



造血細胞移植

ガイドライン

小児急性骨髄性白血病

(第4版)

2022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. 病型分類 | 1 |
| II. 小児 <i>de novo</i> AML の移植の適応とそのエビデンスレベル | 2 |
| 1. 小児 AML の予後因子と治療層別化 | 2 |
| 2. 小児 AML の薬物療法 | 3 |
| 3. 第一寛解期小児 AML における造血細胞移植 | 4 |
| 4. 第一寛解期小児 AML に対する自家造血細胞移植 | 5 |
| 5. 第二寛解期以降の小児 AML における造血細胞移植 | 5 |
| 6. 髄外病変を有する小児 AML における造血細胞移植 | 5 |
| III. APL の移植適応とエビデンスレベル | 6 |
| 1. APL の予後因子 | 6 |
| 2. APL の薬物療法 | 6 |
| 3. APL の薬物療法と造血細胞移植の比較 | 7 |
| IV. AML-DS の移植適応とエビデンスレベル | 8 |
| 1. AML-DS の薬物療法 | 8 |
| 2. AML-DS の薬物療法と造血細胞移植の比較 | 9 |
| 参考文献 | 10 |
| 利益相反の開示 | 15 |

はじめに

白血病は小児の悪性腫瘍の中で約3分の1を占める最も多い疾患であるが、急性骨髄性白血病 (AML) は小児期に発症する白血病の約25%を占め、本邦における新規診断AML症例数は年間180例前後と推定されている¹⁾。小児AMLでは、薬物療法の治療成績の向上と相まって、同種造血細胞移植に伴う晩期合併症等の問題から、第一寛解期における移植適応は再発リスクの高い高リスク群に限定される一方で、近年、新規に同定された細胞遺伝学的異常や微小残存病変 (MRD) などがリスク増別化に導入され、高リスク群に含まれる対象が拡大しつつある。本ガイドラインでは、急性骨髄性白血病 (*de novo* AML) と急性前骨髄球性白血病 (APL)、ダウン症候群に伴う急性骨髄性白血病 (AML-DS) とに分けて、それぞれ記載する。

I. 病型分類

AMLの病型分類は、2001年に導入されたWHO分類以降、細胞形態を基本としたFAB (French-American-British) 分類に代わり、AMLの予後因子として最も重要とされる特定の細胞遺伝学的異常の有無が重視されるようになった。WHO 2016分類 (改訂第4版) では表1のように分類されている²⁾。WHO分類では、原則として骨髄全有核細胞 (ANC) 中の芽球が20%以上ある場合に、AMLと診断するが、*RUNX1-RUNX1T1*、*CBFB-MYH11*、*PML-RARA*を伴う場合は、芽球がANCの20%未満でもAMLと診断する。

表1. AMLのWHO分類 (改訂第4版)

-
1. 反復性染色体異常を有するAML (Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities)
 - 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*
 - APL with *PML-RARA*
 - AML with t (9;11) (p21.3;q23.3) ; *KMT2A-MLLT3*
 - AML with t (6;9) (p23;q34.1) ; *DEK-NUP214*
 - AML with inv (3) (q21.3q26.2) or t (3;3) (q21.3;q26.2) ; *GATA2, MECOM*
 - AML (megakaryoblastic) with t (1;22) (p13.3;q13.1) ; *RBM15-MKLI*
 - AML with *BCR-ABL1* (provisional entity)
 - AML with mutated *NPM1*
 - AML with biallelic mutation of *CEBPA*
 - AML with mutated *RUNX1* (provisional entity)
 2. 骨髄異形成関連の変化を有するAML (Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes)
 3. 治療関連骨髄性腫瘍 (Therapy-related myeloid neoplasms)
 4. 分類不能のAML (Acute myeloid leukaemia, not otherwise specified)
 - AML with minimal differentiation
 - AML without maturation
 - AML with maturation
 - Acute myelomonocytic leukaemia
 - Acute monoblastic and monocytic leukaemia
 - Pure erythroid leukaemia
 - Acute megakaryoblastic leukaemia
 - Acute basophilic leukaemia
 - Acute panmyelosis with myelofibrosis
 5. 骨髄肉腫 (Myeloid sarcoma)
 6. ダウン症候群関連骨髄増殖症 (Myeloid proliferations associated with Down syndrome)
 - Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome
 - Myeloid leukaemia associated with Down syndrome
-

II. 小児 *de novo* AML の移植の適応とそのエビデンスレベル

以下、小児 *de novo* AML の移植の適応とそのエビデンスレベルについて、表2に示す。

表2. 小児 *de novo* AML の移植適応

| 病期 | リスク | 同種移植 | | | 自家移植 |
|---------------|--------|---------|----------|------|------|
| | | HLA適合血縁 | HLA適合非血縁 | 臍帯血 | |
| 第一寛解期 | 低リスク* | GNR | GNR | GNR | GNR |
| | 中間リスク* | GNR | GNR | GNR | GNR |
| | 高リスク* | S | S | S | GNR |
| 第二以降の寛解期 | | S | S | S | GNR |
| 再発進行期/寛解導入不応期 | | CO** | CO** | CO** | GNR |

*リスク分類は、使用する化学療法レジメンに依存する。本邦では、進行中のJPLSG AML-20試験 (jRCTs041210015)において、以下のリスク分類が用いられている。

低リスク群：core binding factor (CBF)-AML [t(8;21) (q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1*, inv(16) (p13.1q22)あるいはt(16;16) (p13.1;q22)/*CBFB-MYH11*]のうち、*FLT3-ITD*陰性かつ初回寛解導入療法後 (EOI1)のMRDが0.1%未満の症例。

中間リスク群：CBF-AMLのうち、*FLT3-ITD*陽性またはEOI1のMRDが0.1%以上の症例。非CBF-AMLのうち、細胞遺伝学的高リスク因子がなく、かつEOI1のMRDが0.1%未満の症例。

高リスク群：EOI1で非寛解の症例。非CBF-AMLのうち、細胞遺伝学的高リスク因子がなく、かつEOI1のMRDが0.1%以上の症例。非CBF-AMLのうち、細胞遺伝学的高リスク因子を有する症例。

※細胞遺伝学的高リスク因子:モノソミー7, モノソミー5/5q-, inv(3) (q21q26.2)またはt(3;3) (q21;q26.2), *FLT3-ITD*陽性(ただしCBF-AMLは除く), t(9;22) (q34;q11.2)/*BCR-ABL1*, 高リスク*KMT2A*再構成 [t(4;11) (q21;q23.3)/*KMT2A-AFF1*, t(6;11) (q27;q23)/*KMT2A-AFDN*, t(10;11) (p12;q23)/*KMT2A-MLLT10*], t(6;9) (p23;q34)/*DEK-NUP214*, t(7;11) (p15.4;p15)/*NUP98-HOX49*, t(5;11) (q35;p15.5)/*NUP98-NSD1*, t(11;12) (p15;p13)/*NUP98-KDM5A*, inv(16) (p13.3q24.3)/*CBFA2T3-GLIS2*, t(16;21) (p11.2;q22.2)/*FUS-ERG*, t(7;12) (q36;p13)/*MNX1-ETV6*, t(10;11) (p12-13;q14-21)/*PICALM-MLLT10*, *TBL1XR1-RARB*

**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、performance statusが良好な場合は積極的に行われることが多い。

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べきである)

CO：clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev：developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき場合

GNR：not generally recommended 一般的には勧められない

1. 小児 AML の予後因子と治療層別化

AMLの最も重要な予後因子は、AML細胞における特定の細胞遺伝学的異常の有無と、MRDを含む寛解導入療法後の治療反応性である。同種造血細胞移植の適応を含めたAMLの寛解後治療は、これらの予後因子に基づいたリスク層別化により決定される³⁾。t(8;21) (q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1*陽性、inv(16) (p13.1q22)あるいはt(16;16) (p13.1;q22)/*CBFB-MYH11*陽性、すなわちcore binding factor関連AML (CBF-AML)の場合は、血液学的非寛解例などを除いて化学療法のみで治療が選択され、高リスクと定義された細胞遺伝学的異常を有する場合や、初回寛解導入療法後に血液学的非寛解であった場合、非CBF-AMLのうち初回寛解導入療法後のMRDが陽性であった場合などは、高リ

スク群として第一寛解期における同種造血細胞移植の適応となる。なお、小児AMLにおけるMRDについては、AML細胞の持つ特異的な表面抗原パターンをフローサイトメトリー法で検出する方法が、特異性および汎用性の観点から優れているとされている⁴⁾。

2. 小児AMLの薬物療法

小児AMLの治療の主体は多剤併用化学療法であり、その中心を担う薬剤はシタラビン(Ara-C)とアントラサイクリンである。これらの2剤を用いた寛解導入療法と大量Ara-C療法を含む強化療法を計4~5コース程度行うのが標準的である³⁾。小児AMLで用いられているアントラサイクリンとしては、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロンがあるが、その優劣については結論が出ていない⁵⁻⁷⁾。その他、Ara-Cとアントラサイクリン以外の第3の薬剤を併用することの意義も必ずしも明確ではないが、小児AMLにおいてはエトポシドなどが併用されることが多い⁸⁾。抗CD33抗体薬物複合体製剤ゲムツズマブ・オゾガマイシン(GO)については、米国では標準的化学療法との併用が標準治療として位置付けられているが⁹⁾、本邦における承認内容は、対象として再発・難治例にとどまっている。GOについては、特に既使用例に対して造血細胞移植を行った場合に、類洞閉塞症候群発症との関連が指摘されている¹⁰⁾。また、FLT3-ITDを含むFLT3変異陽性例において、再発・難治例ではFLT3阻害薬(ギルテリチニブ、キザルチニブ。ただしキザルチニブはFLT3-ITDのみ)の使用が選択肢になり得るが、現段階では小児AMLにおける有用性のエビデンスは確立しておらず、また剤形が錠剤のみであることも留意する必要がある^{11,12)}。なお、2021年にBCL2阻害薬ベネトクラクスとアザシチジンまたはシタラビンとの併用療法が国内で承認された^{13,14)}。ただし、本治療法は強力な寛解導入療法の適応となる患者への有用性は確立しておらず、小児AMLにおいては標準的化学療法の適応とならない再発・難治例に対する選択肢と位置づけられるが、小児患者における知見は限られること¹⁵⁾、やはり剤形が錠剤のみであることに留意する必要がある。表2に、最近の主な小児AML臨床試験の治療成績を示す^{6,7,9,16-23)}。

表3. 最近の主な小児AML臨床試験の治療成績

| 試験名 | 期間 | N | 移植(CR1) | EFS(年) | OS(年) |
|------------------|-----------|------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| AIEOP AML2002/01 | 2002-2011 | 482 | 同種29% 自家21% | 55%(8) | 68%(8) |
| AML-BFM2004 | 2004-2010 | 611 | 8% | 55%(5) | 74%(5) |
| COG AAML0531 | 2006-2010 | 1022 | 15% | GO(-):53%(3) GO(+):47%(3) | GO(-):65%(3) GO(+):69%(3) |
| COG AAML1031 | 2011-2016 | 1097 | 8% | Bor(-):45%(3) Bor(+):47%(3) | Bor(-):64%(3) Bor(+):67%(3) |
| DB AML01 | 2010-2014 | 112 | — | 53%(3) | 74%(3) |
| ELAM02 | 2005-2012 | 438 | 27% | 57%(4) | 73%(4) |
| JPLSG AML-05 | 2006-2010 | 443 | 12% | 54%(3) | 73%(3) |
| MRC AML12 | 1995-2002 | 564 | 11% | 54%(10) | 63%(10) |
| NOPHO AML2004 | 2004-2009 | 151 | 15% | 57%(3) | 69%(3) |
| SJCRH AML08 | 2008-2017 | 285 | 28% | CLO:53%(3) HD-ADE:52%(3) | CLO:75%(3) HD-ADE:65%(3) |

AIEOP, Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica; BFM, Berlin-Frankfurt-Münster; COG, Children's Oncology Group; DB, Dutch Belgian; ELAM, Enfants Leucémie Aiguë Myéloïde; JPLSG, 日本小児白血病リンパ腫研究グループ; MRC, Medical Research Council; NOPHO, Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; SJCRH, St.Jude小児がん研究病院; Bor, ボルテゾミブ; CR1, 第一寛解期; CLO, クロファラビン; EFS, 無イベント生存率; OS, 全生存率

3. 第一寛解期小児AMLにおける造血細胞移植

1980年代以降、第一寛解期の小児AMLに対して、HLA一致同胞ドナーからの同種造血細胞移植が広く行われるようになり、化学療法と同種あるいは自家移植との優劣について、「生物学的ランダム化 (Mendelian/genetic randomization)」、すなわち寛解が得られた症例を対象に、HLA 適合同胞ドナーがいる場合には同種移植群に、ドナーがない場合には化学療法群に割り付け、intent-to-treat 解析を行う方法で検討が行われた²⁴⁾。米国CCG (Children's Cancer Group) の5つの臨床試験を合同解析したもの、およびCCG2891試験では、無病生存率 (DFS)、全生存率 (OS) とともに同種移植群が優った。しかし、CCG2961試験では同種移植群が優ったのはDFSのみで、OSでは差が認められなかった。その他、ドイツのBFM (Berlin-Frankfurt-Münster) グループによるAML-BFM98試験、EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer)-CLG (Children Leukemia Group) 58921試験、英国のMRC (Medical Research Council) AML10試験では同種移植群と化学療法群とで差は認めなかった。

1990年代後半以降、主としてAML細胞の染色体核型によるリスク層別化治療が導入されるようになり、t(8;21)やinv(16)陽性例などのCBF白血病に対しては、第一寛解期における同種移植の適応はない、とするコンセンサスが確立した。CBF白血病以外の中間リスク群および高リスク群小児AMLに対しては、前述の通り同種移植による生存率向上の効果が必ずしも明らかでないこと、晩期合併症を含めた同種移植のリスクを考慮して、第一寛解期における同種移植の適応を高リスク群に限定することが一般的となったが、高リスク群の定義は研究グループによって異なる。表1に示す通り、最近の小児AML臨床試験における第一寛解期で同種移植が実施された割合は8~29%となっている。一方、新規に同定された細胞遺伝学的異常やMRDを用いた層別化によって従来は非高リスク群とされていた亜群が高リスク群に再分類されることで、第一寛解期における移植適応は、近年、むしろ拡大傾向にある。ただし、高リスク群においても、t(16;21) (p11;q22)/FUS-ERG陽性例は極めて予後不良であるなど、その移植成績は個々の細胞遺伝学的亜群によって大きく異なることに留意する必要がある²⁵⁾。

ドナーソースについては、HLA一致または1抗原不一致血縁ドナー、HLA一致非血縁ドナーの選択が標準的であるが、HLA 2抗原不一致までの非血縁臍帯血ドナーによる移植成績も血縁あるいは非血縁ドナーによる移植成績と遜色ない結果が得られている^{26,27)}。近年、移植後シクロホスファミド (PTCy) を用いた血縁者間HLA半合致移植が選択肢となりつつある。小児AMLにおけるエビデンスは限られているものの、前述の標準的な移植ドナーが得られない場合などは選択肢となり得る²⁸⁾。

前処置について、全身放射線照射 (TBI) を用いた前処置法とブスルファン (BU) などを用いた非照射前処置法との間で優劣について前方視的に比較した試験は存在しない。しかし、フランスのレジストリーデータを用いた後方視的検討ではBU+シクロホスファミド (CY) がTBI+CYよりも幹細胞源やドナータイプに関わらず5年OS、DFSとともに良好であったことを報告しており、本邦のTRUMPデータを用いた解析においてもTBIとBUとで無再発生存率、再発率、非再発死亡率いずれも差がなかったことが報告されている^{29,30)}。小児ではTBIに伴う晩期合併症を回避する観点から、第一寛解期での移植では、非照射前処置法が選択される傾向にある。なお、非照射前処置法の多くで使用されるBUにの投与について、特に小児や思春期・若年成人世代の患者においては適切な血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) に基づいた投与量を設定することが、移植成績の向上に直結することが示されており、推奨される³¹⁾。また、前処置強度を軽減した移植法 (Reduced intensity conditioning; RIC) についても、従来の前処置法 (Myeloablative conditioning; MAC) と前方視的に検討したものはないが、米国Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR) から両方でOSや再発率、移植関連死亡に差がないことが報告されており、本邦のTRUMPデータベースを用いた検討でもフルダラピンとメルファランを用いたRICがTBIやBUを用いたMACと比較してOSや再発率、非再発死亡に差がないことが報告されている^{32,33)}。一方で、米国のBlood and Marrow Transplant Clinical Trials Networkにより実施された成人AMLおよびMDSを対象としたRICとMACを比較した第III相試験において、RIC群で有意に再発率が高かった³⁴⁾。現状ではRICの選択は臨床試験下またはMACの適応

とならない患者に限定するべきである。

4. 第一寛解期小児AMLに対する自家造血細胞移植

主として1980年代～1990年代前半にかけての第一寛解期小児AMLに対する自家造血幹細胞移植の検討結果からは、少なくともOSの比較において通常の化学療法との差はなく、メタ解析にてもその優位性は証明されず、現在その適応はない³⁵⁾。

5. 第二寛解期以降の小児AMLにおける造血細胞移植

日本造血細胞移植学会による2019年度全国調査報告書によれば、16歳未満例のAMLの血縁者間骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、非血縁者間臍帯血移植の移植後5年生存率は、第二寛解期でそれぞれ62.9%、64.4%、66.3%、非寛解の場合はそれぞれ29.7%、30.6%、25.3%である。通常、再発後第二寛解期以降の場合や、非寛解の場合は、化学療法のみで治癒が得られる確率は非常に低く、同種造血細胞移植を行うことが推奨される。本邦のTRUMPデータベースを用いた検討でも、第1寛解期における移植後再発であっても、第2寛解が得られた場合の移植成績は、5年OS 41.7%であった³⁶⁾。ただし、非寛解の場合は、治癒率の低さ、治療関連合併症を起こすリスクを考慮して、移植の適応を十分に検討する必要がある³⁷⁾。一部で、移植片対白血病(GVL)効果を増強する目的でT細胞非除去HLA半合致移植が実施されているが³⁸⁾、その適応については慎重に判断されるべきである。

6. 髄外病変を有する小児AMLにおける造血細胞移植

AMLの髄外病変は、中枢神経系や皮膚、眼窩などに多いが、体内のどこの部位にも発症し得る。乳児例やCBF-AML、KMT2A再構成陽性例、FAB-M4/M5などで多い。髄外病変が予後に及ぼす影響については明確ではなく、リスク層別化因子には通常用いられていない。本邦のTRUMPデータベースを用いた検討でも、診断時の髄外病変の有無自体は移植後OSに影響しないことが示されているが、移植時に非寛解であった場合は不良であった³⁹⁾。

Ⅲ. APLの移植適応とエビデンスレベル

以下、小児APLの移植の適応とそのエビデンスレベルについて、表4に示す。

表4. 小児APLの移植適応

| | 同種移植 | | | 自家移植 |
|---------------|----------|-----------|-------|------|
| | HLA 適合同胞 | HLA 適合非血縁 | 臍帯血 | |
| 第一寛解期 MRD (-) | GNR | GNR | GNR | GNR |
| 第二寛解期 MRD (-) | CO* | CO* | CO* | S |
| 第二寛解期 MRD (+) | CO* | CO* | CO* | CO** |
| 再発期・寛解導入不能期 | CO*** | CO*** | CO*** | GNR |

MRDはPCR-MRD

* 移植関連合併症が懸念されるため、慎重な検討を要するという意味でCOとした

** 再発が懸念されるため、慎重な検討を要するという意味でCOとした

*** 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

1. APLの予後因子

初発診断時の白血球数、血小板数による再発リスク分類がイタリア、スペイン共同グループより報告されたが⁴⁰⁾、近年欧米では、治療の層別化に初発診断時の白血球数のみを用い、低リスク群(白血球数 $< 10,000/\mu\text{L}$)と高リスク群(白血球数 $\geq 10,000/\mu\text{L}$)に分けて治療強度を調整している。一方、本邦の日本小児がん研究グループ(JCCG)による臨床試験においては、寛解導入療法後寛解例を低リスク群、非寛解例を高リスク群として、治療反応性によるリスク分類を用いてきた。

また強化療法終了後のRQ-PCRによるPML-RARA融合遺伝子を定量したMRD解析による分子遺伝学的寛解の有無が、その後の予後に影響するとの報告があり、強化療法後3年間は3カ月おきに骨髄のMRD解析をすること、陽性となった場合には2週間後に再検し、それでも陽性の場合には予防的治療の開始を推奨されている⁴¹⁾。

2. APLの薬物療法

APLは1988年に全トランスレチノイン酸(ATRA)による分化誘導療法の効果が報告されたことにより⁴²⁾、以後ATRA併用化学療法が導入され、寛解導入療法中死亡の減少および寛解導入率の向上が得られ、劇的に治療成績が向上した。

European APLグループによるAPL93試験によると、小児例のみを抽出した5年EFSは71%と成人例と同等であり、さらにATRAおよび抗がん剤併用による維持療法が有効であることも示された^{43,44)}。国内では小児AML共同治療研究会によるAML99-M3試験、AML99-M3を基本骨格として治療強度の源弱を図った日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)によるAML-P05試験が全国的な臨床試験として行われ、AML-P05では寛解導入率:85.7%、3年EFS 83.6%、3年OS 90.7%と海外の報告と遜色のない結果が得られた^{45,46)}。以上、小児APLにおいても、①ATRAと抗がん剤併用による寛解導入療法、②アントラサイクリンを中心とした強化療法、③ATRA単独あるいは抗がん剤併用による維持療法、が標準治療として確立している。

1997年に報告された三酸化ヒ素(ATO)は、ATRA使用後再発例において優れた再寛解導入効果を示し⁴⁷⁾、その後成人を中心に再発例、初発例に対する有用性について報告が相次いだ。そして2013年にイタリアおよびドイツで行われたAPL0406試験において、成人標準リスク群APLに対し、ATRA/ATO併用療法のみによる治療で高い生存率と低い有害事象発生率が得られたことを報告した^{48,49)}。その後、イギリスのAML-17試験では高危険群APLに対しても、ATRA/ATOを基本骨格とし、寛解導入療法にのみ化学療法剤を追加することで優れた生存率が得られることが報告された⁵⁰⁾。以上のように成人新規診断APLにおいてはATRA/ATOを基本骨格とした治療が標準治療になりつつある。

小児APLでも近年ATOの導入が進みつつある。米国Children's Oncology Group(COG)が強化療法の一部をATOに置き換えたAAML0631試験でも、過去の標準治療と遜色のない成績が示され、かつアントラサイクリンの減量、有害事象の軽減に成功した⁵¹⁾。現在、COGは小児新規診断標準リスク群APLに対しATRA/ATOによる治療を、高危険群APLに対してはATRA/ATOを基本骨格に寛解導入療法でアントラサイクリンを追加した治療を行うAAML1331試験を実施し、またヨーロッパでも同様の臨床試験(ICC APL-02)を実施している。最近、中国からATRA/ATOを基本骨格として、初発診断時白血球数とFLT3-ITDの有無によるリスク分類を行い、標準リスク群(初診時白血球数 $< 10,000/\mu\text{L}$ かつFLT3-ITD陰性)に対してはATRA/ATOのみで2年OS 99%、2年EFS 95%を達成し、高リスク群(標準リスク群以外)に対してはATRA/ATOに加えてアントラサイクリンを併用し、2年OS 95%、2年EFS 90%を達成した⁵²⁾。国内では強化療法にATOを導入したAML-P13試験を実施中である。しかし、ATRA/ATO治療は骨髄抑制やアントラサイクリン関連心毒性などの有害事象を減少できる反面、APL分化症候群やATOによるQT延長などの合併症対策が必要であると同時に、特にATOの長期毒性等の情報がまだ不十分であることに留意する必要がある。その他、APL細胞で高発現しているCD33を標的としたGOの有用性も、再発及び初発APLいずれにおいても報告されている^{50,53)}。

以上のようにAPLの薬物療法は、従来の化学療法剤を減量または撤廃するというパラダイムシフトを迎えている。しかし、予後因子の項で触れた通り、強化療法終了後にPML-RARA融合遺伝子を用いたRQ-PCRによる骨髄MRDが陽性であった場合は、高率に血液学的再発に至る。MRD陽性例に対しては2週間以内に再検査を行い、繰り返し陽性の場合、速やかにATOなどによる治療導入が必要であり、造血細胞移植の適応となる⁵⁴⁾。

3. APLの薬物療法と造血細胞移植の比較

APLの初発未治療例では、ATRA併用化学療法またはATRA/ATO治療で良好な成績が得られていることから、第一寛解期での造血細胞移植の適応はない。造血細胞移植の適応となるのは、主に再発後の第二寛解期の例、加えて非寛解症例など難治例に限られる。

APLに対する化学療法と造血細胞移植の比較、もしくは移植ソース別の造血細胞移植の比較をした報告は全て後方視的検討である。第二寛解期APLに対する移植の是非を検討した報告として、European APLグループによる成人122症例の解析がある⁵⁵⁾。これによると、ATRAと抗がん剤などによる救援療法後の血液学的第二寛解期に、73例(60%)が移植を受け、そのうち50例は自家移植、23例は同種移植であった。7年無再発生存率(RFS)、7年EFS、7年OSはそれぞれ、自家移植群で79.4%、60.6%、59.8%、同種移植群で92.3%、52.2%、51.8%、非移植群では38%、30.4%、39.5%であり、移植群が非移植群より成績が良かった。再発率については同種移植群が有意に低いが、治療関連合併症率が高く、EFS、OSではむしろ自家移植群が優っていた。そして、自家移植片採取時MRD陰性である患者では、MRDが検討されていない患者に対して7年EFSが76.5% vs 49.2%と有意差を認め、自家移植を行う場合には分子遺伝学的に寛解であることが重要であることも示された。

移植ソースに関する解析としては、CIBMTRが1995年～2006年に第二寛解期移植を受けた294症例の解析結果を報告している⁵⁶⁾。これによると、ATRA、ATOと抗がん剤などによる救援療法後の血液学的第二寛解期に、232例(79%)が同種移植を受け、62例(21%)が自家移植を受けた。5年RFS、5年OSは自家移植群で63%、75%、同種移植群で50%、54%であり、自家移植群の方が同種移植群より成績が良かった。その理由としては高い治療関連死亡率(同種移植群：30%、自家移植群：2%)が挙げられ、再発率(同種移植群：18%、自家移植群：30%)には有意差はなかった。この中には20歳未満の症例が79例含まれており、70例が同種移植、9例が自家移植を受けているがサブグループ解析についての言及はない。PCR-MRD解析可能であった症例のうち、同種移植群の14例、自家移植群の6例でMRD陽性であったが、予後には影響はなかったとしている。

現在初回治療の標準となりつつある、ATRA/ATO治療後の再発に対する造血細胞移植の位置づけに関する報告はない。しかし、初回治療においてATO使用の有無に関わらず、ATOによる救援治療は有効であるが、初回治療にATOを使用している群と使用していない群では、OSに差はなかったものの(使用群：62.4%、非使用群：71.2%)、非再発生存率は非使用群で有意に良好であった(使用群：29.8%、非使用群：66.2%)とする報告もあり⁵⁷⁾、ATRA/ATO治療後に再発では、移植は長期生存を得るために不可避になってくることが予想される。

小児の再発あるいは治療抵抗性APL患者を対象にした自家移植、同種移植の比較検討としてはDvorakらが報告した32例という少数例の後方視的な検討がある⁵⁸⁾。再発あるいは治療抵抗性と診断され、救援療法後血液学的寛解に至った32例のうち、11例に対して自家移植、21例に対して同種移植が行われた。移植関連死亡率、再発率は、自家移植群で0%、27%、同種移植群で19%、10%であり、5年EFS、5年OSはそれぞれ、自家移植群で73%、82%、同種移植群で71%、76%であり有意差はなかった。しかし同種移植群の低い再発率から、APLに対する同種移植は強いGVL効果が期待できること、同種移植群の治療関連死亡率が低い理由として第二寛解を得るための治療が比較的軽度であることなどが示唆されている。同様の同種移植の結果はBourquin等も報告している⁵⁹⁾。本邦からも2020年にYamamoto等によるTRUMPデータの後方視的解析の結果が報告された⁶⁰⁾。1990年～2014年までの症例で、95例の解析結果である。40例(42%)が第一寛解期、41例(43%)が第二寛解

期、3例(3%)が第三寛解期における移植例で、11例(12%)が非寛解期移植例であった。5年OS、5年DFSは非寛解期移植例では46%、46%、第一寛解期移植例では80%、78%、第二・第三寛解期移植例では81%、76%と、非寛解期移植例で有意に悪かった。このうち、第二寛解期移植例の解析で、自家移植群と同種移植群において5年累積再発率に差は認められず(9%、11%)、5年OSにも有意差は認められなかった(85%、78%)。他にも、小児再発APLに対しても、PCR-MRD陰性の場合には自家末梢血幹細胞移植が有用であるという報告もあり⁶¹⁾、自家あるいは同種に関する一定の見解はないが、自家移植の有効性を示すデータが小児においても増えている。

今後、小児においてもATRA/ATOを基本骨格とした治療が新規診断APLに対して標準治療となることが予想される。中国からのデータでも高いEFSが示されており⁵²⁾、再発率の更なる減少が期待される反面、再発時には、ATOやGOを用いた救済療法により第二寛解を得た後、速やかに造血細胞移植を行うことが生存率の向上には不可欠となることが予想される。移植ソースとしては、PCR-MRD陰性の場合には自家、PCR-MRD陽性の場合には同種移植を考慮する必要がある。

IV. AML-DSの移植適応とエビデンスレベル

以下、AML-DSの移植の適応とそのエビデンスレベルについて、表6に示す。

表6. AML-DSの移植適応

| 病期 | 同種移植 | | | 自家移植 |
|---------------|---------|----------|-----|------|
| | HLA適合同胞 | HLA適合非血縁 | 臍帯血 | |
| 第一寛解期 | GNR | GNR | GNR | GNR |
| 第二以降の寛解期 | CO | CO | CO | GNR |
| 再発進行期／寛解導入不応期 | CO* | CO* | CO* | GNR |

*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

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べきである)

CO：clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev：developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき場合

GNR：not generally recommended 一般的には勧められない

1. AML-DSの薬物療法

ダウン症候群(DS)はよく知られた染色体異常疾患の1つで、DS児は非DS児に比べ、白血病を発症しやすいことが知られている。DSに発症した急性骨髄性白血病(AML-DS)は、非DSに発症したAML(AML-non DS)に比べ、ほとんどが4歳以下と発症年齢が低く、急性巨核芽球性白血病が多いなどの特徴を持つ。AML-DSはAML-non DSに比べ、治療合併症が多い一方で、治療反応性がよいことが知られるようになり、現在は独立した治療がおこなわれている。治療はAML-non DSと同様、Ara-Cとアントラサイクリンを基本とし、欧米のようにAML-non DSと骨格は同じとし投与量の減量をおこなっているものと、我が国のようにAML-DSに特化した治療を行っているものがあるが、いずれも80～90%のEFSが得られている⁶²⁻⁶⁴⁾。

2. AML-DSの薬物療法と造血細胞移植の比較

最近の国内外の治療研究では、化学療法のみで良好な成績が得られていることから、第一寛解期での造血細胞移植の適応はない。したがってAML-DSにおいて造血細胞移植の適応となるのは難治ならびに再発症例に限られる。薬物療法と造血細胞移植を比較した試験はなく、これまでのまとまった報告はすべて後方視的検討で、ALLも含んだ急性白血病を有するDSに対する移植成績として報告されているものもある。

Rubinらは、27例のDS (ALL 14例、AML 11例、再生不良性貧血 2例) に対する移植成績を報告している⁶⁵⁾。全例でTBI 7.5Gy以上またはCY 120mg/kg以上の前処置がおこなわれた。7例が肺合併症(肺炎、肺出血など)で死亡し、5例で気道狭窄を併発した粘膜炎などの気道合併症を認めた。19例(70%)が100日以上生存した。前処置やGVHD予防法などで100日生存に有意に関係している要素はないが、CY+TBIはBU+CYやAra-C+TBIに比べやや早期死亡が多く、GVHD予防にメトトレキサート(MTX)を用いた群がシクロスポリン(CyA)群に比べ早期死亡が多かったとしている。3年OSは48%、non-leukemic mortalityは39%で、DS児は通常の前処置に耐えうるが、生命を脅かす移植関連毒性はnon-DS児より強く、移植後早期の気道ならびに肺合併症に注意が必要である、と結論されている。AMLの11例は1.8歳から14歳で移植され、移植時病期は第一寛解期が7例、第二寛解期が3例、再発期が1例、移植源は全例骨髄で自家3例、同胞7例、非血縁1例だった。6例が死亡(原病死3例、合併症死3例)し、生存した5例は全例第一寛解期での移植(自家1例を含む)であった。

Meissnerらは、11例のDS合併急性白血病の移植成績を報告している⁶⁶⁾。9例でMACが用いられ、全体の移植後EFSは18%、OSは36%で、移植合併症より再発のほうが死因として多かった。AMLの3例はいずれも第二寛解期での移植で、BUによるMACが行われた。1例目はHLA不適合母からの移植後Day80で生着不全と診断されたが、保存されていた自家末梢血幹細胞の輸注により長期生存が得られている。残る2例は移植後それぞれ6か月および10.5か月に再発した後、死亡した。

Hitzlerらは、2000年～2009年にCIBMTRに報告されたAML-DS 28例の後方視的解析を行っている⁶⁷⁾。移植年齢の中央値は3歳で、5例(18%)が第一寛解期、12例(43%)が第二寛解期移植、11例(39%)が再発/寛解導入不応で、1例を除き全例がMACによる移植であった。移植合併症死亡は7例(25%)、移植後再発は17例(61%)で見られた。無病生存は4例のみで3年OSは19%であった。AML-non DS児とのmatched pair analysisでは、AML-DS児の移植合併症死亡(25% vs. 15%; $p=0.04$)のみならず再発(62% vs. 37%; $p<0.0001$)が多く、有意に予後不良であった。

本邦では、村松らがTRUMPデータから同種造血細胞移植を受けたAML-DS 15例の成績を報告している⁶⁸⁾。移植時病期は第一寛解期4例、第二寛解3例、第三寛解1例、非寛解7例で、9例が死亡(再発5例、急性GVHD 1例、慢性GVHD 1例、二次性生着不全1例、間質性肺炎1例)し、3年EFSは32.0%、3年OSは38.9%だった。寛解期に移植した8例の3年EFSは非寛解期移植例と比較して良い傾向(46.9% vs. 14.3%; $p=0.102$)で、Flu+MEL骨格によるRICを用いた5例中4例が寛解期移植ではあったが、MACを用いた10例よりも有意に3年EFSが良好だった(80.0% vs. 10.0%; $p=0.039$)。一方、Tagaらは、寛解導入不応・再発のAML-DSの後方視的研究において、再寛解導入に成功した8例に同種造血細胞移植が行われたが生存は2例のみで、非寛解期移植は全例死亡していたと報告している⁶⁹⁾。

以上のようにAML-DSに対する造血細胞移植についての情報は極めて限られ、推奨される移植源や前処置は明らかではない。多くは再発後または非寛解での移植であり移植後再発が最大の問題である。AML-DSに対してMACは実施可能であることが示唆されるが、TRMもAML-non DSと比べ多い可能性がある。RICの有用性についてはさらなるエビデンスが待たれる。

参考文献

1. Horibe K, Saito AM, Takimoto T, et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006–2010) : based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Int J Hematol* 98:74–88, 2013
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391–405, 2016
3. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 120:3187–205, 2012
4. Inaba H, Coustan-Smith E, Cao X, et al. Comparative analysis of different approaches to measure treatment response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:3625–32, 2012
5. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. AML-BFM Study Group. *Leukemia* 15:348–54, 2001
6. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, et al. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 155:366–76, 2011
7. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 122:37–43, 2013
8. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, et al. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council’s 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *British journal of haematology* 101:130–140, 1998
9. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children’s Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 32:3021–32, 2014
10. Zwaan CM, Reinhardt D, Zimmerman M, et al. Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. *Br J Haematol* 148:768–76, 2010
11. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 381:1728–1740, 2019
12. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, 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* 20:984–997, 2019
13. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 383:617–629, 2020
14. Wei AH, Strickland SA, Jr., Hou JZ, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol* 37:1277–1284, 2019
15. Karol SE, Alexander TB, Budhraj A, et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 21:551–560, 2020
16. Pession A, Masetti R, Rizzari C, et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 122:170–8, 2013

17. Aplenc R, Meshinchi S, Sung L, et al. Bortezomib with standard chemotherapy for children with acute myeloid leukemia does not improve treatment outcomes: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*:haematol.2019.220962, 2020
18. De Moerloose B, Reedijk A, de Bock GH, et al. Response-guided chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia without hematopoietic stem cell transplantation in first complete remission: Results from protocol DB AML-01. *Pediatr Blood Cancer* 66:e27605, 2019
19. Petit A, Ducassou S, Leblanc T, et al. Maintenance Therapy With Interleukin-2 for Childhood AML: Results of ELAM02 Phase III Randomized Trial. *Hemasphere* 2:e159, 2018
20. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, et al. Excess treatment reduction including anthracyclines results in higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid leukemia in children. *Leukemia* 27:2413-6, 2013
21. Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, et al. Attempts to optimize postinduction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core-binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Pediatr Blood Cancer* 67:e28692, 2020
22. Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol* 29:310-5, 2011
23. Rubnitz JE, Lacayo NJ, Inaba H, et al. Clofarabine Can Replace Anthracyclines and Etoposide in Remission Induction Therapy for Childhood Acute Myeloid Leukemia: The AML08 Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 37:2072-2081, 2019
24. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 116:2205-14, 2010
25. Tomizawa D, Yoshida M, Kondo T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents with high-risk cytogenetic AML: distinctly poor outcomes of FUS-ERG-positive cases. *Bone Marrow Transplant* 54:393-401, 2019
26. Michel G, Rocha V, Chevret S, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: a Eurocord Group analysis. *Blood* 102:4290-7, 2003
27. Isoyama K, Oda M, Kato K, et al. Long-term outcome of cord blood transplantation from unrelated donors as an initial transplantation procedure for children with AML in Japan. *Bone Marrow Transplant* 45:69-77, 2010
28. Symons HJ, Zahurak M, Cao Y, et al. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood Adv* 4:3913-3925, 2020
29. de Berranger E, Cousien A, Petit A, et al. Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR: TBI+CY versus BU+CY: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplant* 49:382-8, 2014
30. Ishida H, Kato M, Kudo K, et al. Comparison of Outcomes for Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia in Remission and Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Myeloablative Conditioning Regimens Based on Either Intravenous Busulfan or Total Body Irradiation: A Report From the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:2141-2147, 2015
31. Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EM, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol* 3:e526-e536, 2016
32. Bitan M, He W, Zhang MJ, et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood* 123:1615-20,

- 2014
33. Ishida H, Adachi S, Hasegawa D, et al. Comparison of a fludarabine and melphalan combination-based reduced toxicity conditioning with myeloablative conditioning by radiation and/or busulfan in acute myeloid leukemia in Japanese children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 62:883–9, 2015
 34. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 35:1154–1161, 2017
 35. Oliansky DM, Rizzo JD, Aplan PD, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:1–25, 2007
 36. Taga T, Murakami Y, Tabuchi K, et al. Role of Second Transplantation for Children With Acute Myeloid Leukemia Following Posttransplantation Relapse. *Pediatr Blood Cancer* 63:701–5, 2016
 37. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 54:1489–1498, 2019
 38. Kobayashi S, Ito M, Sano H, et al. T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation is highly efficacious for relapsed and refractory childhood acute leukaemia. *Transfus Med* 24:305–10, 2014
 39. Sakaguchi H, Miyamura T, Tomizawa D, et al. Effect of extramedullary disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 56:1859–1865, 2021
 40. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, 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* 96:1247–53, 2000
 41. Breccia M, Diverio D, Noguera NI, et al. Clinico-biological features and outcome of acute promyelocytic leukemia patients with persistent polymerase chain reaction-detectable disease after the AIDA front-line induction and consolidation therapy. *Haematologica* 89:29–33, 2004
 42. Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 72:567–72, 1988
 43. de Botton S, Coiteux V, Chevret S, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1404–12, 2004
 44. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 94:1192–200, 1999
 45. Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, et al. Prospective study of a therapeutic regimen with all-trans retinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia: the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. *Br J Haematol* 152:89–98, 2011
 46. Takahashi H, Watanabe T, Kinoshita A, et al. High event-free survival rate with minimum-dose-anthracycline treatment in childhood acute promyelocytic leukaemia: a nationwide prospective study by the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. *Br J Haematol* 174:437–43, 2016
 47. Chen GQ, Shi XG, Tang W, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood* 89:3345–53, 1997
 48. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 369:111–21, 2013
 49. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, 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* 35:605-612, 2017
50. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:1295-305, 2015
 51. Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. *J Clin Oncol* 35:3021-3029, 2017
 52. Zheng H, Jiang H, Hu S, et al. Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study. *J Clin Oncol*:JCO2003096, 2021
 53. Lancet JE, Moseley AB, Coutre SE, et al. A phase 2 study of ATRA, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin in patients with high-risk APL (SWOG 0535). *Blood Adv* 4:1683-1689, 2020
 54. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 133:1630-1643, 2019
 55. de Botton S, Fawaz A, Chevret 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* 23:120-6, 2005
 56. Holter Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 20:1021-5, 2014
 57. Lou Y, Suo S, Tong Y, et al. Outcomes and prognostic factors of first relapsed acute promyelocytic leukemia patients undergoing salvage therapy with intravenous arsenic trioxide and chemotherapy. *Ann Hematol* 93:941-8, 2014
 58. Dvorak CC, Agarwal R, Dahl GV, et al. Hematopoietic stem cell transplant for pediatric acute promyelocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:824-30, 2008
 59. Bourquin JP, Thornley I, Neuberg D, et al. Favorable outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia in childhood. *Bone Marrow Transplant* 34:795-8, 2004
 60. Yamamoto S, Tomizawa D, Kudo K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute promyelocytic leukemia in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 67:e28181, 2020
 61. Termuhlen AM, Klopfenstein K, Olshefski R, et al. Mobilization of PML-RARA negative blood stem cells and salvage with autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with relapsed acute promyelocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 51:521-4, 2008
 62. Uffmann M, Rasche M, Zimmermann M, et al. Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. *Blood* 129:3314-3321, 2017
 63. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, et al. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood* 129:3304-3313, 2017
 64. Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, et al. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. *Leukemia*, 2021
 65. Rubin CM, Mick R, Johnson FL: Bone marrow transplantation for the treatment of haematological

- disorders in Down's syndrome: toxicity and outcome. *Bone Marrow Transplant* 18:533-40, 1996
66. Meissner B, Borkhardt A, Dilloo D, et al. Relapse, not regimen-related toxicity, was the major cause of treatment failure in 11 children with Down syndrome undergoing haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 40:945-9, 2007
 67. Hitzler JK, He W, Doyle J, et al. Outcome of transplantation for acute myelogenous leukemia in children with Down syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 19:893-7, 2013
 68. Muramatsu H, Sakaguchi H, Taga T, et al. Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 61:925-7, 2014
 69. Taga T, Saito AM, Kudo K, et al. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 120:1810-5, 2012

利益相反の開示

「小児急性骨髄性白血病 (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1000万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：2019年1月1日～2021年12月31日

小児急性骨髄性白血病 (第4版)

| 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) |
| 富澤 大輔 | | | | | |
| 湯坐 有希 | | | | | |
| 長谷川大輔 | | | | | |

令和4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 | | | | | 武田薬品工業 (株) 大塚製薬 (株) MSD (株) 協和キリン (株) ヤンセンファーマ (株) アステラス製薬 (株) アッヴィ合同会社 サノフィ (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (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) 武田薬品工業 (株) アッヴィ合同会社 |
| 澤 正史 | | | | | サノフィ (株) ノバルティスファーマ (株) セルジーン (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) |

| | | | | | |
|-------|--|--|--|--|--|
| 梅田 雄嗣 | | | | | |
| 村松 秀城 | | | | | |
| 内田 直之 | | | | | 大塚製薬 (株) ノバルティスファーマ (株) |
| 杉田 純一 | | | | | ファイザー (株) |
| | | | 協和キリン (株) | | |
| 賀古 真一 | | | | | 中外製薬 (株) |
| 錦織 桃子 | | | | | ヤンセンファーマ (株) |
| | | 大日本住友製薬 (株) シンバイオ製薬 (株) | 協和キリン (株) * 中外製薬 (株) * アステラス製薬 (株) * エーザイ (株) * 金氏高麗人参 (株) * | | |
| 南谷 泰仁 | | | | | 大塚製薬 (株) |
| 福原 規子 | | | | | シンバイオ (株) 中外製薬 (株) HUYA Bioscience |
| | | ジェンマブジャパン (株) インサイト・バイオ サンエンシズ・ジャ パン合同会社 ブリistol・マイヤ ーズスクイブ (株) 中外製薬 (株) バイエル薬品 (株) | | | |

*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) セルジーン (株) 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) グラクソ・スミスクライン (株) 大原薬品工業 (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 小児急性骨髄性白血病（第4版）部会

* 富澤 大輔（国立成育医療研究センター小児がんセンター）
湯坐 有希（都立小児総合医療センター血液・腫瘍科）
長谷川大輔（聖路加国際病院小児科）

* 部会長・執筆者

編集

令和4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4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（社会医療法人北榆会札幌北榆病院・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 小児急性骨髄性白血病（第4版）

発行日 令和4年12月27日

発行者 日本造血・免疫細胞療法学会