 回を初回投与量として採用し, 安全に投与が行われている。前治療抵抗性 CML に対する PON 初期投与量 15 mg, 30 mg, 45 mg のランダム化比較試験 (OPTIC 試験)⁶⁾ が行われ, 15 mg や 30 mg では血管閉塞性事象を減らしつつ, T315I 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 PON は 15 mg や 30 mg への減量を考慮する必要がある。

2. 高齢者などに対する TKI の減量

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 (IMA, BOS, DAS, NIL) 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。

IMA の新規発症 CML に対する標準投与量は IRIS 試験¹⁾の結果 400 mg 1 日 1 回であるが、国内の新規発症 CML に対する前方視的試験 JALSG CML で 300 mg 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 300 mg 群と 400 mg 群の間で IMA のトラフ濃度に有意差は認められなかった⁷⁾。本邦においては、BOS の漸増方法を検証する前方視的臨床試験 (BOGI 試験)⁸⁾が実施され、低用量開始の段階的増量は、重度の副作用を減らし、治療中断率を低下させる可能性が示唆された。

新規発症 CML に対する DAS の標準投与量は DASISION 試験³⁾の結果 100 mg 1 日 1 回である。しかし、小規模の限られたコホートであるが、50 mg 1 日 1 回投与でも同様の治療効果が期待でき、胸水貯留や血球減少などの有害事象を避けうるできると報告された⁹⁾。特に有害事象が懸念される高齢者においては、1 日 1 回 20 mg から治療を開始し、治療効果および有害事象の発現状況に応じて至適用量を決定する臨床試験 (DALVEC 試験)¹⁰⁾が実施され、少量からの投与開始を考慮できることが示された。一方、高リスク症例に対しての DAS 少量投与のエビデンスはない。また、若年者に対しては DAS 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点は注意が必要である。

新規発症 CML に対する NIL の標準投与量は ENESTnd 試験⁴⁾の結果 300 mg 1 日 2 回である。ENESTnd 試験の 10 年の長期観察¹¹⁾において、400 mg 1 日 2 回と比較し 300 mg 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 PON 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 400 mg 1 日 2 回に代えて 300 mg 1 日 2 回の有用性と安全性が示されている¹²⁾。開発臨床試験では 400 mg 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。

3. DMR 維持症例に対する TKI の減量

3 年以上の TKI 治療歴があり、12 カ月以上にわたって MR4.0 の奏効を維持している患者においては、TKI の投与量を 50%に減量しても大多数で治療効果が維持できることが示されている^{13,14)}。したがって、DMR を得られている患者では、TKI に関連する晩期有害事象を回避する目的で TKI の減量を検討することは妥当である。ただし、減量後も定期的な IS モニタリングを行い、治療効果が維持されていることを確認する必要がある。独立した前方視的臨床試験を用いた数理モデルによると、既に深い奏効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結論付けており、前述の TKI 減量試験の結果と一致している¹⁵⁾。

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. (A1)
- 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. (B3)
- 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. (B3)
- 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. (B3)
- 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.
- 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. (B3)
- 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.
- 8) Ureshino H, et al. A lower initial dose of bosutinib for patients with chronic myeloid leukemia patients resistant and/or intolerant to prior therapy: a single-arm, multicenter, phase 2 trial (BOGI trial). *Int J Hematol.* 2024; 120 (4) : 492-500.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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. (B3)
- 12) Hiwase D, et al. Efficacy and safety of nilotinib 300 mg 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.

- 13) Clark RE, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4 (7) : e310-6.
- 14) Iurlo A, et al. Treatment-Free Remission in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia After Nilotinib De-Escalation: 96-Week Update of the DANTE Study. *Hematol Oncol.* 2025; 43 (5) : e70126.
- 15) 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. (B2)

パブリックコメント用

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 TKI 中止もしくは IFN- α への切り替えが推奨される。一方、男性患者に対して TKI 治療中止を推奨する根拠はない。

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 (IMA) または第二世代 TKI [ダサチニブ (DAS), ニロチニブ (NIL), およびボスチニブ (BOS)] による妊孕性の低下や児における先天異常の増加は報告されていない¹⁾。しかし、薬剤の影響に不安を訴える患者に対しては、精子保存の選択肢を提示する。ポナチニブ (PON) およびアシミニブ (ASC) 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²⁾。

女性患者が妊娠を希望した場合は、TKI 治療の中止を積極的に検討する²⁾。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²⁻⁶⁾。安定した DMR を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)²⁾。したがって、個々の患者において抗腫瘍効果を重視した治療薬を選択し、治療効果を評価したうえで TKI 治療中止の可能性について積極的に検討する。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 IFN- α への切り替えは選択肢となる^{2,7)}。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。挙児希望がある場合は、診断と同時にハイリスク妊娠を専門とする産科医との緊密な連携を行い、生殖補助医療の活用を検討する。また、出産後の授乳に関しては、IFN- α は比較的安全とされる一方で、IMA および NIL は母乳への移行が報告されている。乳児の推定される曝露量は治療用量を大きく下回るとされるが、児への影響に関する情報は限られているため、TKI 服用中の授乳は避けるべきである⁸⁾。

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をした場合の管理は、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 曝露は避ける必要がある²⁻⁵⁾。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 IFN- α 治療に切り替える^{2,7)}。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)²⁾。妊娠第 1 トリメスターでの IMA の投与は、重篤な胎児奇形や自然流産のリスクになることが報告されている。一方、16 週以降の投与に関しては、IMA および NIL とともに明らかな胎児への影響は報告されていない。しかし、症例の集積が不十分であるため、現時点では推奨されない^{2,3)}。DAS は胎盤移行性が高いため明確に避けるべきであり、その他の TKI についても症例集積が不十分のため推奨されない^{2,4,5)}。病勢が進行している、あるいは IFN- α 治療に不応性の場合には、16 週以降で IMA もしくは NIL を投与するか妊娠 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た上で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 IFN- α を用いる^{2,7,11,12)}。ヒドロキシウレア (HU) 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^{2,11)}。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^{2,12)}。病勢が進行している、あるいは IFN- α 治療に不応性の場合には、16 週以降で IMA もしくは NIL を投与するか妊娠 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た上で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) Szakacs Z, et al. Pregnancy outcomes of women whom spouse fathered children after tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: A systematic review. PLoS One. 2020; 15(12): e0243045. (レビュー)
- 2) Apperley JF, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. 2025; Leukemia. 2025; 39: 1797-1813. (レビュー)
- 3) Pye SM, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood. 2008;111:5505-8.
- 4) Cortes JE, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. Am J Hematol. 2015; 90 (12) : 1111-5.
- 5) Cortes JE, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with bosutinib. Int J Hematol Oncol. 2020; 9 (2) : IJH25.
- 6) Chelysheva E, et al. Placental transfer of tyrosine kinase inhibitors used for chronic myeloid leukemia treatment. Leuk Lymphoma. 2018; 59 (3) : 733-8.
- 7) Yazdani Brojeni P, et al. A systematic review of the f, et al safety of interferon alpha. Reprod Toxicol. 2012; 33 (3) : 265-8. (レビュー)

- 8) Cortes JE, et al. Perspectives on Drug Development for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Pregnant Patients and Patients Who Are Breastfeeding. Clin Cancer Res. 2024; 30(17): 3658-66. (レビュー)
- 9) Cabannes-Hamy A, et al. BCR::ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors During Pregnancy, a Disproportionality Analysis of Vigibase. Clin Pharmacol Ther. 2025; 118(3): 705-14.
- 10) Chelysheva E, et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry. Leukemia. 2024; 38: 788-95.
- 11) Robertson HF, et al. Expectations and outcomes of varying treatment strategies for CML presenting during pregnancy. Br J Haematol. 2024; 205: 947-55.
- 12) Kondo T, et al. Outcomes of pregnancy in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. Cancer. 2025; e35611.

CQ9 PV/ET の血液学的・分子細胞生物学的治療目標はどのように設定するか

(血液学的治療目標)

推奨グレード：カテゴリー 1

PV においては、Ht のコントロール目標値として 45%未満を目指す。

推奨グレード：カテゴリー 2B

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 / μL ~ 60 万 / μL を目標にされることが多い。

(分子細胞生物学的治療目標)

推奨グレード：カテゴリー 2B

PV では、*JAK2V617F* アリル量の低下と無イベント生存率の改善との関連が示されているが、目標とすべき明確な基準は定まっていない。

解説

PV/ET においては、従来血栓性・出血性イベントの抑制のための目標として、血液学的治療目標が設定されてきた。PV では、*JAK2V617F* アリル量と疾患進行リスクとの関連が報告されており、一方、ルキソリチニブおよびインターフェロン- α により *JAK2V617F* アリル量が低下し、生命予後の改善につながる可能性も報告されている。このため、生命予後の改善の指標として、分子細胞生物学的治療目標の設定が提案されている。

1. 血液学的治療目標

PV における Ht のコントロール目標については、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¹⁾。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)発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。

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、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。アナグレリドで治療が行われた ET 症例について、後ろ向き解析にて、血小板数が 57.4 万 / μL 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²⁾。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³⁾。同様にヒドロキシカルバミドとアナグレリド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⁴⁾。さらに、anagrelide で治療を行った ET 症例について、ELN クライテリアの CR 基準(血小板数は 40 万 / μ L 未満)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⁵⁾。以上を踏まえ、通常診療において血小板数の目標値を 40 万 / μ L 未満に設定する根拠は乏しい。

2. 分子細胞生物学的治療目標

PV においては、*JAK2V617F* アリル量が高値であること (50%以上) は、骨髓線維症への進行リスク⁶⁾、あるいは静脈血栓発症のリスク⁷⁾であることが報告されている。一方、インターフェロン- α やルキソリチニブにより治療を受けた PV および ET 症例において、*JAK2V617F* アリル量が低下することが確認されていたがその臨床的な意義は明らかにされていなかった。最近、ヒドロキシカルバミド に抵抗・不耐容症例の PV 症例を対象とした、ルキソリチニブと Best available therapy(BAT)を比較した phase2 試験 (MAJIC-PV 試験) の結果が報告された⁸⁾。本試験では、*JAK2V617F* アリル量が定期的にモニタリングされ、50%以上の低下が達成された場合を molecular response とした。治療開始 12 ヶ月時点で molecular response を達成した症例では、無イベント (血栓, 出血, 病型移行および死亡) 生存率がまさることが示された。また、無治療もしくは HU での治療歴が 3 年未満の PV 症例を対象としたロペグインターフェロン- α 2b とヒドロキシカルバミドを比較した PROUD-PV 試験およびその延長解析である CONTINUATION-PV 試験のデータを用いて、分子生物学的奏効の獲得と予後との関連性が検証されている。最終観察時の解析において、ELN 基準で定義された molecular response を達成した症例では、有意にイベント (血栓発症, 骨髓線維症もしくは AML への移行および死亡) の発生率が低いことが示されている⁹⁾。これらの結果からは、PV 治療において *JAK2V617F* アリル量を低下させることは、血栓および病型移行のリスクの減少と関連することが推察される。一方、どの時点でどの程度まで *JAK2V617F* アリル量を低下させるべきかなどの具体的な数値は明確になっていない。

参考文献

- 1) Marchioli R, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013;368(1):22-33. (A1)
- 2) 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. (C2)
- 3) Carobbio A, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. J Clin Oncol. 2008;26(16):2732-6. (C2)
- 4) 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. (B1)

- 5) 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. (C1)
- 6) Passamonti F, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia.* 2010;24(9):1574-9. (C2)
- 7) Guglielmelli P, et al. JAK2V617F variant allele frequency >50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):199. (C2)
- 8) Harrison CN, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(19):3534-44. (B1)
- 9) Kiladjian JJ, et al. Event-free survival in early polycythemia vera patients correlates with molecular response to ropeginterferon alfa-2b or hydroxyurea/best available therapy (PROUD-PV/CONTINUATION-PV). *Hemasphere.* 2025;9(5):e70137. (B3)

CQ10 すべての 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 2 A 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 1 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 2 B 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合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 / μ L 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。

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. (B1)
- 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. (C2)
- 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; (C2)
- 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. (C2)
- 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. (C2)
- 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. (C2)
- 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. (C1)
- 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. (C2)
- 9) Finazzi G, et al. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(11):104. (D).

CQ11 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 低リスク PV/ET 症例においても，瀉血継続が困難な場合（PV のみ），著明な血小板数や白血球数の上昇，脾腫の増大を認める場合は，細胞減少療法を考慮してもよい。
推奨グレード：カテゴリー：2A 瀉血のみでヘマトクリット<45%の達成が困難な低リスク PV 症例に対して細胞減少療法を行う場合には，ロペグインターフェロン-α2b が考慮される。
推奨グレード：カテゴリー：4 低リスク ET 症例に対して，血栓リスクを低下させる目的でヒドロキシカルバミドを用いた細胞減少療法を行うことは推奨されない。

解説

ELN からは，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の勧告が発表されている¹⁻³⁾。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⁴⁾。

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，ロペグインターフェロン- α 2b(ROPEG)を用いたランダム化前向き試験(Low-PV 試験)がある⁵⁾。この臨床試験では，低リスク PV 症例を瀉血のみの群と ROPEG を投与する群にランダムに割付けられた。ROPEG は 100 μ g の固定量を 2 週間間隔で投与されている。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，ROPEG 群では 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。この試験はさらに観察が継続され，5 年時点での解析では，Hct<45%を達成した症例の比率は，コントロール群（51%），ROPEG 群は 81%であった（オッズ比 4.20）⁶⁾。また，コントロール群と比較し，ROPEG 群では経時的な全身症候の増悪が少ない傾向にあった⁶⁾。一方，中間解析では，ROPEG 群の 22%が効果不十分を理由として治療中断に至っており，100 μ g の固定量では十分な治療効果が得られなかった可能性が指摘されている⁷⁾。以上より，瀉血のみでは，ヘマトクリット<45%の達成が困難な低リスク PV 症例に対して細胞減少療法を行う場合には，ROPEG を考慮する。

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ヒ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⁸⁾。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、ヒドロキシカルバミド 治療は行うべきではないと結論づけている⁸⁾。

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. (D)
- 2) Marchetti M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol*. 2022;9(4):e301-e11. (D)
- 3) Alvarez-Larrán A, et al. Unmet clinical needs in the management of CALR-mutated essential thrombocythaemia: a consensus-based proposal from the European LeukemiaNet. *Lancet Haematol*. 2021;8(9):e658-e65. (D)
- 4) 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-e4. (C2)
- 5) Barbui T, et al. Ropoginterferon 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-e84. (B3)
- 6) Barbui T, et al. Ropoginterferon versus Standard Therapy for Low-Risk Patients with Polycythemia Vera. *NEJM Evid*. 2023;2(6):EVIDo2200335. (B3)
- 7) Barbui T, Carobbio A, De Stefano V, Alvarez-Larran A, Ghirardi A, Carioli G, et al. Ropoginterferon phase 2 randomized study in low-risk polycythemia vera: 5-year drug survival and efficacy outcomes. *Ann Hematol*. 2024;103(2):437-42. (B3)
- 8) Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, Buck G, Cook J, Temple J, 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. (B1)

CQ12 高リスク PV/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

PV

推奨グレード：カテゴリー 2A 血液学的効果および血栓・出血性合併症の抑制を目指す場合の細胞減少療法の第一選択薬はロペグインターフェロン- α 2b もしくはヒドロキシカルバミドである。
推奨グレード：カテゴリー 2B 分子細胞生物学的効果を目指す場合にはロペグインターフェロン- α 2b を選択する。
推奨グレード：カテゴリー 1 ヒドロキシカルバミド不耐容、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。

ET

推奨グレード：カテゴリー1 ヒドロキシカルバミド，アナグレリドいずれも，動静脈血栓症や重篤な出血などの予防に有用である。

解説

1. PV

高リスク PV に対する細胞減少療法としては、長らくヒドロキシカルバミド (HU) が主に用いられてきたが、HU が血栓イベントを抑制しうるかについては、前向きの臨床試験では検証がなされていない。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。Hct <45%達成率も HU 群で多く認められた。

ロペグインターフェロン- α 2b (ROPEG) については、HU をコントロールとした phase 3 試験が行われている。主要評価項目である、12 ヶ月時点での脾腫を伴わない血液学的奏効率については HU に対する非劣性を示すことはできなかった³⁾。しかしながら、その後の延長試験 (36 ヶ月時点) における主要評価項目達成率は、ROPEG 群 71% に対し HU 群では 51%であり、ROPEG 群がまさる結果となった³⁾。この試験については、さらに延長解

析が行われており、5年時点における ELN2009 年基準の定義する molecular response の達成率は ROPEG 群 69.1%, HU 群 21.6%であった⁴⁾。無イベント（血栓、骨髄線維症・急性骨髄性白血病への進行および死亡）生存率についても、ROPEG 群 0.94, HU 群 0.82 と ROPEG 群がまさる結果であった（log rank test; $p=0.04$ ）。[4]国内で行われた phase2 試験では、12 ヶ月時点での瀉血を要さない血液学的奏効率は 27.6%⁵⁾、延長試験における 36 ヶ月時点での血液学的奏効率は 81.5%であった⁶⁾。

以上より、高リスク PV における細胞減少療法としては、血液学的効果および血栓・出血性合併症の抑制を目指す場合には ROPEG もしくは HU を第一選択とする。分子細胞生物学的効果を目指す場合には ROPEG を選択とする。

HU 不耐容、抵抗例は、ルキシソリチニブ(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、RUXb と 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⁷⁾。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⁸⁾。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⁹⁾。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 Hct 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¹⁰⁾。HU 不応・不耐容 PV 症例を対象に、RUX と BAT（主に HU）を比較した新たな phase 2 試験が行われている。この試験では、両群間でのクロスオーバーは許容されていない¹¹⁾。主要評価項目は、12 ヶ月時点での血液学的寛解率であり、RUX 群 43%, BAT 群 26%と RUX 群がまさる結果であった。また、無イベント（血栓、出血、病型移行および死亡）生存も RUX 群が優っていた（ $p=0.03$ ）¹¹⁾。

busulfan (BU)については、PV15 例、ET21 例の後方視的検討において、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¹²⁾。

2. ET

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、HU と アナグレリドがある。このうち HU 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 HU 群 3.6%, 経過観察群 24%と、HU 投与により有意に血栓症の発症が減少している¹³⁾。ET 高リスク群において、細胞減少療法薬の HU 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、HU+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¹⁴⁾。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HU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¹⁵⁾。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(2807例、このうちHU治療は2341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¹⁶⁾。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治療を受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。

参考文献

- 1) Fruchtmann 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. (C3)
- 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. (B4)
- 3) 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-e208. (B3)
- 4) Gisslinger H, et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia.* 2023;37(10):2129-32. (B3)
- 5) 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):215-27. (B4)
- 6) Kirito K, et al. Long-term safety and efficacy of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera. *Int J Hematol.* 2024;120(6):675-83. (B4)
- 7) Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015;372(5):426-35. (B3)
- 8) Kiladjian J-J, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *The Lancet Haematology.* 2020;7(3):e226-e37. (B3)
- 9) 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. (B3)
- 10) 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. (B3)

- 11) Harrison CN, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(19):3534-44. (B3)
- 12) Alvarez-Larrán A, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol.* 2014;93(12):2037-43. (C3)
- 13) 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. (B1)
- 14) Harrison CN, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005;353(1):33-45. (B1)
- 15) 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. (B1)
- 16) 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. (C2)

CQ13 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：カテゴリー2B

妊娠中の少量アスピリン，出産後のヘパリン製剤の使用を推奨する。静脈血栓症の既往がある場合は妊娠中のヘパリン製剤併用を推奨する。細胞減少療法にはインターフェロン α を使用する。

解説

Maze らによる 22 研究，MPN を合併した 767 妊婦，1,210 妊娠を含む現時点で最大のメタアナリシスでは，含まれる 815 の ET 合併妊娠，159 の PV 合併妊娠の生児出生率（Live Birth）はそれぞれ 71.1%，66.7%であり一般集団における 80%と比して低かった¹⁾。自然流産は 59.1%が第 1 trimester に，24.9%が第 2 trimester に生じており，妊娠合併 ET/PV の流産は妊娠早期に多い。母体の合併症は妊娠高血圧腎症の 3.1%が最多であり、

一般集団の発生率 1.45%～4.0%と同程度であった。血栓症や出血については静脈血栓症 1.5%，動脈血栓症 1.3%，産後出血 1.5%，その他の出血 1.1%であった。スウェーデンの集団ベースの研究では，第 2 trimester の後半にあたる妊娠 22 週に達したすべての MPN 女性の妊娠（229 妊婦，342 妊娠）が年齢，暦年，出産回数をマッチさせた対照群と比較された²⁾。MPN 患者では有意に早産（14% vs 4%）と低出生体重児（10% vs 4%）のリスクが高かったが，死産，母体の血栓症，妊娠関連出血の頻度は対照群と差がなかった。

ランダム化比較試験がないため，欧米における比較的大きな後ろ向き研究やシステマティックレビューにより妊娠時の管理に関する合意が形成されてきた。現時点で遺伝子変異を根拠とした治療選択のエビデンスはない。

少量アスピリン（ASA）の有用性は小～中規模研究では結果が一貫しなかったが，上述の Maze らのメタアナリシスでは ASA を投与された 118 妊娠と経過観察された 109 妊娠が比較され，生児出産のオッズ比は 8.6（95%CI 4.0-18.1）と有用性が確かめられた¹⁾。ET を合併した 18 妊婦 24 妊娠において後天性 von Willebrand 症候群（AVWS）を検討した研究がある³⁾。妊娠前または妊娠判明時の VWF 活性（リストセチン補因子活性）は中央値 48%と低く，30%未満であった 2 妊娠においては第 2 trimester 初期の再検査後から ASA が開始された。全例を対象とした第 3 trimester の VWF 活性測定では中央値 86%と上昇がみられ AVWS の症例はなく，全例が生児を出産し妊娠分娩中に重大な出血はなかった。妊娠初期と経過中の VWF モニタリングが推奨される。

産科関連の静脈血栓塞栓症（VTE）に関するガイドンスではリスク閾値が 3%を超える場合に抗凝固療法の適応としている⁴⁾。ET 合併妊娠の妊娠中と分娩後の VTE リスクを評価した 21 研究，504 妊婦，756 妊娠のメタアナリシスでは，低分子ヘパリン（LMWH）使用例と非使用例の VTE リスクは妊娠中が 0% vs 2.5%，分娩後が 0% vs 4.4%であり，分娩後のみ 3%を上回った⁵⁾。ASA 使用例と非使用例の VTE リスクは妊娠中が 2.9% vs 2.8%と差がなく，分娩後は情報不足のため解析されていない。妊娠中分娩後共に LMWH の使用例で

出血リスクの増加はなかった。また、前述の Maze らのメタアナリシスでは妊娠中 ASA に LMWH を併用しても生児出生率の上昇は認められていない¹⁾。これらの研究を根拠として NCCN など欧米のガイドラインでは、ET/PV 共に全例で産後 6 週間の ASA から LMWH の切り替えが推奨されている。一方で、妊娠中の LMWH 併用は静脈血栓症の既往があり、かつ ET/PV 関連出血の既往症がない症例に推奨されている⁶⁾。胎盤機能不全に起因すると推測される妊娠転帰不良の既往（原因不明の死産、妊娠高血圧症候群または子癇による早産、習慣性流産、子宮内発育不全など）を有する妊婦においても LMWH の併用を検討するとされているが、十分なエビデンスはないことに注意が必要である^{6,7)}。欧米ではヘパリン製剤として LMWH が用いられる。一方、本邦の「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2023」では、LMWH の血栓予防に関する保険適用が「VTE 発症リスクの高い腹部手術施行患者、もしくは腹部手術後患者」であることから、低用量未分画ヘパリン（5,000 U を 12 時間ごとに皮下注射）が推奨されている⁸⁾。

出産時 ASA は分娩 1～2 週間前に一時中止するか、あるいはヘパリン製剤へ変更する。ヘパリン製剤は分娩 12～24 時間前に中止する。分娩時の麻酔に際し、いつ抗凝固療法を中止するか産科医との密接な連携が重要である。

PV の場合は妊娠中も Ht 45%を目安にコントロールするが、妊娠中はしばしば鉄欠乏がみられるので、鉄欠乏症状に留意する。妊娠前から細胞減少療法の適応（血栓症既往、血小板や白血球の増加、脾腫、全身症状、瀉血困難など）がある場合に加えて、妊娠転帰不良の既往がある場合には、細胞減少療法を考慮する。妊娠中の細胞減少療法としてヒドロキシウレアは禁忌であり、アナグレリドとルキシソリチニブも胎盤通過性があるため使用できないため、インターフェロン α （IFN- α ）を用いる。

Maze らのメタアナリシスでは IFN- α を投与された 23 妊娠が経過観察された 67 妊娠と比較され、ASA または LMWH の併用有無にかかわらず生児出産のオッズ比が 9.7（95%CI 2.3-41.0）と高く有用性が示された¹⁾。最近の PV を合併した 69 妊婦 129 妊娠の報告においても、IFN- α は抗凝固療法の有無に関わらず有意に流産率を低下させることが示された⁹⁾。本邦から、ET/PV を合併した 31 妊娠のケースシリーズにおいて、93.5%の高い生児出産率が報告されているが、20 妊娠は妊娠中に IFN- α を投与されていた¹⁰⁾。これらの研究を根拠として、妊娠転帰不良の既往を有する妊婦については IFN- α の使用が推奨される⁶⁾。ただし、胎児に対する未知のリスクの可能性があり、慎重に投与すべきとの意見もある¹¹⁾。妊娠中に使用する IFN- α 製剤としては IFN- α -2a（スミフェロン注 DS・保険適応外）とペグ IFN- α -2a（ペガシス皮下注・保険適用外）が用いられてきた^{6, 7, 10)}。最近では ropeginterferon alpha-2b を用いた報告もあるが、まだ少数例での報告である^{12, 13)}（保険適用外）。

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 Network Open. 2019;2(10):e1912666-e. (C3)

- 2) Landtblom AR, et al. Pregnancy and childbirth outcomes in women with myeloproliferative neoplasms—a nationwide population-based study of 342 pregnancies in Sweden. *Leukemia*. 2022;36(10):2461-7. (C3)
- 3) Rottenstreich A, et al. The course of acquired von Willebrand syndrome during pregnancy among patients with essential thrombocytosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46(3):304-9. (C3)
- 4) Bates SM, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41(1):92-128. (ガイドライン)
- 5) 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. (C3)
- 6) National Comprehensive CancerNetwork. Myeloproliferative Neoplasms (Version 2.2025) [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf]. (ガイドライン)
- 7) Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *British Journal of Haematology*. 2020;189(4):625-34. (D)
- 8) 産婦人科診療ガイドライン. 産科編. "2023 版 " ed: 日本産科婦人科学会事務局; 2023. (ガイドライン)
- 9) Wille K, et al. Outcome of 129 Pregnancies in Polycythemia Vera Patients: A Report of the European LeukemiaNET. *Hemasphere*. 2023;7(5). (C3)
- 10) Edahiro Y, et al. Assessment and management of pregnancy in patients with myeloproliferative neoplasms: insights from a single-institution study of 29 neonates. *International Journal of Hematology*. 2025;121(2):281-3. (C3)
- 11) How J, Hobbs G. Pregnancy: MPN management before, during, and after pregnancy. *Hematology*. 2024;2024(1):541-6. (D)
- 12) Okikiolu J, et al. Real world experience with ropeginterferon alpha-2b (Besremi) in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera following exposure to pegylated interferon alfa-2a (Pegasys). *Leukemia Research Reports*. 2023;19:100360. (D)
- 13) Bang S-Y, Lee S-E. A Case Report of Ropiginterferon Alfa-2b for Polycythemia Vera during Pregnancy. *Hematology Reports* [Internet]. 2023; 15(1):[172-9 pp.]. (D)

CQ14 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－2A

PMF のリスク分類は、IPSS, DIPSS, DIPSS plus を推奨する。70 歳以下の患者では MIPSS70, MIPSS70+ Version2.0 の併用も検討する。

推奨グレード：カテゴリ－2B

post PV/post ET-MF のリスク分類には、MYSEC-PM, DIPSS plus, DIPSS, IPSS を推奨する。

解説

臨床情報と染色体に基づく 3 種類の国際的予後スコアリングシステム（International Prognostic Scoring System：IPSS）は標準的な分類である¹⁻⁴⁾。IPSS は診断時の 5 つの予後因子(①年齢>65 歳, ②Hb<10 g/dl, ③WBC>25000 / μ l, ④芽球 $\geq$ 1%, ⑤全身症状)に基づき, 因子の数が 0, 1, 2, 3 個以上をそれぞれ低, 中間-1, 中間-2, 高リスク群と定義する¹⁾。原報の MST はそれぞれ 11.3 年, 7.9 年, 4 年, 2.3 年である。IPSS は、経過中任意の時点から予後が予測できる Dynamic IPSS(DIPSS)に改良された²⁾。2011 年に発表された DIPSS plus では、3 つの新たな予後因子(⑥予後不良の染色体核型, ⑦血小板数<10 万 / μ l, ⑧赤血球輸血依存)を加え、各群の MST は 15.4 年, 6.5 年, 2.9 年, 1.3 年とさらに差別化された³⁾。これらの分類は「特発性造血障害に関する調査研究班」(以下特造班)の全国調査データを用いて本邦でも検証された⁴⁾。IPSS, DIPSS と比べ DIPSS plus では MST が比較的良好な中間-1 リスク群(10.7 年)と不良で移植を検討すべき中間-2, 高リスク群(3.7 年, 2.2 年)が明確に層別化された。また、経過中の予後予測が可能であることも確かめられた。したがって、DIPSS plus は本邦の患者に適したモデルといえる。DIPSS plus では染色体情報を用いるが、dry tap の場合は末梢血を用いて染色体情報が得られる。

2017 年以降、予後に負の意義を持つ high molecular risk (HMR)変異を取り入れたリスク分類として Mutation-enhanced International Prognostic Score System for transplantation-age patients with primary myelofibrosis (MIPSS70), MIPSS70+ Version2.0 などが提唱された^{5,6)}。検証研究は世界的にもまだ少ないが、ヘムサイト®の登場により本邦でもこれらの分類が使用可能となった。70 歳以下の症例ではこれらの分類も併用して移植適応を判断することは妥当である。

post PV/post ET-MF と PMF は、生じている遺伝子変異や症状が類似しており、同様の方針で治療される。Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model (MYSEC-PM) は、685 例の post PV/post ET-MF コホートから抽出した 6 つの予後因子 (①年齢, ②Hb<11 g/dL, ③末梢血芽球 $\geq$ 3%, ④血小板<15 万 / μ L, ⑤全身症状, ⑥*CALR* 変異がない)に基づく post PV/post ET-MF に特化したリスク分類である⁷⁾。スペインの国内コホ

ートにおいても MYSEC-PM は post PV/post ET-MF の予後を IPSS より良好に層別化可能であった⁸⁾。特造班の全国調査データを用いて post PV/post ET-MF のリスク分類の検証が行われた⁹⁾。MYSEC-PM は 70 歳以下では効果的に機能するが(c-index 0.887), 71 歳以上では予測能の低下がみられた(c-index 0.691)。MYSEC-PM では年齢に高い配点ウェイトが置かれた結果, 高齢になるほど精度が低下することが示唆された。一方, PMF のリスク分類は全年齢で post PV/post ET-MF の予後を効果的に層別化し c-index は DIPSS plus が 0.887 と最も高かった。以上から, 70 歳以下の移植適応検討には, 全てのモデルが使用可能である。一方, 71 歳以上では, PMF の分類を使用することが妥当である。

PMF, post PV/post ET-MF に対する同種移植では移植後の生存期間中央値(MST)が 5 年程度であり, 予測される生存が 5 年未満の症例では移植関連リスクが許容できる¹⁰⁾。リスク分類では中間-2, 高リスク群の患者が該当し, これらの患者では移植を検討する。Clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis(MTSS)は, HLA 不一致非血縁ドナー, Karnofsky Performance Scale 90 未満といった移植関連予後因子を取り入れて PMF および post PV/post ET-MF 患者の移植後の予後を予測する¹¹⁾。予後因子に *ASXL1* 変異が含まれているが, ヘムサイト®の登場により本邦でも使用可能となった。高, 超高リスク群患者では原報の移植後 5 年生存率がそれぞれ 37%, 22%と低く, 慎重に移植を判断する。移植適応を判断する際には MTSS の併用も検討される。

参考文献

- 1) Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, 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. (C1)
- 2) Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, 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. (C1)
- 3) Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, 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. (C1)
- 4) Takenaka K, Shimoda K, Uchida N, Shimomura T, Nagafuji K, Kondo T, 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. (C1)
- 5) Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*.

- 2018;36(17):1769-70. (C1)
- 6) Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;36(4):310-8. (C1)
 - 7) Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, 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. (C1)
 - 8) Hernández-Boluda JC, Pereira A, Correa JG, Alvarez-Larrán A, Ferrer-Marín F, Raya JM, 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. (C1)
 - 9) Shide K, Takenaka K, Kitanaka A, Numata A, Kameda T, Yamauchi T, et al. Nationwide prospective survey of secondary myelofibrosis in Japan: superiority of DIPSS-plus to MYSEC-PM as a survival risk model. *Blood Cancer Journal*. 2023;13(1):110. (C1)
 - 10) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70. (ガイドライン)
 - 11) Gagetmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, Bredin S, Robin M, Cassinat B, et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood*. 2019;133(20):2233-42. (C1)

CQ15 骨髄線維症 (PMF, post PV/post ET-MF) に対して JAK 阻害薬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) 同種造血細胞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 JAK 阻害薬を推奨する。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計画を検討する。

解説

MF に対し保険収載されている JAK 阻害薬はルキシソリチニブ(RUX)とモメロチニブ(MMB)である。3 剤目のフェドラチニブも 2025 年 6 月に国内薬事承認されたが、2025 年 11 月時点では、実地診療への導入時期は未定である。

低リスク(低、中間-I リスク)MF では、支持療法のみでも長期の生存が期待できるために、「wait and watch」の方針が望ましい。一方、脾腫による腹部症状や全身症状(体重減少、発熱、盗汗)、貧血を認める場合には低リスク MF においても JAK 阻害薬は初期治療から選択肢となる。特に登場から 10 年を超えた RUX では低リスク(低、中間-I リスク)を含む複数の臨床試験において、脾腫や全身症候を改善する効果が示されている¹⁻³⁾。ただし、同種造血細胞移植(以下同種移植)の適応患者については、後述のように移植時期を含めた投与計画を検討する必要がある。

高リスク(中間-II リスク以上)MF に対しては JAK 阻害薬が勧められる。JAK1/JAK2 阻害薬である RUX は、中間-II リスク以上、脾腫 5cm 以上、血小板数 10 万/ μ L 以上の MF 症例を対象に、脾臓縮小率を主要評価項目とした 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。全身症状についても RUX 群で有意な改善が認められた^{4,5)}。さらに、長期観察の結果からは、RUX は OS の改善にも寄与することが示唆された⁶⁾。また、ERNEST 試験による 1,010 例の観察研究の結果からも、RUX 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；RUX 群 6.7 年 vs. ヒドロキシウレア (HU) 群 5.1 年〕⁷⁾。なお、生存改善効果は、中間-II 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¹⁾。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、RUX の用量に依存することに注意する²⁾。

2024 年に本邦で承認された MMB は、JAK1/JAK2 の阻害に加え、肝臓におけるヘプシジンの転写に関わる ACVR1 に対する off-target 効果により貧血の改善作用を有する点が特長である。高リスクまたは中間-II リスク、症候性の中間-I リスク患者を対象とした第 III 相 SIMPLIFY-1 試験では RUX と比較し、主要評価項目である 24 週時点の脾腫縮小効果において非劣性が示された。一方、副次効果項目である 24 週時点の症状スコアが 50%以上

低下した患者割合については非劣性が示されなかった⁸⁾。

JAK 阻害薬は貧血、血小板減少がみられることがあるため、投与時に高度の貧血を伴う症例はMMBを考慮する。開始時にすでに血小板減少がみられる場合には、RUXは、電子添文上は血小板数 <5 万/ μL では避けることになっており、投与に際しては慎重な判断が必要である。MMBについても、血小板数 <2.5 万/ μL では休薬を考慮する。

JAK 阻害薬と同種移植について、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、移植適応患者のうち若年で合併症がなく適切なドナーが得られる症例⁹⁾には、同種移植が推奨される。移植前のJAK 阻害薬治療のエビデンスはRUXのものに限られる。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⁹⁻¹²⁾。一部の報告からはRUXで短期間ブリッジングすることで高い確率で移植へ進むことができる可能性や¹²⁾、脾腫の縮小が見られた場合、効果が持続しているうちに移植を行うと再発が少なく、無イベント生存率が良好であることなどが示されている¹¹⁾。これまでの臨床試験では、RUX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、移植時期を含めた投与計画を検討する必要がある。投与に際しては、RUX中止後のリバウンドを避けるため、移植前治療までに徐々に減量するなどの注意が必要である。

参考文献

- 1) Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, 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. (C1)
- 2) Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, Tauchi T, Handa H, Saito S, et al. Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *International Journal of Hematology.* 2018;107(1):92-7. (B4)
- 3) Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, Garg M, Chacko J, Farquharson M, 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. (B4)
- 4) Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *The New England journal of medicine.* 2012;366(9):787-98. (A3)
- 5) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *The New England journal of medicine.* 2012;366(9):799-807. (A3)
- 6) Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase 3 trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica.* 2015. (A2)
- 7) Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, Masciulli A, Maccari C, Mora B, 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. (C1)
- 8) Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naive Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3844-50. (A3)
 - 9) Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2016;22(3):432-40. (C1)
 - 10) Salit RB, Scott BL, Stevens EA, Baker KK, Gooley TA, Deeg HJ. Pre-hematopoietic cell transplant Ruxolitinib in patients with primary and secondary myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(1):70-6. (C1)
 - 11) Kroger N, Sbianchi G, Sirait T, Wolschke C, Beelen D, Passweg J, 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. (C1)
 - 12) Robin M, Porcher R, Orvain C, Bay JO, Barraco F, Huynh A, 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. (C1)

CQ16 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 A 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。
推奨グレード：カテゴリー 2 B HLA 一致血縁ドナーが得られない場合は、HLA 一致非血縁ドナー、臍帯血、HLA 半合致血縁ドナーは選択肢になり得る。
推奨グレード：カテゴリー 2 B 移植前に脾腫が見られる場合は、ルキソリチニブで脾縮小療法を行う。

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。MF に対する同種造血細胞移植の成績は、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¹⁻⁷⁾、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⁸⁾。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⁹⁾。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、移植適応症例では移植が推奨される。

同種造血細胞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 (Dynamic International Prognostic Scoring System for PMF)で中間-2 リスク以上かつ 65 歳未満の PMF 症例では、同種造血細胞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 リスク以上かつ 65 歳未満であれば、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が限られることなどの問題が指摘されている。海外では、遺伝子変異情報を組み込んだ予後予測モデル MIPSS70 (Mutation-enhanced international prognostic score system)、MIPSS+V2 (MIPSS70+バージョン 2.0)、移植後予後予測システム MTSS (molecular myelofibrosis transplant scoring system)も用いられている。わが国でも、遺伝子パネル検査が実地臨床に導入され、今後応用可能である。後方視的コホート解析であるが、PMF 患者で、同種造血細胞移植 239 例、非移植症例 243 例についてリスク因子別に移植後成績が比較されている¹⁰⁾。その結果、DIPSS 中間-2 リスク以上、MISS70 高リスク、MIPSS70+V2 高リスク以上では造血細胞移植が長期生存に有利であった。なお、MIPSS70 中間リスクでは、MTSS 中間リスク以下で造血細胞移植が有利であった。以上から、65 歳~70 歳以下で DIPSS 中間-2 リスク以上では適切なドナーが得られる場合は、同種造血細胞移植が推奨される。遺

伝子変異情報が得られる場合には、MIPSS70/MIPSS70+V2 や、移植におけるリスク評価として MTSS を利用する。DIPSS 中間-1 リスクにおいても、65 歳未満で、輸血依存、予後不良染色体、遺伝子変異リスクがある場合は移植を検討する。

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^{6, 11, 12)}。しかし、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¹³⁾。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が、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いない⁹⁾。最近の TRUMP データを用いた MF 患者 308 名を対象とした解析では、近年（2013～2019 年）において、代替ドナー（HLA 不適合非血縁ドナーおよび臍帯血）で HLA 適合ドナーと同等の生存率が得られている¹⁴⁾。以上から、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、臍帯血は選択肢になり得る。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^{13, 15-17)}。

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^{11, 12, 18, 19)}。MF に対する同種移植の前向き試験は限られており、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／ブズルファンもしくは、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）や全身照射の要否・投与量（線量）は十分なコンセンサスは得られておらず、各移植施設で通常実施している方法で実施すべきである。

移植前に JAK1/JAK2 阻害薬ルキソリニ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、移植後成績にネガティブな影響はなく²⁰⁻²³⁾。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²⁴⁾、ルキソリニチニブの投与継続率や有害事象などを考慮して、移植前のルキソリニチニブの要否、投与開始後の移植時期の判断をすることが求められる。現時点では同種移植前のルキソリニチニブ以外の JAK 阻害薬使用に関するエビデンスは乏しい。

MF に対する移植後生着不全に関わる因子の 1 つとして脾腫が挙げられる。脾サイズが左季肋下 15cm を超える場合は移植後の生存率が低下することが示されており、この群では移植前のルキソリニチニブが推奨される²⁵⁾。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^{26, 27)}。最近では、脾腫に対してルキソリニ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, B.L, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2012. 119(11): p. 2657-64. (C1)
- 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): p. 3347-50. (C1)
- 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): p. 1095-1101. (C1)
- 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): p. 83-95. (C1)
- 5) Gowin, K, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*, 2020. 4(9): p. 1965-1973. (C1)
- 6) Hernandez-Boluda, J.C, et al. Determinants of survival in myelofibrosis patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*, 2021. 35(1): p. 215-224. (C1)
- 7) McLornan, D, et al. Trends in allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in Europe between 1995 and 2018: a CMWP of EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*, 2021. 56(9): p. 2160-2172. (C1)
- 8) Robin, M, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*, 2019. 104(9): p. 1782-1788. (C1)
- 9) Murata, M, et al. Comparison of Outcomes of Allogeneic Transplantation for Primary Myelofibrosis among Hematopoietic Stem Cell Source Groups. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(8): p. 1536-43. (C1)
- 10) Luque Paz, D, et al. Role of molecular alterations in transplantation decisions for patients with primary myelofibrosis. *Blood Adv*, 2025. 9(4): p. 797-807. (C1)
- 11) 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): p. 89-97. (C1)
- 12) 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): p. 1183-91. (B4)
- 13) Jain, T, et al. Donor types and outcomes of transplantation in myelofibrosis: a CIBMTR study. *Blood Adv*, 2024. 8(16): p. 4281-4293. (C1)
- 14) Sakatoku, K, et al. Improved Transplant Outcomes With Alternative Donors in Myelofibrosis: A 20-Year Japanese Registry Analysis of Donor Sources and the Impact of Ruxolitinib. *Am J Hematol*, 2025. 100(7): p. 1259-1263. (C1)
- 15) Hernandez-Boluda, J.C, 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): p. 2237-2244. (C1)
- 16) 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): p. 856-864. (C1)
 - 17) 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): p. 522-528. (C1)
 - 18) 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): p. 5264-70. (B4)
 - 19) 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): p. 2167-2171. (C1)
 - 20) 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): p. 432-40. (C1)
 - 21) 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): p. 305-317. (C1)
 - 22) 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): p. 256-264. (B4)
 - 23) 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): p. 1888-1899. (B4)
 - 24) 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): p. 3551-3560. (C1)
 - 25) Polverelli, N, et al. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol*, 2023. 10(1): p. e59-e70. (D)
 - 26) 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): p. 69-79. (C1)

- 27) Bossard, J.B, et al. Splenectomy before allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A French nationwide study. Am J Hematol, 2021. 96(1): p. 80-88. (C1)

パブリックコメント用

CQ17 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 2 B

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、同種造血細胞移植適応症例については、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、同種造血細胞移植を受けた症例 (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造血細胞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、同種造血細胞移植なしでは、長期予後は厳しいことが示されている²⁾。その後の北米の多施設後方視的解析でも、MF から進行した加速期・芽球期の 202 名の生存期間の中央値が 0.86 年であったのに対して、同種造血細胞移植を受けた 65 名の移植からの生存期間の中央値は 2.3 年であった³⁾。MF から進展した白血病に対する同種造血細胞移植の前向き臨床試験は存在せず、後方視的解析のみであるが、移植後 3～5 年の生存率は約 20～30%で、治療関連死亡率は 30%前後、累積再発率は 50%前後といずれも高いものの、同種造血細胞移植は根治的治療となり得ることが示唆される⁴⁻⁷⁾。移植時の芽球の増加は、全生存や再発のリスクになることが示されているが、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。

寛解導入療法としては、Mayo-AGIMM study では、MF から進展して白血病に対して 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、その後同種造血細胞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、DNA メチル化阻害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⁸⁻¹⁰⁾。一方、同じく DNA メチル化阻害薬の decitabine (わが国では未承認) と JAK1/JAK2 阻害薬ルキ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^{11,12)}。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⁾。これまでの後方視的解析では、強力化学療法、

DNA メチル化阻害薬，あるいは DNA メチル化阻害薬とベネトクラクスの併用では，生存期間の中央値に有意差はなく，長期的な疾患コントロールには同種造血細胞移植可能例では移植が必要である³⁾。

以上より，MF から進展した白血病に対しては，急性骨髄性白血病の治療に準じて寛解導入を行い，同種造血細胞移植適応症例については，移植を検討することが推奨される。寛解導入療法としては，急性白血病に準じた強力な化学療法，アザシチジン単独もしくはベネトクラクスの併用，あるいは臨床試験に参加が選択肢となる。

参考文献

- 1) Mesa, R.A, et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*, 2005. 105(3): p. 973-7. (C1)
- 2) Tefferi, A, et al. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. *Leukemia*, 2018. 32(5): p. 1200-1210. (C1)
- 3) Patel, A.A, et al. Treatment approach and outcomes of patients with accelerated/blast-phase myeloproliferative neoplasms in the current era. *Blood Adv*, 2024. 8(13): p. 3468-3477. (C1)
- 4) 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): p. 279-81 (C1).
- 5) 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): p. 756-60. (C1)
- 6) 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): p. 5562-5573. (C1)
- 7) Orti, G, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplant in patients diagnosed with blast phase of myeloproliferative neoplasms: A retrospective study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol*, 2023. 98(4): p. 628-638. (C1)
- 8) 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): p. 3735-42. (C1)
- 9) 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): p. 801-4. (C1)
- 10) 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): p. 291-295. (C1)
- 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): p. 2489-2492. (B4)
 - 12) Mascarenhas, J.O, et al. Phase 2 study of ruxolitinib and decitabine in patients with myeloproliferative neoplasm in accelerated and blast phase. *Blood Adv*, 2020. 4(20): p. 5246-5256. (B4)
 - 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): p. 2156-2164. (C1)
 - 14) Tremblay, D, et al. Venetoclax and hypomethylating agent combination therapy in acute myeloid leukemia secondary to a myeloproliferative neoplasm. *Leuk Res*, 2020. 98: p. 106456. (C1)
 - 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): p. 781-789. (C1)

CQ18 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：カテゴリー 2 B

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：カテゴリー 2B

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 分類第 5 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ている。骨髓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、pre-PMF と本態性血小板血症を慎重に鑑別することが求められる。

現時点では、pre-PMF の治療に特化した臨床試験などのエビデンスは乏しい。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⁾。一方、予後不良遺伝子変異 (EZH2, ASXL1, IDH1, IDH2, SRSF2) は、予後因子として、pre-PMF でも有用である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が推奨される⁶⁾。

参考文献

- 1) Finazzi, G., A.M. Vannucchi, and T. Barbui, Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. Blood Cancer J, 2018. 8(11): p. 104. (D)
- 2) Guglielmelli, P, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. Blood, 2017. 129(24): p. 3227-3236. (C1)
- 3) 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): p. 716-9. (C2)
- 4) Barbui, T, et al. Disease characteristics and clinical outcome in young adults with essential thrombocythemia versus early/prefibrotic primary myelofibrosis. Blood, 2012. 120(3): p. 569-71. (C2)
- 5) 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): p. 669-72. (C1)

- 6) Guglielmelli, P, et al. Validation of the IPSET score for thrombosis in patients with prefibrotic myelofibrosis. Blood Cancer J, 2020. 10(2): p. 21. (C2)

パブリックコメント用

CQ19 好酸球増多を伴う MLN や CEL の鑑別にはどのような検査が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2A

反応性好酸球増多症 (secondary <reactive> hypereosinophilic syndrome : HESR) をまず除外するための検査を施行し、その後、腫瘍性 HES (primary <clonal/neoplastic> HES, HESN) に分類されるチロシンキナーゼ (tyrosine kinase, TK) 遺伝子融合を伴う骨髄/リンパ系腫瘍 (myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions : MLN-eo-TK) と慢性好酸球性白血病 (chronic eosinophilic leukemia : CEL) を鑑別する分子遺伝学的検査を行う。

好酸球増多症 (4 週間以上好酸球数 $>1.5 \times 10^9/L$ が持続) を示す患者において、感染症やアレルギーなど、二次性 (反応性) の原因を除外するための詳細な評価を実施し、まず、HESR を除外することが推奨される^{1,2)}。病歴聴取および身体診察で寄生虫感染症や薬剤性の可能性、自己免疫疾患の有無、臓器障害の症状 (心臓、肺、神経、消化管、皮膚など) などを評価する¹⁻⁴⁾。また、血液学的検査で白血球分画異常、血球異形成、末梢血芽球の有無を評価する¹⁻⁴⁾。生化学的検査として、血清トリプターゼ値 (本邦未承認) や血清ビタミン B12 値は MLN-eo-TK や CEL など HESN では上昇することがあるが、HESR では上昇しないため、鑑別に有用なことがある³⁻⁵⁾。続いて、臓器障害の評価として全身 CT で肺病変や肝脾腫、リンパ節病変、髄外腫瘍の有無などを確認する。心病変の鑑別のため、血清トロポニン値測定、心エコーなどを施行する^{1,2)}。さらに、異常な T 細胞集団の有無を確認するため、末梢血リンパ球のフローサイトメトリーや、T 細胞レセプター再構成検査などを実施して、リンパ性好酸球増多症 (lymphocytic hypereosinophilic syndrome, L-HES) の除外を行う^{1,2)}。血清 TARC (Thymus and Activation-Regulated Chemokine) は L-HES 患者 16 人中 12 人 (75%) で上昇していたのに対し、18 人の *FIP1L1::PDGFRA* 陽性の HESN 患者では上昇はなく、L-HES と HESN の鑑別に有用である可能性がある⁵⁾。

HESR が除外され、好酸球増多そのものがクローン性と考えられる場合、MLN-eo-TK (TK 融合遺伝子陽性) または CEL (TK 融合遺伝子陰性だが、クローン性あり) に分類するため、末梢血や骨髄液を用いた融合遺伝子の存在およびクローン性を特定する検査が推奨される¹⁻⁴⁾。MLN-eo-TK の診断確定には、FISH 法/RT-PCR 法と骨髄液の G-banding 法を組み合わせた融合遺伝子検出のための分子遺伝学的アプローチが必須であり、末梢血または骨髄液を用いて *PDGFRA/B*, *FGFR1* に対する FISH 法/RT-PCR 法を行う⁶⁻⁸⁾。ただし、本邦では RT-PCR 法は、研究機関等でのみ実施可能な現状である。骨髄検査における核型異常や好酸球前駆細胞の増加、異形成巨核球、骨髄線維化、芽球増加などの異常所見は HESN を示唆する。HESN が強く疑われるが、骨髄系細胞のクローン性が FISH 法や G-banding 法で証明できない場合、造血器腫瘍パネル検査で *JAK2*, *ABL1*, *FLT3* などの TK

融合遺伝子，または新規の TK 融合遺伝子が検出され，MLN-eo-TK の診断が可能となる場合がある⁹⁾。

TK 融合遺伝子および *BCR::ABL1* が陰性であり，*JAK2* exon 13 indels や *STAT5B* N642H などの体細胞変異が検出された場合は CEL を HESR/特発性 HES (idiopathic HES, iHES) から鑑別する所見となりうる¹⁰⁾。*KITD816V* や *JAK2* 遺伝子のバリエーションが検出された場合は CEL と全身性肥満細胞症や PV, ET, PMF との鑑別が重要となる。*DNMT3A* や *ASXL1*, *TET2*, *EZH2*, *SRSF2*, *SETBP1*, *CBL* の体細胞変異が CEL のクローン性の証明となることもあるが，CHIP である可能性にも注意が必要である¹⁾。HESN が強く疑われるが，チロシンキナーゼ融合遺伝子が PCR 法や FISH 法で検出されない好酸球増多患者 64 人に 149 遺伝子のカスタムパネルを用いた NGS を行ったところ，50/64 人 (78%) の患者で少なくとも一つの変異が検出され，35 人 (54%) が JAK-STAT 経路に関わる少なくとも一つの変異を有していたと報告されており，造血器腫瘍パネル検査が CEL の診断において有用であることが示唆される¹⁰⁾。

参考文献

- 1) Gerds AT, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Tyrosine Kinase Gene Fusions, Version2. 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (レビュー)
- 2) Shomali W, et al. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024; 99(5): 946-968. (D)
- 3) Reiter A, et al. How I diagnose and treat myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase gene fusions. *Blood*. 2025; 145(16): 1758-1768. (D)
- 4) Reiter A, et al. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017; 129(6): 704-714. (D)
- 5) Ogbogu PU, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6): 1319-1325. (C3)
- 6) Cools J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(13): 1201-1214. (B4)
- 7) Apperley JF, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med*. 2002; 347(7): 481-487. (B4)
- 8) Verstovsek S, et al. Pemigatinib for Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement. *NEJM Evid*. 2025 Sep;4(9):EVIDoa2500017. (B4)
- 9) Kim DH, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with PDGFRA/B-negative hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol*. 2024; 205(6): 2305-2314. (B4)
- 10) Groh M, et al. Involvement of the JAK-STAT pathway in the molecular landscape of

tyrosine kinase fusion-negative hypereosinophilic syndromes: A nationwide CERE
study. Am J Hematol. 2024 Jun;99(6):1108-1118. (C3)

パブリックコメント用

CQ20 好酸球増多を伴う MLN や CEL ではどのような治療が勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

*PDGFRA/B*再構成を伴う MLN は低用量イマチニブ（100～200 mg/day）が極めて効果的であり，迅速かつ持続的に CMR を達成・維持する。

推奨グレード：カテゴリー2A

FGFR1 再構成を伴う MLN に対しては，*FGFR* 阻害薬ペミガチニブの有効性が報告されているが，長期予後に関するエビデンスは限られている。根治を目指す治療としては，同種造血細胞移植が推奨される。

I. *PDGFRA* の再構成を伴う MLN

PDGFRA 遺伝子関連の融合遺伝子として最も多いのは *FIP1L1::PDGFRA* であり，この融合遺伝子を持つ MLN はイマチニブに対して極めて高い感受性を示し，100～200 mg/day という低用量イマチニブが第一選択薬となる^{1,2)}。前向き多施設共同研究で，100-400 mg/day（多くが100～200 mg/日）の投与を受けた27人の全患者が1カ月以内に完全血液学的寛解（CHR）を達成し，追跡期間中央値25カ月で継続的なCHRを維持し，治療開始から中央値3カ月で *FIP1L1::PDGFRA* の RT-PCR 陰性化（完全分子学的寛解、complete molecular response, CMR）を達成したと報告されている³⁾。また，CMR 達成後にイマチニブを中止した患者12人のコホート分析によると，イマチニブ中止後，8人の患者がCMRを維持（中央値17カ月間）し，再発した4人の患者のうち3人はイマチニブ再開によりCHR/CMRを達成した⁴⁾。フランスの後方視的研究によると，イマチニブ治療を受けた *FIP1L1::PDGFRA* 陽性 MLN 慢性期患者は98%で完全寛解（CHR/CMR）を達成し，1年，5年，10年生存率は99%，98%，89%であり，進行期に移行した患者はいなかった。イマチニブ中止患者46人（31人は持続期間中央値33カ月のCMR確認後の中止）のうち，20人（44%）が中央値10ヶ月で再発した（血液学的再発18人，分子学的再発2人）。ただし，イマチニブを再開した17人全員が1カ月以内に再度CHRを達成した。イマチニブ中止後の再発と関連する独立した予測因子として，イマチニブ開始までの期間が長いこととイマチニブ治療期間が短いことが特定された⁵⁾。以上より，厳密なモニタリングを前提に長期CMR例では計画的なイマチニブ中止も選択肢となりうる。また，芽球期（blastic phase：BP）の患者もイマチニブ投与で12人全員が中央値1カ月でCHR，中央値5カ月でCMRとなり，その後も脳出血でCMRのまま死亡した1人を除く11人がCMRを中央値65カ月間維持していた⁶⁾。診断後半年以内に強力化学療法後に非寛解状態で同種造血細胞移植が施行された1人は早期に再発後，イマチニブ100 mg/dayで9カ月CMRとなっており，BPであってもイマチニブを開始し，奏効が得られればそれを継続することがすすめられる。

2. *PDGFRB* の再構成を伴う MLN

100～400 mg/day (84%が 400 mg/day) のイマチニブを投与された 26 人の *PDGFRB* 再構成を伴う MLN のコホート解析では追跡期間中央値 10.2 年で 10 年生存率は 90%、奏効率は 96%で CCyR (n=13) または CMR (n=8) を達成した患者では、奏効消失や急性転化は認められなかったと報告されている⁷⁾。別の 22 人の *PDGFRB* 再構成を伴う MLN の観察研究では、400 mg/day (15 人) または 100 mg/day (7 人) のイマチニブを投与された CP 患者 17 人全てで CHR を達成し、CCyR, CMR はそれぞれ 12/13 (92%) および 12/14 (86%) で達成した。経過中、400 mg/day を投与された 15 例のうち 9 例が 100 mg/day に減量可能で、迅速かつ持続的な CCyR/molecular response を達成しており、イマチニブ維持量は 100 mg/day で十分である可能性が示唆されている⁸⁾。これらと同様の *PDGFRB* の再構成を伴う MLN に対するイマチニブの効果は少数例ではあるが、国際共同第 2 相試験でも証明されている⁹⁾。BP の 4 人のうち、イマチニブが診断後すぐに投与された 3 人全例が中央値 56 カ月間 CHR を維持している一方、強力化学療法後に非寛解状態で同種造血細胞移植が施行された 1 人は早期に再発した後、イマチニブ内服で末梢血と骨髄は CHR となったものの、髄膜浸潤のため移植後 9 カ月で死亡したと報告されている⁶⁾。これらのデータから、*PDGFRB* 再構成を伴う MLN の CP のみならず、BP でも、診断後、早期のイマチニブ内服とその継続がすすめられる (本邦未承認)。

3. *FGFR1* の再構成を伴う MLN

FGFR1 再構成を伴う MLN は、稀で進行が速く、*PDGFRA* や *PDGFRB* の再構成を伴う MLN に比較して予後が不良な疾患であったが、*FGFR1* を標的とする TKI であるペミガチニブの有効性が国際共同第 2 相試験 (FIGHT-203) で示された。CP 患者 (n=24) における CR 率は 96%、CCyR 率は 88%であり、PFS 中央値は 73.9 カ月であった。一方、BP 患者 (n=18) の CR 率は 44%、CCyR 率は 50%と CP 患者より不良であった。分子遺伝学的レベルでは CR を達成した患者のそれぞれ 75%、46%が 2-log または 3-log 以上減少したと報告されている¹⁰⁾。*PDGFRA* や *PDGFRB* の再構成を伴う MLN と異なり、現時点までで得られているエビデンスでは、*FGFR1* の再構成を伴う MLN では早期の同種造血細胞移植が唯一の根治的治療法であり、ペミガチニブは BP への転化を遅らす、または同種造血細胞移植へのブリッジングという位置付けと考えられている。*FGFR1* 再構成 MLN の患者 (n=22) の移植後推定 5 年生存率は 74%であり、非再発死亡率は 14%であった。また、移植後再発例 (n=6) のうち 2 例は、ポナチニブ (本邦未承認) またはペミガチニブによる単剤療法で CR/CCyR を達成し、長期生存しており¹¹⁾、移植後に微小残存病変が検出される場合などには、TKI による維持療法が将来有望なアプローチとなる可能性を示唆している。

参考文献

- 1) Cools J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the *PDGFRA* and *FIP1L1* genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1201-14. (B4)

- 2) Jovanovic JV, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR α -positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood*. 2007 ;109:4635-40. (B4)
- 3) Baccarani M, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica*. 2007 ;92:1173-9. (B4)
- 4) Metzgeroth G, et al. Treatment-free remission in FIP1L1-PDGFR α -positive myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia after imatinib discontinuation. *Blood Adv*. 2020 ;4:440-443. (C2)
- 5) Rohmer J, et al. Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFR α -positive myeloid neoplasm with eosinophilia: Data from 151 patients. *Am J Hematol*. 2020 ;95:1314-1323. (C1)
- 6) Metzgeroth G, et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. *Leukemia*. 2013 ;27:2254-6. (C3)
- 7) Cheah CY, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. *Blood*. 2014 ;123:3574-7. (C1)
- 8) Jawhar M, et al. Imatinib in myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRB in chronic or blast phase. *Ann Hematol*. 2017 ;96:1463-1470. (C3)
- 9) Apperley JF, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. (B4)
- 10) Verstovsek S, et al. Pemigatinib for Myeloid/Lymphoid Neoplasms with FGFR1 Rearrangement. *NEJM Evid*. 2025 ;4:EVIDoa2500017. (B4)
- 11) Hernández-Boluda JC, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myeloid/lymphoid neoplasm with FGFR1-rearrangement: a study of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2022 ;57:416-422. (C1)

I 白血病

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、末梢血で小型円形から軽度の異型を持つ単クローン性 B リンパ球が増加する腫瘍で、CD5 と CD23 の発現がみられ、日本では稀である。小リンパ球性リンパ腫 (small lymphocytic lymphoma : SLL) は末梢血での腫瘍細胞増加を伴わない 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。初回標準治療は、共有結合型 BTK 阻害薬 (cBTKi) , BCL2 阻害薬 (BCL2i) , 抗 CD20 抗体薬を用いた分子標的治療である。治療コンセプトとして①cBTKi を基盤とする治療 [イブルチニブ (IBT) , ザスブルチニブ (ZAN) は単剤, アカラブルチニブ (ACR) は単剤もしくはオビヌツズマブ (OBI) との併用] と, ②BCL2i を含む併用療法 [ベネトクラクス (VEN) と OBI の併用, もしくは VEN と IBT の併用] がある。前者は基本的に病勢増悪し次治療が必要になるまで, もしくは不耐容まで継続する治療であり, 後者は期間限定 (time-limited) 治療をおこなったのち次治療が必要になるまで無治療で経過をみる治療である^{2,3)}。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^{2,3)}。

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)^{4,5)} 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 検査を行い、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。

表 1-1 改訂 Rai の病期分類

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 $>5,000/\mu\text{L}$ + 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 ($\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ または $\text{Ht} < 33\%$)
	IV	病期 0 ~ III + 血小板 < 10 万 $/\mu\text{L}$

(文献 5) より引用)

表 1-2 Binet の病期分類

病期	分類規準
A	Hb $\geq$ 10g/dL + 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

(文献 6) より引用)

表 2 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 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) 骨髓不全の出現もしくは増悪 (通常 Hb<10g/dL または血小板<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°C 以上の発熱
 - ④感染症の所見なしに 1 カ月以上続く寝汗

(文献 1) より引用)

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 カ月, I 期が 101 カ月, II 期が 71 カ月, そして高リスク群である III 期と IV 期はいずれも 19 カ月と, 高リスク群で生存予後が悪化する⁴⁾。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⁵⁾。近年の分子標的治療の進歩により, 進行期患者の生存予後は大きく改善している。

2) *TP53* 異常 (17p 欠失もしくは *TP53* 変異)

TP53 異常がみられる場合, 免疫化学療法の効果は期待できない^{2,3)}。*TP53* 異常は, BCL2i を含む併用療法の PFS にも影響を及ぼすが⁶⁻⁸⁾, cBTKi を初回治療で用いる場合には比較的影響が少ない⁹⁻¹¹⁾。*TP53* 変異を実地診療で確認することは容易ではないが, 再発・難治例では, 造血器腫瘍遺伝子パネル検査「ヘムサイト®」による *TP53* 変異を含めた遺伝子変異解析が保険承認された。サンガー法よりも *TP53* 変異の検出感度は高く, 10% 未満の低変異アレル頻度のクローンも検出されうる。

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)

unmutated IGHV は、免疫化学療法を受けた患者の生存予後、および BCL2i 治療後の PFS を低下させる因子である^{6-8,12,13)}。cBTKi の有効性には強い影響を及ぼさない⁹⁻¹¹⁾。IGHV 変異ステータスは腫瘍の由来を反映し、一般に unmutated IGHV 患者で病勢進行が速い。さらに、unmutated IGHV 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みられる¹⁴⁾。

4) Physical fitness

ECOG の performance status (PS) 以外にも、併存疾患指数 (cumulative illness rating scale : CIRS) などの高齢者機能評価を用い、元気な非高齢者と同じ強度の標準治療が実施可能な“fit”群、そうではない“unfit”，そして best supportive care (BSC) が考慮される“frail”に分類する^{2,3)}。高齢者機能評価のなかでも併存疾患により OS が異なることが報告されている¹⁵⁾。臨床試験では、65 歳以上の患者で、CIRS>6 点、もしくはクレアチニン・クリアランス<70 mL/min の場合に unfit とされることが多いが、実臨床では患者および治療内容に応じて個別に判断することが望ましい。

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) があるが、分子標的治療を受けた患者では明瞭に層別化されない¹⁶⁾。FCR 療法 [フルダラビン (FLU)、シクロホスファミド (CPA)、リツキシマブ (R)] は、免疫化学療法のなかで患者に長期の無治療寛解が期待できる唯一の治療であるが、治療適応は CLL-IPI が low、もしくは intermediate risk の患者に限られるようになった。FCR 療法を選択する際には、腎機能正常の若年患者、*TP53* 異常なし (17p 欠失なし、かつ *TP53* 変異なし)、11q 欠失なし、mutated IGHV を確認することが望ましい^{17,18)}。さらに、再発をきたしたときに予後不良因子の *TP53* 変異クローンが出現しやすいこと、治療関連の骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病の発生リスクなども含めて、患者の利益とリスクを総合的に勘案する。cBTKi について、IBT 治療後の PFS および OS に対する予後因子 (Four-Factor Score) が報告されている¹⁹⁾。再発・難治例、*TP53* 異常 (17p 欠失もしくは *TP53* 変異) あり、 β_2 ミクログロブリン>5mg/L、LDH>250U/L の 4 項目が予後不良因子であり、0~1 項目を持つものを低リスク、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 PFS、OS は低リスクでそれぞれ 87% と 93%、中間リスクで 74% と 83%、高リスクで 47% と 63%であった。BCL2i については、VEN+OBI 併用療法を受けた高齢患者の PFS に対する予後不良因子として、*TP53* 異常と unmutated IGHV、リンパ節病変 ≥ 5 cm が抽出されている⁶⁾。

3. 治療

CLL は経過の長い疾患で、診断後す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）数に治療開始規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規準を表 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が、治療目標の設定に基づく適切な治療法の選択が重要である。TP53 異常あるいは unmutated IGHV をもつ CLL は、免疫化学療法に抵抗性を示す（CQ3, 6）。また、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、強力な免疫化学療法では治療関連毒性が強く現れる危険性が高い。分子標的治療は、患者背景によらず免疫化学療法に比較して優れた効果と高い忍容性が臨床試験で示されたことから、初回治療選択として分子標的治療が推奨されるようになった（CQ2）。一方、分子標的治療薬は、薬剤クラスごとの有害事象プロファイルや医薬品・食品との相互作用特性をもつので、治療法にあわせた管理を行う。

再発時の治療開始のタイミングは、初回治療時と同様に iwCLL が提唱する治療開始規準（表 2）に従うことを原則とする。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、併存疾患に加えて、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などを考慮して、治療レジメンを選択する（CQ4, 5）。cBTKi、非共有型 BTK 阻害薬 [ncBTKi、ピルトブルチニブ(PIR)]、VEN+R などが、主な選択肢である。

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 細胞移植は CLL に対する根治的治療で、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）。分子標的治療の進歩により、同種移植の適応となる CLL 症例は減少している。また、海外では再発難治 CLL には CAR-T 療法、二重特異性抗体の開発が進んでいる。

4. 治療効果判定

治療効果の判定は、iwCLL が提唱している規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 カ月以上、継続治療の場合は最大治療効果が得られて 2 カ月以上経ってから行う。

BTKi 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、リンパ球数増加のみが持続する場合は、PR with lymphocytosis (PR-L) と判定する²⁾。

BTKi や BCL2i など新規治療薬を用いた治療では、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、BCL2i を含む併用療法による期間限定治療の臨床試験で MRD (measurable residual disease) の測定がなされているが、保険診療でおこなうことはできない。BCL2i を含む併用療法や FCR 療法といった殺細胞治療では、MRD が測定感度未満（一般に $<10^{-4}$ ）に到達した患者で無治療寛解期間の延長が報告されている^{6,8,12,20)}。

表3 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia で示された治療効果判定規
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*	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**	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

*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

**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規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。

(文献 1) より作成)

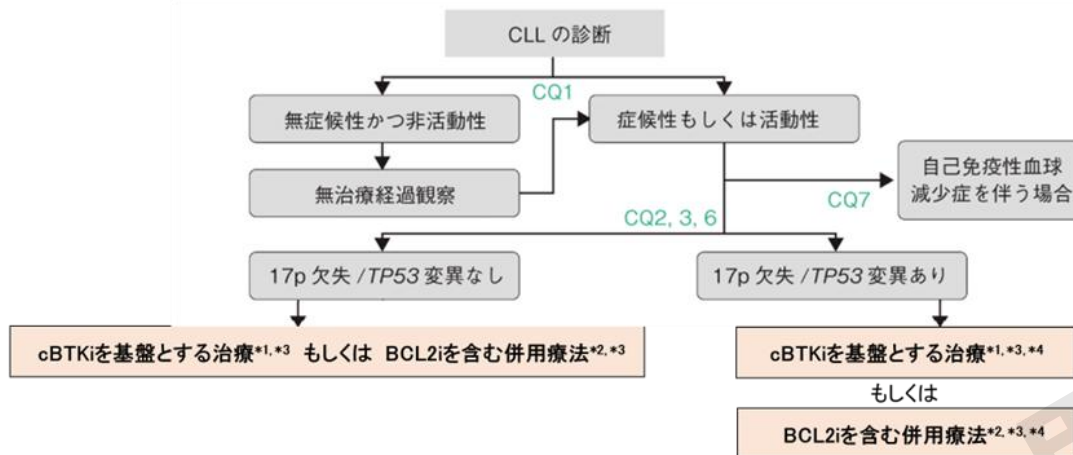
参考文献

- 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 1.2026. (ガイドライン)
- 3) Eichhorst B, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2024; 35(9): 762-768. (ガイドライン)
- 4) Rai KR, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46(2): 219-34. (C1)
- 5) Binet JL, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48(1): 198-206. (C1)
- 6) Al-Sawaf O, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood*. 2024; 144(18): 1924-1935. (B1)
- 7) Allan JN, et al. Outcomes in Patients with High-Risk Features after Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE Study in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2023;29(14):2593-2601. (B4)
- 8) Kater AP, et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. *Blood*. 2025; 145(23): 2733-2745. (B1)
- 9) Burger JA, et al. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL. *Blood*. 2025 Jul 30:blood.2024028205. (B1)
- 10) Sharman JP, et al. Acalabrutinib-Obinutuzumab Improves Survival vs Chemoimmunotherapy in treatment-naïve CLL in the 6-year Follow-up of ELEVATE-TN. *Blood*. 2025 Apr 8:blood.2024024476. (B1)
- 11) Tam CS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(8): 1031-1043. (B4)
- 12) Fürstenau M, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024; 25(6): 744-759. (B1)
- 13) Niemann CU, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(12): 1423-1433. (B1)

- 14) Leeksma AC, et al. Clonal diversity predicts adverse outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(2): 390-402. (エビデンスレベル該当なし)
- 15) 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. (A2)
- 16) Langerbeins P, et al. Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies. *Blood*. 2024; 143(25): 2588-2598. (A2)
- 17) Landau DA, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526(7574):525-530. (エビデンスレベル該当なし)
- 18) Zhou et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Mod Pathol*. 2012;25(2):237-245. (C3)
- 19) 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): 576-85. (A2)
- 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. (B4)

▶ アルゴリズム

無治療経過観察～初回治療アルゴリズム



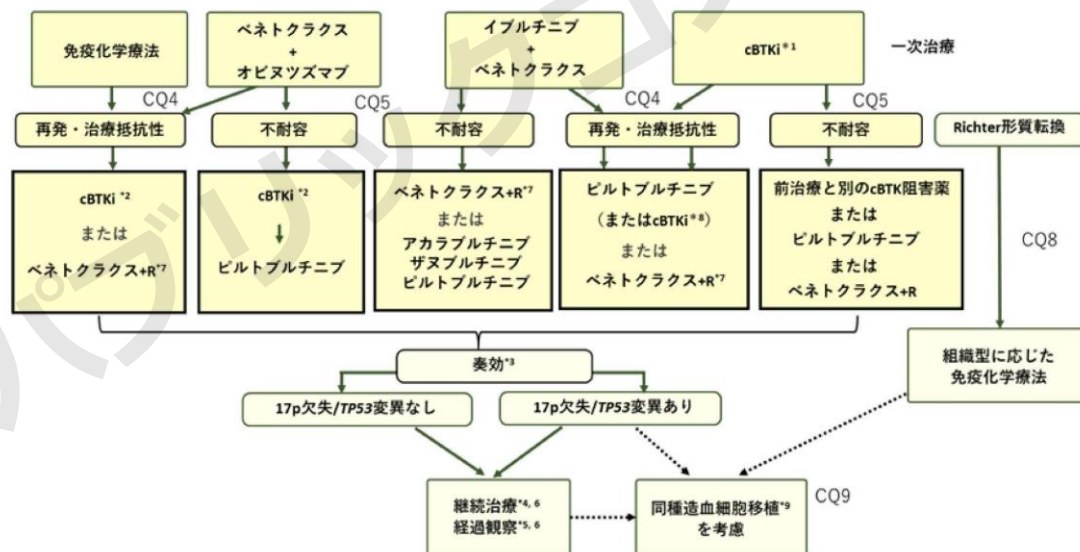
*1 cBTKiを基盤とする治療とは、イブルチニブ、アカラブルチニブ±オビヌツズマブもしくはザヌブルチニブ

*2 BCL2iを含む併用療法とは、ベネトクラクス+オビヌツズマブもしくはベネトクラクス+イブルチニブ

*3 cBTKi(特にイブルチニブ)は心血管系有害事象リスクを慎重に評価する

*4 TP53異常(17p欠失もしくはTP53変異)例ではcBTKiを基盤とする治療の良好な有効性が報告されている

二次治療以降のアルゴリズム



*1: イブルチニブ、アカラブルチニブ±オビヌツズマブ、ザヌブルチニブ

*2: イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ単剤

*3: 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

*4: BTK阻害薬の場合

*5: ベネトクラクス+Rの場合はベネトクラクス2年間の治療終了後

*6: 以後の治療は、cBTKi、BCL2i、もしくはビルトブルチニブ (cBTKi治療歴のある患者のみ) のうち、過去治療歴の無い種類の分子標的治療薬を優先的に考慮する

*7: 初回治療がベネトクラクスを用いた併用療法であった場合、無増悪生存期間がある程度、少なくとも3年を超えていることが望ましい

*8: イブルチニブ+ベネトクラクス療法が奏効しcBTK阻害薬を休薬していた場合

*9: もし、CAR-T療法、BTK分解薬などの新規治療薬の治験があれば、考慮する

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 変異ステータスを調べる（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（CQ7）など、活動性の病態が出現した場合に治療を開始する。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。frail な患者では、治療のメリットとデメリットを考え合わせ、BSC の選択を含め対応を検討する。

CLL 初回治療として、①cBTKi を基盤とする治療（IBT、ZAN は単剤、ACR は単剤もしくは OBI との併用）もしくは②BCL2i を含む併用療法（VEN と OBI の併用、もしくは VEN と IBT の併用）を考慮する（CQ2, 6）。免疫化学療法は、分子標的治療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 に対する初回標準治療としては一般には推奨されないが、患者に応じて考慮されることがある（CQ3, 6）。BCL2i と cBTKi の併用療法については、VEN+IBT 以外の薬剤を用いた開発も進んでいる。

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、前治療に応じた治療レジメンを選択する（CQ4, 5）。一部のレジメンは、再発・難治例に保険適用をもたないことに注意する。同種造血細胞移植は Richter 症候群や、難治性の 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

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。

推奨グレード：カテゴリー1

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 (本邦未承認) ±プレドニゾロンによる早期治療介入と遅延治療とを比較した 6 つのランダム化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 OS に有意差はなく (44% vs. 47%), 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 CLL を対象に, フルダラビン (FLU) と経過観察のランダム化比較試験が行われた²⁾。観察期間中央値 8.5 年で, PFS は FLU 群で有意に延長したが, OS に差は認められなかった。

Binet 病期分類 A で高リスク CLL を対象に, FCR 療法 (FLU, CPA, R) による早期治療の有用性を検証するランダム化比較試験が行われた³⁾。観察期間中央値 55.6 カ月で, EFS は FCR 群で有意に延長したが, OS に差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 $\beta 2$ ミクログロブリン 1.7～3.5mg/L : 1 点, > 3.5mg/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 (IBT) もしくはプラセボを内服するランダム化比較試験における長期観察の結果が示された⁴⁾。観察期間中央値 69.3 カ月の時点で, 主要評価項目の EFS は IBT 群の方がプラセボ群に比べて有意に延長したが (HR 0.28, 95%CI 0.19-0.41), 5 年 OS は, IBT 群で 93.3%, プラセボ群で 93.6% であり, IBT による早期治療介入の有用性は示されなかった。IBT 群では, 心房細動を含む不整脈 (22.4%), 出血イベント (36.5%) がプラセボ群 (それぞれ 9.5% と 14.9%) 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. (A1)

- 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. (B1)
- 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. (B1)
- 4) Langerbeins P, et al. Ibrutinib in Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia: The Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase III CLL12 Trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(4):392-402. (B1)
- 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. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2024 ; 35:762-768 (ガイドライン)
- 7) Wierda WG, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(3):175-204. (ガイドライン)

CQ2 CLL 初回治療として分子標的治療は勧められるか

推奨グレード：カテゴリー1

CLL 初回治療として、共有結合型 BTK 阻害薬（cBTKi）を基盤とする治療，もしくは BCL2 阻害薬（BCL2i）を含む併用療法 による分子標的治療が勧められる。

解説

TP53 異常（17p 欠失もしくは *TP53* 変異）がない未治療 CLL 患者を対象に、分子標的療法（cBTKi を基盤とする治療，もしくは BCL2i を含む併用療法）を免疫化学療法と比較して有効性を検証するランダム化比較試験が行われている。

65 歳以上の患者を対象に IBT が検討された試験が 2 つ行われている。chlorambucil（本邦未承認）と比較した RESONATE-2 試験の結果、IBT 群が PFS（9 年 50% vs 3%）と OS（9 年 68% vs 31%）を延長した¹⁾。ALLIANCE/A041202 試験では IBT 単剤と IBT+リツキシマブ（R）療法とベンダムスチン+R（BR）療法の 3 群にランダム化されたが、IBT 群と IBT+R 群は BR 群に比べて PFS を延長した（4 年 PFS：IBT 群 76%，IBT+R 群 76%，BR 群 47%）²⁾。IBT 群と IBT+R 群に有意差はなく、IBT に R を併用する効果は乏しいことが示唆された。IBT に注目される有害事象である心房細動は 18%に認められ、Grade 3 以上の高血圧は 29%に認められた。

若年者 fit 患者を対象とする IBT+R 療法と FCR 療法を比較するランダム化試験が 2 つ実施された。E1912 試験の観察期間中央値 70 カ月における長期結果が報告されているが、IBT+R 群が FCR 群に比べて PFS（5 年 PFS 78% vs 51%）と OS（5 年 OS 95% vs 89%）を延長した³⁾。サブグループ解析により unmutated IGHV（uIGHV）患者と同様に mutated IGHV（mIGHV）患者の PFS も IBT+R 群が FCR 群より延長した。FLAIR 試験は観察期間中央値 53 カ月の結果、IBT+R 群が FCR 群より PFS を延長した（4 年 PFS 86% vs 73%）⁴⁾。しかし mIGHV 患者の PFS に差は認めなかった（3 年 PFS 92% vs 91%）。両試験とも有害事象は同様に、FCR 群に好中球減少の頻度が高く、IBT 群は心房細動と高血圧の頻度が高い。

第二世代 BTK 阻害薬 ACR と ZAN は、IBT 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+OBI 療法と、ACR 単剤、ACR+OBI 療法の 3 群を比較する ELEVATE-TN 試験が実施された。ACR 単剤群および ACR+OBI 群では、chlorambucil+OBI 群に比べて有意に PFS が延長した。観察期間中央値 74.5 カ月の解析で ACR+OBI 群は chlorambucil+OBI 群より有意に OS を延長した（6 年 OS 84% vs 75%）⁵⁾。心房細動は ACR 単剤群の 7%、ACR+OBI 群の 9%に認められ、Grade 3 以上の高血圧は両群 5%に認められた。ZAN は SEQUOIA 試験コホート 1 で 65 歳以上の高齢者または unfit の若年者 CLL を対象に BR 療法と比較された。観察期間中央値 61.2 カ月の解析で ZAN は有意に PFS を延長した（5 年 PFS 76% vs 40%）⁶⁾。uIGHV 患者の PFS（5 年 76%）は mIGHV 患者（5 年 82%）と同等であった。ZAN 群の有害事象として心房粗細動が 7%、Grade 3 以上の高血圧が 12%に認められた。

VEN と OBI の期間限定併用治療は、未治療 unfit の CLL 患者を対象にした CLL14 試験と fit 患者を対象とした GAIA/CLL13 試験で検証された。CLL14 試験は chlorambucil+OBI 療法を対照群としてランダム化され、観察期間中央値 76.4 カ月の結果、VEN+OBI 群が chlorambucil+OBI 群より PFS を延長した（6 年 53% vs 22%）。サブグループ解析により uIGHV 患者でも VEN+OBI 群が PFS を延長した（6 年 PFS は 43%）⁷⁾。GAIA/CLL13 試験は IBT+VEN+OBI 併用療法、VEN+OBI 併用療法、VEN+R 併用療法、免疫化学療法（65 歳以下：FCR 療法、66 歳以上：BR 療法）の 4 群にランダム化した。観察期間中央値 50.7 カ月の報告により、VEN+OBI 群は VEN+R 群や免疫化学療法群より PFS を延長した（4 年 PFS 82% vs 70% vs 62%）⁸⁾。Grade 3 以上の有害事象で最も高頻度なものは好中球減少で VEN+OBI 群の 56%に認められた。

VEN と IBT の期間限定併用治療は、65 歳以上または unfit の若年者を対象にした GLOW 試験により chlorambucil+OBI 療法を対照群として検証された。観察期間中央値 46 カ月の時点で、VEN+IBT 群が PFS と OS を延長した（3.5 年 PFS 75% vs 25%, 3.5 年 OS 88% vs 78%）⁹⁾。VEN+IBT 群で uIGHV 患者の PFS（3.5 年 70%）は mIGHV 患者（3.5 年 90%）より短縮した。VEN+IBT 群で死亡に至る有害事象が治療期間中に 7 例(6.7%)に認められ、心血管系リスクを有する患者、併存疾患指数が高い患者、あるいは全身状態が比較的不良（ECOG PS ≥ 2 ）の患者では注意が必要と考えられた。70 歳以下の fit の CLL 患者は CAPTIVATE 第 II 相試験で検証された。期間限定治療コホートの観察期間中央値 27.9 カ月の解析で 2 年 PFS は 95%、2 年 OS は 98%であった¹⁰⁾。uIGHV 患者と mIGHV 患者の 2 年 PFS は 93%と 97%で同等であった。有害事象として心房細動は 4%に、Grade 3 以上の出血は 2%に認められた。

CLL に対する初回治療として、cBTKi を基盤とする治療と BCL2i を含む併用療法を比較した CLL17 試験の結果が発表された。3 年の短期における中間解析結果であるが、IBT 単剤群と比較して VEN+OBI 群と VEN+IBT 群は PFS が非劣性であった（3 年 PFS 81% vs 81%、79%）¹¹⁾。また、初回治療として cBTKi 同士を比較したデータはない。よって、これらの優劣を明らかにすることはできない。再発・難治性 CLL を対象とした IBT と ACR や ZAN との比較試験の結果、IBT に比べて ACR は心房細動や高血圧の発症頻度が低く ZAN は心疾患の発症頻度が低いことが示されている^{12,13)}。cBTKi により有害事象のプロファイルが異なる可能性があり、患者の併存疾患などを考慮して使用する薬剤を決める必要がある。

TP53 異常がある CLL は免疫化学療法に抵抗性であるが、分子標的治療の有効性が示されている（CQ6 参照）。

参考文献

- 1) Burger JA, et al. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL. Blood. 2025; 146(18): 2168-2176. (B1)
- 2) Woyach JA, et al. Follow-up from the A041202 study shows continued efficacy of ibrutinib regimens for older adults with CLL. Blood. 2024; 143(16): 1616-1627. (B1)

- 3) Shanafelt TD, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022; 140(2): 112-120. (B1)
- 4) Hillmen P, et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(5): 535-552. (B1)
- 5) Sharman JP, et al. Acalabrutinib-obinutuzumab improves survival vs chemoimmunotherapy in treatment-naïve CLL in the 6-year follow-up of ELEVATE-TN. *Blood*. 2025; 146(11): 1276-1285. (B1)
- 6) Shadman M, et al. Zanubrutinib Versus Bendamustine and Rituximab in Patients with Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Median 5-Year Follow-Up of SEQUOIA. *J Clin Oncol*. 2025; 43(7): 780-787. (B1)
- 7) Al-Sawaf O, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood*. 2024; 144(18): 1924-1935. (B1)
- 8) Fürstenau M, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024; 25(6): 744-759. (B1)
- 9) Niemann CU, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(12): 1423-1433. (B1)
- 10) Tam CS, et al. Fixed duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022; 139(22): 3278-3289.(B4)
- 11) Al-Sawaf O, et al. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2025 Dec 6.(B1)
- 12) Byrd JC, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(31): 3441-3452. (B1)
- 13) Brown JR, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023; 388(4): 319-332.(B1)

CQ3 CLL 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-2B

一般に CLL 治療として免疫化学療法は勧められないが、主に分子標的治療が選択できない患者の初回治療選択肢となる。*TP53* 異常がなく、IGHV 変異のある fit な若年 CLL では、初回治療として FCR 療法 [フルダラビン (FLU) , シクロホスファミド (CPA) , リツキシマブ (R)] は選択肢の一つである (IGHV 変異の検査は国内未承認)。分子標的治療や FCR 療法ができない高齢者では、BR 療法 [ベンダムスチン, R] も選択肢となる。

解説

TP53 異常 (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 (IBT) , アカラブルチニブ±オビヌツズマブ、ザヌブルチニブにより PFS が延長され、臨床試験によっては OS も延長することが示されており、*TP53* 異常がある CLL に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。

17p 欠失のない fit な CLL に対して、FCR 療法 (FLU, CPA, R) は、IBT+リツキシマブ (R) 療法と比べて PFS のみならず OS 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³⁾。サブグループ解析により、IGHV 変異のない (unmutated IGHV) 患者は FCR 療法で予後不良であることが示されている。一方、IGHV 変異のある (mutated IGHV) 患者も IBT が FCR 療法より PFS を延長することが E1912 試験の観察期間中央値 70 カ月における長期観察で示された³⁾が、観察期間中央値 53 カ月時点の FLAIR 試験 (当初は FCR 療法と IBT+R 療法の比較試験) の結果では FCR 療法と IBT+R 療法の間で差が示されなかった⁴⁾。アカラブルチニブとザヌブルチニブは、FCR 療法と比較したランダム化第Ⅲ相試験の結果が報告されていない。

TP53 異常がなく、IGHV 変異のある若年者 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^{2,5)}、IBT に劣らない治療効果が得られる可能性がある。IBT 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 コースと治療期間が限られている。IBT 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 療法では好中球減少、感染症、二次がんのリスクがある。期間限定治療は、国内外とも FCR 療法から BCL2 阻害薬 (BCL2i) を含む併用療法 [ベネトクラクス (VEN) と OBI の併用、もしくは VEN と IBT の併用] へと移行しているのが現実だが、*TP53* 異常がなく、かつ IGHV 変異のある fit な若年者 CLL では、分子標的治療と免疫化学療法の特徴と患者の状態を考慮した上で、分子標的治療が選択できない患者などで FCR 療法を選択することも可能である (IGHV 変異の検査は国内未承認)。

BR 療法は、FCR 療法と比較して PFS は有意に劣るが、65 歳以上では差がみられず、Grade 3 以上の好中球減少と感染症の頻度が低いことより、高齢者 CLL に対する初回治療の選択肢の一つとなった⁶⁾。65 歳以上の CLL に対して、BR 療法と IBT±R のランダム化比較試験が行われた⁷⁾。BR 療法の PFS は、IBT に比べて有意に劣っていた。OS に差はなく (BR 療法群は、病勢進行後に IBT への変更が許容された)、サブグループ解析で

mutated IGHV 症例では両群間の PFS 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、IBT に比べて安全性が高いとはいえない。一般的には推奨されないが、併存疾患や有害事象のため分子標的治療ができない、あるいは経済的な事情で高額薬剤の継続投与が難しい患者の中で、高齢により FCR 療法が難しい患者の代替治療として BR 療法も選択肢として認められる。

FCR 療法、BR 療法を含む免疫化学療法は、*TP53* 異常がないこと、かつ mutated IGHV 例であることを確認することが望ましい。再発・難治例に対する免疫化学療法は、やむを得ない場合を除いて勧められない。

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. (B1)
- 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. (B1)
- 3) Shanafelt TD, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022; 140(2): 112-120. (B1)
- 4) Hillmen P, et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(5): 535-552. (B1)
- 5) 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. (B4)
- 6) 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. (B1)
- 7) Woyach JA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018; 379 (26) : 2517-28. (B1)

CQ4 初回分子標的治療に治療抵抗性もしくは再発 CLL に対する二次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1

初回分子標的治療に治療抵抗性もしくは再発 CLL に対して、共有結合型 BTK 阻害薬（cBTKi）単剤、非共有結合型 BTK 阻害薬（ncBTKi）単剤、またはベネトクラクス（VEN）とリツキシマブ（R）の併用療法（VEN+R 療法）が推奨される。

解説

再発・難治例に対しては、過去の治療歴に応じた分子標的治療薬を選択する。免疫化学療法は推奨されない。なお、再発時の治療開始のタイミングは、初回治療時と同様に iwCLL が提唱する治療開始規準（表 2）に従うことを原則とする。

cBTKi の前治療歴のない免疫化学療法後の再発・難治例に対する cBTKi 単剤治療成績の報告は多く、その有用性は確立されている。cBTKi 間の比較試験として、アカラブルチニブ（ACR）をイブルチニブ（IBT）と比較した ELEVATE-RR 試験と、ザヌブルチニブ（ZAN）を IBT と比較した ALPINE 試験がある^{1,2)}。ACR は、IBT に比べてより選択的に BTK を阻害する。再発・難治性 CLL に対する IBT と ACR の比較試験では、有害事象の種類と頻度に差がみられたが治療効果は同等であった¹⁾。IBT 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（CQ5 参照）、IBT 抵抗性の CLL に対する ACR 療法の治療効果は検証されておらず、その有効性は不明である。再発・難治性 CLL 患者 652 人に対する IBT と ZAN の比較試験では、ZAN による PFS が有意に良好で、del(17p)/TP53 変異を有する患者でも効果が一貫して認められ、ZAN が IBT に比べて有効性が高く、忍容性も良好であることが示された（CQ5 参照）²⁾。VEN 治療後に進行した CLL 患者 23 例に対する cBTKi 療法（IBT 21 例、ZAN 2 例）の有効性の評価において、cBTKi 開始後の PFS 中央値 34 ヶ月、OS 中央値 42 ヶ月で、VEN による寛解期間が 24 ヶ月以上、または VEN で CR または MRD 陰性を達成した患者では、cBTKi 療法後の PFS が有意に長かった³⁾。VEN 治療後の高リスク CLL 患者においても cBTKi 治療は有効な治療選択肢と考えられる。ピルトブルチニブ（PIR）は非共有型 BTK 阻害薬（ncBTKi）であり、IBT に比べて選択性の高い ncBTKi である。cBTKi を含む 1 つ以上の前治療歴がある CLL/SLL 患者 121 人を対象とした PIR 療法の臨床試験の全奏効率は 73.3%であり、安全性でも cBTKi と比較して良好な毒性プロファイルが確認され、cBTKi に抵抗性または不耐性の患者に対する PIR 療法の有効性が示された^{4,5)}。

主に免疫化学療法後の再発・難治例を対象に VEN+R 療法を BR 療法（ベンダムスチン+R）と比較した MURANO 試験では、VEN+R 群の方が PFS、OS とも有意に延長した⁶⁾。VEN+R 療法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り、BR 療法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増加は認めなかった。過去の治療ライン数の中央値は 1 であり、cBTKi の治療歴がある患者が数例しか含まれていない点には注意が必要である。この試験の長期解析結果が報告され、再発・難治性

CLL 患者における固定期間の VEN+R 療法が BR 療法と比較して、PFS、OS、TTNT を有意に改善することが示された⁷⁾。固定期間治療の終了時に MRD 陰性を達成した患者は長期的な臨床転帰が良好であり、さらに固定期間 VEN+R 治療後の再発に対する VEN+R 再治療でもある程度の有効性が認められ、再々発後の治療選択肢となる可能性が考えられる。なお、VEN 療法の再発・難治性 CLL 患者を対象とした 4 つの初期相臨床試験のデータプール解析では、cBTKi 抵抗性、*TP53* 遺伝子変異は、VEN+R 療法の奏効期間の短縮と関連していた⁸⁾。VEN とオビヌツズマブの併用、もしくは VEN と IBT の併用療法後の増悪に対する VEN+R 療法の有効性について十分な評価はないが、前述の臨床試験の結果から 1 次治療が奏効し長期（少なくとも 3 年）の無治療期間が得られた場合には VEN+R 療法も選択肢と考えられる。

参考文献

- 1) Seymour JF, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023;142(8):687-699. (A1)
- 2) Brown JR. et al, Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. *Blood*. 2024, 26;144(26):2706-2717. (B3)
- 3) V.Lin, T. et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood* 2020;135:2266–70 (C1)
- 4) Mato AR, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 2021;397:892–901. (B4)
- 5) Mato AR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Engl J Med* 2023;389(1):33–44. (B4)
- 6) Seymour JF, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378 (12) : 1107-20. (B1)
- 7) Kater AP, Harrup R, Kipps TJ, et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. *Blood* 2025;145(23):2733–2745. (B1)
- 8) Roberts AW, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood* 2019;134(2):111–122. (C2)

CQ5 初回分子標的治療に治療不耐容の CLL に対する二次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－1

初回 cBTKi 治療に治療不耐容の CLL に対して、初回治療で用いたものとは別の共有結合型 BTK 阻害薬（cBTKi）か非共有結合型 BTK 阻害薬（ncBTKi）の単剤療法、またはベネトクラクス（VEN）とリツキシマブ（R）の併用療法（VEN+R 療法）が推奨される。

解説

未治療 CLL に対するイブルチニブ（IBT）療法では、観察期間中央値 60 カ月で 136 例中 56 例（41%）が治療を中止し、そのうち 29 例（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 IBT±オファツムマブの臨床試験では、観察期間中央値 20 カ月の時点で 308 例中 45 例が病勢進行以外の原因で治療を中止し、そのうち 28 例は感染症、8 例は他の有害事象が原因であった²⁾。

IBT に不応性もしくは再発した CLL 91 例を対象に、VEN 療法が実施された³⁾。観察期間中央値 14 カ月の時点で、65%で奏効（9%で CR）が得られ、PFS の中央値は 24.7 カ月、1 年 OS は 91%であった。有害事象で IBT を中止した 30 例の全奏効率は 63%、病勢進行で中止した 50 例では 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 例（7%）が有害事象で治療を中止した。IBT 不耐容の CLL に対して VEN は有効な治療法と考えられる。

アカラブルチニブ（ACR）は、IBT に比べて選択性の高い cBTKi である。IBT に不耐容の CLL を対象に、ACR の臨床試験が行われた⁴⁾。観察期間中央値 19.0 カ月の時点で、33 例中 23 例（70%）が ACR を継続しており、4 例が病勢進行、3 例が有害事象、3 例が担当医の判断で治療を中止した。IBT 不耐容の原因となった有害事象のうち、72%は ACR では起こらず、13%は再燃したが IBT に比べて低 Grade であった。全奏効率は 76%、1 年および 2 年 PFS は 83.4%、75.0%であった。IBT 不耐容の CLL 60 例に対する ACR 療法では、73%で奏効（5%で CR）が得られ、2 年 PFS および OS は 72%と 81%であった⁵⁾。ACR は、有害事象のため IBT を継続できない CLL に対して忍容性が高く、二次治療として適している。

ザヌブルチニブ（ZAN）は、IBT に比べて選択性の高い cBTKi である。IBT・ACR 療法に不耐容の CLL 患者に対する ZAN の効果と毒性が検証され、IBT 不耐性の患者の 54%、ACR 不耐性の患者の 70%で、ZAN 治療中に以前の不耐性による有害事象が再発せず、再発した場合であってもほとんどが低 Grade であった⁶⁾。ZAN の一般的な有害事象は、疲労（32%）と COVID-19（28%）であった。患者の 94%で病勢コントロールが可能であり、安定が 30%、全奏効率は 64%であった。IBT 療法または ACR 療法に不耐容の患者は、ZAN 療法に切り替えることで有益性を得られる可能性がある。

IBT 療法もしくは PI3K δ 阻害薬 idelalisib（本邦未承認）療法を行った CLL 683 例の後方視的解析が行われ、IBT の 51.2%は有害事象のため治療が中止された⁷⁾。後治療として

VEN 療法, idelalisib 療法, 免疫化学療法が行われたが, 免疫化学療法を受けた患者の PFS は, VEN 群と比べて有意に低かった。IBT 不耐容の CLL に対して免疫化学療法は推奨されない。

ピルトブルチニブ (PIR) は選択性の高い ncBTKi である。PIR 療法の臨床試験では, 少なくとも 1 つの cBTKi 療法に不耐性を示した CLL/SLL 患者 (78 例) のうち cBTKi 中止につながった最も一般的な有害事象は心臓障害 (主に心房細動) であったが, PIR 療法により以前の BTKi 中止の原因と同じ有害事象で PIR を中止した患者はなかった⁸⁾。CLL/SLL 患者における PIR の全奏効率は 76.9% で PFS の中央値は 28.4 ヶ月であった。PIR 療法は, cBTKi 不耐性および抵抗性 CLL 患者における重要な治療選択肢である。

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. (A1)
- 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. (C3)
- 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. (B4)
- 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. (B4)
- 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. (B4)
- 6) Shadman M, et al. Zanubrutinib is well tolerated and effective in CLL/SLL patients intolerant of ibrutinib/acalabrutinib: Updated results. *Blood Adv* 2025;9. ID40334067 (B4)
- 7) 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. (C2)
- 8) Shah NN, et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. *Haematologica* 2025;110:92–102. (B4)

CQ6 17p 欠失もしくは *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－2A

分子標的治療，特に共有結合型 BTK 阻害薬（cBTKi）を基盤とする治療〔イブルチニブ（IBT），ザヌブルチニブ（ZAN）は単剤，アカラブルチニブ（ACR）は単剤もしくはオビヌツズマブ（OBI）との併用〕が推奨される。BCL2 阻害薬（BCL2i）を含む併用療法〔ベネトクラクス（VEN）と OBI の併用，もしくは VEN と IBT の併用〕による分子標的治療も推奨される。免疫化学療法は，*TP53* 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

TP53 異常（染色体 17p 欠失もしくは *TP53* 変異）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，PFS，OS 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 International Prognostic Index for CLL（CLL-IPI）（総論・予後因子参照）では，*TP53* 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，*TP53* 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。よって免疫化学療法は推奨されない。

IBT を評価した ALLIANCE 試験に 34 例の *TP53* 異常が含まれていたが，4 年 PFS は 72%であり *TP53* 異常のない例と同等であった³⁾。IBT を初回治療に用いた 4 つの臨床試験の統合解析により，*TP53* 異常がある 89 例の 4 年 PFS は 79%，4 年 OS は 88%であり有効性が示された⁴⁾。ACR を検証した ELEVATE-TN 試験では，*TP53* 異常がある 25 例の 6 年 PFS は 56%，6 年 OS は 73%であり免疫化学療法より有効であった⁵⁾。事後解析であるが ACR に対する OBI の併用効果は *TP53* 異常例では見られなかった。ZAN を検証した SEQUOIA 試験では，*TP53* 異常例は非ランダム化コホートで評価され，127 例の 5 年 PFS は 71%，5 年 OS は 82%であり，ランダム化コホートの *TP53* 異常のない例と同等の長期生存が得られた⁶⁾。以上のように BTK 阻害薬の継続治療は，免疫化学療法では予後が極めて不良であった *TP53* 異常例の予後を改善した。

VEN+OBI は CLL14 試験により免疫化学療法を上回る有効性が示されたが，*TP53* 異常を含む全てのサブグループで PFS が勝っていた。しかし *TP53* 異常のある 25 例の 6 年 PFS は 22%，6 年 OS は 60%であり，*TP53* 異常のない例より低率であった⁷⁾。VEN+IBT は第 II 相 CAPTIVATE 試験で評価されたが，期間限定治療を受けた *TP53* 異常例の 3 年 PFS は 81%と優れた有効性が期待された⁸⁾が，最終報告 5.5 年の PFS は 30%（n=27）と，*TP53* 異常のない患者の 66%（n=129）に比較して低率であった。

未治療例における *TP53* 異常例は少なく，また治療間の直接比較試験は行われていない。しかしながら，*TP53* 異常による治療成績の低下は，BCL2i を含む併用療法よりも cBTKi を基盤とする治療で少ない。治療の選択にあたっては，患者背景と各薬剤の有害事象プロファイルなどを考慮して治療を決める必要がある。

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. (B4)
- 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. (B4)
- 3) Woyach JA, et al. Follow-up from the A041202 study shows continued efficacy of ibrutinib regimens for older adults with CLL. *Blood*. 2024; 143(16): 1616-1627. (B1)
- 4) Allan JN, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol*. 2022; 196(4): 947-953. (C2)
- 5) Sharman JP, et al. Acalabrutinib-obinutuzumab improves survival vs chemoimmunotherapy in treatment-naïve CLL in the 6-year follow-up of ELEVATE-TN. *Blood*. 2025; 146(11): 1276-1285. (B1)
- 6) Tam CS, et al. Zanubrutinib in the treatment of patients with del(17p) and/or TP53 CLL/SLL: analysis across clinical studies. *Blood Adv*. 2025: bloodadvances.2025015986. (C2)
- 7) Al-Sawaf O, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood*. 2024; 144(18): 1924-1935. (B1)
- 8) Allan JN, et al. Outcomes in Patients with High-Risk Features after Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE Study in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2023; 29(14): 2593-2601. (B4)

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-2A

CLL が無症候性・非活動性ならば，自己免疫性血球減少症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自己免疫性血球減少症では，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，経過中に自己免疫性血球減少症（autoimmune cytopenia：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（R）単剤治療，免疫化学療法が行われてきたが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（FLU）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，シクロホスファミド（CPA）や R との併用でリスクが低下する^{3,4)}。BR 療法（ベンダムスチン+R）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（IBT）で臨床データが蓄積しており，選択しやすい⁶⁻⁸⁾。多数例の後方視的解析では，既存の AIC を IBT 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⁾。活動性 AIC の 16 例中 9 例が IBT で寛解（2 例はステロイド併用），6 例が改善（2 例はステロイド併用，1 例はステロイド+R 併用），1 例は安定に至った。ベネトクラクス（VEN）使用例は 9 例中 1 例に既存の AIC の悪化を，91 例中 6 例（7%）に治療経過中に新規の AIC 発生を認めたが軽症であった。ステロイド治療抵抗性の AIHA と赤芽球癆（PRCA）を合併した CLL を対象に，IBT+R の有効性を検証する第 II 相試験が行われた⁹⁾。AIHA 46 例と PRCA 4 例が登録され，治療後に貧血は 34 例（74%）が CR，10 例（22%）が PR に至った。ヘモグロビン正常化までの期間中央値は 85 日であった。CLL の奏効率は 96%（CR 19%，PR 78%）であった。観察期間中央値 37.6 カ月で 2 例に AIHA 再燃が認められた。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したのは 1 例のみであったと報告されている¹⁰⁾。

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. (C2)

- 2) D'Arena G, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2006; 81 (8) : 598-602. (C2)
- 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. (B4)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 9) Nikitin E, et al. Ibrutinib in combination with rituximab is highly effective in treatment of chronic lymphocytic leukemia patients with steroid refractory and relapsed autoimmune cytopenias. *Leukemia.* 2023; 37(7): 1464-73.(B4)
- 10) Byrd JC, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood.* 2020; 135 (15) : 1204-13. (B4)

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-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，免疫化学療法で奏効が得られれば，第一寛解期での造血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 カ月で Richter 症候群は 3.5%（2,975 例中 103 例）にみられ，大多数（103 例中 95 例，92%）はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）に，一部（103 例中 8 例，8%）はホジキンリンパ腫（HL）への転換をきたしたと報告されている¹⁾。Richter 症候群は，進行期例や，*TP53* 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起きやすい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行うが，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 療法（R，CPA，DXR，VCR，PSL）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，治療関連死亡の増加に相殺され，R-CHOP 療法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 *TP53* 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 参照）^{6,7)}。同種移植前の CR 達成が良好な予後と相関する⁶⁾。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。HL 型 Richter 症候群では，ABVD 療法（DXR，BLM，VBL，DTIC）など通常の HL に準じた化学療法を行う⁸⁾。DLBCL 型と比較して，HL 型 Richter 症候群の予後は *de novo* HL と同等であることから，第一寛解期での造血細胞移植は一般的ではない。分子標的薬による Richter 症候群の治療は研究段階でありデータに乏しいが，ベネトクラクス（VEN）を併用した R-CHOP（VR-CHOP）療法の開発が進み，二重特異性抗体や CAR-T 療法の有効

性が報告されている（保険適用外）^{9, 10)}。

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. (エビデンスレベル該当なし)
- 2) Rossi D, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011; 117 (12) : 3391-401. (エビデンスレベル該当なし)
- 3) Klintman J, et al. Genomic and transcriptomic correlates of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021; 137 (20) : 2800-16. (エビデンスレベル該当なし)
- 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; 89 (12) : E239-43. (B4)
- 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. (エビデンスレベル該当なし)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 9) Hampel PJ, et al. A multicenter study of venetoclax-based treatment for patients with Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2024; 8 (10) : 2342-50. (C1)
- 10) Benjamini O, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy has less efficacy in Richter transformation than in de novo large B-cell lymphoma and transformed low-grade B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2024; 109(11): 3566-77. (C1)

CQ9 再発・難治性 CLL に対して造血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かかわらず有益性が乏しく，推奨されない¹⁻³⁾。同種造血細胞移植においても，CLL が高齢者に多いことに加え，共有結合型 BTK 阻害薬（cBTKi），非共有結合型 BTK 阻害薬（ncBTKi），そして BCL-2 阻害薬（BCL2i）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 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（BTKi，BCL-2i）を行う。同種移植は推奨されない。ただし，*TP53*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と予想され，二次治療としての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。BTKi，BCL-2i 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ため，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（cBTKi を基盤とする治療もしくは BCL2i を含む併用療法）が無効となった患者に対する二次，もしくは三次分子標的治療の施行中が，同種移植を考慮するタイミングとなる⁸⁾。なお，*TP53*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，日常診療で行う末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，RIC による同種移植を受けた予後不良の CLL 患者 90 例の 10 年 PFS は 34%，10 年 OS は 51% と報告されている⁹⁾。*TP53*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，ncBTKi であるピルトブルチニブが cBTKi 後の再発・難治性 CLL に使用可能となったことや，BTK 分解薬，CAR-T 細胞療法などの新規治療の臨床開発も進んでいることから^{11,12)}，同種移植を考慮した時点での新規治療の開発状況を踏まえ，臨床試験への参加も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. (B1)
- 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. (B3)
- 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. (C1)
- 5) Kharfan-Dabaja MA, et al. Clinical Practice Recommendations on the Role Of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2025 ; 31 : 494-504 (ガイドライン)
- 6) Eichhorst B, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol* 2024; 35 :762-768 (ガイドライン)
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2024, *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(3):175-204. (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) : 3977-89. (C2)
- 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) : 1477-80. (C1)
- 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) : 5094-5100. (C1)
- 11) Mato AR, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 2021;397:892–901. (B4)
- 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. (C3)

I 白血病

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一つである^{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 (2022)⁴⁾ または国際コンセンサス分類 (International Consensus Classification : ICC 2022)⁵⁾ を用いて診断、分類がなされる。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。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⁶⁾、診断、分類、治療方針の策定においては、形態所見に加えて染色体異常や遺伝子変異の把握も重要性を増している。

WHO 分類 (2022) 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、染色体異常に加え、ゲノム異常に重点を置いた病型分類が行われた。また、腫瘍性であることを強調するとともに、myeloproliferative neoplasm (MPN)との整合性のため、myelodysplastic syndromes(略称は同じ MDS)に呼称変更された。同時期に提唱された国際コンセンサス分類 (ICC) でも、同様な視点で病型分類がされており、ともに *del(5q)*や *SF3B1*, *TP53* 変異の有無が独立した項目として取り扱われている点等は特徴である。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みられるため、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、ゲノム変異などによって患者ごと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、併存疾患、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。

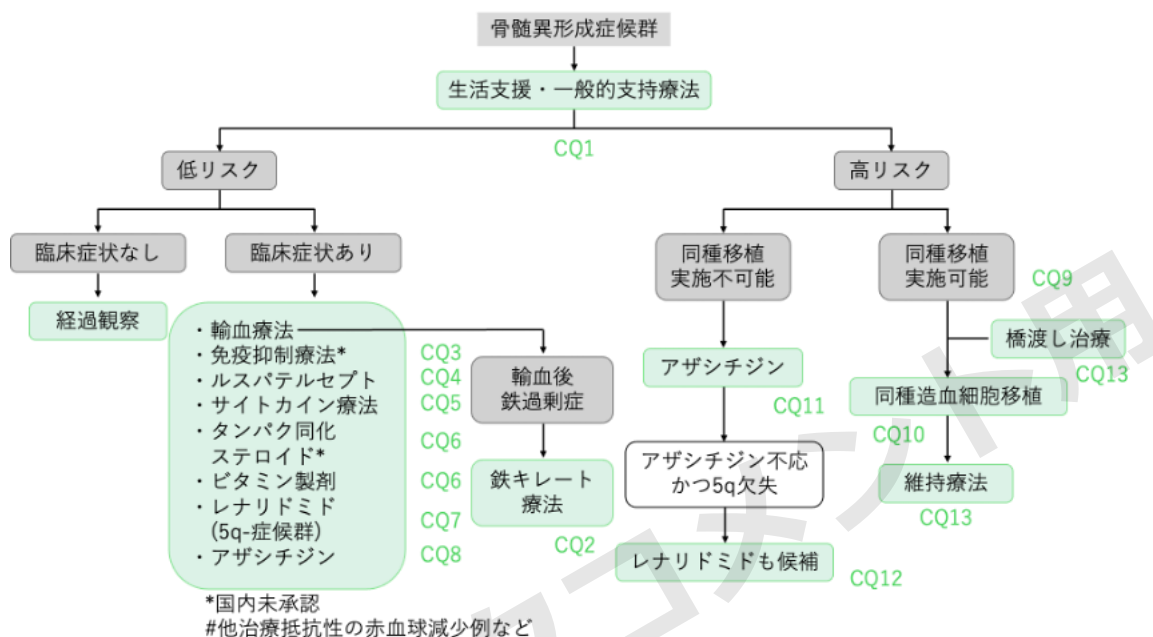
現在でも根治療法は同種造血細胞移植のみだが、患者集団の年齢などから同種移植の恩恵にあずかる症例は一部に限られている。一方で、MDSの分子病態解析の進歩に伴って新薬開発が続いており、低リスク MDS に対して治療の選択肢が広がるなど治療にも新たな展開がみられている。

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 4 年度改訂版
<http://zoketsushogaihan.umin.jp/resources.html> (ガイドライン)
- 2) Cazzola M. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2020; 383(14): 1358-74. (レビュー)
- 3) Bennett JM, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982; 51(2): 189-99.
- 4) Haematolymphoid Tumors, Fifth edition edn International Agency for Research on Cancer: Lyon, IARC; 2024: pp73-94. (テキストブック)
- 5) The International Consensus Classification of Myeloid and Lymphoid Neoplasms, Edition 1 end Arber DA, et al. Philadelphia, 2025.
- 6) Haferlach T, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014; 28(2): 241-7. (C3)

▶ アルゴリズム

アルゴリズム 1



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 2 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 年にその改訂版である Revised IPSS (IPSS-R) が、さらに 2022 年に分子異常を取り入れた Molecular IPSS (IPSS-M) が提唱され、より精度 の高い予後予測システムが利用できるようになっている（CQ1）。

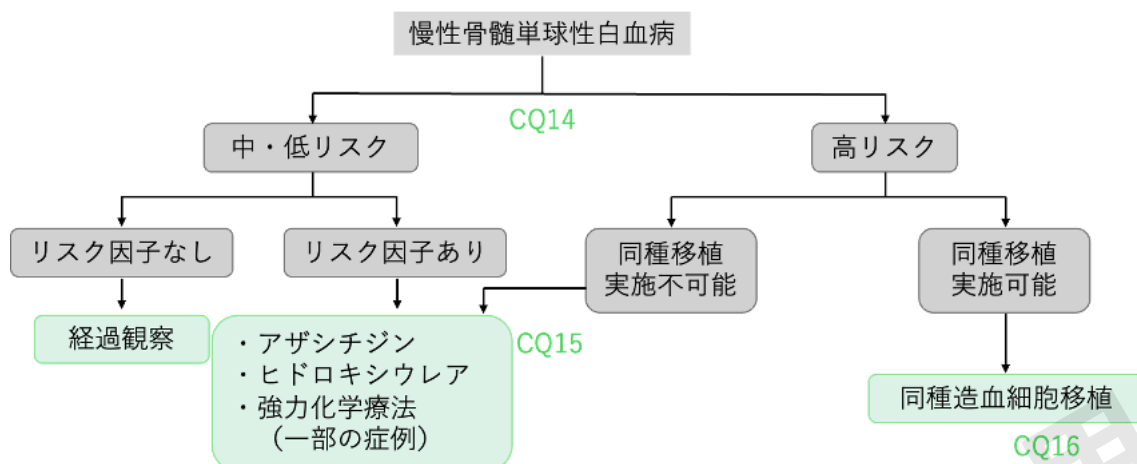
まず、MDS に対してはリスクにかかわらず適切な間隔での医学的観察・受診、患者の社会的生活への支援など一般的な支持療法が重要となる。低リスクで無症状の場合は経過観察を続け、血球減少による症状がある低リスク例、および高リスク例に対して治療が実施される。低リスク例においては血球減少に対する対応（貧血に対する赤血球輸血、血小板減少時の血小板輸血、感染症対策など）に加えてその改善を治療の第一目標とし、高リスク例では白血病転化リスクが高いことより、疾患の自然経過を変えることを目指したより積極的な治療方針がとられる。

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, 国内保険適用外）、ルスパテルセプト（CQ4）、サイトカイン療法（CQ5）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（CQ6）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）（CQ7）、一部の低リスク例に対するアザシチジン（AZA）投与（CQ8）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 の生存期間延長につながるのか、明らかなエビデンスはない。

高リスク例は自然経過では予後が悪いため、低リスク例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細胞移植（CQ9）の積極的な適応が考慮される。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（CQ10）。これまでのところ治癒をもたらす治療法は同種造血細胞移植のみだが、移植がなされない例に対しては AZA が選択される（CQ11）。AZA はランダム化比較試験によって同種造血細胞移植非適応の高リスク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（CQ12）。同種造血細胞移植適応例では、橋渡し治療として強力化学療法とアザシチジン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（CQ13）。同種造血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明確となっていない（CQ13）。

アルゴリズム 2



慢性骨髄単球性白血病 (CMML) は、FAB 分類では MDS の 1 病型であったが、WHO 分類では MDS/MPN に分類される。CMML は、最も頻度の高い MDS/MPN の 1 病型であり、持続的な末梢血単球増多症 ($500/\mu\text{L}$ 以上) および白血球分画の 10% 以上を占める単球の存在を特徴とし、慢性骨髄性白血病・好酸球増多症・チロシンキナーゼ遺伝子融合を伴う骨髄性/リンパ性疾患などを除外する必要がある。95% 以上の症例で体細胞遺伝子変異を有する。

CMML は芽球比率により、CMML-1(末梢血芽球 < 5%, 骨髄芽球 < 10%) と CMML-2 ($5\% \leq$ 末梢血芽球 < 20%, $10\% \leq$ 骨髄芽球 < 20%) に細分類される。予後予測スコアリングシステムに関しては、複数のシステムが提唱されており、病型分類、臨床因子に加え、ゲノム異常を加味した予後予測システムがある (CQ14)。

高齢患者が多く、アザシチジンによる病勢の進行抑制および生存延長が期待されている (CQ15)。同種造血細胞移植は唯一の根治術であり、高リスク患者においては、年齢や患者背景、ドナーなどの条件が許せば、施行が検討される (CQ16)。

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：カテゴリー2A

複数の臨床的因子と染色体異常を組み合わせることで予後を予測する IPSS-R, または IPSS-M のように予後規定因子としての遺伝子変異情報を加味した予後予測スコアリングシステムが勧められる。

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。そこで当初は、MDSの骨髓芽球割合、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IPSSが開発された¹⁾。その改訂版であるIPSS-Rは2012年に発表されたが、7000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1~3)²⁾。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、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きた^{4,5)}。

IPSS及び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、積極的な治療を受けた患者に対してもIPSS-Rの検証が行われ、積極的な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^{6,7)}。

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⁸⁾。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、NCCN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⁹⁾。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OS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AZA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⁷⁾。

近年、遺伝子解析技術の進歩によりMDSに観察される遺伝子変異プロファイルの全容

が明らかにされ、遺伝子変異が MDS 患者の予後に影響を及ぼすことが実証されてきた¹⁰⁾。予後規定因子としての遺伝子変異情報を加味した、より正確な MDS のリスク層別化と治療指針の策定を目的として、MDS 国際ワーキンググループからの 2957 例とわが国の 754 例の MDS 患者の臨床情報と遺伝情報が統合解析され、2022 年に新たな国際予後分類 IPSS-Molecular (IPSS-M)が開発された¹¹⁾。IPSS-M モデルでは、MDS 患者の 1%以上で変異が観察された 48 遺伝子と、3 つの評価項目(OS, LFS, AML 転化率)との相関解析に基づいて予後因子としての遺伝子変異情報が追加された。まず 16 の予後遺伝子(*ASXL1*, *CBL*, *DNMT3A*, *ETV6*, *EZH2*, *FLT3*, *IDH2*, *KRAS*, *MLL*^{PTD}, *NPM1*, *NRAS*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TP53*, *U2AF1*)の変異の存在が OS と相関することが示された^{11,12)}。さらに変異遺伝子数と転帰の悪化との相関リスクについては個別の遺伝子変異の有無では正確に反映されないため、1%以上の頻度で観察される変異遺伝子から単変量解析に基づき 15 個の追加遺伝子(*BCOR*, *BCORL1*, *CEBPA*, *ETNK1*, *GATA2*, *GNB1*, *IDH1*, *NF1*, *PHF6*, *PPM1D*, *PRPF8*, *PTPN11*, *SETBP1*, *STAG2*, *WT1*)を抽出し、これらの遺伝子変異数(Nres)が予後と相関することが示された¹¹⁾。また多変量解析の結果、ヘモグロビン値と血小板数が OS, 骨髄芽球と IPSS-R の細胞遺伝学的カテゴリーが OS, LFS, AML 転化率と有意に相関することが示された¹¹⁾。以上から IPSS-M スコアは、ヘモグロビン値、血小板数、骨髄芽球、IPSS-R の細胞遺伝学的カテゴリー、16 の予後遺伝子の有無並びに 15 個の追加遺伝子の遺伝子変異数(Nres)を予後変数としてその加重和として構築された¹¹⁾ (表 4)。解釈しやすいよう IPSS-M スコアは、スコア値 0 が平均的な患者 (全ての変数で平均値を示す仮想的な患者)を表し、-1、1 または 2 の値は、それぞれ平均的な患者に比べ、半分、2 倍または 4 倍のリスクに対応するようにスケールされ、6 つのリスク分類は以下のように定義された¹¹⁾：非常に低い very low(VL)群、低い low(L)群、中程度に低い moderate low(ML)群、中程度に高い moderate high(MH)群、高い high(H)群及び非常に高い very high(VH)群 (図 1)。IPSS-M のリスク分類は、死亡や AML 転化のハザードリスクと強く相関することが示された¹¹⁾ (図 2)。なお、IPSS-M スコアリングシステムの臨床応用のため、欠損値を考慮したオープンアクセス型の IPSS-M ウェブ計算機(<https://mds-risk-model.com/>)が公開され使用が開始されている¹¹⁾。

従来の IPSS-R と新しい IPSS-M のリスク層別化能については複数の外部検証において、IPSS-M の方が OS、LFS、AML 転化率いずれも有意に識別性能が向上していることが示されている^{11,13-18)}。特筆すべきことに、わが国の MDS コホート(J-MDS)754 例を用いた IPSS-M モデルの検証においても IPSS-M の識別力は IPSS-R よりも有意に優れていることが示された¹¹⁾。IPSS-M 分類による MDS 治療選択への影響については、従来の IPSS-R から IPSS-M へ分類法を変更することで、約 20%の患者で治療内容の変更、15~19%の患者で同種移植適応の変更が発生する可能性が示されている¹⁷⁻¹⁹⁾。更に IPSS-M は IPSS-R に比べて同種移植後の MDS 患者の再発率と生存率をより正確に予測可能であることも報告されている^{13,19)}。一方、IPSS-M の欠点として、時間経過に伴うリスクハザード変化については検証されていないこと、同種移植や *TP53*^{mutihit} 変異症例以外では治療選択のための予測因子としてのエビデンスが不十分であることが指摘されている^{11,20)}。

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輸血歴を考慮した予後スコアリングシステムがあるほか²¹⁾、MDS ドライバー遺伝子変異と染色体異常に基づく EuroMDS モデルが提唱されている²²⁾。近年は大規模な MDS レジストリデータをもとに機械学習を駆使して樹立された予後予測モデルとオンライン型計算機についても複数の報告があり、従来の IPSS-R よりも予後予測に有用である可能性がある^{10,23)}。

表1 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
骨髓芽球比率 (%)	≤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	–	–	–	–	–

(文献2) より引用)

※文献2のTable 3に相当

表2 IPSS-Rによる予後層別化

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

(文献2) より引用)

※文献2のTable 4に相当

表3 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

(文献2) より引用)

文献 2 の Table 2 に相当

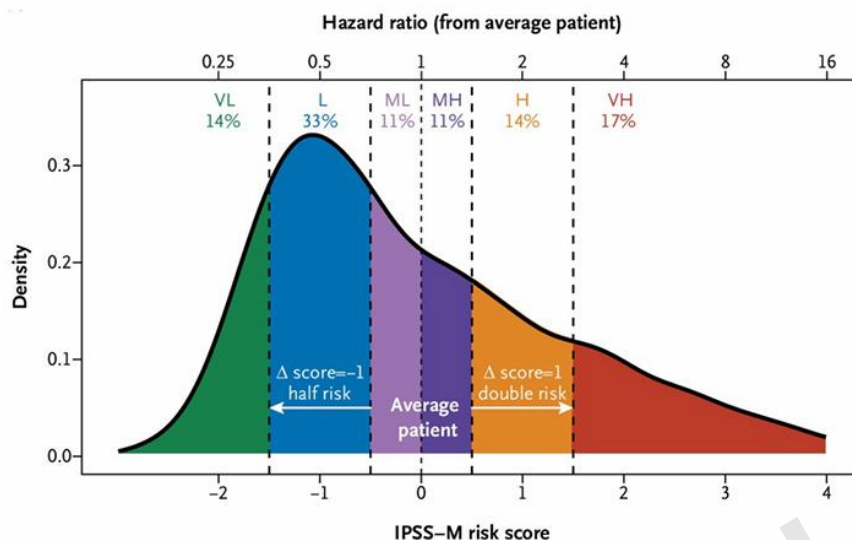
表4 LFSに対する調整Cox多変量回帰に基づくIPSS-Mリスクスコア構築

カテゴリーと変数	調整ハザード比 (95%CI)	モデル加重
臨床的因子		
骨髄芽球割合(%)	1.07 (1.05-1.09)	0.0704
血小板数 (x10 ⁹ /L)	0.998 (0.997-0.999)	-0.00222
ヘモグロビン (g/dL)	0.84 (0.81-0.88)	-0.171
細胞遺伝学的因子		
IPSS-R染色体カテゴリー	1.33 (1.21-1.47)	0.287
遺伝子変異の主要因子 (17変数、16遺伝子)		
<i>TP53</i> ^{multihit}	3.27 (2.38-4.48)	1.18
<i>MLL</i> ^{PTD}	2.22 (1.49-3.32)	0.798
<i>FLT3</i> ^{ITD+TKD}	2.22 (1.11-4.45)	0.798
<i>SF3B1</i> ^{5q}	1.66 (1.03-2.66)	0.504
<i>NPM1</i>	1.54 (0.78-3.02)	0.43
<i>RUNX1</i>	1.53 (1.23-1.89)	0.423
<i>NRAS</i>	1.52 (1.05-2.20)	0.417
<i>ETV6</i>	1.48 (0.98-2.23)	0.391
<i>IDH2</i>	1.46 (1.05-2.02)	0.379
<i>CBL</i>	1.34 (0.99-1.82)	0.295
<i>EZH2</i>	1.31 (0.98-1.75)	0.27
<i>U2AF1</i>	1.28 (1.01-1.61)	0.247
<i>SRSF2</i>	1.27 (1.03-1.56)	0.239
<i>DNMT3A</i>	1.25 (1.02-1.53)	0.221
<i>ASXL1</i>	1.24 (1.02-1.51)	0.213
<i>KRAS</i>	1.22 (0.84-1.77)	0.202
<i>SF3B1</i> ^α	0.92 (0.74-1.16)	-0.0794
遺伝子変異の残存因子 (1変数、15遺伝子、可能変数は0、1又は2)		
変異遺伝子数 (Nres)	1.26 (1.12-1.42)	0.231

(文献11より改変引用)

※文献 11 の Table 1 に相当

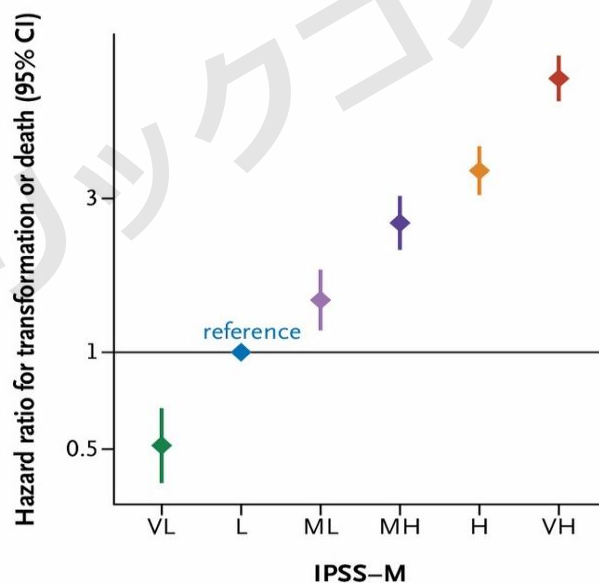
図1 IPSS-Mリスクスコア



(文献11より引用)

※文献 11 の Figure 2A に相当

図2 IPSS-Mリスクカテゴリー別の死亡・白血病転化リスクハザード比



(文献11より引用)

※文献 11 の Figure 2B に相当

参考文献

- 1) Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997;89(6):2079-88. (C1)
- 2) Greenberg PL, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):2454-65. (C1)
- 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. (C1)
- 4) 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. (C1)
 - 5) 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):614-27. (C1)
 - 6) 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. (C1)
 - 7) 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. (C1)
 - 8) Pfeilstöcker M, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood.* 2016;128(7):902-10. (C1)
 - 9) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes Version 2.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf (ガイドライン)
 - 10) Nazha A, et al. Personalized prediction model to risk stratify patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2021;39(33):3737-46. (C1)
 - 11) Bernard E, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *NEJM Evid.* 2022;1(7):EVIDoa2200008. (C1)
 - 12) Bernard E, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med.* 2020;26(10):1549-56. (C1)
 - 13) Sauta E et al. Real-world validation of Molecular International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2023;41(15):2827-42. (C1)
 - 14) Aguirre LE, et al. Assessment and validation of the molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2023;37(7):1530-39. (C1)
 - 15) Kewan T, et al. Validation of the Molecular International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2023;141(14):1768-72. (C1)
 - 16) Sabile JMG, et al. A retrospective validation of the IPSS-M molecular score in primary and therapy-related myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Lymphoma.* 2023;64(10):1689-94. (C1)
 - 17) Zamanillo I, et al. Impact of IPSS-M implementation in real-life clinical practice. *Front Oncol.* 2023;13:1199023. (C1)
 - 18) Lee WH, et al. Validation of the molecular international prognostic scoring system in

patients with myelodysplastic syndromes defined by international consensus classification. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):120. (C1)

- 19) Tentori CA, et al. Clinical and genomic-based decision support system to define the optimal timing of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2024;42(24):2873-86. (C1)
- 20) Xian RR. How to classify risk based on clinical and molecular modeling: integrating molecular markers in the risk assessment of myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):51-58. (D)
- 21) 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. (C1)
- 22) 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. (C1)
- 23) Orgueira AM, et al. Machine learning improves risk stratification in myelodysplastic neoplasms: an analysis of the Spanish group of myelodysplastic syndromes. *Hemasphere.* 2023;7(10):e961. (C1)

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：カテゴリー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 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：カテゴリー2B

高リスク MDS 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率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症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、肝臓、心臓、脾臓など重要臓器の障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、体内から過剰鉄を排出し、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、メタアナリシスを含む複数の解析で血清フェリチン値 1,000 ng/mL 以上は、IPSS・IPSS-R と独立した有意な負の生存因子であることが示されている⁴⁻⁷⁾。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 つのメタアナリシスにおいて示されており^{8,9)}、近年行われた低リスク MDS を対象とした第 II 相ランダム化比較試験 (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、EFS を延長したことが報告されている¹⁰⁾。

以上のことから、鉄過剰症を伴う低リスク MDS 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の参照ガイドでは、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 に対しては鉄キレート療法の施行が推奨されている¹¹⁾。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 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¹²⁾。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 OS と NRM に対する予後不良因子であることが報告されており¹³⁾、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 未満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¹⁴⁾、少なくとも移植前に血清フェリチン値を 1,000 ng/mL 未満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未満に保てるよう、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、施行の際には併存疾患、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. (C3)
- 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. (C3)
- 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. (C3)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 6) Garcia-Manero G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2008; 22(3): 538-43. (C1)
- 7) de Swart L, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European LeukaemiaNet MDS (EUMDS) registry. *Br J Haematol.* 2015; 170(3): 372-83. (C1)
- 8) 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. (C3)
- 9) 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. (C1)
- 10) 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. (B1)
- 11) 輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド 令和4年度改訂版. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業) 特発性造血障害に関する調査研究班. 研究代表者: 三谷絹

子, 2023 <http://zoketsushogaihan.umin.jp/resources.html> (ガイドライン)

- 12) 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. (C3)
- 13) 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. (C1)
- 14) 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. (C1)

パブリックコメント用

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、造血回復を目的とした抗胸腺細胞グロブリンやシクロスポリンによる免疫抑制治療が有効である。奏効予測因子は確定していないが、若年齢、骨髓低形成、HLA-DR15 陽性、罹患期間・輸血歴の短い症例や微小 PNH クローン陽性例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。（国内保険適用外）

解説

MDS、特に芽球増加を伴わない低リスク MDS の一部において、抗胸腺細胞グロブリン（anti-thymocyte globulin: ATG）、シクロスポリン（CsA）を用いた免疫抑制療法（immunosuppressive therapy: IST）により造血回復が得られることが報告されている。欧米では ATG（CsA 併用を含む）の有効性を検討した研究が多く、単群前方視的研究や後方視的研究において奏効率は 30～50%程度と報告されている^{1,2)}。ATG+CsA と best supportive care（BSC）を比較したランダム化比較試験では、ATG+CsA 群で 6 カ月後の血液学的奏効率が有意に高く（ATG+CsA 群 13/45 例 vs. BSC 群 4/43 例）、骨髓低形成が奏効予測因子であったものの、全生存期間および AML への移行リスクに有意差は認められなかった³⁾。一方、CsA 単独療法や副腎皮質ステロイドの有効性は主に本邦を含むアジアで検討され、CsA（蛋白同化ホルモンなどの併用を含む）で 40～60%の血液学的奏効が報告されている^{4,5)}。CsA 単独療法と他治療薬（蛋白同化ホルモンやエリスロポエチン製剤等）を比較した研究では、治療反応率は CsA 群で有意に高かった（CsA 群 70% vs. 他治療薬群 50%）が、傾向スコアマッチングで調整した両群間では輸血依存からの脱却率、全生存期間、無増悪生存期間に有意差は認められなかった⁴⁾。

IST に対する奏効予測因子としては、若年齢¹⁾、骨髓低形成⁴⁾、HLA-DR15 陽性¹⁾、短い罹患・輸血依存期間²⁾、CD8 陽性 terminal memory T 細胞高値²⁾、CD4 Ki67 陽性率高値²⁾、低 IPSS スコア²⁾、染色体核型²⁾、PNH 型血球陽性^{5,7)}などが報告されているが、因子の有意性は報告間で差があり、一定の結論は得られていない。

これらの臨床試験結果を統合したメタアナリシス（22 試験、570 例）では、IST の奏効率は 42.5%、CR 率は 12.5%、輸血依存からの脱却率は 33.4%であり、ATG+CsA で奏効率は高くなる傾向が認められたが、奏効因子の抽出には至っていない⁶⁾。

IST による AML への進展リスクについては、ランダム化比較試験では BSC と有意差を認めておらず³⁾、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）と比較した研究でも有意な増悪は確認されていない¹⁾。メタアナリシスでは IST 治療後の AML 進展率は 8.6%（1 年・1 人あたり）と推定されているが、試験間に有意な異質性が存在する⁶⁾。

単施設後方視的研究において、869 名の MDS 患者を対象に PNH クローンの臨床的意義が検討された。フローサイトメトリーで検出される PNH 型血球が 10%未満（多くは 1%

未満)の微小PNHクローンがMDSの約20%に認められ、陽性例では高いIST反応率に加え、AMLへの進展率が低く、全生存期間も良好であったことから微小PNHクローンが治療戦略上有用なマーカーとなり得ることが示唆された⁷⁾。

以上より、ISTの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、骨髓低形成症例、HLA-DR15陽性例、罹患期間・輸血歴の短い低リスクMDS症例ではISTの考慮が妥当とされる。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ISTは保険適用外である。

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. (C3)
- 2) 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. (C3)
- 3) 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. (B3)
- 4) Lu Y, et al. Clinical Outcomes, Survival, and Predictors in Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome Patients Treated with Cyclosporine A. *Acta Haematol*. 2024; 147 (6): 716-28. (C1)
- 5) 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. (C3)
- 6) 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. (C3)
- 7) Fattizzo B, et al. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. *Leukemia*. 2021; 35(11) : 3223-31. (C3)

CQ4 低リスク MDS の貧血に対してルスパテルセプトは勧められるか、また目標ヘモグロビン値はいくつか

推奨グレード：カテゴリ－1

環状鉄芽球陽性あるいは*SF3B1* 遺伝子変異を持つ低リスク MDS の貧血に対してルスパテルセプトの投与が勧められる。

推奨グレード：カテゴリ－2B

ルスパテルセプト治療における目標ヘモグロビン値について、生命予後・QOL に関する十分なデータはない。

解説

ルスパテルセプトはアクチビン II B 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。ルスパテルセプト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* 遺伝子変異を持つ環状鉄芽球を伴う MDS (MDS with ring sideroblasts : MDS-RS) では有効性が高い^{1,2)}。環状鉄芽球陽性かつ 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 229 例を対象とした、プラセボ対照二重盲検第 III 相試験 (MEDALIST 試験) では、ルスパテルセプト群で 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%, $p < 0.001$)、ルスパテルセプトの有効性が報告されている²⁾。また、低リスク MDS の ESA 投与歴のない輸血依存例 (血清 EPO 濃度 < 500 IU) の貧血に対して対照群 (エポエチン α) とのランダム化比較試験 (COMMANDS 試験) では、ルスパテルセプト群は Hb 1.5 g/dL 以上の改善を伴う 12 週間以上の輸血非依存を達した割合で有意に対照群を上回った (中間解析においてルスパテルセプト群 59%, 対照群 31%; 最終解析においてルスパテルセプト群 60%, 対照群 35%, $p < 0.0001$) が、サブグループ解析において環状鉄芽球陰性例においてはこの有意差はみられなかった^{3,4)}。国内 16 施設において輸血非依存低リスク MDS 21 例を対象とした第 II 相試験においても 47.6% に 8 週以内のヘモグロビン濃度 1.5g/dL 以上の上昇が示され、治療関連の Grade 3/4 の有害事象は 14.3% であった⁵⁾。また日本・中国において輸血依存の環状鉄芽球陽性・ESA 抵抗性または不耐容の低リスク MDS 患者 30 名を対象とした試験においても 24 週までに 60% ($n=18$, $p < 0.0001$) が 8 週以上、43% ($n=13$) が 12 週以上の輸血非依存を達成したと報告されている⁶⁾。長期投与において安全性に新たな懸念は認められていない⁷⁾。

臨床試験、後方視的研究、15 症例以上を含むケースシリーズの論文から抽出された 20 の研究に参加した 3,455 症例を対象としたシステマティックレビュー・メタアナリシスによれば、赤血球輸血依存の低リスク MDS に対するルスパテルセプト投与は 8 週間以上の輸血非依存を達成した割合が 51.2% であった。効果は環状鉄芽球陽性例 (57.8%)、輸血量が少ない症例 (72.9%) において高率であった。重篤な有害事象は 28% に認められた⁸⁾。イ

タリアにおける real world での観察研究においては、臨床試験より高齢で合併症の多い症例を含む 215 症例において最初の 24 週間で 8 週間以上の輸血非依存 (TI) を達成した患者は 62 人 (30.8%) であり、臨床試験外の観察研究でもルスパテルセプトが有効であった⁹⁾。

貧血の改善以外の効果については、MEDALIST 試験の副次的評価項目として、ルスパテルセプト群で好中球数が 500/ μ L 以上増加した割合は 81.0%(プラセボ群 51.3%)、血小板数 3 万/ μ L 以上増加した割合は 70.6%(プラセボ群 42.1%)であった。好中球減少あるいは血小板数減少を認める症例における血球回復の割合はルスパテルセプト群で高い傾向があったが、症例数が少なく意義がある統計解析はできなかった¹⁰⁾。同じく MEDALIST 試験の副次的評価項目としての QOL 評価(EORTC QLQ-C30, QOL-E)においてプラセボ群と比較した QOL 改善の有意差は認められなかったが、QOL-E の 1 つである輸血による日常生活への障害という点ではルスパテルセプト群はプラセボと比較し著しく改善がみられた¹¹⁾。

ルスパテルセプトによる治療において、目標ヘモグロビン濃度における生命予後・QOL の評価において明確なデータはなく、臨床試験においても目標ヘモグロビン濃度については明確な基準が定められているものは限られている。輸血非依存の患者を対象とした国内第 II 相試験においてはヘモグロビン濃度の目標は 10~12 g/dL とされていた⁵⁾。

参考文献

- 1) 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. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1338–47. (C3)
- 2) Fenaux P, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(2):140–51. (B3)
- 3) Platzbecker U, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2023;402(10399):373–85. (B3)
- 4) Della Porta MG, et al. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2024;11(9):e646–58. (B3)
- 5) Kosugi H, et al. A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. 2025;121(1):68–78. (C3)
- 6) Chang C, et al. Safety and efficacy of luspatercept in treating anemia associated with myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts in Asian patients who require red blood cell transfusions: a phase II bridging study. *Ther Adv Hematol*.

2025;16:20406207251321715. (C3)

- 7) Platzbecker U, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(33):3800–7. (C3)
- 8) Alhajjah A, et al. Luspatercept for Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes/Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Adv.* 2025;bloodadvances.2025017611.(B3)
- 9) Lanino L, et al. Real-world efficacy and safety of luspatercept and predictive factors of response in patients with lower risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Am J Hematol.* 2023;98(8):E204–8. (C3)
- 10) Garcia-Manero G, et al. Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: secondary endpoints from the MEDALIST trial. *Blood.* 2022;139(4):624–9. (B3)
- 11) Oliva EN, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial. *J Clin Med.* 2021;11(1):27.(B3)

CQ5 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

推奨グレード：カテゴリ-2A 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）。
推奨グレード：カテゴリ-2B 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。
推奨グレード：カテゴリ-2B G-CSF の併用は，ESA 製剤への反応性を増強するが，QOL 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適用外である。
推奨グレード：カテゴリ-2B 血小板減少を伴う低リスク MDS 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，本邦では保険適用外である。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。

解説

1. 赤血球造血刺激因子（ESA）製剤

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（ring sideroblast：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⁴⁻⁷⁾。欧州・イスラエル 16 か国の 149 施設が参加する the European MDS Registry を用いた観察研究においては、2009 年から 2018 年に組み入れられた 2,448 症例を ESA と輸血の有無で 4 群に分けた解析が行われ、低リスク MDS では定期的な輸血を開始する前あるいは開始後早期に ESA を開始することで OS が改善し、また輸血を避けることが有意に良好な健康関連 QOL (HRQoL) と関連することが示されている⁸⁾。なお、この群でも適応となりうるルスパテルセプトとの優劣については明らかにされていない。ESA 製剤の奏効予測については、イタリア・カナダの 3 つの MDS レジストリを用いた解析では、996 症例の解析によって ESA の全奏効率に対して輸血非依存・血清 EPO 値 <100 U/L・IPSS low risk が予後因子として抽出され、これらを 1 点ずつ加算するスコアである ICOCA スコアが提唱されており、0-3 点のスコア別に ESA 奏効率が 23%, 43%, 67%, 85%であったと報告されている⁹⁾。遺伝子変異を用いた ESA の奏効予測については、日本の 36 施設において行われた前向き臨床試験において、臨床的に DPO の適応となる低リスク MDS の貧血 79 症例に対して、パネル検査での高頻度の遺伝子変異と DPO 投与 16 週までの赤血球の血液学的改善との相関を主要評価項目とした解析が行われ、多変量解析において血清 EPO 値高値と *ASXL1* 変異陽性例が奏効不良と有意に関連する因子であることが示された¹⁰⁾。イタリアでの多施設研究においては IPSS-M を用いた解析が行われており、この解析では血清 EPO 値・輸血依存が IPSS-M とともに ESA の奏効不良と相関することが示された。この解析では単一の遺伝子変異と ESA の反応との有意な相関は認められなかったが、性別で階層化した解析によって X 染色体上の *STAG2* 遺伝子の変異が ESA の奏効不良と相関することが示されている¹¹⁾。

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¹²⁾。ドイツでは、Hb 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 週間ごとの投与による 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¹³⁾。

日本および韓国で、血清 EPO 濃度 500 U/L 未満の低リスク MDS 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¹⁴⁾。本試験の結果をもとに、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 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/dL¹⁵⁾、8.29 g/dL¹⁶⁾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良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。なお、日本における MDS・CMML についての患者背景や生存に関する初めての大規模研究である JALSG-CS-11 研究においては国内での DPO 発売後の症例が 704 例含まれており、IPSS-R に基づく 290 例の低リスク MDS 症例について解析できるデータが得られた。この研究においては、IPSS-R に基づく低リスク MDS の 19%および高リスク MDS の 7.2%がESA投与を受けており、各リスクにおいて OS, leukemia-free survival, AML の累積発症率に ESA の有無では有意差がなかった¹⁷⁾。

2. 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤

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 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¹⁸⁾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 $1,500 / \mu\text{L}$ 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。

以上のことから、現時点において高リスクを含む MDS 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¹⁹⁻²¹⁾、この目的での G-CSF の使用は本邦では保険適用外である。EPO+G-CSF におけるコストと 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 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²²⁾。

3. トロンボポエチン受容体作動薬

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、エルトロノバグ (EPAG) 1 試験, 348 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 と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（HR 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% ($p=0.88$) と有意差を認めず、死亡例も 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²⁶⁾。EPAG の長期的な有効性・安全性については、イタリアを中心とした欧州の多施設共同研究において、IPSS low/int-1、血小板数 3 万/ μ L 未満の MDS 症例を対象としたランダム化単盲検比較試験の結果が報告されている。EPAG 群 112 例、プラセボ群 57 例において、EPAG 群 42.3% に対してプラセボ群 11.6% が血小板数の反応が得られ、血小板減少症の再発がない累積生存率は 60 か月で 63.6% であった。Grade 3/4 の有害事象は EPAG 群で有意に多かったが、AML への進展および生存には差がなく、この研究では EPAG は有効であり比較的安全であったと結論付けられている²⁷⁾。

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 とともに保険適用外である。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. (B3)
- 2) Fenaux P, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia.* 2018;32(12):2648–58. (B3)
- 3) Park S, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *JCO.* 2017;35(14):1591–7. (C1)
- 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. (B3)
- 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. (C3)
- 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. (B3)
- 7) Park S, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol.* 2019;184(2):134–60. (B3)
 - 8) Garelius HKG, et al. Survival and quality of life in patients with lower risk myelodysplastic syndromes exposed to erythropoiesis-stimulating agents: an observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2025;12(2):e128–37. (B4)
 - 9) Buckstein R, et al. ITACA: A new validated international erythropoietic stimulating agent-response score that further refines the predictive power of previous scoring systems. *Am J Hematol.* 2017;92(10):1037–46. (C3)
 - 10) Morita Y, et al. ASXL1 mutations with serum EPO levels predict poor response to darbepoetin alfa in lower-risk MDS: W-JHS MDS01 trial. *Int J Hematol.* 2022;116(5):659–68. (B4)
 - 11) Raddi MG, et al. IPSS-M risk and specific sex-associated somatic mutations predict response to ESA therapy in LR-MDS: building a new score. *Blood.* 2025;146(14):1693–706. (C3)
 - 12) Park S, et al. Efficacy and safety of darbepoetin alpha in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2016;174(5):730–47. (B3)
 - 13) 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. (B3)
 - 14) 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. (C3)
 - 15) 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. (C3)
 - 16) Suzuki T, et al. Distribution of serum erythropoietin levels in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2015;101(1):32–6. (C3)
 - 17) Usuki K, et al. Real-world data of MDS and CMML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11 (JALSG-CS-11). *Int J Hematol.* 2024;119(2):130–45. (C1)
 - 18) Negrin R, et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood.* 1990;76(1):36–43. (C3)
 - 19) Jädersten M, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3607–13. (C1)
 - 20) 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. (A1, B3)

- 21) Hellström-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. (C3)
- 22) 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. (A1, B3)
- 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. (A1)
- 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. (C3)
- 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. (C1)
- 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. (B3)
- 27) Oliva EN, et al. Eltrombopag for Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With Thrombocytopenia: Interim Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial (EQOL-MDS). *J Clin Oncol*. 2023;41(28):4486–96. (B3)

CQ6 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：カテゴリー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（国内保険適用外）。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容の場合、ビタミン D、ビタミン K の使用を考慮しても良い（国内保険適用外）。

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（DNZ）600 mg/日を投与した23例のうち6例にCR（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DNZ 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⁾。Mayoクリニックからの46例の芽球増加のないMDSを対象としたDNZ 800mg/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⁾。一方で、メキシコからの単施設における42例のMDSを対象とした後方視的解析では、10例（23.8%）で貧血の改善を認めたと報告されている⁴⁾。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⁵⁾。なお、米国の単一施設におけるDNZの後方視的検討では、DNZ 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カ月（2～68カ月）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⁶⁾。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と考えられる。

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⁷⁾。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またはMDSから移行したAML47例のうちRAの15例中3例（20%）で血球改善がみられ、またRAEB-tの72.7%およびMDSから移行したAMLの50%で骨髄および末梢血芽球の減少を認めたことが報告されているが、他の薬剤を併用した症例が半数以上を占めており解釈には注意が必要である⁸⁾。その後、金沢大学からMDS（RA）18例を対象としたランダム化比較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 Hb, 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⁹⁾。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 Hb 値が 2 g/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¹⁰⁾。国内の多施設における 38 例の MDS (RA 27 例, RCMD 11 例) を対象とした前方視的研究では, ビタミン K₂ 単剤 (45 mg/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% (11 例中 6 例) で認め, 血小板反応は 27% (11 例中 3 例) で奏効率は 30% (20 例中 6 例) であったと報告されている¹¹⁾。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) Avilés A, et al. Randomized study of danazol vs. placebo in myelodysplastic syndromes. Arch Invest Med (Mex). 1989; 20(2): 183-8. (B4)
- 2) Chabannon C, et al. A review of 76 patients with myelodysplastic syndromes treated with danazol. Cancer. 1994; 73(12): 3073-80. (C3)
- 3) Letendre L, et al. Myelodysplastic syndrome treatment with danazol and cis-retinoic acid. Am J Hematol. 1995; 48(4): 233-6. (C3)
- 4) Colunga-Pedraza, P. R., et al. Danazol as First-Line Therapy for Myelodysplastic Syndrome. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2018; 18(2), e109-e113. (3iiiDiv)
- 5) Kobaba R, et al. Androgen in the treatment of refractory anemia. Int J Hematol. 1991; 54(2): 103-7. (C3)
- 6) Chan G, et al. Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. Am J Hematol. 2002; 71(3): 166-71. (C3)
- 7) Mellibovsky L, et al. Vitamin D treatment in myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1998; 100(3): 516-20. (C3)
- 8) Miyazawa K, et al. Vitamin K₂ therapy for myelodysplastic syndromes (MDS) and post-MDS acute myeloid leukemia: information through a questionnaire survey of multicenter pilot studies in Japan. Leukemia 2000; 14(6): 1156-7. (C3)
- 9) Takami A, et al. Menatetrenone, a vitamin K₂ analog, ameliorates cytopenia in patients with refractory anemia of myelodysplastic syndrome. Ann Hematol 2002; 81(1): 16-9. (B4)
- 10) 安部康信ほか. 骨髓異形成症候群におけるビタミン K₂ の使用経験. 臨床血液. 2002 ; 43(2): 117-21. (C3)
- 11) Akiyama N, et al. Multicenter phase II trial of vitamin K(2) monotherapy and vitamin

K(2) plus 1alpha-hydroxyvitamin D(3) combination therapy for low-risk myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2010; 34(9): 1151-7. (B4)

パブリックコメント用

CQ7 低リスク MDS にレナリドミドは勧められるか

推奨グレード：カテゴリー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。10mg/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：カテゴリー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 10mg/日、5mg/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 10mg/日、5mg/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ではなかった。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、OS では 3 群間に有意差を認めなかった²⁾。なお、輸血非依存の del(5q)MDS を対象とした欧州における第 3 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験においては、輸血依存のない症例において低用量(5 mg/日)LEN 投与は輸血依存リスクを 69.8%減少させることが示され、輸血依存に至る前の早期治療が有効である可能性がある⁴⁾。

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⁾。日本における市販後臨床調査においても AML への移行リスクの増加を含む新たな安全性の懸念はみられていない⁵⁾。同様に del (5q) を有する MDS に対する LEN の有効性・安全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⁶⁾、ドイツ国内における第Ⅱ相試験⁷⁾、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⁸⁾、同じくイタリア国内での他施設共同レジストリを用いた後方視的観察研究⁹⁾、欧州 11 か国における前方視的観察研究¹⁰⁾などが報告されている。また、del (5q) を伴う症例に対する LEN は赤血球造血改善率のみでなく、QOL および健康関連 QOL (HRQOL) 改善をもたらすとする報告^{11),12)}もある。一方、OS に関して

は Mayo Clinic における後方視的観察研究において LEN への治療反応との相関が認められなかったが、この研究での対象患者の年齢中央値が 73 歳と高く、解釈には注意が必要である¹³⁾。

LEN の投与期間について、当初の臨床試験においては奏効期間中投与継続が行われていたが、輸血非依存となり LEN 投与を中止した 118 例を対象とした欧州 7 か国と米国における多施設共同観察研究においては、一定数の患者が LEN 中止後も長期間輸血非依存が維持され、再発後の再投与にも一定の効果があつたと報告されている¹⁴⁾。

del (5q) を伴う低リスク MDS に対する LEN 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¹⁵⁾、TP53 強発現例で AML への進展率が有意に高く OS も低下傾向である¹⁶⁾などの報告がある。欧州を中心とした世界 19 施設において TP53 変異解析を受けた患者 682 例を対象とした後方視的観察研究において、TP53 変異は 18.9%に認められ、複数アレル変異例および単アレル変異で VAF が 20%以上の症例は変異なし例より予後不良であることが示されている¹⁷⁾。LEN 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エリスロポエチン (EPO) 製剤の併用が有効であるとする報告 (MDSCQ6-3)¹⁸⁾がある。一方、del(5q)を有する高リスク MDS に対してアザシチジンに LEN を追加する北欧での第 2 相試験においては、LEN の追加は高リスク MDS 患者の転帰を改善しなかった¹⁹⁾。

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 LEN (25mg 連日、10mg 連日、28 日サイクルで 10mg を 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²⁰⁾、これを受けて 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 28 日サイクルで 10mg/日を 21 日間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 Hb 上昇中央値は 3.2g/dL、その持続期間の中央値は 41 週であった²¹⁾。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²²⁾。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 や二次がん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²³⁾。また、QOL の改善も LEN 治療群で示されている²⁴⁾。欧州においても赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤に抵抗性の del (5q) を伴わない低リスク MDS を対象とした第 II 相試験²⁵⁾が行われ、ESA 抵抗例に対する二次治療としての LEN の有効性が示唆された。この結果を受け、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 LEN と EPO 製剤の併用の有効性が示された²⁶⁾。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 LEN と EPO 製剤の併用の有無を比較する第 III 相試験が行われ、LEN と EPO 製剤併用療法は LEN 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²⁷⁾。一方、オランダ HOVON 研究グループからの報告においては、同様の ESA 抵抗性低リスク MDS に対して LEN および LEN と LEN に反応に応じて ESA/G-CSF を追加で併用する第 2 相施設共同ランダム化試験が行われ、この研究においては ESA 不応例において LEN に ESA を併用する意義は示されなかった²⁸⁾。その他の併用薬としてはプ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²⁹⁾。また、骨髄系腫瘍に対する同種移植後の再発に対してアザシチジンとドナーリンパ球輸注に LEN を併用する試験が行われている³⁰⁾。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 LEN 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. (B4)
- 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. (B3)
- 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. (B4)
- 4) Díez-Campelo M, et al. Low dose lenalidomide versus placebo in non-transfusion dependent patients with low risk, del(5q) myelodysplastic syndromes (SintraREV): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2024;11(9):e659–70. (B3)
- 5) Uno S, et al. Lenalidomide treatment of Japanese patients with myelodysplastic syndromes with 5q deletion: a post-marketing surveillance study. *Int J Hematol*. 2023;118(4):432–42. (C3)
- 6) 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. (B3)
- 7) 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. (C3)
- 8) 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. (C3)
- 9) Gurnari C, et al. Myelodysplastic syndromes with del(5q): A real-life study of determinants of long-term outcomes and response to lenalidomide. *Blood Cancer J*. 2022;12(9):132. (C1)

- 10) Poloni A, et al. Lenalidomide in Transfusion-Dependent IPSS Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes and Isolated Del(5q): Results of a European Postauthorization Safety Surveillance Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2025;25(3):e131–42. (C3)
- 11) 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. (B4)
- 12) 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. (A3)
- 13) Singh A, et al. Lenalidomide therapy for primary myelodysplastic syndromes with isolated del(5q): Determinants of response and survival in a real-world setting. *Am J Hematol.* 2022;97(10):E377–9. (C3)
- 14) Crisà E, et al. Transfusion independence after lenalidomide discontinuation in patients with del(5q) myelodysplastic neoplasm: a HARMONY Alliance study. *Leukemia.* 2024;38(10):2259–65. (C3)
- 15) 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):5943–9. (B4)
- 16) 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. (B3)
- 17) Montoro MJ, et al. Influence of TP53 gene mutations and their allelic status in myelodysplastic syndromes with isolated 5q deletion. *Blood.* 2024;144(16):1722–31. (C1)
- 18) Komrokji RS, et al. Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa in lower-risk patients with myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2012;120(17):3419–24. (B4)
- 19) Rasmussen B, et al. Randomized phase II study of azacitidine ± lenalidomide in higher-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with a karyotype including Del(5q). *Leukemia.* 2022;36(5):1436–9. (B3)
- 20) List A, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352(6):549–57. (B4)
- 21) 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. (B4)
- 22) 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. (B3)

- 23) Almeida A, 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;59(9):2135–43. (B3)
- 24) 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. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2018;18(2):136-144.e7. (B3)
- 25) 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. (C3)
- 26) 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(4):897–905. (B3)
- 27) 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. (B3)
- 28) van de Loosdrecht AA, et al. Determinants of lenalidomide response with or without erythropoiesis-stimulating agents in myelodysplastic syndromes: the HOVON89 trial. *Leukemia*. 2024;38(4):840–50. (B3)
- 29) 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. (B4)
- 30) Schroeder T, et al. Azacitidine, lenalidomide and donor lymphocyte infusions for relapse of myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia after allogeneic transplant: the Azalena-Trial. *Haematologica*. 2023;108(11):3001–10. (C3)

CQ8 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：カテゴリー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、または VEXAS 症候群に合併する低リスク MDS 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つな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、複数の前方視的試験において一定の血液学的反応が報告されている。特に 2020 年に新たに報告された自己炎症性疾患 VEXAS 症候群に合併する MDS では、AZA による血液学的改善効果が報告されている。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 (CQ11 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(EPO)製剤不応、輸血依存の低リスク MDS に対する AZA (5 日間投与)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、EPO 製剤不応、リスクが高いと考えられる例などに対して前方視的に 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^{1,3-10)}。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。低リスク MDS に対する AZA 投与スケジュールについては投与量、投与日数などが前方視的試験、後方視的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いない^{4,10-12)}。さらに低リスク MDS に対する AZA と decitabine との比較が複数の前方視的・後方視的試験で検討されており、全奏効率と輸血離脱率が AZA に比べて decitabine で有意に優れていた一方、生存期間については差がなかった^{5,13,14)}。高リスク MDS 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。EPO 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一方¹⁵⁾、低リスク MDS であっても AZA 非奏効例の予後は不良とされている¹¹⁾。

2020 年に新たに報告された自己炎症性疾患 VEXAS 症候群では 30-50% の症例に MDS を合併し、その多くが低リスク MDS であることが知られている。VEXAS 症候群合併 MDS に対する AZA の有効性については複数の前方視的・後方視的研究で検討され、20-77% に血液学的奏効が得られ、67% の症例で赤血球輸血離脱が得られたと報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。

以上から孤発性低リスク MDS に比べて VEXAS 症候群に合併する低リスク MDS では AZA による一定の血液学的反応が得られることが示唆されるが、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、生存期間を延長するという明確なデータはない。

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. (B3)
- 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. (C1)
- 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. (C3)
- 4) Morita Y, et al. Five-day regimen of azacitidine for lower-risk myelodysplastic syndromes (refractory anemia or refractory anemia with ring sideroblasts): A prospective single-arm phase 2 trial. *Cancer Sci*. 2018;109(10):3209-15. (B4)
- 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. (B3)
- 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. (C1)
- 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. (B3)
- 8) Tobinsson 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. (B4)
- 9) Fili C, 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. (B4)
- 10) 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. (B3)
- 11) 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. (C1)
- 12) Park S, et al. Five-day versus 7-day treatment regimen with azacitidine in lower risk

- myelodysplastic syndrome: A phase 2, multicenter, randomized trial. *Cancer*. 2022;128(23):4095-108. (B3)
- 13) 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. (C3)
 - 14) Sasaki K, et al. Low-dose decitabine versus low-dose azacitidine in lower-risk MDS. *NEJM Evid*. 2022;1(10):EVIDoa2200034. (B3)
 - 15) 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. (B4)
 - 16) Comont T, et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol*. 2022;196(4):969-974. (C3)
 - 17) Mekinian A, et al. A phase II prospective trial of azacitidine in steroid-dependent or refractory systemic autoimmune/inflammatory disorders and VEXAS syndrome associated with MDS and CMML. *Leukemia*. 2022;36(11):2739-42. (B4)
 - 18) Jachiet V, et al. Efficacy and safety of azacitidine for VEXAS syndrome: a large-scale retrospective study from FRENVEVEX. *Blood*. 2025;146(12):1450-61. (C3)

CQ9 MDS に対する同種造血細胞移植の適応基準は何か、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 では速やかに同種造血細胞移植を行う。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、HLA 半合致移植も考慮する。

推奨グレード：カテゴリ－2A

低リスク MDS では同種造血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¹⁾。

●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細胞移植（移植）のみである。しかし、MDS 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 IPSS-R など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、移植耐容能がある症例では、適切な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や意思決定解析では、高リスク MDS を IPSS High/Int-2、あるいは Int-1 でも予後不良核型や血小板輸血依存性等を伴う症例と定義し、これらの患者では移植によって非移植群と比較し生存率が改善することが示されている¹⁻⁵⁾。

移植の最適な実施時期に関しては、Markov model を用いた移植時期の解析では、IPSS で Low/Int-1 では移植を遅らせることで生存期間が延長し、Int-2/High では診断後早期に移植を行うことで生存期間が最長となることが示されている¹⁾。同様の臨床決断分析により、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 Int-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-R を用いた解析では、Very low/Low の症例は Intermediate に進行するまで移植を遅らせた方が予後良好であり、Int 以上では速やかな移植により生存が改善すること、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ことを示された⁷⁾。近年、遺伝子変異の種類による予後への影響を加味したリスク分類である IPSS-M を用いた移植時期の検討が報告されており、移植の最適時期推定に寄与し得る可能性が示されている⁸⁾。ただしその検証は十分とは言えず、現時点では IPSS-R など従来の指標を基本としつつ、IPSS-M を補助的に参照するのが妥当である。

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。しかし、低リスクであっても血球減少が高度で輸血依存性の強い症例、反復する重症感染症や出血などにより QOL 低下や生命予後の悪化が懸念される症例で他の治療が無効の場合には移植を検討する。アザシチジンなど低強度治療が無効もしくは効果消失となった症例では予後不良であり、移植が重要な治療選択肢となり得るこ

とが報告されている⁹⁾。

高齢 MDS の移植適応に関しては、後方視的な意思決定解析²⁾に加えて前方視的研究³⁻⁵⁾でも検討が行われており、最大 75 歳までの高齢者に対しても移植が治療選択肢となり得ることが示されている。一方で、年齢そのものが全生存に独立して影響するかは確立しておらず、国内外の後方視的研究では 60～69 歳¹⁰⁾、さらに国内レジストリ解析では 70 歳代半ばまでの症例においても、移植が長期生存につながり得ることが報告されている¹¹⁾。したがって、高齢だからという理由のみで移植を否定すべきではなく、全身状態・臓器機能・併存症を踏まえた移植耐容能の個別評価が重要である。

移植予後の層別化に関しては、疾患関連因子と患者関連因子を組み合わせたスコアリングシステムの有用性が示されている。MDS に対する移植例を対象とした解析では、疾患リスク、病期、ドナー型、年齢、併存症などを組み合わせた予測モデルが移植後の OS や非再発死亡率 (NRM) の層別化に有用であることが報告され¹²⁾、さらに MDS 移植例に特化した予後スコア (MDS 移植スコア) が提案されている¹³⁾。EBMT transplant-specific risk score は、移植前因子に基づき TRM および OS を予測するスコアであり、MDS を含む血液悪性腫瘍の移植患者において良好な予測能を示した¹⁴⁾。一方で、IPSS-M は疾患生物学に基づくリスク分類として移植後予後との関連が検討されており、IPSS-R よりも OS 予測能を改善するものの、移植特異的リスクスコアと比較すると移植成績の予測において必ずしも優位ではないことが報告されている¹⁵⁾。したがって現時点では、移植適応および移植時期の決定に際しては、IPSS-R/IPSS-M などの疾患リスク分類と EBMT transplant-specific risk score など移植特異的スコアを併用し、総合的に予後を評価することが望ましい。日本における多施設前方視的観察研究 (JALSG-CS11-MDS-SCT) では、IPSS Int-2/High およびそれに準じる高リスク症例を対象に、実臨床下での移植の位置づけが検討されている¹⁶⁾。この研究では、移植適応のある症例については、臨床的に許容される範囲で可及的速やかに移植を行うことが、長期生存の観点から妥当であることが示唆されている。

ドナーソースに関しては、HLA 一致血縁者ドナーが第一選択であるが、ドナーが得られない場合には非血縁骨髄・末梢血幹細胞移植、HLA 半合致血縁者間移植、臍帯血移植などの代替ドナーを考慮する。わが国の PTCy を用いた HLA 半合致血縁者間移植と HLA 適合非血縁ドナー移植を比較した後方視的解析では、主要転帰 (OS, PFS, NRM, GVHD など) が概ね同等であり、HLA 半合致ドナーが現実的な代替選択肢となることが示されている¹⁷⁾。臍帯血についても、本邦の大規模後方視的解析において MDS に対する有効性が示されており¹⁰⁾、進行期 MDS を対象とした検討では HLA 一致同胞ドナーからの移植と単一ユニット臍帯血移植 (UCBT) で生存成績が同等であることが報告されている¹⁸⁾。日本造血細胞移植データセンターの全国調査報告書 (2024 年度) によると、16 歳以上の高リスク MDS に対し直近 10 年間 (2014～2023 年) に行われた移植の 5 年 OS は、血縁者間骨髄移植が 48.0%、血縁者間末梢血幹細胞移植が 47.0%、非血縁者間骨髄移植が 47.0%、臍帯血移植が 45.0%と報告されており、代替移植片を用いた移植であってもほぼ同等の長期生存が認められている¹⁹⁾。

これらのエビデンスを総合すると、高リスク MDS では、移植耐容能があると判断される

症例に対しては、HLA 適合ドナーあるいは適切な代替ドナーが得られ次第、原則として速やかに移植を実施することが推奨される。一方、低リスク MDS では、IPSS-R/IPSS-M によるリスク層別化と臨床経過を踏まえ、高リスクへの進行や治療抵抗性の出現が認められた時点で移植を検討するのが妥当と考えられる。年齢に関しては、おおよそ 70 歳前後までを目安として適応を考慮しつつ、暦年齢のみで移植を否定せず、全身状態や併存症を含めた個別評価に基づき適応を判断することが重要である。

参考文献

- 1) 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. (C1)
- 2) Koreth J, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31(21); 2662-70. (C1)
- 3) Kröger 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. (B4)
- 4) 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. (B4)
- 5) 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. (B4)
- 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. (C1)
- 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. (C1)
- 8) Tentori CA, et al. Clinical and Genomic-Based Decision Support System to Define the Optimal Timing of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Patients With Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2024; 42(24); 2873-86. (C1)
- 9) Prébet T, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol* 2011; 29(24); 3322-7. (C1)
- 10) 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. (C1)

- 11) Kobayashi S, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Myeloid Malignancies Over 70 Years Old: A Retrospective Analysis of the Japanese Nationwide Registry. *Transplant Cell Ther* 2025; 31(10); 822.e1-.e11. (C1)
- 12) Della Porta MG, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood* 2014; 123(15); 2333-42. (C1)
- 13) 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. (C1)
- 14) Gagelmann N, et al. Optimized EBMT transplant-specific risk score in myelodysplastic syndromes after allogeneic stem-cell transplantation. *Haematologica* 2019; 104(5); 929-36. (C1)
- 15) Gurnari C, et al. Outcome prediction in myelodysplastic neoplasm undergoing hematopoietic cell transplant in the molecular era of IPSS-M. *Leukemia* 2023; 37(3); 717-9. (C1)
- 16) Nakagawa N, et al. Outcomes of transplant-eligible patients with myelodysplastic syndrome with excess blasts registered in an observational study: The JALSG-CS11-MDS-SCT. *Ann Hematol* 2024; 103(1); 307-20. (C1)
- 17) Nakaya Y, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide versus HLA-Matched Unrelated Donor Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(3); 316.e1-.e12. (C1)
- 18) Konuma T, et al. Single-unit unrelated cord blood transplantation versus HLA-matched sibling transplantation in adults with advanced myelodysplastic syndrome: A registry-based study from the adult MDS working group of the Japanese society for transplantation and cellular therapy. *Hematol Oncol* 2024; 42(1); e3217. (C1)
- 19) 日本における造血幹細胞移植. 2024 年度 全国調査報告書 別冊 (summary slide) . 2024. (Accessed 10th Nov, 2025, at https://www.jdchctorjp/data/slide/2024/Nationwide_Survey_fy2024_sep_vol_20250331_jpn_picpptx) ;

CQ10 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：カテゴリー2A

高年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移植の前処置は、疾患制御と生着の担保を目的として基本的には骨髄破壊的前処置（myeloablative conditioning：MAC）が選択される。しかし、高齢発症が多い MDS では併存症を有する患者も多く、治療関連毒性の懸念から減弱した前処置（reduced-intensity conditioning：RIC）が考慮される。ドナーの有無に基づく生物学的割付を用いた複数の試験で、RIC による移植が非移植治療に比べて OS を改善することが示されている。50 歳～75 歳までの高齢 MDS を対象とした BMT CTN 1102 試験では、ドナーあり群（RIC 移植）がドナーなし群（HMA または支持療法）と比較して OS が有意に良好であった¹⁾。同試験の保存検体を用いた遺伝子解析では、TP53 変異を含む高リスク遺伝子異常を有する症例においても、同種移植が非移植治療に比べて OS を改善することが示され、高リスク分子異常例にも移植の有効性が及ぶことが報告された²⁾。同様の Vidaza-Allo 試験では OS は同等であったが EFS は移植群が有意に優れており、RIC による移植の疾患制御上の利点を示された³⁾。

MDS に対し MAC と RIC を直接比較した前方視的ランダム化試験として European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT) による MDS 129 例を対象とした RICMAC 試験がある。この試験では、2 年時点での再発率（relapse：Rel），NRM，OS が MAC 群で 14.8%，58.3%，63.2%，RIC 群で 17.0%，62.4%，76.3% と有意差を認めなかった⁴⁾。また長期追跡においても 10 年 OS および RFS は両群間で同等であり、特に低リスク染色体群において RIC が MAC より有意に良好な成績を示した⁵⁾。ただし、本試験は低リスク MDS が 4 割を占め、Rel を過小評価している可能性がある。一方、AML と MDS を対象とした米国の多施設共同試験（BMT CTN 0901）では、MAC 群で Rel は低く NRM は高く、OS は有意に良好で 4 年で MAC 群 62.0%，RIC 群 49.0% であった⁶⁾。本試験の 2 割を占める MDS に絞ったサブグループ解析では、4 年 OS は MAC 群 70.2%，RIC 群 58.3% で有意差は認められなかった⁷⁾。また、同試験の 48 例の冷凍保存検体を用いた付随解析では、特定の高リスク遺伝子変異を有する症例は RIC における Rel が極めて高く、MAC が再発抑制の観点から有利となる可能性が示された⁸⁾。

本邦からは TRUMP データを用いた多施設後方視的解析が多数報告されている。予後不良染色体上を有する de novo MDS では高用量メルファラン（FM140）を用いた前処置が OS 改善および再発抑制に寄与する可能性が示された⁹⁾。一方で芽球比率 5%未満の MDS に絞った MAC・RIC・NMA (non-myeloablative) の 3 群比較では全体の OS は同等であったが、HCT-CI=0 では MAC が、HCT-CI ≥3 では RIC がより良好な OS を示し、併存症に応じた前処置強度選択の妥当性が支持された¹⁰⁾。65～79 歳の高齢者を対象とした解析で

も、MAC は再発抑制、RIC は NRM 低減の傾向を示し 3 年 OS は同等であった¹¹⁾。MAC レジメン内の比較では、FluBu4 と ATG 併用群は TBI 併用群と比較して NRM が低下し OS が改善したとの報告があり、前処置強度を減弱するだけでなく、免疫抑制の構成を調整することでも治療成績が改善し得ることが示唆されている¹²⁾。さらに機械学習を用いた大規模解析¹³⁾では、患者背景・疾患因子・移植因子に基づき個々の症例で前処置強度の治療効果が逆転し得ることが示され、高スコア群では RIC が MAC より 3 年 PFS で優れていた一方、低スコア群では MAC が RIC より優れていた。その他、国内外の後方視的解析による RIC と MAC の比較では、MAC は Rel 低下に、RIC は NRM 低下に有利であり、OS は概ね同等であることが示されている¹⁴⁻¹⁹⁾。さらに RIC レジメン内や NMA との比較では、ドナー種別やレジメンにより Rel・NRM・OS が変動し、特に NMA は生着不全に伴う NRM の増加により OS が不良となることが報告されている²⁰⁻²²⁾。これら一連の知見を総合すると、MAC は再発抑制に優れ、RIC は治療関連毒性の面で有利であるという特性の違いが一貫して示されている。

以上より、MAC が実施可能な体力・臓器予備能を有する症例では再発抑制の観点から MAC が望ましく、高齢または併存症を有し強力前処置がリスクとなる症例では RIC を選択することが妥当である。今後は年齢・併存症・遺伝学的背景・レジメン特性を踏まえた前処置強度の個別最適化が求められる。

参考文献

- 1) 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. (B4)
- 2) Versluis J, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Improves Outcome in Myelodysplastic Syndrome Across High-Risk Genetic Subgroups: Genetic Analysis of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 1102 Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(28); 4497-510. (B4)
- 3) Kröger 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. (B4)
- 4) Kröger 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. (A1)
- 5) Niederwieser C, et al. Reduced intensity versus myeloablative conditioning for MDS: long-term results of an EBMT phase III study (RICMAC). *Bone Marrow Transplant* 2024; 59(8); 1084-91. (A1)
- 6) 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. (A1)
- 7) 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-.e6. (A1)
 - 8) 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. (A1)
 - 9) Kurosawa S, et al. Comparison of Melphalan Dose in Patients with Myelodysplastic Syndrome Undergoing Allogeneic Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning. *Transplant Cell Ther* 2024; 30(5); 510.e1-.e10. (C1)
 - 10) Itonaga H, et al. Prognostic impact of the conditioning intensity on outcomes after allogeneic transplantation for MDS with low blasts: a nationwide retrospective study by the adult MDS working group of the Japan Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant* 2024; 59(8); 1107-17. (C1)
 - 11) Kobayashi S, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Myeloid Malignancies Over 70 Years Old: A Retrospective Analysis of the Japanese Nationwide Registry. *Transplant Cell Ther* 2025; 31(10); 822.e1-.e11. (C1)
 - 12) Fujioka M, et al. Superior Survival After Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation With Low-Dose ATG Compared to Low-Dose TBI in Myeloablative Fludarabine/Busulfan-Based Regimen for MDS on Behalf of the Adult MDS Working Group of the JSTCT. *Transplant Cell Ther* 2025; 31(1); 18.e1-.e2. (C1)
 - 13) Shimomura Y, et al. Identifying the optimal conditioning intensity for stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome: a machine learning analysis. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58(2); 186-94. (C1)
 - 14) Bejanyan N, et al. Myeloablative Conditioning for Allogeneic Transplantation Results in Superior Disease-Free Survival for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes with Low/Intermediate but not High Disease Risk Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(1); 68.e1-.e9. (C1)
 - 15) Henoun Loukili N, et al. Conditioning intensity in myelodysplastic patients aged ≥ 50 years undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT): a study on behalf of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2025; 60(11); 1487-95. (C1)
 - 16) Kurosawa S, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Conditioning With Fludarabine/Busulfan for Myelodysplastic Syndrome: A Propensity Score-Matched Analysis. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(6); 323.e1-.e9. (C1)

- 17) 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. (C1)
- 18) 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. (C1)
- 19) Potter V, et al. Sequential vs myeloablative vs reduced intensity conditioning for patients with myelodysplastic syndromes with an excess of blasts at time of allogeneic haematopoietic cell transplantation: a retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2024; 59(2); 224-31. (C1)
- 20) Grunwald MR, et al. Alternative donor transplantation for myelodysplastic syndromes: haploidentical relative and matched unrelated donors. *Blood Adv* 2021; 5(4); 975-83. (C1)
- 21) Jentzsch M, et al. Comparison of non-myeloablative and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in older patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2019; 94(12); 1344-52. (C1)
- 22) Oran B, et al. Fludarabine and Melphalan Compared with Reduced Doses of Busulfan and Fludarabine Improve Transplantation Outcomes in Older Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(11); 921.e1-.e10. (C1)

CQ11 移植非適応の高リスク MDS に対して推奨される化学療法はなにか

推奨グレード：カテゴリー1 同種造血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4 生存期間や白血病化までの期間を延長する化学療法の報告はないため、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）。
推奨グレード：カテゴリー2A アザシチジンが投与できない症例では化学療法が検討されるが、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。
推奨グレード：カテゴリー2A アザシチジンに不応となった症例において、予後を有意に改善させる治療はない。

解説

すべてのリスク群を含む未治療 MDS に対するアザシチジン（AZA）と最良支持療法の無作為化比較試験では、AZA 群で血液学的反応、白血病移行期間の有意な延長（中央値 21 カ月 vs. 12 カ月、 $p=0.007$ ）と OS の延長（中央値 20 カ月 vs. 14 カ月、 $p=0.10$ ）が認められた^{1, 2)}。同種造血細胞移植の適応がない高リスク MDS 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、標準量化学療法のいずれか；化学療法は本邦未承認）との無作為化比較試験（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 カ月 vs. 15 カ月、 $p=0.0001$ ）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、それ以降に効果がみられる例も約 25%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³⁾や 75 歳以上の高齢者⁴⁾においても AZA の有用性が示され、血液学的寛解（CR または PR）が得られた症例に加え、血液学的改善（HI）の症例でも有用性が示唆されている⁵⁾。日本人に対する投与でも同様の効果と安全性が確認されており⁶⁾、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る^{6, 7)}。標準投与法は 4 週間毎に $75\text{mg}/\text{m}^2$ の 7 日間投与であるが^{1, 2, 6)}、最良の投与法は詳細には検討されていない^{7, 8)}。また、未治療高リスク MDS に対する AZA+ベネトクラクス（VEN）の併用療法の有効性も検証されている（VEN は本邦未承認）。オープンラベル第 I b 相試験では有効性が示唆されたが⁹⁾、より大規模な第 III 相試験では AZA+VEN 群と AZA+プラセボ群の治療成績に有意差は認められない結果が報告された¹⁰⁾。

2011 年の AZA 上市前は、高リスク MDS に対して化学療法が行われていた（化学療法薬はいずれも本邦未承認）。しかし、染色体異常、全身状態（PS）、罹病期間など予後不良因子のない一部の若年症例では強力化学療法の有用性が示されているものの¹¹⁾、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。従って化学療法の適応は、AZA が使用できない症例（不応・不耐容）に限られる。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国内臨床試験 (JALSG MDS200 試験) では, 登録症例数が不十分で統計学的比較がなされていないものの, 寛解率は強力化学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 DFS および 2 年 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, 両群の成績はほぼ同等であった¹²⁾。

臨床試験での AZA 投与症例のうち, AZA 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) の後方視的解析では, AZA 不応後に何らかの治療が行われた 270 例において, 強力化学療法群は支持療法群よりも生存率が良好だったが, 同種移植群や治験治療群よりは不良であり, 低用量化学療法群との差は認められなかった¹³⁾。また, DNA メチル化阻害剤 (HMA) 不応となった 33 例の高リスク MDS (CMML 1 例を含む) に対する AZA+VEN 療法 (VEN は本邦未承認) のオープンラベル第 I/II 相試験では, 全奏効率 49%, 奏効期間中央値 4 ヶ月であり, 生存期間延長は限定的であることが示唆された¹⁴⁾。さらに, 高用量シタラビンと多剤併用化学療法 (FLAG-IDA) の有効性を比較した再発 AML および高リスク MDS 症例 (MDS は 8 例) に対する後方視的研究では (MDS に対するシタラビンおよび化学療法薬はいずれも本邦未承認), CR 率および 1 年 OS はそれぞれ 71%/74%, 47%/51%であり一定の奏効が期待できる結果ではあるが, MDS 症例における奏効率等のサブ解析の結果は記載されていない¹⁵⁾。

参考文献

- 1) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2429-40. (B1)
- 2) Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, 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. (B4)
- 3) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, 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. (A1)
- 4) Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly ($\geq$ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;76(3):218-27. (A1)
- 5) Gore SD, Fenaux P, Santini V, Bennett JM, Silverman LR, Seymour JF, 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. (A1)
- 6) Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, Ishikawa T, Ohashi H, Hata T, et al. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci*. 2011;102(9):1680-6. (B4)
 - 7) Martin MG, Walgren RA, Procknow E, Uy GL, Stockerl-Goldstein K, Cashen AF, et al. A phase II study of 5-day intravenous azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2009;84(9):560-4. (B4)
 - 8) Ades L, Guerci-Bresler A, Cony-Makhoul P, Legros L, Sebert M, Braun T, et al. A phase II study of the efficacy and safety of an intensified schedule of azacitidine in intermediate-2 and high-risk patients with myelodysplastic syndromes: a study by the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Haematologica*. 2019;104(4):e131-e3. (B4)
 - 9) Garcia JS, Platzbecker U, Odenike O, Fleming S, Fong CY, Borate U, et al. Efficacy and safety of venetoclax plus azacitidine for patients with treatment-naïve high-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2025;145(11):1126-35.(B4)
 - 10) Garcia-Manero G, Platzbecker U, Fenaux P, Roboz GJ, Fong CY, Hus M, et al. MDS-1497: Primary Analysis of the Randomized, Phase 3 VERONA Study of Venetoclax With Azacitidine Versus Placebo With Azacitidine in Patients With Treatment-Naïve, Intermediate and Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2025;25:S644-5. (A1)
 - 11) Kantarjian H, Beran M, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Pierce S, 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. (C1)
 - 12) Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, Imanishi D, Yagasaki F, Tanimoto M, 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. (A1)
 - 13) Prebet T, Gore SD, Esterni B, Gardin C, Itzykson R, Thepot S, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3322-7. (C1)
 - 14) Braish JS, Montalban-Bravo G, Ravandi F, Short N, Kadia T, Ohanian M, et al. Safety and efficacy of the combination of azacitidine with venetoclax after hypomethylating agent failure in higher-risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2025;153:107692. (B4)
 - 15) Tang MW, Van der Tuin D, Aydin M, Heijmans J, Van de Loosdrecht AA, Meijer E,

et al. Comparison of HiDAC Versus FLAG-IDA in the Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome. Eur J Haematol. 2025;114(4):620-5. (C1)

パブリックコメント用

CQ12 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、アザシチジン不応または不耐容の場合、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-4

高リスク MDS において、レナリドミドへのアザシチジンまたは化学療法の併用は推奨されない。

※レナリドミド (LEN) の適応症は del (5q) を有する MDS であり、投与量は 10mg/日である。本稿における del(5q)を有さない MDS や AML への投与、既定投与量を超える投与は、いずれも本邦未承認である。

解説

高リスク MDS を対象とした LEN の臨床研究は少ない。Del (5q) を有する高リスク MDS 47 例を対象とした第 II 相試験では、CR が 7 例 (15%)、血液学的改善が 13 例 (27%) に認められた。Del (5q) 単独欠損症例は付加染色体異常を持つ症例と比較して CR 率が有意に高かった (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) 試験では、MDS 症例の 36% (11 例中 4 例) に奏効が認められた²⁾。一方、Johns Hopkins 大学の第 II 相試験 (高リスク MDS/AML 27 例、うち 2 例は複雑核型の一部に del (5q) を有する) では、15mg または 50mg の LEN 単独投与において、15mg 投与では効果がなく、50mg 投与された 18 例中 2 例 (11%) で奏効が認められたものの、全例で Grade 3/4 の発熱性好中球減少症または感染症を合併し、明らかな臨床的有效性が認められず試験は中止された³⁾。このように、del (5q) を有する高リスク MDS において LEN は一定の治療効果を示すが、生存期間への影響は評価されておらず、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 (AZA) を第一選択とすべきである。なお、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。

LEN と他剤との併用については、高リスク MDS 36 例を対象とした AZA (75mg/m²/日、5 日間) + LEN (10mg/日、21 日間、28 日サイクル) の第 I / II 相試験では、奏効率 72% (CR 44%、血液学的改善 28%) であった⁴⁾。この試験には del(5q)を有する症例が 2 例含まれ、いずれも CR を達成した。北欧 MDS グループによる高リスク MDS (n=54) または多系統異形成を伴う芽球 20~29% の AML で del(5q)を有する患者 91 例に対し AZA 単独療法または AZA + LEN の併用を無作為割り付けする第 II 相試験 (28 日サイクル：AZA, 75mg/m²/日、7 日間；LEN, 10mg/日、21 日間) では、AZA 単独群と AZA + LEN 群において奏効率はそれぞれ 39%、44% (p=0.63)、生存期間中央値は 13.6 ヶ月、10.8 ヶ月 (p=0.43) であり、LEN 上乗せ効果は認められなかった⁵⁾。高リスク MDS と CMML を

対象とした SWOG の第Ⅱ相試験（MDS 224 例を含む 277 例）では、AZA 単独、AZA+LEN あるいは AZA+ボリノスタットの 3 群を比較した結果、CMML では LEN 併用群で奏効率の改善がみられたが（AZA+LEN 68% vs. AZA 28%）、MDS では奏効率に差がなく、生存期間の改善も認められなかった（ボリノスタットは本邦未承認）⁶⁾。さらに、AZA と LEN を併用した AML、MDS、CMML の 10 研究のメタ解析では（n=406）、奏効率 49.9%、CR 率 33.0%と報告されている⁷⁾。この研究に含まれる症例の約半数が MDS であり、さらにその約半数が del(5q)を有していて、8 例の低リスク MDS が含まれていた。

LEN と AML 型化学療法との併用については、del(5q)を有する 82 例の MDS および AML を対象とした（MDS は 21 例）、ダウノルビシン（DNR）3 日間+シタラビン（AraC）7 日間に LEN を併用する第Ⅱ相試験が行われ、奏効率 58.5%、CR 率 46%と報告された（MDS に対する DNR、AraC 投与は本邦未承認）⁸⁾。また、33 例の高リスク MDS/再発・難治性 AML（MDS は 3 例）を対象としたイダルビシン（IDR）+AraC に併用する LEN 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（MDS に対する IDR 投与は本邦未承認）⁹⁾。しかし、高齢者高リスク MDS/AML（MDS 22 例、AML 200 例）を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験では、DNR 3 日間+AraC 7 日間に LEN 20mg 21 日間投与を投与しても両群の CR/CRi 率に差はなく、治療成績の改善は認められなかった（MDS に対する DNR、AraC 投与は本邦未承認）¹⁰⁾。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。

同種移植後に初回分子遺伝学的または血液学的再発をきたした MDS（n=24）、AML、CMML に対し、AZA 7 日間投与 x8 サイクル+GVHD 非合併例へのドナーリンパ球輸注に加え、LEN 2.5mg または 5mg/日を投与した第Ⅱ相試験では、CR 率 50%(25 例)であり、グレード 3 以上の非血液学的有害事象は発熱性好中球減少症（12%）のみで、安全性と有効性が示唆された¹¹⁾。本試験には del(5q)を有する患者が 7 例含まれ、そのうち 6 例は複雑核型であったが、寛解達成率への影響はみられなかった。

参考文献

- 1) Ades L, Boehrer S, Prebet T, Beyne-Rauzy O, Legros L, Ravoet C, 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. (B4)
- 2) Mollgard L, Saft L, Treppendahl MB, Dybedal I, Norgaard JM, Astermark J, 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. (B4)
- 3) Zeidan AM, Smith BD, Carraway HE, Gojo I, DeZern A, Gore SD. 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. (B4)

- 4) Sekeres MA, Tiu RV, Komrokji R, Lancet J, Advani AS, Afable M, et al. Phase 2 study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(25):4945-51. (B4)
- 5) Rasmussen B, Gohring G, Bernard E, Nilsson L, Tobiasson M, Jadersten M, et al. "Randomized phase II study of azacitidine +/- lenalidomide in higher-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with a karyotype including Del(5q)". *Leukemia*. 2022;36(5):1436-9. (B3)
- 6) Sekeres MA, Othus M, List AF, Odenike O, Stone RM, Gore SD, 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(24):2745-53. (B3)
- 7) Kunacheewa C, Thongthang P, Ungprasert P, Utchariyaprasit E, Owattanapanich W. 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 (1). *Hematology*. 2019;24(1):498-506. (D)
- 8) Ades L, Prebet T, Stamatoullas A, Recher C, Guieze R, Raffoux E, 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 Myelodysplasies. *Haematologica*. 2017;102(4):728-35. (B4)
- 9) Saygin C, Larkin K, Blachly JS, Orwick S, Ngankeu A, Gregory CT, 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(12):1457-65. (D)
- 10) Ossenkoppele GJ, Breems DA, Stuessi G, van Norden Y, Bargetzi M, Biemond BJ, et al. Lenalidomide added to standard intensive treatment for older patients with AML and high-risk MDS. *Leukemia*. 2020;34(7):1751-9. (B3)
- 11) Schroeder T, Stelljes M, Christopeit M, Esseling E, Scheid C, Mikesch JH, et al. Azacitidine, lenalidomide and donor lymphocyte infusions for relapse of myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia after allogeneic transplant: the Azalena-Trial. *Haematologica*. 2023;108(11):3001-10. (B4)

CQ13 移植適応 MDS に対し推奨される同種移植までの橋渡し治療および移植後療法はなにか

推奨グレード：カテゴリ－2B 同種造血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－2B 同種造血細胞移植への橋渡し治療として強力化学療法とアザシチジン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。
推奨グレード：カテゴリ－2B 同種造血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

同種造血細胞移植への橋渡し治療（BRT）としてのAZA投与は、疾患のコントロールが可能であることを示す単群試験の結果が複数報告されている^{1,2)}。しかし、関東造血細胞移植研究会（KSGCT）による前向き観察研究では、AZAを用いたBRT群はBRTなし群に対してOSの優越性を示すことができなかった³⁾。また、AZAと従来の化学療法（CCT）を比較する後方視的研究も複数報告されており、多くで同等の成績とされている（MDSに対するCCTの薬剤はいずれも本邦未承認）。Duesseldorf大学で同種移植を受けたMDS（RAEB1/RAEB2；計103例）、CMML、MDS/MPN、AML-MRCの計165例における後方視的解析では、同種移植前のCCT群（n=64）、メチル化阻害薬（HMA）群（n=34）、無治療群（n=67）の3群間で、5年OS、RFS、再発率、非再発死亡率のいずれにも差は認められなかった⁴⁾。さらに、同種移植前にCCTが施行された132例およびHMA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、CCT群はHMA群よりも若年（<55歳）で移植前にCRが得られた例が多く、primary refractory例が少なかったにもかかわらず、移植後3年における各種予後（OS、RFS、再発率、非再発死亡率）に有意差は認められなかった⁵⁾。わが国のJALSG-CS11に登録された症例の前向き観察解析では、研究登録時点に同種移植が考慮され、同種移植前にBRTを受けなかった26例、BRTとしてAZAを投与された64例およびCCTが行われた29例の3群を比較した結果、3年OSはそれぞれ46%、38%、30%であり、単変量解析では差はみられなかった（p=0.37）。しかし多変量解析では、BRTがOSと無増悪生存期間（PFS）に独立して影響を与える因子であることが示された（OS：AZA vs. BRTなし；HR 3.33, P=0.005, CCT vs. BRTなし；HR 3.82, P=0.003。PFS：AZA vs. BRTなし；HR 2.23, P=0.041, CCT vs. BRTなし；HR 2.94, P=0.010）⁶⁾。この結果から、MDS-EB患者において臨床的に許容される場合、BRTなしで直ちに同種移植を実施する方がAZAまたは化学療法によるBRTよりも優れている可能性があるが、同研究は患者

年齢や診断時芽球比率に群間差がみられていたことに留意すべきである。

同種移植後の AZA 投与については、AML と MDS の 181 例（MDS は 47 例）を対象に無作為化比較試験が実施されたが、RFS は AZA 投与の有無にかかわらず差は認められなかった⁷⁾。複数の第Ⅱ相試験でも移植後 AZA 投与の有効性は明確ではない^{8,9)}。一方、同種移植後の AML と MDS（MDS は 5 例）の 47 例を対象に、移植後 MRD を指標として AZA + インターフェロン α 併用療法を行った臨床試験では（AML および MDS に対するインターフェロン α は本邦未承認）、34 例（72.3%）で治療反応が得られ、3 年 OS、無白血病生存率および再発率はそれぞれ 70%、60%、37%と高い有効性が報告された。ただし本研究は症例数が少なく、MRD 測定法が複数用いられているため、解釈には注意が必要である¹⁰⁾。また、移植後再発リスクの高い AML と MDS の 27 例（MDS 16 例、MDS/MPN 1 例）に対する予防的 AZA + VEN 療法の忍容性を評価した非無作為化オープンラベル第Ⅰ相試験では（VEN は本邦未承認）、一過性の血球減少症は認められるものの継続可能であり、2 年 OS、PFS および再発率はそれぞれ 67%、59%、41%であった¹¹⁾。

参考文献

- 1) Nishihori T, Perkins J, Mishra A, Komrokji R, Kim J, Kharfan-Dabaja MA, et al. Pretransplantation 5-azacitidine in high-risk myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):776-80. (B4)
- 2) Voso MT, Leone G, Piciocchi A, Fianchi L, Santarone S, Candoni A, 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. (B4)
- 3) Kako S, Kimura SI, Wada H, Komiya Y, Nakasone H, Sakurai M, et al. Treatment strategy at the decision for allogeneic transplantation in patients with myelodysplastic syndrome in the era of azacitidine: A KSGCT prospective study. *Leuk Res*. 2023;133:107371. (C1)
- 4) Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, Rautenberg C, Nachtkamp K, Schuler E, 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. (C1)
- 5) Potter VT, Iacobelli S, van Biezen A, Maertens J, Bourhis JH, Passweg JR, 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. (C1)
- 6) Nakagawa N, Ishiyama K, Usuki K, Takada S, Tomikawa T, Handa H, et al. Outcomes of transplant-eligible patients with myelodysplastic syndrome with excess blasts

- registered in an observational study: The JALSG-CS11-MDS-SCT. *Ann Hematol.* 2024;103(1):307-20. (C1)
- 7) Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, Thall PF, Lin R, Popat U, 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. (B1)
 - 8) de Lima M, Giralt S, Thall PF, de Padua Silva L, Jones RB, Komanduri K, 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. (B4)
 - 9) Vij R, Le-Rademacher J, Laumann K, Hars V, Owzar K, Shore T, 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. (B4)
 - 10) Huang C, Jia Y, Yang J, Cai Y, Tong Y, Qiu H, et al. Azacitidine combined with interferon-alpha for pre-emptive treatment of AML/MDS after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: A prospective phase II study. *Br J Haematol.* 2024;205(3):1067-76. (B4)
 - 11) Garcia JS, Kim HT, Murdock HM, Ansuinelli M, Brock J, Cutler CS, et al. Prophylactic maintenance with venetoclax/azacitidine after reduced-intensity conditioning allogeneic transplant for high-risk MDS and AML. *Blood Adv.* 2024;8(4):978-90. (B4)

CQ14 CMML 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：カテゴリー2A

CPSS や MDAPS 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，CPSS は外部検証においても有用性が示されており，広く用いられている。遺伝子変異検査が可能な場合は，さらに予後予測の精度を向上させる CPSS-Mol が勧められる。移植適応の判断や移植後の予後評価においても CPSS および CPSS-Mol は有用である。

解説

CMML は MDS と MPN の臨床的および病理学的特徴を併せもつ MDS/MPN の一病型であり，臨床経過が多様であることから単純な病型分類のみでは十分な予後予測は困難である。現行の診断分類が導入される以前，CMML は FAB 分類において MDS の一病型として扱われていたが，その枠組みにおける患者背景因子が予後に与える影響について解析されてきた^{1,2)}。MDAPS (MD Anderson prognostic scoring system)²⁾ は，ヘモグロビン <12 g/dL，リンパ球数 >2,500/ μ L，末梢血の幼若骨髓系細胞出現，骨髓芽球比率 $\geq 10\%$ の場合にそれぞれ1点とし，合計点で低リスク (0-1点)，中間1 (2点)，中間2 (3点)，高リスク (4点) の4群に層別化するものである。全生存期間 (OS) の中央値はそれぞれ低リスク：24 カ月，中間1：15 カ月，中間2：8 カ月，高リスク：5 カ月であった。限られた検査所見のみで層別化できるが，治療介入は様々であり，さらに診断基準に WHO 分類での定義や細胞遺伝学的所見は反映されていない。

CMML-specific prognostic scoring system (CPSS) は，臨床指標の因子と細胞遺伝学的所見とを組み合わせ，芽球比率，赤血球輸血依存性，細胞遺伝学的所見を統合した予後層別化スコアである³⁾。スペイン，ドイツ，イタリアの多施設からなる約 800 例と大規模な CMML コホートを基に 2006 年に開発された。開発当初より独立検証も実施され，OS と AML 移行の双方での層別が可能である。外部検証も複数回行われ，移植適応や臨床試験の層別化においても予後予測の妥当性が確認されている。ただし，開発元のコホートでの治療法は不均一であり，アザシチジンなどの脱メチル化薬導入前のデータであることに注意が必要である。また，層別化因子の一つである輸血依存性に関しては医師裁量を受ける指標として客観性に限界がある。

同種移植を受けた CMML 患者においても，CPSS の高リスク群では再発リスクが高く，移植後の全生存率は低下することが示されている⁴⁾。CPSS は移植前の適応判断に加え，移植後の経過観察や治療方針の決定にも有用となる。

表 1 CPSS 予後因子スコア

予後因子	予後因子のスコア		
	0	1	2
WHO 分類第 4 版	CMML-1	CMML-2	

FAB 分類 ¹⁾	CMML-MD	CMML-MP	
核型リスク (表 2 参照)	Low	Intermediate	High
赤血球輸血依存 ²⁾	なし	あり	

1) CMML-MD : WBC < 13,000/ μ L, CMML-MP : WBC $\geq$ 13,000/ μ L

2) 4 カ月以上の期間で 8 週毎に少なくとも 1 回の赤血球輸血を要す。

(文献 3) より引用)

表 2 CPSS おける染色体リスク群

核型リスク群	染色体核型
Low	正常 -Y
Intermediate	他の異常
High	+8 複雑核型 ($\geq$ 3 abnormalities) 7 番染色体異常

(文献 3) より引用)

表 3 CPSS による予後層別化

予後リスク群	スコア合計点数	生存期間中央値
Low	0	72 カ月
Intermediate-1 (Int-1)	1	31 カ月
Intermediate-2 (Int-2)	2~3	13 カ月
High	4~5	5 カ月

(文献 3) より引用)

表 4 CPSS-Mol 遺伝子リスク分類

遺伝子スコアの 配点	CPSS 核型リスク群 ¹⁾	<i>ASXL1</i>	<i>NRAS</i>	<i>RUNX1</i>	<i>SETBP1</i>
0	Low	変異なし	変異なし	変異なし	変異なし
1	Intermediate	変異あり	変異あり		変異あり
2	High			変異あり	
遺伝子スコアの合計点		遺伝子リスク分類			
0		Low			
1		Intermediate-1			

2	Intermediate-2
≥ 3	High

1) Such E らの分類（文献 3）に従う（表 2 参照）。

（文献 7）より引用）

表 5 CPSS-Mol リスク分類

予後因子のスコア	CPSS-Mol 遺伝子 リスク分類 (表 4 参照)	骨髄芽球	白血球数	輸血依存性 ¹⁾
0	Low	< 5%	< 13,000 / μ L	なし
1	Intermediate-1	$\geq 5\%$	$\geq 13,000$ / μ L	あり
2	Intermediate-2			
3	High			
スコア合計点数		CPSS-Mol リスク分類		
0		Low		
1		Intermediate-1		
2-3		Intermediate-2		
≥ 4		High		

1) 4 カ月間あるいはそれ以上の期間で 8 週間毎に少なくとも 1 回の赤血球輸血を要す。

（文献 7）より引用）

CMML では通常、平均 10～15 個の体細胞変異が認められ、*TET2* や *SRSF2* などの変異は造血を単球増加に偏らせ、エピジェネティック因子や RAS/MAPK シグナル伝達に関わる遺伝子の変異が CMML の発症や AML 化の促進に寄与する。臨床・血液学的因子だけでは予後層別が困難な症例が多いことから遺伝子変異検査を従来の層別化に併用することが試みられた⁵⁻⁷⁾。先述の CPSS に遺伝子変異情報を統合した clinical/molecular CPSS (CPSS-Mol) は、多変量 Cox 回帰分析により OS と独立して関連する変異遺伝子として抽出された *ASXL1*, *NRAS*, *RUNX1*, *SETBP1* に細胞遺伝学的リスクを加えて遺伝学的スコアを構築し、その遺伝子リスク分類と骨髄芽球比率、白血球数、輸血依存性を組み合わせて 4 つのリスク群に分類する予後予測モデルである⁷⁾。検証コホートにおける 4 群それぞれの OS 中央値は、低リスク：未到達、中間-1：68 カ月、中間-2：30 カ月、高リスク：17 カ月であった。また AML 移行については、4 年時点で低リスク：0%、中間-1：8%、中間-2：24%、高リスク：52%と明らかにリスク群ごとの差が認められた。外部検証に

においても CPSS-Mol は従来の CPSS より予後予測能に優れ、同種造血 細胞移植後の予後予測でも高い性能を示す^{8,9)}。さらに MDS を対象とする IPSS-M も比較され、CMML 患者の OS や無白血病生存 (LFS) の識別能は IPSS-M も一定の精度を示すものの、白血球数を評価因子に含める点や対象とする変異遺伝子の構成の点から CMML 患者に対する臨床的有用性は CPSS-Mol の方が高いと報告された¹⁰⁾。

近年、さらなる予後予測精度の向上を目指して、末梢血の芽球、白血球、貧血といった臨床指標とした層別化ツール、PB Blast, Leukocytosis, and Anemia based risk Stratification Tool in CMML (“BLAST”) および、これに遺伝子変異所見を加えた BLAST-mol が提唱され、BLAST の低リスクおよび中間リスク群において同種移植適応の決定に BLAST-mol による層別化が有用であった¹¹⁾。リスク因子にヘモグロビンを採用している点で客観性に優れるが、治療影響の交絡を完全には排除できないこと、稀少変異も評価可能とするために多くの遺伝子を意図的に含めていることから典型的な CMML 集団への適用には注意を要す。さらに、新たな遺伝子変異を用いた層別化の試みや低リスク群に焦点を当てたリスクモデルも報告されている^{12,13)}。

参考文献

- 1) Fenaux P, et al. Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukemia: an analysis of 107 cases. *J Clin Oncol*. 1988; 6(9): 1417-24. (C1)
- 2) Onida F, et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. *Blood*. 2002; 99(3): 840-9. (C1)
- 3) Such E, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia (CPSS). *Blood*. 2013; 121(15): 3005-15. (C1)
- 4) Koenecke C, et al. Prognostic value of CPSS cytogenetic risk classification in patients with CMML after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2022; 57(10): 1607-11. (C1)
- 5) Itzykson R, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013; 31(19): 2428-36. (C1)
- 6) Patnaik MM, et al. *ASXL1* and *SETBP1* mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia*. 2014; 28(11): 2206-12. (C1)
- 7) Elena C, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016; 128(10): 1408-17. (C1)
- 8) Gagelmann N, et al. A prognostic score including mutation profile and clinical features for patients with CMML undergoing stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2021; 5(6): 1760-9. (C1)
- 9) Mei M, et al. The mutational landscape in chronic myelomonocytic leukemia and its impact on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a CIBMTR analysis.

Haematologica. 2023; 108(1): 150-60. (C1)

- 10) Aguirre LE, et al. A comparative assessment of molecular-based prognostic models in CMML. *Blood Neoplasia*. 2025; 2(4): 100116. (C1)
- 11) Tefferi A, et al. BLAST: a globally applicable and molecularly versatile survival model for chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2025; 146(7): 874-86. (C1)
- 12) Tefferi A, et al. PHF6 mutations in chronic myelomonocytic leukemia identify a unique subset of patients with distinct phenotype and superior prognosis. *Am J Hematol*. 2024; 99(12): 2321-7. (C1)
- 13) Aguirre LE, et al. Characterization of Indolent Chronic Myelomonocytic Leukemia Phenotypes and Dynamic Features of Disease Progression. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025; 25(9): 661-71. (C1)

CQ15 CMML の進行抑制および生存延長を目的にアザシチジンは勧められるか

推奨グレード：カテゴリー2B

CMML の生存期間延長を目的とした第一選択治療としてのアザシチジンの使用は推奨されない。一部の症例では輸血依存の軽減や症状改善が認められ、疾患進行抑制の可能性が示されているが、生存期間の延長につながる明確なエビデンスは得られていない。

解説

アザシチジン (AZA) は、同種造血細胞移植に適応のない高リスク MDS を対象としたランダム化比較試験 (AZA-001) において、標準治療と比較して全生存期間 (OS) を有意に延長し、メチル化阻害薬 (HMA) の有効性を確立した薬剤である。慢性骨髄単球性白血病 (CMML) は MDS/MPN に分類され、MDS とは異なり MPN としての病態も併せもつことから AZA が同様の有効性を示すかどうかについては慎重な検討が必要である。先の AZA-001 に登録された CMML 症例は全体の 3% (11 例) にすぎず、この集団での有効性の評価には限界がある。同じ HMA であるデシタビン (DEC) は、*in vitro* での細胞周期への作用の違いにより骨髄への影響が異なる可能性はあるが、CMML の稀少性から多くの解析では HMA に統合して報告されている。

後方視的研究では、HMA 投与による CMML の全奏効率 (ORR) は 50~70%、OS の中央値は約 20~30 カ月と報告されている¹⁻⁵⁾。奏効率は一部で DEC がやや優位との報告もあるが¹⁾、OS における両剤間の明確な差は認められていない¹⁻²⁾。

949 例の CMML を対象とした大規模後方視的研究では、HMA 群の OS はハイドロキシウレア (HU) 群および強力化学療法よりも有意に良好であった (中央値 HMA 群 20.7 カ月 vs. 同 HU 群 15.6 カ月, HR1.39 [95%CI 1.17-1.65], $p=0.0002$; vs. 同化学療法群 14.0 カ月, HR1.55 [95%CI 1.16-2.05], $p=0.0027$)。CMML-specific prognostic scoring system (CPSS) の高リスク群では HMA が OS 延長に寄与したが、低リスク群では優越性は認められなかった³⁾。臨床指標のみでは効果予測に限界があることから遺伝子変異解析による層別化も試みられている。CMML 174 例を対象とした国際共同研究では、*ASXL1* 変異例では ORR が低く、*TET2* 変異かつ *ASXL1* 野生型では CR 率が高く、OS も良好であったと報告された。また、高白血球数、*RUNX1* 変異、*CBL* 変異が独立した予後不良因子として同定されている⁴⁾。診断時に遺伝子変異解析が実施されることの推奨とともに新たな治療反応予測法の開発も報告されている^{5,6)}。さらに、変異アレル頻度 (variant allele frequency: VAF) の追跡研究から HMA による血球回復効果は変異クローンの減少によるものではなく、エピジェネティックな変化によることが示されている⁷⁾。

米国 SEER-Medicare データベースを用いた 66 歳以上の CMML 1,378 例の解析では、HMA 承認前後の患者群を傾向スコアマッチングで調整した結果、HMA 群 (225 例) の OS は非 HMA 群より延長し (中央値 17 カ月 vs. 11 カ月)、死亡リスクは 28%低下した

(HR 0.72, 95%CI 0.58-0.91, $p=0.005$)。非 HMA 群の承認前後で OS に差がなかったことからこの低下は HMA による効果と考えられた⁸⁾。ただし、観察研究であるため交絡因子を完全には排除できていない。

前向き第 II 相研究での CMML に対する HMA 単剤の奏効率は低く^{9, 10)}、特に CMML-2、あるいは全身症状を伴う CMML-1 では AZA 単剤による ORR は 20%、CR が 7% (IWG2006 基準) と不良である¹⁰⁾。新規薬剤の開発とともに HMA 単剤との併用試験も行われているが、現時点で標準治療の確立には至っていない¹¹⁻¹⁴⁾。

CMML を対象とした AZA 単剤による大規模ランダム化第 III 相試験は存在せず、AZA 単剤に限った解析は 50 例未満の小規模後方視的研究に限られる。OS の中央値は 23.0～37.0 カ月である¹⁵⁻¹⁸⁾。48 例を対象にしたマッチドペア解析 (年齢、性別、WHO 細分類 (CMML-1 か、-2)、FAB 細分類 (MD-か、MP-CMML) で調整) では、AZA 群と BSC 群に統計学的な有意差はなく (中央値 AZA 群 31.2 カ月 vs. 同 BSC 群 17.0 カ月, $p=0.25$)、HU 群との比較でも有意差は認められなかった (中央値 AZA 群 27.7 カ月 vs. 同 HU 群 6.2 カ月, $p=0.07$)¹⁸⁾。絶対的な OS の差は小さくないものの、患者背景を完全に揃えられていない可能性が残る。

CMML 170 例を対象とした DEC と HU のランダム化比較第 III 相試験 (DACOTA 試験) では、OS (DEC 群 18.4 カ月 vs. HU 群 21.9 カ月, $p=0.67$) および無イベント生存 (DEC 群 12.1 カ月 vs. HU 群 10.3 カ月, $p=0.27$) に有意差はなかった。奏効率は DEC 群が有意に高く (63% vs. 35%, $p=0.0004$)、AML 移行リスクも低かった (2 年累積 38.4% vs. 60.7%, HR 0.62, $p=0.005$) が、DEC 群では感染症や心血管毒性による死亡が多く認められた¹⁹⁾。

以上より、移植非適応例での血球改善や症状軽快、移植候補例での病態進行抑制を目的とする場合に HMA は一定の臨床的意義があるものの、現時点で生存期間延長につながる確固としたエビデンスは得られていない。

参考文献

- 1) Alfonso A, et al. Natural history of chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents. *Am J Hematol*. 2017; 92(7): 599-606. (C1)
- 2) Coston T, et al. Suboptimal response rates to hypomethylating agent therapy in chronic myelomonocytic leukemia; a single institutional study of 121 patients. *Am J Hematol*. 2019; 94(7): 767-79. (C2)
- 3) Pleyer L, et al. Outcomes of patients with chronic myelomonocytic leukaemia treated with non-curative therapies: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2021; 8(2): e135-48. (C1)
- 4) Duchmann M, et al. Prognostic Role of Gene Mutations in Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Hypomethylating Agents. *EBioMedicine*. 2018; 31: 174-81. (C1)

- 5) Onida F, et al. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica*. 2013; 98(9): 1344-52. (C2)
- 6) Meldi K, et al. Specific molecular signatures predict decitabine response in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Invest*. 2015; 125(5): 1857-72. (C3)
- 7) Merlevede J, et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents. *Nat Commun*. 2016; 7: 10767. (C3)
- 8) Zeidan AM, et al. Hypomethylating agent therapy use and survival in older patients with chronic myelomonocytic leukemia in the United States: A large population-based study. *Cancer*. 2017; 123(19): 3754-62. (C1)
- 9) Santini V, et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 2018; 32(2): 413-8. (C2)
- 10) Drummond MW, et al. A multi-centre phase 2 study of azacitidine in chronic myelomonocytic leukaemia. *Leukemia*. 2014; 28(7): 1570-2. (C3)
- 11) 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(24): 2745-53. (B1)
- 12) Adès L, et al. Pevonedistat plus azacitidine vs azacitidine alone in higher-risk MDS/chronic myelomonocytic leukemia or low-blast-percentage AML. *Blood Adv*. 2022; 6(17): 5132-45. (B1)
- 13) Garcia-Manero G, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood*. 2020; 136(6): 674-83. (B4)
- 14) Hunter AM, et al. Integrated Human and Murine Clinical Study Establishes Clinical Efficacy of Ruxolitinib in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(22): 6095-105. (C2)
- 15) Xu Y, et al. Real-world data on efficacy and safety of azacitidine therapy in chronic myelomonocytic leukemia in China: results from a multicenter, retrospective study. *Invest New Drugs*. 2022; 40(5): 1117-24. (C2)
- 16) Fianchi L, et al. High rate of remissions in chronic myelomonocytic leukemia treated with 5-azacytidine: results of an Italian retrospective study. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(3): 658-61. (C2)
- 17) Diamantopoulos PT, et al. Chronic myelomonocytic leukemia treated with 5-azacytidine - results from the Hellenic 5-Azacytidine Registry: proposal of a new risk stratification system. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(7): 1721-30. (C2)
- 18) Pleyer L, et al. Azacitidine in CMML: matched-pair analyses of daily-life patients reveal modest effects on clinical course and survival. *Leuk Res*. 2014; 38(4): 475-83. (C2)

- 19) Itzykson R, et al. Decitabine Versus Hydroxyurea for Advanced Proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia: Results of a Randomized Phase III Trial Within the EMSCO Network. J Clin Oncol. 2023; 41(10): 1888-97. (B1)

パブリックコメント用

CQ16 CMML に対する同種造血細胞移植の適応基準は何か、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 CMML では速やかに同種造血細胞移植を行う。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、HLA 半合致移植も考慮する。

推奨グレード：カテゴリ－2A

低リスク CMML では同種造血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

CMML (chronic myelomonocytic leukemia) は WHO 2022 において MDS/MPN overlap に分類される造血器腫瘍であり、持続的単球増加、骨髓芽球比率<20%、および MPN 系融合遺伝子の欠如を特徴とする。疾患の自然歴は多様であり、骨髓不全の進行や AML への移行を認める。リスク分類については CQ14 を参照するが、移植適応判断には CPSS¹⁾、GFM²⁾、Mayo モデル³⁾、CPSS-Mol⁴⁾、および BLAST/BLAST-mol⁵⁾など複数の予後指標を総合的に用いることが重要である。予後不良遺伝子変異の臨床的意義は複数研究で示されており、特に ASXL1 変異については 466 例の大規模解析でも独立した不良因子とされ、分子情報を Mayo モデルへ統合することで予後層別化能が向上することが示されている⁶⁾。

高リスク CMML では、非移植治療による長期生存が期待しにくく、同種移植が基本治療となる。国際的にも、高リスク例では診断後速やかに移植を行うことが推奨されており⁷⁾、観察研究でも高リスク群における移植の生存利益が示されている。慢性期の移植例で 5 年 OS 51%⁸⁾が報告されているほか、国際共同解析でも高リスク CMML における移植の有効性が確認されている^{9,10)}。一方、従来治療としてのアザシチジンは造血改善や一時的な病勢抑制を目的に用いられるものの、分子予後モデルが示すように ASXL1・SRSF2 など高リスク分子異常例では長期生存は得られにくく、非移植治療の限界が指摘されている^{4,11)}。また、移植前にアザシチジンやデシタピンを使用した症例では、未使用例と比較して移植後の PFS 改善が報告されており¹²⁾、病勢をコントロールしつつ適切な時期に移植へ移行する戦略の有用性が示唆されている。

中間リスク - 1 や低リスク CMML に対しては、早期移植を支持するエビデンスは乏しく、移植関連死亡とのバランスから慎重な判断が必要であり、原則として移植は推奨されない。とはいえ、病勢が進行した場合、すなわち芽球増加、白血球増多や脾腫の出現、細胞遺伝学的リスクの悪化、ASXL1 や RAS 系など予後不良遺伝子変異の新規出現、造血不全の明らかな進行といったリスク上昇が認められれば、その時点で移植適応を再評価すべきである^{4,5)}。従来の低強度化学療法や DNA メチル化阻害剤は、移植待機中の橋渡し治療として用いられるものの、OS 改善効果は限定的であると考えられる。

同種移植後の成績は複数の大規模研究で概ね一致しており, 3～5 年 OS は 30～50%, NRM は 20～40%, 再発率は約 30% と報告されている¹³⁻¹⁵⁾。移植後の予後因子としては, 臨床因子に加えて分子異常を組み込んだ CMML transplant score が提案され^{16,17)}, CIBMTR の解析でも遺伝子異常が移植後の OS や NRM に影響することが示されている¹⁸⁾。また, CMML は MDS と比較して移植後成績が劣ることも報告されている¹⁹⁾。

ドナー選択について, 本邦の報告としては 2001 年から 2012 年までの CMML159 例を対象とした TRUMP データに基づく解析結果で, 3 年 OS は HLA 適合血縁者で 50.4%, 非血縁骨髄 31.4%, 臍帯血 15.4%, HLA 不適合血縁者 16.7% であり, ドナーソースにより明確な差が認められていた²⁰⁾。しかし, 2013 年から 2021 年の 118 例を対象とした後続の解析では, 臍帯血移植と非血縁骨髄移植の 3 年 OS は 46.2% と 51.0% で有意差は認められず, 生着率の改善に伴い臍帯血移植も適合ドナー不在時の有力な選択肢となる可能性が示された²¹⁾。さらに, 実臨床においては適合ドナー不在時の代替ドナーとして HLA 半合致移植が普及しつつあり, MDS/MPN overlap (CMML を約半数含む) を対象とした北米多施設共同研究では, PTCy 併用 HLA 半合致移植後の 3 年 OS 56%, PFS 48%, NRM 25%, 再発率 27% と, 他のドナーソースと同等の成績が報告されており²²⁾, HLA 半合致移植も適合ドナーが得られない場合の実用的な選択肢となり得る。

TRUMP データ には遺伝子変異情報 (ASXL1, SRSF2, TET2, RAS 系など) が十分登録されておらず, CPSS-Mol や BLAST-mol, CMML transplant score といった分子遺伝学的リスクモデルを本邦のレジストリデータで直接検証することは現状困難であり, 今後の国内エビデンス構築においてはゲノム情報の統合が大きな課題である。

以上より, 高リスク CMML では, 移植耐容能があると判断される症例に対しては, HLA 適合ドナーあるいは適切な代替ドナーが得られ次第, 原則として速やかに同種移植を実施することが推奨される。中間リスク - 2 では, ASXL1 などの分子異常や芽球増加など追加の不良因子を認める場合に移植適応となり得る。一方, 中間リスク - 1・低リスク CMML では原則として非移植の方針として臨床経過を慎重に観察しつつ, 病勢進行や治療抵抗性の出現, あるいは新たな予後不良因子の獲得が認められた時点で移植を検討するのが妥当と考えられる。ドナー選択に関しては, HLA 適合血縁者／非血縁者が第一選択となるが, 適合ドナーが得られない場合には, HLA 1 座不適合血縁者／非血縁者に加え, 臍帯血移植や HLA 半合致移植も症例の状況に応じて現実的な選択肢として考慮し得る。

参考文献

- 1) Such E, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013; 121(15): 3005-15. (C1)
- 2) Itzykson R, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31(19): 2428-36. (C1)
- 3) Patnaik MM, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. *Leukemia* 2013; 27(7): 1504-10. (C1)

- 4) Elena C, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2016; 128(10); 1408-17. (C1)
- 5) Tefferi A, et al. BLAST: a globally applicable and molecularly versatile survival model for chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2025; 146(7); 874-86. (C1)
- 6) Patnaik MM, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia* 2014; 28(11); 2206-12. (C1)
- 7) Onida F, et al. Management of adult patients with CMML undergoing allo-HCT: recommendations from the EBMT PH&G Committee. *Blood* 2024; 143(22); 2227-44. (D)
- 8) Pophali P, et al. Prognostic impact and timing considerations for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood Cancer J* 2020; 10(11); 121. (C1)
- 9) Gagelmann N, et al. Long-Term Survival Benefit after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(1); 95.e1-.e4. (C1)
- 10) Robin M, et al. Role of allogeneic transplantation in chronic myelomonocytic leukemia: an international collaborative analysis. *Blood* 2022; 140(12); 1408-18. (C1)
- 11) Patnaik MM, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in younger patients: molecular and cytogenetic predictors of survival and treatment outcome. *Blood Cancer J* 2015; 5(1); e270. (C1)
- 12) Kongtim P, et al. Treatment with Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplant Improves Progression-Free Survival for Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(1); 47-53. (C1)
- 13) Eissa H, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(6); 908-15. (C1)
- 14) Park S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Eur J Haematol* 2013; 90(5); 355-64. (C1)
- 15) Symeonidis A, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2015; 171(2); 239-46. (C1)
- 16) Gagelmann N, et al. A prognostic score including mutation profile and clinical features for patients with CMML undergoing stem cell transplantation. *Blood Adv* 2021; 5(6); 1760-9. (C1)
- 17) Wedge E, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic

Myelomonocytic Leukemia: Clinical and Molecular Genetic Prognostic Factors in a Nordic Population. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(12); 991.e1-.e9. (C1)

- 18) Mei M, et al. The mutational landscape in chronic myelomonocytic leukemia and its impact on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a Center for Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR) analysis. *Haematologica* 2023; 108(1); 150-60. (C1)
- 19) Rovó A, et al. Outcomes of CMML patients undergoing allo-HCT are significantly worse compared to MDS-a study of the CMWP of the EBMT. *Am J Hematol* 2024; 99(2); 203-15. (C1)
- 20) Itonaga H, et al. Prognostic Impact of Donor Source on Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes in Adults with Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Nationwide Retrospective Analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24(4); 840-8. (C1)
- 21) Kurosawa S, et al. Updated comparable efficacy of cord blood transplantation for chronic myelomonocytic leukaemia: a nationwide study. *Bone Marrow Transplant* 2024; 59(6); 742-50. (C1)
- 22) Jain T, et al. Haploidentical donor hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic/myeloproliferative overlap neoplasms: results from a North American collaboration. *Haematologica* 2023; 108(12); 3321-32. (C1)