

資料 5-3

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書（案） フルダラビンリン酸エステル 造血幹細胞移植の前治療

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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 50 mg 会社名：サノフィ株式会社		
要望者名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会		
要望内容		成人	小児
効能・効果		下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髓腫 (既承認の内容から取消線部削除)	
用法・用量		フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30 mg/m ² （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。 (既承認の内容から変更なし)	
効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）		なし	
備考			

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 62 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（令和 7 年 3 月 14 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について以下のとおり説明している。

- 有効性について、国内外の臨床試験及び後方視的研究（別紙 1_IV-144 の企業見解 p8～44 及び別紙 2_IV-145 の企業見解 p6～22）並びに国内外の教科書、診療ガイドライン、公表論文から、成人又は小児において既承認の疾患以外の疾患に対しても同種造血幹

細胞移植（以下、「allo-HSCT」）の前治療として、フルダラビンリン酸エステル（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。

- 安全性について、国内外の臨床試験及び後方視的研究（別紙 1_IV-144 の企業見解 p8～44 及び別紙 2_IV-145 の企業見解 p6～22）並びに公表論文において、allo-HSCT の前治療として本薬を投与した際に認められた主な有害事象は本薬で既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 以上より、allo-HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性は医学薬学上公知である。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、既承認の疾患以外に対しても allo-HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

4. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

同種造血幹細胞移植の前治療

【効能・効果に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

本剤の投与にあたっては、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、allo-HSCT の前治療に対する本薬の臨床的有用性は、説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30 mg/m^2 （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。

【用法・用量に関する注意】（要望内容に対して追加する部分のみ抜粋）

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤等は、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

【設定の妥当性について】

以下の理由から、上記のとおり設定することが適切と判断した。

- 要望用法・用量は本薬の既承認の allo-HSCT の前治療に対する用法・用量と同一であること
- 本報告書に記載した情報に基づき、allo-HSCT の前治療に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」の項参照）こと
- allo-HSCT の前治療において、通常、本薬は他の抗悪性腫瘍剤等と併用され、併用する他の抗悪性腫瘍剤等の選択に際しては、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すべきと考えることから、当該内容を用法・用量に関する注意として設定することが適切であること

5. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

6. 備考

[備考欄]

7. 参考文献一覧

[参考文献一覧欄]

(添付資料)

別紙 1 (IV-144) 開発要請に対する企業見解

別紙 2 (IV-145) 開発要請に対する企業見解

別添 第 62 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料資料 3 (抄)

**医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る企業見解
フルダラビンリン酸エステル
同種造血幹細胞移植の前治療**

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
要望者名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量	フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30mg/m ² （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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 62 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 7 年 3 月 14 日）において、参考資料 1 のとおり評価された。¹⁾

3. 欧米等 6 力国の承認状況等について**(1) 欧米等 6 力国の承認状況及び開発状況の有無について**

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし

2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英國における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または獨国における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし

(2) 欧米等 6 力国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023 ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	骨髓破壊的前治療 (MAC) として Flu/Bu4 強度減弱前処置/骨髓非破壊的前処置 (RIC/NMA) として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT、Flu/Treo (Treo:本邦未承認) が記載されている。 Flu: Fludarabine、TBI: Total Body Irradiation、Mel: Melphalan、Bu: Busulfan、Cy: Cyclophosphamide、TT: Thiotepa、Treo: Treosulfan
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 125 to 150 mg/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 Flu/Treo- フルダラビン 150 mg/m ²
ガイドラインの根拠論文	<Flu/Bu4, Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT、Flu/Treo> ✓ Principles of Conditioning. In: ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation 2012, 6th edition, Aupperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (Eds), European School of Haematology, Paris 2012. p.126. (最新版 : The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024 を参照) ³⁾ <Flu/TBI> ✓ Baron F, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. J Hematol Oncol. 2015;8:4. ⁴⁾ <Flu/Treo> ✓ Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7:e28-39. ⁵⁾
備考	米国血液学会 (ASH) 及び米国移植・細胞治療学会 (ASTCT) では移植前治療に関するガイドラインを出しておらず、UpToDate の記載はガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。疾患別の移植

	前治療の記載は殆どない。
2) 英国	
ガイドライン名 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024 ³⁾ EBMT: The European Society for Blood and Marrow Transplantation
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	MAC として Flu/Bu4、Flu/TT/Bu RIC/毒性減弱前処置 (RTC) /NMA として Flu/TBI、Flu/Cy、FLAG-IDA、Flu/Bu2、Flu/Mel、Flu/Treo (Treo:本邦未承認)、Flu/TT/Bu、FLAMSA が記載されている。 FLAG-IDA : Flu + Cytarabine + G-CSF + Idarubicin、FLAMSA: Flu + Ara-C + Amsacrine (本邦未承認)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドライン中にフルダラビンの具体的な用法・用量の記載はないが、根拠論文を次項に記載する。
ガイドラインの根拠論文	<p>MAC (FLU/BU4) と RIC (FLU/BU 又は FLU/MEL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. <i>J Clin Oncol.</i> 2017;35:1154-61.⁶⁾ Flu/Bu4 ✓ Kroger N, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). <i>J Clin Oncol.</i> 2017;35:2157-64.⁷⁾ ✓ Lee JH, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31:701-9.⁸⁾ ✓ Rambaldi 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16:1525-36.⁹⁾ Flu/TT/Bu ✓ Peters C, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. <i>J Clin Oncol.</i> 2020;39:295-307.¹⁰⁾ Flu/TBI ✓ Bornhauser M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard

	<p>conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:1035-44. ¹¹⁾</p> <p>✓ Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. Cancer. 2013;119:602-11. ¹²⁾</p> <p>Flu/Cy</p> <p>✓ 根拠文献の記なし</p> <p>FLAG-IDA</p> <p>✓ 根拠文献の記なし</p> <p>Flu/Bu2</p> <p>✓ Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. Cancer. 2013;119:602-11. ¹²⁾</p> <p>✓ Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7:e28-39. ⁵⁾</p> <p>Flu/Mel</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2017;35:1154-61. ⁶⁾ 2) Eapen M, et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. Blood Adv. 2018;2:2095-103. ¹³⁾ 3) Shimoni A, 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;21:2109-16. ¹⁴⁾ <p>Flu/Treo</p> <p>✓ Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as</p>
--	--

	<p>conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7:e28-39.⁵⁾</p> <p>✓ Shimoni A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome using treosulfan based compared to other reduced-intensity or myeloablative conditioning regimens. A report of the chronic malignancies working party of the EBMT. Br J Haematol. 2021;195:417-28.¹⁵⁾</p> <p>Flu/TT/Bu</p> <p>✓ Peters C, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. J Clin Oncol. 2020;39:295-307.¹⁰⁾</p> <p>✓ Saraceni F, et al. Thiotapeco-busulfan-fludarabine compared to busulfan- fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. Oncotarget. 2018;3379-93.¹⁶⁾</p> <p>FLAMSA</p> <p>✓ Craddock C, et al. Augmented reduced-intensity regimen does not improve postallogeneic transplant outcomes in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2020;39:768-78.¹⁷⁾</p> <p>✓ Schmid C, et al. Sequential regimen of chemotherapy, reducedintensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2005;23:5675-87.¹⁸⁾</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。
3) 独国	
ガイドライン名	英国に同じ
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国に同じ
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	
5) 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	
6) 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	
----	--

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

米国のガイドライン、UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023 及び欧州のガイドライン、The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024 におけるフルダラビン（以下、Flu）に関連するレジメンの根拠論文の要約を以下に記載する。Treo 及び Amsacrine が本邦で未承認のため、Flu/Treo 及び FLAMSA のレジメンに関する論文は除いた。

【UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023】

<Flu/TBI>

- 1) Baron F, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. J Hematol Oncol. 2015;8:4.

組織学的に確認された造血悪性腫瘍の 75 歳以下の患者を対象に、HLA 一致同胞($n = 54$)または HLA 一致非血縁ドナー 10/10($n = 40$)からの骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植 (NMA) を、Flu+2Gy 全身照射(Flu-TBI 群; $n = 49$)または 8Gy 全リンパ節照射+抗胸腺細胞グロブリン(TLI-ATG 群; $n = 45$)の前処置と比較した第 II 相多施設ランダム化試験である。

- ◆ Flu-TBI : Flu 30 mg / m² で -4、-3、および -2 日目に投与し、続いて 0 日目に 2 Gy TBI (-1 日目の TBI 投与も許容)。
- ◆ TLI-ATG: 8 Gy の胸腺リンパ節照射(TLI)（移植 11 日前から開始し、1 日 80 cGy を合計 10 回 (8 Gy) 投与）と、ATG (Thymoglobulin) を -11 日目から -7 日目まで 1.5 mg/kg/日の用量で静脈内投与

グレード II~IV 急性 GVHD (主要評価項目) の 180 日間累積発生率は、Flu/TBI 患者で 12.2%、TLI-ATG 患者で 8.9% であった ($P = 0.5$)。中等度/重度の慢性 GVHD の 2 年間累積発生率は、Flu-TBI 患者で 40.8%、TLI-ATG 患者で 17.8% であった ($P = 0.017$)。5 例の Flu-TBI 患者と 10 例の TLI-ATG 患者は、ドナーキメリズムレベルが低いため、予防的なドナーリンパ球輸注 (DLI) を事前に投与を受けた。一方、1 例の Flu-TBI 患者と 5 例の TLI-ATG 患者（予防的な DLI を受けた 2 例を含む）は、移植片機能不良、移植片拒絶反応、または疾患進行のため、2 回目の HCT を受けた。4 年

間の再発/進行の累積発生率は、Flu/TBI 群で 22%、TLI-ATG 群で 50%であった ($P = 0.017$)。4 年間の非再発死亡の累積発生率は、Flu/TBI 群で 24%、TLI-ATG 群で 13%であった ($P = 0.5$)。最後に、4 年間の全生存率 (OS) および無増悪生存率 (PFS) は、Flu/TBI 群でそれぞれ 53%および 54%であったのに対し、TLI-ATG 群ではそれぞれ 54% ($P = 0.9$)、37% ($P = 0.12$) であった。

Flu-TBI 群の患者と比較すると、TLI-ATG 群の患者は慢性 GVHD の発生率が低く、再発の発生率が高かったものの、OS は同様であった。

投与中止に至った有害事象は示されていない。死亡に至った事象は 41 例で、内訳を以下に示す。

表 死亡に至った事象

死因	Flu-TBI 群 (n=22/49)	TLI-ATG 群 (n=19/45)
Relapse/progression*	10	13
Infection	5	3
Acute GVHD	1	2**
Chronic GVHD	2	0
Acute respiratory distress syndrome	1	0
Alveolar hemorrhage	1	0
Epilepsy	1	0
Second malignancy	1	0
Hemolytic anemia	0	1
Total	22	19

*再発・進行後に発生したすべての死亡と定義される。

**予防的ドナーリンパ球輸注 (DLI) 後のキメラ不良の患者を含む。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象については示されていない。本品特有の有害事象について、移植後 100 日以内に少なくとも 1 回の細菌感染が Flu-TBI 群で 19/49 例 (39%)、TLI-ATG 群で 25/45 例 (56%)、真菌感染症が Flu-TBI 群で 3/45 例 (6%)、TLI-ATG 群で 7/45 例 (16%) 認められている。また、同期間における CMV 血清陽性患者/ドナー間の CMV 再活性化の累積発症率は Flu-TBI 群で 31%、TLI-ATG 群で 47% と報告された。

移植後 180 日までに、Flu-TBI 群では 6/49 例 (12%) で急性 GVHD を発症し、そのうち Grade 2 が 4/49 例 (8%)、Grade 3 が 1/49 例 (2%)、Grade 4 が 1/49 例 (2%) であった。一方、TLI-ATG 群では 4/45 例 (9%) が急性 GVHD を発症し、Grade 2 が 3/45 例 (7%)、Grade 4 が 1/45 例 (2%) であった。

<MAC (FLU/BU4) と RIC (FLU/BU 又は FLU/MEL) >

- 2) Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2017;35:1154-61.

急性骨髓性白血病または骨髓異形成症候群患者を対象に MAC と RIC を比較する第 III 相無作為化試験が実施された。

❖ RIC :

- ✓ Flu/Bu2 : Flu1 (120～180mg/m²) 及び Bu2 ($\leq 8\text{mg/kg}$ を経口または 6.4mg/kg 静脈内)
- ✓ Flu/Mel : Flu (120～180mg/m²) 及び Mel ($\leq 150\text{mg/m}^2$)

❖ MAC:

- ✓ Bu (経口 16mg/kg または静脈内 12.8mg/kg) と以下のいずれかの組み合わせ
 - Cy (120 mg/kg)
 - Flu (120～180mg/m² : Flu/Bu4)
- ✓ 又は、Cy (120 mg/kg) と TBI:全身放射線照射 (12～14.2 Gy)

HCT 併存疾患指数が≤ 4 で、HCT 前の骨髓芽球が< 5% の 18～65 歳の患者を、MAC (n = 135) または RIC (n = 137) に続いて、HLA をマッチさせた血縁ドナーまたは非血縁ドナーからの HCT に無作為に割り付けた。 主要評価項目は、intent-to-treat 分析に基づく無作為割当後 18 カ月の OS とした。副次的評価項目には、無再発生存率 (RFS) および治験関連死亡率 (TRM) が含まれた。本試験への登録予定患者数は 356 例であったものの、再発率が RIC 群の方が MAC 群よりも高かったため、登録は 272 例で中止された (それぞれ 48.3%; 95% CI, 39.6%～56.4% および 13.5%; 95% CI, 8.3%～19.8%; P < 0.001)。18 カ月時点で、RIC 群の患者の OS は 67.7% (95% CI, 59.1%～74.9%) であったのに対し、MAC 群では 77.5% (95% CI, 69.4%～83.7%) であった (差, 9.8%; 95% CI, -0.8%～20.3%; P = 0.07)。RIC 群での TRM は 4.4% (95% CI, 1.8%～8.9%) であったのに対し、MAC 群では 15.8% (95% CI, 10.2%～22.5%) であった (P = 0.002)。RIC 群での RFS は 47.3% (95% CI, 38.7%～55.4%) であったのに対し、MAC 群では 67.8% (95% CI, 59.1%～75%) であった (P < 0.01)。OS は MAC 群の方が高かったが、これは統計的に有意ではなかった。RIC 群は MAC 群と比較して TRM は低かったが再発率が高く、MAC 群による RFS では統計的に有意な優位性が認められた。これらのデータは、急性骨髓性白血病または骨髓異形成症候群の適応患者に対する標準治療としての MAC の使用を支持するものである。

RIC 群のうち 4 例で移植前の再発が認められ、中止となった。死亡に至った事象及びその内訳を以下に示す。治療関連死は MAC 群で 22 例、RIC 群で 8 例認められている。

表 死亡に至った事象

死因	MAC 群 No.(%)	RIC 群 No.(%)
	(n=30/135)	(n=44/137)
Relapse	10*(33.3)	38** (86.4)
Organ failure	3(10)	1(2.3)
Cardiac	1	0
Multiorgan failure	0	1
Sinusoidal obstruction syndrome	1	0
Pulmonary hemorrhage	1	0
GVHD	15(50)	4(9.1)
Acute	5	1
Chronic	5	2
Progressive	5	1
Infection	2(6.7)	0
Graft failure/graft rejection	0	0
Sudden death	0	1(2.3)
Total	30	44

*MAC 後に再発した患者のうち 9 人が 18 カ月時点で生存していた。

**RIC 後に再発した患者 28 人は 18 カ月時点で生存していた。

CTCAE grade 3 以上の有害事象の発現状況を以下に示す。

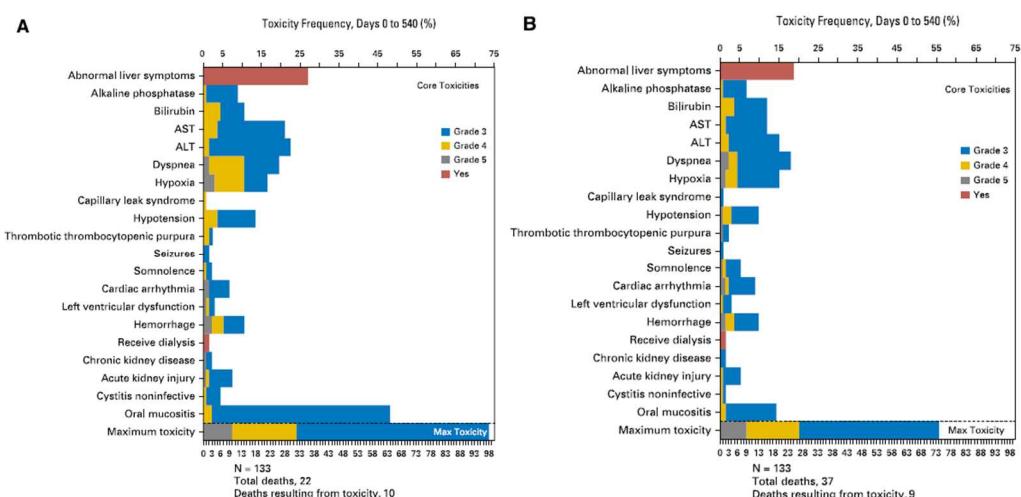


図 CTCAE Grade 3 以上の有害事象

<Flu/Bu4>

- 3) Kroger N, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell

transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). J Clin Oncol. 2017;35:2157-64.

骨髓異形成症候群（MDS）患者を対象に、同種移植前の RIC と MAC を比較する前向き多施設共同オープンラベル無作為化第 III 相試験である

◆ RIC: Bu（経口 8 mg/kg または静脈内 6.4 mg/kg）及び Flu（150 mg/m²）

◆ MAC: Bu（経口 16 mg/kg または静脈内 12.8 mg/kg）及び Cy（120 mg/kg）

欧州血液骨髓移植学会（ESBT）により試験が実施され、18 施設から計 129 例の患者が登録された。患者は 1:1 の比率で無作為に割り付けられ、ドナー、年齢、芽球数に基づいて層別化された。

両群の移植率は同等であった。急性移植片対宿主病（aGVHD）II～IV の信頼区間（CI）は、RIC 群 32.3%、MAC 群 37.5% であった（P=0.35）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）の信頼区間（CI）は、RIC 群 61.6%、MAC 群 64.7% であった（P=0.76）。1 年後の非再発死亡率の信頼区間（CI）は、RIC 群 17%（95% CI、8%～26%）、MAC 群 25%（95% CI、15%～36%）であった（P=0.29）。2 年目の再発の信頼区間（CI）は、RIC 群では 17%（95% CI、8%～26%）、MAC 群では 15%（95% CI、6%～24%）であり（P=0.6）、その結果、RIC 後の 2 年無再発生存率および全生存率はそれぞれ 62%（95% CI、50%～74%）、76%（95% CI、66%～87%）、MAC 後ではそれぞれ 58%（95% CI、46%～71%）、63%（95% CI、51%～75%）であった（それぞれ P=0.58、P=0.08）。

欧州血液骨髓移植学会によるこの前向きランダム化試験では、RIC により、MDS または二次性急性骨髓性白血病患者において MAC と同様の少なくとも 2 年間の無再発生存率及び全生存率が得られた。

安全性について、投与中止に至った事象及び CTCAE Grade 3 以上の事象は示されていない。死亡に至った事象は 38 / 129 例（29%）で、そのうち MAC 群では疾患関連死が 5 / 64 例（8%）、移植関連死が 18 / 64 例（28%）の計 23 例、RIC 群では疾患関連死が 2 / 65 例（3%）、移植関連死が 11 / 65 例（17%）、その他が 2 / 65 例（3%）の計 15 例認められている。内訳を以下に示す。

表 死亡に至った事象

死因	MAC 群 No. (n=64)	RIC 群 No. (n=65)
疾患関連死	5	2
移植関連死	18	11
その他	0	2
合計	23	15

本品特有の有害事象については以下に示す。

表 本品特有の有害事象一覧

AE	MAC 群 No. (%) (n=64)	RIC 群 No. (%) (n=65)
Acute GVHD,		
└Grade 1	8 (13)	13 (20)
└Grade 2	15 (23)	11 (17)
└Grade 3	6 (9)	9 (14)
└Grade 4	3 (5)	1 (1)
Chronic GVHD,		
└Limited	11 (22)	13 (23)
└Extensive	21 (41)	25 (44)
感染症	48	44
└細菌感染	31	22
└ウイルス感染	21	14

CTCAE Grade 3 以上の事象については示されていないが、Bearman 基準における臓器毒性の収集結果を以下に示す。

表 Bearman 基準における Grade 別臓器毒性

パラメータ	MAC 群, No (%) (n=47)	RIC 群, No (%) (n=46)	合計, No (%) (n=93)
max bearman			
0: なし/Grade 1	8 (17.0)	15 (32.6)	23 (24.7)
2 以上	39 (83.0)	31 (67.4)	70 (75.3)
合計	47 (100.0)	46 (100.0)	93 (100.0)
cardiac_grade			
0: なし/Grade 1	43 (91.5)	44 (97.8)	87 (94.6)
2 以上	4 (8.5)	1 (2.2)	5 (5.4)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
bladder_grade			
0: なし/Grade 1	46 (97.9)	45 (100.0)	91 (98.9)
2 以上	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
renal_grade			

0: なし/Grade 1	38 (80.9)	41 (91.1)	79 (85.9)	
2 以上	9 (19.1)	4 (8.9)	13 (14.1)	
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)	
pulmonary_grade				
0: なし/Grade 1	43 (91.5)	43 (95.6)	86 (93.5)	
2 以上	4 (8.5)	2 (4.4)	6 (6.5)	
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)	
hepatic_grade				
0: なし/Grade 1	36 (76.6)	38 (84.4)	74 (80.4)	
2 以上	11 (23.4)	7 (15.6)	18 (19.6)	
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)	
cns_grade				
0: なし/Grade 1	46 (97.9)	43 (95.6)	89 (96.7)	
2 以上	1 (2.1)	2 (4.4)	3 (3.3)	
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)	
stomatitis_grade				
0: なし/Grade 1	13 (27.7)	22 (48.9)	35 (38.0)	
2 以上	34 (72.3)	23 (51.1)	57 (62.0)	
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)	
gi_grade				
0: なし/Grade 1	46 (97.9)	43 (95.6)	89 (96.7)	
2 以上	1 (2.1)	2 (4.4)	3 (3.3)	
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)	

4) Lee JH, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. J Clin Oncol. 2013;31:701-9.
白血病および骨髄異形成症候群患者における同種造血細胞移植（HCT）のための 2 つの骨髄破壊的前処置レジメンを比較するため、第 III 相無作為化臨床試験を実施した。
無作為化後、64 例の患者が Bu (3.2 mg/kg/日 × 4 日間) と Cy (60 mg/kg/日 × 2 日間) の併用 (BuCy) を受け、62 例の患者が Bu (同用量・スケジュール) と Flu (30 mg/m²/日 × 5 日間) の併用 (BuFlu) を受けた。
年齢の中央値は 41 歳（範囲、17～59 歳）であった。BuFlu 群の 5 例の患者が生着不全を経験した（一次性、n = 1；二次性、n = 4）。HCT 後 4 週間で、レシピエント造血キメリズムの割合の中央値は BuFlu 群で有意に高く（0% 対 5.5%；P < 0.001）、完全ドナーキメリズムは BuCy 群で高かった（97.2% 対 44.4%；P < 0.001）。重度（グレー

ド 3 以上) の感染症および消化器系有害事象は BuCy 群で有意に多かったが、肝臓系有害事象の頻度は両群で同様であった。非再発死亡率は両群で同様であったが、BuCy 群は全生存率 (OS)、無再発生存率 (RFS)、無イベント生存率 (EFS) が良好であった (2 年時 OS、67.4% 対 41.4%、P =0.014 ; RFS、74.7% 対 54.9%、P =0.027 ; EFS、60.7% 対 36.0%、P =0.014)。

BuFlu レジメンが同種 HCT のための骨髄破壊的前処置療法の対象となる若年成人において、BuCy レジメンの適切な代替とはならないことを示している。

移植中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は示されていない。本品特有の有害事象について以下に示す。

表 本品特有の有害事象一覧

AE	BuCy 群 No (%) (n=64)	BuFlu 群 No (%) (n=62)	合計 (n=126)
Acute GVHD	17/64 (26.6)	20/62 (32.3)	37/126 (29.4)
└Grade 1	3	10	13
└Grade 2	5	5	10
└Grade 3	7	5	12
└Grade 4	2	0	2
Chronic GVHD	39/54 (72.2)	34/50 (68)	72/104 (70.2)
└Limited	16	17	33
└Extensive	23	17	40
Hepatic SOS	7/64 (10.0)	3/62 (4.8)	10/126 (7.9)
└Mild	1	1	2
└Moderate	6	2	8
└Severe	0	0	0
CMV antigenemia	40 (62.5)	34 (54.8)	74 (58.7)
CMV disease			
└Interstitial pneumonitis	0	1 (1.6)	1 (0.8)
└Gastroenteritis	3 (4.7)	2 (3.2)	5 (4.0)
Interstitial pneumonitis	3 (4.7)	2 (3.2)	5 (4.0)

また、CTCAE Grade 3 以上の有害事象については以下に示す。

表 CTCAE Grade 3 以上の有害事象一覧

	BuCy 群(n=64)		BuFlu 群(n=62)		Total(n=126)	
AE	No	%	No	%	No	%

	Cardiac	1	1.6	0	—	1	0.8	
	Coagulation	2	3.1	1	1.6	3	2.4	
	GI, upper	20	31.3	10	16.1	30	23.8	
	GI, lower	13	20.3	5	8.1	18	14.3	
	Hepatic	21	32.8	20	32.3	41	32.5	
	Infection	44	68.8	31	50.0	75	59.5	
	Neurologic	0	—	0	—	0	—	
	Pulmonary	1	1.6	2	3.2	3	2.4	
	Renal	1	1.6	2	3.2	3	2.4	

- 5) Rambaldi 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. Lancet Oncol. 2015;16:1525-36.

イタリアの 25 の病院移植センターとイスラエルの 1 つの病院移植センターにおいて、急性骨髓性白血病患者を対象とした非盲検多施設共同無作為化第 III 相試験が実施された。

対象患者は 40～65 歳で、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の全身状態 (PS) が 3 未満であり、完全寛解状態にある患者であった。患者は、Bu/Cy の静脈内投与群と Bu/Flu の静脈内投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付けられた。Bu/Cy 群に割り当てられた患者は、4 日間連続して Bu 0.8 mg/kg を 1 日 4 回、2 時間ずつ静脈内投与され (-9 日目から-6 日目まで 16 回投与、総投与量 12.8 mg/kg)、Cy は 2 日間連続して 1 日 60 mg/kg 投与された (-4 日目と-3 日目、総投与量 120 mg/kg)。Bu/Flu 群に割り当てられた患者は、同量の Bu を静脈内投与され (-6 日目から-3 日目まで)、Flu は 4 日間連続して 1 日 40 mg/m² 投与された (-6 日目から-3 日目まで、総投与量 160 mg/m²)。主要評価項目は 1 年非再発死亡率であり、これは ITT に基づいて評価され、安全性評価はプロトコルに準拠した集団で評価された。252 例の患者を登録し、Bu/Cy (n=125) または Bu/Flu (n=127) を投与する群に無作為に割り付けた。追跡期間の中央値は 27.5 か月であった。1 年無再発死亡率は、Bu/Cy 群で 17.2% (95% CI 11.6-25.4)、Bu/Flu 群で 7.9% (95% CI 4.3-14.3) であった (Gray 検定、p=0.026)。最も頻度が高かったグレード 3 以上の有害事象は、消化器系の有害事象 (Bu/Cy 群の 121 例の患者のうち 28 例 [23%]、Bu + Flu 群の 124 例の患者のうち 26 例 [21%]) および感染症 (Bu/Cy 群の 21 例 [17%]、Bu/Flu 群の 13 例 [10%] の患者に少なくとも 1 つのイベントが認められた) であった。

高齢の急性骨髓性白血病患者において、MAC における Bu/Flu のレジメンは、Bu/Cy のレジメンよりも移植関連死亡率が低いことが示され、強力な抗白血病作用も維持さ

れている。したがって、高齢患者に対する同種移植の計画においては、このレジメンを標準治療とみなすべきである。

投与中止に至った事象については示されていない。

死亡に至った事象は Bu/Cy 群で 50 例、Bu/Flu 群で 51 例であり、その内訳は以下に示す。

表 死亡に至った事象

	Bu/Cy 群 No.(%) (n=121)	Bu/Flu 群 No.(%) (n=124)
Total mortality	50 (41%)	51 (41%)
Relapse death	27 (22%)	38 (31%)
Non-relapse death	23 (19%)	13 (10%)
Graft-versus-host disease	5 (4%)	3 (2%)
Infection	8 (7%)	7 (6%)
Viral	0 (0%)	2 (2%)
Bacterial	5 (4%)	2 (2%)
Fungal	3 (2%)	1 (<1%)
Unknown cause	0 (0%)	2 (2%)
Organ failure	9 (7%)	1 (<1%)
Heart	2 (2%)	1 (<1%)
Lung	4 (3%)	0 (0%)
Gastrointestinal	1 (<1%)	0 (0%)
Multiple	2 (2%)	0 (0%)
Haemorrhage	1 (<1%)	1 (<1%)
Other	0 (0%)	1 (<1%)

CTCAE Grade 3 以上の事象を以下に示す。

表 CTCAE Grade 3 以上の事象

AE	Bu/Cy 群 No.(%) (n=121)			Bu/Flu 群 No.(%) (n=124)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Infection	13 (11%)	4 (3%)	8 (7%)	6 (5%)	0	7 (6%)
Gastrointestinal	27	0	1	26	0	0

	(22%)		(<1%)	(21%)		
Metabolic/laboratory	8 (7%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	0	0
Pulmonary/upper respiratory	8 (7%)	1 (<1%)	4 (3%)	2 (2%)	1 (<1%)	0
Cardiac arrhythmia/cardiac general	1 (<1%)	0	3 (2%)	3 (2%)	0	0
Neurology	3 (2%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
Constitutional symptoms*	1 (<1%)	0	0	2 (2%)	0	0
Allergy/immunology	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Blood/bone marrow	13 (11%)	3 (2%)	0	8 (6%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Dermatology/skin	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Renal/genitourinary	3 (2%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Musculoskeletal/soft tissue	3 (2%)	0	0	0	0	0
Haemorrhage/bleeding	2 (2%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Endocrine	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Hepatobiliary/pancreas	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Ocular/visual	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Pain	3 (2%)	0	0	0	0	0
Vascular	2 (2%)	0	0	0	0	0
Coagulation	0	2 (2%)	0	0	0	0
Secondary malignancy	0	0	0	3 (2%)	0	0
Multi-organ failure	0	0	2 (2%)	0	0	1 (<1%)

* 「Constitutional symptoms*」には fever, fatigue, insomnia などの全身症状が含まれます。

また、移植後 28 日以内における、Bearman 基準に基づく Grade 別臓器毒性を以下に示す。

表 Bearman 基準における Grade3 以上の臓器毒性

	Bu/Cy 群 No.(%) (n=121)	Bu/Flu 群 No.(%) (n=124)

Mucosa	1 (<1%)	1 (<1%)
Liver	0	1 (<1%)
Gut	2 (2%)	0
Bladder	2 (2%)	0
Heart	1 (<1%)	0
Kidney	0	0
Central nervous system	1 (<1%)	0
Lung	0	0

<Flu/TT/Bu>

- 6) Peters C, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. J Clin Oncol. 2020;39:295-307.

FORUM 試験は、無作為化対照試験、非盲検、国際多施設共同、第 III 相、非劣性試験で前治療としての併用化学療法が TBI の代替となり得るかどうかの検討が行われた。高リスク ALL であり、診断時年齢が 18 歳以下、造血幹細胞移植（HSCT）施行時年齢が 4～21 歳、造血幹細胞移植前に完全寛解に達し、HLA 一致血縁または非血縁ドナーを有する患者を、分割 12Gy TBI およびエトポシドによる MAC 群と、Flu、TT、および Bu または Treo のいずれかを併用する群に無作為に割り付けられた。

543 例の患者がスクリーニングを受け、417 例が無作為に割り付けられ、212 例が TBI、201 例が化学療法によるコンディショニングを受けた。追跡期間の中央値は 2.1 年であった。ITT 集団において、2 年全生存率（OS）は TBI 群（0.91、95% 信頼区間 0.86～0.95、P < 0.0001）が化学療法によるコンディショニング群（0.75、95% 信頼区間 0.67～0.81）と比較して有意に高かった。再発および治療関連死亡の 2 年間の累積発生率は、TBI 群ではそれぞれ 0.12（95%CI、0.08～0.17、P < 0.0001）、0.02（95% CI、<0.01～0.05、P = 0.0269）、化学療法によるコンディショニング群ではそれぞれ 0.33（95%CI、0.25～0.40）、0.09（95%CI、0.05～0.14）であった。

TBI とエトポシドの併用は、化学療法による前処置と比較して全生存期間（OS）の改善と再発リスクの低下が認められた。したがって、同種造血幹細胞移植を受ける 4 歳以上の高リスク ALL 患者には、TBI とエトポシドの併用が推奨される。

MAT (Modified as treated) 集団における、移植後 100 日までの CTCAE Grade 3 以上の有害事象について以下に示す。

表 CTCAE Grade 3 以上の有害事象

AE	TBI n(%)	Busulfan-based	Treosulfan-based
----	----------	----------------	------------------

		CHC n(%)	CHC n(%)
Reduced granulocytes	164 (86%)	84 (90%)	80 (92%)
Reduced haemoglobin	153 (81%)	75 (79%)	75 (85%)
Reduced leukocytes	170 (89%)	85 (89%)	82 (93%)
Reduced platelets	171 (90%)	91 (95%)	82 (93%)
Haemolysis	2 (1%)	0 (0%)	3 (4%)
Non-Haematologic toxicity	163 (86%)	75 (78%)	75 (84%)
Allergic reaction/hypersensitivity (incl. drug fever)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Cytokine release syndrome/acute infusion reaction	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
PTLD (post-transplant lymphoproliferative disease)	1 (1%)	0 (0%)	6 (7%)
Serum sickness	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Arrhythmia	3 (2%)	1 (1%)	3 (4%)
Cardiac function	7 (4%)	1 (1%)	2 (3%)
DIC (disseminated intravascular coagulation)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Thrombotic microangiopathy	4 (2%)	0 (0%)	2 (2%)
Acute vascular leak syndrome	5 (3%)	3 (3%)	1 (1%)
Thrombosis/embolism	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Changes in the skin	4 (2%)	3 (3%)	8 (9%)
Diarrhoea	24 (13%)	14 (15%)	17 (19%)
Vomiting	24 (13%)	7 (7%)	18 (20%)
Stomatitis	124 (65%)	42 (44%)	49 (56%)
Nausea	70 (37%)	27 (28%)	32 (36%)
Colitis	5 (3%)	3 (3%)	3 (4%)
Ileus, gastrointestinal	3 (2%)	2 (2%)	4 (5%)
CNS haemorrhage	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (1%)	4 (4%)	2 (2%)

Pulmonary haemorrhage	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Bladder haemorrhage	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Other haemorrhage	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Bilirubin	21 (11%)	13 (14%)	12 (14%)
Elevated ALT or AST	43 (23%)	13 (14%)	15 (17%)
VOD (veno-occlusive disease)	4 (2%)	3 (3%)	1 (1%)
Liver dysfunction/failure (clinical)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Pancreatitis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fever	14 (7%)	5 (5%)	8 (9%)
Infection	71 (37%)	33 (34%)	57 (65%)
Osteonecrosis (avascular necrosis)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Peripheral neurotoxicity	1 (1%)	0 (0%)	5 (6%)
Central neurotoxicity	3 (2%)	3 (3%)	2 (2%)
Leukoencephalopathy	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Encephalopathy	2 (1%)	0 (0%)	3 (4%)
Seizure	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Hypoxia	21 (11%)	14 (15%)	15 (17%)
Pneumonitis, pulmonary infiltrates	13 (7%)	8 (9%)	9 (11%)
ARDS (acute respiratory distress syndrome)	4 (2%)	4 (4%)	5 (6%)
Aspiration	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)
Atelectasis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Creatinine	5 (3%)	1 (1%)	2 (2%)
Haematuria	3 (2%)	3 (3%)	4 (5%)
Proteinuria	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

MAT集団において死亡に至った事象は61 / 380例 (16%) であり、そのうちTBI群が19 / 194例 (10%)、Bu CHC群が22 / 96例 (23%)、Treo CHC群が20 / 90例 (22%) であった。

移植後の再発による死亡は38 / 380例 (10%) であり、そのうちTBI群が12 / 194例 (6%)、Bu群が15 / 96例 (16%)、Treo群が11 / 90例 (12%) であった。

非白血病性の死亡は23 / 380例 (6%) であり、そのうちTBI群が7 / 194例 (4%)、Bu

CHC群が7 / 96例 (7%)、Treo CHC群が9 / 90例 (10%) であった。

また、17 / 380例 (4%) で治療関連死が認められており、その内訳を以下に示す。

表 治療関連死 (TRM) の内訳*

死因	TBI 群 (n=194)	Bu 群 (n=96)	Treo 群 (n=90)
Infection fungal	2	1	-
Infection viral	2	2	1
Infection viral + bacterial	-	-	3
Infection bacterial	-	-	1
Acute graft-versus-host disease	1	-	1
Chronic graft-versus-host disease	2	2	2
Bleeding	-	1	-
Veno-occlusive disease	-	1	-
Post-transplant lymphoproliferative disease	-	-	1
Total	7	7	9

*さらに、TBI 群に割付されたが、Treo の化学療法を受けた患者（プロトコール違反）が、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を主な死因として死亡した。

移植後100日までの急性GVHD (Grade 3-4) は、ITT集団ではTBI群で25/212例 (12%)、CHC群で18/201例 (9%) 認められ、MAT集団ではTBI群で24/194例 (13%)、Bu-CHC群で8/96例 (8%)、Treo-CHC群で9/90例 (10%) 認められた。

<Flu/TBI>

- 7) Bornhauser M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:1035-44.

初回完全寛解期の急性骨髓性白血病患者を対象に、強度減弱前処置である Flu ベースのコンディショニングレジメンと標準レジメンを比較する前向き非盲検無作為化第 III 相試験である。

18～60 歳の最初の完全寛解で中リスクまたは高リスクの急性骨髓性白血病(細胞遺伝学によって定義)の患者は、2Gy の全身照射と 150mg/m²Flu を 4 回投与する強度減弱前処置群、または 2Gy の全身照射と 120mg/kg の Cy を 6 回投与する標準前処置群に割り付けられた。主要評価項目は、ITT 集団における非再発死亡率であった。

99例の患者が強度減弱前処置群に、96例の患者が標準前処置群に割り当てられた。非再発死亡率の発生率は、強度減弱前処置群と標準前処置群の間で差はなかった（3年経過時の累積発生率：13% [95% CI 6-21] vs 18% [10-26]; HR 0.62 [95% CI 0.30-1.31]）。再発率（累積発生率 3年：28% [95%CI 19-38] vs 26% [17-36]; HR 1.10 [95% CI 0.63-1.90]）、無病生存期間（3年無病生存期間 58% [95% CI 49-70] vs 56% [46-67]; HR 0.85 [95% CI 0.55-1.32]）、および全生存期間（3年全生存期間 61% [95% CI 50-74] vs 58% [47-70]; HR 0.77 [95%CI 0.48-1.25]）は群間で有意差はなかった。口腔粘膜炎のグレード3～4は、強度減弱前処置では標準前処置群に比べ少なかった（強度減弱前処置群の50例の患者に対して、標準前処置群の73例の患者）。移植片対宿主病、ビリルビンとクレアチニンの濃度上昇などの他の副作用の頻度は、両群間で有意差はなかった。

強度減弱前処置は、生存転帰に影響を与えることなく、標準的な前処置と比較して、非再発死亡率の発生率と毒性影響の減少をもたらすため、初回寛解期に移植を受ける60歳未満の急性骨髓性白血病患者には優先的に使用され得る。

強度減弱前処置群でATL上昇が1/94例（1%）、再発による死亡が1/94例（1%）、標準前治療群でクレアチニクリアランス障害が1/90例（1%）認められ、これらは移植前に中止となった。標準前治療群を受けた90例中8例は院内にて死亡した。そのうち7例は治療関連死、1例は移植後に肺炎による呼吸不全を発症し死亡した。CTC Grade 3以上の有害事象については以下に示す。

表 CTC Grade 3以上の有害事象

AE	CTC Grade	標準前治療群		強度減弱前処置群	
		No.(%) (n=88)	No.(%) (n=94)	No.(%) (n=88)	No.(%) (n=94)
Oral mucositis	3	55 (63)		38*(41)	
	4	18 (20)		12*(13)	
Increased creatinine concentrations	3	2 (2)		0 (0)	
	4	1 (1)		2 (2)	
Increased bilirubin concentrations	3	9 (10)		3 (3)	
	4	2 (2)		3 (3)	

*Oral mucositisに関してはn=93で算出している。

- 8) Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. *Cancer.* 2013;119:602-11.

同種造血幹細胞移植前の強度減弱前処置（RIC）の最適な強度を検討するため無作為

化第2相試験が実施された。血液悪性腫瘍の患者139例（年齢中央値、54歳、範囲、21-65歳）が、FluとBuおよびウサギ抗胸腺細胞グロブリン（Bu-rATG）（n=69）または全身照射（TBI）（n=70）のいずれかに割り付けられ、その後、同種HSCTを受けた。

- Flu-Bu-rATG:Flu (30 mg/m² daily on days -5 to -1)、Bu (1 mg/kg 4 times daily on days -4 to -3, rATG) (2.5 mg/kg on day -3).
- Flu-TBI:Flu (30 mg / m² daily on days -5 to -2)、TBI (2 Gy)

追跡期間中央値は54カ月（範囲、26-88カ月）であった。1年全生存率は両群で同一であった。4例の患者がTBI後に移植片不全を経験した。グレード2から4の急性移植片対宿主病の発生率は、TBI群よりもBu-rATG群の方が高かったが（47%対27%;P=0.01）、慢性移植片対宿主病では差は認められなかった。Bu-rATG群では、客観的奏効率が高く（65%対46%;P=0.05）、再発率が低かった（27%対54%;P<0.01）。しかし、非再発死亡率は、TBI群よりもBu-rATG群の方が高かった（38%対22%;P=0.027）。5年経過時の全生存率はTBI群及びBu-rATG群でそれぞれ41%、無増悪生存率は29%で、両群間で統計的な差はなかった。

移植中止に至った事象については示されていない。移植後に発現した本品特有の有害事象及び死亡に至った事象を以下に示す。81/139例（58%）が追跡期間中に死亡し、そのうち40/81例（49%）は再発による死亡であった。

表 移植後に発生した本品特有の有害事象

AE	FLU-BU-rATG群 No.(%) (n=69)	FLU-TBI群No.(%) (n=70)
aGVHD		
└Grade 2	16(23)	8(11)
└Grade 3-4	17(24)	12(17)
cGVHD		
└Limited grade	10(18)	15(25)
└Extensive grade	34(61)	27(46)
Cause of death*		
└Disease recurrence	15	25
└Graft failure	0	2
└GVHD	17	5
└Secondary cancer	1	2
└Others	5	2

*各事象の、全体数に対する割合は示されていない。

<Flu/Bu2>

- 9) Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. *Cancer.* 2013;119:602-11.
 <Flu/TBI>の項に記載
- 10) Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e28-39.
- Flu/Treo の併用によるコンディショニングの有効性と安全性を、低強度の Flu/Bu と比較検討するため、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランドの 31 の移植センターは、非盲検、無作為化、非劣性、第 III 相試験を実施した。18~70 歳の急性骨髓性白血病または骨髓異形成症候群の患者が対象であった。
- 患者は (1:1) で、3 日間 (-4 日~-2 日) に 1 日 10 g/m² の Treo を 2 時間の点滴静注で投与する群、または -4 日と -3 日に 6 時間間隔で 0.8 mg/kg の Bu を 2 時間の点滴静注で投与する群にランダムに割り付けられた。両群とも 5 日間 (-6 日~-2 日)、1 日 30 mg/m² の Flu を静脈内投与した。
- 主要評価項目は HSCT 後 2 年時点の無イベント生存率であった。有効性は治療を受け移植を完了したすべての患者で評価され、安全性は治療を受けたすべての患者で評価された。
- 476 例の患者が登録された (Bu 群では 240 例が治療と移植を受け、Treo 群では 221 例が治療を受け、220 例が移植を受けた)。追跡期間の中央値は、Treo 群で 15.4 か月 (IQR 8.8-23.6)、Bu 群で 17.4 か月 (6.3-23.4) であった。2 年 EFS は、Treo 群で 64.0% (95%CI 56.0-70.9)、Bu 群で 50.4% (42.8-57.5) であった (HR 0.65 [95%CI 0.47-0.90]; 非劣性は p<0.0001、優越性は p=0.0051)。最も多く報告されたグレード 3 以上の有害事象は、血液化学検査の異常 (Treo 群の患者 221 例中 33 例 [15%] 対 Bu 群の患者 240 例の患者 35 例 [15%]) と胃腸障害 (患者 24 例 [11%] 対患者 39 例 [16%]) でした。重篤な有害事象は、Treo 群の 18 例 (8%)、Bu 群の 17 例 (7%) の患者で報告された。死因は移植関連が主なものであった。
- CTCAE Grade 3 以上の有害事象を以下に示す。

表 CTCAE Grade 3 以上の有害事象

AE	Bu 群 No.(%) (n=240)			Treo 群 No.(%) (n=221)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with any event	116 (48)	12 (5)	3 (1)	98 (44)	14 (6)	6 (3)
Gastrointestinal disorders	34 (14)	5 (2)	0	20 (9)	4 (2)	0

General disorders and administration site conditions	12 (5)	0	0	4 (2)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (3)	0	0	10 (5)	0	0
Nervous system disorders	8 (3)	0	0	5 (2)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (2)	0	0	4 (2)	0	0
Abnormal blood chemistry results	33 (14)	2 (1)	0	31 (14)	2 (1)	0
Vascular disorders	25 (10)	2 (1)	0	21 (10)	1 (<1)	0
Infections and infestations	13 (5)	7 (3)	2 (1)	21 (10)	5 (2)	6 (3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	6 (3)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
Metabolism and nutrition disorders	12 (5)	1 (<1)	0	16 (7)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	29 (12)	0	0	31 (14)	2 (1)	0
Cardiac disorders	6 (3)	0	1 (<1)	6 (3)	1 (<1)	0
Renal and urinary disorders	1 (<1)	0	0	0	3 (1)	0
Psychiatric disorders	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	0	0
Immune system disorders	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
Ear and labyrinth disorders	1 (<1)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning, and procedural complications	2 (1)	0	0	1 (<1)	0	0
Hepatobiliary disorder	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
Reproductive system and breast disorder	1 (<1)	0	0	0	0	0
Surgical medical procedures	0	0	0	1 (<1)	0	0

重篤な有害事象は Bu 群で 17/240 例 (7%)、Treo 群で 18 例 / 221 例 (8%) であった。そのうち、治療に関連した重篤な有害事象は Treo 群で 6 例 / 221 例 (3%)、Bu 群で 8 例 / 240 例 (3%) であり、感染症が Treo 群で 4 / 221 例 (2%)、Bu 群で 4 / 240 例 (1.7%)、肝胆道障害が Treo 群で 0 / 221 例 (0%)、Bu 群で 3 / 240 例 (1%) 報告された。

Treo 群では 52 / 221 例 (24%) が死亡し、死因は再発が 26 / 221 例 (12%)、移植関連死が 23 / 221 例 (10%)、その他（自殺および敗血症）が 2 / 221 例 (1%) であり、原因不明が 1 / 221 例 (<1%) であった。移植関連死の内訳は、感染症が 8 / 221 例 (4%)、GvHD が

4 / 221 例 (2%)、GvHD と感染症の合併が 2 / 221 例 (1%)、多臓器不全を伴う GvHD と感染症の合併が 1 / 221 例 (<1%)、腎不全を伴う感染症が 1 / 221 例 (<1%)、腎不全及び間質性肺炎を伴う感染症が 1 / 221 例 (<1%)、腎不全及び多臓器不全を伴う感染症が 1 / 221 例 (<1%)、多臓器不全を伴う感染症が 3 / 221 例 (<1%)、腎不全及び多臓器不全を伴う出血性合併症が 1 / 221 例 (<1%)、心毒性及び腎不全を伴う感染症が 1 / 221 例 (<1%) であった。

Bu 群では 82 / 240 例 (34%) が死亡し、死因は再発が 36 / 240 例 (15%)、移植関連死が 45 / 240 例 (19%)、二次悪性腫瘍が 1 / 240 例 (<1%) であった。移植関連死の内訳は、感染症が 17 / 240 例 (7%)、GvHD が 8 / 240 例 (3%)、GvHD と感染症の合併が 7 / 240 例 (3%)、多臓器不全が 2 / 240 例 (1%)、移植片不全と感染症が 1 / 240 例 (<1%)、心毒性が 4 / 240 例 (2%)、多臓器不全を伴う感染症が 3 / 240 例 (1%)、中枢神経毒性を伴う感染症が 1 / 240 例 (<1%)、出血と肝静脈閉塞性疾患を伴う感染症が 1 / 240 例 (<1%) であった。急性 GVHD (Grade 3-4) は Bu 群で 23/240 例 (10%)、Treo 群で 14/220 例 (6%) 報告された。慢性 GVHD は Bu 群で 103/190 例 (54%)、Treo 群で 91/179 例 (51%) 報告された。

<Flu/Mel>

- 11) Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2017;35:1154-61.
<MAC (FLU/BU4) と RIC (FLU/BU 又は FLU/MEL) >の項に記載

- 12) Eapen M, et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. Blood Adv. 2018;2:2095-103.

国際血液骨髄移植研究センター (CIBMTR) に報告されたデータを用いて、臨床的寛解状態の急性骨髓性白血病 (AML) または骨髓異形成症候群 (MDS) を持つ成人において、一般的に使用される個々の MAC および RIC レジメンによる HCT 転帰を比較するレトロスペクティブな研究が報告された。

米国で 2009 年から 2014 年の間に非照射コンディショニング後移植を受けた寛解状態の急性骨髓性白血病 (AML; n = 1258、年齢中央値 58 歳) または骨髓異形成症候群 (MDS; n = 951) の患者を対象とした。高強度 Bu4/Cy による 3 年最良の無再発生存率 (RFS) (44%) は、高強度 Flu/Bu4 (44%)、低強度 Flu/Mel (52%; P = 0.53)、および Flu/Mel + ATG (44%; P = 0.38) による前処置と同等であった。低強度 Flu/Bu2 + ATG では RFS が低かった (31%; P = 0.0006)。高強度 Flu/Bu4 + ATG (38%; P = 0.05) および低強度 Flu/Bu2 (38%; P = 0.02) でも RFS は低かったが、その差は本分析で設定された有意水準には達しなかった。Flu/Mel の RFS は Flu/Bu2 (P = 0.01) および Flu/Bu2 + ATG (P = 0.0006) よりも優れていた。3 年再発率は Flu/Mel で 22% であったのに対し、Flu/Bu2 で 46%、Flu/Bu2 + ATG で 56% であった。Flu/Bu2 レジメンによる

非再発死亡率のわずかな減少にもかかわらず、高い再発率により RFS が低下した。このデータは、寛解状態の AML または MDS に対して Bu4/Cy、Flu/Bu4、および Flu/Mel レジメンが最適な RFS をもたらすことを支持している。低強度 Flu/Mel による低再発率は、より高強度のレジメン後と同等の RFS であった。移植中止に至った事象及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象については示されていない。6 か月時点でのグレード 3~4 急性 GVHD の発症率を以下に示す。Bu4/Cy 群で 21%、Flu/Bu4 群で 19%、Flu/Bu4+ATG 群で 15%、Flu/Bu2 群で 16%、Flu/Bu2+ATG 群で 14%、Flu/Mel 群で 19%、Flu/Mel+ATG 群で 26% であった。

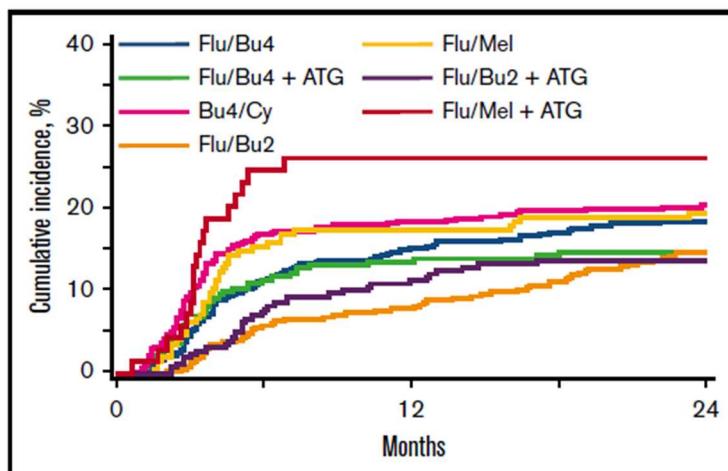


図 前処置レジメンの強度別にみた Grade 3-4 の急性 GVHD 発症率

また、本品特有の安全性情報としてレジメン別の NRM（非再発死亡率）、再発率、治療失敗率、全死亡率を以下に示す。

表 レジメン別の NRM（非再発死亡率）、再発、治療失敗、全死亡率

	レジメン	ハザード比 (95% CI)	P 値
非再発死亡率 (NRM)			
Risks compared with Bu4/Cy			
	Bu4/Cy	1	—
	Flu/Bu4	0.99 (0.75–1.29)	0.92
	Flu/Bu4/ATG	0.95 (0.69–1.32)	0.77
	Flu/Bu2	0.71 (0.52–0.98)	0.03
	Flu/Bu2/ATG	0.72 (0.50–1.05)	0.07
	Flu/Mel	1.12 (0.80–1.57)	0.49
	Flu/Mel/ATG	1.17 (0.74–1.84)	0.5

Risks compared with Flu/Mel			
	Flu/Mel	1	—
	Flu/Bu2	0.63 (0.45–0.88)	0.008
	Flu/Bu2/ATG	0.64 (0.43–0.94)	0.02
	Flu/Mel/ATG	1.04 (0.65–1.67)	0.87
再発率 (Relapse)			
Risks compared with Bu4/Cy			
	Bu4/Cy	1	—
	Flu/Bu4	1.05 (1.07–1.81)	0.64
	Flu/Bu4/ATG	1.47 (1.14–1.88)	0.003
	Flu/Bu2	1.66 (1.34–2.07)	<.0001
	Flu/Bu2/ATG	2.09 (1.65–2.64)	<.0001
	Flu/Mel	0.71 (0.51–1.00)	0.05
	Flu/Mel/ATG	0.99 (0.59–1.64)	0.96
Risks compared with Flu/Mel			
	Flu/Mel	1	—
	Flu/Bu2	2.32 (1.67–3.33)	<.0001
	Flu/Bu2/ATG	2.95 (2.07–4.19)	<.0001
	Flu/Mel/ATG	1.39 (0.79–2.47)	0.26
治療失敗 (Treatment Failure)			
Risks compared with Bu4/Cy			
	Bu4/Cy	1	—
	Flu/Bu4	1.03 (0.86–1.22)	0.75
	Flu/Bu4/ATG	1.22 (1.00–1.47)	0.05
	Flu/Bu2	1.24 (1.03–1.49)	0.02
	Flu/Bu2/ATG	1.41 (1.16–1.72)	0.0006
	Flu/Mel	0.93 (0.73–1.17)	0.53
	Flu/Mel/ATG	1.16 (0.84–1.61)	0.37
Risks compared with Flu/Mel			
	Flu/Mel	1	—
	Flu/Bu2	1.33 (1.06–1.69)	0.01
	Flu/Bu2/ATG	1.52 (1.20–1.94)	0.0006
	Flu/Mel/ATG	1.25 (0.85–1.79)	0.22
全死亡率 (Overall Mortality)			
Risks compared with Bu4/Cy			
	Bu4/Cy	1	—

	Flu/Bu4	1.05 (0.88–1.27)	0.54	
	Flu/Bu4/ATG	1.26 (1.03–1.56)	0.02	
	Flu/Bu2	1.14 (0.93–1.38)	0.2	
	Flu/Bu2/ATG	1.28 (1.04–1.58)	0.02	
	Flu/Mel	0.92 (0.72–1.18)	0.5	
	Flu/Mel/ATG	1.36 (0.98–1.91)	0.07	
Risks compared with Flu/Mel				
	Flu/Mel	1	—	
	Flu/Bu2	1.23 (0.97–1.56)	0.08	
	Flu/Bu2/ATG	1.40 (1.08–1.80)	0.009	
	Flu/Mel/ATG	1.49 (1.03–2.14)	0.03	

13) Shimoni A, 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;21:2109–16.

様々な血液悪性腫瘍に対して Flu ベースの RIC を施行された 151 例の患者の同種幹細胞移植(SCT)転帰をレトロスペクティブに分析した研究報告である。

72 例の患者は Flu と静注 Bu (FB) で前処置を受け、79 例の患者は Flu と Mel (FM) の前処置を受けた。FM はより骨髄抑制的であった。グレード III-IV の臓器毒性は FB と FM 投与群でそれぞれ 31% と 53% に発生し ($P=0.005$)、急性移植片対宿主病グレード II-IV はそれぞれ 33% と 53% に発生した ($P=0.01$)。非再発死亡率(NRM)はそれぞれ 16% と 40% であった ($P=0.003$)。活動性疾患(HR 2.2、 $P=0.003$)と以前の自家 SCT(HR 1.7、 $P=0.04$)は全生存率(OS)の低下と関連していた。寛解状態で移植された患者の中では、FB と FM 後の OS はそれぞれ 72% と 36% であり ($P=0.03$)、これは FM での NRM 増加によるものであった。同様に、活動性疾患で移植された患者は FM でより高い NRM を経験したが、再発率が低いほど、OS は同等であった。結論として、理論的に用量が同等とされる RIC レジメン間に顕著な転帰の違いがある。FM レジメンはより骨髄抑制的で毒性が高いが、疾患制御は良好である。FB は寛解状態で移植された患者において生存率の改善と関連していた。これらの観察結果は前向き研究でのさらなる検討に値する。

NCI Grade 3～4 の臓器毒性（粘膜炎を除く）は、64 / 151 例 (42%) に発生し、FB 群では 22 / 72 例 (31%)、FM 群では 42 / 79 例 (53%) で認められた。そのうち死亡に至った事例は FB 群で 7 例、FM 群で 18 例であった。急性 GVHD Grade II～IV は 52 例、急性 GVHD Grade III～IV は 31 例、慢性 GVHD は評価可能な 86 例のうち 49 例に発生し、うち 26 例が広範型、23 例が限局型であった。詳細を以下に示す。

表 臓器毒性及びGVHDの発現数・累積発現率

	All No.(%) (n = 151)	FB No.(%) (n = 72)	FM No.(%) (n = 79)
Organ toxicity			
Any grade ≥ 3 toxicity (excluding mucositis)	64 (42%)	22 (31%)	42 (53%)
Severe mucositis	60 (40%)	21 (29%)	39 (49%)
Hepatic toxicity	50 (33%)	20 (28%)	30 (38%)
Veno-Occlusive Disease of the Liver (VOD)	7 (5%)	3 (4%)	4 (5%)
Cardiovascular toxicity	5 (3%)	0 (0%)	5 (6%)
Neurological toxicity	5 (3%)	1 (1%)	4 (5%)
Renal toxicity	17 (11%)	3 (4%)	14 (18%)
Pulmonary/ Diffuse Alveolar Hemorrhage (DAH)	12 (8%)	2 (3%)	10 (13%)
Thrombotic Microangiopathy (TMA)	9 (6%)	1 (1%)	8 (10%)
Death due to Organ Toxicity	n=25	n=7	n=18
Cumulative incidence*	17 (12–24)	10 (5–20)	23 (16–35)
Acute GVHD Grade II–IV*	43 (35–53)	33 (23–48)	53 (42–68)
Acute GVHD Grade III–IV*	29 (21–40)	17 (9–32)	42 (30–58)
Chronic GVHD*	62 (51–74)	61 (47–79)	62 (48–80)
Death due to GVHD	n=16	n=4	n=12
Cumulative incidence*	11 (7–18)	6 (2–15)	17 (10–28)

*臓器毒性、GVHD、再発による死亡率は累積罹患率分析を用いて推定し、競合リスクとした。死亡率は95%信頼区間とともに示した。

**累積発生率を示す。急性または慢性GVHDの合併症に関連する死亡を含む。

移植後2年の移植関連死亡(NRM)は41例で認められた。そのうち、21例が臓器毒性、16例が急性GVHD関連の合併症、4/151例(3%)が感染症で死亡した。

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献等の選定理由の概略等>
“fludarabine AND transplantation AND conditioning”で文献検索したところ2,604件が該当した(2025年4月2日現在)。そのうち、“randomized controlled trial”でfilteringをおこなった結

果は 60 件であった。日本における臨床試験については、” fludarabine AND transplantation AND conditioning AND Japanese”として検索し、”clinical trial”で filtering を行ったところ 6 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、ALL と再生不良性貧血に関する論文でフルダラビンのレジメンの詳細が記載されており、今回の要望に有用と考えた文献を記載する。

<海外における臨床試験等>

- 1) Brissot E et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin after reduced intensity peripheral blood allogeneic cell transplantation in recipients of matched sibling or 10/10 HLA matched unrelated donors: final analysis of a randomized, open-label, multicenter, phase 2 trial. *Blood Cancer journal* 2024;14:31. ¹⁹⁾

本試験はランダム化非盲検多施設共同第 2 相試験である。

全症例が Flu-Bu2 (Flu:30 mg / m² / 日の 5 日投与、総用量 150 mg / m²、Bu: 130 mg/m²/日) による RIC を受け、一致血縁ドナーまたは 10/10 human leukocyte antigen (HLA) 一致非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を受けた。

患者は、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) 5mg/kg と標準的な移植片対宿主病 (GVHD) 予防を併用する群、または post-transplantation cyclophosphamide (PTCy) 50mg/kg/日と標準的な GVHD 予防を 3 日目と 4 日目に併用する群に無作為に割り付けられた。

主要評価項目は造血幹細胞移植後 12 カ月の GVHD および無再発生存率の複合評価項目であった。

89 例の患者は PTCy または ATG による対照予防投与群に無作為に割り付けられた。

12 カ月時点での無病生存率は PTCy 群で 65.9%、ATG 群で 67.6% であった (P=0.99)。累積再発率、非再発死亡率、全生存率も両群で同等であった。12 カ月時点での無再発生存率は PTCy 群で 54.5%、ATG 群で 43.2% であった (P=0.27)。PTCy 群では 37 件、ATG 群では 31 件の AE が報告された。心臓関連 AE は PTCy 群で 6 件、ATG 群で 4 件発生し、1 年時点での発生率に有意差はなかった(11.4% vs 8.1%, P=0.69)。出血性膀胱炎は PTCy 群で 4 件、ATG 群で 1 件であった。EBV と CMV 再活性化の発生率に有意差はなく、感染症発生率も両群で同程度であった。両群とも主な死因は疾患進行であった。主要目的は達成されなかったが、完全一致ドナーからの PBSCT による Flu-Bu 前処置を受けた患者における GVHD 予防に PTCy は有効であり、有害事象および QOL の点で良好な忍容性が認められた。

- 2) Kim H et al. A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2012;91:1459-69 ²⁰⁾

本試験は 2 種類の異なる前治療レジメン (Cy+ATG および Cy+Flu+ATG) におけるレジ

メン関連毒性を比較したランダム化第 III 相臨床試験である。

Cy-ATG 群では 200mg/kg の cyclophosphamide が投与され、Cy-Flu-ATG 群では Flu 30 mg/m² が 5 日間連日投与(days -6 to -2)及び cyclophosphamide 100mg/kg が投与された。

合計 83 例の患者 (Cy-ATG 群 40 例、Cy-Flu-ATG 群 43 例) が登録された。79 例が再生不良性貧血であり、4 例が骨髄異形成症候群であった。事前に規定されたレジメン関連毒性は Cy-Flu-ATG 群で優位に低かった (23.3 vs. 55.0 %; P=0.003)。

治療と関連のある感染、類洞閉塞症候群、血尿、発熱、及び死因を問わない死亡は Cy-ATG 群で頻度が高い傾向にあったが、有意な差ではなかった。

好中球の生着不全、急性移植片対宿主病 (GVHD)、及び慢性 GVHD は両群で差がなかった (それぞれ 2.5 vs. 2.33 %; P=0.959、15.0 vs. 23.3 %; P=0.388、及び 16.7 vs. 16.2 %; P=0.961)。4 年生存率は両群で差がなかった。

- 3) Patriarca F et al. Busulfan- or Thiotepa-Based Conditioning in Myelofibrosis: A Phase II Multicenter Randomized Study from the GITMO Group. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:932-40²¹⁾

骨髄線維症に対する造血幹細胞移植のための前治療として flu/Bu および flu/TT のランダム化比較試験である。

主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) であった。

前処置レジメンは、標準レジメンとして、i.v. Flu 30 mg/m² を day -8～day-3、i.v. Bu 0.8 mg/kg を day -5 および-4 に 4 回ずつと day -3 に 2 回 (合計 8 mg/kg) とした。

試験レジメンとして、i.v. Flu 30 mg/m² を day -8～day-3、i.v. TT 6 mg/kg を days -4 および-3 に 2 回ずつとした。

60 例の患者が登録され、年齢中央値は 56 歳、Dynamic International Prognostic Staging System (DIPSS)による分類では intermediate-2 または high-risk score が 65%を占めていた。

ドナーの内訳は HLA-identical sibling (n = 25), matched unrelated (n = 25) or single allele mismatched unrelated (n = 10) であった。

フォローアップ期間の中央値は 22 か月 (range : 1-68 か月) で、FB 群対 FT 群の、造血幹細胞移植から 2 年後の結果は以下であった。

PFS : 43% vs 55% (P = 0.28)、全生存率 (OS) : 54% vs 70% (P = 0.17)、再発・増悪 : 36% vs 24% (P = 0.24)、非再発死亡率 (NRM) : 両群とも 21% (P = 0.99)、生着不全 : 14% vs 10% (P = 0.96)。DIPSS スコアの intermediate-1 の患者においては FT 群の PFS が良かつた (P = 0.03)。

好中球生着、及び血小板生着は前治療の脾臓摘出による影響が大きく (hazard ratio [HR], 2.28; 95% CI, 1.16 to 4.51; P = 0.02)、移植時の脾腫も影響していた (HR, 0.51; 95% CI, 0.27 to 0.94; P = 0.03)。移植後 30 日以内に評価された前処置レジメン関連の毒性作用は、FB

群では FT 群と比較して、グレード 3-4 の有害事象の報告が少なかった（6 件対 11 件）。最も頻繁に報告されたグレード 3-4 の有害事象は、FB 群では感染症（4 件、66%）、FT 群では消化器系毒性（5 件（46%））であった。

FB 群 30 人中 6 人（20%）、FT 群 30 人中 6 人（20%）が移植関連死で死亡した。死因には感染症（6 例）、GVHD（2 例）、脳症（2 例）、重度の腎不全（1 例）、骨髓機能不全（1 例）が含まれ、両群で均等に分布していた。

移植後 30 日以内に評価された、前処置レジメンに関連する主な有害事象は以下に示す。

表 移植後 30 日以内の有害事象（Grade 3-4 を含む）

Adverse Event	FB Arm, n (%)		FT Arm, n (%)	
	Grade I-II	Grade III-IV	Grade I-II	Grade III-IV
All adverse events	24	6	19	11
Gastrointestinal toxicities	8 (33)	0	3 (16)	5 (46)
Fever	3 (13)		4 (21)	1 (9)
Infections	3 (13)	4 (66)	6 (32)	0
Cardiac toxicity	0	1 (17)	0	0
Hepatic toxicity	0	0	0	1 (9)*
Respiratory toxicity	2 (8)	1 (17)	0	1 (9)
Renal and urinary disorders	2 (8)	0	3 (16)	0
Nervous system disorders	1 (4)	0	0	1 (9)
Vascular disorders	0	0	1 (5)	2 (18)
Metabolism disorders	1 (4)	0	2 (10)	0
Eye disorders	1 (4)	0	0	0
Musculoskeletal disorders	2 (8)	0	0	0
Psychiatric disorders	1 (4)	0	0	0

*Venous occlusive disease of the liver.

Grade II-IV の急性 GVHD の累積発症率は 20%（95%信頼区間：11%～31%）、Grade III-IV の GVHD は 8%（95%信頼区間、3%～17%）であった。急性 GVHD で最も多く侵された臓器は皮膚で患者 17 名中 8 名（47%）に認められた。18 ヶ月時点における慢性 GVHD 全体の累積発生率は 15%（95%信頼区間：7%～26%）、中等度慢性 GVHD の発生

率は8%（95%信頼区間：3%～17%）であった。重度の慢性GVHDを発症した患者はいなかった。

- 4) Mohty M 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;116:4439-43. ²²⁾
 45歳以上の第一寛解期ALLの症例に対して、RIC（n=127）または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、無白血病生存率の有意な予後因子ではなかった（p=0.23、HR=0.84）。

（安全性に係る記載の詳細なし）

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ALLにおける、有効な治療選択肢である。

死亡に至った事象を以下に示す。

表 死亡に至った事象

Causes of death	MAC group n=449 (%)	RIC group n=127 (%)
Relapse/disease progression	88 (42)	33 (58)
Infection	45 (21)	8 (14)
GVHD	40 (19)	11 (19)
Other transplant-related causes	37 (18)	5 (9)

治療中止に至った事象及びCTCAE Grade3-4の有害事象については示されていない。急性GVHD及び慢性GVHDの発生率については以下に示す。

表 Grade別急性GVHD及び慢性GVHDの発生率

	MAC群 n=449 (%)	RIC群 n=127 (%)
Acute GVHD		
-Grade 0～1	261 (62)	83 (71)
-Grade 2	98 (23)	21 (18)
-Grade 3～4	60 (14)	13 (11)
Chronic GVHD (patients alive at day 90)	136 (36)	40 (38)

- 5) Mei M 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.* 2020;26:1425-32. ²³⁾

72症例の寛解期 ALL に対する、血縁および非血縁 HLA 一致ドナーからの、Flu(25mg/m² × 5) / Mel (140 mg / m²) 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%、無増悪生存率 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。

(安全性に係る記載の詳細なし)

Flu/Mel による移植前治療は、成人 ALL の治療として、有望な治療法である。

治療中止に至った事象及び CTCAE Grade3-4 の有害事象については示されていない。

急性 GVHD は 43 人 (60%) に診断され、19 人がグレード I、15 人がグレード II、7 人がグレード III、2 人がグレード IV であった。慢性 GVHD は 45 人 (62%) に発症し、8 人が限局型、37 人 (51%) が広範型であった。広範型慢性 GVHD 患者のうち 7 人が慢性 GVHD 治療中の死亡に至った。

- 6) Spyridonidis A 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:e812 ²⁴⁾

成人 ALL 第一寛解期における、Flu+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、白血病無再発生存率および再発、非再発死亡率、全生存率、および無 GVHD、無再発生存率に TBI 投与量が影響されなかった。

(安全性に係る記載の詳細なし)

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 で十分である。

治療中止に至った事象及び CTCAE Grade3-4 の有害事象については示されていない。

死亡に至った事象は以下に示す。

表 死亡に至った事象

Cause of Death	8-Gy TBI/flu group	12-Gy TBI/flu group
Disease recurrence	55 (40.7%)	76 (43.9%)
Infection	36 (26.7%)	41 (23.7%)

GVHD	17 (12.6%)	22 (12.7%)
------	------------	------------

急性 GVHD（グレード II-IV、III-IV）、慢性 GVHD、広範型慢性 GVHD、非再発死亡（NRM）の発生率について、各群の結果を以下に示す。

表 各群における急性 GVHD・慢性 GVHD・非再発死亡（NRM）の発生率

Outcome	Total Study Population (n = 639)			Patients < 55 y of Age (n = 360)		
	8-Gy TBI/flu (n = 494)	12-Gy TBI/flu (n = 145)	P	8-Gy TBI/flu (n = 229)	12-Gy TBI/flu (n = 131)	P
Acute GvHD, II-IV (180 d)	26.7% (22.8–30.7)	23.6% (16.8–31.1)	0.5	23% (17.7–28.8)	24.9% (17.7–32.8)	0.7
Acute GvHD, III-IV (180 d)	8.8% (6.5–11.5)	8.1% (4.3–13.5)	0.85	6.8% (4–10.7)	8.8% (4.7–14.6)	0.46
Chronic GvHD (2 y)	39.6% (34.3–44.8)	36.8% (27.5–46.1)	0.48	39% (31.1–46.9)	39% (28.8–49)	1
Extensive chronic GvHD (2 y)	16.1% (12.3–20.2)	15.1% (9–22.7)	0.6	14.7% (9.6–20.7)	17.3% (10.3–25.9)	0.85
REL	21% (16.9–25.3)	26.7% (18.8–35.1)	0.19	22.4% (16.3–29.2)	23.7% (15.7–32.6)	0.96
NRM	18.2% (14.5–22.2)	11.7% (6.7–18.3)	0.056	11.7% (7.3–17.2)	12.2% (6.8–19.3)	0.87
LFS	60.9% (55.6–65.7)	61.7% (51.9–70)	0.65	65.8% (57.8–72.7)	64.1% (53.7–72.7)	0.91
OS	69.1% (64–73.7)	69.3% (59–77.5)	0.41	72.8% (65–79.2)	70.9% (59.6–79.5)	0.83
GRFS	47.7% (42.4–52.8)	50% (40.3–59)	0.44	53.1% (45.1–60.5)	50.9% (40.5–60.5)	0.97

CI = confidence interval; flu = fludarabine; GvHD = Graft versus Host Disease; GRFS = GvHD-free, relapse-free survival; Gy = Gray; HR = hazard ratio; IQR = interquartile range; LFS = leukemia-free survival; n = number of patients; NRM = nonrelapse mortality; OS = overall survival; Ph = Philadelphia chromosome; REL = relapse; TBI = total body irradiation.

- 7) Srinivasan R 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;133:305-14.²⁵⁾

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、Flu 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、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、シクロホファミド (120 mg/kg) と Flu (125 mg/m²) で、GVHD 予防として、シクロスボリンは、単独で、またはミコフェノール酸モフェチルもしくはメトトレキサートと併用して使用された。

全ての患者で、安定した生着を得た。

26 例の患者のうち 24 例は、移植後の中央値 21 ヶ月で生存していた。

25 例の患者が抗生物質に反応する発熱性好中球減少症を発症し、そのうち 9 例は前処置後的好中球減少期間中に細菌感染症（主にライン関連）を発症した。PNH 患者 1 例は好中球回復と同時にステロイド反応性の生着症候群を発症し、別の PNH 患者は抗凝固療法中に肺出血を発症したが、ステロイド治療と抗凝固療法中止で改善した。前処置レジメンは概ね忍容性が良好で、類洞閉塞症候群や粘膜炎は発症しなかった。急性 GVHD（グレード II-IV 65%、グレード III-IV 54%）および慢性 GVHD（56%）で、移植関連死亡は 1 例だった（累積発生率 7%）。

フルダラбинを含む NMA は、生着不全のリスクの高い再生不良性貧血の患者において、安定した生着と優れた生存をもたらす。

PNH の 3 名の患者は ATG の合計 4 回投与を完了できず、ATG 投与中止に至った。うち 1 例は ATG 投与期間中に急性門脈血栓症を発症し、腹痛や腹水などの症状による中止、

1例は激しい腹痛と発熱性溶血反応、低血圧による中止、1例はATG投与2日後に昇圧剤の必要な低血圧、肺水腫、全身浮腫、トランスマニナーゼ上昇による中止となった。移植関連死亡(TRM)は1例で、死因は慢性GVHDに関連した感染症であった。CTCAE Grade別の有害事象を以下に示す。

表 CTCAE Grade別の有害事象

Adverse event	Grade I-II	Grade III-IV
Nausea/vomiting	23	0
Diarrhoea	6	0
Acute infusion reaction/cytokine release syndrome	17	6
Serum sickness	0	2
Elevated alanine transaminase	10	6
Hyperbilirubinaemia	11	5
Hyperglycaemia	6	2
Alopecia	26	0
Elevated creatinine	4	0
Haemolysis	2	1
Febrile neutropenia	0	25
Cholecystitis	0	1
Thrombosis	0	2

GVHDの発生状況を以下に示す。

表 GVHDの発生状況を含む移植成績の概要

	All patients	SAA	PNH
Engraftment [n (%)]	26 (100)	13 (100)	12 (100)
Transfusion independence [n (%)]	26 (100)	13 (100)	12 (100)
Acute GVHD [n (%)]			
Grade II–IV	16 (62)	9 (69)	6 (50)
Grade III–IV	13 (50)	6 (46)	6 (50)
CGVHD [n (% evaluable)]	13 (56)	8 (62)	4 (33)
Limited	10 (43)	6 (46)	3 (25)
Extensive	3 (13)	2 (15)	1 (8)
TRM [n (%)]	1 (4)	1 (7)	0 (0)

- 8) Maury S 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;94:1312-5.²⁶⁾

重症再生不良性貧血に対する 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。

欧州造血細胞移植グループ（EBMT）の推奨に従って、Flu 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 (Flu+Cy±ATG) を、同時期に標準的な移植前治療(Cy±ATG)で移植を行った 239 症例と後方視的に検討した。

Flu: 30 mg/m²/日×4 日間、Cy : 300 mg/m²/日×4 日間、ATG : 3.75 mg/kg/日 × 4 日

フルダラビンによる前治療を行った患者群において OS が有意に優れていた (p=0.04)。これは、生着不全が Flu 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)。

GVHD に関しては、2 群間で有意差はなかった。

(安全性に係る記載の詳細なし)

フルダラビンによる移植前治療は、再生不良性貧血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。

治療中止に至った事象については示されていなかった。

死亡例は、Fludarabine 群で 7 例 (23%)、対照群 (Cy+ATG) で 86 例 (36%) であった。内訳は以下に示す。

表 死亡に至った事象

	Flu+Cy±ATG (n=30)	Cy±ATG (n=239)
死亡数 , n (%)	7 (23)	86 (36)
死因 , n (%)		

infection	5 (17)	45 (19)	
GVHD	-	13 (5)	
cardiac failure	-	3 (1)	
multi-organ failure	1 (3)	3 (1)	
related to graft failure	-	16 (7)	
secondary malignancy	1 (3)	1	
other	-	5 (2)	

GVHD の発生状況については以下に示す。

表 GVHD 発生状況

Acute GVHD, n (%)	Flu+Cy±ATG (n=30)	Cy±ATG (n=239)
0-I	27 (90)	190 (81)*
II-IV	3 (10)	45 (19)
Chronic GVHD, n (%)		
Limited	3 (13)	31 (19)
Extensive	3 (13)	21 (13)

*n=235.

<日本における臨床試験等>

- 1) Tanaka T et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:928.e1-928.e7. ²⁷⁾

本試験の目的は HLA-haploidentical ドナー からの PBSCT を GVHD 予防として PTCy レジメンを用いて実施した際の安全性と有効性を検討することである。

本試験は前向き多施設共同 I/II 相試験であり、日本の 16 施設が参加した。

主要評価項目は PBSCT 60 日後の生着し、グレード 3/4 の急性 GVHD が発現していない状態での生存確率である。

主要評価項目の期待確率は 60% と見積もり、閾値確率は過去の試験に基づき 30% と設定した。

前治療レジメンは Flu (30 mg/m²/d from day -7 to-2)、 Mel (40 mg/m²/d on days -3 and -2)、 TBI (2 Gy on day -1)とした。

GVHD 予防は tacrolimus 0.02 mg/kg/d を day -1 に開始し、 PTCy 50 mg/kg/d を day +3 および +5)、 mycophenolate mofetil 2000 mg/d を day +6 に開始した。

18 例の成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 患者が PBSCT を実施された。主要評価項目に合致した患者は 89% (95% CI, 65% to 99%) であった。

グレード 2-4 の急性 GVHD、グレード 3/4 の急性 GVHD、及び moderate-to-severe の慢性 GVHD の累積発現率はそれぞれ 39%、11%、及び 17% であった。

1 年生存率は 83% であり、2 年年生存率は 73% であった。1 年後の無再発死亡率および病勢の進行は 11% と 28% であった。

グレード 3 以上の非血液毒性は 14 例 (78%) に認められた。また、グレード 3 の毒性は 11 例 (61%)、グレード 4 の毒性は 3 例 (17%) に認められた。グレード 2 以上的心毒性は 4 例 (22%) に認められた。

治療中止に至った有害事象は示されていない。治療 1 年以内に死亡に至った事象は 2 例であり、死因は非感染性肺障害が 1 例、敗血性ショックが 1 例であった。

Grade 3 以上の非血液毒性は 14 例 (78%) の患者に発現した。そのうち、Grade 3 は 11 例 (61%)、Grade 4 は 3 例 (17%) であった。内訳を以下に示す。

表 移植後 1 年間の非血液毒性 (Grade3 以上を含む)

Toxicity	n (%)	
	Grade 2	Grade ≥ 3
During the first 28 days		
Cardiotoxicities	2 (11)	2 (11)
Diarrhea	9 (50)	3 (17)
Febrile neutropenia	0 (0)	4 (22)
Increased creatinine	4 (22)	0 (0)
Mucositis	3 (17)	0 (0)
Hematuria	3 (17)	0 (0)
Hyperglycemia	3 (17)	0 (0)
Hypoxia	0 (0)	2 (11)
Increased ALT	2 (11)	0 (0)
Weight gain	2 (11)	0 (0)
Ascites	1 (11)	0 (0)
From day 29 to day 365		
Diarrhea	NA*	2 (11)
Calcineurin inhibitor-induced pain syndrome	NA*	1 (6)
Vertebral compression fracture	NA*	1 (6)
Thrombotic microangiopathy	NA*	1 (6)
Non-infectious lung injury	NA*	1 (6)

* Grade 2 toxicities were evaluated only during the first 28 days. NA indicates not applicable.

移植後 1 年間に発生した感染症を以下に示す。

表 移植後 1 年間に発生した感染症

Infection	n (%)
Bacterial infection	
Colitis	2 (11)
Bacteremia	4 (22)
Pneumonia	2 (11)
Sepsis	1 (6)
Septic shock	1 (6)
Fungal infection	
<i>Aspergillus</i> pneumonia	1 (6)
<i>Aspergillus</i> encephalitis	1 (6)
Viral infection	
Cytomegalovirus antigenemia	8 (44)
Cytomegalovirus colitis	1 (6)
Hemorrhagic cystitis*	6 (33)
Varicella zoster	1 (6)

* Due to adenovirus ($n = 2$), BK virus ($n = 1$), adenovirus + BK virus ($n = 1$), adenovirus + JC virus ($n = 1$), and unknown ($n = 1$).

急性 GVHD Grade II-IV の累積発症率は 100 日で 39% (95%信頼区間: 17%~61%)、Grade III-IV は 11% (95%信頼区間: 1.7%~30%) であった。中等度～重症の慢性 GVHD の累積発症率は 1 年で 17% (95%信頼区間: 3.8%~37%) であった。

- 2) Kako S 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;95:251-7.²⁸⁾ 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、Flu : 30 mg/m²/day for 4 days、Cy : 25 mg/kg/day for 4 days、ATG : 1.25 mg/kg/day, days -4 to -3。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 例で観察された。二次性生着不全は 1 例で観察された。レジメン関連毒性 (RRT) のうち、心毒性または膀胱毒性は大きな問題ではなかった。15 日目に早期に死亡した 1 例の患者は RRT から回復しなかったが、他のすべての患者は RRT から回復した。静脈閉塞性疾患または血栓性微小血管障害を発症した患者は認められなかった。6 例の患者がグレード 1 の急性 GVHD を発症したが、グレード 2-4 の急性 GVHD を発症した患者は認められなかった。

慢性GVHDの累積発生率は1年で37.7%であった。

OSは1年と3年で96.3%であった。

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) Tanaka J 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;48:1389-94.²⁹⁾

寛解期に初回同種造血幹細胞移植を行った45歳以上のALL575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。

<前処置>

- MAC群(n=369)：通常シクロホスファミド(CY)と組み合わせた高用量放射線療法および化学療法
- RIC群(n=206)：Fluと以下のいずれかの組み合わせ
 - 低用量TBI(8Gy以下)
 - ブスルファン(9mg/kg以下)
 - メルファラン(140mg/m²以下)

RIC群は、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OS(51%対53%)、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(OSにおけるハザード比0.35、95%信頼区間0.15-0.81、p=0.014、およびDFSにおけるハザード比0.36、95%信頼区間0.16-0.81、p=0.013)。

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。

治療中止に至った事象は示されていない。死亡に至った事象については以下に示す。

表 死亡に至った事象

	MAC, n (%)	RIC, n (%)
Original disease	38 (22)	21 (23)
Acute GVHD	9 (5)	9 (10)
Chronic GVHD	6 (4)	2 (2)
Graft rejection	3 (2)	3 (3)
Infection	38 (22)	22 (24)
Hemorrhage	6 (4)	5 (5)
Interstitial pneumonitis	21 (12)	4 (4)
Organ failure	26 (15)	11 (12)
Others	25 (15)	15 (16)

Abbreviations: MAC = myeloablative conditioning; RIC = reduced-intensity conditioning.

CTCAE Grade による詳細な有害事象は示されていないが、治療関連死（NRM）に関して、1年時点で MAC 群 30%（95%信頼区間: 25%～34%）、RIC 群 26%（95%信頼区間: 21%～33%）、3年時点で MAC 群 38%（95%信頼区間: 33%～44%）、RIC 群 36%（95%信頼区間: 28%～43%）と報告されている。

GVHD の発生状況については以下に示す。

表 GVHD（移植片対宿主病）の発生状況

	MAC group	RIC group
Acute GVHD grade		
0–1 (%)	194 (54%)	118 (59%)
II–IV (%)	148 (41%)	75 (37%)
Not evaluable (%)	19 (5%)	8 (4%)
Missing	8	5
Chronic GVHD grade		
Extensive	84 (24%)	42 (20%)
Limited	33 (9%)	30 (15%)
Not evaluable	64 (18%)	34 (17%)
No	173 (49%)	97 (48%)
Missing	15	3

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Peric Z 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;55:1560-69.³⁰⁾

45歳より高齢の ALL 患者に対する同種造血幹細胞移植における、至適 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、Flu/Bu (n = 127)、Flu/Mel (n = 190)、Flu/TBI、(n = 100) であった。

2年後、累積再発率 (Flu/Bu 40%、Flu/Mel 36%、Flu/TBI 41%、p = 0.21)、移植関連死亡率 (Flu/Bu 18%、Flu/Mel 22%、Flu/TBI 14%、p = 0.09)、全生存率 (Flu/Bu 55%、Flu/Mel 50%、Flu/TBI 60%、p = 0.62)、無白血病生存率 (Flu/Bu 43%、Flu/Mel 42%、Flu/TBI 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) Georges GE et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Current opinion in hematatology. 2016;23:495-500.³¹⁾
 以前、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 Cy 200mg/kg、ATG 90 mg/kg、2Gy 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、シクロホスファミドの投与量を減量し、Flu 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、ATG、Cy 50 mg/kg、Flu 120 mg/m²、および 2Gy TBI が、至適移植前治療とされる。
- 3) Lum SH et al. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep. 2019;19: 52. ³²⁾
 造血幹細胞移植は、原発性免疫不全症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、原発性免疫不全症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、原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植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 MAC においても Bu (AUC 90 mg*h/L)/TT(10 mg/kg)/Flu(150mg/m²)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), Treo (42 mg/m²)/TT (10 mg/kg)/Ful (150 mg/m²)、さらに減量した Bu (AUC 60 mg*h/L)/Flu(150 mg/m²), Treo(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原発性免疫不全症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＞

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer、Wintrobe's Clinical Hematology、Williams Hematologyについて今回の要望に関連があると考えられる記載の有無を検討し、以下に記載した。

- 1) K.Kaushansky et al. Williams Hematology 10th Edition: Mc Graw Hill Education; 2021. p.440-67 ³³⁾
 PART V Chapter 29 : Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Transplant Preparative Regimens:
 Allogenic の項に Bu/Cy の肝毒性を軽減するための代替療法として Bu/Flu が記載されている。
 Reduced-intensity transplantation の項に TBI+MMF+Cyclosporin に Flu 90 mg/m² を追加す

るレジメンが各種の悪性腫瘍に使用されている記述がある。

また、Flu 90～150 mg/m² 及び Cy 900～2000 mg/m² に rituximab または 90Y ibritumomab tiuxetan を加えたレジメンが低悪性度リンパ腫に有効であったことが記載されている。

MMF: Mycophenolate mofetil

- 2) Robert T. Means, Jr et al. Wintrobe's Clinical Hematology 15th Edition: Wolters Kluwer; 2023. p.2297-334. ³⁴⁾

Part 8: Hematopoietic Cell Therapy

Chapter 104: Hematopoietic Cell Transplantation

移植の適応：一般的な移植の適応が記載されており、同種移植（Allogeneic）については以下の記載がされている。

- 非悪性疾患として：重症免疫不全症候群、重症再生不良性貧血、ヘモグロビン異常症、酵素異常症
- 悪性疾患として：急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、骨髓異形成症候群、慢性骨髓性白血病、骨髓増殖性疾患、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫

また、悪性疾患に対する前処置は次の記載がある。

- 強度減弱前処置 (Reduced Intensity Conditioning) レジメンとして : Flu 150mg/m² + Mel 100mg、Flu 90mg/m² + TBI 1400 cGy
- 骨髓非破壊的 (Nonmyeloablative) レジメンとして : フルダラビン 90mg/m² + 全身放射線照射

Chapter 105: Hematopoietic Cell Transplantation for Nonmalignant Disorders

原発性免疫不全症、ファンコニ貧血およびサラセミア（鎌状赤血球症）に対するフルダラビンをベースとした他の薬剤等を組み合わせたレジメンの治療成績が記載されている。

- 3) 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⁾

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、NMA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 MAC が開発された。

フルダラビンと骨髓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>

新臨床腫瘍学には今回の要望に該当する記載はなかった。

- 4) 寺倉精太郎.大量化学療法の考え方. 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⁾

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用量制限毒性は明らかではない。

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>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン、American Society of Clinical Oncology (ASCO) ガイドライン、European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン、National Cancer Institute- Physician Data Query (NCI-PDQ) には今回の要望に該当する記載はなかった。

- 1) UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 米国の項に記載

- 2) The EBMT Handbook 2024 :

13 Conditioning

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について 英国の項に記載

- 3) Page KM, 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:e363-74.³⁷⁾

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) Lankester AC et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021;56:2052-62.
³⁸⁾

Table 1. Conditioning regimens.

Flu ($150\text{mg}/\text{m}^2$)/Cy (20-40mg/kg)、Flu ($150\text{mg}/\text{m}^2$)/Mel ($140\text{mg}/\text{m}^2$)、ivBu (AUC = $60\text{-}70\text{mg}^*\text{h/L}$)/Flu ($160\text{-}180\text{mg}/\text{m}^2$)、Treo (30-42 g/m²)/Flu ($150\text{-}160\text{mg}/\text{m}^2$)、ivBu (AUC= $85\text{-}95\text{mg}^*\text{h/L}$)/Flu ($160\text{mg}/\text{m}^2$)、Treo (30-42 g/m²)/Flu ($150\text{-}160\text{mg}/\text{m}^2$)/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) 尾崎修治 他.造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年度版（第 3.1 版）³⁹⁾

3. 急性リンパ球性白血病／リンパ球性リンパ腫 (ALL/LBL) CQ6

45 歳以上の ALL に使用される RIC(Reduce intensity conditioning, 強度減弱前処置) レジメンは Flu をベースに、Bu, Mel, TBI のいずれかを追加するレジメンが広く使用されている。

これら 3 つの RIC レジメンにおける優劣は存在せず、いずれも同等の治療成績であった。

4. 慢性骨髓性白血病／骨髓増殖性腫瘍 (CML/MPN) CQ18

移植前治療について、MAC と、NMA の後方視的解析による比較では、両群で OS にはないため、いずれも選択可能であるが、若年者では、無 GVHD/再発生存率を考慮すると、MAC が推奨される。

MF に対する同種移植の前方視的試験は限られているため、至適な移植前処置は明らかではない。

NMA では、Flu/Bu もしくは、Flu/Mel が主に用いられているが、その至適投与量や、これらに追加する ATG や TBI の要否・投与量（線量）など、まだまだ検討すべき課題が多い。

- 2) 山下卓也 他. 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置 第 2 版. 第 2 版 ed: 2020.⁴⁰⁾

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) 大量化学療法を主体とする前処置

(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、進行期の骨髓系腫瘍に対する前処置として用いた際の移植後再発と、臍帶血移植（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。

非寛解期の骨髓系腫瘍患者 51 例に対して、移植前処置として FLU (30 mg/m²/6 days, day -7～-2) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days, day -7～-4) + MEL (40 mg/m²/day × 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／骨髓非破壊的前処置 (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/day × 2 days) 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 RIC の治療成績を最初に報告した。続いて、他の研究者から骨髓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。更に、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 例のうち 27 例で生着が得られ、そのうち 1 例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/day×4 days ~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、わが国的小児骨髄不全患者に対して、FLU (100～180 mg/m²) + MEL (70～180 mg/m²) ±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。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

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⁴¹⁾。また、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載している。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

「5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおり、海外及び本邦における臨床試験では、ALL 及び再生不良性貧血に対するフルダラビンの有効性が示されている。国内外の文献報告間で患者背景、併用薬剤および放射線との組み合わせ等、前治療レジメンに相違はあるものの、本剤が前治療薬の主要な薬剤の一つとして使用され、一定の有用性が評価されていると考えられる。フルダラビンは、欧米等 6 カ国では承認されていないものの、日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、本邦及び海外臨床試験成績等から、ALL 等に対する同種造血幹細胞移植の前治療（MAC 及び RIC/NMA）としてのフルダラビンの投与は、欧米等において標準的治療に位置付けられていると考えられており、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効性が期待できると考えられる。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

2008 年 5 月に「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、多発性骨髄腫における同種造血幹細胞移植の前治療」の追加適応

が承認され、15年以上の日本人の安全性情報が集積されている。また、既報の代表的な論文における有害事象の発現状況は「5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおりであり、国内外における新たな安全性上の懸念は認められていない。なお、国内外の臨床試験成績等で認められた主な有害事象は、現行の添付文書において副作用として注意喚起されている事象、または移植や併用薬等のその他の要因に関連して認められる事象であると考えられる。

以上より、適応疾患を問わず同種造血幹細胞移植の前治療に対して本剤を使用する際の安全性については、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策が講じられる場合には、既知の安全性情報の範囲内で使用可能であると考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記（1）及び（2）での有効性及び安全性の総合評価、日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、本邦及び海外臨床試験成績等から、本要望に関して公知申請を行うことは妥当と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容において、同種造血幹細胞移植の前治療（MAC 及び RIC/NMA）としてのフルダラビンの投与が標準治療の一つとして推奨されている。ことから、疾患名を問わず、「同種造血幹細胞移植の前治療」とすることが妥当と考える。

また、国内外の臨床試験等において同種造血幹細胞移植の前治療としての本剤の使用実態が確認できた疾患以外も含め、本剤の効能又は効果を、適応疾患を問わず、「同種造血幹細胞移植の前治療」と設定することを踏まえ、効能又は効果に関連する注意において以下の注意喚起を設定する予定である。

- 本剤の投与にあたっては、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

（2）用法・用量について

日欧米等の診療ガイドライン及び教科書に記載されたフルダラビンリン酸エステルの用法・用量並びに本邦及び海外臨床試験における用法・用量を考慮すると、下記とすることが妥当と考える。

「フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 $30\text{mg}/\text{m}^2$ (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。」

また、国内外の臨床試験等において本剤は様々な抗悪性腫瘍剤等との併用が確認されており、特定の抗悪性腫瘍剤等との併用に限定せず本剤の用法及び用量を設定することを踏まえ、用法及び用量に関連する注意において以下の下線部の注意喚起を追加する予定である。

- 他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤等は、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容（注意喚起等）の異同について

なし

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

なし

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点でのエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

なし

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 第62回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和7年3月14日）参考資料1
- 2) Negrin RS. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. In: Chao NJ, editor. UpToDate. Sep 11, 2023.[Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation>
- 3) Anna Sureda et al. Editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation

- and Cellular Therapies. 2nd ed. Cham (CH)2024. p. 125-134. [Internet]. [cited 2025.3.31]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-44080-9>
- 4) Baron F, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. *J Hematol Oncol.* 2015;8:4.
 - 5) Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e28–39.
 - 6) Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2017;35:1154–61.
 - 7) Kroger N, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). *J Clin Oncol.* 2017;35:2157–64.
 - 8) Lee JH, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol.* 2013;31:701–9.
 - 9) Rambaldi 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. *Lancet Oncol.* 2015;16:1525–36.
 - 10) Peters C, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol.* 2020;39:295–307.
 - 11) Bornhauser M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1035–44.
 - 12) Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. *Cancer.* 2013;119:602–11.
 - 13) Eapen M, et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. *Blood Adv.* 2018;2:2095–103.
 - 14) Shimoni A, 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;21:2109–16.
 - 15) Shimoni A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome using treosulfan based compared to other reduced-intensity or myeloablative conditioning regimens. A

- report of the chronic malignancies working party of the EBMT. Br J Haematol. 2021;195:417-28.
- 16) Saraceni F, 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.
 - 17) Craddock C, et al. Augmented reduced-intensity regimen does not improve postallogeneic transplant outcomes in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2020;39:768-78.
 - 18) Schmid C, et al. Sequential regimen of chemotherapy, reducedintensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2005;23:5675-87.
 - 19) Brissot E et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin after reduced intensity peripheral blood allogeneic cell transplantation in recipients of matched sibling or 10/10 HLA matched unrelated donors: final analysis of a randomized, open-label, multicenter, phase 2 trial. Blood Cancer J. 2024;14:31.
 - 20) Kim H et al. A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. Ann Hematol. 2012;91:1459-69.
 - 21) Patriarca F et al. Busulfan- or Thiotepa-Based Conditioning in Myelofibrosis: A Phase II Multicenter Randomized Study from the GITMO Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:932-40.
 - 22) Mohty M 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;116:4439-43.
 - 23) Mei M 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;26:1425-32.
 - 24) Spyridonidis A 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. Hemisphere. 2023;7:e812.
 - 25) Srinivasan R et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol. 2006;133:305-14.
 - 26) Maury S 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;94:1312-5.

- 27) Tanaka T et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PT Cy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:928.e1-7.
- 28) Kako S 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. *Am J Hematol.* 2020;95:251-7.
- 29) Tanaka J 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;48:1389-94.
- 30) Peric Z 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 Transplant.* 2020;55:1560-69.
- 31) Georges GE et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Curr Opin Hematol.* 2016;23:495-500.
- 32) Lum SH et al. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19:52.
- 33) K.Kaushansky et al. Williams Hematology 10th Edition: Mc Graw Hill Education; 2021:440-67
- 34) Robert T. Means, Jr et al. Wintrobe's Clinical Hematology 15th Edition: Wolters Kluwer; 2023:2297-334.
- 35) Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ et al. editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: Chapter 20 High-dose preparatory regimens: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31.
- 36) 寺倉精太郎. 大量化学療法の考え方. 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年 p. 107-13.
- 37) Page KM, 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:e363-74.
- 38) Lankester AC et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2052-62.
- 39) 尾崎修治 他.造血器腫瘍診療ガイドライン 2024年度版（第3.1版）：日本血液学会；2024年. [Internet]. [cited 2025.4.1]. Available from:<http://www.jshem.or.jp/guideline/table.html>
- 40) 山下卓也 他. 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置（第2版）：日本造血・免疫細胞療法学会；2020年5月. [Internet]. [cited 2025.3.31]. Available from:https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_01_zenshochi.pdf
- 41) 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.

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る企業見解
フルダラビンリン酸エステル
同種造血幹細胞移植の前治療

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
要望者名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量	フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $30\text{mg}/\text{m}^2$ (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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 62 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 7 年 3 月 14 日）において、参考資料 1 のとおり評価された。¹⁾

3. 欧米等 6 力国の承認状況等について**(1) 欧米等 6 力国の承認状況及び開発状況の有無について**

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし

2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英國における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または獨国における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし

(2) 欧米等 6 力国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	<p>1) UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023²⁾</p> <p>2) Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network³⁾</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>【UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023】</p> <p>骨髓破壊的前治療 (MAC) として Flu/Bu4</p> <p>強度減弱前処置/骨髓非破壊的前処置 (RIC/NMA) として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT、Flu/Treo (Treo:本邦未承認) が記載されている。</p> <p>Flu: Fludarabine、TBI: Total Body Irradiation、Mel: Melphalan、Bu: Busulfan、Cy: Cyclophosphamide、 TT: Thiotapec、Treo: Treosulfan</p> <p>【Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network】 (小児)</p> <p>最も一般的な MAC には Bu と Cy±ATG、Cy の代わりに Flu が使用されることもある。</p> <p>ATG : antithymocyte globulin</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>Flu/Bu4 - フルダラビン 120 to 180 mg/m²</p> <p>Flu/TBI - フルダラビン 90mg/m²</p> <p>Flu/Mel - フルダラビン 125 to 150 mg/m²</p> <p>Flu/Bu2- フルダラビン 150 to 160 mg/m²</p> <p>Flu/Cy- フルダラビン 150 to 180 mg/m²</p> <p>Flu/Bu/TT- フルダラビン 150 mg/m²</p> <p>Flu/Treo- フルダラビン 150 mg/m²</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>【UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023】 (IV-144 に記載)</p> <p>【Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network】</p> <p>✓ Bartelink IH, 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, 20 (2014), pp. 345-53⁴⁾</p>

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。
2) 英国	
ガイドライン名	1) The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024 ⁵⁾ 2) EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021;56:2052-62. ⁶⁾ EBMT: The European Society for Blood and Marrow Transplantation
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	【The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024】 MAC として Flu/Bu4、Flu/TT/Bu RIC/毒性減弱前処置 (RTC) /NMA として Flu/TBI、Flu/Cy、FLAG-IDA、Flu/Bu2、Flu/Mel、Flu/Treo (Treo:本邦未承認)、Flu/TT/Bu、FLAMSA が記載されている。 FLAG-IDA : Flu + Cytarabine + G-CSF + Idarubicin、FLAMSA: Flu + Ara-C + Amsacrine (本邦未承認) 【EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity】 (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)/Mel (140 mg/m ²), Bu (AUC=60-70mg*h/L)/Flu (160-180 mg/m ²), Treo (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)/TT (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)	【The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024】 ガイドライン中にフルダラビンの具体的な用法・用量の記載はないが、根拠論文を次項に記載する。 【EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity】については、上記に記載
ガイドラインの根拠論文	【The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024】 (IV-144 に記載) 【EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity】

	詳細が記載された根拠論文の記載なし
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。
3) 独国	
ガイドライン名	英国に同じ
効能・効果 (または效能・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	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国に同じ
効能・効果 (または效能・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	
5) 加国	
ガイドライン名	不明
効能・効果	

(公知申請への該当性に係る企業見解の様式)

要望番号 ; IV-145

(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	
6) 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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

下記のガイドラインについて、フルダラビンに関するレジメンの根拠論文の記述について以下に記載する。

<米国のガイドライン>

【UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023】

(IV-144 に記載)

【Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network】

- 1) I.H. Bartelink, 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, 20 (2014), pp. 345-53

非悪性 HCT 適応、骨髓性悪性腫瘍、または全身照射 (TBI) の禁忌のリンパ性悪性腫瘍を有する HCT レシピエントの 2 つの連続コホートを比較した。2009 年から 2012 年の間に、64 例の小児患者に Flu+Bu (80~95 mg·h/L) を、2005 年から 2008 年の間に 50 例の小児患者に Bu (74~80 mg·h/L) +Cy 投与した。暦時による交絡効果は、2005 年から 2012 年の間に骨髓破壊的用量の TBI を受けた 69 例の患者で検討された。推定 2 年生存率と無イベント生存率は、FluBu 群でそれぞれ 82% と 78%、BuCy (Mel) 群で 78% と 72% であった ($P =$ 有意差なし)。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% 対 36%; $P = 0.007$)、静脈閉塞性疾患 (3% 対 28%; $P = 0.003$)、慢性移植片対宿主病 (9% 対 26%; $P = 0.047$)、アデノウイルス感染 (3% 対 32%; $P = 0.001$)、ヒトヘルペスウイルス 6 感染再活性化 (21% 対 44%; $P = 0.005$) の発生率が低かった。

さらに、好中球減少期間の中央値は FluBu 群で短く (11 日 対 22 日; $P < 0.001$)、輸血必要量も少なかった。Flu (160 mg/m²) と目標投与量の骨髓破壊的 Bu (90 mg·h/L) の組み合わせが、同様の allo-HCT 適応患者において、BuCy (Mel) と比較して毒性が低く、同等の有効性を示すことが示唆された。

移植中止に至った有害事象、死亡に至った事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象については示されていない。

<欧州のガイドライン>

【The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024】

(IV-144 に記載)

【EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity】

詳細が記載された根拠論文の記載なし

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

Pubmedにおいて、“fludarabine AND transplantation AND conditioning AND child” で文献検索したところ 862 件が該当した（2025 年 4 月 2 日現在）。

そのうち、“Randomized Controlled Trial” で filtering を行うと 12 件であった。

報告は、1996 年に始まり、2003 年以降、コンスタンツに毎年 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。

フルダラビンのレジメンの詳細が記載されている主な適応疾患、小児～AYA 世代が含まれる論文について、今回の要望に有用と考えた論文を記載する。

<海外における臨床試験等>

- 4) Kalwak K et al. Comparable outcomes after busulfan- or treosulfan-based conditioning for allo-HSCT in children with ALL: results of FORUM. *Blood Advances* 2025;9:741-51.⁷⁾

小児 ALL 患者に対する同種造血幹細胞移植の TBI 及び化学療法の移植前処置を比較することを目的に、human leukocyte antigen (HLA) 一致同胞または非血縁ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた 4～18 歳の患者 417 例を対象に無作為化、国際共同第 III 相 FORUM 試験が実施された。一部の地域では TBI が利用できないこと、また患者の禁忌を考慮し、本試験では 2013 年から 2018 年まで Bu または Treo ベースの治療を受けた患者の転帰について事前に規定した比較を報告する。

全体で 180 例と 128 例の患者が、それぞれ Bu/TT/Flu または Treo/TT/Flu を実施した。

Bu または Treo のいずれかとともに、静脈内 Flu ($30 \text{ mg/m}^2 / \text{日}$ を 5 日間、合計 150 mg/m^2) および TT (5 mg/kg を 1 日間、1 日 2 回、合計 10 mg/kg) を投与
データは 2023 年 2 月時点で解析され、追跡期間中央値は 4.2 年（範囲、0.3-9.1）であった。

3 年全生存率 (OS) は 0.71 (Bu 95% 信頼区間 [0.64-0.77])、0.72 (Treo [0.63-0.79])、3 年無イベント生存率 (EFS) は 0.60 (Bu [0.53-0.67])、0.55 (Treo [0.46-0.63]) であった。

再発の 3 年累積発生率 (Bu 0.31 [0.25-0.38]；Treo 0.36 [0.27-0.44])、非再発死亡率 (Bu 0.08 [0.05-0.13]；Treo 0.09 [0.05-0.15]) は同等であった。

致命的な静脈閉塞性疾患は各群に 1 例ずつ発生した。

急性・慢性移植片対宿主病 (GVHD)、3 年無 GVHD 生存率および無再発生存率に有意差は認められなかった (Bu 0.48 [0.41-0.55]；Treo 0.45 [0.37-0.54])。

初回および 2 回目の完全寛解患者の転帰はレジメンに関係なく同様であった。

どちらのレジメンも全体的に忍容性が高く、安全性プロファイルも許容範囲内であった。移植後 100 日間に観察された、グレード 3～4 の非血液学的有害事象で最も頻繁に発生したものは、感染症、口内炎、吐き気と嘔吐、肝酵素の上昇、下痢、低酸素症であった。

移植中止に至った有害事象は示されていないが、Bu/TT/Flu 群で 7/180 例 (4%)、Treo/TT/Flu 群で 3/128 例 (2%) の生着不全が認められた。移植後 100 日で評価可能であった患者のうち、Bu/TT/Flu 群で 16/178 例 (5%)、Treo/TT/Flu 群の 13/124 例 (4%) で Grade 3～4 の急性 GVHD

(aGVHD) を発現した。また、移植後最初の 100 日間で最も多く観察された、Grade 3～4 の非血液学的有害事象で最も頻繁に発生したものは、感染症、口内炎、恶心・嘔吐、肝酵素の上昇、下痢、低酸素血症であった。Bu/TT/Flu 群で 2/180 例 (1%)、Treo/TT/Flu 群で 10/128 例 (8%)、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) を発症した。また、Bu/TT/Flu 群で 15/180 例 (8%) が肝静脈閉塞症候群 (VOD) を経験し、そのうち 4/180 例 (2%) が重度または非常に重度の VOD を発症しました。Treo/TT/Flu 群では 9/128 例 (7%) が VOD を経験し、そのうち 2/128 例 (2%) が重度であった。また、両群とも 1 例ずつ VOD が NRM の原因とされている。HSCT 後 3 年間において、Treo/TT/Flu 群で 1/128 例 (1%) に二次悪性腫瘍が認められた。

- 5) Sykora KW et al. Treosulfan vs busulfan conditioning for allogeneic bmt in children with nonmalignant disease: a randomized phase 2 trial. Bone Marrow Transplantation 2024;59:107 - 16⁸⁾

本試験の目的は非悪性腫瘍疾患有する小児に対する同種造血幹細胞移植の最適な前治療レジメンを検討することである。

本試験は前向き無作為化第 II 相試験であり、Bu と Treo 併用レジメンの移植前治療としての安全性、有効性を検討する目的で実施された。

非悪性腫瘍疾患有 (原発性免疫不全症候群、先天性代謝異常、異常ヘモグロビン症、骨髄不全症候群) を有する小児 (全患者の平均年齢は 6.0 (± 5.3) 歳) に対して、Flu (30 mg/m² IV Days 6, 5, 4, 3, 2 before stem cell infusion) と intravenous (IV) Bu (4.8 to 3.2 mg/kg/day) の併用療法、または Flu と IV Treo (10, 12, or 14 g/m²/day) の併用療法が施行された。

TT (2 × 5 mg/kg) は治験担当医師の判断によって適宜追加された。

主要評価項目は freedom from transplantation (treatment)-related mortality (freedom from TRM)とした。

これは、Days -7 から+100 の間に発生した死亡として定義した。

全体で 101 例 (Bu 50 例、Treo 51 例) が少なくとも 12 か月のフォローアップ期間をもって解析された。

Freedom from TRM は Bu 群で 90.0% (95% CI: 78.2%, 96.7%) であり、Treo 群で 100.0% (95% CI: 93.0%, 100.0%) であった。

副次評価項目 (移植関連死) はそれぞれ 12.0% vs 3.9% であった。また OS は 88.0% vs 96.1% であった。

生着不全に関しては、Treo (11 例)の方が Bu(2 例)より多かった。

ただし、これらの患者は 1 例の Bu 投与の患者を除き、いずれも引き続きの治療によって救援された。

CTCAE Grade 3 の有害事象の発現は両群で同様であった。

移植中止に至った有害事象については示されていない。最も一般的に認められた治療に関連する有害事象は、口腔粘膜炎 (Bu 群 : 80.0%、Treo 群 : 70.6%)、発熱 (Bu 群 : 72.0%、

Treо群：70.6%）、および嘔吐（Bu群：64.0%、Treо群：66.7%）であった。肝静脈閉塞症候群（VOD）の発生率はBu群で高く（<全Grade>Bu群：10.0%、Treо群：2.0%、<Jones基準でGrade3以上>Bu群：4.0%、Treо群：0.0%）であった。GVHD及び治療に関連する有害事象の詳細を以下に示す。

表 GVHD 及び治療関連有害事象 (FAS)

	Busulfan No.(%) (N = 50)	Treosulfan No.(%) (N = 51)
Acute GVHD		
GVHD Grade I-IV		
↳ Patients with event, n (%)	21 (42.0)	28 (54.9)
GVHD Grade III-IV		
↳ Patients with event, n (%)	4 (8.0)	7 (13.7)
Chronic GVHD		
Moderate/Severe†	44	47
Treatment-emergent adverse events		
Subjects with any adverse event	48 (96.0)	49 (96.1)
↳ Subjects with AEs of at least CTCAE Grade 3	41 (82.0)	41 (80.4)
↳ CTCAE Grades 1/2	7 (14.0)	8 (15.7)
↳ CTCAE Grade 3	30 (60.0)	34 (66.7)
↳ CTCAE Grade 4	8 (16.0)	7 (13.7)
↳ CTCAE Grade 5	3 (6.0)	0 (0.0)
↳ Serious adverse events	16 (32.0)	18 (35.3)

死亡に至った事象は9/101例(8.9%)であり、そのうちBu群では7/50例(14.0%)、Treо群では2/51例(3.9%)であった。全死亡は移植関連死であり、両群とも主な死因は感染症およびGVHDに関連する多臓器不全であった。

- 6) Mohty M 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;116:4439-43.⁹⁾ (IV-144に記載)
- 7) Mei M 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;26:1425-32¹⁰⁾

(IV-144 に記載)

- 8) Spyridonidis A 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 Hemisphere. 2023;7: e812.¹¹⁾

(IV-144 に記載)

- 9) Srinivasan R 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;133:305-14.¹²⁾

(IV-144 に記載)

- 10) Maury S 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;94:1312-5.¹³⁾

(IV-144 に記載)

- 11) Lee SS et al. Reduced-Intensity Conditioning with Busulfan and Fludarabine for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. Yonsei Med J 2020;61:452-9.¹⁴⁾

MAC に適応できない 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 RIC を施行し、RIC の有効性と安全性を検討した。2010 年 3 月から 2018 年 8 月の間に 13 施設で RIC と Bu-Flu を用いた同種造血幹細胞移植を受けた、19 歳から 65 歳までの連続 ALL 患者 78 例のデータを後方視的に解析した。

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%、OS は 68.7% であった。

多変量解析では、慢性 GVHD を有する患者で無再発生存率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%、全グレードの慢性 GVHD 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。

移植中止に至った事象については示されていない。移植に関連する有害事象として、全 78 例のうち 67 例、92% が口内炎を発症し、そのうち 45% が Grade 1、42% が Grade 2、13% が Grade 3 の口内炎であった。CMV の再活性化は 26/78 例 (45%) で認められた。移植後 100 日までの急性 GVHD の発症は 24/78 例 (30%) であり、急性 GVHD による死亡はありませんでした。慢性 GVHD の発症は 32/78 例 (41%) であり、そのうち Limited が 13/78 例 (17%)、Extensive が 19/78 例 (24%) であった。また、4/78 例 (5%) が慢性 GVHD の進行により死亡した。主な移植関連有害事象は以下に示す。

表 移植関連有害事象

Adverse event	Patient No. (%) (n=78)
Hepatic VOD	0 (0)
Cytomegalovirus (n=58)	26 (45)
Hemorrhagic cystitis* (n=76)	4 (5)
Bacteremia	5 (6)
Clostridium difficile colitis	5 (6)
Fungal pneumonia	3 (4)
Pneumocystis jiroveci pneumonia	2 (3)
Unspecified pneumonia	4 (5)
Herpes zoster	2 (3)
Hepatic candidiasis	1 (1)
Engraftment syndrome	1 (1)
Acute GVHD	24 (30)
└Grade I	7 (9)
└Grade II	6 (7.7)
└Grade III	8 (10.3)
└Grade IV	3 (4)
Chronic GVHD	32 (41)
└Limited	13 (17)
└Extensive	19 (24)

追跡期間中に 27 例の再発と 11 例の NRM が発生した。死因は生着不全、によるものが 3 例、感染症によるものが 4 例、慢性 GVHD によるものが 4 例であった。移植後 6 か月以内の早期死亡は 4/78 例 (5%) で、いずれも生着不全または感染症が原因であった。

- 12) Boztug H et al.Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol.2015;94:297-306. ¹⁵⁾

小児急性リンパ芽球性白血病に対する標準的な骨髓破壊的前処置レジメンは、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、骨髓破壊作用と低毒性プロファイルを兼ね備えている。

トレオスルファンをベースとした移植前処置後に造血幹細胞移植を受けた71例の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、+Cy+Flu,+Flu/Mel, または +Flu/TTで、それぞれの標準的な投与量は、Cy 120 mg/kg, Flu 120～180 mg/m², TT 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EFSは年長児と比較して有意に良好であった。

3年後の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%、≥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。

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付けられている。

移植後100日におけるCTCAE Grade 3以上の有害事象を以下に示す。2/70例（3%）で移植後の生着が見られず死亡に至った。

表 移植後100日におけるCTCAE Grade 3以上の有害事象

	Grade 3		Grade 4	
	All	+FLU/Thio	All	+FLU/Thio
Stomatitis (%)	13/70 (19)	3/20 (15)	5/70 (7)	1/20 (5)
Diarrhoea (%)	6/71 (8)	2/20 (10)	6/71 (8)	1/20 (5)
Vomiting (%)	2/71 (3)	0/20 (0)	4/71 (6)	0/20 (0)
Respiratory (%)	2/70 (3)	1/20 (5)	5/70 (7)	3/20 (15)
Bilirubin (%)	5/69 (7)	0/18 (0)	2/69 (3)	0/18 (0)
SGOT (%)	12/69 (17)	2/18 (11)	1/69 (1)	0/18 (0)

VOD (%)				
CNS (%)	0/70 (0)	0/19 (0)	2/70 (3)	0/19 (0)
PN (%)	1/68 (1)	0/19 (0)	1/68 (1)	0/19 (0)

急性 GVHD は 37/69 例 (54%) に発生し、Grade 3 以上の GVHD は 11/69 例 (16%) で認められた。慢性 GVHD は 13/61 例 (21%) で認められ、そのうち 4/61 例 (7%) は広範型であった。急性 GVHD Grade 3/4 および慢性 GVHD の発生率は、骨髓由来の造血幹細胞移植を受けた患者ではそれぞれ 4/37 例 (11%)、5/34 例 (15%) であったのに対し、末梢血幹細胞移植を受けた患者ではそれぞれ 7/22 例 (32%)、5/18 例 (28%) であった。

- 13) Nagler A et al.Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. Exp Hematol.2001;29:362-70. ¹⁶⁾

造血器腫瘍患者に対する HLA 一致非血縁間骨髓移植は、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骨髓移植における RIC の実行可能性を検討した。(試験デザインの記載なし)

対象は、4 例の ALL4 例 (8 歳～17 歳) を含む 16 例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 例で、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 GVHD (n=1)、および骨髓移植後 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 (DFS) 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骨髓移植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。

死亡に至った症例は全 16 例中 4 例 (25%) であった。このうち、3 例 (18%) は移植関連合併症による死亡、1 例 (6%) は再発による死亡であった。移植関連死亡の内訳は、Grade 4 の出血性膀胱炎によるものが 1 例 (6%)、Grade 4 の中枢神経系毒性によるものが 1 例 (6%)、Grade 4 の急性 GVHD および肝性脳症によるものが 1 例 (6%) であった。

臓器別の毒性については以下に示す。

表 Bearman Grade 別の臓器毒性

N=16	Bearman Grade*				
	0	1	2	3	4
Mucositis	8	5	3	0	0
Liver	7	3	6	0	0
Renal	10	4	2	0	0
Urinary	15	0	0	0	1
CNS	13	0	2	0	2

急性 GVHD は Grade 2 で 4/16 例、Grade 3 で 2/16 例、Grade 4 で 1/16 例の患者に認められた。観察期間中に慢性 GVHD を発症した患者はいなかった。

- 14) Resnick IB et al. Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. British Journal of Haematology.2006;133:649–54. ¹⁷⁾
 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 NMA 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。（試験デザインの記載なし）

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 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 OS は 84% であった。

生存患者 11 例のうち 8 例は 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 例だけであった。

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。

3/12 例 (25%) が Grade 1、1/12 例 (8%) が Grade 2 の皮膚急性 GVHD を発症した。また、1 年以上の長期追跡を受けた 1/8 例 (12%) が、軽度かつ限定的な慢性 GVHD を発症した。前処置に関連した臓器毒性は最小限であり軽度から中等度の口内炎のみであった。

12/13 例 (92%) が好中球減少性発熱を発症し、そのうち 6 件は菌血症が確認された。

3/13 例 (23%) が真菌感染症、1/13 例 (8%) は肝脾カンジダ症を発症、1/13 例 (8%)

がパルボウイルス感染症を発症し血小板減少症を合併した。

また、死亡に至った事象は 2/13 例で、そのうち 1/13 例 (8%) は侵襲性アスペルギルス症（鼻腔および副鼻腔）と *Candida glabrata* による敗血症による死亡、1/13 例は移植前からの難治性 CNS アスペルギルス症由来の CNS 出血と呼吸停止による死亡であった。

- 15) Slatter MA et al.Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with Primary Immunodeficiency: UK experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:529–36. ¹⁸⁾

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。

2006 年 2 月から 2013 年 7 月の間に、英国の施設で造血幹細胞移植を受けた患者 160 例を対象に後ろ向き研究を実施した。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 例の小児の治療成績を報告する（解析対象例；n=124）。全患者に対し、フルダラビン 150 mg/m² を 5 日間連続して分割投与された。

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 例、1~3 の抗原不一致の非血縁者 54 例、HLA 一致同胞 12 例、その他の HLA 一致した家族 17 例、ハプロ不一致ドナー 4 例であった。

移植片は、末梢血幹細胞が 70 例、骨髄が 49 例、臍帯血が 41 例であった。

観察期間の中央値は 4.3 年（範囲 0.8~9.4 年）。

OS は 83% であった。

74 例 (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 例 (9%) のみであった。

4 例の患者は生着不全のため再移植を受けた。

1 例が 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片との間には関連性がなかったが、骨髄キメリズムが 95% 以上であることと末梢血幹細胞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 例の患者は、最長 8.7 年の追跡調査で全員生存していた。

晚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。

安全性に関して、米国国立がん研究所（National Cancer Institute）の毒性基準による正式な評価は実施していないが、肛門周囲の潰瘍、色素沈着の変化、皮膚剥離を含んだ軽度の皮膚毒性が認められた。

死亡に至った事象を以下に示す。

表 死亡に至った事象

死因 (Cause)	件数 (n=160)
Infection	16
GVHD	9
Pulmonary hemorrhage	2
Multiorgan failure	1
Toxicity	2
Severe inflammation	1
PTLD	1
EBV	1
Graft failure	2
Respiratory failure	3
Cerebral infarcts	1
Leukoencephalopathy	1
Pneumonitis	1
Chronic lung disease	1
MDS/AML	1
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	2
Cardiac-related	1
Other	2

- 16) Güngör T et al. 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. ¹⁹⁾
- Flu 180 mg/m² + 低用量 (50-72%) Bu または用量調節 Bu (45-65 mg/L × h) + 抗胸腺グロブリンまたはアレムツマブを用いた RIC 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 カ国の 16 施設から、0~40 歳の CGD 患者 56 例 (年齢中央値 12.7 歳、IQR 6.8-17.3) が参加した。(前向き多施設共同研究)
- 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、OS と 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 例中 42 例 (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 例 (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、OS 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 例 (93%) で確認された。

移植関連の有害事象として、前処置中の SIRS が 1/21 例 (5%)、CMV ウィルス血症が 1/21 例 (5%)、一過性赤血球無形成が 1/21 例 (5%)、一過性腎機能障害が 1/21 例 (5%)、BK ウィルス性膀胱炎が 1/21 例 (5%)、肺感染症・EB ウィルス再活性化が 1/21 例 (5%)、胆囊炎が 1/21 例 (5%)、ロタウィルス感染症が 1/21 例 (5%)、腎機能障害、シクロスボリン早期中止が 1/21 例 (5%) 認められた。また、移植関連死亡率は 4/56 例 (7%) であった。

急性 GVHD (Grade 2~4) は 6/56 例 (11%) に発症し、グレード 3~4 は 2/56 例 (4%) に発症した。また、慢性 GVHD は 1/49 例 (2%) で認められ、移植後 187 日目に致死的な閉塞性細気管支炎を発症した。

- 17) Felber M, et al. Targeted busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood Adv.2020;4:1998–2010.²⁰⁾
血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に対する、RIC の有効性を検討した臨床研究である。前処置は Bu + Flu + 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。

フルダラビン (IV) の用法用量:

- 通常の場合 : 30 mg/m²を静脈内投与
- 体重 9kg 未満の乳児の場合 : 1.2 mg/kg を 1 回量として投与
- 投与期間 : 移植前 8 日目から 3 日目まで (d-8 から d-3)

評価項目は、毒性、生着率、GVHD、血球サブタイプのドナーキメリズム、および全生存期間であった。

7 施設から 25 例の患者 (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 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 細胞のドナーキメリズム中央値は、それぞれ 99.5% (10-100)、97% (30-100)、97.5% (30-100) であった。

8 例 (32%) の患者が肝類洞閉塞症候群を発症したが、デフィブロタイト治療が奏功した。

3 年 OS と EFS はともに 100% であった。

急性グレード III~IV の GHVD 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ドナーキメリズムと優れた治療成績が得られる事が明らかになった。

安全性に関して、5/12 例 (48%) で粘膜炎が認められ、そのうち Grade 3 が 3/12 例 (25%)、Grade 1-2 が 2/12 例 (16%) であった。8/25 例 (32%) で肝静脈閉塞症候群 (SOS) が認められ、そのうち 6/25 例 (25%) が中等症、2/25 例 (8%) が重症であった。肺高血圧症を発症した患者はいなかった。10/25 例 (40%) で Grade 1~2 の急性 GVHD を発症したが、Grade 3~4 の GVHD は発発現しなかった。

11/25 例 (44%) で合計 18 件の感染再活性化または合併症を発症した。そのうち、エプスタイン・バーウイルスが 4/25 例 (16%)、BCG (バシルス・カルメット・ゲラン) 感染が 2/25 例 (8%)、BK ウィルスが 2/25 例 (8%)、ライノウイルスが 2/25 例 (8%)、アデノウイルスが 1/25 例 (4%)、ヒトヘルペスウィルス 6 型が 1/25 例 (4%)、メタニューモウイルスが 1 例 (4%)、真菌感染が 1/25 例 (4%)、および細菌感染 (中心静脈カテーテル関連 2 例、外陰部 1 例、尿路 1 例) が 4/25 例 (16%) であった。

- 18) Bartelink IH 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;20:345–53. ²¹⁾

小児の同種造血幹細胞移植の前処置として、従来の Bu + Cy ± Mel による MAC と用量調節 Bu + 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。(前向き研究) 64 例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。Flu は、40 mg/m² を、1 日 1 回 Bu を 3 時間注入する 1 時間前に投与した (計 4 回)。推定 2 年生存率と EFS 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）。

Bu/Cy(Mel)群と比較して、Flu/Bu群では毒性が低く、急性（非感染性）肺障害（16% vs.36%; P=0.007）、静脈閉塞症（3% vs.28%; P=0.003）、慢性 GVHD（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。

安全性情報に関する記載はない。

- 19) Wagner JE et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. Blood.2007;109: 2256-62.²²⁾

米国では Wagner らにより、78 例の HLA 一致を含む 98 例のファンコニー貧血（FA）患者に対する非血縁移植において、低線量 TBI+Cy±ATG に 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。（後ろ向き多施設研究）

移植時年齢の中央値は 12 歳（範囲 0.8~33 歳）であった。

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% vs. 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<0.001）。

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）。

30/96 例（31%）が Grade 2~4 の急性 GVHD を発症した。そのうち、28/96 例は移植後 100 日以内に急性 GVHD を発症した。17/96 例（18%）で Grade 3~4 の急性 GVHD を発症した。

また、90 日以上生存した患者のうち 16/55 例（29%）が慢性 GVHD を発症した。

3 年後の治療関連死亡率は、フルダラビンを含む前処置群で 47%、フルダラビンを含まない前処置群で 81% であった。

移植後 100 日時点での死亡は、フルダラビンを含む前処置群で 11/44 例（25%）、フルダラビンを含まない前処置群で 34/53 例（64%）発生した。死因の内訳は、移植片不全（Flu : 5/44 例（11%）、non-Flu : 13/53 例（24%））、GVHD（Flu : 0/44 例（0%）、9/53 例（17%））、間質性肺炎（Flu : 1/44 例（2%）、non-Flu : 1/53 例（2%））、日和見感染症（Flu : 2/44 例（5%）、non-Flu : 8/53 例（2%））、臓器不全（Flu : 3/44 例（7%）、non-Flu : 3/53 例（6%））であった。

移植後 100 日目以降では 21/96 例（22%）が死亡し、そのうち 10/96 例（10%）はフルダラビンを含む前処置群、11/96 例（11%）はフルダラビンを含まない前処置群であった。死因の内訳は、フルダラビン含有レジメン群では移植片不全が 2/44 例（5%）、GVHD が 5/44 例（11%）、臓器不全が 2/44 例（5%）、再発白血病が 1/44 例（2%）、フルダラビンを含まない前処置群では移植片不全が 6/53 例（11%）、GVHD が 3/53 例（6%）、間

質性肺炎が 1/53 例 (2%)、再発白血病が 1/53 例 (2%) であった。

<日本における臨床試験等>

- 20) Tanaka J 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;48:1389-94. ²³⁾

(IV-144 に記載)

- 21) Kako S 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;95:251-7. ²⁴⁾

(IV-144 に記載)

- 22) Osumi 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 Transplant.2019;54:168-72. ²⁵⁾

CGD に対する RIC 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) +Flu 30 mg/m²/day(Day -8 to -3) +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、3 例 : HLA 一塗不一致) であった。患者年齢の中央値は 9.5 歳 (範囲 : 2~18 歳) であった。

主要評価項目は移植後 100 日の EFS 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。

皮膚急性 GVHD が 2/6 例 (33%) 認められ、そのうち、Grade 3 が 1/6 例 (16%)、Grade 2 が 1/6 例 (16%) であった。肝臓急性 GVHD が 1/6 例 (16%) 認められた。また、慢性 GVHD が 1/6 例 (16%) 認められた。そのほかの移植関連疾患は真菌感染症が 1/6 例 (16%)、SOS が 1/6 例 (16%) であった。Grade 3 以上の他の非血液学的有害事象は認められなかった。

死亡に至った事象、移植中止に至った事象は報告されていない。

- 23) Yabe 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: 208-12. ²⁶⁾

フルダラбинをベースとした前処置を用いたFA27例に対して代替ドナーからの造血細胞移植のパイロット研究の報告である。FA 診断時年齢の中央値（範囲）、移植時年齢の中央値（範囲）、診断から移植までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 4.8 歳（0.8～8.8）、8.1 歳（2.6～28.6）、4.0 歳（0.9～21.1）であった。

前処置はフルダラбин 150-180mg/m²、シクロホスファミド 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 例で生着が得られず、別の 1 例が敗血症で死亡した。

1 年 OS 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造血細胞移植において、重篤な毒性を伴わずに確実な生着を可能にした。

臓器毒性について、6/27 例で口腔粘膜炎（stomatitis）、1/27 例で膀胱障害（bladder toxicity）、5/27 例で肝障害（liver toxicity）、1/27 例で腎障害（kidney toxicity）が認められたが、いずれも最大 Grade 2 までであった。

急性 GVHD は 7/26 例で認められており、そのうち Grade 1 が 4/26 例、Grade 2 が 1 例、Grade 3 が 2/26 例であった。慢性 GVHD は 8/26 例で認められており、限局型が 5 例、進展型が 3/26 例であった。

死亡に至ったのは 1/27 例であり、死因は MRSA（メチシリソ耐性黄色ブドウ球菌）による敗血症である。

(3) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 4) Peric Z 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;55:1560-9. ²⁷⁾

45 歳より高齢の ALL 患者に対する同種造血幹細胞移植における、至適 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、Flu/Bu (n = 127)、Flu/Mel (n = 190)、Flu/TBI (n = 100) であった。

2 年後、累積再発発生率 (Flu/Bu 40%、Flu/Mel 36%、Flu/TBI 41%、P = 0.21)、移植関連死亡率 (Flu/Bu 18%、Flu/Mel 22%、Flu/TBI 14%、P = 0.09)、全生存 (Flu/Bu 55%、Flu/Mel 50%、Flu/TBI 60%、P = 0.62)、無白血病生存 (Flu/Bu 43%、Flu/Mel 42%、Flu/TBI

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。

- 5) Georges GE et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Current opinion in hematology. 2016;23:495-500.²⁸⁾

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ホスファミド 200mg/kg、抗胸腺細胞グロブリン 90 mg/kg、2Gy 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、シクロホ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、シクロホスファミド 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。

- 6) Lum SH et al. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep.2019;19:52.²⁹⁾

造血幹細胞移植は、原発性免疫不全症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、原発性免疫不全症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、原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植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 MAC においても Bu (AUC=90 mg*h/L)/TT(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), Treo (42 mg/m²)/TT (10 mg/kg)/Ful (150 mg/m²)、さらに減量した Bu (AUC=60 mg*h/L)/Flu(150 mg/m²), Treo(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原発性免疫不全症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>

- 5) Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ et al. editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 1: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31.³⁰⁾

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、NMA 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 MAC が開発された。

フルダラビンと骨髓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。

- 2) Susan M. Blaney et al. Principles and Practice of Pediatric Oncology 8th Edition: Wolters Kluwer; 2021. p.362-84.³¹⁾

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation preparative regimens の項の Figure 13.1 治療強度に基づく一般的な前治療の分類において、Flu をベースとした MAC/RIC/NMA の前治療の記載がある。

MAC : TBI/Flu、RIC : Flu/Bu (full-dose)、Flu/Treo、Flu/Mel、Flu/Bu (low-dose)、NMA : Flu/Cy/ATG、TBI/Flu

<日本における教科書等>

- 5) 大量化療法の考え方. 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. 107-13.³²⁾

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用量制限毒性は明らかではない。

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. Sep 11, 2023²⁾

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 英国の項に記載

- 2) The EBMT Handbook 2024⁵⁾

Chapter 13. Conditioning

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 米国の項に記載

Chapter 90. Inborn Errors of Immunity

先天性免疫異常症の重症の前処置として、Bu (AUC=85-95 mg*h/L)/Flu (160 mg/m²), Treo (30-42 g/m²)/Flu (150-160 mg/m²)/TT (8-10 mg/kg), Bu (AUC=60-70 mg*h/L)/Flu (160-180 mg/m²), Treo (30-42 g/m²)/Flu (150-160 mg/m²), Flu (150-160 mg/m²)/Mel (140 mg/m²), Flu (150 mg/m²)/Cy (20-40 mg/kg) の記載あり (表 90.3 : IEWP により推奨される conditioning regimens)。

Chapter 91. Inborn errors of metabolism and osteoporosis

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 (42 g/m²)/Flu (160 mg/m²)/TT (10 mg/kg) の記載あり (表 91.2 : 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造血幹細胞移植の主要な特徴)。

- 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-e374.³⁾

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 米国の項に記載

- 4) EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant.2021;56:2052-62.⁶⁾

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 英国の項に記載

<日本におけるガイドライン等>

- 3) 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置（第2版）2020年5月³³⁾

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 BU+CY との無作為化比較試験においては、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、臍帯血移植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 例に対して、移植前処置として FLU (30 mg/m²/day × 6 days, day -7~-2) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days, day -7~-4) + MEL (40 mg/m²/day × 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。

小児領域においては、Yabeらが若年性骨髓単球性白血病(juvenile myelomonocytic leukemia:JMML)30名に対して、移植前処置としてFLU+BU+MELを用いた同種移植の治療成績を報告している。移植時年齢中央値は2.2(0.3-6.8)歳。移植前処置は、ivBU(3.6~6.0mg/kg/day, day-11~-8)+FLU(30mg/m²/day, day-7~-4)+MEL(90mg/m²/day, day-3~-2)、または、ivBU(3.6~6.0mg/kg/day, day-12~-9)+FLU(30mg/m²/day, day-8~-5)+MEL(70mg/m²/day, day-4~-2)を用いた。BMTの4例とCBTの1例で一次生着不全を認め、CBTの1例で二次生着不全を認めた。5年全生存率は72.4%、無イベント生存率は53.1%であった。

2. 強度減弱前処置／骨髓非破壊的前処置(RIC/NMA)

1) RIC

(1) FLU+MEL

GiraltらはFLU(125mg/m²)+MEL(100~140mg/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(25~30mg/m²/day×5~6days)+MEL(40~70mg/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(180mg/m²)+poBU(8mg/kg)を用いたRICの治療成績を最初に報告した。続いて、他の研究者から骨髓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(25~30mg/m²/day×5~6days)+ivBU(3.2mg/kg/day×2days)が汎用されており、FLU+BU2と表記する。

(3) FLU+CY

ChildsらはFLU(125mg/m²)+CY(120mg/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(25~30mg/m²/day×5~6days)+CY(60mg/kg/day×2days)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180mg/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 2 Gy (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 2 Gy を用いた再生不良性貧血 (AA) に対する同種骨髄移植の前方視的試験にて、28 例のうち 27 例で生着が得られ、そのうち 1 例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/day × 4 days) + 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、わが国的小児骨髄不全患者に対して、FLU (100～180 mg/m²) + MEL (70～180 mg/m²) ± 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)

4) 造血細胞移植ガイドライン 原発性免疫不全症 2018 年 2 月 ³⁴⁾

X 連鎖重症複合免疫不全症および 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≥: 1.1mg/kg, 23kg<34kg≥: 1.0mg/kg, 34kg<: 0.8mg/kg) ×4 回/日×2+ 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≥: 1.1mg/kg, 23kg<34kg≥: 1.0mg/kg, 34kg<: 0.8mg/kg) ×4 回/日×2 + 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、完全キメラを目指した移植が基本となる。

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 (AUC 55-65 mg/L × 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 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 (125mg/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% の頻度で骨髄異形成症候群／急性骨髓性白血病 (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 (125mg/m²)CY (120-160 mg/kg)/L-PAM (90 mg/m²)、BU(AUC 45-65 mg/L × 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 55-65 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 (FHL) (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

常によつておこる。

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。

よつて、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る。

TBI 3Gy/ FLU (150 mg/m²)/L-PAM(140 mg/m²)が推奨される。

5) 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³⁵⁾

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)。

6) 造血細胞移植ガイドライン 遺伝性骨髓不全症候群（第2版）2018年12月³⁶⁾

ファンコニ貧血（FA）（3ページ）：

FA では 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 CY200 mg/kg を用いた前処置では移植関連死亡は 80% に及んだ。

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 となつた。

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%、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。

7) 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³⁷⁾

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 TBI の追加や FLU+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くない 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 × 4 + 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。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

なし

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

(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³⁸⁾。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

「5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおり、海外及び本邦における臨床試験では、成人及び小児を対象とした、ALL、再生不良性貧血及び非悪性疾患（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）等に対するフルダラビンの同種造血幹細胞移植の前治療に対する有効性が示されている。国内外の文献報告間で患者背景、併用薬剤および放射線との組み合わせ等、前治療レジメンに相違はあるものの、本剤が前治療薬の主要な薬剤の一つとして使用され、一定の有用性が評価されていると考えられる。

フルダラビンの同種造血幹細胞移植の前治療は、欧米等 6 カ国では承認されていないもの

の、日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、本邦及び海外臨床試験成績等から、小児適応は、欧米等において標準的治療に位置付けられていると考えられる。

以上から、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効性が期待できると考えられる。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

2008年5月に「急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髓腫における同種造血幹細胞移植の前治療」の追加適応が承認され、15年以上の日本人の安全性情報が集積されている。また、既報の代表的な論文における有害事象の発現状況は「5.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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおりであり、国内外における新たな安全性上の懸念は認められていない。

なお、国内外の臨床試験成績等で認められた主な有害事象は、現行の添付文書において副作用として注意喚起されている事象、または移植や併用薬等のその他の要因に関連して認められる事象であると考えられる。

成人と小児の安全性に関する比較については、文献情報等の限られた情報であり、小児科領域における移植対象疾患、併用薬剤および放射線との組み合わせ等、前治療レジメンに相違があり、比較には限界がある。しかしながら、小児においても本剤が前治療として使用されている実態があり、Company Core Data Sheet (CCDS) の変更も行われていないことから、小児に使用することによって注意すべき特有の有害事象は、現時点では認められていないと考えている。

以上より、適応疾患を問わず同種造血幹細胞移植の前治療に対して本剤を使用する際の安全性については、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策が講じられる場合には、既知の安全性情報の範囲内で使用可能であると判断している。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記(1)及び(2)での有効性及び安全性の総合評価、日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、本邦及び海外臨床試験成績等から、本要望に関して公知申請を行うことは妥当と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容において、同種造血幹細胞移植の前治療 (MAC 及び RIC/NMA) としてのフルダラビンの投与が標準治療の一つとして推奨され

ていることから、疾患名を問わず、「同種造血幹細胞移植の前治療」とすることが妥当と考える。

また、国内外の臨床試験等において同種造血幹細胞移植の前治療としての本剤の使用実態が確認できた疾患以外も含め、本剤の効能又は効果を、適応疾患を問わず、「同種造血幹細胞移植の前治療」と設定することを踏まえ、効能又は効果に関連する注意において以下の注意喚起を設定する予定である。

- 本剤の投与にあたっては、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

(2) 用法・用量について

日欧米等の診療ガイドライン及び教科書に記載されたフルダラビンリン酸エステルの用法・用量並びに本邦及び海外臨床試験における用法・用量を考慮すると、下記とすることが妥当と考える。

「フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $30\text{mg}/\text{m}^2$ (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。」

また、国内外の臨床試験等において本剤は様々な抗悪性腫瘍剤等との併用が確認されており、特定の抗悪性腫瘍剤等との併用に限定せず本剤の用法及び用量を設定することを踏まえ、用法及び用量に関連する注意において以下の下線部の注意喚起を追加する予定である。

- 他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤等は、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

なし

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

なし

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

なし

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 第62回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和7年3月14日）参考資料1
- 2) Negrin RS. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. In: Chao NJ, editor. UpToDate Sep 11, 2023. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation>
- 3) Page KM 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: e363-74.
- 4) Bartelink IH, 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, 20 (2014), pp. 345-53
- 5) Anna Sureda et al. Editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Cham (CH)2024. p. 125-34. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-44080-9>
- 6) Lankester AC et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021;56:2052-62.
- 7) Kalwak K et al. Comparable outcomes after busulfan- or treosulfan-based conditioning for allo-HSCT in children with ALL: results of FORUM. Blood Adv. 2025;9:741-51.
- 8) Sykora KW et al. Treosulfan vs busulfan conditioning for allogeneic bmt in children with nonmalignant disease: a randomized phase 2 trial. Bone Marrow Transplant. 2024;59:107-16.
- 9) Mohty M 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;116:4439-43.
- 10) Mei M 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;26:1425-32.

- 11) Spyridonidis A 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:e812.
- 12) Srinivasan R et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*.2006;133:305-14.
- 13) Maury S 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;94:1312-5.
- 14) Lee SS et al. Reduced-Intensity Conditioning with Busulfan and Fludarabine for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Yonsei Med J*.2020;61:452-9.
- 15) Boztug H et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Hematol*.2015;94:297-306.
- 16) Nagler A et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. *Exp Hematol*.2001;29:362-70.
- 17) Resnick IB et al. Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. *Br J Haematol*.2006;133:649-54.
- 18) Slatter MA et al. Treosulfan and Fludarabine Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Primary Immunodeficiency: UK Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*.2018;24:529-36.
- 19) Güngör T et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet*.2014;383:436-48.
- 20) Felber M, et al. Targeted busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Adv*.2020;4:1998-2010.
- 21) Bartelink IH 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;20:345-53.
- 22) Wagner JE et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood*.2007;109:2256-62.
- 23) Tanaka J 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 Transplant*.2013;48:1389-94.

- 24) Kako S 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. Am J Hematol.2020;95:251-7.
- 25) Osumi 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 Transplant 2019;54:168-72.
- 26) Yabe 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;134:208-12.
- 27) Peric Z 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 Transplant. 2020;55:1560-9.
- 28) Georges GE et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Curr Opin Hematol.2016;23:495-500.
- 29) Lum SH, et al. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep.2019;19:52.
- 30) Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ et al., editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 1: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31.
- 31) Susan M. Blaney et al. Principles and Practice of Pediatric Oncology 8th Edition: Wolters Kluwer; 2021. p.362-84.
- 32) 寺倉精太郎. 大量化学療法の考え方. 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
- 33) 山下卓也 et al. 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置（第2版）：日本造血・免疫細胞療法学会; 2020年5月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from:
https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_01_zenshochi.pdf
- 34) 高田英俊 et al. 造血細胞移植ガイドライン 原発性免疫不全症: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2018年2月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from:
https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_08_pidj.pdf
- 35) 矢部普正 et al. 造血細胞移植ガイドライン 先天性代謝異常症（第2版）：日本造血・免疫細胞療法学会; 2019年5月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from:
https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_07_imd02.pdf
- 36) 矢部普正 et al. 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）：日本造血・免疫細胞療法学会; 2018年12月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from:
https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_09_bonemarrowfailure02.pdf
- 37) 吉田奈央 et al. 造血細胞移植ガイドライン 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年9月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from:

https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_05_aa_ped03.pdf

- 38) 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.

別添

第 62 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 7 年 3 月 14 日）資料 3（抄）

要望番号	IV-144	要 望 者 名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会
要望された医薬品	一 般 名	フルダラビンリン酸エステル	
	会 社 名	サノフィ株式会社	
要 望 内 容	効能・効果	同種造血幹細胞移植の前治療	
	用法・用量	フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/m^2 (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。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 〔特記事項〕 同種造血幹細胞移植(以下、「allo-HSCT」)の前治療の対象には致死的な疾患が含まれることから、適応疾病的重篤性は「ア」に該当すると判断した。		
	(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ 〔特記事項〕 フルダラビンリン酸エステル(以下、「Flu」)は「下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療：急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髓腫」を効能・効果として製造販売承認されているものの、既承認の疾患だけでなく、急性リンパ性白血病(以下、「ALL」)等の他の造血器悪性腫瘍や、免疫疾患等の非悪性腫瘍に対しても、allo-HSCTの前治療として使用できるよう要望されている。 欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、海外臨床試験成績等から、ALL 等を含む同種造血幹細胞移植の前治療としての Flu の投与は、欧米等において標準的治療に位置付けられていると考えられており、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。したがって、「ウ」		

	に該当すると判断した。
備 考	本要望では、成人及び小児についてそれぞれ要望書が提出されていることから、要望番号IV-145と併せて検討を行った。 国内診療ガイドラインにおいて様々な疾患に対してallo-HSCTの前治療としてFlu投与に言及されていることから、疾患ごとの用法・用量等について、国内開発企業において、国内外の情報を整理した上で、今後の開発方針等について検討する必要があると考えられる。

要望番号	IV-145	要 望 者 名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会
要望された医薬品	一 般 名	フルダラビンリン酸エステル	
	会 社 名	サノフィ株式会社	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	同種造血幹細胞移植の前治療	
	用 法 ・ 用 量	フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30 mg/m^2 (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。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 〔特記事項〕 同種造血幹細胞移植(以下、「allo-HSCT」)の前治療の対象には致死的な疾患が含まれることから、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。	(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ 〔特記事項〕 フルダラビンリン酸エステルは「下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療：急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髓腫」を効能・効果として製造販売承認されているものの、既承認の疾患だけでなく、急性リンパ性白血病(以下、「ALL」)等の他の造血器悪性腫瘍や、免疫疾患等の非悪性腫瘍に対しても、allo-HSCTの前治療として使用できるよう要望されている。 欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、海外臨床試験成績等から、ALL等を含む同種造血幹細胞移植の前治療としてのフルダラビンリン酸エステルの投与は、欧米等において標準的治療に位置付けられていると考えられており、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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。	

備 考	<p>本要望では、成人及び小児についてそれぞれ要望書が提出されていることから、要望番号IV-144と併せて検討を行った。</p> <p>国内診療ガイドラインにおいて様々な疾患に対してallo-HSCTの前治療としてFlu投与に言及されていることから、疾患ごとの用法・用量等について、国内開発企業において、国内外の情報を整理した上で、今後の開発方針等について検討する必要があると考えられる。</p>
-----	--