

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	エトポシド
	販売名	ラステット注 100mg/5mL
	会社名	日本化薬
	国内関連学会	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会 (選定理由) 医療上必要性が高い
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	同種造血幹細胞移植前治療として、1日 15～30mg/kg を点滴静注し、2日間投与する。 自己造血幹細胞移植前治療として、1日 500mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、3日間投与、もしくは1日 200mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。
	備考	(特記事項等)  <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>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。)</p>	<p>約 小児 110 人 成人 950 人          &lt;推定方法&gt;          日本造血細胞移植データセンター 移植一元管理プログラム (TRUMP) の解析において、2017 年から 2019 年の 3 年間で、小児 317 症例、成人 2,830 症例にエトポシドが使用されていた。3 で除して、上記人数を推定した(1)。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)          1. エトポシドとして、1 日量 60~100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。          2. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1 日量 100mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 5 日間連続点滴静注し、16 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。          小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合          3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1 日量 100~150mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 3~5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。          腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置の場合          4. 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。</p>
<p>「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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性  <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)  <input type="checkbox"/> 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  <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患          (上記の基準に該当すると考えた根拠)          造血幹細胞移植の対象となる疾患は、通常薬物療法で治癒が期待できない、白血病、悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍、および一部の固形癌であり、原疾患がコントロール出来なければ、生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) である。          2. 医療上の有用性</p>

<p>に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p>ウ 欧米等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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>白血病、リンパ腫など造血器悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植において、前治療による抗腫瘍効果は、最も重要な要素の1つである。移植前治療に使用される薬剤として、超大量の使用をしても、血液毒性以外の臓器毒性が軽微である必要があり、シクロフォスファミドなどのアルキル化剤が主に使用される。エトポシドは、優れた抗腫瘍効果と、超大量の使用において血液毒性以外の毒性が少なく、造血器悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植において、移植前治療として使用されており、移植医療に不可欠の薬剤である。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国    <input type="checkbox"/> 英国    <input type="checkbox"/> 独国    <input type="checkbox"/> 仏国    <input type="checkbox"/> 加国    <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし	英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																			
米国	販売名 (企業名)																			
	効能・効果																			
	用法・用量																			
	備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし																		
英国	販売名 (企業名)																			
	効能・効果																			
	用法・用量																			

		備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考		造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし	
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 み、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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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	UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation (2)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	骨髄破壊的移植前治療 BEAM、CBV、全身放射線照射(TBI)との併用が、 エトポシドを含む移植前治療として記載されて いる。
用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		BEAM: エトポシド 100~200mg/m <sup>2</sup> x 4 days CBV: エトポシド 150~600mg/m <sup>2</sup> x 4 days 全身放射線照射(TBI)との併用: エトポシド 60mg/kg	
ガイドライン の根拠論文		Total body irradiation and high-dose etoposide: a new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. Blood. 1987;69(4):1015-20.(3) Intensive chemotherapy with high doses of BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, and melphalan (BEAM) followed by autologous bone marrow	

		transplantation: toxicity and antitumor activity in 26 patients with poor-risk malignancies. Cancer chemotherapy and pharmacology. 1988;22(3):256-62.(4) Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. Journal of clinical oncology. 1991;9(10):1871-9. (5)
	備考	米国血液学会 (ASH) 及び米国移植・細胞治療学会 (ASTCT) では移植前治療に関するガイドラインを出しておらず、UpToDate の記載はガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。
英国	ガイドライン名	The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (6)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	同種造血幹細胞移植における骨髄破壊的前治療の一つとして、全身放射線照射/エトポシド、自家造血幹細胞移植における前治療の一つとして BEAM が記載されている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	全身放射線照射/エトポシド: エトポシド 60mg/kg BEAM: エトポシド 100~200mg/m <sup>2</sup> x 4 days
	ガイドラインの根拠論文	Cyclophosphamide versus etoposide in combination with total body irradiation as conditioning regimen for adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplant: On behalf of the ALWP of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. American journal of hematology. 2018;93(6):778-85.(7) BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Journal of clinical oncology. 1995;13(3):588-95.(8)
	備考	consensus recommendation でありガイドラインではないが、欧州造血細胞移植グループ (EBMT) は他にガイドラインを出しておらず、ガイドラ

		インに準ずる位置付けにあると判断する。
独国	ガイドライ ン名	The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (6)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	同種造血幹細胞移植における骨髄破壊的前治療の一つとして、全身放射線照射/エトポシド、自家造血幹細胞移植における前治療の一つとして BEAM が記載されている。
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	全身放射線照射/エトポシド: エトポシド 60mg/kg BEAM: エトポシド 100~200mg/m <sup>2</sup> x 4 days
	ガイドライン の根拠論文	Cyclophosphamide versus etoposide in combination with total body irradiation as conditioning regimen for adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplant: On behalf of the ALWP of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. American journal of hematology. 2018;93(6):778-85.(7, 8) BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Journal of clinical oncology. 1995;13(3):588-95.(8)
	備考	consensus recommendation でありガイドラインではないが、欧州造血細胞移植グループ (EBMT) は他にガイドラインを出しておらず、ガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。
仏国	ガイドライ ン名	The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (6)
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	同種造血幹細胞移植における骨髄破壊的前治療の一つとして、全身放射線照射/エトポシド、自家造血幹細胞移植における前治療の一つとして BEAM が記載されている。
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	全身放射線照射/エトポシド: エトポシド 60mg/kg BEAM: エトポシド 100~200mg/m <sup>2</sup> x 4 days
	ガイドライン の根拠論文	Cyclophosphamide versus etoposide in combination with total body irradiation as conditioning regimen for adult patients with Ph-negative acute

		lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplant: On behalf of the ALWP of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. American journal of hematology. 2018;93(6):778-85.(7, 8) BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Journal of clinical oncology. 1995;13(3):588-95.(8)
	備考	consensus recommendationでありガイドラインではないが、欧州造血細胞移植グループ（EBMT）は他にガイドラインを出しておらず、ガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。
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 （または効能・効果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
	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)

エトポシドの移植前治療における報告状況を調べるために、Pubmedにおいて、“etoposide AND transplantation AND conditioning”で文献検索したところ901件が該当した（2021年6月3日現在）。そのうち、無作為化比較試験は28件であった。報告は、1985年に始まり、1994年以降、コンスタントに毎年20件以上の論文が出版されている。エトポシドは、同種造血幹細胞移植においては、主に治療強度強化による再発抑制目的で使用される。また、自己造血幹細胞移植においては、疾患別に、主に悪性リンパ腫の移植前治療として使用される。これらについて、海外および日本における代表的な報告を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Total body irradiation and high-dose etoposide: a new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood*. 1987;69(4):1015-20. (3)

第I/II相臨床研究では、血液悪性腫瘍の47症例の患者（年齢中央値24歳）（33例の急性白血病患者は第一寛解、14例の患者は他の進行した悪性血液疾患患者）で、全身放射線照射（TBI）13.2Gyの後、エトポシドの用量増加試験が行われた。30mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kgにおいて、最大耐量は60mg/kgと決定された。解析時点で、21例の患者が生存しており、そのうち19例は101日から40か月以上（中央値は12か月）にわたって完全寛解を維持していた。33例の急性白血病患者の無病生存率は43%であった。高用量エトポシドとTBIの組み合わせが、有効な移植前治療の一つであることを示唆している。

2) Cyclophosphamide versus etoposide in combination with total body irradiation as conditioning regimen for adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplant: On behalf of the ALWP of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *American journal of hematology*. 2018;93(6):778-85. (7)

第一もしくは第二寛解期成人フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病患者の、骨髄破壊的移植前治療として、標準治療のシクロフォスファミド（CY）/全身放射線照射（TBI）（n=1,346）と、エトポシド（VP）/TBI（n=152）を後方視的に比較した。単変量解析では、CY/TBIと比較して、VP/TBIの使用は再発率の低下（5年時点で17%対30%、 $p=0.007$ ）、移植片対宿主病（GVHD）および再発のない生存（GRFS）の改善（43%対33%、 $p=0.04$ ）が見られた。多変量解析では、CY/TBIと比較して、VP/TBIの使用は再発率の低下（ $HR=0.42$ ,  $p=0.04$ ）が見られた。成人フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病患者への移植において、CY/TBIと比較して、VP/TBIは抗急性リンパ性白血病効果が優れている。



3) Intensive chemotherapy with high doses of BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, and melphalan (BEAM) followed by autologous bone marrow transplantation: toxicity and antitumor activity in 26 patients with poor-risk malignancies. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1988;22(3):256-62. (4)

カルムスチン、エトポシド(100mg/m<sup>2</sup> x 4 days)、シタラビン、メルファラン (BEAM)を併用した大量併用化学療法と、その後の自家骨髄移植による治療を受けたハイリスク悪性腫瘍患者 26 症例 (年齢中央値 33 歳) の成績を解析した。21 例は悪性リンパ腫、3 例は急性リンパ性白血病 (ALL)、2 例は悪性胸腺腫であった。移植前で 11 例 (グループ 1) は非寛解、15 例の患者 (グループ 2) は完全寛解 (CR) であった。グループ 1 のうち 10 例が CR を達成し、1 例が部分寛解 (PR) を達成した。5 例の患者が再発し、5 例が継続的な CR であった。グループ 2 のうち、4 例の患者が再発し、10 例の患者が CR を維持した。無病生存率は 53% であり、グループ 1 では 29%、グループ 2 では 65%であった。BEAM 前治療を使用した自家骨髄移植は、ハイリスク悪性腫瘍患者において、許容できる毒性で高い抗腫瘍効果を示す。

4) BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 1995;13(3):588-95. (8)

1981 年 9 月から 1993 年 2 月にかけて、再発または耐性のある中・高悪性度非ホジキンリンパ腫 (NHL) で、大量のカルムスチン、エトポシド (100~200mg/m<sup>2</sup> x 4 days)、シタラビン、メルファラン (BEAM) 化学療法と自家骨髄移植を行った 107 症例を検討した。移植後 3 ヶ月の時点で、全奏成功率 73% (完全奏功 41%、部分奏功 32%)、5 年全生存率 41%、5 年無進行生存率 35%、移植関連死亡は 7% (8/107) であった。最も重要な予後因子は、移植前の原疾患の状態であった。化学療法感受性の 5 年生存率は、化学療法抵抗性の患者に比して有意に良好であった (49% 対 13%、 $p < 0.001$ )。化学療法感受性の再発・難治 NHL に対して、BEAM 前治療を使用した自家骨髄移植は、有効な治療である。

5) Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology*. 1991;9(10):1871-9. (5)

化学療法では完治困難な進行性ホジキン病 56 症例に対して、高用量シクロフォスファミド (7.2 g / m<sup>2</sup>)、カルムスチン (0.6 g / m<sup>2</sup>)、およびエトポシド (VP16; 600mg/m<sup>2</sup> x 4days) (CBV) 後に、自家骨髄移植 (BMT) を行った。44 例 (80%、95%CI 69%~91%) で完全寛解を得た。パフォーマンスステータス (PS) および CBV 前の救援化学療法施行が反応と相関していた。追跡期間中央値は現在 3.5 年 (2.5 年~5 年) で、移植後 5 年全生存率 53% (95%CI、37%~67%) 無イベント生存率 47% (95%CI、33%~60%) であった。

単変量解析では、PS 正常、B 症状なし、多変量解析では、PS 正常が、予後良好

因子であった。好中球減少期の菌血症および間質性肺炎による移植関連死亡は、12例(21%、95%CI、10%~32%)で観察された。従来型の化学療法に抵抗性のホジキン病患者に対して、CBVによるBMTは、持続する寛解を相当数もたらす事が出来る治療である。

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

1) Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. American journal of hematology. 2018;93(1):47-57. (9)

同種造血幹細胞移植の標準的な移植前治療シクロfosファミドと全身放射線治療CY/TBIに、中等量のエトポシド(VP、30~40mg/kg)を追加したVP16/CY/TBIを、日本造血細胞移植データセンター 移植登録一元管理プログラム TRUMP のデータを用いて、後方視的に解析した。2000年から2014年に、寛解期に移植を受けた成人急性リンパ性白血病患者で、CY/TBI 1,178例、VP/CY/TBI 376例。VP16/CY/TBIがCY/TBIと比較して再発を有意に減少させ(リスク比; 0.75; p=0.05)、無白血病生存を改善した(ハザード比, 0.76; p=0.01)。VPの追加は、非再発死亡を増加させなかった(ハザード比, 0.88; p=0.38)。高リスクALLにおけるCY/TBIへの中等量VPの追加の有効である。

2) Retrospective evaluation of the MEAM regimen as a conditioning regimen before autologous peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma in two centers with different dosing schedules of melphalan. Annals of hematology. 2016;95(9):1513-9. (10)

悪性リンパ腫の自己造血幹細胞移植の移植前治療として、BEAMが代表的である。カルムスチンが日本では市販されていないため、カルムスチンをラムニスチンに変更したMEAM(エトポシド(200mg/m<sup>2</sup> x 4 days))レジメンが使用されることがある。2施設で行われたMEAM前治療による自己造血幹細胞移植を行った悪性リンパ腫患者の成績を後方視的に解析した。対象は79症例で、3年全生存77.3%、無増悪生存56.5%であった。これらの結果は、BEAMレジメンによる結果と少なくとも同等であった。MEAMは、悪性リンパ腫患者に対する自己造血幹細胞移植の前治療として、有望である。

3) Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. Bone marrow transplantation. 2010;45(2):311-6. (11)

福岡BMTグループにおいて、1990年から2005年に自己末梢造血幹細胞移植を行った末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)症例の39症例の成績を後方視的に解析した。移植前治療としてラムニスチン、カルボプラチン、エトポシド(500 mg/m<sup>2</sup>/day x 3 days)、シクロfosファミド(MCEC)が32例、全身放射線照射レジメンが7例であった。移植前の病期は、完全奏功27例、非完全奏功12例。移植関連死亡なく、5年全生存は、完全奏効時に移植された患者の方が、他の疾患状態の

患者よりも有意に高かった (71.4% 対 27.3%、 $p=0.046$ )。

4) Efficacy of upfront high-dose chemotherapy plus rituximab followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for untreated high-intermediate-, and high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter prospective phase II study (JSCT-NHL04). *International journal of hematology*. 2016;103(6):676-85. (12)

ハイリスクびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する、R-CHOP に続いて、アップフロントに自己末梢血幹細胞移植を行う前向き第 II 相臨床試験を行った。適格患者 40 症例において、30 例が治療を完遂した。自己末梢血幹細胞移植前の移植前治療はラムニスチン、カルボプラチン、エトポシド ( $500 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 3 \text{ days}$ )、シクロフォスファミド (MCEC) で行った。4 年無進行生存 79.2%、4 年全生存 85.9% と良好な治療成績であった。

5) Effectiveness of high-dose MCNU therapy and hematopoietic stem cell autografts treatment of childhood acute leukemia/lymphoma with high-risk features. *Cancer*. 1991;67(7):1830-7. (13)

26 症例の小児ハイリスク急性白血病・悪性リンパ種に対して、末梢血幹細胞移植時の、ラムニシチンを含む移植前治療 MCVAC の評価を行った。試験当初は、ラムニシチン ( $300 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ ) にシタラビン ( $1.6 \sim 16 \text{ g/m}^2$ )、エトポシド ( $0.8 \sim 1.6 \text{ g/m}^2$ ) にシクロフォスファミド ( $100 \sim 200 \text{ mg/kg}$ )、またはブスルファン ( $16 \text{ mg/kg}$ ) を使用した。用量制限毒性は、可逆性間質性肺炎 (IP) であった。その後、MCNU を減量することで IP の頻度が減少した。15/26 例が、移植後寛解を維持しており、MCVAC は、全身放射線照射を使用しない移植前治療として有望である。

6) Safety and efficacy of high-dose ranimustine, cytarabine, etoposide and CY (MCVAC) regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. 2011;46(7):923-8. (14)

ハイリスク・再発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対するラムニスチン、シクロフォスファミド、エトポシド ( $200 \text{ mg/m}^2 \times 2/\text{day} \times 4 \text{ days}$ )、シタラビン (MCVAC) 前治療による自己末梢血幹細胞移植 40 症例の成績を後方視的に解析した。移植後 5 年全生存 73.7%、無進行生存 62.5% であった。治療失敗の最大原因は、再発であった。治療関連骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の 2 例を含む遅発性の有害事象が観察された。MCVAC は、非全身放射線照射レジメンとして、ハイリスク・再発 DLBCL の移植前治療として有効である。

7) Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. *International journal of hematology*. 2003;77(5):503-11. (15)

再発・難治の悪性リンパ腫に対する救援療法 CHASE を評価する第 I/II 相試験を行った。CHASE 療法により、適格患者 16 症例で、完全奏成功率 71.4% (10/14)、

部分奏効率 7.1% (1/14)であった。13 例の患者で、メルファラン、シクロフオスファミド、エトポシド (250mg/m<sup>2</sup> x 2/day x 3 days)、デキサメタゾン (LEED) 前治療による自己末梢血幹細胞移植が行われた。CHASE 開始からの追跡期間の中央値は 36 か月で、16 人の患者の全生存率は 66.6%であった。

8) Feasibility and efficacy of high-dose melphalan, cyclophosphamide, etoposide, and dexamethasone (LEED) chemotherapy with or without rituximab followed by autologous stem cell transplantation for aggressive and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. International journal of hematology. 2006;84(2):174-81. (16)

非ホジキンリンパ腫に対する、放射線を使用しない移植前治療による自己末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する単一施設による臨床試験を行った。移植前治療は、メルファラン、シクロフオスファミド、エトポシド (250 mg/m<sup>2</sup> x 2/day x 3 days)、デキサメタゾン (LEED) で行い、CD20 陽性症例では、リツキシマブを追加した。LEED26 例、R-LEED24 例、全例で生着し、非血液毒性については、LEED 群 9 例 (34.6%)、R-LEED 群 12 例 (50%) にグレード 3 及び 4 の感染毒性が認められた。その他のグレード 4 の毒性は、両方のグループで稀であった。全生存率は、LEED 66.5%、R-LEED78.2%と良好であった。LEED は、安全に施行可能な移植前治療である。

9) Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. Bone marrow transplantation. 1997;20(10):821-6. (17)

急性骨髄性白血病に対する自己末梢血幹細胞移植の成績を後方視的に評価した。対象は 60 症例で、移植前治療は、ブスルファン、エトポシド (20mg/kg/day x 2days)、シタラビン (BEA) で行った。47 例には前治療中に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) が併用された。3 年無病生存率は、第一寛解期 78.6%、第二・第三寛解期 29.6%、非寛解期 11.1%で、移植関連死亡はなかった。年齢、移植時の疾患状態、最初の完全寛解までの導入化学療法の数、移植成績のリスク因子であった。

10) Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. International journal of hematology. 2013;98(2):186-96. (18)

福岡 BMT グループで、1989 年から 2005 年までに、急性骨髄性白血病第一寛解期に、自己末梢血幹細胞移植を行った 81 症例を後方視的に解析した。ブスルファン、エトポシド (20mg/kg/day × 2 days)、シタラビン (BEA) に、シタラビン持続点滴と、更に白血病細胞のシタラビンに対する感受性増強目的で顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を併用した G-CSF combined BEA による前治療の後に、自己末梢血幹細胞移植を行った。5 年無病生存 64.0%、5 年全生存 66.4%で、移植後半年以内の肺合併症で 2 例の非再発死亡が観察された。G-CSF combined

BEAによる自己末梢血幹細胞移植は、急性骨髄性白血病第一寛解期の治療選択の一つである。

※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) High-dose etoposide in allogeneic stem cell transplantation. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012;70(6):765-82. (19)

エトポシドの抗白血病効果は明らかである。高用量エトポシド 60mg/kg と全身放射線照射 (TBI) との組み合わせが、同種造血幹細胞移植の移植前治療として使用される。この前治療は、主に急性白血病に用いられ、ハイリスク症例において有効とされる。最も一般的な副作用は、低血圧と発疹を伴う発熱、吐き気と嘔吐、唾液腺炎、神経障害、代謝性アシドーシスで、少数の患者が重度のアレルギー反応を起こす。

上記以外の組み合わせでも、エトポシドは移植前治療として使用され、一部のレジメンは、自己造血幹細胞移植でのみ、使用される。概して、これらの併用療法は、許容できる副作用で、高い抗腫瘍効果を示す。同種造血幹細胞移植において、エトポシド+TBI を対象に、エトポシド併用移植前治療を、更に無作為化比較試験で評価する必要がある。

### (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) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th Ed. 2015, Chapter20: High-dose Preparatory Regimens (20).

エトポシドは、トポイソメラーゼ-II 阻害剤で、アルキル化剤との相乗効果がある。エトポシド単剤での最大耐量は、2,400mg/m<sup>2</sup> で、用量制限毒性は消化管毒性である。エトポシドは、全身放射線照射と併用して、移植前治療として、使用されることが多い。さらに、他の薬物との併用で移植前治療として使用されることも多い。

<日本における教科書等>

1) 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改定3版 神田善伸編、10. 大量化学療法の考え方 (21)

エトポシドの、用量制限毒性は粘膜障害であり、それ以外の臓器毒性は少ないので、移植前治療に適した薬剤である。全身放射線照射 (TBI) と組み合わせることが多く、最大耐量は、シクロフォスファミド/TBI に加える場合は、60mg/kg とされる。

### (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) UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation

(2)

骨髄破壊的移植前治療

全身放射線照射(TBI)との併用、BEAM、CBV、が、エトポシドを含む移植前治療として記載されている。

全身放射線照射(TBI)との併用：エトポシド 60mg/kg

BEAM：エトポシド 100~200mg/m<sup>2</sup> x 4 days

CBV：エトポシド 150~600mg/m<sup>2</sup> x 4 days

2) The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (6)

同種造血幹細胞移植における骨髄破壊的前治療の一つとして、全身放射線照射/エトポシド。自家造血幹細胞移植における前治療の一つとして BEAM が記載されている。

全身放射線照射/エトポシド：エトポシド 60mg/kg

BEAM：エトポシド 200mg/m<sup>2</sup> x 4 days

&lt;日本におけるガイドライン等&gt;

1) 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置(第2版) 2020年5月

Ⅲ. 同種造血幹細胞移植の移植前処置. 1. 骨髄破壊的前処置 (MAC) (22)

p3. (3) ETP+CY+TBI

進行期の血液悪性疾患に対する MAC として、ETP (60mg/kg) +CY+TBI が開発された。移植前処置関連毒性を軽減するために ETP を減量した ETP (15 mg/kg/day × 2 days) +CY+TBI は、50 歳未満の高リスクの ALL に対する MAC として良好な成績が報告されている。ALL に対する BMT および PBSCT を対象とした後方視的研究において、CY+TBI に中等量の ETP (30~40mg/kg) を加えることにより、有意な再発の減少と無白血病生存率の改善が示されている。また、わが国における小児 ALL に対する同種造血幹細胞移植を対象とした後方視的研究において、ETP+CY+TBI は CY+TBI に比して有意に無イベント生存率を改善し、再発率を低下させることが示されている。本研究の ETP+CY+TBI 群の 70%以上の症例においては、60mg/kg(または 1800mg/m<sup>2</sup>)の高用量の ETP が用いられているにも関わらず、非再発死亡率は CY+TBI 群に比して有意な増加を認めなかった。一方、心機能が低下している患者に対して CY を減量した MAC として ETP(40mg/kg)+CY(40mg/kg)+TBI(12Gy)が開発され、心機能の悪化を来さずに生着を担保し、かつ従来の CY+TBI と比して再発の増加を認めないことが示されている。

Ⅳ. 自家造血幹細胞移植の移植前処置. 1. 自家造血幹細胞移植の移植前処置

p10. 2. 悪性リンパ腫に対する移植前処置

1) MCNU+ETP+CA+MEL (MEAM)

悪性リンパ腫 (malignant lymphoma: ML) に対する自家造血幹細胞移植の前処置として、欧米では carmustine (BCNU) +ETP+CA+MEL (BEAM) が汎用されてい

る。わが国では BCNU の静注製剤は未承認で上市されていないため、BCNU をラニムスチン (ranimustine: MCNU) に置換した MCNU (300 mg/m<sup>2</sup>/day, day -6) + ETP (200 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -5 ~ -2) + CA (200 mg/m<sup>2</sup> × 2 /day × 4 days, day -5 ~ -2) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day, day -1) が用いられている。

#### 2) MCNU + CBDCA + ETP + CY (MCEC)

Numata らは、ML に対する自家末梢血幹細胞移植の前処置として、MCNU (200 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -8, -3) + カルボプラチン (carboplatin: CBDCA) (300 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -7 ~ -4) + ETP (500 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 days, day -6 ~ -4) + CY (50 mg/kg/day × 2 days, day -3 ~ -2) を報告している。Murayama らは、高リスクのびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) に対する upfront での MCEC を用いた自家末梢血幹細胞移植の前方視的 II 相試験を実施した。移植を施行しえた 30 例について、自家移植後 2 年及び 4 年の無増悪生存率は 86.4% および 79.2%、全生存率は 96.7% および 85.9%、自家移植後 2 年での再発率は 10.4% と報告している。

#### 3) MCNU + CY + ETP + CA (MCVAC)

Takaue らは、小児急性白血病および ML に対する自家末梢血幹細胞移植の前処置として、MCNU (250 mg/m<sup>2</sup>/day, day -8; 200 mg/m<sup>2</sup>/day, day -3) + CY (50 mg/kg/day × 2 days, day -2 ~ -1) + ETP (200 mg/m<sup>2</sup> × 2 /day × 4 days, day -7 ~ -4) + CA (2 g/m<sup>2</sup> × 2 /day × 4 days, day -7 ~ -4) を開発した。Kato らは、高リスクの DLBCL 40 例に対する MCVAC を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を後方視的に検討した。移植後 100 日の治療関連死亡率は 5.0%、移植後 4 年の全生存率は 75.0%、無増悪生存率は 60.1% と報告している。

#### 4) MEL + CY + ETP + DEX (LEED)

Ogura らは、再発難治性の ML に対する新規救援療法における自家末梢血幹細胞移植の前処置として、MEL (130 mg/m<sup>2</sup>/day, day -1) + CY (60 mg/kg/day × 2 days, day -4 ~ -3) + ETP (250 mg/m<sup>2</sup> × 2 /day × 3 days, day -4 ~ -2) + DEX (40 mg/body/day div × 4 days, day -4 ~ -1) を開発した。LEED を用いた自家造血幹細胞移植においては、従来の移植前処置に比して非血液毒性が軽減されることが報告されている。

### p12. 4. 急性骨髄性白血病に対する移植前処置

#### 1) BU + ETP + CA

Gondo らは、AML に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置として poBU (4 mg/kg/day × 4 days, day -8 ~ -5) + ETP (20 mg/kg/day × 2 days, day -4 ~ -3) + CA (3 g/m<sup>2</sup> × 2 /day × 2 days, day -3 ~ -2) を報告した。また、Eto らはこの移植前処置に CA (100 mg/m<sup>2</sup>/day × 7 days, day -12 ~ -6) を併用し、更に白血病細胞の CA への治療感受性を増強させるために G-CSF (5 μg/kg/day, day -14 ~ -8; 10 μg/kg/day, day -7 ~ -6; 20 μg/kg/day, day -5 ~ -4) を投与した。第 1 寛解期の AML 81 例に対する自家移植の治療成績として、5 年全生存率 66.4% と報告している。

## IV-138

(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) 日本造血細胞移植データセンター 移植一元管理プログラム(TRUMP)の解析において、2017年から2019年の3年間で、小児317症例、成人2,830症例にエトポシドが使用されていた(1)。

(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>

1) 造血幹細胞移植の前治療

<要望用法・用量について>

1)

同種造血幹細胞移植前治療として、1日15～30mg/kgを点滴静注し、2日間投与する。

自己造血幹細胞移植前治療として、1日500mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、3日間投与、もしくは1日200mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。

海外のガイドラインにおいて、全身放射線照射と併用するエトポシドは、60mg/kgを1日で投与する(3, 7)。本邦においては、上記の使用法と、全身放射線照射にシクロフォスファミド60mg/kgを2日間投与に、エトポシド15～20mg/kgを2日間投与するmedium-dose VP16 to CY/TBIが頻用されている(9)。急性リンパ性白血病に対して、最近、新規薬剤が導入され、その一つにイノヅマブオゾガマイシン(I0)がある。I0を使用した後に、同種造血幹細胞移植を行うと、肝中心静脈閉塞症/類洞閉塞症候群(VOD/SOS)が増加することが知られ、特に移植前治療にアルキル化剤を使用するとそのリスクが上がるということが報告されている。そのため、今後、本邦においてもシクロフォスファミドを使用せずに、全身放射線照射とエトポシドを用いた移植前治療が行われる可能性があり、この場合、本邦においては、エトポシドを2日間投与している実績があり、総投与量は60mg/kgのため、30mg/kg 2日間投与が行われる(23)。したがって、「同種造血幹細胞移植前治療として、1日15～30mg/kgを点滴静注し、2日間投与する。」と記載した。この投与方法は、海外で使用される60mg/kgを1日で投与する方法と比して、分割投与および総投与量の減量により安全性に留意して、本邦で使用されている投与方法である。

自己造血幹細胞移植の移植前治療として、海外で頻用されるカルムスチン(BCNU)が、本邦では使用できないため、海外のエビデンスをそのまま、使用することには困難を伴う。海外では、BEAM(エトポシド200mg/m<sup>2</sup>4日間投与)(8)とCBV(エトポシド600mg/m<sup>2</sup>4日間投与)(5)が頻用される。日本で頻用される移植前治療は、MCEC(エトポシド500mg/m<sup>2</sup>3日間投与)(11, 12)、LEED(エ



トポシド 500mg/m<sup>2</sup> 3日間投与) (15)、MEAM(エトポシド 200mg/m<sup>2</sup> 4日間投与) (10)であり、「自己造血幹細胞移植前治療として、1日 500mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、3日間投与、もしくは1日 200mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、4日間投与する。」との記載を行った。

この投与方法は、海外で使用される 600mg/m<sup>2</sup>を4日間投与する方法と比較して、総投与量を減量し安全性に留意して、本邦で使用されている投与方法である。

<臨床的位置づけについて>

- 1) エトポシドは、同種造血幹細胞移植、自己造血幹細胞移植の移植前治療で、必須の薬剤の一つである。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当しない

(理由)

エトポシドは、現時点で、年間 1,000 以上の患者に対して、移植前治療として、使用されている。国内外を問わず、悪性リンパ腫に対する全身放射線照射を使用しない自己造血幹細胞移植の移植前治療として、殆どの症例は、エトポシドを使用している。国内においてエトポシドの有無による無作為化比較試験は、行われていないが、エトポシドを用いずに、プラセボを使用する臨床試験を行うことは、倫理的に実行不可能である。

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

1. 日本造血細胞移植データセンター. TRUMP エトポシド 2017 から 2019 年の使用状況. 日本造血細胞移植データセンター; 2021.
2. Negrin RS. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. In: Chao NJ, editor. UpToDate2021.
3. Blume KG, Forman SJ, O'Donnell MR, Doroshow JH, Krance RA, Nademanee AP, et al. Total body irradiation and high-dose etoposide: a new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood*. 1987;69(4):1015-20.
4. Gaspard MH, Maraninchi D, Stoppa AM, Gastaut JA, Michel G, Tubiana N, et al. Intensive chemotherapy with high doses of BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, and melphalan (BEAM) followed by autologous bone marrow transplantation: toxicity and antitumor activity in 26 patients with poor-risk malignancies. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1988;22(3):256-62.

5. Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, Fairey RN, Fay JW, Greer JP, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(10):1871-9.
6. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook*2019. p. 99-108.
7. Czyz A, Labopin M, Giebel S, Socié G, Apperley J, Volin L, et al. Cyclophosphamide versus etoposide in combination with total body irradiation as conditioning regimen for adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplant: On behalf of the ALWP of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *American journal of hematology*. 2018;93(6):778-85.
8. Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(3):588-95.
9. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, Tanaka J, Ohashi K, Fukuda T, et al. Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. *American journal of hematology*. 2018;93(1):47-57.
10. Sugimoto M, Ito S, Mashima K, Umino K, Minakata D, Nakano H, et al. Retrospective evaluation of the MEAM regimen as a conditioning regimen before autologous peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma in two centers with different dosing schedules of melphalan. *Annals of hematology*. 2016;95(9):1513-9.
11. Numata A, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Kamezaki K, Tanimoto T, et al. Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(2):311-6.
12. Murayama T, Fukuda T, Okumura H, Sunami K, Sawazaki A, Maeda Y, et al. Efficacy of upfront high-dose chemotherapy plus rituximab followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for untreated high-intermediate-, and high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter prospective phase II study (JSCT-NHL04). *International journal of hematology*. 2016;103(6):676-85.
13. Takaue Y, Watanabe T, Hoshi Y, Abe T, Matsunaga K, Saito S, et al. Effectiveness of high-dose MCNU therapy and hematopoietic stem cell autografts treatment of childhood acute leukemia/lymphoma with high-risk features. *Cancer*. 1991;67(7):1830-7.
14. Kato J, Mori T, Yokoyama K, Tsukada Y, Ueda T, Shimizu T, et al. Safety and efficacy of high-dose ranimustine, cytarabine, etoposide and CY (MCVAC) regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for high-risk diffuse

- large B-cell lymphoma. Bone marrow transplantation. 2011;46(7):923-8.
15. Ogura M, Kagami Y, Taji H, Suzuki R, Miura K, Takeuchi T, et al. Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. International journal of hematology. 2003;77(5):503-11.
16. Han LN, Zhou J, Hirose T, Imai Y, Ishiguro T, Chou T. Feasibility and efficacy of high-dose melphalan, cyclophosphamide, etoposide, and dexamethasone (LEED) chemotherapy with or without rituximab followed by autologous stem cell transplantation for aggressive and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. International journal of hematology. 2006;84(2):174-81.
17. Gondo H, Harada M, Miyamoto T, Takenaka K, Tanimoto K, Mizuno S, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. Bone marrow transplantation. 1997;20(10):821-6.
18. Eto T, Takase K, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Nagafuji K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. International journal of hematology. 2013;98(2):186-96.
19. Bruserud O, Reikvam H, Kittang AO, Ahmed AB, Tvedt TH, Sjo M, et al. High-dose etoposide in allogeneic stem cell transplantation. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2012;70(6):765-82.
20. Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 1: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31.
21. 寺倉精太郎. 大量化学療法のかえ方. In: 神田善伸, editor. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 改訂3版 ed: 医薬ジャーナル社; 2016. p. 107-13.
22. 山下卓也, 河野嘉文, 森慎一郎, 矢野真吾, 内田直之, 西川拓朗. 移植前処置 第2版. 第2版 ed: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2020.
23. 長藤宏司, 水田秀一, 鬼塚真仁, 賀古真一, 佐々木宏治, 藤澤信, et al. 急性リンパ性白血病(成人) . 第3版 ed: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2020.