

造血細胞移植 ガイドライン 急性骨髄性白血病 (第4版)

2024年12月

一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会
Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy

目 次

はじめに	1
I. 対象患者	1
II. 病型分類	1
III. 移植の適応とその推奨レベル (高齢者についてはエビデンスが不十分のため除外)	3
IV. 予後予測因子	4
1. 診断時の予後分類	4
2. MRD	5
V. 臨床成績	8
1. AMLの薬物療法	8
2. 第一寛解期AMLにおける同種造血幹細胞移植	12
3. 第一寛解期AMLにおける自家造血幹細胞移植	14
4. 高齢者の第一寛解期AMLにおける同種造血幹細胞移植	15
5. 第二寛解期以降のAMLにおける造血幹細胞移植	16
6. 移植後維持療法について	17
参考文献	19

はじめに

急性骨髄性白血病 (AML) は本邦の造血細胞移植学会の統計において最も数多くの同種造血幹細胞移植が行われている疾患である。大規模な臨床試験から得られたエビデンスも他の疾患と比較して充実しているが、疾患分類、予後分類、分子標的治療薬の至適な使用方法など、まだ明らかになっていない面も多い。第3版から第4版への改訂では、新たに発表された疾患分類、予後予測因子、測定可能残存病変の意義、新規治療薬などについて大幅に情報を充実させた。急性骨髄性白血病 (AML) の現時点でのベスト・エビデンスと考えられるデータに加えて、今後の展望について述べている。なお急性前骨髄球性白血病 (APL) は現時点で変更点はなく、次版で改訂予定とする。それまで第3版 https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/03_01_aml03.pdf を参照されたい。

I. 対象患者

造血幹細胞移植は、若年者で、重篤な臓器障害や活動性の感染症のない、適切なドナーのいる患者が対象となる。若年者の定義は日本では暦年齢で65歳未満となっているが、単純に暦年齢で分けるべきかどうか議論の余地がある。全身状態が良い患者であれば70歳以上でも移植成績がさほど低下しない報告もある^{1,2)}。ただし、高齢者では非再発死亡が増加するという報告もあり³⁾、移植適応は慎重に検討すべきである。若年者と同様の移植を受けることができる高齢者かどうかを判断するには、身体機能、転倒リスク、併存症、認知機能、精神面、社会支援、栄養を主項目とした高齢者機能評価 (Geriatric assessment) を行う必要がある^{4,5)}。すべての項目に関して評価すると膨大な時間を要するため、G-8、VES-13、fTRST等がスクリーニングツールとして役に立つ⁶⁾。

II. 病型分類

従来は細胞形態を基本としたFAB分類が長く用いられてきたが、染色体異常、遺伝子変異の方が白血病の表現型と予後に大きく関わるため、WHO分類改訂第4版(2016年)からは染色体・遺伝子異常を重視した分類が用いられている。WHO分類第4版はWHO's International Agency for Research on Cancer (IARC) と the Clinical Advisory Committees (CACs) of the Society of Hematopathology (SH) and European Association for Haematopathology (EAHP) の共同編集であったが、2022年にIARC、CACsから別々の新しい国際分類が発表された。ここでは診断時の予後分類を考慮し、CACsから発表されたInternational consensus classification (ICC) 分類について記載する⁷⁾(表1-2)。ICC分類とWHO分類第5版は分化段階に応じたAML分類の有無や、AML診断の芽球割合、CEBPA変異、MDS/AML、TP53変異、骨髄異形成を伴うAML (RUNX1の体細胞変異) などの定義に違いがある⁸⁾。ICC分類では遺伝子異常が重視され、特徴的な染色体・遺伝子異常を有するかどうかで順に分類することになっている。以下にその特徴を述べる⁹⁾。

1. 特徴的な染色体・遺伝子異常を伴う場合 (*BCR::ABL1* キメラ遺伝子以外) は、末梢・骨髄の全有核細胞 (ANC: all nucleated cells) 中の芽球が10%以上であればAMLと診断する。
2. *RARA*、*KMT2A*、*MECOM* のバリエーション転座や、その他の稀な遺伝子変異も、特徴的な遺伝子異常を有する白血病の分類に新しく含まれる。
3. *CEBPA* 変異は単アレル・両アレル変異の分類から、bZIP領域にin frame変異を有するかどうかで定義する。

4. AMLに特徴的な染色体・遺伝子異常を有する場合を除き、芽球割合が10-19%であれば、MDS/AMLと定義される。治療関連、MDSもしくはMDS/MPNからの進展、あるいは生殖細胞系列変異を伴うAMLは独立したカテゴリーとはしないが、分類名のあとに修飾語として記載する。

表1. AMLのICC分類(2022)

AML with recurrent genetic abnormalities (requiring \geq 10% blasts in BM or PB)
APL with t(15;17) (q24.1;q21.2) /PML::RARA
APL with other RARA rearrangements*
AML with t(8;21) (q22;q22.1) /RUNX1::RUNX1T1
AML with inv(16) (p13.1q22) or t(16;16) (p13.1;q22) /CBFB::MYH11
AML with t(9;11) (p21.3;q23.3) /MLLT3::KMT2A
AML with other KMT2A rearrangements †
AML with t(6;9) (p22.3;q34.1) /DEK::NUP214
AML with inv(3) (q21.3q26.2) or t(3;3) (q21.3;q26.2) /GATA2; MECOM(EVII)
AML with other MECOM rearrangements ‡
AML with other rare recurring translocations §
AML with mutated NPM1
AML with in-frame bZIP mutated CEBPA
AML with t(9;22) (q34.1;q11.2) /BCR::ABL1 ¶
Categories designated AML (if ‡ 20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)
AML with mutated TP53#
AML with myelodysplasia-related gene mutations**
AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities † †
AML not otherwise specified
Myeloid sarcoma

表2. AML, MDS, MDS/AMLの病型分類につく修飾語

Therapy-related
prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions
Progressing from MDS
MDS should be confirmed by standard diagnostics
Progressing from MDS/MPN (specify)
MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics
Germline predisposition

*APL with t(1;17) (q42.3;q21.2) /IRF2BP2::RARA; APL with t(5;17) (q35.1;q21.2) /NPM1::RARA; APL with t(11;17) (q23.2;q21.2) /ZBTB16::RARA; APL with cryptic inv(17) or del(17) (q21.2q21.2) /STAT5B::RARA; STAT3::RARA; 稀にRARAと遺伝子再構成を起こす、その他の遺伝子: TBL1XR1 (3q26.3); FIP1L1 (4q12); BCOR (Xp11.4).

† AML with t(4;11) (q21.3;q23.3) /AFF1::KMT2A; AML with t(6;11) (q27;q23.3) /AFDN::KMT2A; AML with t(10;11) (p12.3;q23.3) /MLLT10::KMT2A; AML with t(10;11) (q21.3;q23.3) /TET1::KMT2A; AML with t(11;19) (q23.3;p13.1) /KMT2A::ELL; AML with t(11;19) (q23.3;p13.3) /KMT2A::MLLT1.

‡ AML with t(2;3) (p11~23;q26.2)/MECOM::?; AML with t(3;8) (q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; AML with t(3;12) (q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; AML with t(3;21) (q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.

§ AML with t(1;3) (p36.3;q21.3)/PRDM16::RPN1; AML (巨核芽球性) with t(1;22) (p13.3;q13.1)/RBM15::MRTFA; AML with t(3;5) (q25.3;q35.1)/NPM1::MLF1; AML with t(5;11) (q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1; AML with t(7;12) (q36.3;p13.2)/ETV6::MNX1; AML with t(8;16) (p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP; AML with t(10;11) (p12.3;q14.2)/PICALM::MLLT10; AML with t(11;12) (p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A; AML with NUP98 and other partners; AML with t(16;21) (p11.2;q22.2)/FUS::ERG; AML with t(16;21) (q24.3;q22.1)/RUNX1::CBFA2T3; AML with inv(16) (p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2.

||単アレル・両アレルいずれかにおいてCEBPA遺伝子のbZIP領域にin frame変異を有するAML.

¶ このキメラ遺伝子を伴うAMLは、骨髄・末梢血の芽球割合が20%以上であることが診断に必要である.

#野生型TP53アレルの欠損あるなしを問わず、TP53の変異アレル頻度が10%以上あることで定義される.

**ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2の変異によって定義される.

††次の染色体異常によって定義される. Complex karyotype(複雑核型): 3つ以上の染色体異常を有し、他の分類に含まれる遺伝子・染色体異常がない; 構造異常を伴わない3つ以上のトリソミー(ポリソミー)のような高2倍体は含まない. Unblanced clonal abnormalities(不均衡型の染色体異常): del(5q)/t(5q)/add(5q); 27/del(7q); 18; del(12p)/t(12p)/(add)(12p); i(17q), 217/add(17p) or del(17p); del(20q); and/or idic(X) (q13).

Ⅲ. 移植の適応とその推奨レベル (高齢者についてはエビデンスが不十分のため除外)

表3. 移植の適応とその推奨レベル

予後分類	同種移植 ‡					自家移植	
	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	HLA1 アレル・抗原不適合	臍帯血	HLA 半合致		
第一寛解期	予後良好群	GNR/CO*	GNR/CO*	GNR	GNR	GNR	Dev
	予後中間群	S*	S*	S*	S*	S*	Dev
	予後不良群	S	S	S	S	S	GNR
第二以降の寛解期	S	S	S	S	S	GNR	GNR
再発進行期/寛解導入不応期	CO †	CO †	CO †	CO †	CO †	GNR	GNR

*予後分類に加え、MRDを指標とした治療反応性を踏まえ判定する

† 移植を行っても治療成績は不良であるため、慎重な検討を要するという意味でCOとしたが、若年患者などでは積極的に行われることが多い

‡ ドナー選択順位は、1. HLA 適合同胞、2. HLA 適合非血縁、3. HLA1 抗原不適合血縁、HLA アレル7/8 適合非血縁、臍帯血、HLA 半合致の順である

(各施設の経験や、移植までの期間なども考慮して決定する)

S: standard of care 移植が標準治療である(合併症、QOLなどの不利益についても検討した上で総合的に決定する)

CO: clinical option 移植を考慮して良い

Dev: developmental 臨床試験として実施することが望ましい

GNR: generally not recommend 一般的には進められない

IV. 予後予測因子

1. 診断時の予後分類

AMLの治療として数多くの大規模な臨床試験が行われており、それぞれの試験結果から、様々な治療前の予後因子が報告されている。染色体核型・遺伝子異常、年齢、全身状態、発症様式 (de novo か二次性か)、異形成の有無などがあげられるが、これらの中で最も強力な予後因子と考えられているのが染色体核型・遺伝子異常である。従来は染色体核型に基づく分類がなされていたが、中間群に分類される正常染色体核型の中で特定の遺伝子異常を有する場合、予後に強く影響することが明らかとなり、2017年に European LeukemiaNet (ELN) から染色体核型と遺伝子異常を組み合わせた予後分類が提唱された。2022年にはさらにアップデートされた予後分類が報告された (表4)⁹⁾。2017年と比較して変更、もしくは強調された部分は以下である。

表4. ELN 予後分類

Risk category	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> * inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i> * Mutated <i>NPM1</i> †, without <i>FLT3-ITD</i> bZIP in-frame mutated <i>CEBPA</i> ‡
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> †, with <i>FLT3-ITD</i> Wild-type <i>NPM1</i> , with <i>FLT3-ITD</i> (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i> § 予後良好・不良群に分類されない染色体・遺伝子異常
Adverse	t(6;9)(p23.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i> t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> -rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i> t(8;16)(p11.2;p13.3)/ <i>KAT6A::CREBBP</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2, MECOM(EV11)</i> t(3q26.2;v)/ <i>MECOM(EV11)</i> -rearranged -5 または del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype ¶, monosomal karyotype# Mutated <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i> ** Mutated <i>TP53</i> † †

**KIT*、*FLT3* 遺伝子変異を伴う場合もリスク分類は変更しない。

† 予後不良染色体異常が合併する場合は予後不良とする。

‡ 単アレルか両アレルの変異かは関係なく、bZIP領域に in frame 変異がある場合に予後良好とする。

§ 予後不良の遺伝子異常が稀にみられるが、その場合もリスク分類は変更しない。

|| *KMT2A* の部分的なタンデム重複は含まない。

¶ 3つ以上の染色体異常を有し、他のリスクに含まれる遺伝子染色体異常がない；構造異常を伴わない3つ以上のトリソミー (ポリソミー) のような高2倍体は含まない。

2つ以上のモノソミー (X、Y染色体以外)、または1つのモノソミーに少なくとも1つ以上の染色体の構造異常 (core-binding factor は除く) がある。

** 予後良好群の遺伝子染色体異常が合併する場合は、これらの遺伝子異常があっても予後不良としない。

† † 単アレルか両アレルの変異かは関係なく、変異アレル頻度が10%以上の場合に陽性とする。

1. *FLT3*-ITDのアレル比による分類は測定系の問題や*FLT3*阻害剤の登場により撤廃する。Wild-type *NPM1* with *FLT3*-ITDが予後中間群であるのはmidostaurinの*FLT3*阻害薬の併用が前提である。
2. *CEBPA*はbZIP領域にin frame変異がある場合に予後良好とする。
3. MDS関連の遺伝子異常として*ASXL1*、*RUNX1*以外の遺伝子変異(*BCOR*、*EZH2*、*SF3B1*、*SRSF2*、*STAG2*、*U2AF1*、*ZRSR2*)も予後不良に含む。ただし予後良好因子を持つ場合は予後良好とする。
4. *NPM1*変異に予後不良染色体異常が合併する場合、予後不良とする。
5. t(8;16)(p11.2;p13.3)、t(3q26.2;v)などの*KAT6A*、*MECOM*関連の染色体異常を新たに予後不良に含む。
6. 複数のトリソミーなどを含んだ高2倍体は複雑核型に含まない。
7. inv(16)(p13.1q22)、t(16;16)(p13.1;q22)とt(8;21)(q22;q22.1)では*KIT*、*FLT3*遺伝子異常があっても予後良好のままとする。

2. MRD

化学療法後、形態学的に寛解(Complete remission: CR)に至っていても、測定可能残存病変(MRD: Measurable Residual Disease)の存在が予後に直結する報告が相次いでいる。MRDは染色体転座に由来する融合mRNAのReal-Time quantitative (RT-q) PCRでの定量、Multiparameter Flow Cytometry (MFC)による腫瘍特異的な表面マーカーの組み合わせの検出、特定の変異遺伝子のRT-qPCR/direct-PCR/Next-Generation Sequencing (NGS)での定量、あるいは*WT1* mRNAの定量によって測定されるが、現在のところ保険診療内で実施可能なのは融合mRNAのRT-qPCR、*WT1* mRNA、MFCであり、他は臨床試験で行われている。

2-1. RT-qPCR、*WT1* mRNA

RT-qPCRで現在、意義が確立されている分子マーカーは*NPM1*変異、*CBFB::MYH11*、*RUNX1::RUNX1T1*、*KMT2A::MLLT3*、*DEK::NUP214*、*BCR::ABL1*、*WT1*であり、感度は 10^{-4} から 10^{-5} である。今後データの蓄積によりターゲットとなる遺伝子マーカーは増加すると考えられる。MRDを測定するタイミングとしてELNでは治療開始2サイクル後と治療終了時の骨髄・末梢血、そして治療終了後2年間は3か月ごと骨髄、もしくは4-6週間ごと末梢血を用いて測定することを推奨している¹⁰⁾。MRDレベルで1-logの上昇が見られた場合に、分子学的再発・再燃と考える。MRDレベルで上昇が見られた場合は、短期間で血液学的再発をすることがあるため、早めに再検することが重要である¹¹⁾。各MRDと予後に関する詳細の一覧は表5としてまとめ、追加の情報を以下に述べる。

● *RUNX1::RUNX1T1* (t(8;21))、*CBFB::MYH11* (inv(16))

いずれの遺伝子変異も寛解導入後、治療終了後のMRDの残存が予後に直結していた¹²⁻¹⁵⁾。しかし、RT-qPCRの問題点としては転写産物を見ており、実際の腫瘍細胞数を測定しているわけではないことや、細胞の中には遺伝子変異を有するが治療に反応して正常造血へ向かっている場合もあり、陽性が必ずしも腫瘍の残存・再燃を意味しないことに注意が必要である。実際にAML-15試験において、治療終了後の*RUNX1::RUNX1T1*-MRDは陰性でなくてもカットオフ値(骨髄0.5%、末梢血0.1%)より低コピー数のまま維持すれば、中央値4.5年間の観察期間中に再発は見られなかった¹²⁾。

● *NPM1* 変異

*NPM1*変異のMRDも同様に予後予測に有用である¹⁶⁾。*NPM1*変異には*FLT3*-ITDも合併しやすいが、AML-17試験の解析では2サイクル終了後の末梢血のMRDが再発・死亡に関して独立したリスク因子(再発: HR 4.80、 $P < 0.001$ 、死亡: HR 4.38、 $P < 0.001$)となることを多変量解析で示しており、他の遺伝子異常があっても*NPM1*-MRDは予後予測因子として有用である¹⁷⁾。同種移植の是非に

表5. MRDと予後の関係(qRT-PCR)

マーカー	研究グループ	患者数	時期	末梢血・骨髄	Cut-off	主な結果	文献					
MRC: AML-15 試験	163	寛解導入後	骨髄	3, 2, 1-log減少 (ABL遺伝子 10 ⁵ copies)	> 3-log vs. 2-3-log vs. 1-2-log vs. < 1-log	5年累積再発率 4% vs. 30% vs. 42% vs. 100% (P < 0.001)	12					
								治療終了後	骨髄	0.5%	≤ 0.5% vs. > 0.5%	5年累積再発率 7% vs. 100% (P < 0.001)
<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	AMLSG: AML HD93, HD98A, AMLSG 06-04, AMLSG 07-04, AMLSG 11-08, AMLSG 21-13 試験	155	寛解導入 1サイクル後	骨髄、末梢血	2.5-log減少 (β2 microglobulin 遺伝子 10 ⁶ copies)	> 2.5-log vs. ≤ 2.5-log 4年累積再発率 22% vs. 43% (骨髄) (P = 0.034) 19% vs. 51% (末梢血) (P = 0.008)	13					
MRC: AML-15 試験	115	寛解導入後	末梢血	0.01%, 0.5% (ABL遺伝子 10 ⁵ copies)	< 0.01% vs. 0.01-0.5% vs. ≥ 0.5%	5年累積再発率 21% vs. 56% vs. 100% (P < 0.001)	12					
								治療終了後	骨髄	0.05%	≤ 0.05% vs. > 0.05%	5年累積再発率 10% vs. 100% (P < 0.001)
<i>CBFB::MYH11</i>	JALSG	37	治療終了後	骨髄	50 copies/ugRNA	Hazard ratio, 4.55 (P = 0.03)	14					
<i>RUNX1::RUNX1T1</i> <i>CBFB::MYH11</i>	ALFA: CBF- 2006試験	198	地固め 1コース後	骨髄	3-log減少 (ABL遺伝子)	> 3-log vs. ≤ 3-log 3年累積再発率 22% vs. 54% (P < 0.001)	15					
AMLSG: AMLHD 98A, AMLSG 07-04 試験	137	寛解導入 <i>FLT3-ITD</i> : 2サイクル後 94/245	骨髄	陰性 (ABL遺伝子 10 ⁴ copies)	陰性 vs. 陽性	4年累積再発率 6.4% vs. 53% (P < 0.001)	16					
								治療終了後	骨髄	陰性	陰性 vs. 陽性	4年累積再発率 15.7% vs 66.5% (P < 0.001)
<i>NPM1</i> 変異	ALFA: ALFA- 0702試験	131	寛解導入後 (1-2コース) 59/150	末梢血	4-log減少	> 4-log vs. ≤ 4-log 3年累積再発率 20.5% vs 65.8% (P = 0.002)	18					
MRC: AML-17 試験	107	移植時 <i>FLT3-ITD</i> : 34/107	骨髄	陰性, 1% (ABL遺伝子 10 ⁵ copies)	陰性 vs. ≤ 1% vs. > 1%	2年生存率 84% vs. 56% vs. 22% (P < 0.001)	20					
								末梢血	陰性, 0.2%	陰性 vs. ≤ 0.2% vs. > 0.2%	2年生存率 81% vs. 54% vs. 12% (P < 0.001)	
												Marumo A, et al.

ALFA: the Acute leukemia French Association Group

AMLSG: the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group

JALSG: the Japan Adult Leukemia Study Group

MRC: the United Kingdom Medical Research Council

関して、ALFA-0702試験では、寛解導入療法後のMRDが4-log以上低下しない場合、移植を実施した方が無病生存率 (Disease-free survival: DFS) (HR 0.25, P = 0.047)、生存率 (Overall survival: OS) (HR 0.25, P = 0.047) の改善を認めた。一方で4-log以上低下した場合、移植の有無は予後に影響しなかった¹⁸⁾。NPM1変異はゲノムDNAをMRDに用いる方法もある。本邦からの解析では治療中に一度もMRDがカットオフ未満に到達せず、かつ第一寛解期に同種移植を実施しない症例は必ず再発することが報告された¹⁹⁾。同種移植時のMRDも予後に関係しており、AML-17試験における第一寛解期もしくは再発後の移植患者の解析では、骨髄・末梢血ともにMRDが陰性だと再発率が有意に低かった。MRDが陰性ではないが、低値 (末梢血 0.2%未満、骨髄1%未満) の場合はFLT3-ITDが陽性かどうかで2年OSが77%、25%と有意差が見られた²⁰⁾。治療終了後のMRDは陰性に到達した方が再発率はもちろん低くなるが、CBF-AMLと同様に必ずしも陰性に到達する必要はない。AML-17・19試験では治療終了後の骨髄のMRDが陽性 (ABL遺伝子 10^5 copiesあたり中央値13 copies) であった100人は移植しない場合でも30%は自然にMRDが陰性となり、42%は1年間再発が見られなかった。一方でFLT3-ITD陽性例や、治療終了後のMRDの低下が4.4-log未満の場合は、再発が多く見られた²¹⁾。AMLSG 09-09試験では、治療終了後のMRDは陰性の方が再発率低下に有利であったが、陽性であってもMRDが2%未満を維持していれば、観察期間中央値3.2年において約80%が寛解を維持していた²²⁾。

● WT1

WT1遺伝子発現量はELNでは他のMRDがない場合に限りMRDマーカーとしている。ただ、日常診療範囲内で簡易に測定しやすい利点があり、寛解導入後、地固め終了後、同種移植前、同種移植後3か月での値が再発を予測するといずれも単施設の後方視的解析にて報告されている。どの測定法が良いか検証したELNからの報告では、寛解導入療法後の骨髄もしくは末梢血のMRDが2-log以上低下するかによって、5年累積再発率 (Cumulative incidence of relapse: CIR) に40% vs. 75% (HR 0.54, P = 0.004) と有意差が見られた²³⁾。同種移植時に関して、147人を対象とした解析では末梢血のMRDが0.5%以下 (ABL遺伝子 10^4 copiesあたり) の場合、5年OS、無イベント生存率 (Event-free survival: EFS) は65%、57%であったのに対して、0.5%より超過する場合は37%、25%と有意差が見られた²⁴⁾。移植後3か月に関しても139人を対象とした解析では末梢血のWT1遺伝子発現が0.5%以下 (ABL遺伝子 10^4 copiesあたり) かどうかで3年EFSが10% vs. 72.3%と有意差が見られた²⁵⁾。本邦のWT1遺伝子発現はGAPDHをhousekeeping geneとして測定しているため、上記のカットオフ値はそのまま当てはまらないので注意が必要である。本邦からの55人を対象にした報告では、末梢血のWT1遺伝子発現が地固め終了後69 copies以上、移植前220 copies以上、寛解維持中2回連続で100 copies以上の際、再発リスクが高いと報告している²⁶⁾。

● その他

その他の遺伝子異常に関して、Clonal Hematopoiesis of Indeterminate potential (CHIP) 関連のDNMT3A、TET2、ASXL1などの遺伝子変異や、RUNX1、GATA2、CEBPA、DDX41、ANKRD26はGerm line originの場合、MRDに適していない。FLT3-ITD、FLT3-TKD、NRAS、KRAS、IDH1、IDH2、KMT2A-PTDは現時点で単独ではMRDに適していないとされている。キメリズム解析に関してはshort tandem repeats (STR) を利用したPCR、性染色体を利用したFISH法があり、ドナー細胞の生着割合を測定するが、MRDマーカーとしては再発以外による上昇があるため特異度が低く、STRだと検出感度も低い²⁷⁾。

2-2. MFC

8カラー以上のMFCにてCD34、CD117、CD133などの前駆細胞の早期マーカー、CD4、CD7、CD19、CD56などのリンパ球系マーカー、CD11b、CD64などの単球系マーカーを組み合わせることで、白血病細胞のMRDを追跡することが可能であり、寛解導入後、地固め療法後のMRDが予後予

測に役立つことが多数報告されている。AML 42A 試験の389人を対象とした解析では、2サイクル終了後にMRDが陽性かどうかで、4年無再発生存率 (Relapse-free survival: RFS) が陰性例は52%、陽性例は23%の報告がある²⁸⁾。AML17試験では予後中間群・良好群であっても、寛解導入療法後のMRDが陽性である場合は部分寛解群 (骨髄芽球が5~15%) と5年OSに有意差がつかなかった (MRD陰性 70%、MRD陽性 51%、部分寛解 46%、治療抵抗性 27%)²⁹⁾。移植時について、単施設359人の解析では、寛解であっても移植前にMFCのMRDが陽性の場合、MRD陰性と比較して3年CIRは67% vs. 22%であり、非寛解期の移植成績 (3年CIR 65%) と差が見られなかった³⁰⁾。移植前と移植後約1か月のMRDを評価した単施設810人の解析では、移植前/移植後のMRDと3年CIRの関係はMRD^{neg}/MRD^{neg} : 21%、MRD^{neg}/MRD^{pos} : 100%、MRD^{pos}/MRD^{neg} : 57%、MRD^{pos}/MRD^{pos} : 86%であり、移植後早急にMRDが陽転する症例は稀であるものの極めて予後が悪かった³¹⁾。

どの表面マーカーを選択するかに関して、ELNガイドラインではMRDのコアマーカーとしてCD7、CD13、CD33、CD34、CD45、CD56、CD117、HLA-DR、(その他、単球系: CD4、CD11b、CD64) を挙げている⁹⁾。診断時のMRDの評価ではleukemia-associated immunophenotypes (LAIPs) を特定する必要があるが、骨髄芽球に本来見られないリンパ球系のマーカー (CD2、CD4、CD5、CD7、CD10、CD19、CD56など) の発現、造血の早期マーカーと後期マーカーの同時発現 (CD15/CD34など)、骨髄芽球に本来発現しているマーカーの欠失 (CD13、CD33、HLA-DRなど) といった特徴に着目して解析を行う。治療後はこのLAIPsの割合をMRDとして評価し、カットオフ値に関しては報告によって差があるが、ELNでは0.1%をカットオフ値として推奨している。また、がん細胞が残存していてもLAIPsが消失する場合があります、その場合はDfN (different from normal) approachに基づき、通常とは異なる異常な分化パターンにも注目し、新たなLAIPsを特定することも重要である³²⁾。

白血病幹細胞 (CD34+CD38-) に関して、2サイクル後に血液学的寛解に到達しても骨髄中に白血病幹細胞が残存すると予後不良という報告があり、腫瘍細胞以外に測定する項目として今後の研究課題である³³⁾。

2-3. NGS

近年NGSで複数の遺伝子変異のMRDを測定した報告が相次いでいる。移植前のMRDと予後に関して、寛解期にある患者の末梢血もしくは骨髄DNAを用いて、24個の遺伝子変異に関してtargeted error-corrected sequencingを行ったドイツからの解析では、移植前のMRDが陽性の場合、陰性の場合と比較して5年CIR 66% vs. 17% ($P < 0.001$)、5年OS 41% vs. 78% ($P = 0.002$) と有意に予後が不良であった³⁴⁾。同様に、移植前の寛解期にある患者の末梢血DNAを用いて、FLT3、NPM1、IDH1、IDH2、KIT変異に関するtargeted error-corrected DNA sequencingを行った米国の解析では、FLT3-ITDもしくはNPM1変異のMRDが残存する場合、3年CIR 68% vs. 21% ($P < 0.001$)、3年OS 39% vs. 63% ($P < 0.001$) と有意に予後不良であった。一方で、他の遺伝子変異は再発に対する単変量解析で有意差が見られなかった³⁵⁾。FLT3-ITDは患者固有のduplicationによりqRT-PCRでは測定しにくい、ITD変異が集中するexon14をターゲットにしたNGS解析では、寛解導入療法後に寛解に至ってもMRDが陽性の場合、4年CIR 75% vs. 33% ($P < 0.001$)、4年OS 31% vs. 57% ($P < 0.001$) と予後不良であった。またMRD陰性例はNPM1変異が多く、サイクル1で寛解に至る症例が多かった³⁶⁾。

V. 臨床成績

1. AMLの薬物療法

1-1. 寛解導入・地固め・(維持)療法

AMLに対する標準的寛解導入療法は、シタラビンとアントラサイクリン系薬剤である。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインではdaunorubicin (DNR) 60 または90 mg/m²

3日間 + cytarabine (AraC) 100 mg/m² または 200 mg/m² 7日間、idarubicin (IDR) 12 mg/m² 3日間 + AraC 100 mg/m² または 200 mg/m² 7日間の3 + 7療法を推奨している。国内の65歳未満の1057人の患者を対象に行われたAML201試験では、保険承認用量に準じDNR 50 mg/m² 5日間 + AraC 100 mg/m² 7日間と IDR 12 mg/m² 3日間 + AraC 100 mg/m² 7日間を比較したが、同等の寛解率(77.5% vs. 78.2%)と生存率(5年OS 48% vs. 48%)であった³⁷⁾。この結果に基づき、本邦においてはDNRを用いた寛解導入療法では50 mg/m² 5日間が広く用いられている。寛解導入療法に他の薬剤を追加するかどうかに関して、予後不良因子である初発FLT3-ITD AML患者717人に対してFLT3阻害薬のmidostaurinの併用効果を検討したRATIFY試験では、寛解率には有意差を認めなかったが、生存期間は中央値74.7か月 vs. 25.6か月 (HR 0.78, P = 0.009)と改善が見られた³⁸⁾。その結果、NCCNガイドラインではmidostaurinの併用を推奨している(本邦未承認)。さらにquizartinibを初回から併用する第三相試験(QuANTUM-First)でも標準化学療法と比較して、quizartinib併用療法が全生存期間を延長することが報告された。この試験では初発FLT3-ITD AML患者539人に対して、標準的な寛解導入療法・地固め療法にquizartinibを追加し、その後、最長3年間を継続投与する群と、標準化学療法にプラセボを加えた群を1:1の無作為に割り付け、生存期間を比較した。初回寛解率に有意差は見られなかったが、quizartinib併用群では深いMRDに到達しやすく、無再発生存期間が有意に延長した。その結果、観察期間中央値39.2か月で、生存期間中央値はプラセボ群15.1か月に対して、quizartinib併用群31.9か月 (HR 0.78, P = 0.032)と有意な差が認められた³⁹⁾。この結果よりquizartinibは未治療のFLT3-ITD AML患者に対しても2023年に国内で適応範囲が拡大された。CD33に対する抗体製剤であるgemtuzumab ozogamicin (GO)の併用に関しては、寛解率の改善は見られないが、再発率と生存率を改善するというメタアナリシスの結果が報告されている⁴⁰⁾。特に予後良好・中間群に関して生存率の改善が見られたことより、NCCNガイドラインでは予後良好・中間群に対してGOの併用(ALFA-0701試験: 3 mg/m² 3回投与、AML16試験: 3 mg/m² 1回投与)を推奨している^{41, 42)}(本邦では初回治療には未承認)。また、venetoclaxを標準化学療法に追加することで、生存期間と無イベント生存期間の改善が得られた報告が相次いでおり^{43, 44)}、今後どのような患者でvenetoclax追加の恩恵が期待されるのか臨床試験の結果が待たれる。その他、TP53変異を有するAMLは極めて予後不良である。新しい治療薬としてdon't eat me signalであるCD47を阻害することで、マクロファージ貪食回避機構を遮断するmagrolimabが開発され、強力化学療法に適さないTP53変異陽性のAML患者72名に対するazacitidineとの併用第Ib相試験では、CRが31.9%、寛解維持期間が7.7か月と有望な結果が得られた⁴⁵⁾。しかし、第III相試験(ENHANCE-2)並びにvenetoclaxも加えた3剤による第III相試験(ENHANCE-3)では効果が見られず、臨床開発が中止となってしまった。白血病幹細胞維持に重要なTIM-3に対する抗体のsabatolimabを用いた高リスクMDS/AML患者に対する第Ib相試験では、未治療AML患者に対して寛解率(CR + CRi) 30%、寛解維持期間23か月を認め、TP53変異陽性の高リスクMDS、AMLにも有効性が認められた⁴⁶⁾。現在第III相試験が進行中である。

地固め療法はシタラビン大量療法(High-dose cytarabine: HD-AraC)もしくは、シタラビンにアントラサイクリン系薬剤を併用する多剤併用療法が一般的に行われている。国内の65歳未満の781人の患者を対象としたHD-AraC(2 g/m² 1日2回 5日間)と多剤併用療法の比較試験(AML201試験)では治療成績は同等であった(5年DFS 43% vs. 39%, P = 0.724)。この中で、CBF-AMLではHD-AraCで5年DFSの改善が見られた(57% vs. 39%, P = 0.050)⁴⁷⁾。HD-AraCに関してCancer and Leukemia Study Group B (CALGB)は596人の患者を対象に寛解後療法として3段階のAraC量(単独投与: 100 mg/m² 5日間持続、400 mg/m² 5日間持続、3 g/m² 1日2回、day1, 3, 5)を比較する臨床試験を行い、60歳以下の症例について4年DFSは大量群(3 g/m²)で有意に優れており(100 mg/m²群 24%、400 mg/m²群 29%、3 g/m² 44%)、CBF-AMLでその傾向がより顕著(5年DFS: 100 mg/m²群 16%、400 mg/m²群 57%、3 g/m²群 78%)であることを示した^{48, 49)}。以上よりCBF-AMLに対しては国内外でHD-AraCが推奨される。CBF以外のAMLに関して、国内ではHD-AraC群で感染症等の有害事象が多く見られ、また中枢神経毒性のリスクがあるため多剤併用療法が推奨されることが多いが、海外ではHD-AraCが主流である。しかし、AraCの投与量に関しては、治療成績が変わらな

いため、減量する方向にある。1440人の患者を対象にAraC 1.5 g/m² 1日2回 day1、3、5、もしくは3 g/m² 1日2回 day1、3、5と多剤併用療法(MACE/MidAC)4-5コースの3種類の地固め療法を比較したMRC AML-15試験では治療成績に有意差がなかった⁵⁰⁾。933人の患者に対して地固め療法の1サイクル目でAraCを1 g/m² 1日2回6日間もしくは3 g/m² 1日2回6日間(mitoxantrone併用)で比較したAML96試験でも無イベント生存期間、生存期間共に有意差が見られなかった⁵¹⁾。これらのことよりNCCNガイドラインでは1.5-3 g/m² 1日2回投与3日間を3-4サイクルとの記載になっている。FLT3-ITD陽性AMLに対しては、地固め療法中もquizartinib、midostaurin(海外)の併用が推奨される。さらに海外ではCBF-AMLを中心として予後良好・中間群に対してGOの併用(3 mg/m² 1回)を推奨している。

地固め終了後の維持療法に関しては、現時点で行う意義は一般的に乏しいと考えられている。ただし、移植非適応の患者472人に対する経口azacitidine(CC-486)とプラセボのランダム化比較試験(QUAZAR AML-001)では、経口azacitidine群において再発率が下がることで生存期間中央値が14.8か月から24.7か月(HR 0.69, P = 0.0009)と改善を認めた。この結果、海外では予後中間群もしくは不良群で、移植適格基準を満たさない患者に用いられている(本邦未承認)⁵²⁾。

1-2. 高齢者に対する化学療法

65歳以上の高齢者層のAML患者に対しても全身状態に応じて可能な範囲での強度の化学療法の実施を検討する。多くの研究において、高年齢層においてもアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法による予後の改善が示されている。ただし、感染症を含めた治療関連合併症が増加するため、Performance status、臓器機能などを含めた総合的な判断によって化学療法の強度を決定する必要がある。イタリアのthe Italian Society of Hematology (SIE) / the Italian Society of Experimental Hematology (SIES) / the Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO)が定義したFerrara fitness criteriaは標準化学療法に対する早期死亡の予測因子として有用な指標であり、化学療法の強度を選択する上で参考になる^{53,54)}。標準化学療法に不耐容と考えられる症例では投与量の減量等を検討するが⁵⁵⁾、近年新たな治療法が次々と登場している。

BCL2阻害剤であるvenetoclaxとazacitidine/decitabineの併用療法は、標準化学療法の適応外の145人の高齢AML患者に対する第Ib相試験で67%(venetoclax 400mg: 73%)が寛解(CR + CRi)を達成し、寛解維持期間の中央値が11.3か月と良好な結果が得られた⁵⁶⁾。azacitidineは単独でも標準化学療法と遜色ない生存期間の延長が期待できるが(AZA-AML-001試験)⁵⁷⁾、431人の高齢AML患者(年齢中央値76歳)に対する、azacitidine単剤群とvenetoclax併用群の比較試験(VIALE-A)では寛解率(CR+CRi)が28.3% vs. 66.4%(P < 0.001)、生存期間中央値9.6か月 vs. 14.7か月(HR 0.66, P < 0.001)と併用群の方が優れた結果を示した⁵⁸⁾。azacitidine等のDNAメチル化阻害剤が適応にならない場合は低用量AraC(LDAC)との併用を行う⁵⁹⁾。また、NPM1、IDH2変異がある場合、venetoclaxに対する反応が良好であることが報告されている⁶⁰⁾。

治療関連や骨髄異形成が背景にある高齢AML患者309人に対してDNRとAraCのリポソーム化剤(CPX-351)と3+7療法を比較した第III相試験では寛解率が47.7% vs. 33.3%(P = 0.016)、生存期間中央値が9.56か月 vs. 5.95か月(HR 0.69, P = 0.003)とCPX-351の方が優れていた。またCPX-351投与群の35%、3+7療法群の25%にあたる患者が同種移植まで進んだが、CPX351群では非再発死亡率(Non-relapse mortality: NRM)が低くなるため、移植実施時点を起点とした3年OSは56% vs. 23%と有望な結果が見られた^{61,62)}。CPX-351で注意すべきことは、血球回復に時間を多く要することである。この結果に基づき、60歳以上の治療関連や骨髄異形成性関連変化を伴うAMLに対してNCCNガイドラインではCPX-351を推奨しており、本邦でも2024年に承認された。AML患者の6-10%はIDH1変異を有するが、標準化学療法の適応外の高齢AML患者34人に対してIDH1阻害剤であるivosidenib単剤治療は寛解率(CR + CRh)42.4%(CR 30.3%)、生存期間中央値は12.6か月の治療成績をもたらし、寛解(CR+CRh)に到達した患者は1年後も61.5%が寛解を維持していた(本邦未承認)⁶³⁾。初発の高齢AML患者146人に対してivosidenibとazacitidineの併用とazacitidine単剤を比較した第III相

試験 (AGILE 試験) では、寛解に到達するまで3-4か月を要したが、寛解率47% vs. 15% ($P < 0.001$)、無イベント生存期間中央値22.9か月 vs. 4.1か月、生存期間中央値24か月 vs. 7.9か月 ($P = 0.001$)と併用群で良好な結果が得られた。ただし併用群の方が、出血イベントと分化症候群の有害事象が多く見られた⁶⁴。IDH2変異はAML患者の約12%で陽性であるが、高齢者の初発AMLでIDH2変異を有する患者39人にIDH2阻害剤であるenasidenibを投与した第I/II相試験では、寛解率18%、生存期間中央値は11.3か月であった。寛解に到達した7人の患者に関しては、観察期間中央値8.4か月において、生存期間中央値は未到達であった(本邦未承認)⁶⁵。IDH1/2変異を有する場合、venetoclax + azacitidineの奏効率は高く、第III相試験と第Ib相試験のサブ解析で寛解率(CR+CRi)79%、寛解期間中央値29.5か月であった⁶⁶。標準化学療法に不耐容のAMLもしくは高リスクMDS患者に対してHedgehog経路を阻害するglasdegib + LDACも選択肢に上がり、116人の患者を対象にLDAC単独とglasdegib併用を比較したBRIGHT 1003試験では生存期間中央値が4.3か月 vs. 8.3か月(HR 0.495、 $P = 0.0004$)と併用群で良好な結果が見られた⁶⁷(本邦未承認)。寛解到達後の治療に関しては、標準地固め療法の減量、azacitidine、同種移植、新規薬剤の継続が挙げられるが、PS、臓器機能、合併症など総合的に判断し決定する。

1-3. 救援化学療法

再発・難治例では救援化学療法を行い、根治を得るためには同種移植を目指す。初回治療で移植をしなかった16-49歳のAML患者1271人を対象にした後方視的解析で、第二寛解に到達する確率は55%であり、第二寛解期で移植した場合は5年OSが40%、移植しない場合は16%であり、第二寛解期で移植を行うことが重要である⁶⁸。再発時期が寛解導入療法から12か月以上経過している場合は、初回と同様の寛解導入療法を繰り返しても良いかもしれない。早期再発の場合は、HD-AraC (HAM)⁶⁹、etoposide (MEC)^{70, 71}、fludarabine/cladribine (FLAG-IDA⁷²、CLAG⁷³)など前治療とは異なる薬剤を使った治療法を選択する。

新規薬剤として、FLT3-ITD陽性の場合はquizartinib、gilteritinibを、CD33陽性の場合はGOも選択肢となる。クローン進化により新たな遺伝子変異が出現している可能性があるため、再発時には遺伝子変異を再評価することが重要である。quizartinibはFLT3-ITD陽性の再発・難治AML患者367人に対するQuANTUM-R試験において、通常の救援化学療法と比較して高い寛解率(CR + CRi) (48% vs. 27%)、生存率(中央値6.2か月 vs. 4.7か月、HR 0.76、 $P = 0.02$)を示し、より多くの患者(32% vs. 11%)が同種移植を受けた⁷⁴。gilteritinibはFLT3-TKDにも効果がある薬剤であるが、FLT3変異を有する再発・難治AML患者371人に対するADMIRAL試験において通常の救援療法と比較して高い寛解率(CR + CRi) (34% vs. 15.3%)、生存期間の改善(中央値9.3か月 vs. 5.6か月、HR 0.64、 $P < 0.001$)を認めた⁷⁵。gilteritinibにより寛解に達した症例の2年CIRは52.6%であったが、18か月以降は再発がほとんど見られなくなり、長期生存例の約70%が同種移植を受け、維持療法を継続していた⁷⁶。FLT3-ITD陽性の再発症例に対してどちらの薬剤を使用するかは、quizartinibに抵抗性を持つTKD変異があるかどうかに加え、quizartinibはQT延長、gilteritinibは肝障害・消化器症状といった副作用プロファイルも考慮して選択する。再発・難治AML患者に対するvenetoclaxは86人に対する後方視的解析にて寛解率(CR + CRi)24%、生存期間中央値6.1か月であり、azacitidineとの併用が生存期間中央値25か月と最良の結果が得られた⁷⁷。venetoclaxは他の薬剤との併用の有効性を示した報告も近年相次いでおり、今後どのような化学療法との併用が有効か結果を待ちたい^{78, 79}。再発・難治のIDH1変異を有するAML患者258人に対するivosidenib単剤の第I相試験では寛解率(CR + CRh)30.4%、寛解期間中央値8.2か月、寛解に到達した患者の18か月OSは50.1%であった⁸⁰。同じアロステリック阻害薬であるが、結合特性が異なるolutasidenib単剤の第I/II相試験では、再発・難治AML患者153人に対して、寛解率(CR + CRh)35%、寛解期間中央値25.9か月、寛解患者の18か月OSは78%と、ivosidenibより良好な結果が報告されている⁸¹。両薬剤とも分化症候群を起こすリスクがあるが、ivosidenibのみQT延長が見られた。IDH2変異を有する再発・難治AML患者239人に対するenasidenib単剤の第I/II相試験では寛解率(CR + CRi)26.1%、生存期間中央値9.3か月であっ

た⁸²⁾。enasidenib単剤と通常の救援療法を比較した第III相試験では、寛解率23.4% vs. 3.7%、無イベント生存期間の中央値4.9か月 vs. 2.6か月 ($P = 0.008$)とenasidenib単剤の方が良い結果であったが、主要評価項目である生存率では有意差を認めない結果となった⁸³⁾。今後、他剤との併用療法の結果が待たれる。

2. 第一寛解期AMLにおける同種造血幹細胞移植

2-1. 移植適応患者

第一寛解期のAMLに対する化学療法と同種あるいは自家移植との前方視的比較試験がいくつか報告されている。CRが得られた症例をHLA適合同胞ドナーがいる場合には同種移植群に割り付け、ドナーがない場合には自家移植群と化学療法群に無作為に割り付けるという方法が一般的である。この場合、実際に割り付けられた治療が行われていない(例えばHLA適合同胞ドナーがいるのに移植が行われていない)症例の存在が試験の結果を解釈する上での問題点である。通常は実際の移植の実施の有無にかかわらず、割り付けられた群(ドナー有り群 vs. ドナー無し群)に従って解析される(intent-to-treat analysis)。また、ドナー無し群ではAMLが再発した場合には化学療法のみで経過を観察するか、あるいは移植を行うとしてもHLA適合同胞がいないため、非血縁ドナーからの移植あるいはHLA不適合ドナーからの移植が行われていることになる。このような問題点はあるが、第一寛解期においてドナーの有無によって移植群と非移植群を割り付けた臨床試験24件(6007症例)を統合したメタアナリシスでは、生存期間、無再発生存期間に関して、予後良好群では両群とも同等の成績であり、予後中間群と予後不良群ではドナー有り群が優れていた。この報告でのリスク分類は染色体異常のみ考慮されており、遺伝子変異に関する情報がない点に注意が必要である⁸⁴⁾。一方、ドナーがいる場合に、第一寛解期で移植する群と移植しない群に分けたランダム化比較試験の結果が報告された。染色体異常によって予後中間群に分類され、寛解導入でCRまたはCRiに到達し、HLA適合同胞もしくはHLA1アレルミスマッチ以上の非血縁ドナーを有する18-60歳の患者143人を、同種移植群とHD-AraC地固め療法群(再発時に移植)に無作為に割り付け、予後を比較した。2年CIRは同種移植群で20%、地固め療法群で58% ($P < 0.001$)と化学療法単独だと再発率が高かったが、2年OSは74%、84% ($P = 0.22$)と有意差がつかなかった。ただし、この試験では2017年のELN分類で予後良好群となる患者が約30%含まれており、地固め療法群の再発症例の全員が同種移植を実施できたことが生存率に有意差がつかない理由とも考えられ、この結果をもって予後中間群に第一寛解期での移植は不要であると結論づけるのは尚早であろう⁸⁵⁾。今後、有効な新規薬剤の登場によって、地固め療法後に再発しても再寛解導入が容易になれば、第一寛解期における同種移植の位置づけは現在とは異なるものになると考えられる。

遺伝子変異を予後分類に含めた最新のELNガイドラインを踏まえ、本邦では予後不良群ならびに中間群(MRDも参考にする)に対して同種移植を推奨する。予後良好群に対しては、MRDの低下が不十分である場合に限り、同種移植を検討する⁸⁶⁾。MRDを参考にした移植適応に関しては「IV-2. MRD」を参考にされたい。MRD陰性になるまで移植を延期し、化学療法を続ける方が良いかどうかについては明確な結論は出ていない。

2-2. ドナーソース

移植ドナーに関しては、HLA適合血縁ドナーが第一選択であり、HLA適合血縁ドナーがない場合は骨髄バンクを介したHLA適合非血縁ドナーが考慮される⁸⁷⁾。一般に、HLA適合同胞からの移植よりも若干成績が劣る可能性があるが、近年の解析ではHLA-A、-B、-C、-DRB1アレルが適合している非血縁者間骨髄移植の成績はHLA適合血縁者間骨髄移植の成績とほぼ同等である⁸⁸⁻⁹⁰⁾。ただし、末梢血幹細胞移植におけるHLA適合血縁ドナーとHLAアレル適合非血縁ドナーに関しては移植成績の十分な比較検討が行われていない。HLA適合血縁ドナー、及びHLAアレル適合非血縁ドナーが得られない場合、HLA1抗原不適合血縁ドナー、HLAアレル7/8適合非血縁ドナー、臍帯血、ハブ

ロドナーのいずれかを選択する⁹¹⁾。

AML/ALLに関して臍帯血移植は本邦の解析にてHLA8/8適合非血縁者間移植と同等の成績(重症急性GVHD、非再発死亡、再発、生存)が得られているという報告がある⁹²⁾。ただ、非血縁者間移植と臍帯血移植は移植までに要する準備期間に違いがあり、AMLの寛解到達から移植までの期間を考慮した国内の臨床決断分析では臍帯血移植の方がHLA8/8適合または7/8適合非血縁者間骨髄移植より生存期間でやや劣る結果であった⁹³⁾。一方、AML/MDS/ALLに対してHLA適合血縁ドナーがいない状況で、HLA8/8またはHLA7/8適合非血縁ドナーと臍帯血を比較した国内の多施設共同前方視試験は、非血縁ドナーがいなければ、臍帯血を選択するデザインであるが、再発、非再発死亡、生存のいずれに関しても有意差はみられなかった⁹⁴⁾。

ハプロ移植は、世界的に件数が増加している。AMLに関してCenter for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)の後方視的解析では、従来型のGVHD予防法を用いたHLA8/8適合非血縁者間移植と移植後シクロフォスファミド(Post-transplantation cyclophosphamide: PT-CY)を使用したハプロ移植では、ハプロ移植の方が急性GVHD、慢性GVHDの発症が少なく、生存率に関しては同等であった。ただし、この解析では非血縁ドナーは末梢血、ハプロドナーは骨髄とドナーソースによる違いがGVHDの発症の影響している可能性がある⁹⁵⁾。PT-CYを用いたHLA適合非血縁者間移植群との比較では、前処置が強度減弱前処置(reduced-intensity conditioning: RIC)の場合、ハプロ移植の方がGVHD等による非再発死亡率が高く、生存率も低下すると報告されている⁹⁶⁾。以上より、臍帯血移植やハプロ移植をHLA適合非血縁ドナーより優先することを支持するエビデンスはまだ乏しいが、各施設の経験や、移植までの期間などを考慮してドナー選択を行うことが肝要と思われる。HLA不適合を選択する場合、HVG/GVH方向のどちらの不適合か、HLA抗体の有無なども注意する。そのほかに関しては、日本骨髄バンクが公開しているHLAガイドが参考になる。

2-3. 移植前処置

骨髄破壊的前処置(myeloablative conditioning: MAC)とRICを比較した試験がいくつか行われている。18-65歳(中央値55歳)の寛解期AML/MDSで、HLA適合もしくはHLA1抗原不適合ドナーからの移植を行う272人の患者を対象にMAC(経口・静注Busulfan + Cyclophosphamide (BU + CY)、Fludarabine + Busulfan (FLU + BU) 4、Cyclophosphamide + Total body irradiation (CY + TBI))とRIC(FLU + BU2、Fludarabine + Melphalan (FLU + MEL))の前処置を比較した米国のランダム化比較試験では4年NRMは25.1% vs. 9.9% (P < 0.001)とMACの方が毒性は強かったが、再発率に関しては19.8% vs. 60.7% (P < 0.001)とRICの方が再発しやすく、最終的な生存率は62.0% vs. 49.0% (P = 0.022)とMACの方が成績は良かった^{97, 98)}。また、この試験に登録されたAML患者190人を対象に、特徴的な変異遺伝子DNAに対する末梢血MRDを移植前に検査し、前処置との関係について解析が行われた。その結果、移植前MRD陽性例ではMACの方がRICと比べて、3年CIR 19% vs. 67% (P < 0.001)、3年OS 61% vs. 43% (P = 0.02)と有意に再発を抑制できた。一方で、移植前MRD陰性例では、3年CIR 20% vs. 41% (P = 0.09)、3年OS 56% vs. 63% (P = 0.96)と有意差がつかない結果となった⁹⁹⁾。ランダム化比較試験は上記の他に、ドイツから第一寛解期AML患者195人(年齢中央値45歳)を対象としたCY + TBI 12Gy vs. FLU + TBI 8Gy、European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)からMDS/secondary AML患者129人(年齢中央値51歳)を対象とした経口・静注BU + CY vs. FLU + BU2があり、これらの試験では非再発死亡率、再発率、生存率ともに有意差がつかなかったことが報告されている。ただし、前者に関してはFLU + TBI 8Gyは本邦ではMACレジメンであること、後者に関してはMDS患者がほとんどを占めている点が特記される¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾。また予後不良群に対する寛解期移植について、本邦の後方視的研究ではMACの方が治療成績は良い結果であった¹⁰³⁾。以上より、若年で臓器機能が保たれている患者で、特に移植前MRDが陽性や予後不良群の場合はMACが推奨される。

次にMACレジメンの比較を行う。HLA適合移植を行なった寛解期AML患者1230人(年齢中央値37歳)に対するCIBMTRの後方視的コホート解析ではCY + TBI、経口BU + CY、静注BU + CYを比

較し、5年OS 43% vs. 61% vs. 58% ($P < 0.001$)、CIR 28% vs. 27% vs. 25% ($P = 0.726$)、NRM 31% vs. 18% vs. 18% ($P < 0.001$)、Grade2-4 急性GVHD発症率25% vs. 14% vs. 17% ($P < 0.001$)とCY + TBIが急性GVHDと非再発死亡の増加により生存率が低い結果となった¹⁰⁴)。また、HLA適合同種移植を実施した骨髄系腫瘍患者1483人に対する静注BU (BU + CY、FLU + BU4)とTBI (CY + TBI、ETP + TBI)前処置を比較した前方視的コホート解析 (年齢中央値45歳)では、2年OS 56% vs. 48% ($P = 0.019$)、CIR 34% vs. 39% ($P = 0.084$)、累積治療関連死亡率 18% vs. 19% ($P = 0.75$)と静注BUの方が生存率の良い結果となった¹⁰⁵)。一方で、HLA適合同胞間移植における静注BU + CYとCY + TBIに関して1659人の寛解期AML患者 (年齢中央値39歳)を対象にしたEBMTからの後方視的コホート解析では、2年OS 68% vs. 69% ($P = 0.84$)、CIR 26% vs. 21% ($P = 0.012$)、NRM 12% vs. 15% ($P = 0.14$)、Grade2-4 急性GVHD発症率20% vs. 31% ($P < 0.001$)、2年慢性GVHD発症率38% vs. 50% ($P = 0.003$)とGVHDはCY + TBIで多いものの、静注BU + CYの方が再発率は有意に高かった¹⁰⁶)。非寛解期でHLA適合同種移植を実施したAML患者852人に対して静注BU + CYとCY + TBIを比較した後方視的研究では生存率、再発率、非再発死亡率に明らかな差は見られなかった¹⁰⁷)。CIBMTRとEBMT研究で一部乖離が見られるが、以上の結果よりHLA適合移植では静注BU + CYとCY + TBIはほぼ同等の治療成績と考えられる。ただし、CY + TBIはGVHDが多く、静注BU + CYは不可逆的な禿頭と卵巣機能低下が問題になる。TBI使用例では妊孕性の保護目的に卵巣遮蔽を行う選択肢がある。また薬剤自体の毒性としてシクロホスファミドは心毒性があり、ブスルファンは肝中心静脈閉塞症/類洞閉塞症候群のリスクがあることも留意する必要がある。

56歳以上や臓器合併症を有する患者に関しては、免疫抑制作用が強く毒性が低いフルダラビンを主体としたRICが用いられる。FLU + BU2、FLU + MEL140が主なレジメンである。ブスルファンに関して、近年は強度を高めた前処置 (FLU + BU4)が高齢者に使用されることが多い。FLU + BU4はMACに相当する。15-70歳 (年齢中央値41歳)の造血器腫瘍でHLA適合もしくはHLA1抗原不適合ドナーからの移植を行う126人の患者を対象にBU + CYとFLU + BU4を比較した韓国のランダム化比較試験では2年RFS 74.7% vs. 54.9% ($P = 0.027$)、NRM 18.7% vs. 34.4% ($P = 0.235$)、OS 67.4% vs. 41.4% ($P = 0.014$)であり、若年では毒性に有意差がないためBU + CYの方が優れていた¹⁰⁸)。一方で、40-65歳 (年齢中央値51歳)と年齢が高く、寛解期のAML患者に限定したイタリアのランダム化比較試験では、1年NRMは17.2% vs. 7.9% ($P = 0.026$)とBU + CYの方で毒性が強く、2年CIRは29.6% vs. 31.6% ($P = 0.59$)、OS 64.2% vs. 62.4% ($P = 0.99$)と有意差を認めなかった¹⁰⁹)。FLU + MEL140に関して、50歳以上のAML/MDS/ALL患者に関してFLU + BU2、FLU + BU4、FLU + MEL140を比較した国内の報告では、FLU + BU4群、FLU + MEL140群はFLU + BU2群より再発率が低下するが、急性GVHD等による非再発死亡率が高くなる分、生存には有意差がなかった。ハイリスクのAML (第一・第二寛解期以外)に限定した解析では、3年OSは24.4%、24.6%、37.0%とFLU + MEL140群で有意に生存率の改善が見られた¹¹⁰)。寛解期AMLとMDS患者に関してTBIを用いない前処置を比較したCIBMTRの報告でもFLU + MEL140はBU + CY、FLU + BU4と同等の成績であった¹¹¹)。以上より、抗腫瘍効果と毒性のどちらを優先するかを踏まえた上で前処置の選択を行うことが推奨される。臍帯血、ハプロ移植における前処置はドナー細胞拒絶やGVHD予防の観点で選択する必要があり、各ガイドラインに詳細な記載があるため、そちらを参考にしたい。

3. 第一寛解期AMLにおける自家造血幹細胞移植

第一寛解期での自家造血幹細胞移植の実施は、過去の無作為割付比較試験のメタアナリシスの結果では、通常の化学療法と比較して、無病生存率は改善するものの、生存率の改善は得られていない¹¹²)。寛解導入療法で寛解に到達した予後良好・中間群のAML患者87人に対して、寛解後療法として自家移植とHD-AraC 3コースを無作為に割り付け、無病生存期間を解析した本邦の前方視試験でも3年DFSが自家移植は55%に対し、HD-AraC群は41% ($P = 0.25$)、3年OSは68% vs. 77% ($P =$

0.67)と有意差が見られなかった¹¹³⁾。これは化学療法後の再発と比較して、自家移植後の再発患者に対する救済療法が困難であることに起因する。しかし、本邦を含めた複数の施設から第一寛解期AMLの中間群以上に対する自家移植の優れた成績も報告されており、主に臨床試験として行われている。欧州で実施された第III相試験(HOVON-SAKKAML-29/AML-42試験)では寛解導入で第一寛解に至った40-60歳の患者760人のうち、予後中間群・不良群が移植を考慮され、血縁・非血縁で8/8もしくは7/8 HLA適合のドナーがいる場合は同種移植(337人)、ドナーがいない場合は自家移植(155人)または地固め療法(310人：予後良好群も含む)を実施された。その結果、両移植群は地固め療法よりも生存期間、無再発生存期間ともに優れていた。予後中間群に関して5年RFSは同種移植が自家移植より優っていたが(56% vs. 39%; HR 0.74, P = 0.029)、治療関連死亡率が同種移植で増加するため、5年OSでは有意差が見られなかった(60% vs. 54%)¹¹⁴⁾。第一寛解期でHLA適合血縁ドナーからの同種移植もしくは自家移植を実施した1276人の患者に関する本邦の報告では、自家移植の方が高齢で、予後良好群が多く、寛解までのサイクル数が少ないといった特徴があるが、生存期間に関する多変量解析では、再発率が治療関連死亡率で相殺されるため、自家移植と同種移植で有意差は見られなかった¹¹⁵⁾。自家移植は自家末梢血幹細胞が十分量採取されて移植を実施できた患者だけが対象となっているバイアスは否定できないものの、第一寛解期で予後中間群に関して、適切なドナーがいない場合は、自家移植を考慮してもよいかもしれない。

近年、移植前のMRDが自家移植後の再発率を予測する因子として注目されている。地固め療法後に自家移植を受けた56人の解析において、移植前の骨髓MFCでMRDが陽性であった場合、82%(23/28人)が移植後に再発を認め、5年RFS、OSは14%、28%であったのに対して、MRD陰性の場合がそれぞれ55%、58%であった¹¹⁶⁾。イタリアのGIMEMA AML1310試験は診断時の予後分類と地固め1コース後の骨髓MFCのMRDで同種移植・自家移植を選択する方法をとっており、予後中間群においてMRD陽性では同種移植、陰性では自家移植を実施した。その結果、2年OSとDFSはMRD陰性群で79%、61%、陽性群で70%、67%と明らかな有意差がつかなかった¹¹⁷⁾。さらなるエビデンスの蓄積が必要であるが、予後中間群におけるMRDは自家移植を選択する際の重要な指標になると思われる。

4. 高齢者の第一寛解期AMLにおける同種造血幹細胞移植

以前は前処置による合併症の増加等の理由で、高齢者は同種移植の対象からは除外されていた。しかし、高齢者のAMLは背景にMDSや予後不良の遺伝子異常を有する 경우가多く、減弱もしくは通常の化学療法でも生存期間は6-15か月程度と不良である^{57, 58)}。一方、前処置の開発や支持療法の改良により、高齢者に対しても同種移植を行うことが可能となった。同種移植と化学療法を比較した前方視的試験はないが、フランスの単施設より予後不良因子(染色体異常、診断時の白血球数高値、寛解導入療法に抵抗性、二次性)を有し、年齢や臓器障害によってMACの前処置が適さないAML患者95人に対して後方視的解析がなされた。対象者は地固め療法1コース後にHLA適合同胞ドナーがいる場合はFLU + BU + ATGによる前処置で同種移植、HLA適合同胞がいない場合はBU + MELを主とした前処置で自家移植もしくは地固め療法を実施した。HLA適合同胞がいる群35名のうち実際に移植を受けたのは25名で、自家移植は37名が受けた。同種移植による治療関連死亡は12%と低値であり、ドナー有り群とドナー無し群の比較においても、実際に同種移植を受けた群と受けなかった群の比較においても、4年無白血病生存率はそれぞれ54% vs. 30%(P = 0.01)、62% vs. 31%(P = 0.001)とドナー有り群あるいは同種移植群が有意に優れていた¹¹⁸⁾。最近、French Innovative Leukemia Organizationから、2007~2017年の間に診断され、第一寛解に到達した、予後中間群以下の60-70歳の患者507人に対する後方視的解析が報告された。同種移植を受けた群と受けなかった群で3年無RFSは51% vs. 19%(P < 0.001)、3年OSは56% vs. 35%(P < 0.001)であり、同種移植を時間依存性変数として扱っても、移植の優位性は変わらなかった¹¹⁹⁾。また、60-75歳の第一寛解に達したAML患者で同種移植を受けた群(431人)と化学療法のみで治療した群(211人)を後方視的に比較

したCIBMTRからの報告では、寛解到達後9か月までは、非再発死亡により同種移植の方が生存率・無病生存率ともに劣っていたが、9か月以降は逆転し、5年OSは同種移植が29%に対して、化学療法のみは13.8%であった。この傾向は70歳以上でも同様であった。患者背景の違いによる治療成績への影響も考えられ、移植群の方が年齢は若い傾向にあったが、予後不良な染色体異常を有する割合は移植群の方が多く、多変量解析でも年齢は生存率・無病生存率のリスク因子に該当しなかった¹²⁰⁾。60歳以上の患者を対象として、寛解導入療法により第一寛解に到達し、HLA適合ドナーがいる場合、RIC (FLU + BU2) を用いて同種移植を行った第II相試験 (CALGB 100103) では、114人が移植を受け、2年のDFS、OS、NRMがそれぞれ42%、48%、15%と、化学療法のみと比較すると良好な結果を示した¹²¹⁾。60歳以上のAMLに対して同種移植を実施した13試験749人をまとめたシステマティックレビューでも3年RFSは35%、3年OSは38%であった¹²²⁾。以上より、高齢者の同種移植は化学療法にて寛解に達し、耐容性があると考えられる場合には検討の余地がある。

高齢者の移植で問題となるのは治療関連死亡である。高齢者で同種移植の方が良い治療成績になるのは、移植を行えるほどの全身状態の良い患者だけが移植対象となっている可能性がある。「全身状態が悪い高齢者」に関して、2008年から2013年の間に70歳以上で造血器腫瘍に対して同種移植を実施した899人(2年OS 39%)についてのCIBMTRの多変量解析ではHCT-CIが3点以上(HR 1.27、P = 0.006)、臍帯血移植(HR 1.97、P = 0.0002)、MAC(HR 1.61、P = 0.0002)が予後不良因子として挙げられ²⁾、HCT-CIは移植に対する全身状態を考慮する上で参考になるかもしれない。高齢者の前処置はRICを主体とし¹²³⁾、「V-2-3. 移植前処置」を参考にしてほしい。

5. 第二寛解期以降のAMLにおける造血幹細胞移植

非寛解期あるいは第二以降の寛解期にある症例は、長期の寛解の後に再発した症例を除くと、通常の化学療法や自家移植で治癒する確率は極めて低く、同種移植の必要性は高い。

ドイツ、ベルギー、スイスのグループの3つの臨床試験に登録された667人のAML患者の初回再発後の後方視的解析では5年OSが11%であり、第一寛解期間、染色体異常(CBF-AMLかどうか)、年齢、移植の既往の4因子で予後を予測できることが示された。第二寛解に到達しても自家移植によって10%以上の5年生存率が得られていたのは予後良好群のみであり、予後中間群、予後不良群では化学療法、自家移植よりも同種移植の5年生存率の方が優れていた(予後中間群: 31% vs. 0% vs. 48%、予後不良群: 6% vs. 9% vs. 26%)¹²⁴⁾。再発・難治AML患者138人に対してGOの併用効果を解析したGOELAMS試験では再発までの期間(12か月以内)と染色体異常以外にFLT3-ITDも予後不良因子として挙げられた¹²⁵⁾。これらの試験はすでに移植を受けた患者が含まれているが、英国の3つの試験に登録され、第一寛解期に移植を行わずに再発した1271名の解析では、第二寛解到達率と5年OSは染色体予後良好群で82%と32%、予後中間群で54%と17%、予後不良群で27%と7%であった。寛解到達例のうちの67%が第二寛解期に同種移植を受け、これらの患者の約5年のOSは同種移植を行わなかった患者よりも44% vs. 21% (P < 0.001) と有意に優れていた⁶⁸⁾。以上より再発例では第二寛解期に同種移植を行うことが重要である。

非寛解期AMLにおいては同種移植が唯一の長期無病生存を期待できる治療法である。本邦の成績では5年OSが23%の長期生存が報告されている¹²⁶⁾。2089人に対するEBMTの後方視的解析から、非寛解期AMLに対する同種移植においても、染色体異常とFLT3-ITDが強い予後因子であることが報告されている¹²⁷⁾。また、同種移植を受けた非寛解期AML患者2255人に対するCIBMTRの解析では3年OSは19%であり、第一寛解期間6か月未満(1点)、末梢血での芽球検出(1点)、HLA不適合非血縁ドナー(1点)あるいはHLA不適合血縁ドナー(2点)、Karnofsky PS 90%未満(1点)、予後不良の染色体(1点)が独立した予後不良因子として同定された。これらの予後不良因子を用いた予後スコアによって3年OSは42%(0点)、28%(1点)、15%(2点)、6%(3点以上)に分類された¹²⁸⁾。非寛解期AML患者519人に対する本邦の解析では、CRP ≥ 1 mg/dL、末梢芽球比率 ≥ 20%、予後不良染色体、PS ≥ 2. 非血縁ドナーからの骨髄移植の5項目が独立した予後不良因子として報告している。

それぞれの項目をすべて1点とカウントし作成した予後スコアでは2年OSが0-1点: 46.3%、2点: 24.0%、3点: 7.7%、4点以上: 0%であった¹²⁹⁾。以上より、非寛解期AMLに対する同種移植によって長期無病生存が期待できる患者は限られており、上記の予後スコア以外に移植に伴う精神的・肉体的苦痛やドナーの負担も考慮して適応を考える必要がある。非寛解期の移植前処置は、抗腫瘍効果を強化したMACを用いる傾向にあるが、MACの方がRICより再発率を下げるエビデンスは上述のEBMTと国内の解析では得られていない^{127, 129)}。患者年齢、PS、合併症なども考慮して選択する必要がある。ドナーに関してはHLA半合致移植、臍帯血移植を含めて検討すべきである¹³⁰⁻¹³³⁾。

AMLの2回目の移植成績は芳しくない。EBMTのレジストリー研究によると948人の再発AML患者に対して2回目の同種移植の成績は5年OSが17%、NRMが42%であった¹³⁴⁾。Donor lymphocyte infusion (DLI)と比較した試験でも2回目の同種移植はRIC群が多いことから非再発死亡率は29%と低かったが、5年OSは19% (DLIは15%)であった¹³⁵⁾。CIBMTRにおける1788人を対象とした報告では同種移植から再発までの期間を6か月で区切った場合、3年OSは1-6か月で4%、6か月-2年で12%、2-3年で26%、3年以降で38%と早期再発は治療成績が極めて悪い結果となった¹³⁶⁾。移植前処置は非寛解期AMLと同様に、病勢と毒性を考慮しながら判断する必要がある。2回目の移植に際して、ドナーを変えるべきかどうかに関しては結論づいてはいない。EBMTレジストリー研究ではドナーを変えることは予後に影響を及ぼさなかった¹³⁴⁾。CIBMTRからの報告ではドナーを変えることで予後の改善は見られず、かえって慢性GVHDが増加すると報告している¹³⁷⁾。また2回目の移植では急性GVHD、慢性GVHDが増加することが報告されている。移植後に1年以上再発が見られなかった患者325人に対するCIMTRの解析ではGrade II-IV急性GVHDが46%、慢性GVHDが75%に見られた¹³⁸⁾。以上より2回目の同種移植に関しては、個々の症例で適応を慎重に検討する必要がある。

6. 移植後維持療法について

同種移植後に再発した場合の予後は極めて不良である。近年、移植技術の進歩と共に通常の抗癌剤とは異なる作用を持つ新規薬剤が登場してきており、移植後の再発予防としての効果が期待されている。ここでは脱メチル化薬、FLT3阻害薬について下記に述べる。IDH阻害薬、venetoclax、TP53に対するeprenetapoptも移植後の維持療法として有力な候補であるが、十分なデータがまだ蓄積されていないため今回は割愛する。

6-1. 脱メチル化薬

azacitidineはHLAや腫瘍関連抗原の発現を上げることでGVL効果を誘導すると考えられている。しかし、副作用等によって継続できない症例が多いことが問題である。187人の高リスクのAML/MDS患者 (AML: 非寛解、再発、第二寛解期以上、第一寛解期の場合は予後不良な染色体・遺伝子異常を有する、MDS: IPSS int-1以上)で移植後寛解に達している患者に対してazacitidine 32 mg/m²/day 5日間を28日毎に12サイクル投与する群と非投与群の2群に分けて実施された第III相試験では、azacitidineの投与が中央値4サイクルにとどまり、無再発生存期間の中央値がazacitidine投与群2.07年、非投与群1.28年 (P = 0.43)と有意差が見られなかった¹³⁹⁾。azacitidineは長期投与できないことが問題点であるが、azacitidineの経口薬であるCC-486を移植後寛解に到達しているAML/MDS患者30人に対して200-300 mg 7日間もしくは150-200 mg 14日間を28日毎に最大12サイクル投与した第I/II相試験では、中央値9サイクルとazacitidineと比較して長期間投与が可能であり、1年OSは前者で86%、後者で81%と効果が期待できる結果であった¹⁴⁰⁾。azacitidineと他の薬剤を併用した報告もあり、10人の移植後寛解に達しているAML患者に対して、azacitidine 30 mg/m² 7日間とGO 3 mg/m² 1日間を28日毎、最大4サイクル実施した報告ではヒストリカルコントロールと比較して1年OSが70% vs. 59.8%、1年DFSが60% vs. 42.8%と有意差はつかないものの、良好な傾向が見られた。しかし10人中8人が感染症、再発などのためGOの中断を余儀なくされた¹⁴¹⁾。その他、venetoclaxと併用

する第III相試験 (VIALE-T) も行われており、結果を待ちたい。

decitabine は第II相試験まで進んでおり、効果が期待できる結果が得られている。17人のAMLと5人のMDS患者で移植後寛解に達している患者に対してdecitabineを5、7.5、10、15 mg/m²に振り分け、5日間投与を6週間毎、最大8サイクル投与した第I相試験では9人が再発、GVHD、感染症で死亡したが、8人は8サイクル後も寛解を維持した。2年OSは56%、DFSは48%であった¹⁴²⁾。次に、高リスク(予後不良因子を有する、再発難治性、もしくは二次性)のAML患者で移植後、MRDレベルの寛解に到達している患者204人に対して、移植後60-100日から少量decitabine 5 mg/m² + G-CSF 100 μg/m² 5日間を6-8週間毎、最大6サイクル投与する群とプラセボ群との第II相ランダム化比較試験では2年CIRはdecitabine群で15.0%、プラセボ群で38.3%(HR 0.32、P < 0.01)とdecitabine群で再発率が有意に低下し、慢性GVHDの発症率は有意差が見られなかった。有害事象に関してdecitabine投与群では好中球減少症が多く認められたが、ほとんどがGrade 1-2であり、非再発死亡率に関して有意差が見られなかった¹⁴³⁾。

6-2. FLT3阻害薬

midostaurin についてRATIFY試験では同種移植を受けた患者はmidostaurin維持療法を受けておらず、移植後のmidostaurin維持療法の有効性は明らかではなかった。そこで、第一寛解期で同種移植を実施したFLT3-ITD AML患者60人に対してmidostaurin (100 mg/day 4週間毎、12サイクル実施)投与群とプラセボ群とを比較した第II相RADIUS試験が行われた。しかし、18か月のRFSはmidostaurin群で89%、プラセボ群で76%(HR、0.46; P = 0.27)、CIRはそれぞれ11%、24%と有意差がつかなかった。有害事象に関しては消化器症状がmidostaurin群で多く見られ、急性GVHD、慢性GVHDの発症率に差はみられなかった¹⁴⁴⁾。

sorafenib について22人のFLT3-ITD AML患者(16人が第一寛解期、3人が第二寛解期、3人が非寛解期)に対して、同種移植後45-120日から、sorafenib最大800 mg/dayの投与量で、12か月のsorafenibの維持療法を行った第I相試験では、観察期間中央値17か月で1年無増悪生存率85%、生存率95%という結果であった¹⁴⁵⁾。次に、FLT3-ITD AML患者で同種移植後寛解に到達している83人に対してsorafenib (400 mg/day 14日間、その後800 mg/day 24か月)群とプラセボ群との二重盲検ランダム化比較試験を実施したドイツのSORMAIN試験では、観察期間中央値41.8か月で2年RFSは85% vs. 53.3%(HR 0.256、P = 0.002)、OS 90.5% vs. 66.2%(HR 0.241、P = 0.007)とsorafenibは再発予防に有効である結果となった。サブ解析の結果では、移植前MRDが陰性、移植後MRDが陽性の患者に対してsorafenibはより有効であった¹⁴⁶⁾。移植前後で寛解に到達しているFLT3-ITD AML患者202人に対してsorafenib投与群とプラセボ群に無作為に分け、予後を比較した中国からの報告でも、移植後1年のCIRは7.0% vs. 24.5%とsorafenib群で有効な結果が得られた。急性GVHD、慢性GVHDを含めた副作用では有意差は見られなかった。この試験では半数以上の患者は移植前にsorafenibをすでに投与されていたが、寛解例を対象にしていることもあり、移植前投与は再発に対して多変量解析で関連が認められなかった¹⁴⁷⁾。

quizartinib については13人のFLT3-ITD AML患者(第一寛解もしくは第二寛解)で同種移植後にquizartinib 40-60 mg/day 28日間投与を24サイクル実施した第I相試験では、10人が1年以上継続し、その中で5人は24サイクル実施できた。一人のみサイクル1の時に再発が見られた。Grade3以上の副作用で多かったのは血球減少であった¹⁴⁸⁾。さらにQuANTUM-First試験ではquizartinibを移植後も服用することで有意に生存率の改善が見られ、国内でも2023年に承認された。

gilteritinib についてはFLT3-ITD AMLで移植後寛解に到達している患者に対してgilteritinib 120 mg/day 2年間とプラセボとの二重盲検ランダム化比較試験(MORPHO試験)が行われたが、全体では2年RFS 77.2% vs. 69.9%と無再発生存期間に有意差が見られず、早期打ち切りとなった。ただし、移植前もしくは移植後のMRD陽性例に限るとgilteritinib群で無再発生存期間の延長を認めた(HR 0.515、P = 0.0065)サブ解析の結果が報告され¹⁴⁹⁾、一部の患者では有効な維持療法になる可能性を秘めている。

参考文献

1. Aoki, J., et al., Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*, 2016. 91 (3) : p. 302-7.
2. Muffy, L., et al., Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood*, 2017. 130 (9) : p. 1156-1164.
3. Ringden, O., et al., Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Age >69 Years with Acute Myelogenous Leukemia: On Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25 (10) : p. 1975-1983.
4. Mohile, S.G., et al., Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*, 2018. 36 (22) : p. 2326-2347.
5. Dale, W., et al., Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2023. 41 (26) : p. 4293-4312.
6. Decoster, L., et al., Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations † . *Ann Oncol*, 2015. 26 (2) : p. 288-300.
7. Arber, D.A., et al., International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*, 2022. 140 (11) : p. 1200-1228.
8. Falini, B. and M.P. Martelli, Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*, 2023. 98 (3) : p. 481-492.
9. 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) : p. 1345-1377.
10. Schuurhuis, G.J., et al., Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*, 2018. 131 (12) : p. 1275-1291.
11. Puckrin, R., et al., Measurable residual disease monitoring provides insufficient lead-time to prevent morphologic relapse in the majority of patients with core-binding factor acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2021. 106 (1) : p. 56-63.
12. Yin, J.A., 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) : p. 2826-35.
13. Rücker, F.G., et al., Measurable residual disease monitoring in acute myeloid leukemia with t(8;21) (q22;q22.1) : results from the AML Study Group. *Blood*, 2019. 134 (19) : p. 1608-1618.
14. Ishikawa, Y., et al., Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFβ-MYH11. *Blood Adv*, 2020. 4 (1) : p. 66-75.
15. 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) : p. 2213-23.
16. Krönke, J., et al., Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol*, 2011. 29 (19) : p. 2709-16.
17. Ivey, A., et al., Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med*, 2016. 374 (5) : p. 422-33.

18. Balsat, M., et al., Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group. *J Clin Oncol*, 2017. 35 (2) : p. 185–193.
19. Marumo, A., et al., NPM1–mutation–based measurable residual disease assessment after completion of two courses of post–remission therapy is a valuable clinical predictor of the prognosis of acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*, 2022. 116 (2) : p. 199–214.
20. Dillon, R., et al., Molecular MRD status and outcome after transplantation in NPM1–mutated AML. *Blood*, 2020. 135 (9) : p. 680–688.
21. Tiong, I.S., et al., Clinical impact of NPM1–mutant molecular persistence after chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Blood Adv*, 2021. 5 (23) : p. 5107–5111.
22. Kapp–Schwoerer, S., et al., Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1–mutated AML: results from the AMLSG 09–09 trial. *Blood*, 2020. 136 (26) : p. 3041–3050.
23. Cilloni, D., et al., Real–time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol*, 2009. 27 (31) : p. 5195–201.
24. Valkova, V., et al., WT1 Gene Expression in Peripheral Blood Before and After Allogeneic Stem Cell Transplantation is a Clinically Relevant Prognostic Marker in AML – A Single–center 14–year Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021. 21 (2) : p. e145–e151.
25. Duléry, R., et al., Impact of Wilms’ tumor 1 expression on outcome of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for AML. *Bone Marrow Transplant*, 2017. 52 (4) : p. 539–543.
26. Mashima, K., et al., Role of Sequential Monitoring of WT1 Gene Expression in Patients With Acute Myeloid Leukemia for the Early Detection of Leukemia Relapse. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018. 18 (12) : p. e521–e527.
27. Tsirigotis, P., et al., Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*, 2016. 51 (11) : p. 1431–1438.
28. Terwijn, M., et al., High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol*, 2013. 31 (31) : p. 3889–97.
29. Freeman, S.D., et al., Measurable Residual Disease at Induction Redefines Partial Response in Acute Myeloid Leukemia and Stratifies Outcomes in Patients at Standard Risk Without NPM1 Mutations. *J Clin Oncol*, 2018. 36 (15) : p. 1486–1497.
30. Araki, D., et al., Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease–Based Definition of Complete Remission? *J Clin Oncol*, 2016. 34 (4) : p. 329–36.
31. Paras, G., et al., Conditioning intensity and peritransplant flow cytometric MRD dynamics in adult AML. *Blood*, 2022. 139 (11) : p. 1694–1706.
32. Wood, B.L., Acute Myeloid Leukemia Minimal Residual Disease Detection: The Difference from Normal Approach. *Curr Protoc Cytom*, 2020. 93 (1) : p. e73.
33. Zeijlemaker, W., et al., CD34 (+) CD38 (–) leukemic stem cell frequency to predict outcome in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2019. 33 (5) : p. 1102–1112.
34. Thol, F., et al., Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood*, 2018. 132 (16) : p. 1703–1713.
35. Dillon, L.W., et al., DNA Sequencing to Detect Residual Disease in Adults With Acute Myeloid Leukemia Prior to Hematopoietic Cell Transplant. *JAMA*, 2023. 329 (9) : p. 745–755.

36. Grob, T., et al., Prognostic Value of FLT3-Internal Tandem Duplication Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 2023. 41 (4) : p. 756-765.
37. 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) : p. 2358-65.
38. Stone, R.M., et al., Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*, 2017. 377 (5) : p. 454-464.
39. Erba, H.P., 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) : p. 1571-1583.
40. Hills, R.K., 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) : p. 986-96.
41. Castaigne, S., et al., Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701) : a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2012. 379 (9825) : p. 1508-16.
42. Burnett, A.K., et al., Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2012. 30 (32) : p. 3924-31.
43. Wang, H., et al., Venetoclax plus 3+7 daunorubicin and cytarabine chemotherapy as first-line treatment for adults with acute myeloid leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2022. 9 (6) : p. e415-e424.
44. Lachowicz, C.A., et al., Venetoclax combined with induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a post-hoc, propensity score-matched, cohort study. *Lancet Haematol*, 2022. 9 (5) : p. e350-e360.
45. Daver, N.G., et al., Tolerability and Efficacy of the Anticlusters of Differentiation 47 Antibody Magrolimab Combined With Azacitidine in Patients With Previously Untreated AML: Phase Ib Results. *J Clin Oncol*, 2023. 41 (31) : p. 4893-4904.
46. Brunner, A.M., et al., Efficacy and Safety of Sabatolimab (MBG453) in Combination with Hypomethylating Agents (HMAs) in Patients (Pts) with Very High/High-Risk Myelodysplastic Syndrome (vHR/HR-MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML) : Final Analysis from a Phase Ib Study. *Blood*, 2021. 138 (Supplement 1) : p. 244-244.
47. 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) : p. 2366-72.
48. Mayer, R.J., et al., Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*, 1994. 331 (14) : p. 896-903.
49. Bloomfield, C.D., 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) : p. 4173-9.
50. Burnett, A.K., 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) : p. 3360-8.
51. 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) : p. 2696-702.
52. Wei, A.H., et al., Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First

- Remission. *N Engl J Med*, 2020. 383 (26) : p. 2526–2537.
53. Ferrara, F., et al., Consensus-based definition of unfitnes to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia*, 2013. 27 (5) : p. 997–9.
 54. Palmieri, R., et al., Accuracy of SIE/SIES/GITMO Consensus Criteria for Unfitness to Predict Early Mortality After Intensive Chemotherapy in Adults With AML or Other High-Grade Myeloid Neoplasm. *J Clin Oncol*, 2020. 38 (35) : p. 4163–4174.
 55. Minakata, D., et al., A low-dose cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor priming regimen versus a daunorubicin plus cytarabine regimen as induction therapy for older patients with acute myeloid leukemia: A propensity score analysis. *Leuk Res*, 2016. 42: p. 82–7.
 56. DiNardo, C.D., et al., Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2019. 133 (1) : p. 7–17.
 57. 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) : p. 291–9.
 58. DiNardo, C.D., et al., Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 2020. 383 (7) : p. 617–629.
 59. Wei, A.H., et al., Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*, 2020. 135 (24) : p. 2137–2145.
 60. DiNardo, C.D., et al., Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood*, 2020. 135 (11) : p. 791–803.
 61. Uy, G.L., 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) : p. 4989–4993.
 62. Lancet, J.E., 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) : p. 2684–2692.
 63. Roboz, G.J., et al., Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*, 2020. 135 (7) : p. 463–471.
 64. Montesinos, P., et al., Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 2022. 386 (16) : p. 1519–1531.
 65. Pollyea, D.A., et al., Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2019. 33 (11) : p. 2575–2584.
 66. Pollyea, D.A., et al., Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations. *Clin Cancer Res*, 2022. 28 (13) : p. 2753–2761.
 67. Heuser, M., et al., Clinical benefit of glasdegib plus low-dose cytarabine in patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia: long-term analysis of a phase II randomized trial. *Ann Hematol*, 2021. 100 (5) : p. 1181–1194.
 68. Burnett, A.K., et al., Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol*, 2013. 31 (10) : p. 1293–301.
 69. Lejeune, C., et al., High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in previously-treated acute leukemia patients. *Eur J Haematol*, 1990. 44 (4) : p. 240–3.
 70. 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) : p. 1210–4.
 71. Yamamoto, C., et al., Dose-reduced combination of mitoxantrone, etoposide, and cytarabine

- (miniMEC) for relapsed and refractory acute leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2016. 57 (11) : p. 2541-7.
72. Parker, J.E., et al., Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 1997. 99 (4) : p. 939-44.
 73. Robak, T., et al., Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2000. 39 (1-2) : p. 121-9.
 74. Cortes, J.E., 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) : p. 984-997.
 75. Perl, A.E., et al., Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*, 2019. 381 (18) : p. 1728-1740.
 76. Perl, A.E., et al., Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*, 2022. 139 (23) : p. 3366-3375.
 77. Stahl, M., et al., Clinical and molecular predictors of response and survival following venetoclax therapy in relapsed/refractory AML. *Blood Adv*, 2021. 5 (5) : p. 1552-1564.
 78. DiNardo, C.D., et al., Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 2021. 39(25) : p. 2768-2778.
 79. Daver, N., et al., Venetoclax Plus Gilteritinib for FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 2022. 40 (35) : p. 4048-4059.
 80. DiNardo, C.D., et al., Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*, 2018. 378 (25) : p. 2386-2398.
 81. de Botton, S., et al., Olutasidenib (FT-2102) induces durable complete remissions in patients with relapsed or refractory IDH1-mutated AML. *Blood Adv*, 2023. 7 (13) : p. 3117-3127.
 82. Stein, E.M., et al., Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*, 2017. 130 (6) : p. 722-731.
 83. de Botton, S., et al., Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood*, 2023. 141 (2) : p. 156-167.
 84. 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) : p. 2349-61.
 85. Bornhäuser, M., et al., Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation vs Standard Consolidation Chemotherapy in Patients With Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2023. 9 (4) : p. 519-526.
 86. Dholaria, B., et al., Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*, 2021. 27 (1) : p. 6-20.
 87. Spellman, S.R., Hematology 2022—what is complete HLA match in 2022? *Hematology*, 2022. 2022 (1) : p. 83-89.
 88. Kanda, Y., et al., Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*, 2003. 102 (4) : p. 1541-7.
 89. Kanda, J., et al., Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood*, 2012. 119 (10) : p. 2409-16.
 90. Yano, S., et al., Role of alternative donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in

- patients with intermediate- or poor-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant*, 2019. 54 (12) : p. 2004–2012.
91. Yanada, M., et al., Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation from Alternative Donors in Acute Myelogenous Leukemia: A Comparative Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2021. 27 (12) : p. 1005.e1–1005.e8.
 92. Terakura, S., et al., Comparison of Outcomes of 8/8 and 7/8 Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. 22 (2) : p. 330–338.
 93. Yanada, M., et al., Unrelated bone marrow transplantation or immediate umbilical cord blood transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Eur J Haematol*, 2016. 97 (3) : p. 278–87.
 94. Terakura, S., et al., Prospective evaluation of alternative donor from unrelated donor and cord blood in adult acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*, 2020. 55 (7) : p. 1399–1409.
 95. Ciurea, S.O., et al., Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*, 2015. 126 (8) : p. 1033–40.
 96. Gooptu, M., et al., HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood*, 2021. 138 (3) : p. 273–282.
 97. Scott, B.L., et al., Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*, 2017. 35 (11) : p. 1154–1161.
 98. Scott, B.L., 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) : p. 483.e1–483.e6.
 99. Hourigan, C.S., et al., Impact of Conditioning Intensity of Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With Genomic Evidence of Residual Disease. *J Clin Oncol*, 2020. 38 (12) : p. 1273–1283.
 100. Bornhäuser, M., et al., Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13 (10) : p. 1035–44.
 101. Fasslrunner, F., et al., Long-term efficacy of reduced-intensity versus myeloablative conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: retrospective follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 2018. 5 (4) : p. e161–e169.
 102. 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) : p. 2157–2164.
 103. Konuma, T., et al., Conditioning Intensity for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia Patients with Poor-Prognosis Cytogenetics in First Complete Remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2020. 26 (3) : p. 463–471.
 104. Copelan, E.A., et al., Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood*, 2013. 122 (24) : p. 3863–70.
 105. Bredeson, C., et al., Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body

- irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2013. 122 (24) : p. 3871–8.
106. Nagler, A., et al., Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen—a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 2013. 31 (28) : p. 3549–56.
 107. Nagler, A., et al., Outcomes after use of two standard ablative regimens in patients with refractory acute myeloid leukaemia: a retrospective, multicentre, registry analysis. *Lancet Haematol*, 2015. 2 (9) : p. e384–92.
 108. Lee, J.H., et al., Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol*, 2013. 31 (6) : p. 701–9.
 109. Rambaldi, A., et al., Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16 (15) : p. 1525–1536.
 110. Kawamura, K., et al., Comparison of Conditioning with Fludarabine/Busulfan and Fludarabine/Melphalan in Allogeneic Transplantation Recipients 50 Years or Older. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23 (12) : p. 2079–2087.
 111. Eapen, M., et al., Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. *Blood Adv*, 2018. 2 (16) : p. 2095–2103.
 112. Breems, D.A. and B. Löwenberg, Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 2005. 130 (6) : p. 825–33.
 113. Miyamoto, T., et al., Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission. *Int J Hematol*, 2018. 107 (4) : p. 468–477.
 114. Cornelissen, J.J., et al., Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40–60 years. *Leukemia*, 2015. 29 (5) : p. 1041–50.
 115. Mizutani, M., et al., Comparable outcomes between autologous and allogeneic transplant for adult acute myeloid leukemia in first CR. *Bone Marrow Transplant*, 2016. 51 (5) : p. 645–53.
 116. Maurillo, L., et al., Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2008. 26 (30) : p. 4944–51.
 117. Venditti, A., et al., GIMEMA AML1310 trial of risk-adapted, MRD-directed therapy for young adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*, 2019. 134 (12) : p. 935–945.
 118. Mohty, M., et al., The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia*, 2005. 19 (6) : p. 916–20.
 119. Devillier, R., et al., In-depth time-dependent analysis of the benefit of allo-HSCT for elderly patients with CR1 AML: a FILO study. *Blood Adv*, 2022. 6 (6) : p. 1804–1812.
 120. Ustun, C., et al., Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60–75 years in first complete remission (CR1) : an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. *Leukemia*, 2019. 33 (11) : p. 2599–2609.
 121. Devine, S.M., et al., Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology) / Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. *J Clin Oncol*, 2015. 33 (35) : p. 4167–75.

122. Rashidi, A., et al., Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. 22 (4) : p. 651–657.
123. Yanada, M., et al., Long-term results of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of 10-year follow-up data. *Bone Marrow Transplantation*, 2020. 55 (10) : p. 2008–2016.
124. Breems, D.A., et al., Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*, 2005. 23 (9) : p. 1969–78.
125. Chevallier, P., et al., A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study. *Leukemia*, 2011. 25 (6) : p. 939–44.
126. Yanada, M., et al., Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia not in remission. *Leukemia*, 2024. 38 (3) : p. 513–520.
127. Poiani, M., et al., The impact of cytogenetic risk on the outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: On behalf of the acute leukemia working party (ALWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Am J Hematol*, 2021. 96 (1) : p. 40–50.
128. Duval, M., et al., Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*, 2010. 28 (23) : p. 3730–8.
129. 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) : p. 2610–2618.
130. Baron, F., et al., Umbilical cord blood versus unrelated donor transplantation in adults with primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a report from Eurocord, the Acute Leukemia Working Party and the Cord Blood Committee of the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party of the EBMT. *Blood Cancer J*, 2019. 9 (4) : p. 46.
131. Shimomura, Y., et al., Comparing cord blood transplantation and matched related donor transplantation in non-remission acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2022. 36 (4) : p. 1132–1138.
132. Matsuda, K., et al., Comparison of transplant outcomes between haploidentical transplantation and single cord blood transplantation in non-remission acute myeloid leukaemia: A nationwide retrospective study. *Br J Haematol*, 2023. 201 (1) : p. 106–113.
133. Konuma, T., et al., Comparison of Allogeneic Transplant Outcomes Between Matched Sibling Donors and Alternative Donors in Patients Over 50 Years of Age with Acute Myeloid Leukemia: 8/8 Allele-Matched Unrelated Donors and Unrelated Cord Blood Provide Better Leukemia-Free Survival Compared with Matched Sibling Donors During Nonremission Status. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2024. 30 (2) : p. 215.e1–215.e18.
134. Ruutu, T., et al., Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplant*, 2015. 50(12) : p. 1542–50.
135. Kharfan-Dabaja, M.A., et al., Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. *JAMA Oncol*, 2018. 4 (9) : p. 1245–1253.
136. Bejanyan, N., et al., Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21 (3) : p. 454–9.
137. Eapen, M., et al., Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant*, 2004. 34 (8) : p. 721–7.

138. Duncan, C.N., et al., Long-term survival and late effects among one-year survivors of second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21 (1) : p. 151-8.
139. Oran, B., et al., A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv*, 2020. 4 (21) : p. 5580-5588.
140. de Lima, M., et al., CC-486 Maintenance after Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. 24 (10) : p. 2017-2024.
141. Oshikawa, G., et al., Post-transplant maintenance therapy with azacitidine and gemtuzumab ozogamicin for high-risk acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 2015. 169 (5) : p. 756-9.
142. Pusic, I., et al., Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21 (10) : p. 1761-9.
143. Gao, L., et al., Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 2020. 38 (36) : p. 4249-4259.
144. Maziarz, R.T., 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) : p. 1180-1189.
145. Chen, Y.B., et al., Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. 20 (12) : p. 2042-8.
146. 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) : p. 2993-3002.
147. 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) : p. 1201-1212.
148. Sandmaier, B.M., et al., Results of a phase 1 study of quizartinib as maintenance therapy in subjects with acute myeloid leukemia in remission following allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Am J Hematol*, 2018. 93 (2) : p. 222-231.
149. Levis, M.J., et al., Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for Acute Myeloid Leukemia With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. *J Clin Oncol*, 2024: p. Jco2302474.

利益相反の開示

「急性骨髄性白血病 (第4版)」の利益相反の開示

〈日本造血・免疫細胞療法学会利益相反開示項目／基準〉

開示項目※	開示基準
1) 企業・組織や営利を目的とした団体の役員、顧問職にある事実および報酬額	1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
2) 企業の株の保有とその株式から得られる利益	1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該株式の5%以上を保有
3) 企業への出資金またはストックオプション(新株予約権)の有無	1つの企業への出資額が100万円以上 ストックオプションは予定の一株あたり株値に予定数量を乗じた金額が100万円以上
4) 企業・組織や営利を目的とした団体から支払われる特許権などの使用料	1つの特許使用料が年間100万円以上
5) 企業・組織や営利を目的とした団体より会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料、指導料などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの講演料が年間合計50万円以上
6) 企業・組織や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの原稿料が年間合計50万円以上
7) 企業・組織や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
8) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄付金	1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
9) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属している場合
10) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究とは直接無関係な、旅行、贈答品などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から受けた報酬が年間5万円以上

※診療ガイドライン策定にかかる参加者または参加候補者については、7)および8)については、自らの研究内容に関連して、所属する組織・部門(研究機関、病院、学部あるいはセンターなど)の長が受け入れている研究費が1,000万円以上の場合および奨学(奨励)寄附金が200万円以上の場合、所属する組織・部門の利益相反情報としてそれぞれ申告しなければならない。

下記に、本診療ガイドラインの作成に当たった委員の利益相反事項を開示します。

〈利益相反事項の開示〉申告対象期間：2021年1月1日～2023年12月31日

急性骨髄性白血病 (第4版) 部会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
森田 薫					
神田 善伸					ノバルティスファーマ (株) ファイザー (株) 協和キリン (株) アステラス製薬 (株) MSD (株) 大日本住友製薬 (株) 中外製薬 (株) ヤンセンファーマ (株) サノフィ (株) シンバイオ製薬 (株) ブリistol・マイヤーズスクイブ (株) 旭化成ファーマ (株)
		セルジーン (株)	協和キリン (株) 大日本住友製薬 (株) 中外製薬 (株) エーザイ (株)		
石川 裕一					アステラス製薬 (株) アッビー (同) 第一三共 (株)
石山 謙					
澤 正史					サノフィ (株) ヤンセンファーマ (株) アッビー (同)
南谷 泰仁					ブリistol・マイヤーズスクイブ (株) アッビー (同)

宮本 敏浩					アストラゼネカ (株) 大塚製薬 (株) MSD (株) 第一三共 (株) 協和キリン (株) アステラス製薬 (株) アッヴィ (同) ヤンセンファーマ (株) アムジェン (株) 旭化成ファーマ (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株)
			協和キリン (株) 中外製薬 (株)		
矢野 真吾					アストラゼネカ (株) 第一三共 (株)
		大塚製薬 (株)	日本イーライリリー (株)		
柳田 正光					
小沼 貴晶					

*印は当該部会メンバーの所属する組織・部門におけるCOI開示項目

令和6学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
宮本 敏浩					アストラゼネカ (株) 大塚製薬 (株) MSD (株) 第一三共 (株) 協和キリン (株) アステラス製薬 (株) アッヴィ (同) ヤンセンファーマ (株) アムジェン (株) 旭化成ファーマ (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株)
			協和キリン (株) 中外製薬 (株)		

長谷川大一郎					
上村 智彦					ヤンセンファーマ (株) 小野薬品工業 (株) アヅヴィ (同)
澤 正史					サノフィ (株) ヤンセンファーマ (株) アヅヴィ (同)
梅田 雄嗣					
村松 秀城					
内田 直之					アヅヴィ (同) 大塚製薬 (株) ノバルティスファーマ (株)
		アステラス製薬 (株)	中外製薬 (株) 住友ファーマ (株) 協和キリン (株)		
杉田 純一					ファイザー (株) アステラス製薬 (株) 協和キリン (株) ヤンセンファーマ (株)
賀古 真一					中外製薬 (株) サノフィ (株) ファイザー (株)
錦織 桃子					
		シンバイオ製薬 (株)	中外製薬 (株) *		
南谷 泰仁					ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) アヅヴィ (同)

福原 規子					シンバイオ製薬 (株) 中外製薬 (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株)
		ジェンマブ (株) インサイト・バイオサン エンシズ・ジャパン (同) 中外製薬 (株) アッヴィ (同) Chordia Therapeutics (株) 協和キリン (株) Loxo Oncology 武田薬品工業 (株) Incyte Corporation			

*印は当該委員の所属する組織・部門におけるCOI開示項目

日本造血・免疫細胞療法学会 組織 COI

1) 学会の事業活動に関連して、資金 (寄付金等) を提供した企業
中外製薬 (株) 協和キリン (株) アステラス製薬 (株) アッヴィ 合同会社 ブリistol・マイヤーズスクイブ (株) ノバルティスファーマ (株) 大塚製薬 (株) 住友ファーマ (株) 富士製薬工業 (株) 日本新薬 (株)
2) 診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業名
なし

日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会 急性骨髄性白血病(第4版)部会

- * 森田 薫 (自治医科大学附属病院・血液科)
神田 善伸 (自治医科大学附属病院・血液科)
石川 裕一 (名古屋大学医学部附属病院・血液内科)
石山 謙 (国立国際医療研究センター病院・血液内科)
澤 正史 (安城更生病院・血液・腫瘍内科)
南谷 泰仁 (東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野)
宮本 敏浩 (金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学)
矢野 真吾 (東京慈恵会医科大学・腫瘍・血液内科)
柳田 正光 (名古屋市立大学医学部附属東部医療センター・血液・腫瘍内科)
小沼 貴晶 (東京大学医科学研究所附属病院・血液腫瘍内科)

* 部会長・執筆者

編集

令和6学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

(任期：令和6年4月～)

- * 宮本 敏浩 (金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学)
長谷川 大一郎 (兵庫県立こども病院・血液腫瘍内科)
上村 智彦 (原三信病院・血液内科)
澤 正史 (安城更生病院・血液・腫瘍内科)
梅田 雄嗣 (京都大学大学院医学研究科・発達小児科学)
村松 秀城 (名古屋大学大学院・小児科学)
内田 直之 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科)
杉田 純一 (社会医療法人北楡会札幌北楡病院・血液内科)
賀古 真一 (自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科)
錦織 桃子 (京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科学)
南谷 泰仁 (東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野)
福原 規子 (東北大学病院・血液内科)

* 委員長

日本造血・免疫細胞療法学会 急性骨髄性白血病(第4版)

発行日 令和6年12月26日

発行者 日本造血・免疫細胞療法学会