

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本造血細胞移植学会、日本血液学会、日本リンパ網内系学会、日本小児血液・がん学会)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; グループ・ネクサス・ジャパン、NPO 血液患者コミュニティももの木、HosPAC/院内患者会世話人連絡協議会、東大病院おしゃべり会パロス/Pharos)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>第1位 (全1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>アテムツズマブ</p>
	<p>販売名</p>	<p>マブキャンパス点滴静注 30mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>サノフィ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本造血細胞移植学会 日本血液学会 日本リンパ網内系学会 日本小児血液・がん学会 (選定理由) 造血幹細胞移植に関連する学会である</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p>

		<input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	① 造血幹細胞移植の前治療(移植片対宿主病の予防)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	① 1日1回体重1kgあたりアレムツズマブ0.16mgを緩徐に点滴静注する。投与期間は造血幹細胞移植前処置として6日間とする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p style="text-align: center;"><u>1年あたり最大で約500人</u></p> <p><推定方法> アレムツズマブはすべての同種造血幹細胞移植患者に推奨されるのではなく、再生不良性貧血のようにGVHDの発症の不利益が大きい疾患に対する同種移植や、HLA不適合移植のようにGVHDのリスクが高い同種移植において使用される。日本造血細胞移植データセンターの平成25年度全国調査報告書(文献1)から、再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植(年間100～120件)、HLA不適合血縁者間造血幹細胞移植(年間200～400件、ただしこの数値は各施設の私信などに基づく推定)が対象患者として想定される。</p>	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) <p style="text-align: center;">造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)は致死的な移植後合併症である。</p>	

	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>アレムツズマブは患者体内でドナー由来の T 細胞を除去することによって同種造血幹細胞移植後の重篤な合併症である移植片対宿主病(GVHD)を抑制する。同種同効薬としてサイモグロブリンが国内で承認されているが、ウサギ血清から精製される薬剤であるためにロット間で品質に差異が生じる可能性が指摘されていることや(文献2)、サイモグロブリンは移植後に EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患(EBV-PTLD)を合併することが多いが、その予測に必要な EB ウイルス定量検査が国内で承認されていないことが問題となる。一方、アレムツズマブはサイモグロブリンと比較して EBV-PTLD の発生頻度が低い(文献3、4)。また、造血器腫瘍に対するミニ移植での移植前処置や、再生不良性貧血に対する非血縁者間移植の前処置においても、アレムツズマブはサイモグロブリンよりも優れた移植成績が示されている(文献5、6)。その他の疾患においてもアレムツズマブは強力な GVHD 抑制効果によって安全な同種移植を可能にすることが示されている(以下の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」を参照)。国内医師主導治験(ICH-GCP 準拠)でも優れた成績が再現されているため、国内における有用性も期待できる。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>
	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>	

		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p> <p>造血幹細胞移植領域、特にGVHD予防に関するガイドラインは少なく、さらにサイモグロブリンやアレムツズマブなどが適応となるような、強力なGVHD予防が求められる造血幹細胞移植は症例数が限定されているため、明確なガイドラインは記されていないが、アレムツズマブの移植前処置での使用が推奨されている一例として英国のガイドラインを示した。このガイドラインは加国においても用いられている(私信)。</p> <p>さらに、以下の「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に示すようにアレムツズマブは既に日常診療現場では数多くの使用実績があり、保険償還の対象となっている。これらの状況の示す資料として、UnitedHealthcareの資料を含めた。</p> <p>また、国内の同種同効薬であるサイモグロブリンの使用状況と同様に、患者背景や患者とドナーとのHLA適合度などによって用量調整が行われるべきである。したがって、画一的な用量の推奨は行われていない。</p>		

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	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	UnitedHealthcare Drug Policy（文献7） Alemtuzumab is proven for the treatment of: 1) Patients undergoing peripheral blood stem cell （PBSC） and/or bone marrow transplantation. アレムツズマブは末梢血幹細胞移植、骨髄移植 などの治療において証明された薬剤である。
英国	ガイドライ ン名	① Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia (Br J Haematol 2009;147:43-70、文献8)
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	用法：移植前処置での使用による GVHD 予 防 ① Patients who are >40 years of age and who are medically fit enough for BMT (see above), may receive a reduced intensity conditioning regimen, using cyclophosphamide 1200 mg/m ² , fludarabine 120 mg/m ² and either ATG or alemtuzumab. A similar approach may be considered for patients aged 30–40 years. 40歳以上の移植適応患者にはフルダラビン とシクロホスファミドに ATG あるいはアレ ムツズマブのいずれかを加えた減弱毒性前 処置を行う。この前処置は 30～40 歳の患者 に適用しても良いかもしれない。 (要望者注：後述の文献に示すように、無作 為割付比較試験ではないものの、アレムツズ マブはサイモグロブリンよりも優れている という臨床研究の結果が示されている)
	用法・用量	用量：合計 0.75～1.0 mg/kg (文献9より)

		(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	1. Gupta V, Ball S, Yi Q, et al. Favorable effect on acute and chronic graft-versus-host disease with cyclophosphamide and in vivo anti-CD52 monoclonal antibodies for marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for acquired aplastic anemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2004;7: 867-876 (文献 9)
		備考	UnitedHealthcare Oxford Drug Policy Recommended Guidelines (文献 10) Alemtuzumab) is considered medically necessary when used in the treatment of: 1. Members undergoing peripheral blood stem cell (PBSC) and/or bone marrow transplantation. 推奨ガイドライン アレムツズマブは末梢血幹細胞移植、骨髄移植などの治療において医学的に必要な薬剤である。
	独国	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	
	仏国	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	
	加国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

ガイドラインに引用されている文献に加えて、2014年12月2日時点でPubMedで”alemtuzumab AND GVHD AND prophylaxis”のキーワードで検索し、抽出された115件から症例数の多いものを中心に選定した。また、総説などの引用論文からも選定した。なお、造血幹細胞移植領域は無作為化比較試験の実施が困難であり、特にサイモグロブリンやアテムツズマブなどが適応となるような、強力なGVHD予防が求められる造血幹細胞移植は症例数が限定されているため、アテムツズマブについても無作為化比較試験は行われていない。

また、国内のサイモグロブリンの使用状況と同様に、患者背景や患者とドナ

一との HLA 適合度などによって用量調整が行われるべきであるため、アレムツズマブの投与量は試験によってばらつきが見られる。

<海外における臨床試験等>

1) Gupta V, Ball S, Yi Q, et al. Favorable effect on acute and chronic graft-versus-host disease with cyclophosphamide and in vivo anti-CD52 monoclonal antibodies for marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for acquired aplastic anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2004;7: 867-876 (英国ガイドライン、文献 9)

33 例の再生不良性貧血に対してシクロホスファミドと抗 CD52 モノクローナル抗体による前処置で HLA 適合同胞者間骨髄移植を行ったところ、グレード II 以上の急性 GVHD は 14%、慢性 GVHD は 4%、5 年生存率は 81%と優れた成績が示された。

アレムツズマブの投与量：合計 0.75~1.0mg/kg)

2) Chakraverty, R. et al. Impact of in vivo alemtuzumab dose before reduced intensity conditioning and HLA-identical sibling stem cell transplantation: pharmacokinetics, GVHD, and immune reconstitution. *Blood* 2010;116,3080-3088. (米国ガイドライン、文献 1 1)

アレムツズマブの減量試験では HLA 適合同胞間移植においてアレムツズマブを 20mg まで減量すると重症 GVHD が増加したが、30mg の 1 回のみでの投与 (day -1)はより高用量の投与(40mg~60mg)と比較して GVHD の発症頻度は同等で、リンパ球の回復はより速やかであるという結果が示された。

3) Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000;96:2419-2425. (米国ガイドライン、文献 1 2)

HLA 適合同胞間移植を主とした 44 症例にフルダラビンとメルファランとアレムツズマブを併用した前処置で移植を行い、グレード III 以上の急性 GVHD を完全に抑制することに成功した。

アレムツズマブの投与量：合計 100mg

4) Mead, A. J. et al. HLA-mismatched unrelated donors are a viable alternate graft source for allogeneic transplantation following alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning. *Blood* 2010;115,5147-5153. (米国ガイドライン、文献 1 3)

フルダラビン、メルファラン、アレムツズマブの前処置で行った 157 例の非血縁者間移植を解析したところ、グレード II 以上の急性 GVHD の発症頻度は HLA 適合移植で 22%、HLA 不適合移植でも 20%に抑制され、3 年生存率はそれぞれ 53%、49%と、HLA の不適合が存在しても優れた移植成績が得られることが示された。

アレムツズマブの投与量：合計 100mg

5) Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009;361(24):2309-2317. (米国ガイドライン、文献14)

成人鎌状赤血球症患者 10 症例に対する骨髄非破壊的移植において、小線量の全身放射線照射とアレムツズマブが前処置として用いられた。GVHD は全く観察されず、全症例が観察期間の中央値 30 ヶ月の時点で生存中である。

アレムツズマブの投与量：合計 1.0mg/kg

6) Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol.* 2007;25(6):690-697. (文献15)

Duke 大学の Rizzieri らはアレムツズマブを用いた骨髄非破壊的 HLA 不適合移植を 49 症例に行った。急性 GVHD の発症頻度はグレード II 以上が 16%、グレード III 以上が 8%と許容範囲内に抑制された。

アレムツズマブの投与量：合計 100mg

7) Tauro S, Craddock C, Peggs K, et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9387-9393. (文献16)

急性骨髄性白血病(第一寛解期 22 例、第二・三寛解期 20 例、非寛解期 14 例)および骨髄異形成症候群(20 例)を対象としてフルダラビン、メルファランにアレムツズマブ 20mg/day を 5 日間加えた前処置で造血幹細胞移植(同胞ドナー 35 例、非血縁ドナー 41 例)を行ったところ、グレード II 以上の急性 GVHD は観察されず、100 日移植関連死亡率が 9%で、3 年生存率、無病生存率はそれぞれ 41%、37%であった。

アレムツズマブの投与量：合計 50~100mg

8) Patel B, Kirkland KE, Szydlo R, et al. Favorable outcomes with alemtuzumab-conditioned unrelated donor stem cell transplantation in adults with high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Haematologica.* 2009;94(10):1399-1406. (文献17)

第一寛解期急性リンパ性白血病に対する抗 CD52 抗体を用いた非血縁者間移植 48 症例の解析では、31 例にアレムツズマブ(総量 50~100mg)が、その他の症例には Campath-1G、Campath-1M などが投与されていた。グレード II 以上の急性 GVHD は 27%に観察され、5 年生存率、無病生存率、無再発死亡率はそれぞれ 61%、59%、13%であった。

アレムツズマブの投与量：合計 50~100mg

9) Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic

transplantation. Lancet. 2005;365(9475):1934-1941. (文献18)

再発を複数回繰り返しているホジキンリンパ腫に対するフルダラビン、メルファランとアレムツズマブの前処置での HLA 適合血縁(31例)あるいは非血縁ドナー(18例)からの移植では、グレード II 以上の急性 GVHD は 8 例に出現した。2 年無再発死亡率は 16.3%で、4 年生存率、無増悪生存率はそれぞれ 55.7%、39%であった。

アレムツズマブの投与量：合計 50～100mg

10) Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28(23):3695-3700. (文献19)

再発を複数回繰り返している濾胞性リンパ腫 82 症例に対してフルダラビン、メルファランとアレムツズマブの前処置で HLA 適合血縁(48%)あるいは非血縁ドナー(52%)から行われた移植では、グレード II、III の急性 GVHD が 13%に、リンパ腫の再燃が 26%に認められたが、再燃後にドナーリンパ球輸注を受けた 13 例中 10 例が寛解となり、そのうち 9 例は寛解状態が持続していた。4 年無増悪生存率は 76%と優れていた。

アレムツズマブの投与量：合計 20～100mg

11) Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(3):426-432. (文献20)

び漫性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を対象とした造血幹細胞移植の解析では、フルダラビン、メルファランとアレムツズマブ(37 例は総量で 100mg、11 例は 20～60mg)の前処置で HLA 適合血縁(62%)あるいは非血縁ドナー(38%)から移植を行なった 48 症例(年齢中央値 46 歳、69%は自家移植後の再燃)において、グレード II 以上の急性 GVHD が 17%に、リンパ腫の再燃が 33%に認められた。しかし、再燃後にドナーリンパ球輸注を受けた 12 例中 5 例が持続的な寛解となり、4 年無増悪生存率は 48%であった。

アレムツズマブの投与量：合計 20～100mg

12) Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Blood. 2011;117(25):6963-6970. (文献5)

アレムツズマブと ATG の比較については、造血器腫瘍に対してフルダラビンとアルキル化薬による前処置で行われた造血幹細胞移植 1676 例(HLA 適合同胞間移植 792 例、HLA 適合あるいは 1 アリル不適合非血縁者間移植 884 例)で後方視的な解析が行われた。グレード II 以上の急性 GVHD の発症はアレム

ツズマブ使用群(n=213)において ATG 群(n=584)や非投与群(n=879)よりも有意に低く(19% vs. 38% vs. 40%)、慢性 GVHD についてはアレムツズマブと ATG のいずれも非投与群より少なかった(24% vs. 40% vs. 52%)。再発はアレムツズマブと ATG の両者で多く(3年 49% vs. 51% vs. 38%)、無病生存率は低下したが(3年 30% vs. 25% vs. 39%)、生存率は ATG 群だけが有意に劣っていた(3年 50% vs. 38% vs. 46%)。

アレムツズマブの投与量：合計 60mg(中央値)

13) Baron F, Labopin M, Blaise D, et al. Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014;49(3):389-396. (文献 2 1)

欧州造血細胞移植学会による第一寛解期急性骨髄性白血病に対するミニ移植での検討では、ATG(444 症例)、アレムツズマブ(252 症例)ともにこれらの薬剤を使用しない群(554 症例)と比較して慢性 GVHD を強力に抑制したが、いずれも再発の増加はなく、無白血病生存率、全生存率にも有意差はなかった。アレムツズマブ投与群においてのみ無再発死亡率の低下傾向がみられた。

アレムツズマブの投与量：合計 80mg 未満が 124 例、80mg 以上が 33 例

14) Marsh JC, Pearce RM, Koh MB, et al. Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014;49(1):42-48. (文献 6)

英国で行われた再生不良性貧血 155 症例に対する同種移植における ATG とアレムツズマブの後方視的比較研究(小児、成人を含む)では、HLA 適合同胞間移植では差がないものの、非血縁者間移植ではアレムツズマブ投与群の生存率が優れており、慢性 GVHD の頻度もアレムツズマブ群で有意に低かった。

アレムツズマブの投与量：合計 50mg(中央値)

15) Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P, et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience. Br J Haematol. 2012;157(3):339-346. (文献 2 2)

小児における再生不良性貧血に対する同種移植ではアレムツズマブを使用することによって全身放射線照射を省略しても生着不全は生じず、優れた長期生存が示されている(44 症例)。

アレムツズマブの投与量：合計 0.9~1.0mg/kg(中央値)

16) Hamad N, Del Bel R, Messner HA, et al. Outcomes of hematopoietic cell

transplantation in adult patients with acquired aplastic anemia using intermediate-dose alemtuzumab-based conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:1722-1728. (文献 2 3)

41 症例の成人再生不良性貧血に対する同種移植で、中等量のアレムツズマブを使用することによってグレード 3 以上の急性 GVHD は完全に予防され、慢性 GVHD の頻度もわずか 15%で、3 年生存率 85%という優れた長期生存が示されている。

アレムツズマブの投与量：合計 50～60mg

17) Yáñez L, Bermúdez A, Insunza A, et al. Unexpected outbreak of Epstein-Barr virus post-transplantation lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation conditioning with thymoglobulin. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(9):1457-1458 (文献 2)

2000 年 1 月から 2012 年 6 月の間にサイモグロブリンを使用して同種造血幹細胞移植を行った 101 人において、8 人が移植後リンパ増殖性疾患を発症したが、その発症はある特定の時期に集中しており、特に 2011 年 12 月から 2012 年 6 月の間の 7 例中 5 例が発症した。2007 年以降、臨床的に検証されることなく、ウサギに免疫する胸腺細胞の量が変更することが認められており、また、2012 年 8 月から 2014 年 3 月にはサイモグロブリンのいくつかのロットがリコールされている。以上のことから、サイモグロブリンのロット間の品質の差異が臨床的な有害事象の出現頻度の変動に関与している可能性が考えられる。

18) Cohen J, Gandhi M, Naik P, et al. Increased incidence of EBV-related disease following paediatric stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Br J Haematol. 2005;129(2):229-239 (文献 3)

同種移植を行った 128 例の小児同種移植患者を解析したところ、EB ウイルスの検出頻度はアレムツズマブを使用群の 73 例中 12 例(16.4%)と比較して、サイモグロブリン投与群は 43 例中 15 例(34.9%)と有意に高かった。

19) Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2009;113(20):4992-5001 (文献 4)

同種移植を行った 26901 症例を解析したところ、T 細胞除去を行わない症例と比較して、リンパ増殖性疾患発症の相対危険度は、B 細胞と T 細胞を同時に除去するアレムツズマブは 3.1 倍だったのに対して、T 細胞を特異的に除去する ATG は 8.4 倍と、ATG のほうがリンパ増殖性疾患発症のリスクが高いということが確認された。

<日本における臨床試験等*>

1) Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic

stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. Transplantation. 2005;79(10):1351-1357. (文献 24)

東京大学で行われたアレムツズマブを用いた HLA 不適合移植の臨床試験では、12 症例(年齢中央値 50 歳)の全例にドナー細胞の生着がえられ、グレード III 以上の GVHD を認めたのは 1 名だけで、アレムツズマブによる強力な GVHD 抑制効果が確認された。しかし、移植後 2 ヶ月間にわたって高度のリンパ球減少(特に T 細胞)が遷延し、移植後 3 ヶ月でようやく HLA 適合非血縁者間移植と同等のリンパ球数に回復した。ガンシクロビルによってコントロールは可能であったもののサイトメガロウイルス感染が高頻度に認められ、また、GVHD の減少によって HLA 不適合移植特有の強力な GVL 効果が減弱している可能性もあり、より低用量のアレムツズマブ投与についても検討すべきではないかと考察された。

アレムツズマブの投与量：合計 1.2mg/kg

2) Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. Am J Hematol. 2013;88(4):294-300. (文献 25)

日本国内でアレムツズマブの移植前処置薬としての適応承認を得るための **医師主導治験(ICH-GCP 準拠)**が実施された。2 つの治験が並行して実施され、HLA 不適合移植治験では、対象患者は、他に有効な治療法を持たない造血器疾患を有するものの、HLA 適合または一座不適合の血縁・非血縁ドナーがいないがために、根治的な同種造血幹細胞移植を行うことができない 16~65 歳の患者で、HLA 二座以上不適合の二親等以内の血縁ドナーを有する患者とした。一方、再生不良性貧血の治験は、免疫抑制療法施行後、6 ヶ月以上経過したにもかかわらず、輸血依存性が解消されなかったやや重症、重症又は最重症の後天性再生不良性貧血患者で HLA 一致血縁ドナー、HLA 一座不一致血縁ドナー、HLA 一致非血縁ドナーあるいは HLA DRB1 一座不一致非血縁ドナーを有する患者とした。ただし、HLA 一致血縁ドナーを有する場合は、免疫抑制療法の前治療の有無を問わないこととした。

主要評価項目は HLA 不適合移植治験では移植後 60 日以上生存し、60 日以内に生着、かつ grade III 以上の急性移植片対宿主病 (GVHD) が発症していない症例の比率とした。再生不良性貧血の治験の主要評価項目も上記と同様であるが、急性 GVHD の基準をより厳しくし、移植後 60 日以上生存し、60 日以内に生着、かつ grade II 以上の急性移植片対宿主病 (GVHD) が発症していない症例の比率とした。

アレムツズマブの投与量は 1 日 0.20 mg/kg の 6 日間投与を開始用量(第 1 コホート)として 3 例ずつのコホート法により、0.16 mg/kg、0.20 mg/kg、あるいは 0.25 mg/kg を投与し、その後の CRM(Continual Reassessment Method)

の開始用量を決定した。いずれに治験においても第1コホート(0.20 mg/kg)の3例、第2コホートの3例(0.16 mg/kg)がすべて成功基準を満たしたので、0.16 mg/kgを開始量としてCRMに基づく用量検討が行われたが、実際には以後のすべての症例で0.16 mg/kg(合計0.96 mg/kg)での投与が行われた。

日本人における薬物動態は欧米からの報告とほぼ同等であった。HLA不適合血縁者間移植では11症例全例に生着が確認され、急性GVHDはグレードIとグレードIIが2例ずつであった。1年生存率は73%で、移植関連死亡は11症例中1例のみに抑制された。再生不良性貧血でも12例全例に生着が得られ、急性GVHDはグレードIが2例のみ、1年生存率は80%を上回っていた。

このようにアレムツズマブを用いる同種移植は安全な移植方法であることが多施設共同治験においても確認された。生着、生存、急性GVHDの発症に関してあらかじめ設定された成功基準を満たしたため、今後、医薬品承認申請が行われる予定である。

アレムツズマブの投与量：合計0.96～1.2mg/kg

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Gribben JG, Hallek M. Rediscovering alemtuzumab: current and emerging therapeutic roles. *Br J Haematol* 2009;144:818–831 (文献26)

慢性リンパ性白血病に対する治療の他、造血幹細胞移植前処置での使用についても記載されている。GVHDを強力に抑制するが、サイトメガロウイルスなどの感染症の対策が重要である。現在、日本で移植前処置におけるアレムツズマブを評価する2つの臨床試験が進行中である(前述の医師主導治験を指す)。

2) Kanda J, Lopez RD, Rizzieri DA. Alemtuzumab for the prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2011;93:586–593 (文献27)

合計100mgのアレムツズマブはHLA不適合移植を含む造血幹細胞移植後のGVHDを強力に抑制するが、免疫回復の遷延による感染症や再発の増加に注意が必要であり、その至適用量は今後の研究が必要である。

3) Gandhi S, Kulasekaraj AG, Mufti GJ, Marsh JCW. Allogeneic stem cell transplantation using alemtuzumab-containing regimens in severe aplastic anemia. *Int J Hematol* 2013;97:573–580 (文献28)

アレムツズマブはGVHDを強力に抑制する効果を持ち、ATGに取って代わる魅力的な薬剤である。

4) Choi SW and Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:536–547 (文献29)

アレムツズマブはミニ移植において幅広く使用されているが、無作為割付比較試験で評価されたことはない。HLA不適合移植においてもHLA適合移植と

同等の GVHD 発症率、生存率が得られており、GVHD のリスクが高い HLA 不適合移植におけるアレムツズマブの有用性が示唆されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) **Thomas' Hematopoietic Stem Cell Transplantation 4th Edition**

Pharmacologic prevention of acute graft-versus-host disease. (P.1269)

(文献 30)

ミニ移植の前処置にアレムツズマブを組み入れることは安定した生着、最低限の毒性、低頻度の GVHD につながる。したがって、一部のグループはアレムツズマブを移植前処置の根幹に組み込んでいるが、感染症や再発の懸念もあることから、全症例に使用されているという状況ではない。

<日本における教科書等>

1) 「**EEBM 造血幹細胞移植マニュアル**」(日本医学館) (P.13-14) (文献 31)

Campath-1H(アレムツズマブ)は CD52 抗原に対するヒト化モノクローナル抗体である。CD52 は主に末梢血の T 細胞、B 細胞、単球、マクロファージに発現している 21~28 kD のリンパ球細胞表層糖タンパク質であり、Campath-1H は強力なリンパ球枯渇作用を有する。Campath-1H を造血幹細胞移植の移植前処置と併用すると、まずホストのリンパ球を抑制することによって拒絶を予防し、Campath-1H は血中半減期が長いために移植後も有効血中濃度が維持され、ドナーのリンパ球を抑制することによって GVHD を予防する。HLA 適合同胞間移植を主とした 44 症例に対するフルダラビンとメルファランと Campath-1H を併用した前処置を用いた移植では、グレード III 以上の急性 GVHD は完全に抑制された。同様に 47 例の非血縁者間移植でも同じ Campath-1H を併用した移植が行われ、グレード III 以上の急性 GVHD は 3 症例のみと Campath-1H が強力な GVHD 予防薬であることが示された。Campath-1H は体内で T 細胞除去効果を示すため、GVL 効果の低下が懸念されるが、HLA 不適合移植の場合は、GVHD の発症頻度とともに GVL 効果そのものも高い状態にあるため、HLA 不適合移植において Campath-1H の使用によって GVHD の頻度を HLA 適合移植程度に抑制するのであれば、GVL 効果は HLA 適合移植と同等に期待できると考えられる。

東大病院では平成 17 年 7 月時点で 22 症例に Campath-1H を用いた HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植の臨床試験が行われている。移植後の造血回復は速やかで、グレード II 以上、III 以上の急性 GVHD を認めたのはそれぞれ 4 名、1 名のみと、Campath-1H によって GVHD の発症を HLA 適合血縁者間移植と同等の頻度に抑制できることが示された。55 歳未満の患者では高リスク症例のみを対象としている背景を考慮すると良好な成績が得られているが、高齢層での成績は不良である。高齢者での移植失敗の主な原因は移植後早期の再発

であり、腫瘍が急速に増殖しているような状況で、かつ十分な強度の移植前処置を行うことができない高齢者では、根治は期待できないと考えられる。現在、Campath-1H の日本国内での承認を得るため、医師主導治験が行われている。

2) 「造血幹細胞移植診療実践マニュアル」(南江堂) (P.28-29、P64-66) (文献32)

(C) アレムツズマブを用いた HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植

アレムツズマブは、T 細胞、B 細胞、単球、マクロファージに発現している CD52 分子に対するヒト化モノクローナル抗体である。慢性リンパ性白血病などの造血器腫瘍の治療の他、多発性硬化症の治療薬としても注目されているが、ATG と同様に体内での T 細胞除去による GVHD の予防薬としても期待されている。

東京大学で行われたアレムツズマブを用いた HLA 不適合移植の臨床試験では、12 症例(年齢中央値 50 歳)の全例にドナー細胞の生着がえられ、グレード III 以上の GVHD を認めたのは 1 名だけで、アレムツズマブによる強力な GVHD 抑制効果が確認された。しかし、移植後 2 ヶ月間にわたって高度のリンパ球減少(特に T 細胞)が遷延し、移植後 3 ヶ月でようやく HLA 適合非血縁者間移植と同等のリンパ球数に回復した。ガンシクロビルによってコントロールは可能であったもののサイトメガロウイルス感染が高頻度に認められ、また、GVHD の減少によって HLA 不適合移植特有の強力な GVL 効果が減弱している可能性もあり、アレムツズマブはより低用量で投与することが適切ではないかと考察された。

その後日本国内でアレムツズマブの移植前処置薬としての適応承認を得るための医師主導治験が実施された。アレムツズマブ 0.2 mg/kg/day の 6 日間の投与から 0.16 mg/kg/day の 6 日間の投与に減量され、2010 年 6 月に登録が終了した。11 症例全例に生着が確認され、急性 GVHD はグレード I とグレード II が 2 例ずつであった。1 年生存率は 73%で、移植関連死亡は 11 症例中 1 例のみに抑制され、安全な移植方法であることが多施設共同治験においても確認された。生着、生存、グレード III 以上の急性 GVHD の発症に関して設定された成功基準を満たしたため、今後、医薬品承認申請が行われる予定である。グレード III 以上の急性 GVHD が全く認められなかったことから、現在はアレムツズマブの投与量を 0.25 mg/kg/day の 2 日間(Day -4 と-3)にさらに減量した臨床試験が行われている。

Duke 大学の Rizzieri らもアレムツズマブを用いた骨髄非破壊的 HLA 不適合移植を行っている。急性 GVHD の発症頻度はグレード II 以上が 16%、グレード III 以上が 8%と許容範囲内に抑制された。後述する ATG を用いた移植方法と比較すると、アレムツズマブは B 細胞も抑制するため、移植後の EB ウイルスによるリンパ増殖性疾患の発症が少ない。

アレムツズマブを用いた HLA 二抗原以上不適合移植は通常の移植方法にアレムツズマブを加えるだけで実施できる簡便さが魅力であるが、2014 年 4

月時点ではアテムツズマブは未承認薬であるため、施設の倫理委員会で承認を得た上で、米国の無償提供プログラムを介して輸入しなければならない(いくつかの国内業者が輸入手続きの代行を行っている)。また、進行期造血器腫瘍に対する移植での至適投与量はまだ明らかになっていない。現状においては強力な GVL 効果を期待する移植方法ではなく、安全かつ簡便に HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植を実現する移植方法という位置づけであろう。

3. 再生不良性貧血に対する移植前処置

なお、サイモグロブリンは移植前処置としての投与が承認されている唯一の ATG 製剤であるが、添付文書に記載されている 2.5 mg/kg/day の 4 日間の投与は、ゼットブリン 5 mg/kg/day の 5 日間投与と比較して、高度な免疫抑制状態が遷延し、様々な感染症を合併した。HLA 適合の血縁者、非血縁者間移植では 1.25 mg/kg/day の 2 日間投与が適切であろう。国内未承認ではあるが再生不良性貧血の前処置ではアテムツズマブの有用性が期待されている。ATG と比較して EB ウイルスによる移植後リンパ増殖性疾患の頻度が低く、ロット間の差がないため安定した GVHD 抑制効果が期待できる。英国で行われた ATG とアテムツズマブの後方視的比較研究(小児、成人を含む)では、HLA 適合同胞間移植では差がないものの、非血縁者間移植ではアテムツズマブ投与群の生存率が優れており、慢性 GVHD の頻度もアテムツズマブ群で有意に低かった。また、小児ではアテムツズマブを使用することによって TBI を省略しても生着不全は生じず、優れた長期生存が示されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

サイモグロブリンやアテムツズマブは同種造血幹細胞移植を行うすべての症例に必要なわけではなく、再生不良性貧血に対する移植や HLA 不適合移植のように、高度な GVHD 抑制が求められる状況に限定される。したがって、ガイドラインでの記述は限定されている。以下には 2. で紹介したガイドライン以外のものを示す。

<海外におけるガイドライン等>

1) **European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) と European LeukemiaNet (ELN) の推奨** (文献 33)

Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation* 2014;49:168-173.

非血縁者間移植において ATG を加えることは条件付で推奨される。ATG は生存率に影響を与えることなく GVHD を減少し QOL を改善する。ATG の代わりに一部の施設はアテムツズマブを使用しているが、その投与量や投与のタイミングは施設によって異なる。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本造血細胞移植学会 GVHD ガイドライン(P16) (文献34)

2.4 CAMPATH-1H (保険適応外)

欧米では非血縁者間移植や HLA 不適合移植で移植前処置に併用されている。成人では体重にかかわらず 10~20mg/day を 5 日間投与するプロトコールが多い。GVHD の発症は有意に減少するが、免疫回復の遷延による感染症や再発の増加に注意が必要である。国内では HLA 二座以上不適合移植における臨床試験において 0.2mg/kg/day の 6 日間 (day-8~-3) の投与で十分な GVHD 予防効果が認められたため、現在、用量を設定する医師主導治験が行われている。また、再生不良性貧血に対する骨髄移植時の拒絶予防の医師主導治験も行われている。しかし、いずれも現時点では臨床試験として実施すべきである。

2) 日本造血細胞移植学会 HLA 不適合血縁者間移植ガイドライン(P13) (文献35)

4.6 alemtuzumab を用いた HLA 不適合移植

神田らは、HLA 適合、1 抗原不適合の血縁ドナーが見つからず、骨髄バンクでも HLA 適合ドナーが見つからない、あるいは病状を考慮すると骨髄バンクからの移植が間に合わないと判断される患者を対象として、alemtuzumab を用いた HLA 不適合移植の臨床試験を行った。Cyclophosphamide と TBI に加えて alemtuzumab を患者体重あたり 0.2 mg/kg/day を 6 日間併用した前処置が用いられたが、55 歳以上の高齢者や臓器障害を有する患者においては、fludarabine と busulfan を中心とした前処置に同用量の alemtuzumab を加えた。18 症例 (年齢中央値 54 歳、範囲 27~60 歳、2 抗原不適合が 7 名、3 抗原不適合が 11 名) の全例にドナー細胞の生着がえられ、好中球回復までの期間の中央値 18 日であった。III 度以上の GVHD を認めたのは 1 名だけと alemtuzumab による強力な GVHD 抑制効果が確認された。しかし、移植後 2 ヶ月間にわたって高度のリンパ球減少が遷延し、移植後 3 ヶ月でようやく HLA 適合非血縁者間移植と同等のリンパ球数に回復した。また、ドナー T 細胞の抑制によると考えられるサイトメガロウイルス感染が高頻度に認められた。Ganciclovir によってコントロールは可能であったものの、GVHD の減少によって HLA 不適合移植特有の強力な GVT 効果が減弱している可能性もある。HLA 不適合移植の対象患者の多くは進行期造血器腫瘍患者であり、ある程度の GVHD の発症は許容されることから、alemtuzumab はより低用量で投与することが適切なのかもしれない。現在、日本国内で移植前処置薬としての適応承認を得るために医師主導治験が行われている。2004 年の 12 月に症例登録を開始し、alemtuzumab 0.2mg/kg/day の 6 日間の投与を行った 3 症例が成功基準を満たし、alemtuzumab の投与量は 0.16mg/kg/day の 6 日間の投与に減量された。この投与量においても 3 例が成功基準に合致したため、現在は CRM (連続再評価法) によって alemtuzumab の至適投与量の検討を行っている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 低用量アレムツズマブを用いた進行期造血器腫瘍に対する HLA 不一致同種造血幹細胞移植の有効性の検討

移植片対腫瘍効果を高めるためにアレムツズマブを減量した、進行期造血器腫瘍に対する HLA 不一致同種造血幹細胞移植の有効性を検討する単施設単群臨床試験(UMIN000007913)

2015年3月までに目標症例数であった14人の患者に対する HLA 不一致移植を行った。2回目の移植が4人含まれていたほか、ほとんどが非寛解期症例であったが、感染症による早期死亡1人を除き全例が生着し、重症急性 GVHD の出現は認められなかった。サイトメガロウイルス感染も口腔に潰瘍を形成した1人を除き、コントロール容易な抗原血症を認めるのみであった。また主要評価項目であった、移植後60日の時点でドナー細胞が生着し、3度以上の急性 GVHD の発症が無い生存については原病の増悪で亡くなった非寛解期症例1人を加えた2人を除き、達成された。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) 同種同効薬のサイモグロブリンの適応症の一つである「造血幹細胞移植の前治療」と同様の状況において使用されることが想定されるため、「造血幹細胞移植の前治療」としての効能・効果が妥当である。

＜要望用法・用量について＞

1) 海外の臨床試験における投与量にはバラツキがあるが、国内の医師主導治験において1日1回体重1kgあたりアレムツズマブ0.16mgを移植前処置として6日間にわたって緩徐に点滴静注する方法の有効性、安全性が示されているので、この用法・用量が妥当であると考えられる。海外では投与量を体重で補正しない場合もあるが、国内治験においては日本人の体格を考慮して体重あたりの用量設定が行われた(海外でも小児では体重あたりの用量設定が一般的である)。実際には国内のサイモグロブリンの使用状況と同様に、患者背景や患者とドナーとの HLA 適合度などによって用量調整が行われるべきである。日常診療における移植前処置としてのサイモグロブリンの投与用量も日本と海外で著しく異なり、添付文書に記載されている投与量は不適切であることが広く認識されている(添付文書通りの投与を行うと重篤な免疫抑制状態の遷延を招き、感染症などの有害事象が多発する)。したがって、日本国内の臨床試験の結果を重視するべきである。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 強力な免疫抑制に伴う感染症の増加などの可能性があるため、主に再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植や HLA 不適合を伴う同種造血幹細胞移

植が対象患者として想定される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 既に厚生労働省科学研究費研究班によって実施された多施設共同医師主導治験(ICH-GCP 準拠)が完了しており、本治験の結果を用いて申請が可能と考えられる。治験の治療成績は以下の論文(前述)に公表されている。

1) Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. Am J Hematol. 2013;88(4):294-300 (文献 25)

本医師主導治験は以下の厚生労働省科学研究費補助金の事業として行われた。

1) 平成 15～17 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「SLE など難治性自己免疫疾患に対する自家、同種造血幹細胞移植の安全性及び有効性の検討に関する研究」(代表：谷口修一)

2) 平成 16～18 年度厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「アテムツズマブを用いた HLA 二座以上不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の開発に関する研究」(代表：神田善伸)

3) 平成 19～21 年度厚生労働科学研究費補助金再生医療等研究事業(平成 20 年度より厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)「アテムツズマブを用いた HLA 不一致同種造血幹細胞移植療法の医師主導治験および造血幹細胞移植領域における医師主導治験発展のための研究」(代表：神田善伸)

4) 平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業「多施設共同医師主導治験による新規医薬品の効果に関する臨床的エビデンス創出と新移植技術の開発研究」(代表：谷口修一)

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

6. 参考文献一覧

1) 平成 25 年度 全国調査報告書 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会

2) Yáñez L, Bermúdez A, Insunza A, et al. Unexpected outbreak of Epstein-Barr virus post-transplantation lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation conditioning with

- thymoglobulin. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(9):1457-1458
- 3) Cohen J, Gandhi M, Naik P, et al. Increased incidence of EBV-related disease following paediatric stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol.* 2005;129(2):229-239
 - 4) Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113(20):4992-5001
 - 5) Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood.* 2011;117(25):6963-6970.
 - 6) Marsh JC, Pearce RM, Koh MB, et al. Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(1):42-48.
 - 7) UnitedHealthcare Drug Policy
 - 8) Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009;147:43-70
 - 9) Gupta V, Ball S, Yi Q, et al. Favorable effect on acute and chronic graft-versus-host disease with cyclophosphamide and in vivo anti-CD52 monoclonal antibodies for marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for acquired aplastic anemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2004;7: 867–876
 - 10) UnitedHealthcare Oxford Drug Policy
 - 11) Chakraverty, R. et al. Impact of in vivo alemtuzumab dose before reduced intensity conditioning and HLA-identical sibling stem cell transplantation: pharmacokinetics, GVHD, and immune reconstitution. *Blood* 2010;116,3080–3088.
 - 12) Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000;96:2419-2425.
 - 13) Mead, AJ, et al. HLA-mismatched unrelated donors are a viable alternate graft source for allogeneic transplantation following alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning. *Blood* 2010;115,5147–5153.
 - 14) Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009;361(24):2309-2317.

- 15) Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol.* 2007;25(6):690-697.
- 16) Tauro S, Craddock C, Peggs K, et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9387-9393.
- 17) Patel B, Kirkland KE, Szydlo R, et al. Favorable outcomes with alemtuzumab-conditioned unrelated donor stem cell transplantation in adults with high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Haematologica.* 2009;94(10):1399-1406.
- 18) Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet.* 2005;365(9475):1934-1941.
- 19) Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3695-3700.
- 20) Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):426-432.
- 21) Baron F, Labopin M, Blaise D, et al. Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(3):389-396.
- 22) Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P, et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience. *Br J Haematol.* 2012;157(3):339-346.
- 23) Hamad N, Del Bel R, Messner HA, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation in adult patients with acquired aplastic anemia using intermediate-dose alemtuzumab-based conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1722-1728

- 24) Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation*. 2005;79(10):1351-1357
- 25) Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol*. 2013;88(4):294-300.
- 26) Gribben JG, Hallek M. Rediscovering alemtuzumab: current and emerging therapeutic roles. *Br J Haematol* 2009;144:818-831
- 27) Kanda J, Lopez RD, Rizzieri DA. Alemtuzumab for the prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2011;93:586-593
- 28) Choi SW and Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:536-547
- 29) Gandhi S, Kulasekaraj AG, Mufti GJ, Marsh JCW. Allogeneic stem cell transplantation using alemtuzumab-containing regimens in severe aplastic anemia. *Int J Hematol* 2013;97:573-580
- 30) Chao NJ, Sullivan KM. Pharmacologic prevention of acute graft-versus-host disease. *Thomas' Hematopoietic Stem Cell Transplantation 4th Edition*. Editors: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG. 2011 Wiley-Blackwell
- 31) EEBM 造血幹細胞移植マニュアル 神田善伸著 2006年 日本医学館
- 32) 造血幹細胞移植診療実践マニュアル 神田善伸著 2015年 南江堂
- 33) Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplantation* 2014;49:168-173.
- 34) 日本造血細胞移植学会 GVHD ガイドライン
- 35) 日本造血細胞移植学会 HLA 不適合血縁者間移植ガイドライン