

2025-2026
edition

EBM 血液疾患の治療

[監修]

住友病院院長 **金倉 讓**

[編集]

埼玉医科大学名誉教授 **木崎昌弘**

島根大学教授 **鈴木律朗**

自治医科大学教授 **神田善伸**

自治医科大学教授 **大森 司**

金沢大学特任教授 **山崎宏人**

1 初発 CLL の治療方針

A 序論

慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia: CLL) は、成熟小型 B 細胞の白血病で、緩徐な臨床経過をたどることが知られている¹⁾。診断基準を表 1 に示す。欧米では全白血病の約 30% を占め最も頻度の高い白血病であるが、本邦では全白血病の約 3% と稀で、人口 10 万人当たりの年間発症数は 0.2 人である²⁾。診断時年齢中央値は 60~65 歳で、加齢とともに発症頻度は増加する。男女比は約 2:1 と男性に多い。

CLL は診断後、必ずしもすぐに治療が必要になるわけではない。経過観察される例も多く、治療開始基準が iwCLL より示されている (表 2)¹⁾。治療内容に関しては、以前は抗がん剤と CD20 抗体製剤の併用である化学免疫療法 (chemo-immuno therapy: CIT) が用いられてきたが³⁾、近年分子標的薬である BTK 阻害薬の有効性が示され、初回治療から BTK 阻害薬を使用

表 1 慢性リンパ性白血病の診断基準

【診断基準】

- ・末梢血での B 細胞の増加 (5,000/mm³ 以上) が、3 カ月以上持続する
- ・リンパ球が B 細胞であることの確認は、フローサイトメトリーで実施
- ・形態的な前リンパ球は、15% 以下

【除外基準】

- ・形態から、ヘアリー細胞白血病を鑑別除外
- ・サイクリン D1 の免疫染色もしくは FISH で、マントル細胞リンパ腫を除外

表 2 慢性リンパ性白血病の治療開始基準

以下のいずれかの出現

検査・症状	詳細
①血球減少	ヘモグロビン 10 g/dL 以下の貧血、血小板 10 万以下の減少
②脾臓の増大	季肋下 6 cm 以上、もしくは急激な増大
③リンパ節腫大	長径 10 cm 以上、もしくはリンパ節の急激な腫大
④リンパ球増加	2 カ月で 50% 以上の増加、またはリンパ球倍化時間 6 カ月未満。 リンパ球数 30,000/mm ³ 未満の場合、リンパ球倍化時間のみでは治療開始しない。
⑤自己免疫性血球減少	ステロイド治療などの標準治療に反応しない溶血性貧血もしくは血小板減少
⑥症状を伴う節外臓器病変	皮膚、腎、肺、脊髄など
⑦以下の消耗性症状	a) 6 カ月以内に 10% 以上の体重減少 b) 易疲労感による PS 2 以下への低下 c) 2 週間以上持続する 38.0℃ 以上の腫瘍熱 (感染以外)

するのが標準的となってきた。

B 指針

- ・ Rai 分類 0 期, Binet 分類 A 期の症例では治療の必要はない。
- ・ iwCLL の治療開始基準を満たした場合, 初回治療としては BTK 阻害薬の投与が推奨される。

C エビデンス

1) ELEVATE-TN 試験

1] Sharman JP, et al. (Lancet. 2020; 395: 1278-91) (第Ⅲ相試験)⁴⁾

目的▶ 初発 CLL に対する初回治療として, AO (アカラブルチニブ+オビヌツズマブ) 療法の CO (chlorambucil+オビヌツズマブ) 療法に対する優越性を検証する。

方法▶ 第Ⅲ相試験として, 65 歳以上, もしくは 18 歳以上 65 歳未満で合併症を有する未治療 CLL を対象に, AO 療法, CO 療法, アカラブルチニブ単剤療法の無作為化比較試験が実施された。AO 療法, CO 療法のオビヌツズマブは 8 回投与され, アカラブルチニブは until PD (progressive disease) での投与。CO 療法は 28 日間の 6 コース投与で, PD の場合アカラブルチニブ単剤へのクロスオーバーが許容された。主要評価項目は, AO 療法と CO 療法間での無進行生存期間 (progression-free survival: PFS) であった。

結果▶ 675 例の CLL が登録され, 535 例が 3 群に割り付けられた (AO 療法 179 例, アカラブルチニブ単剤 179 例, CO 療法 177 例)。フォローアップ期間中央値 28.3 カ月の段階で, PFS は AO 療法群, アカラブルチニブ単剤群では 50% に到達せず, CO 療法群の 50% PFS 期間は 22.6 カ月であった。Hazard ratio (HR) 0.1 (95% 信頼区間: 0.06-0.17, $P < 0.0001$) と AO 療法群が CO 療法群より有意に PFS が優れていた。全生存率 (overall survival: OS) には有意差は認めなかった。個別の有害事象の違いは認めるものの, Grade 3 以上の総有害事象および治療中断は 3 群に差はなかった。

結論▶ AO 療法の CO 療法に対する優越性が検証された。

2) Alliance A041202 試験

2] Woyach JA, et al. (N Engl J Med. 2018; 379: 2517-28) (第Ⅲ相試験)⁵⁾

目的▶ 初発 CLL に対する初回治療として, IR (イブルチニブ+リツキシマブ) 療法およびイブルチニブ単剤療法の BR (ベンダムスチン+リツキシマブ) 療法に対する優越性を検証する。

方法▶ 第Ⅲ相試験として, 65 歳以上の未治療 CLL を対象に, IR 療法, イブルチニブ単剤療法, BR 療法の無作為化比較試験が実施された。BR 療法は 6 コース実施され, イブルチニブは until PD で投与され, IR 療法のリツキシマブは 6 回投与された。BR 療法で PD の場合, 1 年以内にイブルチニブ単剤へのクロスオーバーが許容された。主要評価項目は

PFSで、IR療法 vs. BR療法、イブルチニブ単剤 vs. BR療法をまず検討し、いずれも有意であればIR療法 vs. イブルチニブ単剤の検討がなされることとなっていた。

結果▶ 644例のCLLが登録され、547例が3群に割り付けられた（BR療法183例、イブルチニブ単剤182例、IR療法182例）。PFSはIR療法群、イブルチニブ単剤群では50%に到達しなかった。2年PFSはBR療法群74%、イブルチニブ単剤群87%、IR療法群88%で、イブルチニブ単剤群およびIR療法群はBR療法群より有意に優れていた〔HR 0.39（95%信頼区間：0.26-0.58, $P < 0.0001$ ）, HR 0.38（95%信頼区間：0.25-0.59, $P < 0.0001$ ）〕。IR療法群とイブルチニブ単剤群の間には有意差はなかった〔HR 1.00（95%信頼区間：0.62-1.62, $P = 0.49$ ）〕。OSには有意差は認めなかった。Grade 3以上の血液毒性有害事象はBR療法群で高かったが（各々61%、41%、39%）、非血液毒性有害事象はBR療法群で少なかった（各々63%、74%、74%）。

結論▶ IR療法およびイブルチニブ単剤療法のBR療法に対する優越性が検証された。IR療法とイブルチニブ単剤療法では、有効性に有意差はなかった。

3) ECOG E1912 試験

3] Shanafelt TD, et al. (N Engl J Med. 2019; 381: 432-43) (第Ⅲ相試験)⁶⁾

目的▶ 初発CLLに対する初回治療として、IR（イブルチニブ+リツキシマブ）療法のFCR（フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ）療法に対する優越性を検証する。

方法▶ 第Ⅲ相試験として、70歳以下の未治療CLLを対象に、IR療法とFCR療法の無作為化比較試験が2:1の割合で実施された。IR療法、FCR療法とも6コース実施され、IR療法群ではイブルチニブの維持療法がuntil PDで実施された。主要評価項目はPFSで、副次的評価項目はOSであった。

結果▶ 529例が2群に割り付けられた（IR療法354例、FCR療法175例）。フォローアップ期間中央値33.6カ月の段階で、3年PFSはIR療法群89.4%、FCR療法群72.9%で、HR 0.35（95%信頼区間：0.22-0.56, $P < 0.0001$ ）とIR療法群が有意に優れていた。3年OSはIR療法群98.8%、FCR療法群91.5%、HR 0.17（95%信頼区間：0.05-0.54, $P < 0.0001$ ）とIR療法群でOSも有意に優れていた。サブグループ解析であるが、免疫グロブリン重鎖可変領域（IGHV）変異なし群では、IR療法群の3年PFSはFCR療法群より有意に良好であったが〔90.7% vs. 62.5%, HR 0.26（95%信頼区間 0.14-0.50）〕、IGHV変異あり群では有意差はなかった〔87.7% vs. 88.0%, HR 0.44（95%信頼区間 0.14-1.36）〕。微小/測定可能残存病変（minimal/measurable residual disease: MRD）陰性化率は、IR療法群の方が有意に低かった（IR療法群8.3% vs. FCR療法群59.2%）。Grade 3以上の有害事象は2群間で同程度で（IR療法群80.1%、FCR療法群79.7%）、Grade 3以上の感染症はIR療法群の方が低かった（10.55 vs. 20.3%, $P < 0.001$ ）。

結論▶ IR療法のFCR療法に対する優越性が検証されたが、IGHV変異あり群での評価には疑問が残った。

4) ECOG E1912 試験

4) Shanafelt TD, et al. (Blood. 2022; 140: 112-20) (第III相試験, long-term follow-up)⁷⁾

目的▶ 初発 CLL に IR 療法と FCR 療法の無作為化比較試験であった E1912 試験の長期成績を検討する。

方法▶ E1912 登録患者の 6 年フォローアップ成績を検討した。

結果▶ フォローアップ期間中央値 5.8 年の時点で、全体の 5 年 PFS は IR 療法群 78%, FCR 療法群 51% で、IR 療法群の方が有意に良好であった [HR 0.37 (95%信頼区間: 0.27-0.51, $P < 0.0001$)]. サブグループ解析においても、IGHV 変異あり群でも [83% vs. 68%, HR 0.27 (95%信頼区間 0.11-0.62), $P = 0.001$], IGHV 変異なし群でも [75% vs. 33%, HR 0.27 (95%信頼区間 0.18-0.41), $P < 0.0001$], IR 療法群方が有意に良好であった。

結論▶ IR 療法の FCR 療法に対する優越性は、IGHV 変異の有無に関わらず検証された。

D 根拠となった臨床研究の問題点と限界

上記に示した 3 試験はいずれも BTK 阻害薬と CIT の無作為化比較試験で、すべての試験で BTK 阻害薬を含む群の方が良好な臨床成績を示した。総論として、「BTK 阻害薬という分子標的薬が CIT に勝った」ことは言えるが、個々の試験ではそれぞれの問題点が指摘できる。

1) ELEVATE-TN 試験⁴⁾では、比較対照群がクロラムブチルという何世代も前の治療薬であった。アカラブルチニブと同じ経口薬であることが理由の一つであるが、これまで CIT の標準治療とされてきた FCR 療法との比較ではないのは問題点の一つである。また、この試験はイブルチニブを含む比較試験である Alliance A041202 試験や ECOG E1912 試験より後で実施された臨床試験であるが、イブルチニブとの直接比較がなされていない点も問題点の一つである。

2) Alliance A041202 試験⁵⁾でも、比較対照群は標準治療でない BR 療法であった。この試験の開始時には結果は明らかになっていなかったが、BR 療法は FCR 療法より有意に PFS が劣ることが GCLLSG CLL10 試験で報告された⁸⁾。本試験の結果のみからは、IR 療法やイブルチニブ単剤療法が FCR 療法より優れているかは示すことはできず、この結果のみからは CLL 初回治療の標準療法は決定できなかった。

3) ECOG E1912 試験^{6,7)}では、比較対照群は標準治療である FCR 療法であり、コントロール群の設定という点では問題はなかった。しかし本試験では試験治療群は IR 療法群のみであり、この結果からは IR 療法群が標準治療となってしまう。Alliance A041202 試験の結果と合わせてはじめて、イブルチニブ単剤療法が CLL 初回治療の標準療法の一つだと結論付けることが可能になる。

E 本邦の患者に適応する際の注意点

CLL の頻度は本邦と欧米では大きな差があり、疾患特性が大きく異なる可能性がある。しかしその一方で、明確な治療反応性の違いはこれまでに示されておらず、欧米のエビデンスを本

邦患者に適応するにあたって具体的な問題点は示されていない。基本的に欧米のエビデンスをそのまま適応可能と考えられる。

F コメント

CLL 初回治療の方針は、化学療法剤から分子標的療法に完全に移行したと言える。E1912 試験の長期フォロー成績で IGHV 変異あり群での IR 療法の優越性が示されたことで、これは確定したと言える。

現状、CLL 初回治療に適した BTK 阻害薬治療は、AO 療法、アカラブルチニブ単剤、イブルチニブ単剤の 3 つの選択肢がある。本稿では詳述しなかったが、ELEVATE-TN 試験の長期フォローでは、AO 療法とアカラブルチニブ単剤治療の差が拡大することが示されており^{9,10}、差し支えなければ AO 療法の方が望ましい。アカラブルチニブとイブルチニブの RTK 阻害薬同士の直接比較試験は、初発 CLL では存在しない。しかしながら、再発・難治の CLL では ELEVATE-RR 試験として実施されており、有効性は同等でアカラブルチニブのイブルチニブに対する非劣性が示されている¹¹。有害事象に関してはイブルチニブの方が多く、これは同試験の長期フォローでより顕著である¹²。これらを総合的に考慮すると、アカラブルチニブに利があると考えられる。

BTK 阻害薬と併用する CD20 抗体製剤に関しては、注意が必要である。Alliance A041202 試験ではリツキシマブの上乗せ効果は示されなかった一方で⁵、ELEVATE-TN 試験ではオビヌツズマブの上乗せ効果が示された¹⁰。最近報告された、CLL の初回治療にベネトクラクスを使用する GAIA-CLL13 試験では、CIT に対してベネトクラクス+オビヌツズマブ療法は優越性

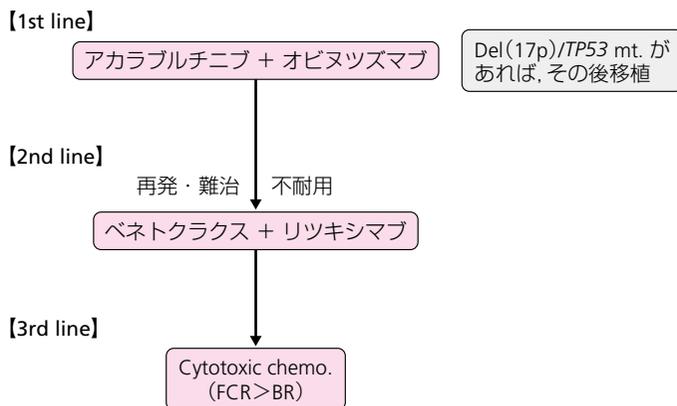


図 1 CLL の推奨治療（私案）

CLL の初回治療としては、現時点でアカラブルチニブ+オビヌツズマブ療法が最も勧められる。染色体検査で del (17p) 異常、もしくは遺伝子検査で TP53 遺伝子変異があれば、その後造血幹細胞移植を実施する。2 次治療としてはベネトクラクスを含む治療が推奨され、免疫化学療法は 3 次治療以降となる。その場合、FCR 療法が推奨される。