

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	塩野義製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-141 (一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会)
	成分名 (一般名)	シクロホスファミド水和物
	販売名	注射用エンドキサン 100 mg 注射用エンドキサン 500 mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	血縁者間同種造血細胞移植 (HLA 半合致移植) 時の移植 片対宿主病の抑制
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	シクロホスファミド (無水物換算) として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、移植後 3 日目、 4 日目、または移植後 3 日目、5 日目の 2 日間投与する。
	備 考	(特記事項等)
		☒ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	約 50 人 ＜推定方法＞ 日本造血・免疫細胞療法学からの要望書にあるように、日本造血細胞移植データセンターが報告している「日本における造血細胞移植 2020 年度全国調査報告書」の HLA 適合度別の造血幹細胞移植件数の年次推移によると、本邦における HLA 半合致移植（HLA2-3 座不適合移植、ハプロ移植）は約 450 例が実施されていた[要望 1]。小児・成人に分けたデータは示されていないが、2019 年の同胞からの末梢血幹細胞移植件数は 14 歳以下が 6 例、15 歳以上が 415 例、同胞以外の血縁者間からの末梢血幹細胞移植は 14 歳以下が 18 例、15 歳以上が 206 例であることから、小児例は多くとも 10%程度と考えられ 50 例程度であると考えられる。
現在の国内の開発状況	☐現在開発中 ☐治験実施中 ☐承認審査中 ☒現在開発していない ☐承認済み ☐国内開発中止 ☒国内開発なし （特記事項等）
意思 企業としての開発の	☒あり ☐なし ただし、公知申請 （開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u> ）

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

同種造血幹細胞移植時に発症する移植片対宿主病 (GVHD) は、移植したドナー由来のリンパ球がレシピエントの正常臓器を異物とみなして攻撃することによって起こり、皮膚や各種臓器が障害をうける。重症化すると治療が難しく、激しい炎症反応で臓器不全や時に死亡に至ることもある。同種造血幹細胞移植ではそのリスクがあるが、特に HLA 不適合の場合は GVHD の重症度が高くなる。GVHD 予防の方法が探索されていた 2003 年の報告では、HLA 不適合血縁ドナーからの移植で重症 (Ⅲ度以上) の急性 GVHD を発症した頻度は 31%で、HLA 適合時の 9%を大きく上回り ($P<0.0001$)、HLA 不適合ドナーからの移植例の生存は HLA 適合ドナーからの移植に比べ低かった ($P=0.01$ 、適合 vs 半合致) [1]。このように、重症 GVHD を予防することが造血幹細胞移植を受けた患者にとって極めて重要である。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

1) 血縁者間同種造血細胞移植 (HLA 半合致移植) について

造血幹細胞移植は、ドナーバンクの設立や移植前処置方法の開発、移植に伴う GVHD の予防や治療方法の開発などにより実施が増え、かつその成績が向上している[2]。欧米では 1990 年台から HLA 二抗原以上不適合血縁者 (HLA 半合致ドナー) による造血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) が研究されており、中でも GVHD を管理し、生着率を高め、生存率を向上させるための手法が検討されていた。2002 年にジョーンズ・ホプキンス大学らのグループがシクロホスファミド 50 mg/kg/日を移植 3 日目と 4 日目に投与する方法で急性骨髄性白血病の患者を対象とした HLA 半合致移植の結果を発表した[要望文献 18]。その試験で使用されたシクロホスファミドの移植後投与 (post-transplant cyclophosphamide, PT-CY) レジメンは世界各国の研究者が試行し、要望にもあるようにメタ・アナリシスや後方視的研究で多く論文化されており、その有

用性が示された。次項で示した欧米のガイドラインでもまた論文を引用して PT-CY を用いた HLA 半合致移植について前向きに言及している[要望文献 13、17]。

日本でも患者とドナーの組織適合性に対する知見が蓄積されており、HLA と移植成績に関して世界を先導する多くのすぐれた研究がおこなわれているが、HLA 半合致移植において、特定の HLA 座の不適合の影響などの大規模な解析データはまだ得られていない[3]。しかし、PT-CY を用いた HLA 半合致移植の前向き臨床試験は国内でも実施され、その結果も報告されている [要望文献 10～12]。血縁者間の HLA 半合致移植は、一般的にドナーバンクに比べ移植までの期間が短く、臍帯血移植に比べ生着も早い。また、GVHD 予防方法が確立したことで、近年その実施が増えている。さらに、少子高齢化により、ドナー不足が課題となっており、その解決策としても HLA 半合致移植が急増しているといわれている [2]。日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会の「日本における造血幹細胞移植 2020 年度全国調査報告書 (別冊)」によると、HLA 2-3 座不適合血縁者からの HLA 半合致移植が 2010 年以降著しく増加しており、2019 年では 450 件を超えて HLA 適合移植件数の年間登録件数に及びつつあるとされている[4]。

2) 国内で実施されている HLA 半合致移植時の GVHD 予防法について

造血幹細胞移植時の GVHD 予防としてシクロスポリンとタクロリムスが使用されている。HLA 半合致移植では、CD34 陽性細胞純化や TCR- $\alpha\beta$ 陽性細胞除去などの *ex vivo* T 細胞除去、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (antithymocyte globulin, ATG) または alemtuzumab を用いた *in vivo* T 細胞除去、移植後シクロホスファミドを用いた方法などが用いられている[5]。純化した CD34 陽性細胞や TCR- $\alpha\beta$ 陽性細胞除去による移植は海外で実施されているが、特殊な機器を要するため高コストで、高度な T 細胞除去に伴う感染症の増加のため、一般的に実施されていない。ATG は 2010 年に承認されて以降一般的に実施されていたが、PT-CY が開発され、コストなどの面で PT-CY 療法が主流となりつつある[2,5]。

3) シクロホスファミドについて

シクロホスファミドは、アルキル化剤である。肝臓で代謝されて活性化されるナイトロジェンマスタード誘導体のプロドラッグであり、DNA の合成を阻害する。体内では主に CYP2B6 で代謝され、活性代謝物 4-ヒドロキシシクロホスファミド+アルドホスファミドとなる。この活性代謝物は体内の酵素により不活化されてカルボキシホスフ

	アミドとなる。このため、この酵素の一つ Aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH-1) を高発現している造血幹細胞では、シクロホスファミドによる細胞毒性を受けにくいとされている。PT-CY は、シクロホスファミドの選択的殺細胞効果によりシクロホスファミドに高い感受性のある同種抗原に反応する T 細胞 (allo 応答性 T 細胞) を体内で除去し、シクロホスファミドに対して抵抗性がある同種抗原に反応しない T 細胞 (allo 非応答性 T 細胞) や制御性 T 細胞を保持して、免疫寛容を成立させると言われている [6, 7]。 4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、シクロホスファミドは、医療上の有用性の判断基準「ウ欧米において標準的医療に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		

		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての <u>み</u> 、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。）	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 □豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	要望のとおり[要望文献 13]
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	要望のとおり[要望文献 17] (追加なし)
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	要望のとおり[要望文献 17] (追加なし)
		効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	要望のとおり[要望文献 17] (追加なし)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	不明 なお、The Australia and New Zealand Transplant and Cellular Therapies Ltd (ANZTCT) の WEB site では米国のガイドラインにリンクされている。

		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1) PubMed: Haploidentical, stem cell transplantation, post, cyclophosphamide, related donor の keyword で、clinical trial or meta-analysis or systematic review or randomized controlled trial に関して 2010 年以降に掲載された論文を検索した。その結果、36 件の論文を抽出した。そのうち、成人対象の単施設での使用経験のみの論文、用法・用量が記載されていない論文 (ただし、学会関連のデータベース研究は採用)、すでに要望書に記載されている論文を除外した。なお、小児については報告が少ないことから、単施設での報告も含めた。

2) 医中誌 web: ハプロ移植 GVHD 移植片対宿主病 予防 シクロホスファミド 造血幹細胞移植 HLA 半合致 血縁の keyword で検索し、12 論文を抽出した。しかし、海外文献をまとめた総説及び会議録だったため根拠論文としては選定しなかったが、一部引用文献とした。

＜海外における臨床試験等＞

1) Sanz J, Montoro J, Solano C, et al. Prospective Randomized Study Comparing Myeloablative Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation versus HLA-Haploidentical Related Stem Cell Transplantation for Adults with Hematologic Malignancies. Biol. Blood Marrow Transplant. 2020; 26 358-66 [文献 8]

試験デザイン：無作為化比較試験

この前向き無作為化研究では、成人血液悪性腫瘍患者を対象に、単一ユニットの臍帯血移植 (UCBT) と移植後シクロホスファミド (PT-CY) を使用し

たハプロタイプ一致造血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) との結果を比較した。すべての患者は、チオテパ、ブスルファン、及びフルダラビンからなる骨髓破壊的前処置 (MAC) を受け、UCBT 患者には抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG) が追加された。19 例の患者が UCBT に、他の 26 例が HLA 半合致移植にランダム化された。HLA 半合致移植に割り当てられた 4 例の患者 (15%) は適切なドナーを欠いており、UCBT に切り替えられた。GVHD 予防として、UCBT 患者にはシクロスポリン (-1~180 日、200~400 ng/mL) とプレドニゾン (0.5 mg/kg/日を 7~13 日、1 mg/kg/日を 14~28 日) が投与された。HLA 半合致移植患者には シクロホスファミド (50 mg/kg/日を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、シクロスポリン (5~180 日、200~400 ng/mL)、ミコフェノール酸モフェチル (5~35 日、10 mg/kg/8h) が投与された。

最終的に 23 例が UCBT を受け、22 例が HLA 半合致移植を受けた。生着率は、UCBT 群の中央値 19 日 (範囲 13~24 日) で 87%であったのに対し、HLA 半合致移植群の中央値 17 日 (範囲 13~25 日) で 100%であった ($P = 0.04$)。血小板の回復は、UCBT 群の中央値 40 日 (範囲、18~129 日) で 70%であったのに対し、HLA 半合致移植群の中央値 24 日 (範囲、12~127 日) で 86%であった ($P = 0.02$)。

UCBT 群及び HLA 半合致移植群における急性移植片対宿主病 (GVHD) グレード II-IV 及びグレード III-IV、慢性 GVHD、並びに広範な慢性 GVHD の発生率は、各群でそれぞれ 43%及び 36% ($P = 0.8$)、9%及び 9% ($P = 1$)、66%及び 43% ($P = 0.04$)、並びに 41%及び 23% ($P = 0.2$) であった。2 年間の非再発死亡率と再発率は、各群でそれぞれ 52%及び 23% ($P = 0.06$) 並びに 17%及び 23% ($P = 0.5$) であった。2 年間の無病生存率、全生存率、及び無 GVHD / 無再発生存率は、各群でそれぞれ 30%及び 54% ($P = 0.2$)、35%及び 59% ($P = 0.1$)、並びに 17%及び 40% ($P = 0.04$) であった。MAC 前処置と PT-CY を使用した HLA 半合致移植は、ATG を使用した単一ユニットの UCBT と比較して良好な結果が得られたと考えられる。

2) Chiusolo P, Bug G, Olivieri A, et al. A Modified Post-Transplant Cyclophosphamide Regimen, for Unmanipulated Haploidentical Marrow Transplantation, in Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Study. Biol. Blood Marrow Transplant. 2018; 24: 1243-9.[文献 9]

試験デザイン：後方視的研究

急性骨髓性白血病 (AML) で HLA 半合致 (ハプロ) 骨髓移植を実施した患者 150 例に対して、骨髓破壊的前処置を実施し、移植 0 日目にシクロスポリン A (CsA)、+1 日目にミコフェノール酸モフェチル、+3 日目と+5 日目に移植後シクロホスファミド (PT-CY) 50 mg/kg が投与された。年齢の中央値は 51 歳 (範囲 17~74 歳)、51 例 (34%) の患者は移植時に非寛解状態で、生存

患者の追跡期間の中央値は 903 日 (範囲 150～1955 日) であった。生着、急性移植片対宿主病 (GVHD) グレード II-IV、及び中等度/重度の慢性 GVHD の累積発生率は、それぞれ 92%、17%及び 15%であった。4 年間での移植関連死 (TRM) と再発の割合は、それぞれ 20%及び 24%であった。寛解患者における 4 年生存率は 72% (60 歳未満 74%、60 歳以上 67%)であり、進行患者では 26% (60 歳未満 17%、60 歳以上 41%) であった。多変量解析では、移植時の非寛解状態のみが、生存、TRM 及び再発の負の予測因子であった。この PT-CY レジメンは、Baltimore プロトコルの PT-CY を、+ 3 日目と+ 4 日目ではなく+3 日目と+5 日目とし、タクロリムスを CsA に変更することで、GVHD 予防効果を維持し、毒性を下げることができ、かつ 60 歳以上を含めた AML 患者の再発率の低下も促進できる。

3) Bazarbachi A, Labopin M, Angelucci E, et. al. Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. Biol. Blood Marrow Transplant. 2020; 26 936-42. [文献 10]

試験デザイン：後方視的研究

同種造血細胞移植 (HCT) は、T 細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL) のリスクの高い患者に推奨される。HLA 適合ドナーがいない患者の場合、HLA 半合致が幹細胞提供の主要な供給源になりつつある。しかし、HLA 半合致移植結果を予測するデータは不足している。2010 年から 2017 年に移植後シクロホスファミド (PT-CY) を用いた HLA 半合致移植を受けた T-ALL の成人 122 例 (女性 20%、年齢中央値 31 歳、範囲 18～68 歳) について調査した。フォローアップ期間の生存患者の中央値は 23 カ月であった。再発及び非再発死亡率の 2 年間の発生率はそれぞれ 45%及び 21%であった。2 年間の無白血病生存率 (LFS)、全生存率 (OS) 及び無移植片対宿主病・無再発生存率 (GRFS) は、それぞれ 34%、42%及び 27%であった。2 年間の LFS 及び OS は、移植時の状態に大きく影響され、第 1 寛解 (CR1) の患者ではそれぞれ 49%及び 55%であったが、第 2 寛解 (CR2) の場合は 34%及び 50%、非寛解期の患者では 8%及び 12%であった。多変量解析では、移植時の状態が LFS 及び OS に影響を与えたと考えられた。CR2 での移植は LFS に悪影響を及ぼし、非寛解期の HLA 半合致移植は LFS 及び OS に悪影響を及ぼした。結論として、PT-CY を用いた HLA 半合致移植は、T-ALL の患者、特に寛解期の患者には有益な結果をもたらした。症例数は少ないものの、我々の結果は前治療のタイプに影響は受けておらず、全身放射線照射による骨髓破壊的前処置の必要性に疑問を投げかけている。(用法・用量の記載なし)

4) Nagler A, Labopin M, Houhou M, et.al. Outcome of haploidentical

versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J. Hemotol. Oncol. 2021; <https://jhoonline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13045-021-01065-7.pdf>

[文献 11]

試験デザイン：後方視的研究

背景：T 細胞非除去 HLA 半合致造血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) による患者予後の成績が改善し、急性リンパ性白血病 (ALL) での実施が増加している。著者らは、HLA 半合致移植を受けた ALL 成人患者の完全寛解 (CR) 率が非血縁者間造血幹細胞移植に匹敵することを報告した。今回、HLA 半合致移植と HLA 適合兄弟ドナー (MSD) 移植を ALL 患者で比較した。研究目的は、CR の ALL を伴う患者における HLA 半合致移植と MSD 移植の予後を評価することとした。

方法：2012 年から 2018 年の間に第 1 寛解又は第 2 寛解期に初めて同種造血幹細胞移植を受けた成人 ALL 患者 (18 歳以上) を対象とした後方視的研究で、欧州血液骨髓移植学会 (EBMT) の急性白血病分科会 (ALWP) のデータを使用した。グループ間の差異を調整する多変量解析 (MVA) は、Cox 比例ハザード回帰モデルを使用した。交絡変数の影響を減らすために、傾向スコアマッチングも実行した。

結果：分析は 2304 例の患者で実施された (HLA 半合致移植 413 例、MSD 移植 1891 例)。フォローアップの中央値は 25 カ月であった。年齢の中央値は、HLA 半合致移植及び MSD 移植でそれぞれ 37 歳 (範囲 18～75 歳) 及び 38 歳 (18～76 歳) であった。HLA 半合致移植患者は、MSD 移植患者よりも移植が後年に偏っていた (2016 年 vs 2015 年、 $p < 0.0001$)。HLA 半合致移植の割合が高いのは CR2 期の患者 (33.4% vs 16.7%、 $p < 0.0001$) であり、骨髓破壊的前処置を受けた患者は少なかった (68% vs 83.2%、 $p < 0.0001$)。サイトメガロウイルス (CMV) の血清陽性率は、HLA 半合致移植患者及び MSD 移植患者 (22% vs 28%、 $p = 0.01$)、並びにそれぞれのドナー (27.1% vs 33%、 $p < 0.02$) では HLA 半合致移植群で低く、骨髓をソースとした移植は HLA 半合致移植群で高かった。性別、カルノフスキーの一般全身状態スコア、ALL フェノタイプ、フィラデルフィア染色体陽性、移植前の測定可能残存病変では 2 群間に差はなかった。移植片対宿主病 (GVHD) の予防は、HLA 半合致移植では移植後シクロホスファミド (PT-CY) が 92.7%を占めたが、MSD 移植の GVHD 予防ではシクロスポリン A やメトトレキサートが 67.3%で、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンは 18.7%で使用されていた。60 日目の生着率は、HLA 半合致移植より MSD 移植が高かった (98.7% vs 96.3%、 $p = 0.001$)。180 日目の急性 GVHD II-IV 及び III-IV の発現率は、HLA 半合致移植及び MSD 移植でそれぞれ 36.3%及び 28.9% ($p = 0.002$)、15.2%及び 10.5% ($p = 0.005$) で HLA

半合致移植の方が発現率は高かった。逆に、移植後 2 年における慢性 GVHD 及び広範な慢性 GVHD 発症は、HLA 半合致移植及び MSD 移植でそれぞれ 32%及び 38.8% ($p = 0.009$)、11.9%及び 19.5% ($p = 0.001$) であった。HLA 半合致移植及び MSD 移植での主な死亡原因は、白血病 (31.8%vs 45%)、感染症 (33.1% vs 19.7%)、GVHD (16.6%vs 19.7%) であった。2 年以内の再発率 (RI)、非再発死亡率 (NRM)、無白血病生存率 (LFS)、全生存率 (OS)、及び無 GVHD 無再発生存率 (GRFS) は、それぞれ 26%及び 31.6%、22.9%及び 13%、51% 及び 55.4%、58.8%及び 67.4%、40.6%及び 39%であった。MVA では、RI は MSD 移植と比較して HLA 半合致移植で有意に低く、ハザード比 (HR) = 0.66 (95%CI 0.52-0.83、 $p = 0.004$) であったが、NRM は有意に高かった [HR = 1.9 (95%CI 1.43-2.53、 $p < 0.0001$)]。急性 GVHD のグレード II-IV 及びグレード III-IV は、MSD 移植より HLA 半合致移植の方が高かった [HR = 1.53 (95%CI 1.23-1.9、 $p = 0.0002$) 及び HR = 1.54 (95%CI 1.1-2.15、 $p = 0.011$)]。広範な慢性 GVHD は MSD 移植と比較して HLA 半合致移植で低かった [HR = 0.61 (95%CI 0.43-0.88、 $p = 0.007$)]。慢性 GVHD 全体の発症は有意差がなかった [HR = 0.94 (95%CI 0.74-1.18、 $p = 0.58$)]。LFS、OS 及び GRFS は、2 つの移植グループ間で有意差はなかった [HR = 0.96 (95%CI 0.81-1.14、 $p = 0.66$)、HR = 1.18 (95%CI 0.96-1.43、 $p = 0.11$) 及び HR = 0.93 (95%CI 0.79-1.09、 $p = 0.37$)]。これらの結果は、マッチドペア分析で確認された。

結論：ハプロタイプ一致ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた ALL 寛解成人患者の転帰は、LFS、OS 及び GRFS の点で MSD からの移植を受けた患者と有意差はなかった。(用法・用量の記載なし)

5) George B, Kulkarni U, Lionel S, et.al. Haploidentical transplantation is feasible and associated with reasonable outcomes despite major infective complications—A single center experience from India. Transplant. Cell. Ther. 2022; 28 45e1-e8. [文献 12]

試験デザイン：後方視的研究

移植片対宿主病 (GVHD) 予防のための移植後シクロホスファミド (PT-CY)を使用したハプロタイプ一致幹細胞移植 (HLA 半合致移植) は、HLA 適合する兄弟ドナーがいない患者にとって合理的な治療オプションとなる。2010 年から 2020 年 6 月の間に、122 例の小児を含む 257 例の患者が 269 回の HLA 半合致移植を受けた。原疾患には悪性 (56.8%) と非悪性 (43.2%) の両方が含まれていた。移植前処置は、骨髄破壊的前処置 (57.6%) と骨髄非破壊的前処置 (42.4%) であった。幹細胞の種類は末梢血幹細胞が 96.2%を占めた。GVHD 予防目的で CY (50 mg/kg/日) を移植後 3 日目と 4 日目に投与した。Fanconi 貧血の患者では CY を 25 mg/kg/日の 2 日間投与した。疾患リスク指数に基づいて、患者は初期、中期、及び後期の病期に分類した。生着は 205 例の患者 (76.2%) で見られたが、39 例 (14.4%) は生着前に死亡

し、23 例 (8.6%) は一次生着不全となった。グレード II-IV の急性 GVHD 発生率は 47.8%であり、グレード III-IV の急性 GVHD の発生率は 23.9%であった。慢性 GVHD は 41.9%に見られ、広範な慢性 GVHD の発生率は 15.4%であった。90%以上が、少なくとも 1 回の感染が確認されており、細菌感染の発生率は 44%、ウイルス感染は 71%、真菌感染は 38%であった。2 年間の全生存率は $40.5 \pm 3.2\%$ であり、成人 ($34.2 \pm 4.1\%$) と比較して小児 ($48.2 \pm 3.4\%$) の生存率が高かった。病期別の生存率は、初期 ($62.5 \pm 7.5\%$) 及び中期 ($50.3 \pm 4.3\%$) と比較して、後期 ($23.6 \pm 4.3\%$) では不良であった。生存に悪影響を与える因子は、高齢 ($P = 0.007$)、疾患病期後期 ($P = 0.000$)、骨髄非破壊的前処置 ($P = 0.003$)、幹細胞のソースとしての骨髄 ($P = 0.006$)、急性 GVHD の発症 ($P = 0.069$)、一次生着不全 ($P = 0.000$)、細菌感染症 ($P = 0.000$) 及び真菌感染症 ($P = 0.000$) であった。多変量解析では、高齢 ($P = 0.027$)、急性 GVHD の発症 ($P = 0.033$)、細菌感染症 ($P = 0.000$)、真菌感染症 ($P = 0.000$)、及び一次生着不全 ($P = 0.012$) が生存率に影響するとされた。HLA 半合致移植は、悪性及び非悪性のいずれの血液疾患の患者にも治療の機会を提供する。急性 GVHD や感染症による死亡を減らすためにさらに研究を進める必要がある。(一部の疾患で用法・用量が要望より低い)

6) Fernandes J F, Nichele S, Arcuri L J, et. al. Outcomes after Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. Bio. Blood Marrow Transplant. 2020; 26: 1923-9. [文献 13]

試験デザイン：後方視的研究

同種造血幹細胞移植により原発性免疫不全症 (PID) は治癒が可能となる。HLA 適合ドナーが利用できない場合、ハプロタイプ一致血縁ドナーが考慮されることがある。移植後シクロホスファミド (PT-CY) 用いて PID の小児患者に T 細胞が多く含まれる HLA 半合致移植を行った症例報告は少ない。ドナーは通常身近にあるので PT-CY-HLA 半合致移植は緊急の場合に実施することが可能である。我々は、PT-CY-HLA 半合致移植 (CY 100 mg/kg を移植後 3 日目と 4 日目に分割投与) を受けた PID 患者 73 例の転帰を研究した。そのうち 55 例は初回移植として、18 例は生着不全後に再移植として行った。患者の年齢は 0.2 歳から 19 歳で中央値は 1.6 歳であった。多くが男児 (54 例) であり、移植時に感染症に罹患していた患児も多かった (50 例)。10 例に重度の臓器損傷があった。診断は、34 例が重症複合免疫不全症 (SCID)、39 例が非 SCID (Wiskott-Aldrich 症候群 14 例、慢性肉芽腫症 10 例、その他の PID 15 例) であった。生存者の追跡期間の中央値は 2 年であった。好中球回復の累積発生率は、SCID 患者で 88%、非 SCID 患者で 84%であり、初回移植患者で 81%、再移植患者で 83%であった。100 日時点での急性 GVHD グレード II-IV 及び III-IV の累積発生率は、それぞれ 33% (95% CI 24-50%)、及び 14% (95% CI

8-24%) であった。1年後の慢性 GVHD の発症は 16% (95% CI 9-28%) で、再移植の患者では 31% (95% CI 15-64%) と初回移植の患者 6% (95% CI 2-24%) に比べ高くなった ($P=0.006$)。患者の大多数は、3～6 カ月の間に CD4 陽性細胞が 200 / μ L 及び CD3 陽性細胞が 1000 / μ L に達した。2 年生存率は 66%、SCID 患者では 64%、非 SCID 患者では 65%であり、初回移植では 63%、再移植では 77%であった。患者 25 名が死亡し、そのほとんどは移植後早期 (100 日前) の感染が原因であった。PT-CY-HLA 半合致移植により PID を持つ小児の 3 分の 2 が治癒できたことで、これまでの生着不全を向上させる手法になると考える。

7) Rocha V, Arcuri L J, Seber A. et. al. Impact of mother donor, peripheral blood stem cells and measurable residual disease on outcomes after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in children with acute leukaemia. Bone Marrow Transplantation 2021; 56: 3042-3048. [文献 14]
試験デザイン：後方視的研究

移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 (PT-CY-HLA 半合致移植) は血液腫瘍性疾患の小児にとって有用な治療法である。しかし、この移植を急性白血病患児に行った場合のまとまったデータはない。我々は PT-CY-HLA 半合致移植を受けた 19 歳以下の急性白血病の患児 (年齢中央値 10 歳) 144 例を解析した。急性リンパ性白血病 (ALL) 86 例、急性骨髄性白血病 (AML) 58 例で、寛解期別では第一寛解期 40 例、第二寛解期 57 例、第三寛解以上 27 例、再発 20 例であった。移植ソースは骨髄が 57%で、父親 54%、母親 35%、兄弟姉妹 11%であった。骨髄破壊的前処置は 87%で行われた。フォローアップ期間の中央値は 31 カ月である。PT-CY として 50 mg/kg/日を移植 3 日目と 4 日目に投与した。100 日時点での好中球生着率及びグレード II-IV の急性 GVHD の発症率は、それぞれ 94%及び 40%であった。2 年後までの慢性 GVHD 累積発症率及び再発率は 31%及び 40%、2 年後の全生存率 (OS)、無白血病生存率 (LFS) 及び無 GVHD 無再発生存率 (GRFS) は、それぞれ 52%、44%及び 34%であった。移植前に測定可能残存病変 (MRD) 陽性だった寛解中の移植患者では、LFS 及び GRFS の低下 ($P=0.05$ 及び $P=0.003$) と再発リスクの増加 ($P=0.02$) が認められた。ドナーが母親の場合、慢性 GVHD リスクの増加 ($P=0.001$) と OS 及び GRFS の低下 ($P=0.03$ 及び $P=0.004$) が認められた。末梢血幹細胞移植では慢性 GVHD のリスクが増加した ($P=0.04$)。結論として、移植前に MRD 陰性とすること、母親をドナーとすること及び末梢血幹細胞移植を回避することで、急性白血病患児での PT-CY-HLA 半合致移植の成績が向上する可能性があると考ええる。

8) Neven B, Diana J-S, Castelle M. et. al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for primary

immunodeficiencies and inherited disorders in children. Biol. Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 1363-73. [文献 15]

試験デザイン：後方視的研究

原発性免疫不全症 (PID) を含む遺伝性疾患の中には同種造血幹細胞移植で治癒する可能性があるものがある。HLA 適合ドナーがいない場合は、ハプロタイプ一致血縁ドナーからの移植が選択肢となりうる。成人では生着不全や移植片対宿主病 (GVHD) のリスクを軽減するために、高用量の移植後シクロホスファミド (PT-CY) 投与する方法での移植が増加している。しかし、小児 (特に遺伝性疾患のある小児) での PT-CY の使用に関するデータはほとんどない。我々は、単施設で PID (22 例) 又は大理石骨病 (5 例) の 27 例の小児について PT-CY-HLA 半合致移植後の転帰を調査した。年齢の中央値は 1.5 歳 (0.2 歳～17.0 歳) で、初回移植が 21 例、再移植 6 例だった。移植前処置は、初回移植の患児はほとんどが骨髄破壊的であり、再移植では非骨髄破壊的だった。GVHD 予防目的で全症例に CY 50 mg/kg/日を移植 3 日目と 4 日目に投与した。

フォローアップ期間の中央値は 25.6 カ月、27 例のうち 24 例が生着した。21 例が生存し、基礎疾患が治癒しており、2 年全生存率は 77.7%であった。急性 GVHD グレード II 以上、慢性 GVHD 及び自己免疫疾患の累積発症率は、それぞれ 45.8%、24.2%及び 29.6%であった。グレード III の急性 GVHD が 2 例で発症したが、広範な慢性 GVHD は発症しなかった。ウイルス感染の確認及び生命を脅かすウイルス感染症の累積発症率は、それぞれ 58%及び 15.6%であった。初期の T 細胞の免疫学的再構築が検出された。HLA 適合ドナーがいない場合、PT-CY-HLA 半合致移植は、生命を脅かす遺伝性疾患の患者にとって選択肢となりうる。

9) Srinivasan A, Raffa E, Wall D.A. et.al. Outcome of haploidentical peripheral blood allografts using posttransplantation cyclophosphamide compared to matched sibling and unrelated donor bone marrow allografts in pediatric patients with hematologic malignancies: A single-center analysis. Transplant. Cell. Ther. 2021; [https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367\(21\)01395-6/pdf](https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367(21)01395-6/pdf) [文献 16]

試験デザイン：後方視的研究

移植片対宿主病 (GVHD) 予防としての移植後シクロホスファミド (PT-CY) の導入により、ハプロタイプ一致造血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) が成人の一般的なアプローチになったが、小児の経験は限られている。生着不全のリスクを減らすことを目的として、我々は成人データに基づき PT-CY を用いたハプロドナーからの末梢血幹細胞 (PBSC) 移植を推進している。本研究は、小児の血液悪性腫瘍患者において従来行われてきた HLA 適合血縁ドナー (MSD) からの骨髄移植と HLA 適合非血縁ドナー (MUD) からの骨髄移植の結果とハプロタイプ一致血縁ドナーからの PBSC 移植の結果を比較

した。この後方視的な単一施設研究の主要評価項目は、無 GVHD 無再発生存率 (GRFS : 急性 GVHD グレード III-IV、再発、死亡、又は慢性 GVHD が無いこと) を 3 群で比較した。副次的評価項目には、全生存率 (OS)、無再発生存率 (RFS)、非再発死亡率 (NRM)、並びに急性 GVHD 及び慢性 GVHD の発症率とした。2014 年 1 月から 2020 年 12 月の間に血液悪性腫瘍または骨髄異形成症候群の初回同種造血幹細胞移植を受けた 104 例の患者 (年齢中央値 8 歳、0 歳～18 歳) が対象となり、その内訳は、ハプロ PBSC 移植 26 例、MSD 骨髄移植 31 例、MUD 骨髄移植 47 例であった。患者の人口統計学的及び移植の特徴は、寛解状態を除いて 3 群間で有意差はなく、HLA 半合致移植群では、完全緩解が 3 回以上の患者が多かった ($P < 0.01$)。PBSC 移植では GVHD 予防としてシクロホスファミド 50 mg/kg を移植後 3 日目と 4 日目に投与した。フォローアップ期間の中央値は 573 日であった。急性 GVHD (グレード II-IV 及びグレード III-IV) の累積発症率は、HLA 半合致移植群で 38.5% (95% CI, 16.6-54.6%) 及び 11.5% (95% CI, 0-23%)、MSD 移植群で 32.8% (95% CI, 13.8-47.6%) 及び 3.2% (95% CI, 0-9.2%)、MUD 移植群では 55.7% (95% CI, 38.2-68.2%) 及び 8.7% (95% CI, 0.2-16.5%) と 3 群間で有意差はなかった。しかし、18 カ月時点での慢性 GVHD の累積発症率は、MUD 移植群で最も高かった (31.7%、MSD 移植群では 10.0%、HLA 半合致移植群では 9.2%、 $P = 0.02$)。18 か月時点の再発率及び NRM に差はなかった。OS 及び RFS は、それぞれ HLA 半合致移植群で 80.7% (95%CI 61.7-100%) 及び 73.8% (95%CI、55.5-98.1%)、MSD 移植群で 80.9% (95%CI 66.9-97.7%) 及び 66.5% (95%CI 50.5-87.5%)、MUD 移植群では 83.4% (95%CI 72.8-95.5%) 及び 70.3% (95%CI 57.9-85.3%) であり、統計的に有意な差はなかった。GRFS は、HLA 半合致移植群で 61% (95%CI 43.3-85.9%)、MSD 移植群で 62.1% (95%CI 45.7-84.3%)、MUD 移植群で 44.6% (95%CI 31.8-62.5%) と 3 群間で有意な差はなかった ($P = 0.26$)。PT-CY を用いたハプロタイプ一致の PBSC 移植は、MSD 骨髄移植および MUD 骨髄移植とほぼ同等の結果となり、小児の MUD 骨髄移植に比べて慢性 GVHD が少なかった。PBSC を使用した HLA 半合致移植は、移植ソースが確保しやすい利点とリソース負荷が低いことから、血液悪性腫瘍の小児における HLA 適合非血縁ドナー造血幹細胞移植の代替手段となりえる。今回はドナータイプよりむしろ幹細胞移植の種類による後方視的な比較であることから、さらなる前向き研究が必要と考える。

10) Ayas M, Siddiqui K, Al-Jefri A. et. al. Successful outcome in patients with fanconi anemia undergoing t cell-replete mismatched related donor hematopoietic cell transplantation using reduced-dose cyclophosphamide post-transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 2217-2221.[文献 17]

試験デザイン：前向き研究 (単施設)

HLA 適合血縁ドナーからの良好な移植結果から、同種造血細胞移植は、

Fanconi 貧血(FA) 患者の造血機能を回復させることが報告されている。しかし、代替ドナーからの移植の結果は満足できるものではなかった。ハプロ一致血縁ドナーからの移植で移植後にシクロホスファミドを投与(PT-CY-HLA 半合致移植) した場合、安定した生着及び/又は移植片対宿主病(GVHD) のリスクが低いことが、FA 以外の患者では報告されている。FA 患者におけるデータは不足しているため、これらの患者での HLA 半合致移植研究を開始した。年齢 2.8 歳から 12.3 歳 (中央値 9.1 歳) の 19 例の患者が組み入れられた。骨髓細胞遺伝学的検査で骨髓異形成症候群ではなかった 18 例は汎血球減少症のために造血幹細胞移植を受け、残り 1 例は急性リンパ性白血病と診断され、治療を受けて寛解後に移植を受けた。移植前処置は、フルダラビン 30 mg/m²/日で 5 日間、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 5 mg/kg/日 4 日間、全身放射線照射 (総線量 200 cGy) とした。GVHD の予防は、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチル、移植後 3 日目と 5 日目に PT-CY の用量を減量した 25 mg/kg を投与した。すべての患者は、好中球生着となった。急性 GVHD は 8 例 42.1%で発症し、そのうちグレード III-IV となったのは 3 例で、1 名は重症出血となり死亡した。広範な慢性 GVHD は 1 例 5.3%で発症した。中央値 38.3±5.8 カ月のフォローアップ期間で推定された 5 年全生存率は 89.2±7.2%であった。移植レジメンは忍容性が高かった。出血性膀胱炎は 7 例で発症し、重度の粘膜障害は 5 例で発症した。患者 2 例が死亡し、主な死因は、1 例が重度の GVHD、もう 1 例は白血病の再発であった。HLA 適合血縁ドナーがいない FA 患者において、低用量 PT-CY による HLA 半合致移植は、忍容性と生着率が高く、GVHD 発症も許容範囲であることから、治療可能な選択肢であると結論付けた。(用法・用量が要望より少ない)

1 1) Saglio F, Berger M, Spadea M. et. al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia. Bone Marrow Transplant. 2021; 56: 586-95. [文献 18]

試験デザイン：後方視的研究

移植後高用量のシクロホスファミドを投与 (移植後 3 日目と 4 日目に合計 100 mg/kg) するハプロタイプ一致ドナーからの造血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) は HLA 適合血縁または非血縁ドナーがいない多くの小児にとって、治療の機会を与える最良の方法となっている。本研究では、2012 年から 2017 年に急性白血病で HLA 半合致移植を行った小児 23 例、HLA 適合非血縁ドナー (MUD) 移植 41 例、HLA 非適合非血縁ドナー (MMUD) 移植 26 例について、その転帰を後方視的に比較した。単変量解析又は多変量解析のいずれにおいても、5 年全生存率は 3 群で差はなかった [MUD 移植; 71% (95% CI 56-86%)、MMUD 移植; 72% (95% CI 55-90%)、HLA 半合致移植; 75% (CI 54-94%)] (P=0.97)。HLA 半合致移植では他の 2 群に比べ無イベント生存率は低下した[MUD 移植; 70% (95% CI 55-84%)、MMUD 移植; 53% (95% CI

35-73%)、HLA 半合致移植 ; 30% (CI 12-49%)] (P=0.007) が、多変量解析では確認されなかった。非再発死亡率と再発率は 3 群間で類似していた。急性 GVHD 発症率は HLA 半合致移植群で他の 2 群に比べて低下した[MUD 移植; 14% (95% CI 6-30%)、MMUD 移植 ; 34% (95% CI 20-58%)、HLA 半合致移植 ; 8% (CI 2-37%)] (P=0.004)。一方、慢性 GVHD では 3 群で類似していた[MUD 移植; 10% (95% CI 4-27%)、MMUD 移植 ; 16% (95% CI 6-39%)、HLA 半合致移植 ; 5% (CI 1-35%)] (P=0.51)。我々の研究では、HLA 半合致移植は造血幹細胞移植が必要にもかかわらず MUD や MMUD がいない小児患者にとって適切な選択肢と考えられた。

1 2) 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; 2021: 424e1-424e9. [文献 19]

試験デザイン：後方視的研究

移植後シクロホスファミド (PT-CY) を使用した HLA-ハプロタイプ一致移植 (HLA 半合致移植) は、悪性腫瘍の小児にとって治療選択肢となっている。しかし、小児急性リンパ性白血病 (ALL) に対する PT-CY を使用した HLA 半合致移植に関する大規模な研究は不足している。ALL の小児 180 例における HLA 半合致移植の結果を後方視的に分析した。年齢の中央値は 9 歳で、フォローアップ期間の中央値は 2.7 年であった。病状は、第 1 寛解 (CR1) が 24%、第 2 寛解 (CR2) が 45%、第 3 以上の寛解 (CR + 3) が 12%、非寛解期が 19% であった。すべての患者にシクロホスファミド 50 mg/kg を点滴で移植 3 日目および 4 日目に投与した。患者 115 例 (64%) が骨髓幹細胞移植であった。42 日目までの生着は 88.9% で達成した。100 日目までの急性移植片対宿主病 (GVHD) グレード II-IV 及びグレード III-IV の累積発症率は、それぞれ 28.3% (95% CI 21.7-35.2%) 及び 12.4% (95% CI 7.9-17.8%) であった。患者の多くはグレード II の急性 GVHD (30 例) を発症したが、グレード III 及びグレード IV の急性 GVHD はそれぞれ 14 例及び 9 例であった。2 年後までの慢性 GVHD の累積発症率は 21.9% (95% CI 16-29%) であり、広範に及ぶ慢性 GVHD は 9.5% (95% CI 5.3-15%) であった。2 年後の非再発死亡率 (NRM) は 19.6%、再発率は 41.9%、このうち CR1 の患者では 25% であった。推定 2 年無白血病生存率は、CR1、CR2、CR3+ で移植された患者でそれぞれ 65%、44%、18.8%、非寛解期では 1 年無白血病生存率は 3% であった。CR1 と CR2 の患者間の多変量解析では、病状が CR2 [ハザード比 (HR) = 2.19; P = 0.04]、年齢 13 歳以上での移植 (HR = 2.07; P = 0.03)、移植ソースが末梢血幹細胞 (PBSC) の場合 (HR = 1.98; P = 0.04) は、全生存率の低下に関連する因子であった。PBSC は、NRM が高くなることにも関連していた (HR = 3.13; P = 0.04)。PT-CY-HLA 半合致移植は、ALL 小児、特に CR1 及び CR2 に移植する場合には選択肢とな

りうる。年齢と病期は転帰に影響する最も重要な因子である。骨髄系幹細胞は生存率の改善に関連していると考えられる。

13) Albert M H. Sirin M. Hoenig M. et. al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. Bone. Marrow. Transplant. 56; 2021: 2248-58. [文献 20]

試験デザイン：後方視的研究

移植後の生着不全では緊急の再移植が必要となるが、この状態に対する適切な方法はまだ定まっていない。生着不全を起こした非悪性疾患の小児を対象に、強度減弱型前処置で移植後シクロホスファミド投与 (50 mg/kg を移植後 3 日目と 4 日目の 2 回) してハプロタイプ一致ドナーからの造血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) した患者調査を行った。初回又は 2 回生着不全だった患者に HLA 半合致移植 (骨髄移植) を行った 12 例が対象となった。移植前処置は、リツキシマブ 375 mg/m²、アレムツズマブ 0.4 mg/kg、フルダラビン 150 mg/m²、トレオスルファン 20–24 g/m²、シクロホスファミド 29 mg/kg を推奨とした。フォローアップ期間の中央値は 26 カ月 (7–95 カ月) で、12 例の患者のうち 11 例 (92%) が生存しており、10 例で完全なドナーキメラとなった。好中球及び血小板の生着日は、中央値 18 日 (15–61 日) 及び 39 日 (15–191 日) 後に全ての患者で観察された。急性 GVHD グレード I 及び軽度の慢性 GVHD はいずれも 1 例 (8%) で発症したがフォローアップ期間にすべて回復した。ウイルスの再活性化及び感染症はそれぞれ 75% 及び 42% で発現し、頻度の高い合併症であったが、感染症による死亡はなかった。この後方視的研究では、放射線照射前処置を行わずに PT-CY-HLA 半合致移植を行った非悪性疾患の小児に優れた生着と全生存をもたらすことを示した。

<日本における臨床試験等※>

1) Sugita J, Kamimura T, Ishikawa T, et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021;56(3):596–604. [要望文献 12]

試験デザイン：前向き臨床試験

同種造血幹細胞移植で、移植後のシクロホスファミド (PT-CY : 100 mg/kg) 使用は増加し続けているが、PT-CY の異なる用量を比較した研究はほとんどない。強度減弱型前処置 (RIC) 後に HLA ハプロタイプ一致末梢血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) を受けた 137 例の患者を対象に、80 mg/kg の PT-CY の安全性及び有効性を評価するために 2 つの連続した前向き多施設第 II 相試験を実施した。GVHD 予防は、3 日目と 4 日目に 40 mg/kg/日 の用量の PT-CY、タクロリムス及びミコフェノール酸モフェチルを投与した。好中球の生着は、1 回目及び 2 回目の研究ともそれぞれ 97% 及び 96% で達成された。急性 GVHD

のグレード II-IV、急性 GVHD グレード III-IV、慢性 GVHD の全グレード、及び2年後の中等度から重度の慢性 GVHD の発生率は、最初の研究でそれぞれ 26%、5%、35%及び 18%、2 回目の研究ではそれぞれ 23%、1%、28%及び 15%であった。2 年後の全生存率 (OS)、無病生存率 (DFS)及び非再発死亡率 (NRM) は、1 回目の研究でそれぞれ 51%、42%及び 18%、2 回目の研究でそれぞれ 58%、48%及び 16%だった。2 年後の再発なく生存している患者での免疫抑制剤を使っていない割合は、1 回目の研究で 83%、2 回目の研究で 76%だった。

この結果は PT-CY の 80 mg/kg が、RIC 後の HLA 半合致移植で有効な選択肢であることを示唆している。(用法・用量が要望より少ない)

2) Osumi T, Yoshimura S, Sako M. et. al.: Prospective Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin from HLA-Mismatched Related Donors for Nonmalignant Diseases. Biol. Blood Marrow Transplant. 2020; 26: e286-e291.[文献 21]

試験デザイン：前向き臨床試験

同種造血幹細胞移植は骨髄不全症や原発性免疫不全症のような非腫瘍性疾患の小児の有効な治療法となっている。GVHD は移植後の生存率や QOL に影響を与える主要因子であることから、HLA 適合ドナーを利用できるか否かで造血幹細胞移植の実施が制限されることとなる。近年、HLA ハプロタイプ一致ドナーからの移植 (HLA 半合致移植) 後の GVHD を予防する強力なレジメンとして、移植後にシクロホスファミド (PT-CY) を投与する方法が報告された。いくつかの研究で非腫瘍性疾患における PT-CY-HLA 半合致移植の安全性が示唆されてきている。我々は、非腫瘍性疾患の小児を対象に PT-CY と低用量抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG) を併用して移植を行い、造血幹細胞移植の安全性と GVHD 発症を減少させることを確認する目的で前向き臨床試験を実施した。GVHD 予防として、総投与量 2.5 mg/kg の ATG を移植-8 日目から-5 日目まで分割投与、CY 50 mg/kg/回を移植 3 日目と 4 日目に点滴静注するというプロトコルであった。6 例の患者が HLA 半合致移植を受け、14.5 日 (中央値) で生着、重度の急性 GVHD を発症した患者はいなかった。すべての患者は、最終観察期間まで慢性 GVHD を発症することなくドナーキメラを維持していた。我々の結論として、PT-CY と低用量 ATG を用いた HLA 半合致移植は、非腫瘍性疾患の小児患者で GVHD 発症を抑制して実施することが可能であった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) ElGohary G, Fakih R E, de Latour R. Haploidentical hematopoietic stem cell

transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT) Bone Marrow Transplant. 2020; 55 1906-17. [文献 22]

総説／メタ・アナリシス

再生不良性貧血(AA) は深刻な血液疾患であり、造血幹細胞移植しか治療の手段がない。HLA2-3 座不適合血縁者間造血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) は、血液疾患治療で有益な結果をもたらす新たな手法となりうる。本研究は、重度以上の AA 患者における HLA 半合致移植の実施可能性と安全性を包括的に評価することを目的とした。本研究は、特発性 AA における HLA 半合致移植に関連する研究成果の系統的レビューとメタ解析であり、移植の成功率、急性移植片対宿主病(aGVHD)、慢性 GVHD(cGVHD)、移植関連死亡率(TRM) 及び移植後ウイルス感染症 [サイトメガロウイルス (CMV) 感染を含む] を調査した。さらに、これらの結果に対して、強度減弱前処置(RIC)、骨髄非破壊的前処置(NMA)、さまざまな GVHD 予防方法がどのような影響を与えたかを評価した。

結果：15 件の研究が特定され(患者 577 例、男性が 58.9%)、生着が成功した患者は 97.3%(95%CI、95.9-98.7%)であり、グレード II-IV の aGVHD 及び cGVHD の発症率はそれぞれ 26.6%及び 25.0%であった。1 年間の TRM は 6.7% (95%CI、4.0-9.4%) であった。RIC では NMA と比較して、生着率 (97.7%vs 91.7%、P = 0.03) 及び aGVHD 発症率 (29.5%vs 18.7%、P = 0.008) がいずれも高かったが、cGVHD 又は死亡率では差がなかった。GVHD 予防効果でメトトレキサートを含む治療、他のレジメンと比較した場合、PT-CY は aGVHD の発現率が低かった (28.6%、27.8%及び 12.8%、P = 0.02)。さらに、PT-CY では、CMV 抗原血症の割合 (55.7%、38.6%及び 10.4%、P <0.001)、初期 CMV 抗原血症患者における CMV 感染症の発症割合 (それぞれ 2.1%、33.0%及び 0%、P <0.001) がいずれも低かった。我々は、HLA 半合致移植が、生着の成功と合併症の減少という点で有望であると結論付けた。AA 患者を対象とした HLA 半合致移植において適した前処置、GVHD 予防方法及び幹細胞ソースの特定には、今後の前向き試験が必要である。

2) Aydin M, Dovern E, Leeflang M M G, et.al. Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant. Cell. Ther. 2021; 27, 1004.e1-e8.[文献 23]

メタ・アナリシス

同種造血幹細胞移植は、鎌状赤血球症 (SCD) 患者のための唯一確立された治療法であるが、HLA 適合の兄弟ドナーが不足していることが治療を困難にしている。半合致の血縁ドナーは有望な移植ソースであり、他に有効な治療選択肢がない重症 SCD 患者にとって造血幹細胞移植の機会を増やせる可

能性がある。本研究では、SCD 患者における HLA2-3 座不適合血縁者間造血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) の過去の研究結果を体系的にレビューすることを目的とした。2021 年 5 月まで MEDLINE / PubMed と Embase で包括的に検索した。2 名のレビューアは干渉されることなくデータを抽出し、Newcastle-Ottawa 品質評価スケールを使用して研究の質を評価した。その結果、14 の研究が選択基準を満たし、すべて観察コホート研究だった。HLA 半合致移植の結果を評価するために、前処置 [骨髓破壊的 (MAC) か骨髓非破壊的 (NMC/RIC)]、T 細胞除去法 [*in vitro* か *in vivo* (移植後シクロホスファミド投与)] にグループ化しメタ解析を行った。評価した 14 研究のうち、HLA 適合血縁ドナー (MSD) 移植と HLA 半合致移植の両者を報告したのは 3 研究だけであった。HLA 半合致移植と MSD 移植の両方を含む 3 つの研究の解析では、生着不全は、HLA 半合致移植の方が MSD 移植も有意に高かった (オッズ比 5.3; 95%信頼区間[CI] 1.0~27.6) が、全生存率は両者で有意差はなかった。HLA 半合致移植のサブグループ解析では、全体的な生着不全(7%; 95%CI, 2%-20%)、急性移植片対宿主病 (GVHD) 発症率 (4%; 95% CI 2-12%)、及び慢性 GVHD 発症率 (11%; 95%CI7-16%) は比較的低かった。すべての研究で全生存率 (OS) は高かった (91%; 95%CI 85-94%)。移植前処置、移植前後の強力な T 細胞除去法、進歩した支持療法により、SCD 患者での HLA 半合致移植の生着不全が減少し OS が改善された。MAC+PT-CY と NMC/RIC+*in vitro* T 細胞除去サブグループではグレード III-IV の急性 GVHD は発生しなかった。一方、慢性 GVHD の発症率は、前処置が MAC 及び NMC/RIC のサブグループのいずれも *in vitro* T 細胞除去の方が PT-CY より高い傾向にあった [11% (95%CI 5-23%)対 0%]、[25% (95%CI 10-51%) 対 9% (95% CI 5-16%)]。SCD 患者における HLA 半合致移植の安全性は大きく進歩しており、重症 SCD 患者の治療選択肢として考慮されるべきと結論付けた。(用法・用量の記載がある論文は 1 論文のみで、50 mg/kg 1 回投与が 6 例と 100 mg/kg を 2 日間で投与が 12 例という記載)

3) Poonsombudlert K, Kewcharoen J, Prueksaprapong C, Limpruttidham N. Post transplant cyclophosphamide based haplo-identical transplant versus umbilical cord blood transplant; a meta-analysis. Jpn J. Clinical Oncology, 2019, 49(10) 924-931.[文献 24]

メタ・アナリシス

目的：HLA2-3 座不適合血縁者間造血幹細胞移植 (HLA 半合致移植) と臍帯血 (UC) 移植のいずれも HLA 適合の血縁者がいない患者にとって価値のある移植である。以前の研究では、移植後にシクロホスファミドを投与した HLA 半合致移植 (PT-CY-HLA 半合致移植) と UC 移植を比較すると一貫性のない結果が示されたため、今回メタ解析を用いてこれまでの研究を比較した。

方法：MEDLINE (PubMed)、Cochrane ライブラリ、EMBASE 及び Google

scholar で PT-CY -HLA 半合致移植と UC 移植を比較した論文を検索した。合計 3,434 例の患者を対象とした 7 つの研究で変量効果メタ・アナリシスを実施し、PT-CY-HLA 半合致移植群と UC 移植群の間の急性移植片対宿主病 (aGVHD)、慢性移植片対宿主病 (cGVHD)、再発率と全生存率 (OS) のプール解析オッズ比 (OR) を算出した。

結果：PT-CY -HLA 半合致移植では UC 移植と比較して aGVHD 発症及び再発のリスクが有意に低下した [OR 0.78、95%信頼区間 (CI) 0.67-0.92、 $I^2 = 0\%$]、[OR 0.74、95%CI 0.57-0.97、 $I^2 = 23.9\%$]。また、cGVHD 発症及び OS の割合が有意に増加していた [OR 1.41、95%CI 1.02-1.95、 $I^2 = 56.8\%$]、[OR 1.77、95%CI 1.1-2.87、 $I^2 = 82.5\%$]。

結論：本研究では、PT-CY-HLA 半合致移植では UC 移植に比べ、aGVHD 発症率が低く、また OS が高くなったことに伴い再発率は減少したが、cGVHD リスクは増加していた。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) (要望以外に特に追記はない)

<日本における教科書等>

- 1) (要望以外に特に追記はない)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) The American Society for Transplantation and Cellular Therapy が 2021 年に発行しているガイドライン「Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy」
[文献 25]

ドナーと移植前処置の選択

FAQ9：臍帯血、ハプロタイプ一致血縁者、および HLA 不適合非血縁者は、HLA 適合ドナーがいない場合の適切な代替手段となるか。

FAQ9 回答：(結論) 臍帯血ユニットと PT-CY を使用したハプロタイプ一致の血縁ドナーの同種造血幹細胞移植の結果は、後方視的研究では標準的 GVHD 予防法であるカルシニューリン阻害薬を使用した適合臍帯血を使用した移植成績に匹敵した (グレード C、レベル 2+)。HLA 適合するドナーが存在しない場合、ハプロタイプ一致の血縁ドナーが臍帯血ユニットよりも優先される。不適合臍帯血移植も適切な状況で選択肢となる。施設が臍帯血移植の専門知識を持っている場合は合理的な選択肢のままとなる (グレード B、レベル 1+)。

<日本におけるガイドライン等>

1) (要望以外に特に追記はない)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) Tanaka T, Nakamae H, Ito A, et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. Transplant. Cell. Ther. 2021; 27: 928e1-e7.

[文献 26]

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) は非常に悪性度の高い血液悪性腫瘍であり、予後は非常に悪く、ATL のほとんどの患者は高齢者である。移植後のシクロホスファミド (PT-CY) 投与はさまざまな疾患で有望な結果をもたらしたが、ATL におけるデータは限られている。この研究の目的は、移植片対宿主病 (GVHD) 予防として PT-CY を使用したハプロタイプ一致ドナーからの強度減弱末梢血幹細胞移植 (PBSCT) の安全性と有効性を評価することである。これは、日本の 16 の病院で実施された前向き多施設第 I/II 相試験 (UMIN000021783) である。主要評価項目は、移植後 60 日目での生着とグレード III-IV の急性 GVHD なしの生存率とした。主要エンドポイントの期待確率は 60%と推定され、しきい値確率は以前の研究に基づいて 30%に設定した。移植前治療はフルダラビン (7 日目から 2 日目まで 30 mg/m²/日)、メルファラン (3 日目と 2 日目は 40 mg/m²/日)、全身放射線照射 (1 日目は 2Gy)、GVHD 予防は、1 日目から 0.02 mg/kg/日で始まるタクロリムスと PT-CY (+3 日目と +5 日目で 50 mg/kg/日)、及び +6 日目から始まるミコフェノール酸モフェチル 2,000 mg/日とした。18 名の ATL 患者が PBSCT を受けた。主要評価項目を満たした患者は 89%であった (95%信頼区間、65-99%)。グレード II-IV の急性 GVHD、グレード III-IV の急性 GVHD、及び中等度から重度の慢性 GVHD の累積発生率は、それぞれ 39%、11%及び 17%であった。全生存率は 1 年で 83%、2 年で 73%となった。1 年後の非再発死亡率と疾患進行の累積発生率は、それぞれ 11%と 28%であった。GVHD 予防として PT-CY を用いた HLA ハプロ末梢血幹細胞移植は、進行性 ATL の患者にとって有効な選択肢である。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

要望された効能・効果:「血縁者間同種造血細胞移植 (HLA 半合致移植) 時の移植片対宿主病の抑制」

要望書に記載されているとおり、シクロホスファミドは HLA 半合致移植時の GVHD 予防法として、欧米で標準的に行われており (要望文献 13~19)、本邦でも一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会のガイドライン (要望文献 45) で標準とされ臨床試験において使用されている。海外の後方視的研究やメタ・アナリシス、前向き研究の報告は、基本的には HLA 半合致移植の

評価の論文であるが、他の GVHD 予防法との比較も示されている (要望文献 21~32)。前向き試験である Sanz らの臍帯血移植と HLA 半合致移植比較試験では、PT-CY 使用の HLA 半合致移植の方が慢性 GVHD の発症が少ないことが報告されている [8]。後方視的研究やメタ・アナリシスの報告では用法・用量の記載が少なかったが、急性 GVHD 及び慢性 GVHD の発症が、HLA 適合移植や臍帯血移植、他の GVHD 予防法と大きく差がないことが報告されている [11、18、23、24]。小児領域は患者数が限られており報告は少ないが、国内では Osumi ら [21]が、また、海外でも単施設であるが Ayas ら [17] が前向きの研究を行っていた。いずれも非悪性腫瘍患者を対象とした試験であり、小児領域では遺伝性の疾患での造血幹細胞移植が多いことがわかる。血液腫瘍患者に対する後方視的研究については Rocha らの報告がある [14]。いずれにおいても小児の GVHD 予防にシクロホスファミドを移植後に投与する半合致移植においては、治療選択肢の一つとして評価されている。

以上のことから、要望に示された論文、ガイドライン、教科書等の内容も併せた結果、シクロホスファミドに対して要望された効能・効果「血縁者間同種造血細胞移植 (HLA 半合致移植) 時の移植片対宿主病の抑制」は妥当であると判断した。

<要望用法・用量について>

要望された用法・用量は「シクロホスファミド (無水物換算) として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2~3 時間かけて点滴静注し、移植後 3 日目、4 日目、または移植後 3 日目、5 日目の 2 日間投与する。」とされている。

要望書にも記載されているとおり、この用法・用量は本邦の一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会のガイドラインにも標準的方法として記載されている (要望文献 45)。海外の論文においても、移植後 3 日目、4 日目にシクロホスファミドを 1 日 1 回 50 mg/kg を点滴静注するジョンズ・ホプキンス大学らの方法を基本としている。一方、イタリア Chiusolo らのグループでは、シクロホスファミドの毒性を軽減するために、3 日目と 4 日目の連日投与ではなく、3 日目と 5 日目の投与に変更し、AML 患者で良好な成績を示した [9]。本邦でも Tanaka らが、高齢者の多い ATL で 3 日目と 5 日目にシクロホスファミド 50 mg/kg を投与し、有効な選択肢としている [26]。小児領域においては、急性白血病患児を対象とした Rocha ら、Saglio ら、Ruggeri ら、遺伝性疾患を対象とした Fernandes ら、Neven ら、Albert ら、Osumi らの報告では、いずれもシクロホスファミドは要望書に示された 50 mg/kg/日を 3 日目と 4 日目に投与した結果を報告している [13~15、18~21]。また、Ayas らの報告では、Fanconi 貧血の患者において、シクロホスファミドを 3 日目と 5 日目に投与している [17]。

以上から、要望された用法・用量「シクロホスファミド (無水物換算) として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2~3 時間かけて点滴静注し、移植後 3 日目、4 日目、または移植後 3 日目、5 日目の 2 日間投与する。」は基本的に妥当であ

ると判断した。Fanconi 貧血では細胞の脆弱性を考慮し造血幹細胞移植前処置において用量を減らす必要があることから、George ら、及び小児領域の Ayas らの報告でも、25 mg/kg/日の投与が行われていた。本邦においても、Sugita らがシクロホスファミドの毒性を低下させるために 40 mg/kg/日の 2 日間投与を検討し、良好な成績を示した報告している。これらのことから、Fanconi 貧血や高齢者等、毒性が懸念される患者を対象にする場合は、1 回 50 mg/kg とされているシクロホスファミドの用量を下げるのが可能となる記載が必要と考えた。このため、本剤の用法・用量は、「シクロホスファミド (無水物換算) として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、移植後 3 日目、4 日目、または移植後 3 日目、5 日目の 2 日間投与する。なお、年齢、疾患に応じて適宜減量する。」とすることが妥当と考えた。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 血縁者間同種造血細胞移植 (HLA 半合致移植) を実施する場合の移植片対宿主病の予防における第一選択薬である

造血幹細胞移植は HLA 適合ドナーからの幹細胞が第一優先であるが、適合する兄弟姉妹がいない場合も多い。第二優先とされる HLA 遺伝子型適合非血縁者や第三優先の HLA1 抗原不適合血縁 (または非血縁) などもない場合もある。HLA 半合致ドナーは両親や子供ではほぼ 100%、兄弟姉妹でもドナーとなる可能性が高いことから、ガイドラインでも第三または第四の優先ドナーとされている [5]。この背景には、GVHD のリスクとなる T 細胞の除去方法が確立されつつあることがある。本邦では、移植前処置として ATG 及びアレムツズマブが承認されているが、海外では HLA 半合致移植で PT-CY を使用している報告が数多かった。欧米のガイドラインで PT-CY が標準治療となっていること、国内の臨床試験 (要望文献 10、11、12) でも強度減弱前処置、骨髓破壊的前処置のいずれの場合もシクロホスファミドは GVHD 抑制効果に優れ、非再発死亡が少ないことが示されていることから、第一選択薬として位置づけることが可能と考える。

- 2) 患者の安全性を考慮した使用が必要な薬剤である

シクロホスファミドは Allo 応答性 T 細胞を選択的に除去する作用があるとされ、また価格も安価なことからこれを投与する PT-CY は世界中で使用されている。一方、本剤は ATG やアレムツズマブ、GVHD 予防薬のタクロリムスに比較すると毒性が強く、心毒性の懸念もあること、サイトカイン・リリース症候群発現の可能性もあることから (要望文献 13)、すべての HLA 半合致移植例に本剤を使用することは患者のリスクを高める可能性がある。国内では福島県立医科大学の菊田らは、小児造血器腫瘍に対する HLA 半合致移植で PT-CY ではなく、低用量 ATG による方法を検討している [27]。Tanaka ら [26] や Chiusolo ら [9]、George ら [12] の報告にもあるように、高齢者の多い造血器腫瘍や Fanconi 貧血のような細胞脆弱性のある疾患では、本剤の投与を連日ではなく間隔を 1 日空ける、減量する等の配慮が必

要になるとともに、投与後は副作用発現に注意を払うべき薬剤である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特に必要なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Kanda Y, Chiba S, Hirai H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). Blood 2003; 102 (4): 1541-7
- 2) 豊嶋崇徳：造血幹細胞移植療法の進歩。Jpn J Transfusion Cell Ther. 2020; 66 (1): 3-6.
- 3) 日本赤十字社 HLA 委員会、日本造血細胞移植学会：造血細胞移植のための HLA ガイドブック 2019; p43.
- 4) 造血幹細胞移植件数の年次推移 HLA 適合度別。日本における造血細胞移植 2020 年度全国調査報告書 別冊 p15.
- 5) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン HLA 不適合血縁者間移植 (第2版) 2018 : pp1~13.
- 6) 杉田純一、小杉瑞葉、豊嶋崇徳：総説 移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の現状と課題。日本造血細胞移植学会雑誌 2014; 4 (1): 9-22.
- 7) 大西宏明、脇 房子、福本哲也、井出 眞：総説 同種造血細胞移植の革命：移植後シクロホスファミド (posttransplant cyclophosphamide, PTCy) を用いた HLA 半合致移植。香川県内科医会誌 2018; 54: 13-9
- 8) Sanz J, Montoro J, Solano C, et al. Prospective randomized study comparing myeloablative unrelated umbilical cord blood transplantation versus HLA-haploidentical related stem cell transplantation for adults with hematologic malignancies. Biol. Blood Marrow Transplant. 2020; 26: 358-66.
- 9) Chiusolo P, Bug G, Olivieri A, et al. A modified post-transplant cyclophosphamide regimen, for unmanipulated haploidentical marrow transplantation, in acute myeloid leukemia: a multicenter study. Biol. Blood Marrow Transplant. 2018; 24: 1243-9.
- 10) Bazarbachi A, Labopin M, Angelucci E, et. al. Haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for t cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. Biol. Blood Marrow Transplant. 2020; 26: 936-42.

- 1 1) Nagler A, Labopin M, Houhou M, et.al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J. Hemotol. Oncol. 2021; <https://jhoonline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13045-021-01065-7.pdf>
- 1 2) George B, Kulkarni U, Lionel S, et.al. Haploidentical transplantation is feasible and associated with reasonable outcomes despite major infective complications—A single center experience from India. Transplant. Cell. Ther. 2022; 28: 45e1-e8.
- 1 3) Fernandes J F, Nichele S, Arcuri L J, et. al. Outcomes after Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. Bio. Blood Marrow Transplant. 2020; 26: 1923-9.
- 1 4) Rocha V, Arcuri L J, Seber A. et. al. Impact of mother donor, peripheral blood stem cells and measurable residual disease on outcomes after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in children with acute leukaemia. Bone Marrow Transplantation 2021; 56: 3042-3048.
- 1 5) Neven B, Diana J-S, Castelle M. et. al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for primary immunodeficiencies and inherited disorders in children. Biol. Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 1363-73.
- 1 6) Srinivasan A, Raffa E. Wall D.A. et.al. Outcome of haploidentical peripheral blood allografts using posttransplantation cyclophosphamide compared to matched sibling and unrelated donor bone marrow allografts in pediatric patients with hematologic malignancies: A single-center analysis. Transplant. Cell. Ther. 2021; [https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367\(21\)01395-6/pdf](https://www.astctjournal.org/article/S2666-6367(21)01395-6/pdf)
- 1 7) Ayas M, Siddiqui K, Al-Jefri A. et. al. Successful outcome in patients with Fanconi anemia undergoing t cell-replete mismatched related donor hematopoietic cell transplantation using reduced-dose cyclophosphamide post-transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 2217-2221.
- 1 8) Saglio F, Berger M, Spadea M. et. al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia. Bone Marrow Transplant. 2021; 56: 586-95.
- 1 9) 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; 2021: 424e1-424e9.

- 2 0) Albert M H, Sirin M, Hoenig M. et. al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. Bone. Marrow. Transplant. 56; 2021: 2248-58.
- 2 1) Osumi T, Yoshimura S, Sako M. et. al.: Prospective Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin from HLA-Mismatched Related Donors for Nonmalignant Diseases. Biol. Blood Marrow Transplant. 2020; 26: e286-e291.
- 2 2) ElGohary G, Fakih R E, de Latour R. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT) Bone Marrow Transplant. 2020; 55: 1906-17.
- 2 3) Aydin M, Dovert E, Leeflang M M G, et.al. Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell. Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant. Cell. Ther. 2021; 27: 1004.e1-e8.
- 2 4) Poonsombudlert K, Kewcharoen J, Prueksapraopong C, Limpruttidham N. Post transplant cyclophosphamide based haplo-identical transplant versus umbilical cord blood transplant; a meta-analysis. Jpn J. Clinical Oncology, 2019; 49(10): 924–931.
- 2 5) Dholaria B, Savani B N, Hamilton B K. et. al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. Transplant. Cell. Ther. 2021; 27: 6-20.
- 2 6) Tanaka T, Nakamae H, Ito A, et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. Transplant. Cell. Ther. 2021; 27: 928e1-e7.
- 2 7) 菊田 敦：小児血液・腫瘍疾患の最前線。I. 診療のトピックス。小児造血器腫瘍に対するハプロ移植。小児科診療 2020；83(4)：435～41