



造血細胞移植
ガイドライン
小児急性リンパ性白血病
(第4版)

2023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. 目的	1
II. 作成の経緯	1
III. 本ガイドラインで対象とする疾患	2
IV. 診療アルゴリズム (図)	3
略語集	4
Clinical Questions	6
CQ1. 第一寛解期の低二倍体 ALL の患者に同種造血細胞移植は推奨されるか?	7
CQ2. 第一寛解期の Ph1 陽性 ALL の患者に同種造血細胞移植は推奨されるか?	7
CQ3. 第一寛解期の 1 歳未満発症 KMT2A 再構成陽性 ALL の患者に同種造血細胞移植は 推奨されるか?	8
CQ4. 治療反応不良の第一寛解期の ALL 患者に同種造血細胞移植が推奨される 条件は何か?	8
CQ5. 第二寛解期の ALL 患者に同種造血細胞移植が推奨される条件は何か?	9
CQ6. 治療不応 (第三寛解期・非寛解・移植後再発) の ALL 患者に同種造血細胞移植は 推奨されるか?	10
CQ7. 血縁ドナーからの同種造血細胞移植において、末梢血幹細胞移植と骨髄移植の どちらが推奨されるか?	11
CQ8. 適切な HLA 一致血縁ドナーがない場合に、ALL 患者に対する 同種造血細胞移植における代替ドナーの方針は?	12
CQ9. ALL 患者の同種造血細胞移植において推奨される骨髄破壊の前処置は何か?	13
CQ10. ALL 患者の同種造血細胞移植において強度減弱前処置は推奨されるか?	13
CQ11. チサゲンレクルユーセルの適応は?	14
CQ12. 髄外病変をもつ ALL に CD19-CAR-T は推奨されるか?	15
CQ13. 前治療化学療法からアフエレーシスまでの間隔はどれくらい空けるべきか?	15
CQ14. ブリッジング期間の推奨治療は何か?	16
CQ15. CAR-T 療法後の感染管理の推奨は?	17
CQ16. CD19-CAR-T 療法後の再発危険因子は何か?	18
CQ17. 再発 CAR-T 療法後に計画的な同種造血細胞移植は推奨されるか?	18
参考文献	19

はじめに

小児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia : ALL) は、小児悪性腫瘍のうち最も頻度の高い疾患であり、国内では年間約500-600例が発症する。過去40年間の小児ALLに対する化学療法の進歩は顕著であり、現在では75-85%の無イベント生存率 (event-free survival、EFS)、80-90%の全生存率 (overall survival、OS) が達成されている。これらの治療成績の進歩は主として臨床試験の積み重ねによる治療骨格の最適化と、分子遺伝学的性質ならびに治療反応性による予後予測に基づく層別化によって達成されてきた。

長期生存率の向上の一方で、治療終了後の晩期合併症による生活の質の低下が課題として顕在化してきており、特に治癒後の生存期間が長い小児では、晩期合併症がより重要な影響をもたらす。そのため、小児ALLの移植適応は厳選されるようになり、移植の実施数も緩やかに減少している。さらに最近では再発・難治例を対象に、CD3/CD19に対する二重抗体であるブリナツモマブなどの新たな薬剤が実装されてきており、ALLの治療戦略は大きな転換点を迎えている。

しかしながら、現在においても第一寛解期であっても化学療法のみでは根治が期待しにくい一部の超高危険群が存在する。また、再発例でも高危険群では同種造血細胞移植が標準的な治療選択のひとつである。このような群を対象とするからこそ、より安全で有効な移植の実施が求められている。

近年、造血細胞移植は、ヒト白血球抗原 (HLA) のより詳細な typing に基づくドナー選択や、移植後シクロホスファミドの導入による血縁不一致ドナーからの移植経験の増加、骨髄非破壊的移植の普及、支持療法の進歩などによって変化しつつある。一方、小児ALLに対しては、日本小児がん研究グループ (Japan Children's Cancer Group : 以下JCCG) によって全国統一プロトコールが実施されるようになり、少なくとも臨床試験登録症例の第一寛解期における移植適応は国内では統一的に決定されている。

また、抗CD19キメラ抗原受容体T細胞療法 (以下CAR-T療法) の導入は細胞療法の位置づけに大きな変革をもたらした。その適応や輸注後の管理について、経験の蓄積が進んでいる。

本稿ではこのような背景の下、現時点における小児ALLの移植適応、移植細胞源や前処置の選択、ならびにCAR-T療法の位置づけやその管理法等について記載する。ただし、今後、ブリナツモマブやイノツズマブオゾガマイシン、CAR-T療法などの免疫療法薬剤がより広く実装されることが期待される一方で、ゲノムプロファイリング検査やさらに精密な微小残存病変の評価法が導入されることも想定され、移植適応はより厳選された対象になることが見込まれる。

I. 目的

これまでの治療開発の歴史を踏まえ、現時点でのエビデンスに基づいて、小児ALLの移植適応、移植細胞源や前処置の選択、ならびにCAR-T療法の位置づけやその管理法等について述べ、ALL患者の治療選択を考えるための指針とする。

II. 作成の経緯

改訂の理由

- ゲノム研究がさらに進歩し病態の理解が深まったことや、エビデンスの積み重ねで治療方針が日々進歩していること

- 免疫療法の導入により治療が転換点を迎えていること
- 晩期合併症がさらに広く認識されたことで、移植適応がさらに縮小されていること

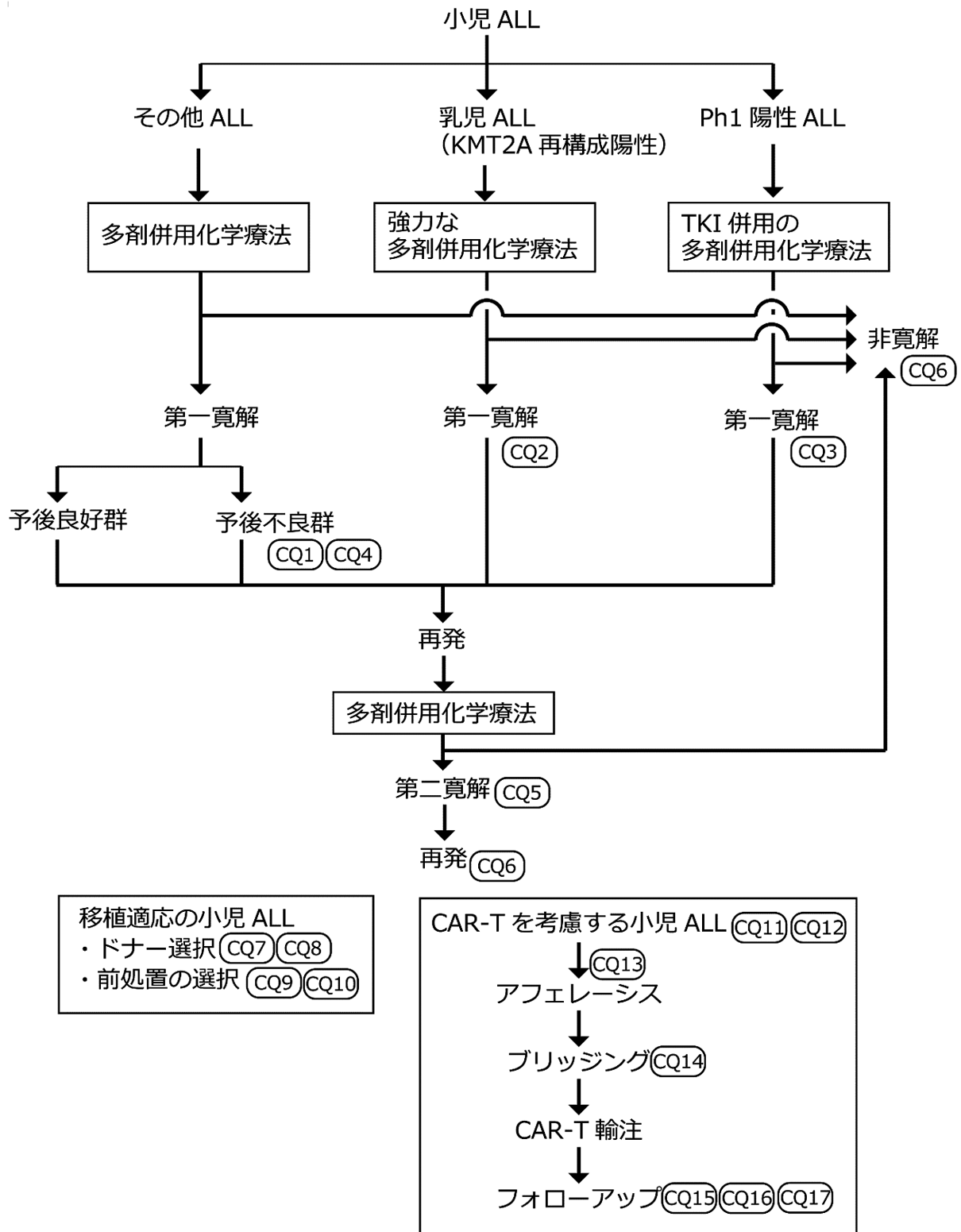
ただし、小児ALLは小児がんの中では最多であってもその発症数は限られており、移植適応はその一部であることから第III相臨床試験のような良質のエビデンスは限られている。そのため、定型的なシステマティックレビューは行わず、専門家による文献レビューをもとに議論し、それぞれのクリニカルクエストション(CQ)に対する回答の形でガイドラインを作成した。

本ガイドラインの記載は作成時点でのエビデンスに基づいているが、免疫療法薬は急速な進歩を遂げており、新たな免疫療法薬の実装や適応拡大により同種造血細胞移植の位置づけも変化することが見込まれる。

Ⅲ. 本ガイドラインで対象とする疾患

第1版ガイドライン(日本造血細胞移植学会、2010年1月)では原則として発症時15歳以下のALL症例を対象としていたが、16歳を超える年長児のALLに対しても小児ALL骨格での治療が有用であることが報告され、第2版からは年齢の対象を拡大し、第2版(2014年6月)・第3版(2018年9月)では19歳以下のALLを対象とした。そのため、第4版でも同様に19歳以下のALLを対象として記載する。ただし、16歳から19歳のALLについては、小児ALLとして治療した際の移植に関するエビデンスはまだ限られていることや、国内では現在でも成人診療科で治療されることも多いことから、成人急性リンパ性白血病のガイドラインも併せて参照されたい。

IV. 診療アルゴリズム (図)



略語集

6-MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
AYA	adolescent and young adult	思春期・若年成人
B-ALL	B cell acute lymphoblastic leukemia	B細胞性急性リンパ性白血病
BM	bone marrow	骨髄
BMT	bone marrow transplantation	骨髄移植
BU	busulfan	ブスルファン
CA	cytosine arabinoside	シトシンアラビノシド
CAR-T	chimeric antigen receptor-T cell	抗CD19キメラ抗原受容体T細胞
CHOP	Children's Hospital of Philadelphia	フィラデルフィア小児病院
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research	国際血液移植研究センター
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CNS	central nerves system	中枢神経
COG	Children's Oncology Group	米國小児がんグループ
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン
CR	complete remission	寛解
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CY	cyclophosphamide	シクロホスファミド
DFS	disease free survival	無病生存率
DLI	donor lymphocyte infusion	ドナーリンパ球輸注療法
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation	欧州骨髄移植学会議
EBV	Epstein-Barr virus	EBウイルス
EFS	event free survival	無イベント生存率
EOI	end of induction	寛解導入療法後
FCM	flow cytometry	フローサイトメトリー
FLU	fludarabine Phosphate	フルダラビンリン酸エステル

G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICANS	immune effector cell – associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICU	intensive care unit	集中治療室
JCCG	Japan Children's Cancer Group	日本小児がん研究グループ
L-ASP	L-asparaginase	L-アスパラギナーゼ
LFS	leukemia free survival	無白血病生存率
L-PAM	melphalan	メルファラン
MAC	myeloablative conditioning	骨髄破壊の前処置
MRC-UKALL	Medical Research Council United Kingdom ALL	英国 Medical Research Council
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTX	methotrexate	メトトレキサート
OS	overall survival	全生存率
PBSCT	peripheral blood stem cell transplantation	末梢血幹細胞移植
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PTCy	posttransplant cyclophosphamide	移植後シクロホスファミド
RIC	reduced-intensity conditioning	強度減弱前処置
T-ALL	T cell acute lymphoid leukemia	T細胞性急性リンパ性白血病
TBI	total body irradiation	全身放射線照射
TKI	tyrosin kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TRUMP	Transplant registry unified management program	移植症例登録一元管理プログラム
VCR	vincristine	ビンクリスチン
VP16	etoposide	エトポシド

Clinical Questions

- CQ1. 第一寛解期の低二倍体ALLの患者に同種造血細胞移植は推奨されるか? 7
- CQ2. 第一寛解期のPh1陽性ALLの患者に同種造血細胞移植は推奨されるか? 7
- CQ3. 第一寛解期の1歳未満発症KMT2A再構成陽性ALLの患者に同種造血細胞移植は推奨されるか? 8
- CQ4. 治療反応不良の第一寛解期のALL患者に同種造血幹細胞移植が推奨される条件は何か? ... 8
- CQ5. 第二寛解期のALL患者に同種造血細胞移植が推奨される条件は何か? 9
- CQ6. 治療不応(第三寛解期・非寛解・移植後再発)のALL患者に同種造血幹細胞移植は推奨されるか? 10
- CQ7. 血縁ドナーからの同種造血細胞移植において、末梢血幹細胞移植と骨髄移植のどちらが推奨されるか? 11
- CQ8. 適切なHLA一致血縁ドナーがない場合に、ALL患者に対する同種造血幹細胞移植における代替ドナーの方針は? 12
- CQ9. ALL患者の同種造血細胞移植において推奨される骨髄破壊の前処置は何か? 13
- CQ10. ALL患者の同種造血細胞移植において強度減弱前処置は推奨されるか? 13
- CQ11. チサゲンレクルユーセルの適応は? 14
- CQ12. 髄外病変をもつALLにCD19-CAR-Tは推奨されるか? 15
- CQ13. 前治療化学療法からアフエレーシスまでの間隔はどれくらい空けるべきか? 15
- CQ14. ブリッジング期間の推奨治療は何か? 16
- CQ15. CAR-T療法後の感染管理の推奨は? 17
- CQ16. CD19-CAR-T療法後の再発危険因子は何か? 18
- CQ17. 再発CAR-T療法後に計画的な同種造血細胞移植は推奨されるか? 18

CQ1. 第一寛解期の低二倍体 ALL の患者に同種造血細胞移植は推奨されるか？**A1. 第一寛解期の低二倍体 ALL の患者に同種造血細胞移植は一律には推奨されない。**

染色体本数44本未満の ALL は予後不良であることが知られており、治療を強化する試み、すなわち第一寛解期での同種造血細胞移植が経験的に行われてきた¹⁾。しかし、低二倍体 ALL の頻度は小児 ALL の5%未満と頻度が低いことから、第一寛解期の低二倍体 ALL において、化学療法と同種造血細胞移植を前向きに比較した試験はない。

1997年から2013年の間に16の臨床研究グループで治療を受けた患者を対象とした低二倍体 ALL 患者に対する国際共同での後方視的な解析が Ponte di Legno Childhood ALL Working Group により実施された。この研究では、染色体数が44本未満の患者228人のうち、18%が第一寛解期に同種造血細胞移植を受け、残りは化学療法のみを受けた。この2つの群間では、生存曲線もほぼ重なり、調整後の5年無病生存率 (DFS) は移植群 59.8% (95%CI : 45.7-78.2) に対し非移植群 53% (95%CI : 45.9-61.2) で有意な差は認められなかった (P=0.47)²⁾。

同様に、米国の小児がんグループ (COG) でも、2003年から2011年までに治療を受けた低二倍体 ALL 患者について後方視的に集計した結果を報告し、そのうち113例は、第一寛解期に同種造血細胞移植 (61例) または化学療法単独 (52例) を受けた。5年のEFSは移植群で56.4% ± 7.3%、化学療法群で48.8% ± 7.8%で同種造血細胞移植による生存率の向上は見られなかった (P = 0.62)³⁾。この移植の優位性が示されなかったことは微小残存病変 (MRD) の残存によらず再現されている。

この2つの研究はともに造血細胞移植までの期間を調整することで、寛解を達成・維持している患者を必要とする同種造血細胞移植の非無作為化研究における選択バイアスを部分的にはあるが解消している¹⁾。MRD評価による治療反応不良性例に対しては低二倍体かどうかによらず移植の実施が推奨されるが (CQ4参照)、染色体数44本以下の低二倍体 ALL において、早期強化療法後にMRD陰性の寛解を達成した場合には同種造血細胞移植の優位性はなく、低二倍体 ALL は少なくとも一律の同種造血細胞移植の適応ではない¹⁾。

CQ2. 第一寛解期の B-ALL with BCR::ABL1 の患者に同種造血細胞移植は推奨されるか？**A2. 寛解導入療法もしくは強化療法後にMRD陽性の B-ALL with BCR::ABL1 の患者には、同種造血細胞移植が推奨される。**

B-ALL with BCR::ABL1 (Ph1陽性 ALL) は予後不良であり、後方視的な研究では同種造血細胞移植の実施により予後の改善が期待されることが示されていたことから、同種造血細胞移植の適応とされてきた⁴⁾。しかし近年になり、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) を導入した多剤併用化学療法が標準的となり治療成績の改善が示されている。その結果、同種造血細胞移植の役割についても議論がなされているが、TKIを含んだ多剤併用化学療法において、B-ALL with BCR::ABL1 の第一寛解期での同種造血細胞移植の実施について評価したランダム化試験は成人も含めて報告されていない⁵⁾。

一方で、多くの臨床試験では、寛解導入療法後 (EOI) もしくは強化療法終了後のMRDにより同種造血細胞移植の適応を含めた治療の層別化をしており、現時点ではMRDによる移植適応の判断は妥当と考えられ、MRD陽性の場合には適切なドナーが得られれば同種造血細胞移植が推奨される^{6,7)}。

移植適応となるMRD陽性の基準としてはEOIのフローサイトメトリー (FCM)-MRD>1%、強化療法終了後のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)-MRD>5 × 10⁻⁴、に加え強化療法終了後のBCR-ABL1キメラ遺伝子mRNA陽性などが標準的な推奨となっている⁸⁾。

MRD以外の予後予測因子について、初発時の白血球数や年齢、IKZF1 遺伝子変異などが移植適応のリスク因子となるかは明らかになっておらず、現在行われている国内外の臨床試験の結果が待たれる⁶⁾。

今後、MRD陽性のB-ALL with BCR::ABL1に第3世代TKIやブリナツモマブなどの免疫療法が適応される可能性があり、これらの薬剤の導入により移植適応は再検討される可能性がある⁵⁾。

CQ3. 第一寛解期の1歳未満発症KMT2A再構成陽性ALLの患者に同種造血細胞移植は推奨されるか？

A3. 1歳未満発症KMT2A再構成陽性ALLの第一寛解期の同種造血細胞移植は高リスク群において推奨される。

1歳未満発症の乳児ALLは高率にKMT2A(MLL)遺伝子の再構成を伴う。KMT2A再構成陽性のALLは予後不良であり、第一寛解期の同種造血細胞移植により生存率の改善が報告されてきた。しかし、乳児期に同種造血細胞移植を行うことの晩期合併症が懸念されることと、移植前の化学療法の強化が可能になったことにより、移植適応が議論されている。

米国COGからは、従来はKMT2A再構成陽性の1歳未満発症のALLに対する第一寛解の造血細胞移植の有効性に否定的な報告がなされていたが⁹⁾、Interfant99研究では、高リスク群(6か月未満発症の症例のうち、発症時白血球数30万以上またはステロイド反応不良例)の症例において、化学療法のみで治療した場合と比較すると第一寛解期の造血細胞移植が再発や寛解中死亡のリスクを64%軽減することが示された¹⁰⁾。

また、Interfant06研究では、高リスク群(Interfant99と同様の基準を採用)全例を移植適応としたが、164例の高リスク群の症例のうち、第一寛解で同種造血細胞移植に進むことができた症例は76例(46%)であった。高リスク群症例全体の6年のDFSは21%であったが、同種造血細胞移植施行例では44%であった¹⁰⁾。

Interfant06研究では中間リスク群(高リスク群に属さないKMT2A再構成陽性例)のうち、OCTADA開始前の微小残存病変が10⁻⁴以上残存する症例を第一寛解期の同種造血細胞移植の適応としたが、移植後の4年無病生存率は18.8%にとどまり、その有効性は限定的であることが示された¹¹⁾。

本邦のMLL-10研究では、高リスク群(6か月未満発症またはCNS3)症例を第一寛解期の同種造血細胞移植の適応としており、第一寛解を得た高リスク症例49例中43例が造血細胞移植を受けている。造血細胞移植施行例の67%が長期寛解を維持しており、移植関連死亡率も2%と良好な成績であった¹²⁾。

移植を実施する場合の前処置について検討した本邦の乳児ALLの第一寛解期の造血細胞移植の後方視的解析では、全身放射線照射(TBI)による骨髄破壊的前処置とブスルファン(BU)による骨髄破壊的前処置では、全生存率には有意な差はないが、TBI群でのみ二次がんの発症が確認されており、晩期合併症も考慮するとBUによる骨髄破壊的前処置が推奨されるとしている¹³⁾。

CQ4. 治療反応不良の第一寛解期のALL患者に同種造血幹細胞移植が推奨される条件は何か？

A4. 治療反応不良は独立した予後不良因子であるが、一律には同種造血幹細胞移植の適応とはならず、寛解導入療法後の非寛解や、早期強化療法終了後の微小残存病変陽性(≧10⁻³)などに限り移植の実施を推奨する。

小児ALLの治療反応性はもっとも強力な予後因子のひとつである。治療反応性を評価するタイミ

ング(タイムポイント)と手法はさまざまであり、治療の初期には末梢血や骨髄中の形態学的な芽球割合が指標となり、寛解導入中～早期強化療法ではFCMやPCRによるMRD測定が主に用いられている。治療反応性はそれまでに実施された治療に依存する因子ではあるが、通常期待される減衰速度での芽球減少が得られない場合は再発率が高いことが複数の臨床試験で共通して示されている。

day8末梢血芽球数 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 、day15骨髄芽球数 $\geq 25\%$ などは層別化因子として治療強化の対象にはなるが、各国の治療研究グループによる標準的な治療でも同種造血細胞移植の適応としておらず¹⁴⁻¹⁶⁾、これらのみでは同種造血細胞移植は推奨されない。

初回化学療法による寛解導入不能例は一般に予後不良である¹⁷⁾。特にT細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)に対しては同種造血細胞移植の優位性が後方視的研究で示されているため、その後の第一寛解期での同種造血細胞移植が推奨される。B細胞性急性リンパ性白血病(B-ALL)の寛解導入不能の予後は一律に不良ではないと報告されているが、続く早期強化療法でMRDが陰性になった場合は、同種造血細胞移植の実施を積極的に支持するエビデンスはない。ただし、標準治療の根拠となるこれまでの国内の臨床試験ではB-ALLの初回寛解導入不能は同種造血細胞移植の適応となっており¹⁴⁾、同種造血細胞移植を行うことは妥当である。ただし、B-ALLの寛解導入療法終了後の残存は正常造血の回復(hematogone)と区別が困難なことがあり、白血病細胞の残存の診断を確実にすることが重要である。

早期強化療法終了後のFCMまたはPCRによるMRD残存($\geq 10^{-3}$)は予後不良であることが示されており^{15, 16)}、化学療法のみでの長期生存率は不良である。この群に対する同種造血細胞移植の実施は必ずしも治療成績を改善させる根拠はないが¹⁸⁾、標準治療の根拠となる国内外の臨床試験では同種造血細胞移植の適応としており、移植の実施が推奨される。成人ではブリナツモマブの導入により移植を実施せずとも移植群と同等の成績が達成できる可能性が示唆されており¹⁹⁾、米国ではこの「初回治療中のMRD残存群」を対象としてCAR-T細胞療法の有効性を検証する臨床試験が実施されているため、この群の移植適応は今後変化する可能性がある。

CQ5. 第二寛解期のALL患者に同種造血細胞移植が推奨される条件は何か？

A5. 第二寛解期のALLに対する移植の推奨は、再発の時期や部位などによって異なる。

- 晩期骨髄単独または骨髄髓外複合再発のB前駆細胞性ALL患者では、寛解導入療法後に微小残存病変が残存する場合に同種造血細胞移植が推奨される。
- 骨髄単独および骨髄髓外複合再発のT細胞性ALL、超早期および早期骨髄単独再発ならびに超早期骨髄髓外複合再発のB前駆細胞性ALL患者では、寛解導入療法後の微小残存病変の有無によらず、第二寛解期での同種造血細胞移植を推奨する。
- 髓外単独再発のALLの移植適応については移植適応を判断するための十分なエビデンスがない。

再発後のALLに対しては、同種造血細胞移植が広く実施されてきたが、再発時期や再発部位、さらには再発後治療への反応性によっては化学療法のみでも同等の成績が達成されることがあることが報告され、第二寛解期のALLは一律には同種造血細胞移植の適応ではない。

英国Medical Research Council (MRC-UKALL)のALLR3試験では晩期(治療終了後6か月以降)の骨髄単独あるいは骨髄髓外複合再発を来した第一再発期のB前駆細胞性ALLの患者のうち、第二寛解を達成した220例を対象に造血細胞移植と化学療法の効果を比較している。解析の結果、寛解導入療法後のMRDが 10^{-4} 未満の症例では、第二寛解期の同種造血細胞移植の有無でOSの有意な差は見

られなかった。一方で、寛解導入療法後のMRDが 10^{-4} 以上の場合、第二寛解期の造血細胞移植は化学療法群に比較して再発率を有意に低下させる事が示された。以上の結果から、寛解導入療法後のMRDが 10^{-4} を上回る場合、晩期再発の骨髄単独または骨髄髄外複合再発例の第二寛解期の造血細胞移植が推奨されるとしている²⁰⁾。

ALL REZ BFM2002研究では、晩期(治療終了後6か月以降)の骨髄単独または骨髄髄外複合再発を来したB前駆細胞性ALL患者において、寛解導入療法終了後のMRDが 10^{-3} 以上の場合は第二寛解期で造血細胞移植を行い、 10^{-3} 未満の場合は第二寛解期での造血細胞移植は行わずに化学療法のみを行い、そのOSを比較した。その結果、前者は73%、後者68%と有意差を認めなかった。以上の結果より、晩期の初回再発B-ALLでは、寛解導入療法後のMRDが 10^{-3} 以上の場合にのみ第二寛解期の造血細胞移植を推奨している²¹⁾。

ALL-REZ BFM研究では、第二寛解期に非血縁造血細胞移植を行った81例を化学療法のみで治療し、再発部位、再発時期、芽球の免疫表現型といった背景因子をそろえた81例と比較し、造血細胞移植の効果を検討した。この解析では、高リスク症例(B前駆細胞性ALLの超早期および早期骨髄単独再発ならびに超早期の骨髄髄外複合再発、T細胞性ALLの骨髄単独および骨髄髄外複合再発)においては、移植群の5年DFSが44%であるのに対して、化学療法群の5年DFSは0%であり、移植群の治療成績が有意に優れていた($p<0.001$)。一方、中間リスク群(B前駆細胞性およびT細胞性ALLの超早期および早期の髄外単独再発、B前駆細胞性ALLの早期および晩期の骨髄髄外複合再発)では、移植群の5年DFS39%に対して、化学療法群の5年DFSが49%と有意差が見られなかった($p=0.105$)。以上の結果から、高リスクの初回再発ALLにおいては、第二寛解期の造血細胞移植が推奨されるとしている²²⁾。

CQ6. 治療不応(第三寛解期・非寛解・移植後再発)のALL患者に同種造血幹細胞移植は推奨されるか?

A6. 治療不応(第三寛解期・非寛解・移植後再発)のALL患者に同種造血幹細胞移植は一定の条件の元に推奨される。

第三寛解期の移植に関して1990年～2005年に第三寛解期に移植を受けた155例の解析では、5年の無白血病生存率(LFS)、再発率、非再発死亡は、それぞれ30%、25%、45%であった。多変量解析では、再発に関連するリスク因子は初回再発と2回目の再発の間隔で、初回再発から26か月以降に2回目の再発であった場合は、26か月未満に再発した場合に比較して、移植後の再発リスクが低かった(相対リスク:0.4、 $P=0.01$)。特に、1回目の再発が診断から36か月以降であった場合の再発率は低く、3年後の再発率は9%($P=0.0009$)であった²³⁾。再発までの寛解期間が一定以上確保できた患者に対しては、同種造血細胞移植の実施は考慮される。

非寛解期での移植は、日本の移植登録一元管理プログラム(TRUMP)データを用いた後方視的解析により移植成績が示されている。2001年～2015年に非寛解期に移植を受けた325例の解析では、3年OSは22%(95%CI:18～27%)で、performance status(PS)が低いこと、移植時に芽球が25%であること、T細胞性、移植の既往が予後不良因子であった。これらのリスクのない109例では、3年OSは41%(95%CI:31～51%)であり²⁴⁾、移植実施を検討する対象となる。

移植後再発に対する再移植に関しては、複数の後方視的研究がなされている。2004年～2013年に2回目の移植を受けた214例を解析したEuropean Society for Blood and Marrow Transplantationからの報告では、2年と5年のOSは43%、33%で、LFSは34%、31%であった。OSおよびLFSの良好な予後因子($P<0.05$)は、移植間隔が12か月以上であること、1回目の造血幹細胞移植後に慢性移植片対宿主病(GVHD)発症していること、2回目の造血幹細胞移植前に寛解であることであった²⁵⁾。

Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) の解析では、2回目の移植時の年齢の中央値は11歳で、1回目と2回目の同種造血細胞移植の間隔の中央値は17カ月で、75%が寛解 (CR) で移植を受けたという条件で、CRの移植後の2年のLFSは33%、8年生存率(OS?)は24%であった。移植後2年間の再発率は、42%で、8年後の再発率は49%であった²⁶⁾。

日本のTRUMPのデータを解析したものでは、移植後に再発したALLに対して2回目の移植を受けた171例で2年のOSは $29.4 \pm 3.7\%$ 、再発率は $44.1 \pm 4.0\%$ 、非再発性死亡率は $18.8 \pm 3.5\%$ であった。再発は、1回目の同種造血細胞移植後よりも2回目の同種造血細胞移植後の方が早かった(117日対164日、 $P=0.04$)。年齢が若いこと(9歳以下)、再発が遅いこと(1回目のSCTから180日以上経過)が予後良好因子であった²⁷⁾。これらのことから、同種造血細胞移植後の再発に対する再移植は、寛解を達成し、前回の移植から12か月以上の期間の確保が望まれる。

CQ7. 血縁ドナーからの同種造血細胞移植において、末梢血幹細胞移植と骨髄移植のどちらが推奨されるか？

- A7. 以前は、小児においては末梢血幹細胞移植では移植関連合併症死亡率や慢性GVHDの発生頻度が高いとされ、骨髄移植が優先して選択される傾向があったが、必ずしも末梢血幹細胞移植を劣るものとして扱う必要はなく、ドナーの年齢や希望、施設の体制などを総合的に判断して移植細胞源を決定することが推奨される。

小児において末梢血幹細胞移植(peripheral blood stem cell transplant、PBSCT)と骨髄移植(bone marrow transplant、BMT)の治療成績を比較したEBMT(European Group for Blood and Marrow Transplantation)の後方視的な解析では、PBSCTの143例と、BMTの630例の治療成績が比較され、PBSCTではBMTと比較して慢性GVHDの発症割合(相対リスク 1.85; 95%CI, 1.28-2.66; $P=.001$)と移植関連合併症による死亡率(相対リスク 1.89; 95%CI 1.28-2.80; $P=.001$)が有意に高く、結果的にOSが低かったと報告されている²⁸⁾。本邦におけるTRUMPデータの解析でも同様にPBSCTの方がBMTより慢性GVHDの発症割合が高く、結果的に5年OSが低いという結果であった²⁹⁾。

成人においては、欧米でPBSCTとBMTの治療成績を比較する多数のランダム化割り付け試験が実施されている。10編の無作為割り付け試験の結果のmeta-analysisでは、血液がんに対するHLA一致同胞間PBSCTとBMTの3年全生存割合は有意差を認めなかった(PBSCTのBMTに対する相対リスク 0.90, 95%CI 0.80-1.07)。一方で、3年DFSはPBSCT群で70.2%、BMT群で55.6%と、PBSCT群の方が良好な成績であった³⁰⁾。移植から生着までの日数は、PBSCTの方が早かった。GVHDの発症割合は急性、慢性GVHDともにPBSCTの方が高い一方で、非再発致死率は両群間で有意差を認めなかった。

上述の小児の治療成績により、最近までは小児においてBMTを中心に選択する傾向がみられており、長期生存後の期間を長く見込む小児では慢性GVHDの不利益が大きいことからBMTでの実施が標準であったが、小児での成績は20年以上前の患者を含む後方視的データであり、この20年間にGVHDの管理法に進歩と変化が見られること、また、近年の成人の比較試験の結果ではPBSCTとBMTの間に治療成績の差が見られなくなってきていることより、小児においても必ずしもPBSCTを避ける理由はないと考えられ、末梢血幹細胞採取が可能な条件のドナーであれば、ドナー希望や施設の習熟なども含めて細胞源を決定することが必要である。

CQ8. 適切なHLA一致血縁ドナーがいない場合に、ALL患者に対する同種造血幹細胞移植における代替ドナーの方針は？

A8. HLA一致同胞ドナーがいない場合のドナーの選択肢としては、HLA 1抗原不一致血縁ドナー、HLA一致非血縁ドナー、臍帯血が推奨される。これらが確保できない場合は、代替ドナーとしてHLA不適合非血縁ドナーや血縁のHLA不一致ドナーからの同種造血細胞移植が考慮されるが、移植そのものの適応も含めて十分な検討が必要である。

HLA一致同胞間移植と非血縁間骨髄移植の比較については多数の報告があるが、ドナーがHLA一致非血縁ドナーの場合は、HLA一致同胞ドナーからの移植とDFSはほぼ同等であり³¹⁻³³、HLA一致非血縁ドナーは、HLA一致同胞ドナーがいない場合のドナーとしての選択肢となる。

臍帯血移植の成績は、国内小児ALLに対する移植成績においても、HLA一致同胞間移植や非血縁者間骨髄移植と遜色ない結果が得られている³¹。小児急性白血病に対する臍帯血移植と非血縁者骨髄移植の治療成績を比較した研究では、非血縁者間臍帯血移植、T細胞除去、非除去の非血縁者間骨髄移植の3者の比較において、OSなどの転帰に臨床的に有意な差はなかった³⁴。非血縁者間臍帯血移植と非血縁者間骨髄移植を比較したメタアナリシスでは、移植関連合併症死亡率が非血縁者間骨髄移植でやや低かったものの、急性GVHDの発症率およびOSは同等であった³⁵。小児患者は体格が小さく体重あたりの細胞数が多い臍帯血が得られる可能性が高いことから、十分な細胞数が得られる場合、臍帯血はHLA一致非血縁ドナーとほぼ同等の優先度での移植細胞源になりうる。

小児においては1抗原不一致血縁ドナーが存在する場合、造血幹細胞採取の調整の自由度が高く、迅速な採取も可能であることが最大の利点となる。1抗原不一致血縁ドナーの成績は小児のみの報告ではなく、少数例の報告とはなるが、HLA一致同胞と遜色のない結果が得られている^{36,37}。成人においてはTRUMP dataを用いた本邦の解析では、HLA 1抗原不一致血縁ドナーからの移植成績はHLA適合非血縁ドナーからの移植よりもやや劣っており、その原因がGVHDによる移植関連合併症死亡であったと報告されている³⁸。小児においてもGVHDについては十分な注意が必要であるが、HLA合致非血縁ドナー、臍帯血と並んでHLA一致同胞に次ぐドナー候補となる。

これらのことから、HLA一致血縁ドナーがいない場合、患者の体格や現病の状態、移植の適切なタイミングを考慮した上で、HLA1抗原不一致血縁ドナー、HLA一致非血縁ドナー、臍帯血の中に利用可能な適切なドナーが存在すれば選択する。

他に適切なドナーが得られない場合は血清1抗原不適合ドナーや2アリル不適合などのHLA不適合非血縁ドナーを選択することは許容されるが、GVHDの発症率や移植関連死亡の割合が相対的に高くなることから、移植適応そのものを十分に検討する必要がある。

成人領域では移植後シクロホスファミド(PTCy)が新たなGVHD予防法として登場して以降、血縁のHLA不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植(以下「ハプロ移植」)の安全性、有効性データが蓄積され、代替ドナーの選択肢として確立しつつある。

小児領域でも、PTCy併用ハプロ移植の報告は増加傾向であり、小児ALLに対するハプロ移植のEBMTによる後方視的解析の結果が報告されている。2015年に様々な前処置及びGVHD予防法を用いたハプロ移植の結果が報告された³⁹。ハプロ移植と非血縁者間臍帯血移植の成績を比較した結果、移植関連合併症死亡率と2年DFSはほぼ同等、生着率は臍帯血で低く、再発率はハプロで高いという結果であった。80名の小児ALL患者に対するPTCyを用いたハプロ移植の結果を解析した2021年のEBMTの報告では、移植後42日の時点での生着率は89%、急性GVHDと慢性GVHDの発症率はそれぞれ28%と21%、移植関連合併症死亡率は19.6%だった。2年DFSは、第一寛解期、第二寛解期、第三寛解期以降の移植でそれぞれ65%、44%、18.8%だった⁴⁰。本邦においても、小児ALLに対するハプロ移植の報告は増加傾向である^{41,42}。現時点で、小児ALLに対するハプロ移植の前方視的研究の結果は報告されておらず、質の高いエビデンスは存在しない。GVHD予防としての移植後GVHD

予防の導入及び、支持療法の新規薬剤の開発により、ハプロ移植後のGVHDや移植関連合併症をコントロール出来るようになってきていることより、適切な代替ドナーがない場合、ハプロ移植は代替ドナーの選択肢として考慮しうる。

CQ9. ALL患者の同種造血細胞移植において推奨される骨髄破壊的前処置は何か？

A9. 前処置としては骨髄破壊的な全身放射線照射(TBI)レジメンが推奨される。ただし、乳児または低年齢の幼児、もしくはTBIレジメンが許容されない場合はブスルファン(BU)レジメンが推奨される。

成人のALLも含めて、ALLに対する骨髄破壊的前処置では、TBIレジメンをBUレジメンよりも推奨する報告が多く、小児領域でもALL SCT-2007(BFM international SG)では3歳以上のALLにおいては移植前処置ではTBIレジメンが採用されている⁴³⁻⁴⁵⁾。

これまでの報告では経口BUが中心であり、血中濃度のばらつきの影響や、ALLの移植前処置に用いられる抗がん剤としてフルダラビンやクロファラビンなどの開発などが反映されていなかった。

近年、EBMT-PDWPがALL SCTped 2012 FORUMとして行った小児ALLの骨髄破壊的前処置(MAC)のTBIレジメンとtarget BUレジメンのランダム化比較試験の成績が報告された。4歳以上の小児ALLを対象として非照射前処置の有効性を検証する目的で、TBI(12Gy)およびエトポシド(VP16)を用いた前処置と、フルダラビン、チオテパ、BU(またはトレオスルファン)を用いた前処置のランダム化比較試験が合計417名のALL患者を対象として実施され、TBI群の2年生存率は91%と非TBI群の75%に比較して有意に優れていることが示された。再発率がTBI群12%に対して非TBI群は33%と高いことが主な要因であり、ALLの初回移植においてはTBIを用いた骨髄破壊的移植が優れていることがランダム化比較試験において確認された⁴⁶⁾。

また、移植前のMRDが治療成績に関連することが小児ALLでも報告されており、移植前MRD陽性症例ではTBIレジメンが有効である可能性が報告されている⁴⁷⁾。TBIを用いた骨髄破壊的前処置における併用抗がん剤は、さまざまな組み合わせが報告されているが、日本からの後方視的解析では、血縁HLA一致ドナーからの移植ではメルファラン(L-PAM)の優位性が、代替ドナーではL-PAMとシクロホスファミド(CY)+VP16の同等性が報告されている⁴⁸⁾。

ただし、これらの報告ではTBIレジメンにおける晩期合併症の評価が不十分であり、2次がんのスクリーニングも含めた長期フォローアップが重要である⁴⁹⁾。

年少児ではTBIの長期毒性から、non-TBIレジメンが推奨されるが、現状では骨髄非破壊的前処置のエビデンスは限定的であり(CQ10参照)、BUを用いた骨髄破壊的前処置が推奨される。本邦においてもBUの1日1回投与法が承認され、今後は1日1回投与法が中心になると考えられる。BUレジメンを選択する際は、可能な限りPK-studyに基づいたtarget BUが望ましい⁵⁰⁻⁵²⁾。今後は年少児の晩期合併症軽減を目指したnon-TBI・non-BU前処置の開発が望まれる。

CQ10. ALL患者の同種造血細胞移植において強度減弱前処置は推奨されるか？

A10. ALL患者の同種造血細胞移植において、強度減弱前処置は推奨されない。感染症や臓器障害など合併症のため、骨髄破壊的前処置の適応とならない場合、強度減弱前処置による移植は考慮される。

一般的には、小児・思春期・若年成人(AYA)世代のALL患者に対する移植前処置の第一選択は、

TBIを用いたMACであるが(CQ9参照)、感染症や臓器障害など合併症のため、MACの実施が困難な場合は、強度減弱前処置(RIC)による移植は考慮される。

また、MACに伴う重篤な晩期障害(成長障害や性腺機能障害など)は小児・AYA世代の移植において最も重大な課題の一つである。小児ALLに対するRICによる移植は性腺機能が温存される割合が高いことが示されていることなどから⁵³⁾、移植前処置の強度を積極的に減弱させる試みが議論されている。本邦のTRUMPデータを利用した後方視的研究からも、RICを用いた移植による生存率がMACに比べ大きくは劣らない結果が示唆されている⁵⁴⁾。

現時点ではMACが標準的前処置であり、晩期合併症の回避を目的でRICを積極的に行うことは臨床試験などでの枠組みに限定されるべきと考えられる。MRD陰性群などに絞る、細胞源の組み合わせを最適化するなど、一定の条件を満たした患者に対する強度減弱が試みられており、これらの結果が待たれる⁵⁵⁾。

CQ11. チサゲンレクルユーセルの適応は？

A11. 急性リンパ芽球性白血病に対するチサゲンレクルユーセルの適応は以下のいずれかの場合であって、CD19抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

- 初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合
- 再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合
- 同種造血細胞移植の適応とならない又は同種造血細胞移植後に再発した場合

チサゲンレクルユーセルは最適使用推進ガイドライン対象品目に指定されており、同ガイドラインでは投与対象となる患者として、25歳以下(投与時)の患者で、フローサイトメトリー法または免疫組織染色等によりCD19抗原が陽性であることが確認されたALLのうち、以下のいずれかを満たすCD19陽性の再発又は難治性のB-ALL患者があげられている。

- 2回以上の骨髄再発
- 同種造血細胞移植後の骨髄再発(同種造血細胞移植から6カ月以上経過)
- 同種造血細胞移植の適応とならない(並存疾患がある、何らかの禁忌がある、適切なドナーがない、移植歴がある場合)
- 標準の化学療法レジメンを2サイクル受けた後でも寛解を達成しない初発難治性、又は再発に対して標準の化学療法を1サイクル受けた後でも寛解を達成しない化学療法難治性
- Ph染色体陽性の患者ではTKI不耐もしくは禁忌又は2種類以上のTKI不応

一方で、下記に該当する患者は投与対象とならないとしている。

- 髄外単独病変の再発の患者(CQ12参照)
- 骨髄機能不全を合併する遺伝性疾患(ファンconi貧血、重症先天性好中球減少症、Shwachman-Diamond症候群等、ただし、ダウン症候群は除く)
- バーキットリンパ腫/白血病の患者
- 他の悪性腫瘍を合併している患者
- Grade 2~4の急性移植片対宿主病を合併している患者
- 広汎性慢性移植片対宿主病を合併している患者
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者
- 同種造血細胞移植を受けてから6カ月未満の患者

- キムリアの投与歴のある患者
- カルノフスキースコア (16歳以上の場合) 又はランスキースコア (15歳以下の場合) で50未満の患者
- 制御不能で生命の危険がある感染症を有している患者 (本品の投与前 72時間以内に血液培養陽性である場合、抗菌薬や抗真菌剤の投与にもかかわらず増悪傾向を示す場合等)

なお、小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン (2016年版) (日本小児血液・がん学会 編) において、初発の患者で標準的な化学療法を1回施行した後に同種造血細胞移植の適応を検討する対象として、1歳以上の患者で、かつ低二倍体又はMRDが持続している患者等、再発リスクが高い場合が示されている。この場合、「同種造血細胞移植の適応とならない又は同種造血細胞移植後に再発した場合」として、本品の投与を考慮できる。

CQ12. 髄外病変をもつALLにCD19-CAR-Tは推奨されるか？

A12. CD19-CAR-T療法はCD19陽性急性リンパ性白血病の髄外病変にも有効である可能性があり、患者の状態に応じて推奨される。

髄外病変を持つCD19陽性ALLに対するCD19-CAR-T療法後の有用性に関する前向きランダム化比較試験は存在しないが、骨髄病変に加えて髄外病変を有する症例において、髄外病変に対してもCD19-CAR-Tが抗腫瘍効果を示したとする後方視的観察研究の結果が複数報告されている^{56,57)} [チサゲレクリューセル]⁵⁸⁾。髄外単独病変の症例に対するCD19-CAR-T療法の報告も少ないものの、中枢神経単独病変⁵⁶⁾ [チサゲンレクリューセル]⁵⁸⁾、精巣単独病変⁵⁹⁾に対してもそれぞれ有効例が報告されている。

チサゲンレクリューセルを投与した、髄外病変を有する小児CD19陽性B-ALL7例 (骨髄 (BM) + 中枢神経 (CNS) [n = 2], CNS単独病変 [n = 4], 精巣単独病変 [n = 1]) の成績が報告されている。7例全例でCRを達成したが、うち2例ではCAR-T療法によるCR達成後にCNS再発をきたしている⁵⁸⁾。

また、41BB-CD19-CAR-T療法を実施した、中枢神経病変を有する小児CD19陽性B-ALL12例 (BM+CNS [n = 4], BM+CNS+Kidney [n = 1], CNS単独 [n = 6], CNS+精巣 [n = 1]) の成績が報告されている。12人中11人がCAR-T療法後30日の時点でCRを達成し、残る1人についてもCAR-T療法後90日の時点でCRを達成している⁵⁶⁾。

41BB-CD19-CAR-T療法を実施した、精巣単独再発の小児CD19陽性B-ALL7例の報告。再発時には、1例は骨髄MRD陽性であったが、残る6例は骨髄MRD陰性であった。7例全例でCRを達成しているが、骨髄MRD陰性であった1例がその後に骨髄再発を来している⁵⁹⁾。

なお、2021年7月現在、CD19陽性ALLに対して国内で唯一承認されているCD19-CAR-T製剤であるチサゲンレクリューセルの最適使用推進ガイドラインにおいて、髄外単独病変の再発の患者は投与対象とならないと記載されている。

CQ13. 前治療化学療法からアフエレーシスまでの間隔はどれくらい空けるべきか？

A13. 化学療法からアフエレーシスまでは一定期間を空けることが推奨されており、薬剤によって空けるべき推奨間隔は3日から4週と異なる。

十分な末梢循環T細胞数 (末梢リンパ球数500/uL以上もしくは末梢CD3陽性細胞150/uL以上) があればアフエレーシス可能と考えられているが、化学療法によってアフエレーシス産物のリンパ球数の

低下とリンパ球機能が損なわれる事が報告されているため化学療法から一定期間を空けたアフエレーシスが推奨されている。化学療法からアフエレーシスまでの間隔は薬剤種によって異なり、治療量ステロイドは3日間、髄注は1週間、維持療法を含んだ殺細胞性化学療法は2週間、ペグ化アスパラギナーゼは4週間あけることが推奨される。

また、カルシニューリン阻害剤などのGVHD治療薬も、中止からアフエレーシスまで2週間の間隔が推奨されている⁶⁰⁾。

CQ14.ブリッジング期間の推奨治療は何か？

A14.ブリッジング期間は治療強度が過度にならないよう十分に留意することが推奨される。また、ブリナツモマブなどのCD19標的治療は推奨されない。

ブリッジング期間の推奨治療としては、この期間の治療の主目的はアフエレーシスからCD19-CAR-T輸注までの約4-5週間、病勢の増大を回避することである。ブリッジング化学療法の強化によってCD19-CAR-T投与前の腫瘍量が減少する程治療効果が見込め、サイトカイン放出症候群(CRS)や神経毒性が減少するという報告がある一方、長期間の前治療歴や合併症併存症例では強度過多による臓器障害や重症感染症などの合併でCD19-CAR-T療法実施が困難になる事があり、ブリッジング治療強度は十分に留意する必要がある。ブリッジング療法からCART輸注までの間隔はCAR-Tへの影響を考慮し薬剤種によって72時間から8週間空けることが推奨される。

成人再発ALL対象としたMemorial Sloan Kettering Cancer CenterでのPhase I臨床試験(NCT01044069)ではCART投与前の骨髄中芽球割合が5%を超える症例は、超えない症例と比較して有意に無再発死亡率、OSが低下していた⁶¹⁾。

成人再発難治ALLを対象とした臨床試験(NCT01865617)では骨髄中Blast%が20%以上の症例においてCRS発症時のIL-6, IFN γ が高値を示し、Grade3-5など集中治療室(ICU)管理が必要な重症CRSを発症していた⁶²⁾。

チサゲンレクリューセルを用いた小児AYA世代再発ALL多施設共同研究(ELIANA: NCT02435849)ではアフエレーシスを行なった92例中、7例(7.6%)が輸注前に死亡しており、4例が原病死だが、3例は治療関連死亡(敗血症・呼吸不全・真菌血症)であった⁶³⁾。

成人再発ALL対象としたMemorial Sloan Kettering Cancer CenterでのPhase I臨床試験(NCT01044069)のサブ解析では強度ブリッジング療法群は弱強度ブリッジング療法群と比較してGrade 3-4の感染症を発症していた⁶⁴⁾。

ブリッジング療法からCART輸注までの間隔はCAR-Tへの影響を考慮し薬剤種によって異なり、TKIやhydroxyureaは72時間、CNS予防髄注治療やビンクリスチン(VCR)、6-メルカプトプリン(6MP)、メトトレキサート(MTX)(<25mg/m²), シトシンアラビノシド(CA)(<100mg/m²), L-アスパラギナーゼ(L-asparaginase)は1週間、クロファラビン、CA>100mg/m², アントラサイクリン、CY、MTX(≥ 25 mg/m²)は2週間、ペグ化アスパラギナーゼは4週間、ドナーリンパ球輸注療法(DLI)は6週間、CNSへの放射線療法、抗T細胞抗体は8週間空けることが推奨される⁶⁵⁾。

また、ブリッジング期間の免疫療法薬剤の使用については慎重な判断が必要となる。CD19-CAR-T投与前の免疫療法使用に関しては通常化学療法に治療抵抗性をもつALLの腫瘍量減少効果が期待される一方で、CD19-CAR-T治療効果を減弱させる可能性も報告されている。2021年12月現在、CAR-T細胞治療症例において免疫療法によるブリッジング治療は絶対禁忌とはされていないが、より確証のあるデータが揃うまでは直前のCD19抗原喪失のリスクを回避する事を考慮する。チサゲンレクリューセルを発売するノバルティスの見解としては、イノツズマブオゾガマイシンはCART輸注一ヶ月前までに終了、ブリナツモマブはブリッジング療法には推奨しないとされている。

Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) でCD 19CART 治療を受けた小児再発難治 ALL 166人を対象とした後方視的解析では16人のブリナツモマブ投与歴のある患者において投与歴の無い患者群と比較して寛解率が低下していた⁶⁶⁾。

チサゲンレクリューセルで治療を受けた再発難治 ALL 51人を対象とした後方視的解析では17人のブリナツモマブ投与歴のある患者において投与歴の無い患者群と比較して無再発生存率とOSが低下していた⁶⁷⁾。

成人再発ALL対象としたMemorial Sloan Kettering Cancer CenterでのPhase I臨床試験(NCT01044069)ではブリナツモマブ投与歴のある13人の患者中9人がCAR-T投与後にCRを達成している⁶¹⁾。

様々なCART細胞投与症例420人を対象としたより大規模な後方視的調査ではブリナツモマブへの治療反応性不良な症例はその後のCAR-T治療後の再発率が有意に高かったが、ブリナツモマブ治療反応良好症例はブリナツモマブ非投与例とCAR-T後の再発率が変わらないことが報告された⁶⁸⁾。

ブリナツモマブ、もしくはイノツズマブ前治療症例が少ないため確証のあるエビデンスは存在しない。CAR-T細胞治療症例において免疫療法によるブリッジング治療は絶対禁忌とはされていないが、より確証のあるデータが揃うまでは直前のCD19抗原喪失のリスクを回避する事を考慮すべきと記載されている⁶⁰⁾。

CQ15. CAR-T療法後の感染管理の推奨は？

A15. CAR-T療法後の血球数だけでなく、CAR-T療法以前の治療歴や感染歴を考慮して、感染予防及び治療を行う必要がある。

再発難治 ALL に対する化学療法歴や同種造血細胞移植歴、CAR-T輸注前の橋渡し化学療法やリンパ球除去化学療法による血球減少は感染リスクとなるが、さらには、CAR-T輸注後のB細胞枯渇による低 γ グロブリン血症、CRSおよび免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)に対する治療、CAR-T療法自体による血球減少なども感染リスクとなっていることが報告されている^{69,70)}。

CAR-T輸注後の感染症に関する複数の研究^{71, 72)}において、初めの30日は細菌感染が最も多く、31日以降90日までの期間はウイルス感染(特に呼吸器系ウイルス感染)が最も多いことが共通している。真菌感染症は比較的頻度は少ないが、同種造血細胞移植歴や真菌感染歴がリスク因子となる。

リンパ球除去化学療法を開始するにあたっては活動性の感染巣を十分に治療するべきである。CAR-T輸注後に発熱した場合には、血液培養や各種体液培養、胸部レントゲン、呼吸器系ウイルス抗原検査、サイトメガロウイルス(CMV)やEBウイルス(EBV)のPCR検査、コンピュータ断層撮影(CT)や磁気共鳴画像(MRI)などを行い、抗菌薬のempiric therapyを遅延なく開始する。

感染予防に関する各種臨床試験やEBMTの推奨を以下にまとめる⁷³⁾。

- 予防的抗菌薬投与は一般的には推奨されないが、好中球減少症が遷延する症例では考慮される。
- 顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤は好中球減少症が14日以上遷延する場合には考慮されるが、CRSやICANS発症症例では投与を避けるべきである。
- ST合剤およびアシクロビル(またはバラシクロビル)の予防投与は、リンパ球除去化学療法開始から抗CAR-T輸注1年後またはCD4陽性リンパ球が200/ μ L以上になるまで継続する。
- 予防的抗真菌薬投与は一般的には推奨されないが、好中球減少症が遷延する症例や同種造血細胞移植歴を有す症例、侵襲性アスペルギルス感染歴を有す症例、ステロイド長期投与例では考慮される。
- ガンマグロブリン製剤の定期補充は小児では推奨される。

CQ16. CD19-CAR-T療法後の再発危険因子は何か？

A16. 多くの臨床研究により、再発と関連する因子が報告されているが、普遍的な再発危険因子は十分に明らかとなっていない。

再発リスクを予測する因子としては多数の臨床試験からさまざまな因子が報告されている(表1)。しかし、CAR-Tの種類も含めて条件が報告ごとに大きく異なるため、普遍的なリスク因子は明らかになっていない。

CD19-CAR-T療法前の再発予測因子として、白血病の細胞遺伝学的特徴(複雑核型, MLLr, Ph, E2A-PBX1, TP53, TCF3-ZNF384)⁷⁴⁻⁷⁶⁾、E/T比(Effector細胞/Tumor細胞比)>1⁶¹⁾、骨髓芽球割合(≥5%)⁷⁷⁾、血清LDH高値(>210 U/L)・血小板低値(<10万/μL)⁷⁸⁾が報告されている。

また、フルダラビンを含むリンパ球除去レジメンは、その他のレジメンと比較して再発率の低下が報告されている^{62, 78, 79)}。

さらに、CD19-CAR-T療法後の因子として、NGS-MRD陽性⁷⁸⁾、早期のCAR-T細胞の消失^{77, 78)}、3か月以内の正常B細胞回復⁷⁸⁻⁸⁰⁾が報告されている。

表1. 報告されているCD19-CAR-T療法後の再発に関連する因子

Pre-CAR	細胞遺伝学的特徴 複雑核型, MLLr, <i>BCR-ABL1</i> , <i>E2A-PBX1</i> , <i>TCF3-ZNF384</i> , <i>TP53</i> 変異
	エフェクター細胞/腫瘍細胞(E/T)比>1
	骨髓芽球割合(≥5%)
	血清LDH値高値(>210 U/L)
	血小板数低値(<10万/uL)
Lympho-depletion	FLUレジメン
Post-CAR	正常B細胞の早期回復 CAR-T細胞の早期消失 MRD陽性

CQ17. 再発CAR-T療法後に計画的な同種造血細胞移植は推奨されるか？

A17. CD19-CAR-T療法後の計画的な同種造血細胞移植により、治療成績が改善する群が存在しうるが、造血細胞移植が推奨される条件は現時点では十分に明らかとなっていない。

CD19-CAR-T療法の導入当初は、計画的な同種造血細胞移植が前提となっていた臨床試験も多いが、CAR-T後の計画的な造血細胞移植の意義については議論が続いている。CD19-CAR-T療法後の計画的な造血細胞移植により、再発率低下、OS、LFSが改善する群が存在しうるが、

CD19-CAR-T療法後の計画的造血細胞移植の有用性に関する前向きランダム化比較試験は実施さ

れておらず、積極的に計画的造血細胞移植を推奨する条件は明らかになっていない。

後方視的観察研究の結果をまとめたメタアナリシスが2報報告されており、いずれの解析でも再発・難治性B-ALLに対するCD19-CART療法後に造血細胞移植を受けた患者は、造血細胞移植を受けなかった患者と比較して低い再発率、良好なOS・LFSを示した。しかしながら、いずれの解析も様々なCD19-CAR-T製剤に対する後方視的観察研究の結果に基づいており、結果の解釈には、CAR-T製剤ごとの違いや、患者の選択バイアスの可能性について留意する必要がある。

Huらによる18試験(758例)を対象としたメタアナリシスでは、再発・難治性B-ALLに対するCD19-CAR-T療法後の同種造血細胞移植は、低い再発率(RR: 0.40, 95% CI: 0.32-0.50, P = 0.000)、良好なOS(RR: 0.37, 95% CI: 0.19-0.71, P = 0.003)、良好なLFS(RR: 0.20, 95% CI: 0.10-0.40, P = 0.000)と関連していた⁸¹⁾。

Xuらによる19試験(690例)を対象としたメタアナリシスでは、R/R B-ALLに対するCD19-CAR-T療法後の計画的な同種造血移植は、CD19-CAR-T療法後に寛解CR達成した患者群において低い再発率(RR: 0.16, 95% CI: 0.10-0.25, P<0.0001)、良好なOS(RR: 0.34, 95% CI: 0.17-0.68, P = 0.003)、良好なLFS(RR: 0.15, 95% CI: 0.08-0.28, P<0.0001)と関連していた。CD19-CAR-T後にMRD陰性を達成した患者に限定しても、同種造血細胞移植は低い再発率(RR: 0.14, 95% CI: 0.06-0.31, P<0.0001)、良好なOS(RR: 0.57, 95% CI: 0.33-0.99, P = 0.045)、良好なLFS(RR: 0.21, 95% CI: 0.12-0.35, P<0.0001)と関連していた⁸²⁾。

参考文献

1. Talleur A C & Maude S L: What is the role for HSCT or immunotherapy in pediatric hypodiploid B-cell acute lymphoblastic leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020 (1): 508-511, 2020
2. Pui C H, Rebora P, Schrappe M et al: Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. *J Clin Oncol* 37 (10): 770-779, 2019
3. McNeer J L, Devidas M, Dai Y et al: Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Does Not Improve the Poor Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 37 (10): 780-789, 2019
4. Arico M, Valsecchi M G, Camitta B et al: Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 342 (14): 998-1006, 2000
5. Kim K, Jabbour E, Short N J et al: Current Approaches to Philadelphia Chromosome-Positive B-Cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Role of Tyrosine Kinase Inhibitor and Stem Cell Transplant. *Curr. Oncol. Rep.* 23 (8): 95, 2021
6. Slayton W B, Schultz K R, Kairalla J A et al: Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol* 36 (22): 2306-2314, 2018
7. Shen S, Chen X, Cai J et al: Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6 (3): 358-366, 2020
8. Biondi A, Gandemer V, De Lorenzo P et al: Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol* 5 (12): e641-e652, 2018

9. Dreyer Z E, Dinndorf P A, Camitta B et al: Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 29 (2) : 214-222, 2011
10. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M et al: Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL) -rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 116 (15) : 2644-2650, 2010
11. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P et al: Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study. *J Clin Oncol* 37 (25) : 2246-2256, 2019
12. Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T et al: A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial. *Blood* 136 (16) : 1813-1823, 2020
13. Kato M, Hasegawa D, Koh K et al: Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol* 168 (4) : 564-570, 2015
14. Koh K, Kato M, Saito A M et al: Phase II/III study in children and adolescents with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: protocol for a nationwide multicenter trial in Japan. *Japanese journal of clinical oncology* 48 (7) : 684-691, 2018
15. Schrappe M, Valsecchi M G, Bartram C R et al: Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 118(8) : 2077-2084, 2011
16. Conter V, Bartram C R, Valsecchi M G et al: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115 (16) : 3206-3214, 2010
17. Schrappe M, Hunger S P, Pui C H et al: Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 366 (15) : 1371-1381, 2012
18. Conter V, Valsecchi M G, Parasole R et al: Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood* 123 (10) : 1470-1478, 2014
19. Gokbuget N, Zugmaier G, Dombret H et al: Curative outcomes following ブリナツモマブ in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma* 61 (11) : 2665-2673, 2020
20. Parker C, Krishnan S, Hamadeh L et al: Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial. *Lancet Haematol* 6 (4) : e204-e216, 2019
21. Eckert C, Henze G, Seeger K et al: Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 31 (21) : 2736-2742, 2013
22. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R et al: Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 101 (10) : 3835-3839, 2003
23. Nemecek E R, Ellis K, He W et al: Outcome of myeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in third remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 17 (12) : 1833-1840, 2011
24. Okamoto Y, Nakazawa Y, Inoue M et al: Hematopoietic stem cell transplantation in children and

- adolescents with nonremission acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 67 (12) : e28732, 2020
25. Yaniv I, Krauss A C, Beohou E et al: Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (8) : 1629-1642, 2018
 26. Lund T C, Ahn K W, Tecca H R et al: Outcomes after Second Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults with Relapsed Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 25 (2) : 301-306, 2019
 27. Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y et al: Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant* 47 (10) : 1307-1311, 2012
 28. Eapen M, Horowitz M M, Klein J P et al: Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 22 (24) : 4872-4880, 2004
 29. Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y et al: PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer* 60 (9) : 1513-1519, 2013
 30. Zhang H, Chen J & Que W: Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies: meta-analysis of randomized controlled trials. *Leukemia research* 36 (4) : 431-437, 2012
 31. Sakaguchi H, Watanabe N, Matsumoto K et al: Comparison of Donor Sources in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Nationwide Retrospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 22 (12) : 2226-2234, 2016
 32. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M J et al: Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol* 24 (1) : 145-151, 2006
 33. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A et al: Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 33 (11) : 1265-1274, 2015
 34. Rocha V, Cornish J, Sievers E L et al: Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 97 (10) : 2962-2971, 2001
 35. Hwang W Y, Samuel M, Tan D et al: A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 13 (4) : 444-453, 2007
 36. Anasetti C, Amos D, Beatty P G et al: Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 320 (4) : 197-204, 1989
 37. Szydlo R, Goldman J M, Klein J P et al: Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 15 (5) : 1767-1777, 1997
 38. Kanda J, Saji H, Fukuda T 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* 119 (10) : 2409-2416, 2012
 39. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G et al: Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia* 29 (9) : 1891-1900, 2015
 40. Ruggeri A, Galimard J E, Paina O et al: Outcomes of Unmanipulated Haploidentical Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide (PT-Cy) in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic

- Leukemia. *Transplant Cell Ther* 27 (5) : 424 e421–424 e429, 2021
41. Sano H, Mochizuki K, Akaihata M et al: T-cell-rich HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia without posttransplant tyrosine kinase inhibitor therapy. *Pediatr Blood Cancer* 64 (3) , 2017
 42. Sawada A, Shimizu M, Isaka K et al: Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for advanced pediatric malignancies. *Pediatric hematology and oncology* 31 (8) : 754–764, 2014
 43. Sakellari I, Gavriilaki E, Chatziioannou K et al: Long-term outcomes of total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimen for acute lymphoblastic leukemia: a comparative study. *Annals of hematology* 97 (10) : 1987–1994, 2018
 44. Balduzzi A, Dalle J H, Wachowiak J et al: Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia from a Matched Donor versus an HLA-Identical Sibling: Is the Outcome Comparable? Results from the International BFM ALL SCT 2007 Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 25 (11) : 2197–2210, 2019
 45. Gupta T, Kannan S, Dantkale V et al: Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 4 (1) : 17–29, 2011
 46. Peters C, Dalle J H, Locatelli F et al: Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol* 39 (4) : 295–307, 2021
 47. Friend B D, Bailey-Olson M, Melton A et al: The impact of total body irradiation-based regimens on outcomes in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 67 (2) : e28079, 2020
 48. Kato M, Ishida H, Koh K et al: Comparison of chemotherapeutic agents as a myeloablative conditioning with total body irradiation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A study from the pediatric ALL working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 62 (10) : 1844–1850, 2015
 49. Keslova P, Formankova R, Riha P et al: Total body irradiation is a crucial risk factor for developing secondary carcinomas after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Neoplasma* 67 (5) : 1164–1169, 2020
 50. Lee J W, Kang H J, Kim S et al: Favorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation using a targeted once-daily intravenous busulfan-fludarabine-etoposide regimen in pediatric and infant acute lymphoblastic leukemia patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (1) : 190–195, 2015
 51. Takachi T, Arakawa Y, Nakamura H et al: Personalized pharmacokinetic targeting with busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 110 (3) : 355–363, 2019
 52. Kebriaei P, Bassett R, Lyons G et al: Clofarabine Plus Busulfan is an Effective Conditioning Regimen for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Long-Term Study Results. *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (2) : 285–292, 2017
 53. Fujino H, Ishida H, Iguchi A et al: High rates of ovarian function preservation after hematopoietic cell transplantation with melphalan-based reduced intensity conditioning for pediatric acute leukemia: an analysis from the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS). *Int J Hematol* 109 (5) : 578–583, 2019

54. Kato K, Kato M, Hasegawa D et al: Comparison of transplantation with reduced and myeloablative conditioning for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 125 (8) : 1352-1354, 2015
55. Pulsipher M A: Continued Role for Radiation in the Conditioning Regimen for Children With ALL. *J Clin Oncol* 39 (4) : 262-264, 2021
56. Tan Y, Pan J, Deng B et al: Toxicity and effectiveness of CD19 CAR T therapy in children with high-burden central nervous system refractory B-ALL. *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 70 (7) : 1979-1993, 2021
57. Leahy A B, Newman H, Li Y et al: CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CNS relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia: a post-hoc analysis of pooled data from five clinical trials. *Lancet Haematol* 8 (10) : e711-e722, 2021
58. Rubinstein J D, Krupski C, Nelson A S et al: Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Multiply Relapsed or Refractory Extramedullary Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 26 (11) : e280-e285, 2020
59. Chen X, Wang Y, Ruan M et al: Treatment of Testicular Relapse of B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With CD19-specific Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 20 (6) : 366-370, 2020
60. Kansagra A J, Frey N V, Bar M et al: Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 25 (3) : e76-e85, 2019
61. Park J H, Riviere I, Gonen M et al: Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378 (5) : 449-459, 2018
62. Turtle C J, Hanafi L A, Berger C et al: CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *The Journal of clinical investigation* 126 (6) : 2123-2138, 2016
63. Maude S L, Laetsch T W, Buechner J et al: Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 378 (5) : 439-448, 2018
64. Perica K, Flynn J, Curran K J et al: Impact of bridging chemotherapy on clinical outcome of CD19 CAR T therapy in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 35 (11) : 3268-3271, 2021
65. Mahadeo K M, Khazal S J, Abdel-Azim H et al: Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nature reviews. Clinical oncology* 16 (1) : 45-63, 2019
66. Pillai V, Muralidharan K, Meng W et al: CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior ブリナツモマブ therapy. *Blood Adv* 3 (22) : 3539-3549, 2019
67. Dourthe M E, Rabian F, Yakouben K et al: Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 35 (12) : 3383-3393, 2021
68. Myers R M, Taraseviciute A, Steinberg S M et al: ブリナツモマブ Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol: JCO2101405*, 2021
69. Park J H, Romero F A, Taur Y et al: Cytokine Release Syndrome Grade as a Predictive Marker for Infections in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 67 (4) : 533-540, 2018
70. Logue J M, Zucchetti E, Bachmeier C A et al: Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica*

- 106 (4) : 978–986, 2021
71. Hill J A, Li D, Hay K A et al: Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood* 131 (1) : 121–130, 2018
 72. Vora S B, Waghmare A, Englund J A et al: Infectious Complications Following CD19 Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Children, Adolescents, and Young Adults. *Open Forum Infect Dis* 7 (5) : ofaa121, 2020
 73. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P et al: Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 105 (2) : 297–316, 2020
 74. Gardner R, Wu D, Cherian S et al: Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood* 127 (20) : 2406–2410, 2016
 75. Oberley M J, Gaynon P S, Bhojwani D et al: Myeloid lineage switch following chimeric antigen receptor T-cell therapy in a patient with TCF3-ZNF384 fusion-positive B-lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 65 (9) : e27265, 2018
 76. Nagel I, Bartels M, Duell J et al: Hematopoietic stem cell involvement in BCR-ABL1-positive ALL as a potential mechanism of resistance to ブリナツモマブ therapy. *Blood* 130 (18) : 2027–2031, 2017
 77. Jiang H, Li C, Yin P et al: Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: An open-label pragmatic clinical trial. *American journal of hematology* 94 (10) : 1113–1122, 2019
 78. Hay K A, Gauthier J, Hirayama A V et al: Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood* 133 (15) : 1652–1663, 2019
 79. Gardner R A, Finney O, Annesley C et al: Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* 129 (25) : 3322–3331, 2017
 80. Maude S L, Frey N, Shaw P A et al: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 371 (16) : 1507–1517, 2014
 81. Hu L, Charwudzi A, Li Q et al: Anti-CD19 CAR-T cell therapy bridge to HSCT decreases the relapse rate and improves the long-term survival of R/R B-ALL patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of hematology* 100 (4) : 1003–1012, 2021
 82. Xu X, Chen S, Zhao Z et al: Consolidative Hematopoietic Stem Cell Transplantation After CD19 CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in oncology* 11: 651944, 2021

利益相反の開示

「小児急性リンパ性白血病(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：2020年1月1日～2022年12月31日

小児急性リンパ性白血病 (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)
加藤 元博					アムジェン (株) 中外製薬 (株) ノバルティスファーマ (株)
		第一三共 (株)			
康 勝好					中外製薬 (株) サノフィ (株)
平松 英文					
坂口 大俊					
荒川 歩		中外製薬 (株) 武田薬品工業 (株) メドベイス・ジャパン (株) シミック (株) 小野薬品工業 (株)* 日本イーライリリー (株)*			
今村 俊彦					
岡本 康裕					
村松 秀城					
加藤 格					
柳町 昌克					
濱田 太立					

* 印は当該委員の所属する組織・部門における COI 開示項目

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					大塚製薬 (株) MSD (株) 第一三共 (株) ノバルティスファーマ (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) ヤンセンファーマ (株) アステラス製薬 (株) 協和キリン (株) アヅヴィ (同) アムジェン (株)
			中外製薬 (株) 協和キリン (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)
澤 正史					サノフィ (株) ヤンセンファーマ (株)
梅田 雄嗣					
村松 秀城					
内田 直之					ノバルティスファーマ (株) 大塚製薬 (株)
		朝日生命保険相互会社*	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) 協和キリン (株) ヤンセンファーマ (株) アステラス製薬 (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) 中外製薬 (株) エーザイ (株)
		シンバイオ製薬 (株)			
南谷 泰仁					
福原 規子					シンバイオ (株) 中外製薬 (株) HUYA Bioscience ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株)
		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 (同) 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) 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) 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) アッヴィ(同)
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 小児急性リンパ性白血病（第4版）部会

- *加藤 元博（東京大学医学部附属病院・小児科）
康 勝好（埼玉県立小児医療センター・血液腫瘍科）
平松 英文（京都大学・小児科）
坂口 大俊（国立成育医療研究センター・小児がんセンター移植・細胞治療科）
荒川 歩（国立がん研究センター中央病院・小児腫瘍科）
今村 俊彦（京都府立医科大学・小児科）
岡本 康裕（鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系・小児科）
村松 秀城（名古屋大学大学院医学系研究科・小児科学）
加藤 格（京都大学・小児科）
柳町 昌克（神奈川県立こども医療センター・血液・腫瘍科）
濱田 太立（名古屋大学・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 小児急性リンパ性白血病（第4版）

発行日 令和5年12月25日

発行者 日本造血・免疫細胞療法学会