

(別添様式 1 - 1)

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)	シクロホスファミド水和物
	販売名	注射用エンドキサン 100mg、同 500mg
	会社名	塩野義製薬株式会社
	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。)	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 (要望する用法・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 50mg/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)  <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	約 50 人/年 <推定方法> 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	

<p>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>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 2010 年以降急速に増加しており、2019 年においては約 450 例が HLA 半合致移植を実施されていた[参考文献 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、40-50 例程度が小児例であると考えられる。この 40-50 例は保険適応である抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを造血幹細胞移植の前治療として用いて実施された HLA 半合致移植例、臨床研究として移植後シクロホスファミドを用いて実施された HLA 半合致移植例の両方を含んでいるが、移植後シクロホスファミドが保険適応として使用可能となった場合には、本邦における HLA 半合致移植例の大部分が移植後シクロホスファミドを用いる可能性があること、さらに HLA 半合致移植が近年急速に増加している状況を加味し、年間 50 例程度と推定する。</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)</p> <p><b>効能又は効果</b></p> <p>○下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍</p> <p>ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。</p> <p>慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫</p> <p>○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p>乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）</p> <p>○褐色細胞腫</p> <p>○下記疾患における造血幹細胞移植の前治療</p> <p>急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）</p> <p>○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置</p> <p>○全身性 AL アミロイドーシス</p> <p>○治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</p> <p>全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉</p>

芽腫症、高安動脈炎等)、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

### 用法及び用量

〈自覚的並びに他覚的症状の緩解〉

#### (1) 単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回100mgを連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。

総量3000～8000mgを投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2～3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。

間欠的には、通常成人300～500mgを週1～2回静脈内に注射する。必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。

また、病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200～1000mgを急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して1回1000～2000mgを局所灌流により投与してもよい。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### (2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(2) エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

(3) エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標

準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回  $500\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

#### 〈褐色細胞腫〉

ビンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回  $750\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を静脈内投与後、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 〈造血幹細胞移植の前治療〉

(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回  $60\text{mg}/\text{kg}$  を2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。

(2) 重症再生不良性貧血の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回  $50\text{mg}/\text{kg}$  を2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。

(3) 悪性リンパ腫の場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回  $50\text{mg}/\text{kg}$  を2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。

患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。

(4) 遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群，Hunter 病等）の場合

通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回  $50\text{mg}/\text{kg}$  を2～3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回  $60\text{mg}/\text{kg}$  を2～3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。

Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量  $40\text{mg}/\text{kg}$ （ $5\sim 10\text{mg}/\text{kg}$  を4日間）を超えないこと。

#### 〈腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置〉

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。

#### 〈全身性 AL アミロイドーシス〉

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週1回  $300\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1回量として  $500\text{mg}$  とする。

#### 〈治療抵抗性の下記リウマチ性疾患〉

(1) 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日

	<p>1回 500～1000mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2) 通常、小児にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日1回 500mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</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>同種造血細胞移植は、通常の化学療法では治癒が期待できない白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や、再生不良性貧血などの骨髄不全を来す致死的な疾患に治癒をもたらさうる治療法であるが、その実施には適切なドナーが不可欠である。HLA の不適合は移植片対宿主病 (GVHD) の増加及び非再発死亡率の増加と関連することが報告されており、ドナー選択については HLA 適合ドナーが第一選択となる[参考文献 2-4]。しかし、HLA 適合ドナーは必ずしもすべての患者に得られるわけではなく、そのような場合に HLA 半合致移植が候補となりうる。HLA 半合致移植は HLA ハプロタイプの1本を共有するドナーからの移植であり、同胞では 50%、親子では 100%の確率で HLA 半合致ドナーとなるため、ほぼすべての患者においてドナーが得られる可能性があるが、HLA 適合移植と同様の GVHD 予防法では生命に重大な影響がある重度の GVHD を合併する可能性が高いことが示されている[参考文献 5]。HLA 半合致移植後の GVHD は、生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) であると判断する。</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>HLA 半合致移植後のシクロホスファミド投与は GVHD 抑制効果に優れ、非再発死亡率が低いことから全世界的に急速に普及してきている[参考</p>

# IV-141

	<p>文献 6]。22,974 例を含む合計 30 の研究のメタ・アナリシスにおいて、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、HLA 適合同胞間移植と比較すると全死亡率の増加が認められたものの、HLA 適合非血縁者間移植と比較して同程度の全死亡率であり、HLA ミスマッチを有する非血縁者間移植と比較すると全死亡率の減少と関連していた[参考文献 7]。また米国で行われた臍帯血移植との無作為化比較試験（BMT-CTN1101 試験）では主要評価項目である 2 年間の無増悪生存率には有意差は認めなかったが、全生存率などの副次的なエンドポイントの分析では移植後シクロホスファミドが有意に良好との結果であった[参考文献 8]。米国の国際造血細胞移植データ登録機構（CIBMTR）の報告では HLA 半合致移植は近年急速に増加し年間 2,000 件程度となり、さらにその 90%は移植後シクロホスファミドを用いていることが示されている[参考文献 9]。これらの結果から欧米等において同種移植における標準的療法である HLA 適合移植が行えない場合には、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植が標準的な位置づけといえる。本邦においては複数の多施設共同第 II 相前向き臨床試験が実施され、欧米等の臨床試験結果と同様に GVHD 抑制効果に優れ、非再発死亡が少ないことが、強度減弱前処置、骨髄破壊的前処置を用いた場合のいずれにおいても示されている[参考文献 10-12]。これらの結果から移植後シクロホスファミドは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>
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<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>
備考	

## 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、</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" data-bbox="405 1957 1385 2007"> <tr> <td data-bbox="405 1957 507 2007"></td> <td data-bbox="507 1957 1385 2007">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		

# IV-141

該当国の承認内容を記載する。)	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	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 各国での標準的使用状況 （欧米等 6 各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"/> 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 各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	Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy [13]	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	p2119, Question 10: 造血幹細胞前の意思決定において、代替ドナーはどのように考慮されるか？ 移植後シクロホスファミドの導入[14]により、HLA 半合致移植の使用は着実に増加している。	

		成人 ALL 患者連続 124 例を対象とした多施設レトロスペクティブ解析では、特に第一寛解期の患者と骨髄破壊的前処置を受けている患者において、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植で有望な無病生存率が得られたことが報告された[15]。さらに、EBMT による 208 人の ALL 患者の解析（移植後シクロホスファミドの使用は 118 例）では、HLA 適合ドナーを持たない高リスクの ALL 成人患者に対しては、HLA 半合致移植が有効な選択肢であることが示された[16]。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	用法・用量に関連のある記載はなし
	ガイドラインの根拠論文	<p>Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. <i>Biol. Blood Marrow Transplant.</i> 2008;14(6):641–650. [14]</p> <p>Srouf SA, Milton DR, Bashey A, et al. Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biol. Blood Marrow Transplant.</i> 2017;23(2):318–324. [15]</p> <p>Santoro N, Ruggeri A, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. <i>J. Hematol. Oncol.</i> 2017;10(1):113. [16]</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party

			of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [17]
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>p1812-1813, Post-transplant cyclophosphamide: a pivotal point in haploidentical transplantation</p> <p>移植後にシクロホスファミドを使用する根拠は、初期の前臨床研究で、同種移植後の狭い範囲で投与することにより、同種反応性 T 細胞を標的とし、GVHD を減少させる役割があることを示したことにある。さらに、アルデヒド脱水素酵素の高い発現により、シクロホスファミドにさらされても、造血幹細胞や制御性 T 細胞が保存されることがわかり、1999 年にジョンズ・ホプキンス病院で初めてのヒト臨床試験が行われた。ハイリスクの血液悪性腫瘍患者 13 例を対象に、フルダラビンと低線量の全身放射線照射による骨髄非破壊的前処置を行い HLA 半合致骨髄移植を実施した。移植後 3 日目にシクロホスファミド 50mg/kg を投与し、4 日目にタクロリムスとミコフェノール酸 モフェチル (MMF) を投与して GVHD の予防が行われた。移植後 3 例のうち 2 例で移植片の拒絶反応が見られたため、シクロホスファミド 14.5mg/kg を投与することにした。この適応により、生着率は 80% (10 例中 8 例) となり、次の段階の研究に移行するための概念実証がなされた[18]。</p> <p>最初の第 1 相試験では、移植後 6 ヶ月目時点での生着不全と重度の GVHD の累積発生率が高かったため、Luznik らは、移植後 4 日目にシクロホスファミド 50mg/kg を追加投与することでレジメンを変更した[14]。ホプキンス大学とシアトル大学が共同で行った第 2 相試験では、68 例中 27 例の AML 患者がこの修正レジメンを受け、生着率は 87%、1 年間の非再発死亡率と再発率はそれぞれ 15%と 51%、2 年間の全生存率と無イベント生存率はそれぞれ 36%と 26%という結果が得られた。また、200 日目までのグレード II-IV 及びグレード III-IV の急性 GVHD の累積発生率は、それぞれ 34%と 6%であった。広範型の</p>

		<p>慢性 GVHD の発生率は、移植後シクロホスファミドを 2 回投与した場合の方が 1 回投与した場合に比べ低い傾向が認められた (5%対 25%、<math>P=0.05</math>)。さらにホプキンス大学のグループは、骨髄非破壊的前処置を用いた HLA 半合致骨髄移植の 210 例の解析で、同様の結果を報告した [19]。</p> <p>初期の報告では T 細胞除去を用いない HLA 半合致移植で成功しており、GVHD 予防のための移植後シクロホスファミドも先駆的に行われていたため、主に西ヨーロッパとアメリカの施設では、T 細胞除去よりも T 細胞除去を用いない移植片の使用が好まれている。Ciurea らは、移植後シクロホスファミドを用いた骨髄破壊的前処置による HLA 半合致骨髄移植を施行した患者 (32 例) と、抗胸腺細胞グロブリン及び CD34+ 純化により T 細胞除去を行った HLA 半合致末梢血幹細胞移植を施行した患者 (33 例) を比較し、1 年非再発死亡 (16%対 42%、<math>P=0.02</math>)、全生存率 (64%対 30%、<math>P=0.02</math>)、無増悪生存期間 (50%対 21%、<math>P=0.02</math>) が移植後シクロホスファミドを用いた場合に有意に改善したと報告した [20]。生着率と II-IV 度の急性 GVHD には有意な差はなかったが、慢性 GVHD は移植後シクロホスファミドを用いた患者で有意に低かった。結論として、移植後シクロホスファミドベースのプロトコールでは、ドナーの獲得と管理が容易であることに加え、高リスクの血液悪性腫瘍患者に見られる良好な結果を考慮すると、急性白血病治療の意思決定アルゴリズムの初期段階における HLA 半合致移植の役割について、さらなる調査が必要であると考えられる。</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>p1812 移植後 3 日目にシクロホスファミド 50mg/kg を投与し、4 日目にタクロリムスとミコフェノール酸 モフェチル (MMF) を投与して GVHD の予防が行われた。</p> <p>p1813</p>

# IV-141

		<p>最初の第 1 相試験では、移植後 6 ヶ月目に生着不全と重度の GVHD の累積発生率が高かったため、Luznik らは、移植後 4 日目にシクロホスファミド 50mg/kg を追加投与することでレジメンを変更した。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. Biol. Blood Marrow Transplant. 2002;8(7):377-386. [18]</p> <p>Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol. Blood Marrow Transplant. 2008;14(6):641-650. [14]</p> <p>Munchel A, Kesserwan C, Symons HJ, et al. Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclophosphamide. Pediatr. Rep. 2011;3 Suppl 2:e15. [19]</p> <p>Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2012;18(12):1835-1844. [20]</p>
	備考	<p>分類上は position statement であるが、欧州造血細胞移植グループ (EBMT) から報告されており、同学会は別にガイドラインを出してはいないことも踏まえて、ガイドラインに準ずる位置づけにあると判断する。</p>
独国	ガイドライン名	EBMT としての報告であり英国と同様
	効能・効果 (または効能・効果に関連のあ	EBMT としての報告であり英国と同様

# IV-141

		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)	EBMT としての報告であり英国と同様
		ガイドライン の根拠論文	EBMT としての報告であり英国と同様
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	EBMT としての報告であり英国と同様
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	EBMT としての報告であり英国と同様
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	EBMT としての報告であり英国と同様
		ガイドライン の根拠論文	EBMT としての報告であり英国と同様
		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>

国内外の公表文献については、PubMed を使用し、検索式及び制限条件(Limits) は以下のとおりとした（検索実施日:2021年6月28日）。

検索式：(post-transplant cyclophosphamide) OR (post-transplantation cyclophosphamide) OR PTCy

検索結果：1,336 件

無作為化比較試験は、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植と複数臍帯血移植を比較した BMT CTN 1101 試験（NCT01597778）の 1 件のみであるため、後方視的検討も含めた上で、より大規模なデータにおいて、移植後シクロホスファミドの安全性・有効性を示したエビデンスを中心に記載した。

<海外における臨床試験等>

1) Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. Blood. 2021;137(3):420–428.

[参考文献 21]

試験デザイン：無作為化比較試験

2012年6月から2018年6月にかけて、化学療法に感受性のあるリンパ腫または寛解期にある急性白血病の18～70歳の患者368例が、臍帯血移植（186例）またはHLA半合致移植（182例）を受けるよう無作為に割り付けられた。年齢の中央値は臍帯血移植群で58歳（範囲：20～70歳）、HLA半合致移植群で60歳（範囲：20～70歳）であった。強度減弱前処置として、両群ともにシクロホスファミド、フルダラビン、全身照射が行われた。移植片対宿主病の予防は、臍帯血移植ではシクロスポリンとミコフェノール酸 モフェチル、HLA半合致移植では移植後シクロホスファミド、タクロリムス、ミコフェノール酸 モフェチルを投与した。移植後シクロホスファミドは、移植後day3、day4に50mg/kg/dayで用いられた。主要評価項目は、2年間の無増悪生存期間であった。治療群は、年齢、性別、自己申告の民族的出身、パフォーマンスステータス、疾患、無作為化時の病状が類似していた。2年無増悪生存率は、臍帯血移植では35%であったのに対し

し、HLA 半合致移植では 41%であった ( $P=0.41$ )。副次的評価項目では、臍帯血移植の 2 年非再発死亡率が 18%で、HLA 半合致移植の 11%と比較して有意に高かった ( $P=0.04$ )。臍帯血移植後の 2 年全生存率は 46%であり、HLA 半合致移植後の 57%より有意に低かった ( $P=0.04$ )。本試験では、主要評価項目である 2 年間の無増悪生存期間において、両ドナーの間に統計的に有意な差は認めなかったが、全生存率などの副次的なエンドポイントの分析では、HLA 半合致移植が有利であるとの結果であった。

- 2) Mehta RS, Holtan SG, Wang T, et al. Composite GRFS and CRFS Outcomes After Adult Alternative Donor HCT. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(18):2062–2076.

[参考文献 22]

試験デザイン：後方視的研究

米国の国際造血細胞移植データ登録機構 (CIBMTR) のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。臍帯血移植 (838 例)、HLA 半合致移植 (159 例)、HLA7/8 適合骨髄移植 (241 例)、HLA7/8 適合末梢血幹細胞移植 (960 例) を受けた 2,198 例の患者を対象に、無 GVHD 無再発生存期間 (GRFS) と無慢性 GVHD 無再発生存期間 (CRFS) の複合エンドポイントを報告した。HLA 半合致移植群の年齢中央値は 58 歳 (範囲：20～76 歳) であり、全例で移植後シクロホスファミドを用いた GVHD 予防が用いられていた。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。前処置強度によって分けた解析が行われたが、HLA 半合致移植ではほとんどが強度減弱前処置を受けていたため、強度減弱前処置のみで解析された。結果として、多変量解析では、HLA 半合致移植が GRFS、CRFS、全生存期間ともに最も良好であった。他の群との直接的な比較でも、強度減弱前処置を用いたすべての群で GRFS と CRFS が HLA 半合致移植群で有意に優れていた。

- 3) Rashidi A, Hamadani M, Zhang M-J, et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood Adv.* 2019;3(12):1826–1836.

[参考文献 23]

試験デザイン：後方視的研究

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。本研究では、急性骨髄性白血病 (第一寛解期) を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 336 例と、標準的なカルシニューリン阻害剤を用いた血縁者間 HLA 適合移植 865 例が後方視的に比較された。HLA 半合致移植群の年齢中央値は 57 歳 (範囲：18～74 歳) であった。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。多変量解析において、全生存率、無病生存率、非再発死亡率、再発率、II-IV 度の急性 GVHD 発

症頻度に有意差は認めず、慢性 GVHD 発症頻度はむしろ移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植において有意に少ないという結果であった。この結果から急性骨髄性白血病第一寛解期に対する移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、HLA 適合移植が行えない場合の有用な代替であると結論づけられた。

- 4) Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, et al. Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25(9):1859–1868.

[参考文献 24]

試験デザイン：後方視的研究

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。本研究では、ホジキンリンパ腫を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 139 例と、標準的なカルシニューリン阻害剤を用いた血縁者間 HLA 適合移植 457 例が後方視的に比較された。HLA 半合致移植群の年齢中央値は 33 歳（範囲：18～66 歳）であった。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。多変量解析において、全生存率、無病生存率に有意差は認めなかった。II-IV 度の急性 GVHD 発症頻度は移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植において有意に多かったが、III-IV 度の急性 GVHD 発症頻度には有意差を認めなかった。移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植において、慢性 GVHD 発症率は有意に低く、再発率も有意に低いという結果であった。この結果からホジキンリンパ腫に対する移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、血縁者間 HLA 適合移植と同等の移植成績であると結論づけられた。

- 5) Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3141–3149.

[参考文献 25]

試験デザイン：後方視的研究

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。本研究では、悪性リンパ腫を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 180 例と、標準的なカルシニューリン阻害剤を用いた血縁者間 HLA 適合移植 807 例が後方視的に比較された。HLA 半合致移植群の年齢中央値は 55 歳（範囲：18～75 歳）であった。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。多変量解析において、全生存率、無病生存率、

再発率、非再発死亡率に有意差は認めなかった。慢性 GVHD 発症率は、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植においては有意に低かった。これらの結果から移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、血縁者間 HLA 適合移植と同等の移植成績であると結論づけられている。この結果から悪性リンパ腫に対する移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は HLA 適合の同胞ドナーが得られない場合の適切な治療選択肢の一つであると結論づけられた。

- 6) Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016;127(7):938–947.

[参考文献 26]

試験デザイン：後方視的研究

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。本研究では、悪性リンパ腫を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 185 例と、非血縁ドナーからの HLA 適合移植のうち ATG を用いた症例 241 例、ATG を用いていない症例 491 例が後方視的に比較された。HLA 半合致移植群の年齢中央値は 55 歳（範囲：18～75 歳）であった。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。3 年時点での全生存率は 60%、62%、50%と多変量解析においても有意差を認めなかった。さらに非再発死亡率、再発率、無増悪生存率についても多変量解析で有意差を認めなかった。一方、III-IV 度の急性 GVHD、慢性 GVHD については HLA 半合致移植で有意に少なかった。この結果から、悪性リンパ腫に対する移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は HLA 適合の同胞または非血縁ドナーが得られない場合の適切な治療選択肢の一つであると結論づけられた。

- 7) Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(8):1033–1040.

[参考文献 27]

試験デザイン：後方視的研究

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。本研究では、急性骨髄性白血病を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 192 例、非血縁ドナーからの HLA 適合移植 1982 例が後方視的に比較された。HLA 半合致移植群では 21～50 歳が 60 例（58%）、51～70 歳が 44 例（42%）含まれていた。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。骨髄破壊的前処置を用いた群、強度減弱前処置を用いた群のいずれにおいても、全生存率に有意差を認めなかった。さらに

急性 GVHD、慢性 GVHD については有意に HLA 半合致移植で少なかった。この結果から、急性骨髄性白血病に対する移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は HLA 適合の非血縁ドナーからの移植と同等に有用である可能性が示された。

- 8) Solomon SR, St Martin A, Shah NN, et al. Myeloablative vs reduced intensity T-cell-replete haploidentical transplantation for hematologic malignancy. *Blood Adv.* 2019;3(19):2836–2844.

[参考文献 28]

試験デザイン：後方視的研究

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。本研究では、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植を骨髄破壊的前処置で実施した 526 例、強度減弱前処置で実施した 799 例が後方視的に比較された。HLA 半合致移植群では 18～54 歳が 381 例（72%）、55～70 歳が 145 例（28%）含まれていた。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。年齢ごとの解析が実施され、18～54 歳では強度減弱前処置群において再発率が高く、無病生存率が低かった。一方、55～70 歳では、再発率、無病生存率に有意差は認められなかった。また全生存率についてはいずれの年齢群においても有意差は認められなかった。この結果から、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植において、骨髄破壊の前処置、強度減弱前処置は同等に有用である可能性が示された。

- 9) Bashey A, Zhang M-J, McCurdy SR, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(26):3002–3009.

[参考文献 29]

試験デザイン：後方視的研究

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。本研究では、血液悪性疾患を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植を骨髄移植で実施した 481 例、末梢血幹細胞移植で実施した 190 例が後方視的に比較された。HLA 半合致骨髄移植群の年齢中央値は 58 歳（範囲：18～76 歳）、HLA 半合致末梢血幹細胞移植群の年齢中央値は 47 歳（範囲：19～73 歳）、であった。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。末梢血幹細胞移植群において、II-IV 度の急性 GVHD 発症頻度、慢性 GVHD 発症頻度は有意に高かったが、III-IV 度の急性 GVHD 発症頻度に有意差は認められなかった。末梢血幹細胞移植群において再発率は有意に低く、無病生存率は有意に良好であったが、全生存率、非再発

死亡率には有意差を認められなかった。この結果から、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植において、骨髄移植、末梢血幹細胞移植は同等に有用である可能性が示された。

- 10) Trujillo ÁM, Karduss AJ, Suarez G, et al. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with High-Risk Leukemia Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen and Peripheral Blood as the Stem Cell Source. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(5):427.e1–427.e7.

[参考文献 30]

試験デザイン：後方視的研究

小児における移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植の有効性を評価する目的で 18 歳未満の高リスクの白血病患者 42 例を対象とした後方視的研究が実施された。年齢中央値は 11 歳（範囲：2～17 歳）、疾患は 26 例が急性リンパ性白血病、13 例が急性骨髄性白血病、2 例が若年性骨髄単球性白血病、1 例が慢性骨髄性白血病の急性転化期であった。GVHD 予防として、移植後 3 日目と 4 日目に 50 mg/kg/day のシクロホスファミドが投与され、5 日目からミコフェノール酸 モフェチル、シクロスポリンが投与された。30 日目に生存していた 40 人の患者のうち 100% に好中球生着が認められ、1 年後の移植関連死亡率は 14% であった。III–IV 度の急性 GVHD の発生率は 17% で、1 年時点での中等度から重度の慢性 GVHD の累積発生率は 29% であった。生存している患者の追跡期間の中央値は 45 カ月で、36 カ月時点での全生存率は 56%、無イベント生存率は 46% であった。この結果から、高リスクの白血病患者を有する小児に対して、移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植は成人と同様に有用である可能性が示唆された。

- 11) Pérez-Martínez A, Ferreras C, Pascual A, et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am. J. Hematol.* 2020;95(1):28–37.

[参考文献 31]

試験デザイン：後方視的研究

1999 年 1 月から 2016 年 12 月までに、スペインの 10 施設で移植後シクロホスファミド、または *ex vivo* T 細胞除去を用いた血縁者間 HLA 半合致移植を受けたハイリスクの血液悪性腫瘍の小児患者 192 例を対象とした後方視的研究が行われた。移植後シクロホスファミドを投与された患者は 41 例、年齢中央値 6.64 歳（四分位範囲 9.035）、GVHD 予防として移植後 3 日

目と4日目に50mg/kgのシクロホスファミドが用いられ、5日目からミコフェノール酸 モフェチルとタクロリムスが投与された。I-II度の急性GVHDの累積発生率は移植後シクロホスファミドを用いた患者群で有意に高かったが(52.6%対30.6%、 $P=0.018$ )、その他のGVHD発症頻度に違いは見られなかった。全体でのIII-IV度の急性GVHDの累積発生率は17.5%、2年時点の全グレードの慢性GVHDの累積発生率は32.7%であった。全生存率、無病生存率、再発率については、移植後シクロホスファミドを用いた場合と、*ex vivo* T細胞除去を用いた場合とで差は認められなかった。この結果から、移植後シクロホスファミドまたは*ex vivo* T細胞除去を用いた血縁者間HLA半合致移植は小児においても有用な方法である可能性が示唆された。

- 12) Uygun V, Karasu G, Daloğlu H, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide in high-risk children: A single-center study. *Pediatr. Transplant.* 2019;23(7):e13546.

[参考文献 32]

試験デザイン：後方視的研究

小児における移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間HLA半合致移植の有効性を評価する目的で60例の患者に対する62件の移植を対象とした後方視的研究が行われた。年齢中央値は8.3歳(範囲:0.4~20歳)、GVHD予防として移植後3日目と5日目、または4日目と5日目にシクロホスファミド(50mg/kg/day)が投与された。移植後シクロホスファミドに加えて、カルシニューリン阻害剤(タクロリムスまたはシクロスポリン)、ミコフェノール酸 モフェチル(またはメチルプレドニゾロン)が用いられた。また29例(47%)では抗胸腺グロブリンの投与も行われた。急性GVHDの発症頻度はII度が21%、III度が26%、慢性GVHDは軽度が11%、中等度が5%であった。生存した39例のフォローアップ期間中央値は26カ月で、2年後の全生存率は64.6%、無イベント生存率は58.9%であった。この結果から高リスクの小児患者における移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間HLA半合致移植は有望な方法であると結論づけられた。

- 13) Hong KT, Kang HJ, Choi JY, et al. Favorable Outcome of Post-Transplantation Cyclophosphamide Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Targeted Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Using Intensive Pharmacokinetic Monitoring in Pediatric Patients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018;24(11):2239–2244.

[参考文献 33]

試験デザイン：後方視的研究

ブスルファンによる骨髄破壊的前処置と、移植後シクロホスファミドによ

る GVHD 予防を用いた血縁者間 HLA 半合致移植を受けた 34 例の小児を対象とした後方視的研究が行われた。年齢中央値は 11.1 歳（範囲：0.9～20.3 歳）、移植後シクロホスファミドは 50mg/kg を 1 日 1 回、3 日目と 4 日目に静注され、5 日目からはタクロリムス、ミコフェノール酸 モフェチルが投与された。好中球生着率は 97.1%、II-IV 度の急性 GVHD は 38.2%、III-IV 度の急性 GVHD は 5.9%、広範型の慢性 GVHD は 9.1%に認められた。全生存率は 85.0%、無イベント生存率は 79.4%、治療関連死亡率 2.9%であった。悪性疾患（23 例）のサブグループ解析によると、再発率は 21.7%であった。この結果からブスルファンによる骨髄破壊的前処置と、移植後シクロホスファミドによる GVHD 予防を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植は、小児に対する安全で有望な治療法であると結論づけられた。

- 14) Klein OR, Buddenbaum J, Tucker N, et al. Nonmyeloablative Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Pediatric and Young Adult Patients with High-Risk Hematologic Malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):325–332.

[参考文献 34]

試験デザイン：後方視的研究

2003 年から 2015 年にかけて、移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植を行った高リスクの血液悪性腫瘍の小児/若年成人患者（40 例）を対象とした後方視的研究が行われた。年齢中央値は 20 歳（範囲：1～25 歳）、移植後の免疫抑制剤は、移植後 3 日目、4 日目にシクロホスファミド（50mg/kg/day）、ミコフェノール酸 モフェチル、タクロリムスであった。生着は 32 例中 29 例（91%）に認められ、生着までの期間の中央値は、好中球が 500/ $\mu$ L 以上で 16 日（範囲：13～22 日）であった。GVHD 発症頻度は II-IV 度が 33%、III-IV 度が 5%、全グレードの慢性 GVHD は 23%、中等度から重度の慢性 GVHD は 7%であった。1 年時点での移植関連死亡率は 13%、2 年での再発率は 52%であった。追跡期間の中央値は 20 カ月で、1 年時点での全生存率は 56%、無イベント生存率は 43%であった。この結果から、移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植は、小児/若年成人の患者に対しても、GVHD 抑制効果に優れ、ハイリスクの血液悪性腫瘍の小児及び若年成人の患者に対して広く利用可能で、安全かつ実行可能な選択肢であることが結論付けられた。

- 15) Jaiswal SR, Chakrabarti A, Chatterjee S, et al. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with Advanced Acute Leukemia with Fludarabine-, Busulfan-, and Melphalan-Based Conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):499–504.

## [参考文献 35]

試験デザイン：前向き試験

HLA 適合ドナーが得られない急性白血病患者を対象とした前向き研究が行われた。20 例が登録され、年齢中央値は 13 歳（範囲：2～20 歳）、GVHD 予防としてシクロホスファミドが移植後 3 日目、4 日目に 50mg/kg/day で投与された。移植後 5 日目からはシクロスポリンとミコフェノール酸 モフェチルが投与された。生着は中央値 14 日目で認められ、急性 GVHD は 35%、慢性 GVHD は 5%に認められた。1 年時点での非再発性死亡率は 20%、再発率は 25.7%、2 年時点の全生存率は 64.3%あった。この結果から移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植は急性白血病に対する有効な移植法である可能性が示唆された。

- 16) Berger M, Lanino E, Cesaro S, et al. Feasibility and Outcome of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Hematologic Malignancies: An AIEOP-GITMO Retrospective Multicenter Study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(5):902–909.

## [参考文献 36]

試験デザイン：後方視的研究

イタリアの 5 施設において、高リスクの血液悪性腫瘍で、血縁または非血縁の HLA 適合ドナーがいない 33 例の患者を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植が行われた。年齢中央値は 12 歳（範囲：1～21 歳）、GVHD 予防は、移植後シクロホスファミド（50mg/kg を 3 日目と 4 日目に投与）とミコフェノール酸+タクロリムスまたはシクロスポリン A の併用に基づいて行われた。好中球生着は中央値 17 日、血小板生着は中央値 27 日に達成された。II-IV 度の急性 GVHD は 22%、III-IV 度の急性 GVHD は 3%、慢性 GVHD は 4%に発症した。1 年全生存率は 72%、無増悪生存率は 61%、再発率は 24%、移植関連死亡率は 9%であった。この結果から、移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植は小児や若年者に対しても安全な治療法であると結論付けられた。

- 17) Yesilipek MA, Uygun V, Karasu G, Daloglu H, Dincer Z. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide in high-risk children: A single-center study. *Pediatr. Transplant.* 2016;20(3):417–423.

## [参考文献 37]

試験デザイン：後方視的研究

GVHD 予防として移植後シクロホスファミドを使用し、血縁者間 HLA 半合致移植を受けた 15 例の小児を対象とした後方視的研究が行われた。年齢中

中央値は9歳（範囲：3.5～17歳）、移植後シクロホスファミドは50mg/kg/dayを移植後3日目と5日目に投与され、加えてカルシニューリン阻害薬（シクロスポリンまたはタクロリムス）とミコフェノール酸 モフェチル（またはメチルプレドニゾロン）が使用された。好中球生着は中央値16日、血小板生着は中央値18日で認められ、II-III度の急性GVHDが7例に、軽度の慢性GVHDが2例に認められた。フォローアップ期間の中央値は12カ月で、12カ月時点での全生存率と無病生存率はそれぞれ75%と68.8%であった。この結果から、高リスクの小児患者を対象とした血縁者間HLA半合致移植はGVHD抑制効果に優れた有用な移植法である可能性が示唆された。

<日本における臨床試験等※>

- 1) Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(9):1646–1652.

[参考文献 10]

試験デザイン：多施設共同第II相試験

全国多施設共同第II相試験（UMIN: UMIN000020656）として、血液悪性疾患患者31例を対象に、強度減弱前処置による移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植が施行された。年齢中央値は48歳（範囲：21～65歳）、移植前処置はフルダラビン、静注ブスルファン、シクロホスファミド、全身放射線照射からなる強度減弱前処置、移植ソースは末梢血幹細胞、GVHD予防は移植後シクロホスファミド（50mg/kg, day3, 4）、タクロリムス、ミコフェノール酸 モフェチルが用いられた。好中球生着は87%に認められ、II-IV度の急性GVHD、III-IV度の急性GVHD、慢性GVHDはそれぞれ、23%、3%、15%であった。また全生存率、無病生存率、再発率、非再発死亡率はそれぞれ、45%、34%、45%、19%であった。本試験により本邦においても移植後シクロホスファミドはHLA半合致移植において優れたGVHD抑制効果を示し、有用な代替ドナーとなりうることを示された。

- 2) Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(3):432–441.

[参考文献 11]

試験デザイン：多施設共同第II相試験

骨髄破壊的前処置または強度減弱前処置を用いた2つの全国多施設共同第II相試験（UMIN000014406、UMIN000014408）が実施された。血液悪性疾

患患者を対象に、骨髄破壊的前処置による移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は 50 例に、強度減弱前処置による移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は 77 例に施行された。骨髄破壊的前処置群の年齢中央値は 36 歳（範囲：17～60 歳）、強度減弱前処置群の年齢中央値は 58 歳（範囲：22～65 歳）、であった。骨髄破壊的前処置としてフルダラビン（150 mg/m<sup>2</sup>）、静注ブスルファン（12.8 mg/kg）、全身放射線照射（4 Gy）、またはフルダラビン（150 mg/m<sup>2</sup>）、全身放射線照射（12 Gy）のいずれかが、強度減弱前処置としてフルダラビン（150 mg/m<sup>2</sup>）、静注ブスルファン（6.4 mg/kg）、全身放射線照射（4Gy）が用いられ、移植ソースは末梢血幹細胞、GVHD 予防は移植後シクロホスファミド（50mg/kg, day3, 4）、タクロリムス、ミコフェノール酸 モフェチルが用いられた。骨髄破壊的前処置を用いた群において、好中球生着は 96%に認められ、II-IV 度の急性 GVHD、III-IV 度の急性 GVHD、慢性 GVHD はそれぞれ、18%、8%、36%であった。また全生存率、無イベント生存率、再発率、非再発死亡率はそれぞれ、68%、54%、36%、10%であった。強度減弱前処置を用いた群において、好中球生着は 94%に認められ、II-IV 度の急性 GVHD、III-IV 度の急性 GVHD、慢性 GVHD はそれぞれ、14%、5%、27%であった。また全生存率、無イベント生存率、再発率、非再発死亡率はそれぞれ、44%、35%、45%、20%であった。本試験の結果より骨髄破壊的前処置を用いた場合、強度減弱前処置を用いた場合のいずれにおいても、移植後シクロホスファミドは HLA 半合致移植において優れた GVHD 抑制効果を示し、有用な代替ドナーとなりうることを示された。

※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) Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(1):10–24.

[参考文献 38]

移植後シクロホスファミドを用いた方法を含む種々の方法による HLA 半合致移植の状況が総説としてまとめられている。移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植については多数の臨床試験結果がまとめられ、血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 適合移植との比較においても概ね同等の移植成績であることが示されている。さらに GVHD については移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植において血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 適合移植よりも少ないとする報告が多いことが記載されている。

- 2) Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide Therapy vs Other Donor

Transplantations in Adults With Hematologic Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1739.

[参考文献 7]

試験デザイン：メタ・アナリシス

30 の臨床試験を対象としたメタ・アナリシスを実施し、合計 22,974 例の移植症例を用いて、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植、血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 不適合移植が比較された。非再発死亡率に関しては、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は血縁者間 HLA 適合移植と比べやや不良であるものの、非血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 不適合移植との比較では良好との結果であった。また再発に関しては、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 不適合移植と同等だが、非血縁者間 HLA 適合移植と比べると再発率が高いという結果であった。この結果から、HLA 適合移植が優先されるべきことは変わりないものの、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、非血縁者間 HLA 不適合移植よりも有用である可能性が示された。

- 3) Meybodi MA, Cao W, Luznik L, et al. HLA-haploidentical vs matched-sibling hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2019;3(17):2581–2585.

[参考文献 39]

試験デザイン：メタ・アナリシス

11 の臨床試験を対象としたメタ・アナリシスを実施、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 1,410 例、血縁者間 HLA 適合移植 6,396 例が比較された。この報告では移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は血縁者間 HLA 適合移植からの移植と比較し、非再発死亡率はやや高いものの、慢性 GVHD は有意に少なく、再発率、全生存率、急性 GVHD 発症頻度、GVHD-free relapse-free survival には有意差を認めないという結果であった。この結果から、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、血縁者間 HLA 適合移植と同等の移植成績である可能性が示された。

- 4) McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood.* 2019;134(21):1802–1810.

[参考文献 40]

HLA 半合致移植は、現在、最も一般的に用いられている代替ドナー技術の一つであり、ほとんどの施設では、Baltimore グループが開発した移植後の高用量シクロホスファミドを用いた方法を採用している。移植後シクロ

ホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、重度の GVHD や非再発性死亡率が低く、移植片の操作や保管が不要であるため、移植片の取得コストが低く抑えられる。強度減弱前処置を使用した場合、75 歳までの患者で 50 歳代の患者と同様の結果が得られることが実証されている。いくつかの大規模なレトロスペクティブ研究では、移植後のシクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植で、HLA 適合移植と同等の結果が得られ、その有効性が確認されている。

### (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) WILLIAMS Hematology, 9th Edition [参考文献 41]

P2163

High-dose cyclophosphamide (CY) early after HCT from an HLA-haploidentical donor appears effective in preventing the development of severe acute and chronic GVHD. In a report of parallel phase 2 studies, transplantation of HLA-haploidentical marrow grafts appeared to have favorable outcomes at 1 year compared to transplantation of umbilical cord blood grafts.

和訳：HLA 半合致ドナーからの造血幹細胞移植後早期に大量シクロホスファミドを投与することで重症の急性 GVHD 及び慢性 GVHD を効果的に予防できるように思われる。並行して行われた第 II 相試験結果では、HLA 半合致骨髄移植は臍帯血移植と比べて 1 年での移植成績が良好であるように思われる。

2) Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition [参考文献 42]

P357

More recently, the group at Johns Hopkins has pioneered the use of posttransplantation cyclophosphamide (CY) as GVHD prophylaxis in T-cell-replete haploidentical HCT. In this approach, unmanipulated marrow from an HLA-haploidentical donor is infused after nonmyeloablative conditioning. A period of 48 to 72 hours elapses after infusion, during which alloreactive donor T-cell clones become activated and proliferate. CY is then administered on days +3 and +4 after allogeneic HCT, preferentially eradicating the activated alloreactive donor T-cell clones while leaving other, nonalloreactive clones relatively untouched. This approach has been remarkably well-tolerated and results in very low rates of GVHD and transplant-related-mortality (TRM). Additionally, because this approach avoids indiscriminate T-cell depletion, immune reconstitution is relative robust, and the typical complications of T-cell-depleted allotransplantation (such as posttransplantation lymphoproliferative

disorder [PTLD]) are not seen.

和訳：近年、ジョンズ・ホプキンスのグループが T 細胞除去を行わない HLA 半合致移植における GVHD 予防法として移植後シクロホスファミドを開発した。この方法では、HLA 半合致ドナーから得られた無処置の骨髄を骨髄非破壊的前処置後に輸注する。骨髄輸注から 48-72 時間の経過で、アロ応答性 T 細胞が活性化し増殖し、CY を同種移植後 day 3、day 4 というタイミングで投与することで、活性化したアロ応答性 T 細胞をより選択的に殺傷し、一方で非アロ応答性 T 細胞は比較的温存される。この方法は非常に耐用性が高い方法であり、GVHD、非再発死亡の発症率が低い。さらに、この方法は無差別に T 細胞を殺傷するのではなく、非アロ応答性 T 細胞は比較的温存されるため、免疫再構築は比較的良好であり、移植後リンパ増殖性疾患など T 細胞除去移植後の典型的な合併症は認めていない。

### 3) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th EDITION [参考文献 43]

P495

Data from experimental animals indicate that post-transplantation CY depletes at least in part alloreactive effector T cells, while sparing regulatory T cells that are important for induction of transplantation tolerance. Two independent clinical trials from Johns Hopkins and Seattle evaluated the safety and efficacy of high-dose, post-transplantation CY to prevent graft rejection and GVHD after outpatient reduced-intensity conditioning and T-cell-replete bone marrow transplantation from HLA-mismatched related donors. Patients with advanced hematologic malignancies (n=87) or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (n=1) were treated with a reduced-intensity regimen of fludarabine 150 mg/m<sup>2</sup>, CY 29 mg/kg, and TBI 200 cGy before marrow transplant, and post-transplantation CY (50 or 100 mg/kg), tacrolimus, and mycophenolate mofetil after the transplant. Graft failure occurred in 15 (18%) of the 84 evaluable patients, and was fatal in two. The cumulative incidences of grade II-IV and grade III-IV acute GVHD by day 200 were 35% and 10%, respectively, and that of chronic GVHD at 1 year was 22%. The cumulative incidences of non-relapse mortality and relapse at 1 year were 19% and 50%, respectively. Overall and event-free survivals at 2 years after transplantation were 35% and 24%, respectively. These data strongly suggest that post-transplantation CY can decrease the graft rejection, GVHD, and mortality associated with donor HLA disparity. A prospective, multicenter trial by the US Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network confirmed this observation.

和訳：動物実験でのデータより移植後シクロホスファミドは、アロ応答性 T 細胞を少なくとも部分的に除去し、一方で移植後の免疫寛容に重要であ

る制御性 T 細胞を温存することが示されている。ジョンズ・ホプキンスとシアトルから報告された 2 つの独立した臨床試験において、移植後大量シクロホスファミドは血縁ドナーからの T 細胞除去を用いない HLA 不適合移植における拒絶と GVHD を安全かつ有効に予防しうることが報告された。血液悪性疾患患者 (87 例) 及び発作性夜間血色素尿症患者 (1 例) を対象とし、フルダラビン (150 mg/m<sup>2</sup>)、CY (29 mg/kg)、TBI (200 cGy) による強度減弱前処置とし、骨髄移植後に移植後シクロホスファミド (50 or 100 mg/kg)、タクロリムス、ミコフェノール酸 モフェチル (MMF) が用いられた。生着不全は評価可能であった 84 例中 15 例 (18%) に認められ、うち 2 例は致死的な経過であった。移植後 200 日時点での II-IV 度の急性 GVHD、III-IV 度の急性 GVHD の累積発症率はそれぞれ 35%、10%であった。また移植後 1 年時点での慢性 GVHD の累積発生率は 22%であった。移植後 1 年時点での非再発死亡、再発の累積発症率は 19%、50%であった。移植後 2 年次点での全生存率、無イベント生存率は 35%、24%であった。これらの結果は、移植後シクロホスファミドが、ドナー HLA 不適合に起因する拒絶、GVHD、非再発死亡を減少させうることを示唆している。さらに米国の Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network による多施設共同前向き試験において同様の結果が確認されている。

<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 [参考文献 44]

P355

移植片からの T 細胞除去を行わないにもかかわらず、従来の HLA 複数抗原不適合移植と比較して GVHD の発症率が著しく低いこと、再現性高く一定の成績が得られることから本移植法はその後急速な普及をみており、複数の研究グループから、PT-Cy を用いた HLA 不適合血縁者間移植法の安全性と有効性を示唆する報告が相次いでなされている。

特に、現在では骨髄破壊的前処置を用いたプロトコルを用いた PT-Cy も開発されており、Baltimore グループの原法を用いた研究と比較して低い再発率が報告されている。わが国においても、杉田らが 31 例の進行期造血器腫瘍の症例を対象に、フルダラビン・ブスルファンにシクロホスファミド・TBI2Gy を加えた毒性緩和型前処置を用いた PT-Cy の臨床試験を行い、II 度以上の急性 GVHD は 23%、1 年生存率は 45%と有望な成績を報告している。

(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) DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019

Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25(11):2113–2123.

[参考文献 13]

p2119, Question 10: 造血幹細胞前での意思決定において、代替ドナーはどのように考慮されるか?の部分に下記の記載がある。

移植後シクロホスファミドの導入[参考文献 14]により、HLA 半合致移植の使用は着実に増加している。成人 ALL 患者連続 124 例を対象とした多施設レトロスペクティブ解析では、特に第一寛解期の患者と骨髄破壊的前処置を受けている患者において、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植で有望な無病生存率が得られたことが報告された[参考文献 15]。さらに、EBMT による 208 例の ALL 患者の解析（移植後シクロホスファミドの使用は 118 例）では、HLA 適合ドナーを持たない高リスクの ALL 成人患者に対しては、HLA 半合致移植が有効な選択肢であることが示された[16]。

2) Lee CJ, Savani BN, Mohty M, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2017;102(11):1810–1822.

[参考文献 17]

p1812-1813, Post-transplant cyclophosphamide: a pivotal point in haploidentical transplantation に下記の記載がある。

移植後にシクロホスファミドを使用する根拠は、初期の前臨床研究で、同種移植後の狭い範囲で投与することにより、同種反応性 T 細胞を標的とし、GVHD を減少させる役割があることを示したことにある。さらに、アルデヒド脱水素酵素の高い発現により、シクロホスファミドにさらされても、造血幹細胞や制御性 T 細胞が保存されることがわかり、1999 年にジョンズ・ホプキンス病院で初めてのヒト臨床試験が行われた。ハイリスクの血液悪性腫瘍患者 13 例を対象に、フルダラビンと低線量の全身放射線照射による骨髄非破壊的前処置を行い HLA 半合致骨髄移植を実施した。移植後 3 日目にシクロホスファミド 50mg/kg を投与し、4 日目にタクロリムスとミコフェノール酸 モフェチル (MMF) を投与して GVHD を予防が行われた。移植後 3 例のうち 2 例で移植片の拒絶反応が見られたため、シクロホスファミド 14.5mg/kg を投与することにした。この適応により、生着率は 80% (10 例中 8 例) となり、次の段階の研究に移行するための概念実証がなされた[18]。最初の第 1 相試験では、移植後 6 ヶ月目時点での生着不全と重度の GVHD の累積発生率が高かったため、Luznik らは、移植後 4 日目にシクロホスファミド 50mg/kg を追加投与することでレジメンを変更した[参考文献 14]。ホプキンス大学とシアトル大学が共同で行った第 2 相試験では、68 例中 27 例の AML 患者がこの修正レジメンを受け、生着率は 87%、1 年間の非再発死亡

率と再発率はそれぞれ 15%と 51%、2年間の全生存率と無イベント生存率はそれぞれ 36%と 26%という結果が得られた。また、200日目までのグレード II-IV 及びグレード III-IV の急性 GVHD の累積発生率は、それぞれ 34%と 6%であった。広範型の慢性 GVHD の発生率は、移植後シクロホスファミドを 1 回投与した場合に比べ、2 回投与した場合の方が低い傾向が認められた (5% 対 25%、 $P=0.05$ )。さらにホプキンス大学のグループは、骨髄非破壊的前処置を用いた HLA 半合致骨髄移植の 210 例の解析で、同様の結果を報告した [参考文献 19]。

初期の報告では T 細胞除去を用いない HLA 半合致移植で成功しており、GVHD 予防のための移植後シクロホスファミドも先駆的に行われていたため、主に西ヨーロッパとアメリカの施設では、T 細胞除去よりも T 細胞除去を用いない移植片の使用が好まれている。Ciurea らは、移植後シクロホスファミドを用いた骨髄破壊的前処置による HLA 半合致骨髄移植 (32 例) と、抗胸腺細胞グロブリン及び CD34+純化により T 細胞除去を行った HLA 半合致末梢血幹細胞移植 (33 例) を施行した 65 例の患者を比較し、1 年非再発死亡 (16% 対 42%、 $P=0.02$ )、全生存率 (64% 対 30%、 $P=0.02$ )、無増悪生存期間 (50% 対 21%、 $P=0.02$ ) が移植後シクロホスファミドを用いた場合に有意に改善したと報告した [20]。生着率と II-IV 度の急性 GVHD には有意な差はなかったが、慢性 GVHD は移植後シクロホスファミドを用いた患者で有意に低かった。結論として、移植後シクロホスファミドベースのプロトコールでは、ドナーの獲得と管理が容易であることに加え、高リスクの血液悪性腫瘍患者に見られる良好な結果を考慮すると、急性白血病治療の意思決定アルゴリズムの初期段階における HLA 半合致移植の役割について、さらなる調査が必要であると考えられる。

<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 HLA 不適合血縁者間移植 第 2 版

[参考文献 45]

##### P1. I. ガイドライン改訂の概要

造血幹細胞移植の基本は HLA 適合移植であるが、近年、HLA 半合致移植が国際的に増加してきている。従来、重症 GVHD の発症のため実施が困難であった HLA 半合致移植を可能としたのは、造血幹細胞純化法 (CD34 陽性細胞移植)、抗 T 細胞抗体 (AT など)、移植後大量 cyclophosphamide (PTCY) 法である。現在は、PTCY 法が大多数を占め、多くのエビデンスは PCY 法を用いた HLA 半合致移植によるものである。その成績は標準的な HLA 適合血縁者間及び非血縁者間移植、臍帯血移植とほぼ同等と考えられ、急速に一般診療化してきている。一方わが国においても 2013 年に開始された全国多施設共同臨床研究において、日本人における安全性と有効性は欧米とほぼ同等であることが示された。わが国では PCY 法は保険適用外のままである

が、このような国際的な普及状況から、わが国においても対応をとる必要があり、HLA 半合致移植の国内外の最新の知見をもとにガイドラインを改定することとした。

#### P7. 2.1 移植細胞源とドナー選択

開発当初は移植細胞源としてもっぱら骨髄が用いられてきたが、その後末梢血幹細胞も使用されるようになった。2009年から2014年に米国で実施された PTCY-HLA 半合致移植 681 例（骨髄移植 481 例、末梢血幹細胞移植 190 例）の後方視的解析では、末梢血幹細胞移植では生着率は変わらないものの、生着が有意に早く、grade II-IV の acute GVHD、chronic GVHD が有意に増加するものの非再発死亡率には差がなく、再発率は有意に低いという結果であり、骨髄、末梢血幹細胞ともに同等に安全に使用可能な幹細胞源であるといえる。本邦では全国多施設共同第 II 相試験（JSCT-Haplo13 試験）として実施された、強度減弱前処置を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植の成績が報告されている。血液悪性疾患患者 31 例を対象とし生着率 87%（初回移植例に限れば 100%）、II-IV 度の急性 GVHD は 23%、III-IV 度の急性 GVHD は 3%、慢性 GVHD は 15%、day100 での非再発死亡は 19%（初回移植例に限れば 11%）と良好な成績であり、日本人においても本法が安全に実施可能であることが示された。ドナー選択については一般的な HLA 適合血縁者間移植と同様に若年ドナーのほうが移植成績が良好であることから 40 歳以下の若年ドナーが好まれる傾向にある。

#### p8. 2. 3 PTCY の投与方法

PTCY 法は day3、day4 に CY50mg/kg（合計 100mg/kg）、day5 よりタクロリムス（TAC）、MMF を用いることが主流である。PTCY の投与量については、Johns Hopkins グループでの初期の検討で day3 の 1 日投与群と day3、day4 の 2 日投与群を比較し、生存率や急性 GVHD に差は認めないものの、extensive type の慢性 GVHD が 1 日投与群で有意に多かったことから、以後は 2 日投与（合計 100mg/kg）で行うこととなった経緯がある。PTCY の投与タイミング、併用する免疫抑制剤については、イタリアのグループからシクロスポリン（CsA）を day0 から、MMF を day-1 から投与開始し、毒性軽減を目的として CY の投与間隔を 1 日あけて day3、day5 に投与する方法も報告されている[参考文献 46, 47]。CY の投与日の変更や、免疫抑制剤を PTCY よりも前に開始することで、理論上は PTCY の効果が減弱することが危惧されるが、これまでの報告では明らかな GVHD の増加は認められていない。また、カルシニューリン阻害剤の種類については、イタリアの Castagna らが、Tac を用いた 43 例と CsA を用いた 57 例で比較し、好中球生着、全生存率、無増悪生存率、再発率、非再発死亡率に差を認めていない。

（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) Sugita J, Atsuta Y, Kurata M, et al. Comparable survival outcomes of haploidentical stem cell transplantation and unrelated bone marrow transplantation. *Blood*. 2018; 132: 4644.

[参考文献 48]

本邦において施行された移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植と、HLA 適合血縁ドナーが存在しない場合における第一代替ドナーである非血縁者間骨髄移植の移植成績を後方視的に比較検討することを目的に造血細胞移植医療の全国調査 (TRUMP) に登録された移植時年齢が 16 から 69 歳で、2012 年から 2015 年の間に初回同種移植として HLA-A, -B, -C, -DRB1 8/8 一致 (1,470 例)、7/8 一致 (859 例) 及び 6/8 一致 (186 例) の非血縁者間骨髄移植あるいは移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植を受けた急性白血病もしくは骨髄異形成症候群患者 140 例を後方視的に比較した。多変量解析による調整比較では、8/8 一致非血縁者間骨髄移植に比べ、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は同様の全死亡リスク (相対リスク [RR] = 0.97, 95% 信頼区間 [CI], 0.75-1.26,  $p = 0.823$ ) を示し、非再発死亡リスクの低下 (RR = 0.43, 95% CI, 0.25-0.74,  $p = 0.003$ )、再発リスクの増加 (RR = 1.57, 95% CI, 1.21-2.03,  $p = 0.001$ ) 及び II-IV 度急性 GVHD リスクの低下 (RR = 0.68, 95% CI, 0.48-0.95,  $p = 0.023$ ) を示した。移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は 8/8 非血縁者間骨髄移植と同等の短期生存成績を示した。8/8 非血縁者間骨髄移植に比べても大幅に低い非再発死亡リスクであったことは特記すべきことと考える。

(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 >

要望の効能・効果である「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、米国ガイドライン [参考文献 13]、英国・独国・仏国を含む欧州ガイドライン [参考文献 17]、本邦のガイドライン [参考文献 45] に示されているように HLA 適合ドナーが得られず HLA 半合致移植を行う場合においては標準的に行われる GVHD 予防法である。本邦においても複数の前向き試験 [参考文献 10, 11] において安全性、有用性が示されており妥当であると考えられる。

< 要望用法・用量について >

要望の用法・用量である「シクロホスファミド (無水物換算) として、1 日 1 回 50mg/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、本邦の前向き試験 [参考文献 10, 11] においてその安全性、有用性が確認され、ガイドライン [参考文献 17, 45] にも記載されている用法・用量であり妥当であると考えられる。

＜臨床的位置づけについて＞

移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は GVHD 抑制効果に優れ、非再発死亡率が低いことが特徴である[参考文献 6]。米国で行われた移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植と臍帯血移植を比較する無作為化比較試験[参考文献 21]では、主要評価項目である 2 年間の無増悪生存期間においては両ドナーの間に統計的に有意な差は認めなかったが、全生存率などの副次的なエンドポイントの分析では HLA 半合致移植が有利であるとの結果であった。また CIBMTR のデータベースを用いた後方視的検討[参考文献 22]では、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、臍帯血移植、HLA7/8 適合骨髄移植、HLA7/8 適合末梢血幹細胞移植と比べて、GRFS と CRFS が優れていることが報告された。さらにメタ・アナリシス[参考文献 7, 38, 39]においては、同種移植における標準的療法である HLA 適合移植と比較し同等あるいはやや劣る可能性があるものの、非血縁者間 HLA 不適合移植よりも非再発死亡が少ない可能性が示されている。これらの結果から移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、HLA 適合ドナーが得られない場合の代替としての臨床的位置づけを確立している。

本邦における多施設共同前向き臨床試験[参考文献 10, 11]においても、欧米等の臨床試験結果と同様に GVHD 抑制効果に優れ、非再発死亡が少ないことが強度減弱前処置、骨髄破壊的前処置を用いた場合のいずれにおいても示されている。さらに TRUMP データを用いた多数例の解析において、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の移植成績は 8/8 非血縁者間骨髄移植と同等であるとの結果であった[参考文献 48]。

これらの結果から、HLA 半合致移植における移植後シクロホスファミドによる GVHD 予防法は、HLA 適合ドナーが得られない場合の代替として適切な選択肢の一つといえる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当なし

(理由) 移植後シクロホスファミドは、海外ではすでに標準的治療法としての地位を確立し、HLA 適合同胞ドナーが得られず、迅速な移植が必要な場合の推奨となっている現状がある。本邦においては全国多施設前向き試験[参考文献 10, 11]が実施され、強度減弱前処置、骨髄破壊的前処置のいずれにおいても、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、良好な生着が得られ、急性 GVHD 及び慢性 GVHD は少なく、移植関連死亡も少ないことが示された。さらに TRUMP データを用いた多数例の解析において、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の移植成績は 8/8 非血縁者間骨髄移植同等と同等であるとの結果であった[参考文献 48]。これらの結果から、日本人における同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対するシクロホスファミドの有

効性と安全性のエビデンスは十分である。

## 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, 日本における造血細胞移植 2020 年度全国調査報告書, p15
2. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*. 2003;102(4):1541–1547.
3. Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012;119(10):2409–2416.
4. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, et al. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br. J. Haematol*. 2013;161(4):566–577.
5. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 1989;320(4):197–204.
6. 豊嶋崇徳. 造血幹細胞移植における組織適合性バリアの克服. *日本内科学会雑誌*. 2018,107(3):579-585.
7. Gagelmann N, Bacigalupo A, Rambaldi A, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide Therapy vs Other Donor Transplantations in Adults With Hematologic Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1739–1748.
8. Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood*. 2021;137(3):420–428.
9. Phelan, R., Arora, M., Chen, M. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides, 2020.
10. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2015;21(9):1646–1652.

11. Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(3):432–441.
12. 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.
13. DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25(11):2113–2123.
14. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641–650.
15. Srour SA, Milton DR, Bashey A, et al. Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):318–324.
16. Santoro N, Ruggeri A, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *J. Hematol. Oncol.* 2017;10(1):113.
17. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2017;102(11):1810–1822.
18. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002;8(7):377–386.
19. Munchel A, Kesserwan C, Symons HJ, et al. Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Pediatr. Rep.* 2011;3 Suppl 2:e15.
20. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012;18(12):1835–1844.
21. Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood.* 2021;137(3):420–428.

22. Mehta RS, Holtan SG, Wang T, et al. Composite GRFS and CRFS Outcomes After Adult Alternative Donor HCT. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(18):2062–2076.
23. Rashidi A, Hamadani M, Zhang M-J, et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood Adv.* 2019;3(12):1826–1836.
24. Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, et al. Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25(9):1859–1868.
25. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(26):3141–3149.
26. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood.* 2016;127(7):938–947.
27. Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;126(8):1033–1040.
28. Solomon SR, St Martin A, Shah NN, et al. Myeloablative vs reduced intensity T-cell-replete haploidentical transplantation for hematologic malignancy. *Blood Adv.* 2019;3(19):2836–2844.
29. Bashey A, Zhang M-J, McCurdy SR, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(26):3002–3009.
30. Trujillo ÁM, Karduss AJ, Suarez G, et al. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with High-Risk Leukemia Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen and Peripheral Blood as the Stem Cell Source. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(5):427.e1–427.e7.
31. Pérez-Martínez A, Ferreras C, Pascual A, et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am. J. Hematol.* 2020;95(1):28–37.
32. Uygun V, Karasu G, Daloğlu H, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide in high-risk children: A single-center study. *Pediatr. Transplant.* 2019;23(7):e13546.

33. Hong KT, Kang HJ, Choi JY, et al. Favorable Outcome of Post-Transplantation Cyclophosphamide Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Targeted Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Using Intensive Pharmacokinetic Monitoring in Pediatric Patients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018;24(11):2239–2244.
34. Klein OR, Buddenbaum J, Tucker N, et al. Nonmyeloablative Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Pediatric and Young Adult Patients with High-Risk Hematologic Malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):325–332.
35. Jaiswal SR, Chakrabarti A, Chatterjee S, et al. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with Advanced Acute Leukemia with Fludarabine-, Busulfan-, and Melphalan-Based Conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):499–504.
36. Berger M, Lanino E, Cesaro S, et al. Feasibility and Outcome of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Hematologic Malignancies: An AIEOP-GITMO Retrospective Multicenter Study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(5):902–909.
37. Yesilipek MA, Uygun V, Karasu G, Daloglu H, Dincer Z. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide in high-risk children: A single-center study. *Pediatr. Transplant.* 2016;20(3):417–423.
38. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(1):10–24.
39. Meybodi MA, Cao W, Luznik L, et al. HLA-haploidentical vs matched-sibling hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2019;3(17):2581–2585.
40. McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood.* 2019;134(21):1802–1810.
41. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al, Williams Hematology, 9th ed. McGraw-Hill, 2016
42. John P. Greer, Daniel A. Arber, Bertil Glader, et al. Wintrobe's Clinical Hematology 13th ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, 2013
43. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th Edition, Wiley Blackwell, 2016
44. 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改定 3 版 神田善伸編 医薬ジャーナル社 2016
45. 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

## IV-141

46. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1):117–122.
47. Bacigalupo A, Dominietto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50 Suppl 2:S37–9.
48. Sugita J, Atsuta Y, Kurata M, et al. Comparable survival outcomes of haploidentical stem cell transplantation and unrelated bone marrow transplantation. *Blood.* 2018; 132: 4644.