

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

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><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)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>エトポシド</p>
	<p>販売名</p>	<p>ラステット注 100mg/5mL</p>
	<p>会社名</p>	<p>日本化薬</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>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</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>造血幹細胞移植の前治療</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。 (小児) 同種造血幹細胞移植前治療として、標準体重 30kg 未満: 1日 60 mg/kg、標準体重 30kg 以上: 1日 1800 mg/m<sup>2</sup> (最大 3000 mg) を点滴静注し、1日間投与する。 自己造血幹細胞移植前治療として、1日 <u>200～300 mg/m<sup>2</sup></u> を点滴静注し、4日間投与</p>

		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) <u>がん種および併用薬は限定しない。</u>
		<input checked="" type="checkbox"/> 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 小児 110 人 成人 950 人 <推定方法> 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)。	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置の場合</p> <p>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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>造血幹細胞移植の対象となる疾患は、通常の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 (致死的な疾患) である。</p> <p>2. 医療上の有用性</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>(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、造血器悪性腫瘍および小児固形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 checked="" 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

# IV-139

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。)	<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	
	[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を下線)	
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)	<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)	

<p>に関する承認がない適応外薬についてののみ、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。）</p>	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	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. (3) High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. Annals of internal medicine. 1986;104(2):163-8. (4) 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.(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) (7) (8)
		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。  (小児) 急性リンパ性白血病 (ALL、小児・思春期)

		<p>骨髄破壊の前処置として、全身放射線照射/エトポシド±シクロフォスファミドが記載されている。</p> <p>神経芽腫</p> <p>自家移植併用大量化学療法としてカルボプラチン/エトポシド/メルファラン（CEM）が記載されている。</p> <p>その他（転移あるいは3歳未満の髄芽腫・網膜芽細胞腫）</p> <p>エトポシドを含む自家移植大量化学療法の記載がある。</p>
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	<p>全身放射線照射/エトポシド： エトポシド 60mg/kg</p> <p>BEAM: エトポシド 100～200mg/m<sup>2</sup> x 4 days （小児）</p> <p>ALL 全身放射線照射/エトポシド±シクロフォスファミド:エトポシド 60 mg/kg</p> <p>神経芽腫 CEM:エトポシド 300～338 mg/m<sup>2</sup>×4</p>
	<p>ガイドライン の根拠論文</p>	<p>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. (9)</p> <p>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. (10)</p> <p>（小児）</p> <p>Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. J Clin Oncol. 2015;33(11):1265-74. (11)</p> <p>Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs</p>

		Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(8):746-55. (12)
	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) (7) (8)
	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。  (小児) 急性リンパ性白血病 (ALL、小児・思春期) 骨髄破壊的前処置として、全身放射線照射/エトポシド±シクロフォスファミドが記載されている。 神経芽腫 自家移植併用大量化学療法としてカルボプラチン/エトポシド/メルファラン (CEM) が記載されている。 その他 (転移あるいは3歳未満の髄芽腫・網膜芽細胞腫) エトポシドを含む自家移植大量化学療法の記載がある。
	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 (小児) ALL 全身放射線照射/エトポシド±シクロフォスファミド:エトポシド 60 mg/kg 神経芽腫 CEM:エトポシド 300~338 mg/m <sup>2</sup> ×4
	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

		<p>European Society for Blood and Marrow Transplantation. American journal of hematology. 2018;93(6):778-85. (9)</p> <p>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. (10)</p> <p>(小児)</p> <p>Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. J Clin Oncol. 2015;33(11):1265-74. (11)</p> <p>Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(8):746-55. (12)</p>
	備考	<p>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。</p>
仏国	ガイドライン名	<p>The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (6) (7) (8)</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>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。</p> <p>(小児)</p> <p>急性リンパ性白血病 (ALL、小児・思春期) 骨髄破壊的前処置として、全身放射線照射/エトポシド±シクロフォスファミドが記載されている。</p> <p>神経芽腫 自家移植併用大量化学療法としてカルボプラチン/エトポシド/メルファラン (CEM) が記載されている。</p>



		<p>その他（転移あるいは3歳未満の髄芽腫・網膜芽細胞腫）</p> <p>エトポシドを含む自家移植大量化学療法の記載がある。</p>
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	<p>全身放射線照射/エトポシド： エトポシド 60mg/kg</p> <p>BEAM: エトポシド 100～200mg/m<sup>2</sup> x 4 days （小児）</p> <p>ALL 全身放射線照射/エトポシド±シクロフォスファミド:エトポシド 60 mg/kg</p> <p>神経芽腫 CEM:エトポシド 300～338 mg/m<sup>2</sup>×4</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>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. (9)</p> <p>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. (10)</p> <p>（小児）</p> <p>Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. J Clin Oncol. 2015;33(11):1265-74. (11)</p> <p>Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(8):746-55. (12)</p>
	<p>備考</p>	<p>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</p>

			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。

##### (小児)

小児については、Pubmedにおいて、“etoposide AND transplantation AND

conditioning AND child OR pediatric” で文献検索したところ 271 件が該当した (2021 年 7 月 1 日現在)。その内で症例報告等を除く 45 件を検討した。急性リンパ性白血病 (ALL) や神経芽腫を代表とする小児固形腫瘍の同種あるいは自家移植の前処置として使用されている。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. (5)

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. (9)

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) 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. (10)

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、全奏効率 73%

(完全奏効 41%、部分奏効 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。

4) 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. (3)

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 (ABMT) 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 例は急性リンパ芽球性白血病 (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。

5) High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. Annals of internal medicine. 1986;104(2):163-8. (4)

大量のシクロフォスファミド、カルムスチン、エトポシド (150~600mg/m<sup>2</sup> x 4 days) (CBV) と自家骨髄移植で、再発ホジキン病患者 30 症例を治療した。患者の年齢の中央値は 28 歳、18 例が男性であった。ほとんどの患者は、複数の救済化学療法レジメンと放射線療法による治療歴があった。移植前病期は、23 例が治療抵抗性であった。大量 CBV 化学療法により、15 例が完全奏効、10 例が部分奏効を得た。11 例において、完全奏効は持続した。1 例で生着不全が観察された。複数の救済療法を施行した再発ホジキン病患者に対して、CBV 前治療を使用した自家骨髄移植は、有効な治療である。

(小児)

6) Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003

trial. J Clin Oncol. 2015;33(11):1265-74. (11)

411人の高リスク ALL 患者の同種造血幹細胞移植において、HLA 一致同胞と HLA 一致（高解像度対立遺伝子タイピング）非血縁ドナーの移植成績を検討した。前処置レジメンは全例が全身放射線照射/エトポシドであった。結果は4年無イベント生存率、非再発性死亡率および再発率において同胞と非血縁ドナーで有意な差は認められなかった。全身放射線照射/エトポシドによる骨髄破壊的前処置では治療関連死亡率は低く、白血病を効果的にコントロールすることができたと結論づけられた。

7) Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. J Clin Oncol. 2021;39(4):295-307. (13)

小児 ALL の同種造血幹細胞移植の前処置における全身放射線照射は効果的ではあるが、長期的な晩期障害が懸念される。本研究では標準的な骨髄破壊的前処置である全身放射線照射/エトポシド（TBI/VP）と全身放射線照射の除く化学療法（フルダラビン、チオテパとブスルファンまたはトレスルファンの前処置の効果、無作為、対照、非盲検、国際、多施設の第Ⅲ相非劣性試験で行った。1,000人の患者を5年間で無作為に割り付けて2年間フォローアップで検討した。TBI後の2年全生存率（OS）は、化学療法群（0.75、95%CI、0.67～0.81）に対して、TBI/VP群（0.91、95%CI、0.86～0.95、P、0.0001）で有意に高かった。再発および治療関連死亡率の2年間の累積発生率はTBI/VP群で0.12（95%CI、0.08～0.17、P、0.0001）および0.02

（95%CI、0.01～0.05、P 5 0.0269）であり、化学療法群では0.33（95%CI、0.25～0.40）および0.09（95%CI、0.25～0.40）であった。TBI/VPはTBIを除く化学療法群に比べて良好なOSと低い再発率が認められ、4歳以上の高リスク ALL の前処置として推奨される。

8) Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(8):746-55. (12)

高リスク神経芽腫の治療成績は、自家移植併用大量化学療法に引き続き抗GD2抗体を用いた腫瘍免疫療法が施行されているが、いまだ、十分とは言えない。そこでタンDEM自家移植と単回自家移植の無イベント生存率について検討した。2007年11月から2012年2月までの期間で米国、カナダ、スイス、オーストラリアおよびニュージーランド142施設の小児がんセンターで、30歳以下の進行性神経芽腫652例で検討され、内355例がタンDEMと単回にランダム化された。タンDEM自家移植では、チオテパ/シクロフォスファミドに引き続き、減量したカルボプラチン/エトポシド/メルファランが用いられ、単回移植は従来量のカルボプラチン/エトポシド/メルファランであった。3年無イベント生存率はタンDEM自家移植群で61.6%（95%CI、54.3%-

68.9%)、単回移植群で 48.4% (95% CI, 41.0%-55.7%)で統計学的には  $P=0.006$  (片側ログランク検定)であった。有意差の認められた有害事象は粘膜障害 (タンデム 11.7% vs. 単回 15.4%) と感染症 (タンデム 17.9% vs. 単回 18.3%) であった。

8) High-dose etoposide and cyclophosphamide without bone marrow transplantation for resistant hematologic malignancy. *Blood*. 1990;76(3):473-9. (34)

高用量のシクロホスファミドとエトポシドの効果を難治性血液疾患に調べるために、治療抵抗性の急性白血病またはリンパ腫の患者 75 名に対して、骨髄移植を行わずに併用できるシクロホスファミドとエトポシドの最大量を検討した。エトポシドは、29 時間から 69 時間かけて持続投与された。総投与量は  $1.8\text{g}/\text{m}^2 \sim 4.8\text{g}/\text{m}^2$  であった。シクロホスファミド  $50\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  を 3 日または 4 日連続で投与した (合計  $150 \sim 200\text{mg}/\text{kg}$ )。どの投与量でも骨髄抑制は重篤であったが、可逆的であった。粘膜毒性に用量制限があり、最大許容量はエトポシド  $4.2\text{g}/\text{m}^2$  とシクロホスファミド  $200\text{mg}/\text{kg}$  を組み合わせであった。エトポシドを持続的に注入することで、安定した血漿レベルが得られ、これまで報告されていた最大耐用量以上に増量することができた。完全奏効が 26 例 (35%)、部分奏効が 12 例 (16%) であった。完全奏効期間の中央値は 3.5 か月 (範囲 1.1~20 か月以上) で、CR を達成したのは急性骨髄性白血病患者 40 人中 17 人 (42%) で、うち 20 人中 6 人 (30%) は高用量のシトシンアラビノシドに抵抗性であった。この治療法は抵抗性の造血器腫瘍に有効であり、高用量シトシンアラビノシド耐性の AML 患者で CR が発生したことは、これらの薬剤が交差耐性を持たないことを示している。

<日本における臨床試験等\*>

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. (14)

同種造血幹細胞移植の標準的な移植前治療シクロホス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、 $30 \sim 40\text{mg}/\text{kg}$ ) 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. (15)

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 (PFS) 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. (16)

福岡 BMT グループにおいて、1990 年から 2005 年に自己末梢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)、シクロフォスファミド (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. (17)

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 mg/m<sup>2</sup>/day x 3 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) 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. (18)

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 (200mg/m<sup>2</sup>x2/day x 4 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。

6) 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. (19)

再発・難治の悪性リンパ腫に対する救済療法 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、完全奏効率 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、シクロフォスファミド、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。

7) 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. (20)

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、シクロフォスファミド、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。

8) Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. Bone marrow transplantation. 1997;20(10):821-6. (21)

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。

9) Autologous peripheral blood stem cell transplantation with



granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a post remission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. International journal of hematology.

2013;98(2):186-96. (22)

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。

(小児)

10) 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. (23)

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 (300~500mg/m<sup>2</sup>) にシタラビン (1.6~16g/m<sup>2</sup>)、エトポシド (0.8~1.6g/m<sup>2</sup>) にシクロフォスファミド (100~200mg/kg)、またはブスルファン (16mg/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。

11) Comparison of chemotherapeutic agents as a myeloablative conditioning with total body irradiation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A study from the pediatric ALL working group of the Japan Society for hematopoietic cell transplantation. Pediatr Blood Cancer 2015;62:1844-1850. (24)

小児 ALL (767 例) における骨髄破壊的前処置別の治療成績を、日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データを用いて後方視的に解析した。全身放射線照射 (TBI) に加えて cyclophosphamide (CY, n=74), melphalan (L-PAM, n=139), CY + etoposide (VP16) (n=408), CY + cytarabine (CA) (n=73) と others (n=73) では、L-PAM と CY+VP16 群では標準的な TBI+CY より有意に全生存率、無病生存率とも良好であった。CY+VP-16 群では CY 群と比較して再発率は 23.4±2.2% vs. 30.5±5.5% と低く、非再発死亡のリスクは、9.0±3.2% vs. 7.3±3.2% と有意差はなかった。ドナー別での L-PAM 群と CY+VP16 群の比較では、HLA 一致血縁ドナーからの移植では L-

PAM 群の無病生存率や再発率が優れていたが、HLA 一致ドナー以外の代替ドナーからの移植では無病生存率は L-PAM 群と CY+VP16 群で  $64.5 \pm 5.7\%$  vs.  $68.3 \pm 2.8\%$  と同等で、非再発死亡率は  $15.9 \pm 4.8\%$  vs.  $10.6 \pm 1.8\%$  と有意差は得られなかったが CY+VP16 群の方が低かった。

12) Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). *Int J Clin Oncol.* 2018;23(5):965-73. (25)

本邦で施行された日本小児がん研究グループ (JCCG) の神経芽腫委員会

(JNBSG) 臨床試験 (JN-H-07) の治療成績である。50 例の進行性神経芽腫に対して多剤併用の化学療法を 5 クール行い、その経過で原発巣を摘出した後に、メルファラン  $100 \text{ mg/m}^2 \times 2$ 、エトポシド  $200 \text{ mg/m}^2 \times 4$ 、カルボプラチン  $400 \text{ mg/m}^2 \times 4$  の大量化学療法 (自家末梢血幹細胞救済) を施行し、その後、転移巣に  $10.8 \sim 19.8 \text{ Gy}$  の局所照射を行う治療であった。3 年の無増悪生存率と全生存率は  $36.5 \pm 7.0\%$  と  $69.5 \pm 6.6\%$  であった。

13) Intensified conditioning with total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide for children with acute lymphoblastic leukaemia in first and second complete remission. *Bone marrow transplant.* 2011;46 (suppl): s270. (34)

目的: 従来の全身照射 (TBI) とシクロホスファミド (CY) による前処置に高用量エトポシド (VP-16) を加えることで、小児急性リンパ芽球性白血病 (ALL) に対する造血幹細胞移植 (SCT) 後の無イベント生存率 (EFS) が改善するか検討した。

方法: 1995 年 7 月から 2005 年 8 月に ALL 患者 108 名に  $12\text{Gy}$  の TBI、 $60 \text{ mg/kg}$  (体重  $30\text{kg}$  未満) または  $1800 \text{ mg/m}^2$  (体重  $30\text{kg}$  以上) の VP-16 と  $120 \text{ mg/kg}$  の CY による移植前処置を用いた。移植片対宿主病 (GVHD) の予防法は、幹細胞の種類に応じて、短期のメトトレキサート (MTX) とシクロスポリン (CyA) の投与、または CyA の単独投与が用いられた。第 1 寛解期 (CR1) で SCT を受けた患者は 71 名で、第 2 寛解期 (CR2) は 37 名であった。32 例が HLA 一致同胞で、

10 例が HLA 一致同胞以外の血縁者から、10 例が非血縁者からの SCT であった。

非血縁者は骨髄血が 48 例、臍帯血が 18 例であった。

結果: すべての患者に生着が得られ、好中球および血小板の回復は、それぞれ中央値で 17 日 (範囲 11-44)、29 日 (範囲 17-177) であった。

好中球と血小板の回復には、それぞれ中央値で 17 日 (範囲 11-44) と 29 日 (範囲 17-177) を要した。CR1 の EFS は  $74\%$  [95% 信頼区間 (CI): 64-85]、CR2 の EFS は  $65\%$  [95% CI: 49-80] であった。移植片別の EFS は、HLA 一致同胞骨髄移植 (BMT) ( $n=24$ ) で  $71\%$  [95% CI: 53-89]、HLA 一致同胞以外の血

縁者(n=5)から 80% [95%CI : 45-100]、非血縁ドナーからの BMT では 71% [95%CI : 54-88] (n = 28)、UCBT の場合は 85.7% [95% CI: 67-100] (n = 14) であった。移植関連死亡率 (TRM) は、CR1 で 7.5%、CR2 で 8.7% であった。観察期間の中央値は 4.6 年 (範囲 : 0.9~11.5 年) で、108 例中 83 例 (77%) が生存し、CR を達成した。SCT 後 100 日以内の早期死亡は 1 例であった。

結論 : TBI および CY に VP-16 の高用量投与を追加することで、代替ドナーからの SCT においても TRM 率を上昇させることなく EFS を改善することができる。

※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. (26)

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. (27)

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 (28)

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。

2) 小児血液・腫瘍学 日本小児血液・がん学会編集 診断と治療社 初版 第3章 4 移植前処置(29)

1. 骨髄破壊的前処置 高用量全身放射線照射(TBI)に免疫抑制作用と抗腫瘍効果を持つシクロフォスファミド(CY)やエトポシド(VP)などの他の薬剤と併用されるが、ランダム化比較試験がなく伝統的なTBI+CYに比べてどの併用薬が有用なのか不明である。本邦の後方視的研究[移植登録一元管理プログラム(TRUMP)データ]では小児急性リンパ性白血病ではメルファランを併用したMEL+TBIやCY+VP+TBIの成績はCT+TBIより有意に生存率が高かったと石田らが報告した。

#### (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

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。

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

2) The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (6) (7) (8)

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

(小児)

急性リンパ性白血病 (ALL、小児・思春期)

骨髄破壊的前処置として、全身放射線照射/エトポシド±シクロフォスファミドが記載されている。

全身放射線照射/エトポシド±シクロフォスファミド: エトポシド 60 mg/kg

神経芽腫

自家移植併用大量化学療法としてカルボプラチン/エトポシド/メルファラン

(CEM) が記載されている。神経芽腫 CEM: エトポシド 300~338 mg/m<sup>2</sup> × 4

その他 (転移あるいは3歳未満の髄芽腫・網膜芽細胞腫)

エトポシドを含む自家移植大量化学療法の記事がある。

<日本におけるガイドライン等>

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) (30)

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 (200mg/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 × 2days, 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 に対する新規救済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 (4mg/kg/day × 4 days, day -8~-5) + ETP (20mg/kg/day × 2 days, day -4~-3) + CA (3g/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 (100mg/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。

(小児)

### 2) 小児がん診療ガイドライン 2016 年版 日本小児血液・がん学会編 第 6 章 神経芽腫 p 233 (31)

CQ16 高リスク群に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の有効性は?

無イベント生存率 (EFS) は、大量化学療法群は比較対照群に比べて統計学的に有意に優れていた。しかし、全生存率 (OS) では統計学的有意は証明されなかった。

推奨グレード: 2C

全身放射線照射は短期および晩期障害のリスクの観点より選択されなくな

り、非照射レジメンとしては、カルボプラチン+エトポシド+メルファラン (CEM) かブスルファン+メルファラン (BUMEL) のいずれかが用いられる。

3) 造血細胞移植ガイドライン 小児急性リンパ性白血病 (第3版) 2018年9月(32)

### 3. 移植前処置 (p10)

#### 1) 骨髄破壊的前処置

TBI と併用する薬剤については、Gassas らは VP-16+TBI は標準治療の CY+TBI との比較においても生存率に差が無いとの報告しており、BFM グループを中心とするヨーロッパでは VP-16+TBI を用いている。本邦においては CY+VP-16+TBI や L-PAM+TBI が主に用いられているが、Kato らの日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データを用いた後方視的な解析では、この両者の前処置は CY+TBI の前処置と比して有意に生存率が高かったと報告されている。

4) 造血細胞移植ガイドライン 小児固形腫瘍 (第2版) 2019年5月(33)

#### 1. 神経芽腫 (p3)

##### (1) 新規診断例における auto-SCT と通常化学療法との比較

高リスク神経芽腫において、Children's Cancer Group (COG) では 379 例を TBI/VP-16/CBDCA (+ auto-SCT) 群と通常化学療法を受ける群に無作為に割り付け 3 年後の無病生存率はそれぞれ 34 % ± 4 % と 22 % ± 4 % と TBI/VP-16/CBDCA (+ auto-SCT) 群の予後が有意に良好であった (P=0.034)。ドイツのグループからは 295 例を地固め療法としての CBDCA/VP-16/Mel (+ auto-SCT) 群と経口 CY 群に割り付け、それぞれの 3 年 EFS は 47 % (95 %CI: 38-55 %) と 31 % (95 %CI: 23-39 %) であり、auto-SCT の優位性が示された (P=0.0221)。

#### 2. 腎腫瘍 (p5)

##### 再発ウイルス腫瘍

フランス (28 例)、イタリア (15 例)、ドイツ (23 例) の各グループおよび米国シカゴの Children's Memorial Hospital (13 例) から、それぞれ高リスクに分類される再発ウイルス腫瘍に対する前向き臨床試験の結果が発表されているが、用いられたレジメンの多くは CBDCA/VP-16/Mel でいずれも 50-60 % の EFS が得られている。

#### 3. ユーイング肉腫 (p6)

##### 新規診断例

多発転移を有する新規診断例に対する研究 (Meta-EICESS) において、Mel/VP-16 による auto-SCT 群と、auto-SCT を含まない EICESS-92 登録例を比較したところ、5 年生存率は前者が 45 %、後者が 8 %、10 年ではそれぞれ、27 % と 8 % と有意に Mel/VP-16 (+ auto-SCT) が良好であった。

#### 7. 中枢神経外胚細胞腫瘍 (p9)

小児で唯一のデータは EBMT 登録のもので、性腺外胚細胞腫再発例 23 例で

auto-SCTにより52%の1年EFSが得られた。使用されたレジメンはCBDCA/VP-16±CYまたはTT/VP-16±CBDCA/Me1であった。

#### 8. 髄芽腫 (p10)

髄芽腫では局所および全脳全脊髄に対する放射線療法が治癒のために必要であるが、晩期障害の問題となる3歳未満の髄芽腫ではauto-SCTを用いた非照射レジメンが用いられる。

#### 乳幼児に対する単回 auto-SCT

米国 Head Start I/II 試験のうち、転移のない3歳未満症例(31例)のみを解析した報告では、5年EFSとOSはそれぞれ52±11%と70±10%であり、71%の症例は放射線治療が回避された。レジメンはThiotepa 300 mg/m<sup>2</sup> × 3, VP 250 mg/m<sup>2</sup> × 3, CBDCA (AUC of 7/day) × 3であった。

#### 再発例

発症時に放射線治療を受けていない例では再発後に放射線治療を併用することで治癒が期待できる。MSKCCからの報告では13例中7例でCBDCA/VP-16/Me1などのレジメンで長期生存が得られたと報告されている。

(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)。

2) 本邦の小児領域では、TBI+CYの前処置を強化する目的で、+エトポシド(VP)の前処置が東京小児がん研究グループ(TCCSG)を中心に検討された(34)。TBI+VP+CYの組み合わせでは、それぞれの投与量は12Gy, 1800 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/kgまで増量した報告がある(35)。以上より、VPの投与量は体重換算と体表面積換算が等しい標準体重30kgを境にこれ以下では体重換算(60 mg/kg), これ以上では体表面積換算(1800 mg/m<sup>2</sup>)とすることが推奨され、かつ最大投与量も3000 mgに制限している。臨床使用実態としては、日本小児がん研究グループ(JCCG)血液腫瘍分科会(JPLSG)の臨床試験において、VPを含む前処置はALLの同種移植時の推奨前処置のひとつとして、関連の研究実施計画書に記載されており、その用法・用量は要望書に記載した内容と同一である。

(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>

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  $500\text{mg}/\text{m}^2$  を点滴静注し、3日間投与、もしくは1日  $400\text{mg}/\text{m}^2$  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。

(小児)

・同種造血幹細胞移植前治療として、  
標準体重  $30\text{kg}$  未満：1日  $60\text{ mg}/\text{kg}$ 、標準体重  $30\text{kg}$  以上：1日  $1800\text{ mg}/\text{m}^2$  (最大  $3000\text{ mg}$ ) を点滴静注し、1日間投与する。

海外ガイドラインの The EBMT Handbook 2019 p539 ALL in childhood & Adolescent において、小児 ALL の同種移植前処置としてエトポシド (VP) を使用すると記載されており、根拠の臨床試験 (11) において、2歳以上の症例に TBI  $12\text{Gy}$  と組み合わせて VP  $60\text{ mg}/\text{kg}$  (最大量  $3,600\text{ mg}$ ) が用いられた。

(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に記載した通り、本邦では TCCSG において、TBI+CY レジメンを強化するため+VP の用法・用量が検討されてきた(34)。小児の臨床試験対象者は乳児期から思春期に至るため、体重換算で投与量を算出した場合に体格が大きくなると過量投与となる。2000年の厚生労働省調査による標準体重  $30\text{ kg}$  は、それに相当する男児の身長は  $131.8\text{ cm}$ 、女児の身長は  $132.3\text{ cm}$  であり、体表面積が  $1\text{m}^2$  となることから、体重  $30\text{kg}$  を境として体表面積換算 ( $1800\text{ mg}/\text{m}^2$ ) が用いられた。要望書の用法・用量は、本邦の小児 ALL の臨床試験においても用いられており、小児 408 例における TBI+CY+VP レジメンは標準的前処置 TBI+CY を上回る治療成績と、もう一つの強化前処置 (TBI+MEL) より低い非再発死亡が報告されている (24)。以上の観点から、要望書記載の用法・用量は治療効果と安全性の面において妥当なものとする。

・自己造血幹細胞移植前治療として、  
1日  $200\sim 300\text{ mg}/\text{m}^2$  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。

エトポシド (VP) は小児固形腫瘍に対する自己造血幹細胞救済を併用した大量化学療法レジメン (前処置) の一剤として使用されている。海外ガイドラインの The EBMT Handbook 2019 では、92.2.3 Neuroblastoma にカルボプラチン (CBDCA) +メルファラン (MEL) と併用の記載がある (CEM レジメン)。92.2.6 Brain tumor では、metastatic PNETs (髄芽腫) に対するレジメンとして、CBDCA+Thiotepa (TT)+VP あるいは tandem approach (2回移植) で VP+CBDCA-TT+MEL の記載がある。ガイドラインの根拠となる臨床試験では、疾患や併用される薬剤の種類や用量により VP の用法や用量も様々で、神経芽腫に対する CEM レジメンにおいては VP  $300\sim 338\text{ mg}/\text{m}^2\times 4$  であった (12)。日本小児がん研究グループ (JCCG) の神経芽腫委員会 (JNBSG) 臨床試験 (JN-H-07) (25) に用いられた MEL  $100\text{ mg}/\text{m}^2$  2日間+CBDCA  $400\text{ mg}/\text{m}^2$  4日間と併用の VP  $200\text{ mg}/\text{m}^2$  4日間であった。以上、本邦および海外の使用状況より、VP の1日投与

量としては、200～300 mg/m<sup>2</sup>が妥当である。

<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。日本小児がん研究グループ (JCCG) 血液腫瘍分科会 (JPLSG) の造血細胞移植委員会の作成しているマニュアルにおいても、小児急性リンパ性白血病の移植前処置として、全身放射線照射/エトポシド/シクロフォスファミドが推奨されており、これまで国内で実施されてきた急性リンパ性白血病の臨床試験 (JPLSG ALL-B12, ALL-T11) においても、高リスク (超高リスク) 群の移植前処置として、研究計画書に全身放射線照射/エトポシド/シクロフォスファミドは推奨される前処置の一つとして記載されている。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. 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 Chemother Pharmacol.* 1988;22(3):256-62.
4. Jagannath S, Dicke KA, Armitage JO, Cabanillas FF, Horwitz LJ, Vellekoop L, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *Annals of internal medicine.* 1986;104(2):163-8.

5. 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.
6. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook*2019. p. 99-108.
7. Peters C, Locatelli F, Bader P. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook*2019. p. 99-108.
8. Ladenstein R, Glogova E, Lanza F. Solid Tumours. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook*2019. p. 99-108.
9. 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.
10. 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. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):588-95.
11. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(11):1265-74.
12. Park JR, Kreissman SG, London WB, Naranjo A, Cohn SL, Hogarty MD, et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322(8):746-55.
13. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):295-307.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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). *Int J Hematol*. 2016;103(6):676-85.
18. 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.
19. 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. *Int J Hematol*. 2003;77(5):503-11.
20. 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. *Int J Hematol*. 2006;84(2):174-81.
21. 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.
22. 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. *Int J Hematol*. 2013;98(2):186-96.
23. 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.
24. Kato M, Ishida H, Koh K, Inagaki J, Kato K, Goto H, et al. Comparison of chemotherapeutic agents as a myeloablative conditioning with total body irradiation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A study from the pediatric ALL working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1844-50.
25. Hishiki T, Matsumoto K, Ohira M, Kamijo T, Shichino H, Kuroda T, et al. Results of a phase II trial for high-risk neuroblastoma treatment protocol JN-H-07: a

- report from the Japan Childhood Cancer Group Neuroblastoma Committee (JNBSG). *Int J Clin Oncol*. 2018;23(5):965-73.
26. Bruserud O, Reikvam H, Kittang AO, Ahmed AB, Tvedt TH, Sjo M, et al. High-dose etoposide in allogeneic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;70(6):765-82.
27. 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.
28. 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.
29. 東栄一. 第 3 章 4 移植前処置. In: *日本小児血液・がん学会, editor. 小児血液・腫瘍学: 診断と治療社; 2015.*
30. 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.*
31. 家原知子, 七野浩之, 檜山英三, 松本公一, 米田光宏. 6 章 神経芽腫. In: *日本小児血液・がん学会, editor. 小児がん 診療ガイドライン 2016.*
32. 康勝好, 加藤剛二, 堀越泰雄, 加藤元博, 坂口大俊, 石丸紗恵, et al. *小児急性リンパ性白血病 第 3 版 2018.*
33. 原純一, 松本公一, 井上雅美. *小児固形腫瘍 第 2 版: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2019.*
34. Yabe H on behalf of the Stem Cell Transplantation Committee of Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). Intensified conditioning with total-body irradiation, etoposide and cyclophosphamide for children with acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Bone marrow transplantation*. 2011;46 (suppl):s270.
35. Brown RA, Herzig RH, Wolff SN, Frei-Lahr D, Pineiro L, Bolwell BJ, et al. High-dose etoposide and cyclophosphamide without bone marrow transplantation for resistant hematologic malignancy. *Blood*. 1990;76(3):473-9.