

としての gemtuzumab ozogamicin 併用
化学療法 臨床血液 (印刷中)

2. 学会発表

Ito Y: GO combined chemotherapy for
elderly adults with AML (Symposium
10: Elderly AML). 第 75 回日本血液学会
学術集会 (札幌、2013/10/11-13) 臨床
血液 2013; 54(9): 1030.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項はない。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

第二世代 TKI による CML 治療

分担研究者 松村 到 近畿大学医学部 教授

研究要旨：慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の登場により画期的に改善し、現在の課題はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)によってCML-CPが治癒するかどうかである。また、治癒するのであれば、第一世代TKIのイマチニブより強力な第二世代TKIのニロチニブとダサチニブのどちらがより高率に治癒させるのか、どのような症例が治癒するのかを明らかにする必要がある。CML-CPを治癒させるには、CML細胞を可能な限り減少させる必要があり、現時点では、国際標準法での4.5log減少($\leq 0.0032\%^{IS}$, $CMR^{4.5}$)をもって分子遺伝学的完全寛解(CMR)とするのが一般的である。今回、CMLの治癒に向けて、日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)においてニロチニブとダサチニブで18ヵ月までのCMR累積達成率を比較する多施設共同前方視的第三相ランダム化比較試験CML212試験を計画した。平成24年5月より症例登録を開始し、74施設の倫理委員会の承認を受け、すでに94例が登録されている。また、探索的エンドポイントであるCML細胞における全エクソン解析もまもなく開始予定である。

【CML212 試験】

初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較

A. 背景&目的

慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)の治療成績はチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるイマチニブの登場により画期的に改善した。しかし、TKIが*in vitro*でCML幹細胞を死滅させないことから、TKIの投与は中止できないとされてきた。ところが、イマチニブによって分子遺伝学的完全寛解(complete molecular response, CMR)を2年以上維持した症例を対象としてイマチニブを中止するSTIM試験が海外で実施され、イマチニブ中止後12ヶ月以上観察した69例中27例(39%)が無再発であることが報告された。この結果から、TKIの単独投与であっても、CMRを達成し、ある程度の期間維持すれば、CML-CPが治癒する可能性が示唆されるようになった。

第二世代TKIであるニロチニブとダサチニブはイマチニブより高いBCR-ABL阻害作用を有し、両者はそれぞれのランダム化比較試験に

おいて初発CML-CPに対して、長期的予後の指標となる細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)、分子遺伝学的大寛解(MMR)の達成率でイマチニブに優り、初発CML-CPに対する標準治療薬として承認された。これらの第二世代TKIを初発CML-CPに対して投与した際には、観察期間の中央値約18ヶ月時点で97%以上の症例で移行期/急性転化期への病期進行が回避される。

このように初発CML-CPの治療においては、病期進行の回避という最大の命題はほぼ解決され、残された課題はTKIによってCML-CPが治癒するかどうか、治癒するのであれば、第二世代TKIのどちらのTKIがより高率に治癒させるのか、また、どのような症例が治癒するのかを明らかにすることである。

CML-CPを治癒させるためには、残存CML細胞を可能な限り減少させる必要があるが、現時点では、国際標準法での4.5log減少($\leq 0.0032\%^{IS}$, $CMR^{4.5}$)をもってCMRとするのが一般的で、CMR達成が治癒を目指す際の評価可能な最後のマイルストーンとされている。今回、日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)において初発CML-CPの治癒に向けて国際標準法によるCMRの達成率をニロチニブとダサチニブで前方視的第三相ランダム化試験にて比較することを目的とした。また、

引き続き実施予定の薬剤中止試験への登録可能症例を蓄積することも目的とした。

B. 社会的意義

本試験によってどちらの薬剤がより効率にCMRを達成するのかが明らかになれば、CML患者さんにとって薬剤選択の際の重要な情報となる。また、引き続き薬剤中止試験を実施する予定であるが、薬剤を中止することが可能になれば、高額な医療費が免除され、患者さんにとって利益が大きいのみでなく、社会的にも医療費の削減となり、社会的利益も大きい。

C. 試験の相とデザイン

初発CML-CPに対するニロチニブとダサチニブの18ヶ月時点までの国際標準法によるCMRの累積達成率を前方視的に比較する多施設共同の第Ⅲ相ランダム化比較試験。

D. 対象

16歳以上のECOG Performance Status (PS) 0~2で、肝、腎、心機能に重篤な合併症を有さない初発CML-CP症例

E. 治療レジメン

対象症例をニロチニブ 300mg, 1日2回投与 (bid) 群とダサチニブ群 100mg, 1日1回投与 (qd) 群にランダム化割り付けする。その際、CMR達成に最も影響するSokalスコアについて両群で人数分布に偏りが生じないように、Sokalスコアを層別化因子として用いる。効果不十分例や不耐容例では、プロトコール治療中止とし、中止後の治療は規定しない。

F. エンドポイント

- 1) プライマリーエンドポイント
ニロチニブ群とダサチニブ群における国際標準法による18ヶ月時点までのCMRの累積達成率
評価法：全割付症例を解析対象としてIntention to treat解析を行う。
- 2) セカンダリーエンドポイント
 - ① 両薬剤の安全性
 - ② 両薬剤の治療継続性
 - ③ 両薬剤の治療効果

治療開始後12, 18, 24, 36ヶ月時点での細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果 [MMR, CMR, 2回連続のCMR (Confirmed CMR) など]、無増悪生存率 (PFS)、無イベント生存率 (EFS)、全生存率 (OS)、治療開始後12, 18, 24, 36ヶ月までの細胞遺伝学的効果、分子遺伝学的効果の累積達成率、European LeukemiaNet (ELN) 2009の治療効果判定基準に基づく総合的治療効果、細胞遺伝学的、分子遺伝学的レスポンスまでの時間

④ 両薬剤のSokalスコア、EUTOSスコア別の治療効果

⑤ 両薬剤投与時のBCR-ABL遺伝子の点突然変異の出現と変異出現例の治療反応性

3) 探索的エンドポイント

① 両薬剤のトラフ濃度と治療効果の相関性

② CML細胞における網羅的遺伝子発現解析、全ゲノム (あるいは全エクソン) の塩基配列解析などによる異常の有無と治療反応性の関係

③ 正常細胞のゲノムDNAにおける治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) などの有無を全ゲノム (あるいは全エクソン) の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする

G. 予定登録症例数と研究期間

1) 予定登録症例数：450例

2) 予定登録期間：承認後2年半

3) 追跡期間：登録後36ヶ月 (全研究期間5年半)

本研究は、引き続き実施する薬剤中止試験の症例を蓄積することも目的としているため、36ヶ月間を追跡期間とする。

【症例数決定の根拠】

初発CML-CPを対象としてニロチニブ 300mg, bid、ニロチニブ 400mg, bidとイマチニブ 400mg, qdの有効性をランダム化比較したENESTndにおいて観察期間の中央値が18.5ヶ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はニロチニブ 300mg, bid群で21%、ニロチニブ 400mg, bid群で18% (イマチニブ 400mg, qd群で6%)であった。本試験の結果、ニロチニブ 300mg, bid群はニロチニブ 400mg, bid群に治療効果で劣らないことが確認された。同様に、ダサチニブ 100mg, qdとイマチニブ 400mg, qdをランダム化比較したDASISIONでは観察期間の

中央値が18ヵ月時点での18ヶ月までのCMRの累積達成率はダサチニブ100mg, qd群で13% (イマチニブ400mg, qd群で7%)であった。一方、MD Anderson 癌センターにおいて初発CML-CPに対するニロチニブ400mg, bidとダサチニブ100mg, qdの第II相試験がそれぞれシングルアームで実施されている。その結果、ニロチニブの試験では18ヶ月までのCMRの累積達成率は21%、ダサチニブの試験では18ヶ月時点でのCMRの累積達成率は6%であった。これらの結果から、18ヶ月までのCMRの累積達成率をニロチニブ300mg, bid群で21%、ダサチニブ100mg, qd群で9.5%と想定し、1対1にランダム化し、「18ヵ月までのCMRの累積達成率でニロチニブが優ること」を検出率(1-β)90%、α値5%でstratified CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) testを用いて両側検定するのに、1群あたり204例が必要となる。脱落症例を約10%見込むと、1群あたり225例、両群併せて450例となる。

H. 観察・検査項目

本研究における保険適応外検査は日本血液学会が実施する新TARGETの観察研究1のシステムを利用して、その観察スケジュールに基づいて実施する。従って、本研究に参加する施設は、本研究と新TARGETの観察研究1の両方について施設の倫理委員会の承認を受け、両方の試験に症例を登録する必要がある。ただし、新TARGETの登録は平成25年3月末で終了予定であり、新TARGETの終了後は、本試験を独自で遂行する。

1)患者背景

身長、体重、性別、年齢、合併症、既往歴、CML確定診断日、Sokalスコア、EUTOSスコア、ECOG PSを調査する。

2)治療内容

薬剤名、投与量および休薬期間を調査する。

3)血液検査

ヘモグロビン、白血球数、白血球分画、血小板数、血液生化学検査としてAST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビン(TB)、直接ビリルビン(DB)、アルブミン、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, Mg, P、血糖値を観察・検査スケジュールに従って測定する。

なお、新TARGETでは、白血球分画、TB、DB、

アミラーゼ、リパーゼ、Na, K, Cl, Ca, Mg, P、血糖値を検査項目としていないので、本研究では有害事象の捕捉のために、これらの検査も実施し、データを回収する。

4. 骨髄検査

CCyR未達成の患者に対しては、検査スケジュールに従って骨髄サンプルを採取し、Gバンド法によって細胞遺伝学的効果の判定を行う。細胞遺伝学的効果が評価できない場合は、末梢血(好中球)を蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)法で測定した検査データを代用してもよい。

5)末梢血(好中球) FISH

CCyR未達成の患者に対して検査スケジュールに従って実施し、細胞遺伝学的効果の判定を行う。末梢血(好中球)をFISH法にて測定する。CCyR達成後は不要とする。

6) BCR-ABL遺伝子発現レベル

末梢血サンプルを用い、株式会社ビー・エム・エルにおいて国際標準法であるMMD社のキットを用いて測定する。採血は、新TARGETの検査スケジュールに従って実施する。CMR用の解析はMMR達成症例について実施する。

7) BCR-ABL遺伝子の変異解析

遺伝子変異解析は、ベースライン及び12ヶ月時点以外にPCR値が最低値から5倍以上増加した時点で実施可とする。末梢血サンプルを採取し、株式会社ビー・エム・エルにおいてダイレクトシーケンシング法によりBCR-ABL遺伝子のcodon 225-505における変異を解析する。

8)網羅的な遺伝子発現解析、塩基配列の解析

探索的研究として治療効果と遺伝子異常との関係を検討する。治療前の末梢血よりRNA、ゲノムDNAを採取し、網羅的遺伝子発現解析、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム(あるいは全エクソン)の塩基配列解析、SNP Arrayを用いた網羅的ゲノムの構造解析、遺伝子のメチル化領域の網羅的解析を行い、正常細胞をコントロールとし、CML細胞における異常の有無を解析する。

また、MMR達成の次の採血時の末梢血10mlより得られる正常ゲノムDNAを採取する。プロトコール治療開始後も末梢血中にCML細胞が残存し、正常な血液細胞を採取できない場合には、治療抵抗性あるいは不耐容例ではプロトコール治療を中止する時点、プロトコール治療を継続し

ても21ヶ月までにMMRを達成できなかった症例については24ヶ月時点で、スワブにより頬粘膜より正常ゲノムDNAを採取する。これらの正常ゲノムDNAを用いて治療抵抗性の背景となる異常や一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) などの有無を全ゲノム (あるいは全エクソン) の塩基配列などの網羅的解析で明らかにする。

9) 血漿中薬剤トラフ濃度

維持投与量を 1 週間以上継続している患者においてニロチニブ、ダサチニブの血漿中薬剤濃度を測定する。

10. 胸部X線

登録症例全例で治療開始前に実施する。ダサチニブ群では、投薬開始1週間、2週間、1ヶ月後に実施し、胸水貯留、間質性肺炎などの有害事象がないことを確認する。

11. 心電図

登録症例全例で、治療開始前、投薬開始1週間、2週間、1ヶ月後に実施し、QTc延長や不整脈の出現などの有害事象がないことを確認する。

12. 将来の研究のための検体保存

本研究では、残余検体 (RNA、ゲノムDNA) の保存について倫理委員会の承認を得られた施設において登録され、同意が得られている症例については、残余検体を匿名化状態で保存する。同意書には研究参加とは別に残余検体の保存についての確認項目を設ける。

[残余検体]

1. cDNA

BCR-ABL遺伝子発現レベルなどの検査に用いた残りのcDNA。

2. ゲノム DNA

探索的研究に用いたCML細胞、正常細胞の残りのゲノムDNA。

[検体保存場所]

JALSG 検体保存センター

熊本大学大学院生命科学研究部血液内科学

〒860-8556 熊本市本荘1-1-1

T E L : 096-373-5156

F A X : 096-363-5265

【研究の進捗状況】

本試験は、平成24年5月より開始された。平成26年3月末までに、JALSGの参加施設のうち91施設の倫理委員会の承認を受け、目標450例中237例が登録されている。当初の予定より約半年遅れの症例集積ではあるが、参加施設の増加と共に、現在は、順調に症例集積が進んでいる。また、40例の頬粘膜DNAと初発時のCML細胞を用いて探索的エンドポイントであるCML細胞における全エクソン解析を京都大学の小川誠司教授の研究室で実施中である。

I. 研究発表

1. 論文発表

1) Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y. The Satb1 protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages. *Immunity*. 2013;38 (6):1105-1115

2) Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121(22):4439-4442

3) Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura Y, Matsumura I. Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. *Int J Hematol*. 2013; 97(4):491-497

J. 知的財産権知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

急性リンパ性白血病に対する層別化治療法の確立に関する研究

研究分担者 今井陽俊 札幌北楡病院内科・血液内科 部長

研究要旨

成人急性リンパ性白血病に対する化学療法を改善する目的で、小児プロトコルを参考にしたフィラデルフィア染色体 (Ph) 陰性 ALL を対象として ALL213 試験が開始された。細胞表面マーカー検査を用いて診断し、Ph 陰性 ALL を B-、T-、Burkitt-ALL に分類して、それぞれに最適な治療を計画した。平成 25 年 7 月から開始して、47 施設、15 例登録された。なお、25 歳未満の T-ALL は、JPLSG (小児白血病研究会) と共同研究とした。また、Ph 陽性 ALL においては第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ併用化学療法の有効性と安全性を検証する Ph+ALL213 試験が開始された。さらに、参加施設に発生した全 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究を開始し、99 施設 198 例が登録された。

A. 研究目的

成人の急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績は、JALSG ALL-87, 90, 93 では完全寛解 (CR) 率が 69-84% で、5 年生存率は 16-33%であった。小児の ALL の治療成績が CR 率 90%以上、5 年 CR 率が 70~80%に達していることと比しては不良である。その理由のひとつとして L-アスパラギナーゼ (L-ASP) とメソトレキサート (MTX) などの非骨髄抑制薬の量の違いが指摘されている。欧米では小児様の治療を成人に行い、生存率が 52~83%と良好な成績が報告されている。そこで、小児での治療を参考としてフィラデルフィア染色体 (Ph) 陰性 ALL を対象として ALL213 試験を計画し、その安全性と有効性を検証する。また、小児では一般的とされているプレドニン (PSL) 先行投与の反応性の予後に及ぼす影響を評価する。

一方、Ph 陽性 ALL を対象として従来の強力な化学療法とチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブを同時に投与する JALSG 202 試験を行ない CR 率は 96%と非常に高く、2 年生存率 58%と良好な成績が得られたが、治療開始早期の重篤な有害事象の発現の高さが指摘された。そこで、強力な寛解導入療法を避けて第二世代チ

ロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ (DA) を併用した化学療法の有効性と安全性を検証する。

また、前向き臨床観察研究により治療介入試験に登録されない症例を含めた ALL 全体の 5 年生存率、および生存に与える移植療法の影響を明らかにすること、さらに今後の JALSG ALL 治療プロトコル作成の戦略を検討するためのデータを蓄積する。

B. 研究方法

1. ALL213 試験

細胞表面マーカー検査とキメラ遺伝子スクリーニング検査を用いて診断し、Ph 陰性 ALL を B-、T-、Burkitt-ALL に分類して、それぞれに最適な治療を計画した。なお、25 歳未満の T-ALL は、JPLSG (小児白血病研究会) と共同研究とした。

1) Ph(-)B-ALL213 試験

対象は、未治療の成人 Ph 陰性 ALL で、年齢は 15 歳以上 65 歳未満とした。寛解導入療法は一週間の PSL 先行投与後に、ビンクリスチン (VCR)、ダウノルビシン (DNR)、シクロフォスファミド (CPM)、PSL、L-ASP の 5 剤を用い、L-ASP は 40,000KU/m² と増量し、地固め療

法での L-ASP も 90,000KU/m² と増量する小児様治療とした。主要評価項目は 3 年無イベント生存率 (Event Free Survival: EFS) で、目標症例数は、4 年間で 160 例である。

2) T-ALL213-0 試験

25 歳以上 65 歳未満の未治療の T-ALL に対して、寛解導入療法は Ph(-)B-ALL213 と同様に一週間 PSL 先行投与後に、VCR、DNR、CPM、PSL、L-ASP の 5 剤を用い、L-ASP は 40,000KU/m² と増量した。地固め療法でネララビンを組み込んだ治療とした。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、4 年間で 28 例である。

3) T-ALL211-U 試験

15 歳以上 25 歳未満の未治療の T-ALL は、JPLSG と共同研究で、PSL 先行投与、寛解導入療法および早期強化療法の反応性により層別化して治療を行う。ネララビンを組み込み、さらに L-ASP を連続集中投与する治療法である。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、JPLSG と共同で 147 例である。

4) Burkitt-ALL213 試験

15 歳以上 65 歳未満の未治療の Burkitt-ALL に対して、大量 MTX (1g/m²) と大量 (2g/m²x2) シタラビン (Ara-C) にリツキシマブを併用する R-HyperCVAD 療法とした。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、7 年間で 21 例である。

2. Ph+ALL213 試験

ALL213 に登録された症例の中でキメラ遺伝子スクリーニング検査により Ph 陽性の症例を対象とした。寛解導入療法は、PSL 先行治療に引き続き PSL の投与を継続し day8 より DA を 4 週間投与する。

強化地固め療法では、VCR、DNR、CPM、PSL の 4 剤に DA を併用する。54 歳以下で適切なドナーソースがあり、重篤な臓器障害、合併症がなければ骨髄破壊的移植を実施する。移植前の微小残存病変が陰性の場合には移植後の DA は投与しないこととした。主要評価項目は 3 年 EFS で、目標症例数は、2 年半で 77 例である。

3. ALL-CS-12 試験

本試験参加施設で試験開始後に WHO の定義により新たに診断された 15 歳以上のすべての未治療 ALL 症例を対象とした。エンドポイントは、(1) ALL 患者の 5 年生存率、(2) ALL 患者の生存率に対する造血幹細胞

移植の影響、(3) 造血幹細胞移植を受けた ALL 患者の生存率に対する移植時期、前処置の影響、(4) 国内 ALL の年齢、性別、病型スペクトラム、(5) 既知の予後因子による全症例層別化可能性の確認、(6) 化学療法の実施状況、(7) 化学療法による寛解持続期間である。目標登録症例数は、4 年間で 733 例である。

(倫理面への配慮)

ALL213 試験、Ph+ALL213 試験への登録は、施設倫理委員会 (または相当機関) で審査を受けて承認された後、患者へ十分な説明を行い、文書で同意を得てからとした。Ph(-)B-ALL 試験と T-ALL213-0 試験では、初期モニタリングと安全解析を行い、安全性を確保した。

ALL-CS-12 試験への登録は、「疫学研究の倫理指針」に則り、参加施設はそれぞれの倫理委員会 (または相当機関) で審査を受けて承認されてから実施した。

C. 研究結果

1. ALL213 試験

平成 25 年 7 月から施設登録および症例登録が開始された。平成 25 年 11 月 30 日現在で、Ph(-)B-ALL213 試験の登録施設は 47 施設、登録症例は 12 例、T-ALL211-0 試験の登録施設は 44 施設、登録症例は 1 例、T-ALL211-U 試験の登録施設は 35 施設、登録症例は 2 例、Burkitt-ALL213 試験の登録施設は 43 施設、登録症例は 0 例であった。

2. Ph+ALL213 試験

平成 25 年 11 月から施設登録および症例登録が開始された。平成 25 年 11 月 30 日現在で、Ph+ALL213 試験の登録施設は 6 施設、登録症例は 0 例であった。

3. ALL-CS-12 試験

平成 24 年 4 月から施設登録および症例登録が開始された。データセンターから定期モニタリングレポートが報告された。平成 25 年 10 月 31 日現在で、ALL-CS-12 試験の登録施設は 99 施設、登録症例は 198 例であった。

D. 考察

成人 ALL の治療法の確立のために、細胞表面マーカーとキメラ遺伝子解析結果により層別化し、小児様治

療および新規薬剤を含めた治療法の有効性と安全性を検証することは意義のあることであると考えられる。介入試験に登録されない症例を含めて、造血幹細胞移植療法の影響を明らかにすることは、移植の適応を検証するために重要な課題である。

E. 結論

ALL213 試験、Ph+ALL213 試験および ALL-CS-12 試験が開始され、順調に施設登録、症例登録がなされている。今後、予後不良と考えられている成人 ALL の治療法の改善が期待される。さらに問題点が明らかにされることにより今後の治療法開発に繋がると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) H Kanamori, S Mizuta, S Kako, H Kato, S Nishiwaki, K Imai, A Shigematsu, H Nakamae, M Tanaka, K Ikegame, □T Yujiri, T Fukuda, K Minagawa, T Eto, T Nagamura-Inoue, Y Morishima, R Suzuki, H Sakamaki and J Tanaka. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: □a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 1513–1518.

2. 学会発表

- 1) Koichiro Minauchi, Masato Obara, MD, Takahide Ara, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Masanobu Nakata, Shuichi Ota, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Yoshio Kiyama, Masahiro Ogasawara, Naoki Kobayashi, and Masahiro Imamura. Aclarubicin, Low-Dose Cytarabine Combined With G-CSF (CAG) Regimen For Patients Previously Treated Or Ineligible For Intensive Chemotherapy With Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Single Center Experience. 55th ASH Annual Meeting 2013 December 8. New Orleans, USA
- 2) Masatsugu Tanaka, Koichi Miyamura, Seitaro Terakura, Kiyotoshi imai, Naoyuki Uchida, Hiroatsu Ago, Tetsuya Eto,

Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Shinichiro Mori, Tokiko Nagamura-Inoue, Yoahiko Atsuta, Shinichiro Okamoto; Comparison of UCBT with UBMT in patients aged 50 years or over who had hematologic malignancy: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

3) Takahiro Kato, Rika Kihara, Norio Asou, Shigeki Ohtake, Syuichi Miyawaki, Yasushi Miyazaki, Toru Sakura, Yukiyasu Ozawa, Noriko Usui, Heiwa Kanamori, Toru Kiguchi, Kiyotoshi Imai, Nokuni Uike, Fumihiko Kimura, Kunio Kitamura, Chiaki Nakaseko, Kosuke Tsuboi, Akihiro Takeshita, Fumihiko Ishida, Hitoshi Suzushima, Yuichi Kato, Hiroshi Miwa, Norio Kaneda, Tomoki Naoe, Hitoshi Kiyoi. Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on the same allele in AML: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

4) Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dan, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Ko Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasushi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akira Matsuda, Kaoru Toyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama. WT-1 expression level in BM is the great prognostic marker with Revised IPSS: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

5) Koichiro Minauchi, Kanako Shima, Teiichi Hirano, Takahide Ara, Atsushi Yasumoto, Shuichi Ota, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Masahiro Ogasawara, Yoshio Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro Imamura. Elevation of ALP is a predictor of excellent response in myeloma patients treated with bortezomib: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

6) Takahide Ara, Shuichi Ota, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Koichiro Minauchi, Masato Obara, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Masahiro Ogasawara, Yoshio Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro

Imamura. Prospective randomized study of ABK vs VCM for febrile neutropenic patients in refractory to CFPM: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

7) Akimi Akashi, Takeshi Kondo, Akio Mori, Kiyotoshi Imai, Satoshi Yamamoto, Yasutaka Kakinoki, Takuto Miyagishima, Yutaka Tsutsumi, Yoshihito Haseyama, Masahiro Imamura, Takanori Teshima. Analysis of genetic status of AML patients with both NPM1 and CEBPA mutations: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society

of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

H25年度研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, <u>Naoe T</u> , Kanda Y.	The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis.	Bone Marrow Transplant.	48(8)	1077-1083	2013
Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Miyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, <u>Matsumura I</u> , Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y.	The Satb1 protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages.	Immunity	38 (6)	1105-1115	2013
Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura Y, <u>Matsumura I</u> .	Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era.	Int J Hematol	97 (4)	491-497	2013
薄井紀子	成人急性骨髄性白血病の治療	日本内科学会雑誌	第102巻 第7号	1687-1695	2013
薄井紀子	成人再発・治療抵抗性急性白血病への治療方針	臨床腫瘍プラクティス	10巻1号	37-42	2014
Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, <u>Usuki K</u> , Kobayashi T, Watanabe M, Nagafuji K, Yano S, Nawa Y, Tomiyama J, Tashiro H, Nakamura Y, Fujisawa S, Kimura F, Emi N, Miura I, Fukuda T.	Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation.	Bone Marrow Transplant	48	390-39	2013
Shinichi Kako, Heiwa Kanamori, Naoki Kobayashi, Akio Shigematsu, Yasuhito Nannya, Mika Nakamae, Kazuyuki Shigeno, Kazumi Suzukawa, Masahiro Takeuchi, Motohiro Tsuzuki, <u>Kensuke Usuki</u> , Kazuo Hatanaka, Kazuei Ogawa, Kinuko Mitani, Yuichiro Nawa, Yoshihiro Hatta, Ishikazu Mizuno, Yoshinobu Kanda.	Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia.	British Journal of Haematology	161	95-103	2013
Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, <u>Usuki K</u> , Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, <u>Imai K</u> , Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, <u>Naoe T</u> , Sugiyama H, Takaku F	Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes.	Leuk Lymphoma	54	1450-1458	2013
Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, <u>Usuki K</u> , Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S.	Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up.	Int J Hematol.	99	141-53	2014
臼杵憲祐	急性リンパ性白血病の治療	日本内科学会雑誌	102	1696-1704.	2013
臼杵憲祐	冷式抗体による自己免疫性溶血性貧血	内科	112	271-274	2013
臼杵憲祐	再生不良性貧血に対するエルトロンボパグ	血液フロンティア	23	1448-1452	2013
臼杵憲祐	MDSにおけるG-CSFの使用法	血液内科	67	313-318	2013
岡田定、東光久、 <u>臼杵憲祐</u>	座談会 非血液専門医が血液診療にどう関わればよいか。	medicina	51	396-405	2014
臼杵憲祐	貧血の誤診	medicina	51	476-479	2014
Experts in Chronic Myeloid Leukemia (Matsumura I, <u>Ohnishi K</u> , Ohno R, Takahashi N, Tauchi T, <u>Usuki K</u> , et al)	The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts.	Blood	30:121(2):	4439-42	2013
Nakamura S, Tan L, Nagata Y, Takemura T, Asahina A, Yokota D, Yagyu T, Shibata K, Fujisawa S, <u>Ohnishi K</u> .	JmjC-domain containing histone demethylase 1B-mediated p15(Ink4b) suppression promotes the proliferation of leukemic progenitor cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia.	Mol Carcinog.	52(1)	57-69	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, <u>Ohnishi K</u> , <u>Kobayashi Y</u> , <u>Naoe T</u> .	Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+ CD15+ CD34+ HLA-DR + immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome.	Ann Hematol.	PMID: 24441947	Epub ahead of print	2014
Nishida Y, Mizutani N, Inoue M, Omori Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Nozawa Y, Minami Y, <u>Ohnishi K</u> , <u>Naoe T</u> , Murate T.	Phosphorylated Sp1 is the regulator of DNA-PKcs and DNA ligase IV transcription of daunorubicin-resistant leukemia cell lines.	Biophys Acta. 2014 Feb 13.	doi: 10.1016/j.bbagr.2014.02.004.	Epub ahead of print	2014
Kihara R, Nagata Y, <u>Kiyoi H</u> , Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, <u>Imai K</u> , Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S and <u>Naoe T</u> .	Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients.	Leukemia		in press	2014
Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, <u>Kiyoi H</u> , Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, <u>Naoe T</u> : The Japan Adult Leukemia Study Group.	Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts.	Cancer Sci	105	97-104	2014
Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Shirahata-Adachi M, Suzuki Y, Mizuno H, <u>Kiyoi H</u> , Asano N, Nakamura S, Kinoshita T, <u>Naoe T</u> .	De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: Molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity.	Cancer Sci	105	35-43	2014
Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, <u>Kiyoi H</u> , <u>Naoe T</u> , Mano H.	Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation.	Leukemia	426-8	28(2)	2014
Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, <u>Kiyoi H</u> , Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, <u>Miyazaki Y</u> , <u>Ohnishi K</u> , <u>Miyawaki S</u> , <u>Naoe T</u> : Japan Adult Leukemia Study Group.	Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97.	Cancer Sci	104	1339-1345	2013
Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, <u>Kiyoi H</u> , Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, <u>Naoe T</u> : Japan Adult Leukemia Study Group.	The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies.	Cancer	119	3326-3333	2013
Tomita A, <u>Kiyoi H</u> , <u>Naoe T</u> .	Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As ₂ O ₃) in acute promyelocytic leukemia.	Int J Hematol	97	717-725	2013
<u>Kiyoi H</u> .	Guest editorial: efficacy of and resistance to molecularly targeted therapy for myeloid malignancies.	Int J Hematol	97	681-682	2013
<u>Atsuta Y</u> , Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H, and Kodera Y.	Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease.	Ann Oncol		in press	
Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, <u>Atsuta Y</u> , <u>Kobayashi Y</u> , <u>Naoe T</u> , Emi N.	Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia.	Blood	121(16)	3095-102	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y.	Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia.	Haematologica	98(5)	814-22.	2013
伊藤良和	高齢者急性骨髄性白血病治療としてのgemtuzumab ozogamicin併用化学療法	臨床血液	印刷中		2014
H Kanamori, S Mizuta, S Kako, H Kato, S Nishiwaki, K Imai, A Shigematsu, H Nakamae, M Tanaka, K Ikegame, T Yujiri, T Fukuda, K Minagawa, T Eto, T Nagamura-Inoue, Y Morishima, R Suzuki, H Sakamaki and J Tanaka	Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	Bone Marrow Transplantation	48	1513-1518	2013
Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, Taki T, Taniwaki M, Naoe T.	CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21).	Leuk Res	37(9)	1021-1026	2013
Naoe T, Kiyoi H.	Genen mutations of acute myeloid leukemia in the genome era.	Int J Hematol	97(2)	165-174	2013

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
薄井紀子	成人急性骨髄性白血病の治療		日本内科学会雑誌	日本内科学会	日本	2013	102(7): 1687- 1695
大西一功	急性リンパ性白血病	矢崎義雄	朝倉内科学	朝倉書店	東京	2013	2006- 2008
麻生範雄、品川克至、藤田浩之	急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	造血器腫瘍診療ガイドライン	金原出版	東京	2013	32-52
臼杵憲祐	治療コンセプト	直江知樹	インフォームドコンセントのための図説シリーズ 白血病・骨髄異形成症候群	医薬ジャーナル社	日本	2013	24-27
臼杵憲祐	骨髄不全（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群）	東條有伸	G-CSFの基礎と臨床	医薬ジャーナル社	日本	2013	138-153
臼杵憲祐	再生不良性貧血	浦部晶夫他	今日の処方 改訂第5版	南江堂	日本	2013	480-484
臼杵憲祐	溶血性貧血	浦部晶夫他	今日の処方 改訂第5版	南江堂	日本	2013	485-489
臼杵憲祐	骨髄異形成症候群	浦部晶夫他	今日の処方 改訂第5版	南江堂	日本	2013	496-500
臼杵憲祐	急性白血病	浦部晶夫他	今日の処方 改訂第5版	南江堂	日本	2013	501-506
臼杵憲祐	慢性骨髄性白血病	浦部晶夫他	今日の処方 改訂第5版	南江堂	日本	2013	507-509
臼杵憲祐	二次性（症候性）貧血	木崎昌弘	カラーテキスト血液学	中外医学社	日本	2013	322-325
臼杵憲祐	巨赤芽球性貧血	木崎昌弘	カラーテキスト血液学	中外医学社	日本	2013	326-331
臼杵憲祐	高リスク骨髄異形成症候群	直江知樹、小澤敬也、中尾真二	血液疾患 最新の治療 2014-2016	南江堂	日本	2014	153-156
臼杵憲祐	エルトロンボパグによる再生不良性貧血の治療	高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉謙、小島勢二	Annual review 血液 2014	中外医学社	日本	2014	.59-66
伊藤良和 大屋敷一馬	高齢者白血病	直江知樹	インフォームドコンセントのための図説シリーズ 白血病/骨髄異形成症候群	医薬ジャーナル社	大阪	2013	pp86-91
今井陽俊	どんなときに移植を選ぶか？	直江知樹	インフォームドコンセントのための図説シリーズ	医薬ジャーナル社	日本	2013	54-61
今井陽俊	急性リンパ性白血病	直江知樹、小澤敬也、中尾真二	血液疾患 最新の治療 2014-2016	南江堂	日本	2014	157-160
今井陽俊	急性リンパ性白血病（成人）	直江知樹、堀部敬三	チーム医療のための血液がんの標準的治療法	メディカル・サイエンス・インターナショナル	日本	2013	295-314
平瀬主税、田中宏和、松村 到	第3世代チロシキナーゼ阻害薬ボナチニブの有効性と安全性	高久文麿 小澤敬也 坂田洋一 金倉 謙 小島勢二	Annual Review血液	中外医学社	東京	2014	110-116
田中宏和、松村 到	初発慢性期の慢性骨髄性白血病	松村 到 金 倉 謙	ここまで来た白血病/MDS治療	中外医学社	東京	2013	250-259
松村 到	慢性骨髄性白血病	矢崎義雄	朝倉内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	739-743

V. 研究成果の刊行物・別刷

ORIGINAL ARTICLE

The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis

S Kako¹, S Morita², H Sakamaki³, H Iida⁴, M Kurokawa⁵, K Miyamura⁶, H Kanamori⁷, M Hara⁸, N Kobayashi⁹, Y Morishima¹⁰, K Kawa¹¹, T Kyo¹², T Sakura¹³, I Jinnai¹⁴, J Takeuchi¹⁵, Y Miyazaki¹⁶, S Miyawaki¹⁷, K Ohnishi¹⁸, T Naoe¹⁹ and Y Kanda¹

The efficacy of unrelated transplantation for patients with ALL who lack an HLA-matched sibling remains unclear. We performed a decision analysis to determine the efficacy of myeloablative transplantation from a genetically HLA-A, -B, -DRB1 allele-matched unrelated donor for patients with Ph chromosome-negative ALL aged 21–54 years. The transition probabilities were estimated from the Japan Adult Leukemia Study Group studies (ALL93; $n = 80$, ALL97; $n = 82$), and the Japan Marrow Donor Program database (transplantation in first CR (CR1); $n = 177$). The primary outcome measure was the 10-year survival probability with or without quality of life (QOL) adjustment. Subgroup analyses were performed according to risk stratification based on the WBC count and cytogenetics, and according to age stratification. In all patients, unrelated transplantation in CR1 was shown to be superior in analyses both with and without QOL adjustment (40.8 vs 28.4% and 43.9 vs 29.0%, respectively). A similar tendency was observed in all subgroups. The decision model was sensitive to the probability of leukemia-free survival following chemotherapy and the probability of survival after transplantation in standard-risk and higher-aged patients. Unrelated transplantation in CR1 improves the long-term survival probability in patients who lack an HLA-matched sibling. However, recent improvements in treatment strategies may change this result.

Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 1077–1083; doi:10.1038/bmt.2013.4; published online 4 February 2013

Keywords: ALL; decision analysis; first remission; unrelated SCT

INTRODUCTION

The outcome of chemotherapy for Ph chromosome (Ph)-negative ALL in adult patients is inferior to that in children. Although about 90% of patients achieve CR, most of them eventually relapse, and leukemia-free survival is only 30–40%.¹ Therefore, allogeneic hematopoietic SCT (HSCT) in first CR (CR1) has been investigated to decrease the relapse rate. The efficacy of this approach has been evaluated through clinical studies using genetic randomization, in which patients with a HLA-matched sibling donor are allocated to the allogeneic HSCT arm, and those without a donor are placed in the chemotherapy or autologous HSCT arm.^{2–10} These studies, as well as a meta-analysis of seven similar studies, confirmed that the donor group had a superior outcome compared with the no-donor group, and that autologous HSCT was not superior to chemotherapy in patients with adult ALL in CR1.¹¹ However, the efficacy of unrelated HSCT in patients with ALL in CR1, who lack an HLA-matched sibling, is still unclear.

Although retrospective studies have reported a similar outcome for related and unrelated HSCT for ALL, a major problem was that the duration between the achievement of remission and HSCT was considered to be longer in unrelated HSCT due to the coordination process.^{12,13} Therefore, patients who relapsed early after achieving remission might have been excluded in the unrelated HSCT group. On the other hand, it is practically difficult to perform a prospective clinical trial, in which patients with ALL in CR1, who lack an HLA-matched sibling but who have an HLA-matched unrelated donor, are randomly assigned to receive unrelated HSCT or chemotherapy alone.

A decision analysis is a statistical technique that aids the clinical decision making process under conditions of uncertainty. We previously demonstrated through a decision analysis that allogeneic HSCT is superior to chemotherapy alone in CR1 for adult patients with Ph-negative ALL who have an HLA-matched sibling, even after adjusting for quality of life (QOL).¹⁴ In the

¹Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan; ²Department of Biostatistics and Epidemiology, Yokohama City University, Kanagawa, Japan; ³Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan; ⁴Department of Hematology, Meitetsu Hospital, Aichi, Japan; ⁵Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁶Department of Hematology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Aichi, Japan; ⁷Department of Hematology, Kanagawa Cancer Center, Kanagawa, Japan; ⁸Division of Hematology, Ehime Prefectural Central Hospital, Ehime, Japan; ⁹Department of Hematology, Sapporo Hokuyu Hospital, Hokkaido, Japan; ¹⁰Department of Hematology and Cell Therapy, Aichi Cancer Center Hospital, Aichi, Japan; ¹¹Department of Pediatrics, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka, Japan; ¹²Department of Internal Medicine, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital, Hiroshima, Japan; ¹³Department of Hematology, Saiseikai Maebashi Hospital, Gunma, Japan; ¹⁴Department of Hematology, Saitama Medical University, Saitama, Japan; ¹⁵Department of Hematology and Rheumatology, Division of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan; ¹⁶Department of Hematology and Molecular Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; ¹⁷Department of Hematology, Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hospital, Tokyo, Japan; ¹⁸Oncology Center, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, Japan and ¹⁹Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan. Correspondence: Dr Y Kanda, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, 1-847 Amanuma, Omiya-ku, Saitama 330-8503, Japan.

E-mail: ykanda-ky@umin.ac.jp

Received 9 October 2012; revised 19 December 2012; accepted 20 December 2012; published online 4 February 2013

present study, we performed a decision analysis to evaluate the efficacy of unrelated myeloablative HSCT for adult patients with Ph-negative ALL in CR1 who lack an HLA-matched sibling. We used a decision tree based on the results of prospective studies by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) (ALL93³ and ALL97¹⁵), in which conventional-intensity regimens were used, the database of the Japan Marrow Donor Program (JMDP),¹⁶ and the literature. Patients with Ph-positive ALL were not included in our analysis, because the outcome of treatment in these patients has improved dramatically as tyrosine kinase inhibitors became available.¹⁷ In addition, patients aged less than 21 years were excluded from this analysis because the outcome of treatment in these patients has also improved greatly using intensified chemotherapy based on a pediatric regimen.¹⁸

MATERIALS AND METHODS

Model structure

We constructed a decision tree (Figure 1) to identify the optimal treatment strategy for adult patients with Ph-negative ALL in CR1, who lack an HLA-matched sibling, but who have an HLA-matched unrelated donor. At a decision node, we can decide to either proceed to unrelated HSCT or continue chemotherapy in CR1. Each decision is followed by chance nodes, which have possible outcomes with a transition probability (TP), and every branch finally ends with terminal nodes, which have utilities according to different health states. The sum of the products of the transition probabilities and utilities of all branches following each chance node become the expected value of each chance node, and the expected value of each decision is calculated as the sum of the expected values in all of the chance nodes following each decision. The following analyses were performed using TreeAge Pro 2009 software (Williamstown, MA, USA). This study was approved by the Institutional Review Boards of JMDP and Jichi Medical University.

Data sources

Outcomes after continuing chemotherapy in CR1 were estimated from JALSG studies (ALL93³ and ALL 97¹⁵). Patients with Ph-negative ALL aged 21–54 years were included, and those who never achieved remission with chemotherapy were excluded. The data from 80 patients in ALL93 and 82 patients from ALL97 were analyzed separately and then combined by weighting the number of patients. Outcomes after unrelated HSCT in various disease statuses were estimated from the database of JMDP.

Patients with Ph-negative ALL aged 21–54 years who underwent a first myeloablative allogeneic HSCT from a genetically HLA-A, -B, -DRB1 allele-matched unrelated donor between 1993 and 2008 were included. Of these, 177, 45 and 62 patients were in first remission, second remission and non-remission, respectively, at unrelated HSCT. All patients received BM graft.

The characteristics of the patients included in this study are summarized in Table 1. There was no significant difference in baseline characteristics among the JALSG studies and the JMDP data. To determine the following transition probabilities, OS and leukemia-free survival with a 95% confidence interval (CI) were calculated using the Kaplan–Meier method, whereas the cumulative incidences of non-relapse mortality and relapse with 95% CI were calculated using Gray's method,¹⁹ where the other event was considered a competing risk. Probabilities that we could not estimate from these data were estimated from the literature.

Transition probabilities and utilities

Transition probabilities of the entire population were determined as summarized in Table 2. Each TP has a baseline value and a plausible range. Baseline decision analyses were performed based on the baseline value.

Patients may have been precluded from the undergoing unrelated HSCT due to early relapse or comorbidities even if they decided to undergo HSCT, and therefore the TP of actually undergoing unrelated HSCT in CR1 after the decision branch to undergo HSCT was determined as follows. First, the median duration between the achievement of CR1 and HSCT without relapse was calculated as 270 days based on the JMDP data. Next, leukemia-free survival rates at 270 days after achieving CR1 were calculated using the data for all patients who achieved remission in the JALSG studies, and the combined leukemia-free survival was 0.70 (95% CI: 0.64–0.77). We considered this to be the TP for actually receiving HSCT in CR1, and assigned a baseline value of 0.70 and 95% CI to the plausible range. The TP of undergoing unrelated HSCT in second remission (CR2) after the patient had a relapse following a decision to continue chemotherapy could not be calculated from our data. We assigned a plausible range of 0.5–0.70; the former value was the only available rate in a large study,²⁰ and the latter was the TP calculated above. The median of this range was taken as the baseline value. Probabilities regarding the actual rate of receiving HSCT in other disease statuses could not be obtained, even in the literature. Therefore, a baseline value of 0.5 was assigned with a wide plausible range of 0.3–0.7. The TP values for 'Alive at 10 years' following HSCT in various disease statuses were determined based on the JMDP data. We assigned 95% CI to the plausible ranges. Recently, results of HSCT in more specific disease statuses, such as HSCT following an early or late relapse after chemotherapy²¹ and HSCT following

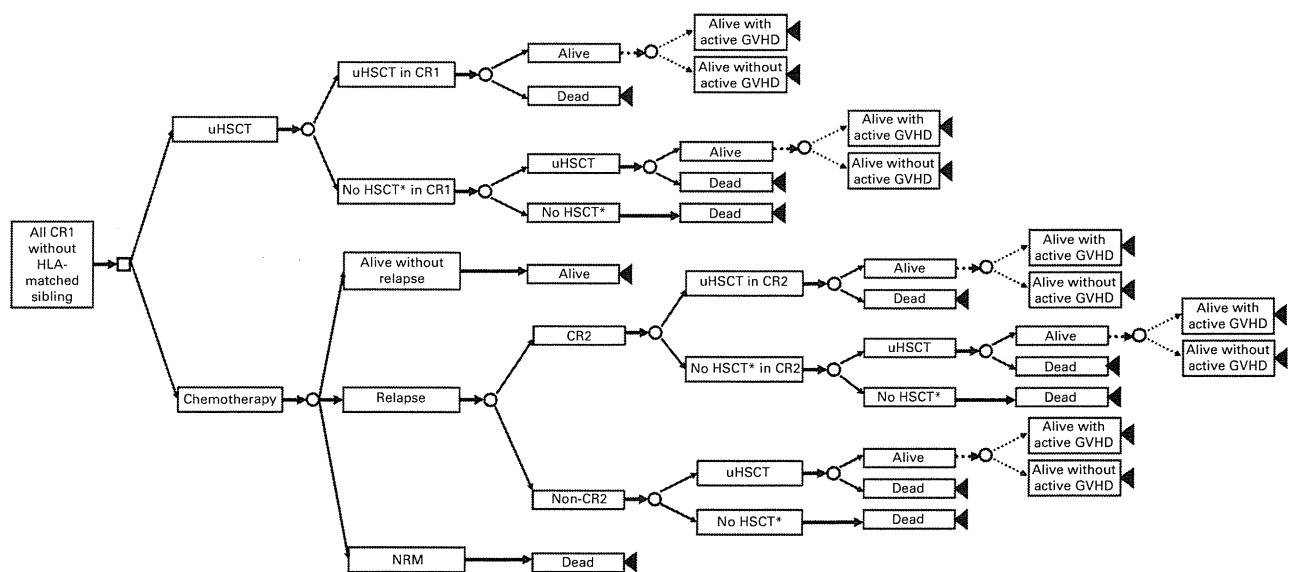


Figure 1. Decision tree used in this study. Decision analysis was performed based on this decision tree. A square indicates a decision node and open circles indicate chance nodes. In analyses with a QOL adjustment, 'Alive' after transplantation was followed by two branches with or without active chronic GVHD (dotted arrow). *Unrelated hematopoietic SCT (uHSCT) was not performed due to early relapse, death and so on. ALL, acute lymphoblastic leukemia; CR, complete remission; NRM = non-relapse mortality.

Table 1. Patient characteristics in the three data sources

	Chemotherapy in CR1		HSCT in CR1	P-value ^a
	JALSG ALL 93	JALSG ALL97	JMDP	
No. of patients	80	82	177	
Median age (range) (years)	38 (21–54)	37 (21–54)	35 (21–54)	0.58
No. of males/females	44/36	33/49	97/80	0.07
No. of each phenotype T/B/other	8/49/11	13/66/3	32/104/26	0.19
Median WBC count at diagnosis (range) ($\times 10^9/L$)	8.8 (0.7–301.1)	10.4 (1.3–398.0)	9.0 (0.6–480.0)	0.49
Karyotype standard: high ^b , ratio	12:1	8:1	12: 1	0.66

Abbreviations: CR1 = first CR; HSCT = hematopoietic SCT; JALSG = Japan Adult Leukemia Study Group; JMDP = Japan Marrow Donor Program. ^aStatistical analyses were performed using the Kruskal-Wallis test for continuous variables and the Fisher's exact test for categoric variables. ^bt(4;11) and complex karyotype (five or more chromosomal abnormalities) were classified as high-risk karyotypes, and other karyotypes were classified as standard-risk.

Table 2. Transition probabilities of the overall population and all subgroups

	baseline value (plausible range)				
	All patients	Standard-risk	High-risk	Lower age	Higher age
HSCT in CR1	0.70 (0.64–0.77)	0.74 (0.65–0.83)	0.58 (0.44–0.72)	0.72 (0.63–0.81)	0.69 (0.60–0.78)
Alive at 10 years following HSCT in CR1	0.58 (0.49–0.66)	0.55 (0.41–0.66)	0.71 (0.53–0.83)	0.61 (0.49–0.72)	0.54 (0.39–0.67)
HSCT after failure of HSCT in CR1	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)
Alive at 10 years following HSCT after failure of HSCT in CR1 ^a	0.22 (0.15–0.29)	0.27 (0.25–0.28)	0.16 (0.08–0.23)	0.23 (0.19–0.26)	0.23 (0.11–0.35)
Alive at 10 years without relapse following CTx, NRM at 10 years following CTx	0.20 (0.13–0.28)	0.24 (0.11–0.37)	0.13 (0.01–0.16)	0.14 (0.03–0.25)	0.25 (0.16–0.35)
Achievement of CR2 after relapse following CTx	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)
HSCT in CR2	0.6 (0.5–0.7)	0.62 (0.5–0.74)	0.54 (0.5–0.58)	0.61 (0.5–0.72)	0.60 (0.5–0.69)
Alive at 10 years following HSCT in CR2	0.29 (0.16–0.44)	0.28 (0.09–0.51)	0.23 (0.04–0.51)	0.26 (0.10–0.45)	0.35 (0.13–0.59)
HSCT after failure of HSCT in CR2	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)
Alive at 10 years following HSCT after failure of HSCT in CR2 ^b	0.15 (0.07–0.26)	0.25 (0.08–0.45)	0.08 (0.01–0.24)	0.19 (0.07–0.35)	0.11 (0.03–0.26)
HSCT in non-CR after relapse following CTx	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.7)
Alive at 10 years following HSCT in non-CR after relapse	0.15 (0.07–0.26)	0.25 (0.08–0.45)	0.08 (0.01–0.24)	0.19 (0.07–0.35)	0.11 (0.03–0.26)
Rate of active GVHD at 10 years ^c	0.18 (0.1–0.25)	0.18 (0.1–0.25)	0.18 (0.1–0.25)	0.18 (0.1–0.25)	0.18 (0.1–0.25)

Abbreviations: HSCT = hematopoietic SCT; CTx = chemotherapy; NRM = non-relapse mortality. ^aThis rate was estimated from the survival rate following HSCT in CR2 and HSCT in non-CR. ^bThe same rate of survival following HSCT in non-CR was used. ^cThe same baseline value and plausible range were used as the rate of active GVHD at 10 years following HSCT in various disease statuses, but one-way sensitivity analyses were performed separately for each status.

a relapse after first HSCT,²² have been reported, but sufficient data for this decision analysis were not provided in these reports.

The transition probabilities for 'Alive without relapse at 10 years' and non-relapse mortality following chemotherapy in CR1 were determined based on the JALSG studies, and the TP of relapse following chemotherapy was determined by subtracting the sum of these TPs from one. The TP of achieving CR2 after relapse in patients who decided to continue chemotherapy in CR1 was estimated to have a baseline value of 0.4 with a plausible range of 0.3–0.5 based on the literature.^{10,20,23}

Utilities were calculated based on a 10-year survival probability, which was the primary outcome measure, with or without adjusting for QOL. The survival curve nearly reaches a plateau after 5 years, and therefore 'Alive at 10 years' reflects 'Cure of leukemia', which is the primary goal of HSCT. In an analysis without an adjustment for QOL, we considered only two kinds of health states, 'Alive at 10 years' and 'Dead', and assigned utility values of 100 to the former and 0 to the latter. On the other hand, in an analysis with an adjustment for QOL, 'Alive after chemotherapy without relapse at 10 years', 'Alive with active GVHD at 10 years' and 'Alive without active GVHD at 10 years' were considered as different health states. The proportion of patients with active GVHD among those who were alive at 10 years was determined based on the literature.^{24–26} We assigned a value of 100 to the utility for being alive without relapse at 10 years after chemotherapy alone, and a value of 0 to the utility for being dead in all situations. We assigned a fixed value of 98 to the utility for being alive without active GVHD at 10 years following HSCT because a part of patients had suffered from complications other than active GVHD, such as cataract.²⁷ Moreover, we

assigned a value of 70 with a wide plausible range of 0–98 to the utility for being alive with active GVHD at 10 years. These utilities were determined based on the opinions of 10 doctors who were familiar with HSCT and the literature.^{28,29}

Subgroup analyses were also performed according to risk stratification based on the WBC count and cytogenetics, and according to age stratification with a cutoff of 35 years. This cutoff value is based on the age used in the Medical Research Council/Eastern Cooperative Oncology Group trial for risk stratification.⁹ Patients with a high WBC count (more than $30 \times 10^9/L$ for B lineage and more than $100 \times 10^9/L$ for T lineage) and/or with t(4;11) or complex karyotype (5 or more chromosomal abnormalities) were classified as high-risk, and all other patients were classified as standard-risk. It was difficult to perform other subgroup analyses regarding the possible prognostic factors like phenotypes, due to the limited number of patients involved. All transition probabilities, based on the JALSG studies and the JMDP data, were recalculated using the data for patients in each subgroup (Table 2).

Sensitivity analyses

To evaluate the robustness of the decision model, we performed one-way sensitivity analyses for all transition probabilities, in which the decision tree was recalculated by varying each TP value in its plausible range, and confirmed whether or not the decision of the baseline analyses changed. In analyses with an adjustment for QOL, the utility for being alive with

active GVHD at 10 years was also subjected to a one-way sensitivity analysis.

We also performed a probabilistic sensitivity analysis using a Monte Carlo simulation³⁰, in which the uncertainties of all transition probabilities were considered simultaneously. The distribution of the random variables for each TP was determined to follow a normal distribution, with 95% of the random variables included in the plausible range. One thousand simulations were performed based on the decision tree, and the mean and s.d. of the expected value for each decision were calculated.

RESULTS

Baseline analysis

The baseline analysis in the overall population without adjusting for QOL revealed an expected 10-year survival of 43.9% for the decision to perform unrelated HSCT in CR1, which was better than the value (29.0%) for the decision to continue chemotherapy. The decision to perform unrelated HSCT was superior even after adjusting for QOL (40.8% for HSCT vs 28.4% for chemotherapy, Table 3).

Sensitivity analysis

First, we performed one-way sensitivity analyses for all transition probabilities in the decision model without adjusting for QOL. A better expected survival for the decision to perform HSCT was consistently demonstrated in all transition probabilities within the plausible ranges. In the probabilistic sensitivity analysis, the mean value and s.d. of the expected survival probability for HSCT were 44.0 and 3.5% (Figure 2a), and those for chemotherapy were 29.1 and 3.9% (Figure 2b), respectively.

Next, we performed one-way sensitivity analyses for all transition probabilities and for the utility for being alive with

active GVHD at 10 years in the decision model adjusted for QOL. Even in these analyses, the results of the baseline analysis were not reversed for any of the transition probabilities. In addition, a higher expected survival probability for HSCT was retained in a sensitivity analysis, in which the utility for being alive with active GVHD was changed between 0 and 98 (Figure 3a). In the probabilistic sensitivity analysis, the mean value and s.d. of the expected survival probability for HSCT were 40.9 and 3.4% (Figure 2c), and those for chemotherapy were 28.4 and 3.9% (Figure 2d), respectively.

Table 3. Expected 10-year survival probabilities with and without adjusting for quality of life (QOL)

	Expected survival probability without a QOL adjustment		Expected survival probability with a QOL adjustment	
	HSCT	Chemotherapy	HSCT	Chemotherapy
All patients	43.9%	29.0%	40.8%	28.4%
Standard-risk patients	44.2%	35.1%	41.1%	34.3%
High-risk patients	44.5%	19.1%	41.4%	18.7%
Lower-aged patients	47.1%	24.8%	43.8%	24.1%
Higher-aged patients	40.8%	33.1%	38.0%	32.5%

Abbreviation: HSCT = hematopoietic SCT.

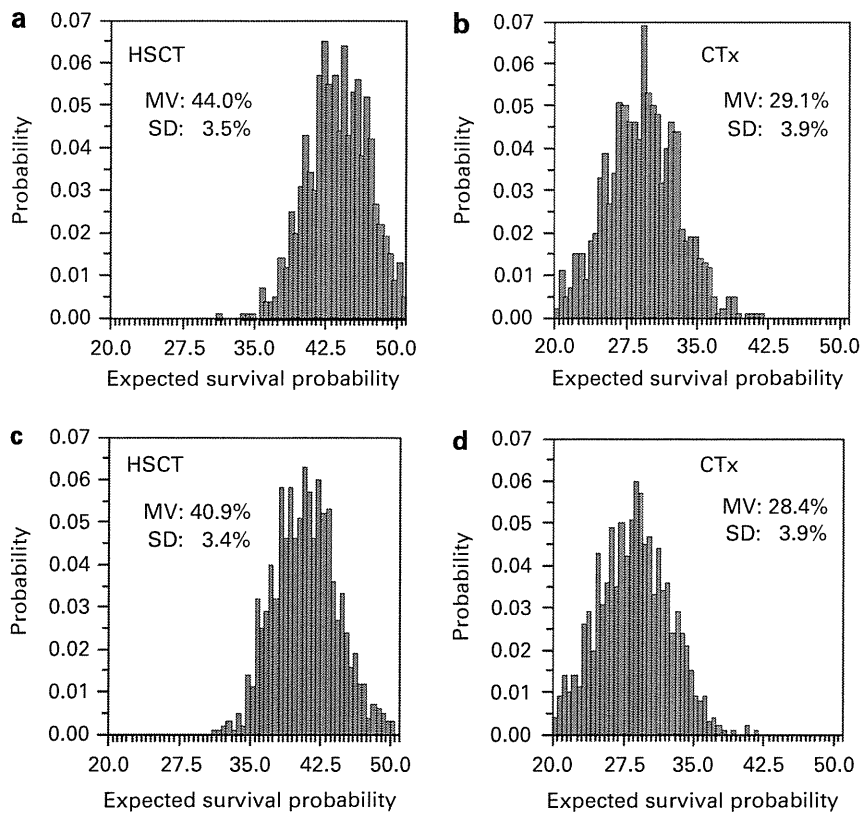


Figure 2. Probabilistic sensitivity analysis (PSA) using a Monte Carlo simulation. We performed a PSA using a Monte Carlo simulation. In the analysis without a QOL adjustment, the mean value (MV) and s.d. of the expected survival probability for unrelated HSCT were 44.0 and 3.5% (a), and those for chemotherapy (CTx) were 29.1 and 3.9% (b), respectively. In the analysis with a QOL adjustment, the MV and s.d. of the expected survival probability for HSCT were 40.9 and 3.4% (c), and those for CTx were 28.4 and 3.9% (d), respectively.

Subgroup analyses

In subgroup analyses both with and without adjusting for QOL, a better expected survival probability for HSCT was consistently observed in all of the subgroups (Table 3).

We also performed one-way sensitivity analyses in all of the subgroups. In high-risk and lower-aged patients, the results of baseline analyses were not affected when each TP value was varied within its plausible range in the decision models both with and without adjusting for QOL. In standard-risk patients, the results reversed in favor of chemotherapy if the probability of leukemia-free survival at 10 years without relapse following chemotherapy was higher than 0.35 (Figure 3b) or the probability of OS at 10 years following HSCT in CR1 was lower than 0.42 (Figure 3c) in the decision model without adjusting for QOL. In the decision model with adjusting for QOL, the results reversed in favor of chemotherapy if the probability of leukemia-free survival at 10 years without relapse following chemotherapy was higher than 0.32 (Figure 3f) or the probability of OS at 10 years following HSCT in CR1 was lower than 0.45 (Figure 3g). In older patients, the decision models both with and without adjusting for QOL were also sensitive to both the probability of leukemia-free survival at 10 years without relapse following chemotherapy and the probability of OS at 10 years following HSCT in CR1 (Figures 3d, e, h and i). We also performed one-way sensitivity analyses for a utility for being alive with active GVHD within the range of 0–98. A higher expected survival probability for HSCT was retained in all of the subgroups.

DISCUSSION

About two-thirds of patients with adult ALL lack an HLA-matched sibling, and for these patients, allogeneic HSCT from an HLA-matched unrelated donor might be an alternative treatment. Several studies have suggested that unrelated HSCT may be effective for high-risk adult ALL patients in various disease statuses.^{31,32} In addition, two retrospective studies showed no difference between related and unrelated HSCT for adult ALL patients, including those in CR1,^{12,13} and the recent evidence-based review from the American Society for Blood and Marrow

Transplantation supported this.^{33,34} However, patients who undergo unrelated HSCT in CR1 are a select population of patients who have maintained their remission status during the donor-coordination process. We performed a decision analysis to identify the optimal strategy for patients with ALL in CR1, who lack an HLA-matched sibling but who have an HLA-matched unrelated donor. We tried to exclude selection bias in patients who underwent unrelated transplantation by considering patients who did not undergo unrelated HSCT in CR1 due to early relapse or comorbidities even if they decided to undergo unrelated HSCT.

We used data from JALSG prospective studies to estimate outcomes after continuing chemotherapy. On the other hand, we used the database of JMDP to estimate outcomes after unrelated HSCT, due to the limited number of patients who underwent unrelated HSCT in the JALSG prospective studies. The outcomes after unrelated HSCT in CR1 were not significantly different among the JALSG prospective studies and the JMDP database. (OS at 10 years in patients who underwent unrelated HSCT in CR1 was 54.2, 50 and 58.2% in JALSG ALL93 study, JALSG ALL97 study, and the JMDP database, respectively ($P=0.56$ in log-rank test)).

In our baseline analysis both with and without adjusting for QOL, unrelated HSCT in CR1 was shown to give a superior outcome in both the overall population and in all of the subgroups. In the overall population, probabilistic sensitivity analysis using a Monte Carlo simulation also supported this result (Figure 2). However, in a one-way sensitivity analysis, the decision model was sensitive to the probability of leukemia-free survival following chemotherapy in CR1 in both standard-risk and older patients (Figures 3b, d, f and h). The adaptation of high-intensified chemotherapy, especially the adaptation of chemotherapy according to pediatric regimens up to young adult, has led to improved outcomes in recent trials,^{1,9,10} but the JALSG studies in this analysis included less-intensified regimens. Therefore, this improvement in chemotherapy might change our result. In a one-way sensitivity analysis, the decision model was also sensitive to the probability of OS at 10 years following HSCT in CR1 in both standard-risk and older patients (Figures 3c, e, g and i). This study only included data on unrelated HSCT from a genetically HLA-A, -B, -DRB1 allele-matched donor. It has been

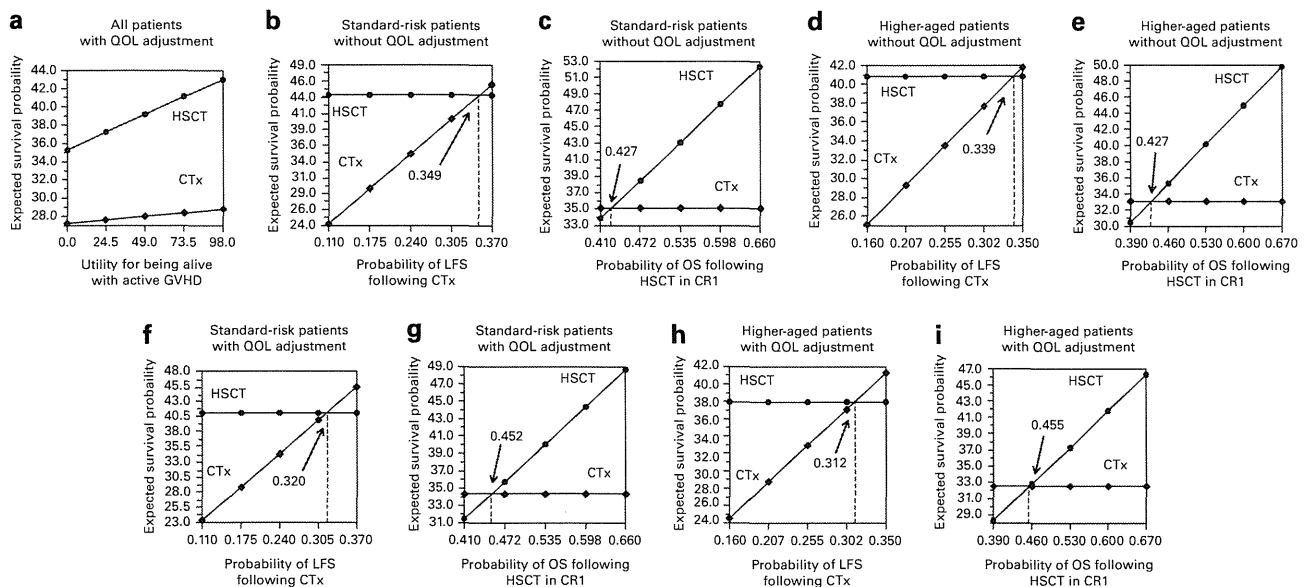


Figure 3. One-way sensitivity analysis. We performed a one-way sensitivity analysis. The superiority of unrelated HSCT compared with CTx was consistently observed with a wide plausible range of the utility for being alive with active GVHD in the overall population (a). On the other hand, the models both without adjusting for QOL were sensitive to the probability of leukemia-free survival at 10 years following CTx and the probability of OS at 10 years following HSCT in CR1 in standard-risk (b, c, f, g) and older patients (d, e, h, i).