

		<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 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(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。	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) ●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ●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 ●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 **●腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置	
「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	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 造血幹細胞移植の対象となる疾患は、通常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、更に再生不良性貧血(含む小児不応性貧血)、小児科領域における先天免疫不全、遺伝性造血不全症候群および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 (致命的な疾患) である。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない	

<p>な1つに チェック する。)</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>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、骨髄破壊的前治療(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/骨髄非破壊的前処置(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(含む小児不応性貧血)、小児科領域における先天免疫不全、遺伝性造血不全症候群および先天代謝異常など、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)</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"> <tr> <td data-bbox="408 1868 501 1919"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1868 1386 1919"> <p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1919 501 1968"> <p>米国</p> </td> <td data-bbox="507 1919 762 1968"> <p>販売名 (企業名)</p> </td> <td data-bbox="762 1919 1386 1968"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1968 501 2009"></td> <td data-bbox="507 1968 762 2009"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="762 1968 1386 2009"></td> </tr> </table>		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>		<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>			<p>効能・効果</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>										
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>										
	<p>効能・効果</p>										

認内容を記載する。)		用法・用量		
		備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし	
	英国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	独国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	仏国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
	豪州	販売名（企業名）		
		効能・効果		
用法・用量				
備考			造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし	
欧米等6か国での標準的使用状況（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、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	<p>#1 UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation (2)</p> <p>#2 Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. BBMT 2019 (3)</p>	
	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</p> <p>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> <p>（小児）</p> <p>従来の Bu/Cy より Bu/Flu は効能を維持し副作</p>		

		用が少ないとの記載あり。
	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 ² Flu/TBI – フルダラビン 90mg/m ² Flu/Mel – フルダラビン 125to150mg/m ² Flu/Bu2– フルダラビン 150 to 160 mg/m ² Flu/Cy– フルダラビン 150 to 180 mg/m ² - Flu/Bu/TT– フルダラビン 150 mg/m ² Bu (AUC 90 mg×h/L)/Flu (160 mg/m ²)
	ガイドラインの根拠論文	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) 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) 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) 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) 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) Fludarabine and exposure targeted busulfan

		compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:345-353. (9)
	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。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。
英国	ガイドライン名	#1 The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (10) #2 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) (11)
	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。 (小児) #2 Table 1. 治療強度別に下記が記載されている。 Flu (150 mg/m ²)/Cy (20-40 mg/kg), Flu (150-160 mg/m ²)/Melphalan (140 mg/m ²), iBu (AUC 60-70mg×h/L)/Flu (160-180 mg/m ²), Treosulfan (30-42 g/m ²)/Flu (150-160 mg/m ²), Bu (MAC AUC 85-95mg×h/L)/Flu (160 mg/m ²), TREO (30-42 g/m ²)/Flu (150-160 mg/m ²)/Thiotepa (8-10 mg/kg)
	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。 (小児) #2 Table 1. 治療強度別に下記が記載されている。 Flu (150 mg/m ²)/Cy (20-40 mg/kg), Flu (150-160 mg/m ²)/Melphalan (140 mg/m ²), iBu

		<p>(AUC 60-70mg×h/L)/Flu (160-180 mg/m²), Treosulfan (30-42 g/m²)/Flu (150-160 mg/m²), Bu (MAC AUC 85-95mg×h/L)/Flu (160 mg/m²), TREO (30-42 g/m²)/Flu (150-160 mg/m²)/Thiotepa (8-10 mg/kg)</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<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.(12)</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.(5)</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.(6)</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.(7)</p> <p>Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i>. 2017;35(11):1154-61.(8)</p> <p>Reduced intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell</p>

		transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicenter study. Lancet. 2014;383:436-48. (13)
	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	#1 The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (10) #2 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) (11)
	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。 (小児) #2 Table 1. 治療強度別に下記が記載されている。 Flu (150 mg/m ²)/Cy (20-40 mg/kg), Flu (150-160 mg/m ²)/Melphalan (140 mg/m ²), iBu (AUC 60-70mg×h/L)/Flu (160-180 mg/m ²), Treosulfan (30-42 g/m ²)/Flu (150-160 mg/m ²), Bu (MAC AUC 85-95mg×h/L)/Flu (160 mg/m ²), TREO (30-42 g/m ²)/Flu (150-160 mg/m ²)/Thiotepa (8-10 mg/kg)
	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。 (小児) #2 Table 1. 治療強度別に下記が記載されている。 Flu (150 mg/m ²)/Cy (20-40 mg/kg), Flu (150-160 mg/m ²)/Melphalan (140 mg/m ²), iBu (AUC 60-70mg×h/L)/Flu (160-180 mg/m ²), Treosulfan (30-42 g/m ²)/Flu (150-160 mg/m ²),

			Bu (MAC AUC 85-95mg×h/L)/Flu (160 mg/m ²), TREO (30-42 g/m ²)/Flu (150-160 mg/m ²)/Thiotepa (8-10 mg/kg)
		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.(12)</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.(5)</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.(6)</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.(7)</p> <p>Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i>. 2017;35(11):1154-61.(8)</p> <p>Reduced intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective</p>

		multicenter study. Lancet. 2014;383:436-48. (13)
	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	#1 The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (10) #2 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) (11)
	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。 (小児) #2 Table 1. 治療強度別に下記が記載されている。 Flu (150 mg/m ²)/Cy (20-40 mg/kg), Flu (150-160 mg/m ²)/Melphalan (140 mg/m ²), iBu (AUC 60-70mg×h/L)/Flu (160-180 mg/m ²), Treosulfan (30-42 g/m ²)/Flu (150-160 mg/m ²), Bu (MAC AUC 85-95mg×h/L)/Flu (160 mg/m ²), TREO (30-42 g/m ²)/Flu (150-160 mg/m ²)/Thiotepa (8-10 mg/kg)
	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。 (小児) #2 Table 1. 治療強度別に下記が記載されている。 Flu (150 mg/m ²)/Cy (20-40 mg/kg), Flu (150-160 mg/m ²)/Melphalan (140 mg/m ²), iBu (AUC 60-70mg×h/L)/Flu (160-180 mg/m ²), Treosulfan (30-42 g/m ²)/Flu (150-160 mg/m ²), Bu (MAC AUC 85-95mg×h/L)/Flu (160 mg/m ²), TREO (30-42 g/m ²)/Flu (150-160

		mg/m ²)/Thiotepa (8-10 mg/kg)
	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.(12)</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.(5)</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.(6)</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.(7)</p> <p>Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i>. 2017;35(11):1154-61.(8)</p> <p>Reduced intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicenter study. <i>Lancet</i>. 2014;383:436-48.(13)</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>

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。

小児領域においては、Pubmedで“fludarabine AND transplantation AND conditioning AND acute lymphoblastic leukemia AND child”を検索すると88件が抽出された。その中でfludarabine 180 mg/m²を用いた臨床試験で小児～AYA世代が含まれるものは13件であった（別表）。その中から3件と再生不良性貧血に対する1件（fludarabine 180 mg/m²）を追記する。

小児領域においては、フルダラビンを組み入れた骨髄非破壊的前処置は、治療関連毒性を軽減して安定したドナーキメリズムが得られる。よって、非悪性疾患（先天性免疫不全症、遺伝性造血不全症候群、先天性代謝異常症）の造血細胞移植における有用性が報告されている。

<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. (14)

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.(15)

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、 $p < 0.001$)、末梢造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 *journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(8):1425-32. (16)

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 ($30\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$) /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. (17)

成人 ALL 第一寛解期における、フルダラビン (Flu) ($30\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$) +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.(18)

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 ($120\text{mg}/\text{kg}$) とフルダラビン ($125\text{mg}/\text{m}^2$) 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

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.(19)

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。

7) Reduced-Intensity Conditioning with Busulfan and Fludarabine for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Yonsei Med J* 2020 Jun;61(6):452-459. (20)

骨髄破壊前処置法 (MAC) に適応できない急性リンパ芽球性白血病 (ALL) 患者 ($n=78$) を対象に、ブスルファン 3.2mg/kg/日を 2~3 日間、フルダラビン 30mg/m²/日を 5~6 日間 (150~180 m²) 投与する強度減弱前処置 (RIC) を施行し、RIC の有効性と安全性を検討した。診断時の年齢中央値は 49 歳で、17 歳~39 歳の AYA 世代 ($n=23$) が含まれた。追跡期間中央値 22 か月の 2 年推定無再発生存率は 57.4%、全生存率は 68.7%であった。多変量解析では、慢性移植片対宿主病 (cGVHD) を有する患者で無再発生存率 (RFS) が改善する傾向が示された (ハザード比、0.53 ; 95%信頼区間、0.26-1.08 ; $p=0.080$)。再発および非再発死亡の累積発生率はそれぞれ 42.9%および 19.6%であり、中枢神経系の再発が 1 例認められた。肝静脈閉塞性疾患は報告されなかった。グレード II-IV の急性 GVHD は 21.1%、任意のグレードの cGVHD は 41.7%であった。ブスルファンとフルダラビンを併用する RIC は、MAC に適さない AYA 世代を含む成人 ALL 患者に対する有効で安全な治療法であると結論された。

8) Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2015; 94: 297-306. (21)

小児急性リンパ芽球性白血病に対する標準的な骨髄分離療法は、全身照射 (TBI) に基づいている。しかし、TBI は短期的にも長期的にも重大な副作用を引き起こすため、代替レジメンの必要性が生じている。トレオスルファンは、強力な免疫抑制作用と抗白血病作用に加え、骨髄破壊作用と低毒性プロファイルを兼ね備えている。われわれは、トレオスルファンをベースとしたコンディショニング後に造血幹細胞移植 (HSCT) を受けた 71 例

の急性リンパ芽球性白血病 (ALL) 小児患者 (年齢中央値 9.1 歳, 0.8~17.9 歳) の毒性と転帰をレトロスペクティブに調査し、治療失敗のリスク因子と用量による転帰の違いを明らかにすることを目的とした。トレオスルファンに併用した薬剤は、+cyclophosphamide (CY), + fludarabine (FLU), + FLU/melphalan (MEL), または +FLU/thiotepa (Thio) で、それぞれの標準的な投与量は、CY 120 mg/kg, FLU 120~180 mg/m², Thio 8~10 mg/kg, MEL 140 mg/m²であった。初期のレジメン関連毒性は少なく、肝中心静脈閉塞症の報告はなかった。68/70 例 (97%) に生着が得られた。毒性と造血幹細胞移植の年齢や回数との関連は認められなかった。乳児の無イベント生存期間 (EFS) は年長児と比較して有意に良好であった。3 年後の全生存率 (OS) は 51%であり、造血幹細胞移植の回数による有意な影響は認められなかった (第 1 回造血幹細胞移植 54%、 \geq 第 2 回造血幹細胞移植 44%、 $p=0.71$)。多変量解析では、完全寛解を得ずに移植された患者の OS と EFS が有意に不良であった ($p=0.04$ と 0.004)。治療関連死亡率は 14%と低かった。我々は、トレオスルファンベースの前処置法は小児 ALL に対して安全で有効なアプローチであると結論つけた。

9) Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched

unrelated bone marrow transplantation. *Exp Hematol.* 2001 Mar;29(3):362-70. (22)

造血器腫瘍患者に対する HLA 適合非血縁間骨髄移植 (UBMT) は、生着を担保する目的の高用量の化学放射線療法が原因で、移植関連合併症の発生率が高い。本研究では、HLA 一致非血縁ドナーからの BMT における強度減弱前処置 (RIC) の実行可能性を検討した。対象は、4 人の急性リンパ性白血病 4 人 (4 歳~17 歳) を含む 16 人の造血器腫瘍患者で、前処置は、フルダラビン 30 mg/m²/日を 6 日間 (180 mg/m²)、ブスルファン 4 mg/kg/日を 2 日間、抗 T リンパ球グロブリン 10 mg/kg/日を 4 日間投与する RIC を用いた。16 例中 15 例でドナーキメラ率は 100%であり、生着不全は観察されなかった。Grade II 以上の肝中心静脈閉塞症、敗血症、多臓器障害、腎障害、肺障害を発症した患者はいなかった。移植後死亡した患者は 4 人で、血小板減少と重症出血性膀胱炎 (n=1) と、中枢神経系障害 (n=1)、Grade IV の移植片対宿主病 (n=1)、および BMT 後 9 か月後の再発 (n=1) であった。36 か月後の生存率は 75% (95%信頼区間 46-90%)、無病生存率は 60% (95%信頼区間 30-80%) であった。これらの結果は、用いた RIC が HLA 一致非血縁者ドナーからの BMT においても移植片の安定した生着を得るのに十分であることを示している。

10) Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. *British Journal of Haematology.* 2006;133:649-654. (23)

フルダラビン (総投与量 180 mg/m²)、シクロホスファミド (総投与量 120 mg/kg)、抗胸腺細胞グロブリン (総投与量 40 mg/kg) からなる骨髄非破壊的前処置法を用いた重症後天性再生不良性貧血患者 13 例 (小児 6 例含む、年齢中央値 20 歳, 9~55 歳) の治療経験について検討した。13 例中 12 例に安定した生着が得られた。1 例は 10 日目に早期死亡したため、生着は評価できなかった。移植片の生着不全は認められなかった。急性移植片対宿主病 (GVHD) のグレード II-IV および III-IV の累積発生率は、それぞれ 8.3% および 0% であった。追跡期間中央値 45 か月で、5 年全生存率は 84% であった。生存患

者 11 人のうち 8 人は 1 年以上経過観察されており、慢性 GvHD (限局型) を発症したのは 1 人だけであった。全例が通常の生活をおくっており、Karnofsky スコアは 100% で、3 か月、5 か月、6 か月後の追跡調査で、3 例を除く残り全例で免疫抑制剤は中止されていた。本研究の結果は有望であるが、既存のレジメンと比較してのベネフィットを確認するためには、前向き臨床試験が必要である。

11) Treosulfan and fludarabine conditioning for haematopoietic stem cell transplantation in children with Primary Immunodeficiency: UK experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:529–36. (24)

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植においてフルダラビンを用いる事で、毒性が低く T 細胞キメリズムも良好であったことが報告された。今回、トレオスルファン+フルダラビン+アレムツズマブを用いた前処置を受けた 160 名の小児の治療成績を報告する (解析対象例; n=124)。移植時の年齢の中央値は 1.36 歳 (範囲 0.09~18.25 歳)。ドナーは、HLA 一致非血縁者 73 名、1~3 の抗原一致した非血縁者 54 名、HLA 一致同胞 12 名、その他の HLA 一致した家族 17 名、ハプロ一致ドナー 4 名であった。移植片は、末梢血幹細胞 (PBSC) が 70 名、骨髄が 49 名、臍帯血が 41 名であった。観察期間の中央値は 4.3 年 (範囲 0.8~9.4 年)。全生存率は 83% であった。74 名 (46%) の患者が急性 GVHD を発症したが、グレード 2 以上のものは 14 名 (9%) のみであった。4 名の患者は生着不全のため再移植を受けた。1 名が GVHD で死亡した。T 細胞キメリズムが 95% 以上であることと移植変との間には関連性がなかったが、骨髄キメリズムが 95% 以上であることと PBSC の使用との間には有意な関連性が見られ、他の移植片と比較して重大な GVHD のリスクが増加することはなかった。出生時に重症複合免疫不全症と診断された 11 名の患者は、最長 8.7 年の追跡調査で全員生存していた。晩期の性腺毒性作用を明らかにするためには長期的な研究が必要であるが、トレオスルファン、フルダラビン、アレムツズマブによる前処置で優れた移植成績が得られた。

12) Reduced intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicenter study. *Lancet.* 2014;383:436–48. (13)

Fludarabine 180 mg/m² + 低用量 (50-72%) busulfan または target busulfan (45-65 mg/L × h) + 抗胸腺グロブリンまたはアレムツズマブを用いた強度減弱前処置の治療効果について、前方視的研究により青年・若年者やハイリスク患者を含む慢性肉芽腫症 (CGD) において検討した。

世界 10 か国の 16 施設から、0~40 歳の CGD 患者 56 名 (年齢中央値 12.7 歳、IQR 6.8-17.3) が参加した。移植片は、HLA 一致血縁ドナー (n=21) あるいは HLA-9/10 または HLA-10/10 の非血縁ドナー (n=35) の骨髄または末梢血幹細胞であった。主要評価項目は、全生存率 (OS) と無イベント生存率 (EFS)、2 年後 OS と EFS、急性および慢性 GVHD の発生率、骨髄系細胞のドナーキメリズム >90%、6 か月のフォローアップ期間中の生着不全であった。56 名中 42 名 (75%) の患者は、難治性の感染症や自己免疫疾患を合併するハイリスク例であった。25 名 (45%) は思春期および若年成人 (14~39 歳) であった。生着までの期間の中央値は、好中球で 19 日 (IQR16-22)、血小板では 21 日 (IQR16-25) であっ

た。追跡期間中央値 21 カ月 (IQR13-35) で、全生存率は 93% (52/56 例)、EFS は 89% (50/56 例) であった。2 年 OS は 96% (95%CI 86.46~99.09)、EFS は 91% (79.78~96.17)。生着不全は 5% (3/56 例) の患者に発生した。グレード III~IV の急性 GVHD の累積発生率は 4% (2/56 例)、慢性 GVHD の発生率は 7% (4/56 例) であった。安定した (90%以上) 骨髄系細胞のドナーキメリズムが生存患者 52 名 (93%) で確認された。CGD のハイリスク患者に対して、この強度を減弱した前処置は安全で効果的であることが確認された。

13) Targeted busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Adv.* 2020; 4:1998–2010. (25)

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に対する、強度減弱前処置の有効性を検討した臨床研究である。前処置は target busulfan (Bu) + fludarabine + alemtuzumab (非血縁ドナー) or 抗胸腺グロブリン(血縁ドナー)を用いた。評価項目は、毒性、生着率、移植片対宿主病 (GVHD)、血球サブタイプのドナーキメリズム(DC)、および全生存期間であった。7 施設から 25 名の患者 (年齢中央値: 0.68 歳) が参加した。Bu 総投与量の中央値は 13.1mg/kg (6.4~26.4)、累積面積は 63.1mg/L 3 時間 (48~77) であった。骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血のいずれかの移植片が HLA 一致の血縁者 (n=7) または非血縁者 (n=18) から移植された。すべての患者でドナー細胞の生着が確認された (中央値: 好中球 day 20 / 血小板 day 28)。最後の追跡調査では(中央値: 好中球 d120 / 血小板 d128)、最終フォローアップ (中央値: 36 カ月、範囲: 8-111 カ月) では、CD15+好中球、CD3+T 細胞、CD16+56+NK 細胞の DC 中央値は、それぞれ 99.5% (10-100)、97% (30-100)、97.5% (30-100) であった。8 名 (32%) の患者が肝類洞閉塞症候群を発症したが、デフィブロタイド治療が奏功した。3 年全生存率と無イベント生存率はともに 100%であった。急性グレード III~IV の GVHD を発症した患者はいなかった。限局型慢性 GVHD は 4%に見られた。この治療法により HLH 患者において安定した DC と優れた治療成績が得られる事が明らかになった。

14) Fludarabine and exposure targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:345–353. (9)

小児の同種造血幹細胞移植 (allo-HCT) の前処置として、従来の busulfan (Bu) + cyclophosphamide (Cy) ± melphalan(Mel)による骨髄破壊的移植法と用量調節 Bu + fludarabine (FLU)による毒性軽減前処置の治療効果を比較した研究である。64 名の小児例の内先天性免疫不全症 (n=19)、先天性代謝異常症 (n=16) が含まれた。推定 2 年生存率とイベントフリー生存率は、Flu/Bu 群でそれぞれ 82%と 78%、Bu/Cy (Mel) 群でそれぞれ 78%と 72%であった (有意なし)。BuCy(Mel)群と比較して、FluBu 群では毒性が低く、急性 (非感染性) 肺障害 (16% vs.36%; $P=0.007$)、肝類洞閉塞症候群 (3% vs.28%; $p=0.003$)、慢性移植片対宿主病 (9% vs.26%; $p=0.047$)、アデノウイルス感染症 (3% vs.32%; $p=0.001$)、ヒトヘルペスウイルス 6 再活性化 (21% vs. 44%; $p=0.005$) であった。以上の結果から、Flu (160mg/m²) と Bu (MAC AUC 90mg*h/L) の前処置法は、Bu/Cy (Mel)

と比較して毒性が低く、同等の効果が得られることが示された。

15) Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood*. 2007; 109 (5) : 2256–2262. (26)

米国では Wagner らにより、78 例の HLA 一致を含む 98 例の FA 患者に対する非血縁移植において、低線量 TBI+cyclophosphamide±ATG に fludarabine (Flu)を含む前処置と含まない前処置との比較が行なわれた。好中球の生着は、Flu を含む前処置と含まない前処置でそれぞれ 89% vs. 69% ($p=0.02$)、血小板の生着も同様に 74%、23% ($p<0.001$) と Flu 群で優れていた。移植後 100 日時点での死亡率は Flu を含まない群で含む群と比較して有意に高かった (65% vs. 24%; $p<.001$)。3 年生存率も同様に 52%、13% と Flu 群で良好な成績が得られていた ($p<0.001$)。

<日本における臨床試験等*>

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.(27)

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.(28)

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 /m²、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。

3) A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning.

Bone Marrow Transplant. 2019;54(1):168-172. (29)

慢性肉芽腫症 (CGD) に対する強度減弱前処置を用いた非血縁ドナーからの同種造血細胞移植の有効性を検討する前方視的臨床研究の報告。前処置は、BU (AUC 45-65 mg/L × h) +フルダラビン 180 mg/m² + ATG 5mg/kg + TBI 3Gy が用いられた。6 例の CGD 患者がエントリーし、移植片は全て非血縁骨髄血 (3 例: HLA フルマッチ、4 例: HLA 一座不一致) であった。主要評価項目は移植後 100 日のイベントフリー生存率で、83.3% であった。全例に好中球生着が得られたが、1 例で二次生着不全が起こった。その他の 5 例では移植後 NADPH オキシダーゼ活性 > 90% が得られた。重症急性 GVHD > II 度以上は 1 例で慢性 GVHD も 1 例のみであった。本研究は前方視的に施行したパイロット研究ではあるが、前処置の有用性が期待される臨床結果が得られ、今後、さらに大規模な前方視的研究を計画中である。

4) Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. Br J Haematol. 2006 Jul; 134 (2) : 208-12. (30)

フルダラビンをベースとした前処置を用いたファンコニー貧血 (FA) 27 名に対して代替ドナーからの造血細胞移植 (HCT) のパイロット研究の報告である。前処置はフルダラビン 150-180mg/m²、シクロホフォファミド 40mg/kg、抗胸腺細胞グロブリン 5~10mg/kg、TAI/TBI 300~450cGy であった。非血縁の臍帯血移植を受けた患者 1 名で生着が得られず、別の 1 名が敗血症で死亡した。1 年全生存率は 96.3% (95% CI, 89-100)。この前処置法は免疫抑制効果を発揮することで代替ドナーからの HCT において、重篤な毒性を伴わずに確実な生着を可能にした。

※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) 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.(31)

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.(32)

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/m²、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. (33)

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/m²), Treosulfan (42 mg/m²)/Thiotepa (10 mg/kg)/Ful (150 mg/m²)、さらに減量した Bu (AUC 60 mg×h/L)/Flu(150 mg/m²), Treosulfan(42 mg/m²)/Ful (150 mg/m²)においても用いられている。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.(34)

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、シクロフォ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) 大量化学療法の実践. 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.(35)

通常同種移植の前治療として、フルダラビンは 125mg/m²~180mg/m²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 mg/m²

Flu/TBI - フルダラビン 90 mg/m²

Flu/Mel - フルダラビン 125 to 150 mg/m²

The Flu/Bu2- フルダラビン 150 to 160 mg/m²

Flu/Cy- フルダラビン 150 to 180 mg/m² -

Flu/Bu/TT- フルダラビン 150 mg/m²

The EBMT Handbook: Conditioning 2019 (10)

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。

(小児)

#1 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. (3)

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あり。

#2 The EBMT Handbook 2019

Primary immunodeficiency 89 page 663. (36)

重症複合免疫不全症 (SCID)の前処置として, 同胞以外の HLA 一致血縁ドナーあるいは HLA 一致非血縁ドナーから移植の場合に, BU/FLU, TREO/FLU, FLU/CY の記載あり。

Inborn errors of metabolism 90 page 671. (37)

先天性代謝異常症 (Hurler 病, 異染性白質ジストロフィー, X 連鎖性副腎白質ジストロフィー)の前処置として, BU (MAC AUC)/FLU 160 mg/m², TREO/FLU (160 mg/m²)/TT (10 mg/kg)の記載あり (表 90.2 : Hurler 病, 異染性白質ジストロフィー, X 連鎖性副腎白質ジストロフィーの同種移植の主要な特徴)。

#3 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). (11)

先天性免疫不全症に対する前処置を治療強度に応じて示している。

Table 1. Conditioning regimens

骨髄破壊的移植法 (MAC) として, BU (MAC AUC 85-95mg×h/L)/FLU (160 mg/m²), TREO (30-42 g/m²)/FLU (150-160 mg/m²)/Thiotepa (8-10 mg/kg)の記載あり。

治療強度減弱移植法 (RIC) として, FLU (150 mg/m²)/CY (20-40 mg/kg), FLU (150-160 mg/m²)/Melphalan (140 mg/m²), iBU (AUC 60-70mg×h/L)/FLU (160-180 mg/m²), Treosulfan (30-42 g/m²)/FLU (150-160 mg/m²)の記載あり。

<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.(38)

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/m²/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/m² days, day -7~-4) +ivBU (3.2 mg/kg/day×4 days, day -7~-4) +MEL (40 mg/m² ×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/m²) +MEL (100~140 mg/m²) 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/m²/day×5~6 days) +MEL (40~70 mg/m² ×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/m²+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/m²/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/m²) + 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/m²/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/m²/day × 4 days, day -6~-3) + CY (300 mg/m²/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/m²/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/m²/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/m²/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/m²~180 mg/m²) + 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/m²/day×5 days, day -6~-2) + MEL (70 mg/m²/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/m²/day×5 days, day -7~-3) + MEL (70mg/m²/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。

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/m²/day × 5 days) + MEL (40 mg/m²/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/m²/day × 5 days) + MEL (70mg/m²/day × 2 days) + TBI 3 Gy が推奨されている。

(小児)

1 造血細胞移植ガイドライン 原発性免疫不全症 2018 年 2 月 (39)

X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) および JAX3 欠損症 (4 ページ) :

移植前処置の治療関連毒性を考慮して、液性免疫を回復させるために必要な、出来るだけ軽い移植前処置を選択するという考えを基本として、busulfan (BU; 体重により 9kg>: 1.0mg/kg, 9kg ≤ 16kg>: 1.2mg/kg, 16kg ≤ 23kg ≥, 23kg < 34kg <: 1.0mg/kg, 34kg <: 0.8mg/kg) × 4 回/日 + fludarabine (FLU) 30mg/m² × 6。あるいは、FLU 30mg/m² × 5 + L-PAM 70 mg/m² × 2。より高いキメリズムを目指す場合は、BU(AUC 55-65 mg/L × h) × 4 + FLU 45 mg/m² × 4 を用いる。

CD3 delta 欠損症 (9 ページ) :

NK 細胞活性が正常の SCID であり、NK 細胞が拒絶に関与する可能性がある。

BU (体重により 9kg>: 1.0mg/kg, 9kg ≤ 16kg>: 1.2mg/kg, 16kg ≤ 23kg ≥, 23kg < 34kg <: 1.0mg/kg, 34kg <: 0.8mg/kg) × 4 回/日 + FLU 30mg/m² × 6。できるだけ軽い前処置としては、FLU 30mg/m² × 5 + L-PAM 70 mg/m² × 2 または BU(AUC 55-65 mg/L × h) × 4 + FLU 45 mg/m² × 4 を用いる。

Wiskott-Aldrich (WAS) 症候群 (12 ページ) :

この疾患では BU を含む骨髄破壊的前処置 (MAC) を用いた場合も拒絶や混合キメラになる割合が高く、混合キメラの場合に移植後に自己免疫疾患を合併する頻度が有意に高く、完全キメラを目指す移植が基本となる。MAC の BU/cyclophosphamide (CY) が基本であるが、ESID/EBMT では薬剤関連毒性を考慮し、BU (AUC55-65 mg/L × h) × 4 + FLU 45 mg/m² × 4 を用いる例が増えている。このガイドライン委員会では BU/FLU を推奨する。

X-linked thrombocytopenia (15 ページ) :

WAS と同じく WASP 遺伝子変異が原因で起こる疾患であり、移植前処置は前出の WAS に準じて完全キメラを目指す。BU (AUC55-65 mg/L x h) × 4 + FLU 45 mg/m² × 4。

慢性肉芽腫症 (CGD) 17 ページ :

重症感染症を繰り返すことが移植適応となるため、移植時に免疫担当細胞が活性化しているため、生着不全に対しては ATG の使用が推奨される。国内では骨髄非破壊的前処置法 (RIC) が用いられ、良好な成績が報告されている。

TBI 3-4 Gy/ATG/FLU 125 (mg/m²)/CY (120-160 mg/kg)/L-PAM (90 mg/m²)

。他方で、ESID/EBMT では BU(AUC 45-65 mg/L × h) + FLU (180 mg/m²) + ATG の前処置で、移植後 2 年の全生存率 96%、無病生存率 91%を達成し、高いキメリズムが確認されている。ATG (7.5mg/kg) /BU (AUC 6 歳未満 65-70 mg/L × h, 6 歳以上 55-65 mg/L × h)/FLU (180 mg/m²)。

重症先天性好中球減少症 (SCN) (21 ページ) :

SCN では、15%~34%の頻度で MDS/AML を発症する。移植前処置は MAC が多いが、MAC と RIC の間で移植成績に有意差はなかった。国内では RIC の骨髄移植例が多い。TBI 3-4 Gy/ATG/FLU 125 (mg/m²)/CY (120-160 mg/kg)/L-PAM (90 mg/m²)、BU(AUC 45-65 mg/L x h) + FLU (180 mg/m²) + ATG。

CD40 ligand 欠損症 (24 ページ) :

臓器障害がない例では MAC (BU/CY) が用いられるが、臓器障害を伴う例では、BU(AUC 45-65 mg/L×h) + FLU (180 mg/m²) + ATG あるいは TBI(3Gy)/FLU (150 mg/m²)/L-PAM(140 mg/m²)を推奨する。

家族性血球貪食性リンパ組織球 (28 ページ) :

MAC による移植は治療関連毒性のため治療成績が良くない。FHL の予後は RIC による移植により 3 年生存率 90%以上と改善した。混合キメラでも 20%以上のキメリズムがあれば HLH は再燃しないため、RIC レジメンが推奨される。発症時に重度の肝炎、肝障害を呈する本疾患では、前処置として BU の投与は推奨されない。また、多くの症例で乳児期に移植となるため、できるだけ TBI を避けることが望ましい。そのため、Flu に加え、乳児であっても MEL を用いた RIC レジメンで行う。HLH を抑制するため VP16 および、骨髄移植の場合は ATG の投与を行う。我が国の臍帯血移植の報告では Flu + MEL ± TBI での RIC がほとんどである。TBI 3Gy/ATG (5mg/kg)/VP-16 (300 mg/m²)/ FLU (150 mg/m²)/L-PAM(140 mg/m²)。

X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) (31 ページ) :

SAP をコードする SH2D1A 遺伝子あるいは XIAP 蛋白をコードする XIAP 遺伝子の異常によっておこる。特に MAC による移植、HLH を発症していた患者での成績が悪い。また、VOD と肺出血の頻度が高い。よって、XLP では造血細胞移植は RIC による前処置を選択するべきであると考えられる。TBI 3Gy/ATG (5mg/kg)/VP-16 (300 mg/m²)/ FLU (150 mg/m²)/L-PAM(140 mg/m²)が推奨される。

2 造血細胞移植ガイドライン 先天性代謝異常症 (第 2 版) 2019 年 5 月 (40)

先天性代謝異常症に対する同種造血幹細胞移植は、従来、BU と CY を中心とした MAC が主流であったが、近年、RIC による良好な成績は得られており選択肢として考慮の対象となる。FLU (125 mg/m²)/MEL (180 mg/m²)/TBI 4Gy±ATG (5 mg/kg)。

3 造血細胞移植ガイドライン 遺伝性骨髄不全症候群（第2版）2018年12月（41）
ファンコニー貧血（FA）（3ページ）

FAではcyclophosphamide (CY)等のアルキル化剤への高感受性のため、前処置に放射線胸腹部照射（TAI）500cGyとシクロフォスファミド（CY）200 mg/kgを用いた前処置では移植関連死亡は80%に及んだ。フルダラビン（FLU）はわが国において2000年に製造承認されたが、FA患者末梢血リンパ球を用い

たin vitroの染色体脆弱性検査で、非FA患者と同程度の影響しか起こさないことが示され、FAにおいてもRICのkey drugとなった。米国ではWagnerらにより、78例のHLA一致を含む98例のFA患者に対する非血縁移植において、Fluを含む前処置と含まない前処置との比較が行われた。好中球の生着は、Fluを含む前処置と含まない前処置でそれぞれ89%、69%（ $p=0.02$ ）、血小板の生着も同様に74%、23%（ $p<0.001$ ）とFlu群で優れており、3年生存率も同様に52%、13%とFlu群で良好な成績が得られていた

（ $p<0.001$ ）。以上より現在FAに対して推奨される前処置は、FLU 25 mg/m²×6+CY 10 mg/kg×4+ATG 1.25 mg/kg×4±TLI/TAI 3Gyである。

4 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血（小児）（第3版）2018年9月（42）
III.移植前処置の選択

1.HLA適合血縁者間移植

中等症からの移行など何らかの理由で免疫抑制療法後にHLA適合血縁ドナーからの骨髄移植を行う場合は、低線量の全身放射線照射（TBI）の追加やフルダラビン（FLU）+メルファラン（MEL）の採用など前処置の強化が必要である。WHO分類におけるRCC相当例においても前処置の強化が推奨される。

後天性造血不全症（小児不応性血球減少症 RCC）：FLU 25 mg/m²×5+MEL 70 mg/m²×2+ATG 1.25 mg/kg×4×5±TBI 3Gy。

2. 代替ドナー（非血縁者およびHLA1抗原不適合血縁者）からの移植

本邦においても2000年代に入りFLUが導入され、日本小児AA治療研究会では、非血縁者間移植の前処置としてFLU+減量CY（750 mg/m²×4）+ATG（+低線量TBI）を用いたレジメンが提案された。FLU導入により代替ドナーからの移植後生存率は大きく向上したが、一方でドナー型を含め二次性の造血不全を呈する患者の増加が問題となっている。RCCおよび免疫抑制療法後のAAにおける骨髄細胞密度は初発時に比べ高く、このような症例に対しては骨髄抑制効果を強化した前処置が適すると考えられた。日本小児AA治療研究会ではRCCおよび移植前の骨髄細胞密度が低いAA症例に対する移植前処置を見直し、FLU+MEL+ATG（+低線量TBI）を推奨レジメンとしている。移植前の骨髄細胞密度が低い典型的なAA症例ではこれまで通りFLU 25 mg/m²×5+CY 750 mg/m²+ATG 1.25 mg/kg×4+TBI 3Gyが推奨される。

3. その他の代替ドナーからの移植

日本小児AA治療研究会では小児患者に対する臍帯血移植の前処置としてFLU（125 mg/m²）+MEL（140 mg/m²）+TBI（3 Gy）を推奨している。

IV-145

(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)。3で除して、上記人数を推定した。

(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/m²（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. 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. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(12):e363-e74.
4. 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.

5. 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.
6. 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.
7. Saraceni F, Labopin M, Hamladji RM, Mufti G, Socié 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.
8. 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. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1154-61.
9. Bartelink IH, van Reij EM, Gerhardt CE, van Maarseveen EM, de Wildt A, Versluys B, et al. Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):345-53.
10. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook* 2019. p. 99-108.
11. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone marrow transplantation*. 2021.
12. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò 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.
13. Güngör T, Teira P, Slatter M, Stussi G, Stepensky P, Moshous D, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9915):436-48.
14. Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socié 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.
15. Marks DI, Wang T, Pérez 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.
16. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(8):1425-32.
17. Spyridonidis A, Labopin M, Savani B, Giebel S, Bug G, Schönland 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.
18. 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.
19. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, Aljurf M, Marsh J, Socié 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.
20. Lee SS, Jung SH, Do YR, Kim DS, Lee JH, Park HS, et al. Reduced-Intensity Conditioning with Busulfan and Fludarabine for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Yonsei Med J*. 2020;61(6):452-9.
21. Boztug H, Zecca M, Sykora KW, Veys P, Lankester A, Slatter M, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Annals of hematology*. 2015;94(2):297-306.
22. Nagler A, Aker M, Or R, Naparstek E, Varadi G, Brautbar C, et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. *Exp Hematol*. 2001;29(3):362-70.
23. Resnick IB, Aker M, Shapira MY, Tsigotidis PD, Bitan M, Abdul-Hai A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. *Br J Haematol*. 2006;133(6):649-54.
24. Slatter MA, Rao K, Abd Hamid IJ, Nademi Z, Chiesa R, Elfeky R, et al. Treosulfan and Fludarabine Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Primary Immunodeficiency: UK Experience. *Biol Blood Marrow*

Transplant. 2018;24(3):529-36.

25. Felber M, Steward CG, Kentouche K, Fasth A, Wynn RF, Zeilhofer U, et al. Targeted busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood advances*. 2020;4(9):1998-2010.

26. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood*. 2007;109(5):2256-62.

27. 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.

28. 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.

29. Osumi T, Tomizawa D, Kawai T, Sako M, Inoue E, Takimoto T, et al. A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning. *Bone marrow transplantation*. 2019;54(1):168-72.

30. Yabe H, Inoue H, Matsumoto M, Hamanoue S, Koike T, Ishiguro H, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2006;134(2):208-12.

31. 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.

32. Georges GE, Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Current opinion in hematology*. 2016;23(6):495-500.

33. Lum SH, Hoenig M, Gennery AR, Slatter MA. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(11):52.

34. 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.

35. 寺倉精太郎. 大量化学療法のおえ方. 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.

36. Michael A, Arjan L, Andrew G. Primary immunodeficiencies. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT handbook2019. p. 663-70.

37. Robert W, Schulz A. Inborn Errors of Metabolism and Osteopetrosis. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT hanbook2019. p. 671-6.

38. 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.

39. 高田英俊, 野々山恵章, 平家俊男, 小島勢二, 村松秀城, 小林正夫, et al. 原発性免疫不全症: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2018.

40. 矢部普正, 加藤剛二, 足立壮一, 健田, 加藤俊一. 先天代謝異常症 第 2 版: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2019.

41. 矢部普正, 小島勢二, 金兼弘和, 伊藤悦朗, 渡邊健一郎, 矢部みはる. 遺伝性骨髄不全症候群 第 2 版: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2018.

42. 吉田奈央, 小島勢二, 矢部普正, 小林良二. 再生不良性貧血 (小児) 第 3 版: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2018.