

## 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)	フルダラビンリン酸エステル
	販売名	フルダラ静注用 50mg
	会社名	サノフィ株式会社
	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。)	<u>同種造血幹細胞移植の前治療</u>
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	<u>フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を6日間連日点滴静注 (約 30分) する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。</u>
	備考	(特記事項等)  <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品	約 小児 110人 成人 380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	

<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>(TRUMP)の解析において、2017年から2019年の3年間で、小児316症例、成人1,127症例に、フルダラビンが適応外使用されていた(1)。3で除して、上記人数を推定した。</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> <ul style="list-style-type: none"> <li>●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病</li> <li>●再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫</li> <li>●下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫</li> </ul> <p>**●腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置</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> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</li> <li><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</li> <li><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> </ul> <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、更に再生不良性貧血、小児科領域における先天免疫不全、先天代謝異常であり、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> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</li> <li><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</li> <li><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</li> </ul> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>同種造血幹細胞移植の前治療において、移植片拒絶を防ぐために強力な免疫抑制効果を持つ処置を行う必要がある。古典的には、骨髄破壊の前治療(MAC) 全身放射線照射とシクロフォスファミド大量療法が用いられてきたが、移植医療の進歩に伴い、強度減弱前処置/骨髄非破壊の前処置(RIC/NMA)が行われる様になった。フルダラビンはその優れた免疫</p>

	<p>抑制効果と非血液毒性の少なさから、RIC/NMA の全て、および一部のMAC で使用される。フルダラビンの現在の保険適用は、「下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」であり、移植の種類ではなく、疾患により規定されている。急性リンパ性白血病、再生不良性貧血、小児科領域における先天免疫不全、先天代謝異常など、重要な移植対象疾患が欠落している。現状では、適応外疾患にも使用されている。以上より、保険適用から、疾患名を削除し、「同種造血幹細胞移植の前治療」とすることが、現在の本邦における造血幹細胞移植医療にとって、必須である。</p>
<p>追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>
<p>備 考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国    <input type="checkbox"/> 英国    <input type="checkbox"/> 独国    <input type="checkbox"/> 仏国    <input type="checkbox"/> 加国    <input type="checkbox"/> 豪州</p>									
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>									
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>									
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr> <tr><td>効能・効果</td><td></td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td></td></tr> <tr><td>備考</td><td>造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし</td></tr> </table>	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
	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									
<p>英国</p>	<table border="1"> <tr><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr> <tr><td>効能・効果</td><td></td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td></td></tr> <tr><td>備考</td><td>造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし</td></tr> </table>	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	
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									
<p>独国</p>	<table border="1"> <tr><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr> <tr><td>効能・効果</td><td></td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td></td></tr> <tr><td>備考</td><td>造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし</td></tr> </table>	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	
販売名（企業名）										
効能・効果										
用法・用量										
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし									

	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation (2)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	骨髄破壊の前治療として Flu/Bu4 強度減弱前処置として Flu/TBI、Flu/Me1、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT が記載されている。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		Flu/Bu4 - フルダラビン 120 to 180 mg/m <sup>2</sup> Flu/TBI - フルダラビン 90mg/m <sup>2</sup> Flu/Me1 - フルダラビン 125 to 150 mg/m <sup>2</sup> Flu/Bu2- フルダラビン 150 to 160 mg/m <sup>2</sup> Flu/Cy- フルダラビン 150 to 180 mg/m <sup>2</sup> Flu/Bu/TT- フルダラビン 150 mg/m <sup>2</sup>	
ガイドラインの根拠論文	Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. <i>Biology of blood and marrow transplantation</i> : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2009;15(12):1628-33.(3) Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. <i>Blood</i> . 2001;97(11):3390-400. (4) Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before		

		<p>allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. <i>Leukemia</i>. 2007;21(10):2109-16.(5)</p> <p>Thiotepa-busulfan-fludarabine compared to busulfan-fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. <i>Oncotarget</i>. 2018;9(3):3379-93.(6)</p> <p>Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. <i>Journal of clinical oncology</i>. 2017;35(11):1154-61.(7)</p>
	備考	<p>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。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。</p>
英国	ガイドライン名	The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (8)
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>骨髄破壊的前治療として Flu/Bu4          強度減弱前処置として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT が記載されている。</p>
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<p>骨髄破壊的前治療として Flu/Bu4          強度減弱前処置として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT が記載されている。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i>. 2015;16(15):1525-36.(9)</p> <p>Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies:</p>

		<p>replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. Blood. 2001;97(11):3390-400.(4)</p> <p>Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. Leukemia. 2007;21(10):2109-16.(5)</p> <p>Thiotepa-busulfan-fludarabine compared to busulfan-fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. Oncotarget. 2018;9(3):3379-93.(6)</p> <p>Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Journal of clinical oncology. 2017;35(11):1154-61.(7)</p>
	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。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。
独国	ガイドライン名	The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (8)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	骨髄破壊的前治療として Flu/Bu4 強度減弱前処置として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT が記載されている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	骨髄破壊的前治療として Flu/Bu4 強度減弱前処置として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT が記載されている。
	ガイドラインの根拠論文	Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid

		<p>leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i>. 2015;16(15):1525-36.(9)</p> <p>Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. <i>Blood</i>. 2001;97(11):3390-400.(4)</p> <p>Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. <i>Leukemia</i>. 2007;21(10):2109-16.(5)</p> <p>Thiotepa-busulfan-fludarabine compared to busulfan-fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. <i>Oncotarget</i>. 2018;9(3):3379-93.(6)</p> <p>Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. <i>Journal of clinical oncology</i>. 2017;35(11):1154-61.(7)</p>
	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。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。
仏国	ガイドライン名	The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (8)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	骨髄破壊的前治療として Flu/Bu4 強度減弱前処置として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT が記載されている。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のあ	骨髄破壊的前治療として Flu/Bu4 強度減弱前処置として Flu/TBI、Flu/Mel、

	る記載箇所)	Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT が記載されている。
	ガイドラインの根拠論文	<p>Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i>. 2015;16(15):1525-36.(9)</p> <p>Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. <i>Blood</i>. 2001;97(11):3390-400.(4)</p> <p>Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. <i>Leukemia</i>. 2007;21(10):2109-16.(5)</p> <p>Thiotepa-busulfan-fludarabine compared to busulfan-fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. <i>Oncotarget</i>. 2018;9(3):3379-93.(6)</p> <p>Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. <i>Journal of clinical oncology</i>. 2017;35(11):1154-61.(7)</p>
	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。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。
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)

フルダラビン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、“fludarabine AND transplantation AND conditioning” で文献検索したところ 2,197 件が該当した（2021 年 7 月 15 日現在）。そのうち、無作為化比較試験は 43 件であった。報告は、1996 年に始まり、2003 年以降、コンスタントに毎年 100 件以上の論文が出版されている。フルダラビンは、その優れた免疫抑制効果により、移植前治療で最も頻用される薬剤の 1 つである。適応疾患の拡大、急性リンパ性白血病、と再生不良性貧血に関する論文を記載する。

<海外における臨床試験等>

##### 1)

Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for

Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2010;116(22):4439-43. (10)

45歳以上の急性リンパ性白血病第一寛解期の症例に対して、強度減弱移植前治療 (RIC; n=127) または骨髄破壊的移植前治療 (MAC; n=449) による HLA 一致同胞ドナーからの同種造血幹細胞移植の成績を後方視的に解析した。非再発死亡率と再発発生率の累積発生率は 29%±2% (MAC) 対 21%±5% (RIC; p=0.03)、31%±2% (MAC) 対 47%±5% (RIC; p<0.001) であった。多変量解析では、非再発死亡率は RIC レシピエントで減少したが (p=0.0001、ハザード比[HR]=1.98)、より高い再発率と関連した (p=0.03、HR=0.59)。2年後無白血病生存率は 38%±3% (MAC) 対 32%±6% (RIC; p=0.07) であった。多変量解析では、移植前治療の種類は、無白血病生存の有意な予後因子ではなかった (p=0.23、HR=0.84)。HLA 一致同胞ドナーからの RIC 同種造血幹細胞移植は、MAC の対象とならない 45歳以上の第一寛解期急性リンパ性白血病患者における、有効な治療選択肢である。

2)

The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. Blood. 2010;116(3):366-74. (11)

16歳以上の第一および第二寛解期フィラデルフィア陰性急性リンパ芽球性白血病 (ALL) において、強度減弱前治療 (RIC) 93症例、骨髄破壊的前治療 (MAC) 1,428症例の同種造血幹細胞移植の治療成績を後方視的に解析した。RIC 群は年齢が高く (中央値 45 対 28 歳、p<0.001)、末梢血幹細胞移植を受けた頻度が高い (73%対 43%、P<0.001) が、他は同様の予後因子を有していた。RIC は、再発が多い傾向があったが (35%対 26%、p=0.08)、年齢調整生存率 (38%対 43%、p=0.39) は有意差がなかった。多変量解析で、移植前治療強度は、全生存の有意な因子ではなかった。成人 ALL に対する RIC による同種造血幹細胞移植は、前向き臨床試験で検討するに値する。

3)

Long-Term Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant with Fludarabine and Melphalan Conditioning and Tacrolimus/Sirolimus as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Biology of blood and marrow transplantation. 2020;26(8):1425-32. (12)

72症例の寛解期急性リンパ性白血病に対する、血縁および非血縁 HLA 一致ドナーからの、フルダラビン (30mg/m<sup>2</sup> x 5) /メルファラン前治療による移植成績を後方視的に解析した。患者年齢中央値 58 歳 (23-73 歳)、移植後 4 年の全生存率 58%、非進行生存率 44%であった。4 年後の再発/進行および非再発死亡の累積発生率はそれぞれ 34%と 22%であった。フルダラビン/メルファランによる移植前治療は、成人急性リンパ性白血病の治療として、有望な治療法である。

4)

Reduced 8-Gray Compared to Standard 12-Gray Total Body Irradiation for Allogeneic Transplantation in First Remission Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT Hemasphere 2023 Vol. 7 Issue 1 Pages e812 (13)

成人 ALL 第一寛解期における、フルダラビン (Flu) (30mg/m<sup>2</sup> x 5) +TBI 8Gy と Flu+TBI 12Gy 前治療による移植成績を後方視的に検討した。TBI 8Gy/Flu 494 症例、TBI 12Gy/Flu 145 症例。年齢、ALL のタイプ、および他の予後因子に調整した多変量モデルでは、白血病無再発生存および再発、非再発死亡、全生存、および無 GVHD、無再発生存に TBI 投与量が影響されなかった。第一寛解期成人 ALL において、前治療で TBI 12Gy を行う必要はなく、8Gy で充分である。

5)

Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. British journal of haematology. 2006;133(3):305-14. (14)

従来型の移植前治療では、生着不全のリスクが高い輸血依存性非腫瘍性血液疾患の患者に対して、フルダラビンを含む移植前治療による同種造血幹細胞移植を行った。26 症例の重症再生不良性貧血 (SAA)、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性赤芽球ろうの患者に対して、HLA 一致血縁ドナーから移植した。移植前治療は、シクロフォスファミド (120 mg/kg) とフルダラビン (125 mg/m<sup>2</sup>) で、移植片対宿主病予防として、シクロスポリンは、単独で、またはミコフェノール酸モフェチルまたはメトトレキサートと組み合わせて、行われた。全ての患者で、安定した生着を得た。26 人の患者のうち 24 人は、移植後の中央値 21 ヶ月で生存していた。急性移植片対宿主病 (グレード II-IV 65%、グレード III-IV 54%) および慢性移植片対宿主病 (56%) で、移植関連死亡は 1 人だった (累積発生率 7%)。フルダラビンを含む骨髄非破壊的移植前治療は、生着不全のリスクの高い SAA の患者において、安定した生着と優れた生存をもたらす。

6)

Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. Haematologica. 2009;94(9):1312-5. (15)

重症再生不良性貧血 (SAA) に対する HLA 一致同胞からの造血幹細胞移植において、患者年齢がリスクとなる。欧州血液骨髄移植グループ (EBMT) の推奨に従って、フルダラビンによる移植前治療後に移植を行った 30 歳より高齢の患者 30 症例を、同時期に標準的な移植前治療 (シクロフォスファミド+抗胸腺細胞グロブリン) で移植を行った症例と後方視的に検討した。フルダラビンによ

る前治療を行った全生存率が有意に優れていた ( $p = 0.04$ )。これは、生着不全がフルダラビン群で少ない傾向にあることと関連している (0%対 11%、 $p = 0.09$ )。移植片対宿主病に関しては、2群間で有意差はなかった。フルダラビンによる移植前治療は、SAA における高齢という予後不良因子を軽減する可能性がある。

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

1)

Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Bone marrow transplantation.

2013;48(11):1389-94.(16)

寛解期に初回同種造血幹細胞移植を行った 45 歳以上の成人急性リンパ性白血病 (ALL) 575 症例について、移植前治療強度の影響を後方視的に解析した。強度減弱前治療 (RIC) 群は、骨髄破壊的前治療 (MAC) 群に比して、年齢が高かった (年齢中央値、58 歳対 51 歳、 $P < 0.0001$ )。3 年全生存率 (OS) (51%対 53%)、無病生存率 (DFS) (47%対 39%)、非再発死亡率 (NRM) (38%対 36%) に有意差はなかった。RIC は、HLA ミスマッチ移植を受けた 55 歳以上の患者において、OS および DFS が有意に改善した (hazard ratio (HR) and 95% confidence interval 0.35 and 0.15-0.81,  $p = 0.014$  for OS and 0.36 and 0.16-0.81,  $p = 0.013$  for DFS)。HLA ミスマッチ移植を受ける 55 歳以上の ALL 患者では、MAC より RIC による同種造血幹細胞移植を考慮すべきである。

2)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCT prospective study. American journal of hematology. 2020;95(3):251-7.(17)

成人再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植の、前向き臨床試験を行った。移植前治療は、フルダラビン 120 mg/m<sup>2</sup>、シクロフォスファミド 100 mg/kg、抗胸腺細胞グロブリン 2.5mg/kg。年齢中央値 36 歳の 27 症例を解析した。早期死亡 1 例を除く全例で、中央値移植後 19 日で、好中球生着した。混合キメラは、30 日目と 90 日目にそれぞれ 6 例と 5 人例で観察された。二次性生着不全は 1 例で観察された。重度の急性 GVHD を発症しなかった。慢性 GVHD の累積発生率は 1 年で 37.7%であった。全生存率は 1 年と 3 年で 96.3%。この移植前治療は安全で効果的だが、慢性 GVHD の発症頻度が高いことが問題となる。

※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)

Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia >45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation- a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. Bone marrow transplantation. 2020;55(8):1560-9.(18)

45歳より高齢の急性リンパ性白血病患者に対する同種造血幹細胞移植における、至適強度減弱前治療 (RIC) は決定されていない。HLA 一致ドナーから第一寛解期に移植された 45歳より高齢の患者 417 症例を後方視的に解析した。移植前治療は、フルダラビン/ブスルファン (FluBu、n = 127)、フルダラビン/メルファラン (FluMel、n = 190)、フルダラビン-全身放射線照射 (TBI) (FluTBI、n = 100) であった。2年後、累積再発発生率 (FluBu 40%、FluMel 36%、FluTBI 41%、p = 0.21)、移植関連死亡率 (FluBu 18%、FluMel 22%、FluTBI 14%、p = 0.09)、全生存 (FluBu 55%、FluMel 50%、FluTBI 60%、p = 0.62)、無白血病生存 (FluBu 43%、FluMel 42%、FluTBI 45%、p = 0.99) で、3 グループ間で有意差はなかった。最も頻用される 3 つの RIC レジメンは、同等の移植結果をもたらす。

2)

Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Current opinion in hematology. 2016;23(6):495-500.(19)

かつて、重症再生不良性貧血に対する非血縁骨髄移植において、標準的な移植前治療はシクロフォスファミド 200mg/kg、抗胸腺細胞グロブリン 90 mg/kg、2Gy 全身照射 (TBI) であった。しかし、この移植前治療は、特に 20歳以上の患者において、移植関連死亡が増加した。このため、シクロフォスファミドの投与量を減量し、フルダラビンの投与を行うことで、移植前治療関連毒性の軽減が行われた。現在、抗胸腺細胞グロブリン、シクロフォスファミド 50 mg/kg、フルダラビン 120 mg/m<sup>2</sup>、および 2Gy TBI が、至適移植前治療とされる。

3)

Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep. 2019;19(11): 52. (20)

造血幹細胞移植 (HSCT) は、原発性免疫不全症 (PID) の小児に対する根治的治療法として確立されている。この論文では、PID に対する移植前処置法の最新動向をレビューしている。特に、PID に対する HSCT で使用される新しい毒性軽減前処置による移植成績に焦点を当てている。フルダラビンは従来の骨髄破壊的前処置においても Bu (AUC 90 mg×h/L)/Thiotepa(10 mg/kg)と併用されていたが、毒性を軽減した Bu(AUC 90 mg×h/L)/Ful(150 mg/m<sup>2</sup>), Treosulfan (42 mg/m<sup>2</sup>)/Thiotepa (10 mg/kg)/Ful (150 mg/m<sup>2</sup>)、さらに減量した Bu (AUC 60 mg×h/L)/Flu(150 mg/m<sup>2</sup>), Treosulfan(42 mg/m<sup>2</sup>)/Ful (150 mg/m<sup>2</sup>)におい

でも用いられている。これらの毒性軽減前処置が PID の標準的な前処置法として用いられ、重大な合併症を持つ患者の移植成績を向上させている。

### (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)

High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation*. 1: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31.(21)

プリンアナログのフルダラビンは、免疫抑制作用が強く生着を促進できるため、骨髄非破壊的移植で頻用される。最近では、毒性軽減のため、シクロホスファミドの代わりにフルダラビンをブスルファンと併用する骨髄破壊的移植前治療が開発された。フルダラビンと骨髄非破壊用量のメルファランの組み合わせも、移植前治療として使用される。

<日本における教科書等>

1)

大量化学療法のかえ方. In: 神田善伸, editor. *みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床*. 改訂 3 版 ed: 医薬ジャーナル社; 2016. p. 107-13.(22)

通常同種移植の前治療として、フルダラビンは  $125\text{mg}/\text{m}^2 \sim 180\text{mg}/\text{m}^2$  が他の薬剤との組み合わせとして投与されることが多いが、この投与量の範囲内では DLT は明らかではない。腎機能障害を有する患者に対する投与においては減量が推奨されている。

### (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)

UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation (2)

骨髄破壊的前治療として Flu/Bu4

強度減弱前処置として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT が記載されている。

Flu/Bu4 - フルダラビン 120 to 180  $\text{mg}/\text{m}^2$

Flu/TBI - フルダラビン 90  $\text{mg}/\text{m}^2$

Flu/Mel - フルダラビン 125 to 150  $\text{mg}/\text{m}^2$

The Flu/Bu2- フルダラビン 150 to 160  $\text{mg}/\text{m}^2$

Flu/Cy- フルダラビン 150 to 180  $\text{mg}/\text{m}^2$  -

Flu/Bu/TT- フルダラビン 150  $\text{mg}/\text{m}^2$

2)

The EBMT Handbook 2019:

Conditioning (8)

骨髄破壊的前治療として Flu/Bu4

強度減弱前処置として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT が記載されている。

Primary immunodeficiency (23)

Bu/Flu, Treo/Flu, Flu/Cy が記載されている。

Inborn errors of metabolism (24)

Bu(MAC AUC 85-95mg×h/L)/Flu 160 mg/m<sup>2</sup>, Treo/Flu (160 mg/m<sup>2</sup>)/TT (10 mg/kg)が記載されている。

3)

Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(12):e363-e374. (25)

白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植において従来の Bu/Cy より Bu/Flu は効能を維持し副作用が少ないとの記載されている。

4)

EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021(10.1038/s41409-021-01378-8). (26)

Table 1. Conditioning regimens

Flu (150 mg/m<sup>2</sup>)/Cy (20-40 mg/kg), Flu (150-160 mg/m<sup>2</sup>)/Mel (140 mg/m<sup>2</sup>), ivBu (AUC 60-70mg×h/L)/Flu (160-180 mg/m<sup>2</sup>), Treo (30-42 g/m<sup>2</sup>)/Flu (150-160 mg/m<sup>2</sup>), Bu (MAC AUC 85-95mg×h/L)/Flu (160 mg/m<sup>2</sup>), Treo (30-42 g/m<sup>2</sup>)/Flu (150-160 mg/m<sup>2</sup>)/TT (8-10 mg/kg)が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1)

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.(27)

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)

(2) FLU+BU4 CYの肝毒性や心毒性は、重篤な合併症をもたらす可能性がある。それらの毒性を回避するために、CYをプリンアナログ系抗腫瘍薬のフルダラビン (fludarabine: FLU) に置換しBUと併用する移植前処置が開発された。FLUは強力な免疫抑制効果に加えて、アルキル化剤との相乗効果を有している。MACとしてのFLU (25~30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5~6 days) +ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days) を本稿ではFLU+BU4と表記する。骨髄系腫瘍に対するFLU+BU4を用いた同種造血幹細胞移植の治療関連毒性は比較的軽度であることが報告されている。FLU+BU4とBU+CYを比較する後方視的研究や前方視的研究においては、両者の治療成績はほぼ同等であることが示されている。一方、FLU+BU4とBU4+CYとの無作為化比較試験 (randomized

controlled trial: RCT) においては、Lee らは FLU+BU4 群の生存率が劣ると報告しているが、Rambaldi らは FLU+BU4 群で有意に非再発死亡率が低く、両者の生存率には有意差を認めないことを示している。わが国の日常診療においては、FLU+BU4 は既に汎用されている MAC の一つである。

(4) FLU+BU+MEL FLU+BU4 は、進行期の骨髄系腫瘍に対する前処置として用いた際の移植後再発と、CBT に用いた際の生着不全のリスクが高いことが問題である。Yamamoto らは、FLU+BU4 に MEL を加えて抗腫瘍効果と免疫抑制効果を強化する前処置を開発した。非寛解期の骨髄系腫瘍患者 51 名に対して、移植前処置として FLU (30 mg/m<sup>2</sup> days, day -7~-4) +ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days, day -7~-4) +MEL (40 mg/m<sup>2</sup> × 2 days, day -3~-2) を用いた CBT を実施した。好中球生着は 90.2% で得られ、移植片の拒絶や生着不全の症例は認めなかった。2 年時点での累積非再発死亡率は 25.5%、累積再発率は 19.6% であり、2 年全生存率は 54.9% であった。この FLU+BU4+MEL80 は、著しい前処置関連毒性の増加を伴わずに、原疾患を良好に制御する抗腫瘍効果と移植片の生着を担保する免疫抑制効果を発揮する可能性があり、特に CBT の移植前処置として日常診療において汎用されつつある。

## 2. 強度減弱前処置／骨髄非破壊的前処置 (RIC/NMA)

### 1) RIC

(1) FLU+MEL Giralt らは FLU (125 mg/m<sup>2</sup>) +MEL (100~140 mg/m<sup>2</sup>) を用いた RIC の治療成績を最初に報告した。その後、他施設からも同様の成績が報告された。現在わが国では、FLU (25~30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5~6 days) +MEL (40~70 mg/m<sup>2</sup> × 2days) が汎用されており、FLU+MEL80 あるいは FLU+MEL140 と表記している。

(2) FLU+BU2 Slavin らは FLU (180 mg/m<sup>2</sup>+poBU (8 mg/kg) を用いた RCI の治療成績を最初に報告した。続いて、他の研究者から骨髄性腫瘍に対する治療成績が報告された。現在わが国では、FLU (25~30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5~6 days) +ivBU (3.2 mg/kg/day × 2 days) が汎用されており、FLU+BU2 と表記する。

(3) FLU+CY Childs らは FLU (125 mg/m<sup>2</sup>) +CY (120 mg/kg) を移植前処置とする同種末梢血幹細胞移植において、FLU+CY の免疫抑制効果による安定した生着の達成とドナー細胞による GVT 効果の発現を示した。わが国では、FLU (25~30 mg/m<sup>2</sup> /day × 5~6 days) +CY (60 mg/kg/day × 2 days) をはじめとして様々な投与量が報告されている。FLU+CY は優れた免疫抑制効果にて移植片の生着を担保するが、一方で抗腫瘍効果は FLU+MEL、FLU+BU に比して弱いと考えられている。

## 3. 再生不良性貧血に対する移植前処置

3) FLU+CY+ATG CY の総投与量が 180 mg/kg を超えると心毒性の頻度が高くなる。そこで、CY を減量して治療関連毒性を軽減し、FLU を併用して免疫抑制効果を保持することにより生着を担保することを目指した移植前処置



が開発された。Bacigalupo らは、FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -6~-3) + CY (300 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -6~-3) + ATG-G (3.75 mg/kg/day × 4 days, day -6~-3) を用いた同種造血幹細胞移植の 2 年生存率が 73%であったと報告し、生着不全の危険因子に患者年齢が 15 歳以上であることを挙げた。上記前処置と FLU + CY + ATG-G (3.75 mg/kg/day × 2 days, day -4~-3) に TBI 2 Gy を加えた前処置との後方視的比較にて、5 年全生存率はそれぞれ 73%、79%であり、両群ともに 17%の症例で生着不全を認めたと報告した。

造血細胞移植臨床試験ネットワーク (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network: BMT CTN) の主導研究として実施された FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -5~-2) + CY + ATG (ATG-G 3 mg/kg/day or horse ATG 30 mg/kg/day × 3 days, day -4~-2) + TBI 2Gy (day -1) における CY の用量設定試験では、CY 150 mg/kg 投与にて治療関連毒性による治療成績の低下を認め、CY 50 mg/kg または 100 mg/kg が適正な投与量であることが示された。わが国では、FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -6~-3) + CY (25 mg/kg/day × 4 days, day -6~-3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 2 days, day -4~-3) ± TBI 2Gy を用いた AA に対する同種骨髄移植 の前方視的試験にて、28 名のうち 27 名で生着が得られ、そのうち 1 名にのみ二次性生着不全を認めたと報告されている。

これらの知見を踏まえて、「再生不良性貧血 (成人) (第 2 版)」ガイドラインでは、HLA 適合非血縁者間移植の前処置として FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 or 5 days) + CY (25 mg/kg/day × 4 days or 60 mg/kg/day × 2 days) + ATG-G (2.5 or 1.25 mg/kg/day × 2 days) ± TBI (2~4 Gy, day -1) が推奨されている。

4) FLU + MEL + ATG わが国において、小児 AA に対する FLU + CY (750 mg/m<sup>2</sup>~180 mg/m<sup>2</sup>) + ATG-G を用いた代替ドナーからの同種移植後に二次性造血不全が増加していることが指摘され、FLU 導入に伴う CY の減量が寄与していると報告された。Yoshida らは、わが国の小児骨髄不全患者に対して、FLU (100) ± ATG and/or TBI を用いた同種造血幹細胞移植 28 例の後方視的検討を報告した。5 年全生存率は 88%であり、27 例で生着が得られ、二次性生着不全は認めなかった。

「再生不良性貧血 (成人) (第 2 版)」ガイドラインでは、非血縁者間ドナーからの同種移植の前処置として FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days, day -6~-2) + MEL (70 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -4~-3) + ATG-G (2.5 mg/kg/day × 2 days, day -5~-4) ± TBI (2~4 Gy, day -1) が推奨されている。一方、「再生不良性貧血 (小児) (第 3 版)」ガイドラインでは、生着不全リスクが高いと考えられる症例に対する同種移植における前処置として FLU (25 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days, day -7~-3) + MEL (70 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -4~-3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 4 days, day -5~-2 or 2.5 mg/kg/day × 2 days, day -3~-2) ± TBI 3 Gy (day -1) が推奨されている。

## IV-144

AA に対する臍帯血移植においては、わが国での後方視的検討にて前処置に ATG を使用した症例の治療成績が不良であることが示されている。Yamamoto らは、移植前処置として FLU (25 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days) + MEL (40 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days) + TBI 4Gy/2 fraction (fr) を用いた成人 AA に対する臍帯血移植 12 例の治療成績を報告した。11 例で生着が得られ、3 年全生存率は 83.3%であった。一方、小児 AA 患者に対する臍帯血移植の前処置としては、FLU (25 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days) + MEL (70mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days) + TBI 3 Gy が推奨されている。

(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) (TRUMP)の解析において、2017年から2019年の3年間で、小児316症例、成人1,127症例に、フルダラビンが適応外使用されていた(1)。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 造血幹細胞移植の前治療

<要望用法・用量について>

1)

フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を6日間連日点滴静注 (約 30 分) する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

<臨床的位置づけについて>

1) フルダラビンは、同種造血幹細胞移植の前治療で、必須の薬剤である。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) フルダラビンは、現時点で、年間 500 以上の患者に対して、適応外で移植前治療として使用され、保険適用で 1,000 以上の患者に移植前治療として使用されている。

国内においてフルダラビンの有無による無作為化比較試験は、行われていないが、フルダラビンを用いずに、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 フルダラビン 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. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(12):1628-33.
4. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*. 2001;97(11):3390-400.
5. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Rand A, Herscovici C, Yerushalmi R, et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia*. 2007;21(10):2109-16.
6. Saraceni F, Labopin M, Hamladji RM, Mufti G, Socie G, Shimoni A, et al. Thiotepa-busulfan-fludarabine compared to busulfan-fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *Oncotarget*. 2018;9(3):3379-93.
7. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(11):1154-61.
8. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham (CH)2019. p. 99-107.
9. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Mico MC, Busca A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(15):1525-36.
10. Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socie G, Esteve J, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2010;116(22):4439-43.

11. Marks DI, Wang T, Perez WS, Antin JH, Copelan E, Gale RP, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood*. 2010;116(3):366-74.
12. Mei M, Tsai NC, Mokhtari S, Al Malki MM, Ali H, Salhotra A, et al. Long-Term Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant with Fludarabine and Melphalan Conditioning and Tacrolimus/Sirolimus as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(8):1425-32.
13. Spyridonidis A, Labopin M, Savani B, Giebel S, Bug G, Schonland S, et al. Reduced 8-Gray Compared to Standard 12-Gray Total Body Irradiation for Allogeneic Transplantation in First Remission Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Hemasphere*. 2023;7(1):e812.
14. Srinivasan R, Takahashi Y, McCoy JP, Espinoza-Delgado I, Dorrance C, Igarashi T, et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *British journal of haematology*. 2006;133(3):305-14.
15. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, Aljurf M, Marsh J, Socie G, et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica*. 2009;94(9):1312-5.
16. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S, Ohashi K, Taniguchi S, Eto T, et al. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone marrow transplantation*. 2013;48(11):1389-94.
17. Kako S, Kanda Y, Onizuka M, Aotsuka N, Usuki K, Tachibana T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCT prospective study. *American journal of hematology*. 2020;95(3):251-7.

18. Peric Z, Labopin M, Peczynski C, Polge E, Cornelissen J, Carpenter B, et al. Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia >45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation-a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Bone marrow transplantation*. 2020;55(8):1560-9.
19. Georges GE, Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Current opinion in hematology*. 2016;23(6):495-500.
20. Lum SH, Hoenig M, Gennery AR, Slatter MA. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. *Current allergy and asthma reports*. 2019;19(11):52.
21. 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.
22. 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.
23. Albert M, Lankester A, Gennery A. Primary Immunodeficiencies. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham (CH): Springer  
Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019. p. 663-70.
24. Wynn R, Schulz A. Inborn Errors of Metabolism and Osteopetrosis. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham (CH): Springer  
Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019. p. 671-6.
25. Page KM, Stenger EO, Connelly JA, Shyr D, West T, Wood S, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(12):e363-e74.
26. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Gungor T, Honig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone marrow transplantation*. 2021;56(9):2052-62.
27. 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

# IV-144

前処置 第2版. 第2版 ed: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2020.