

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
シクロホスファミド水和物
血縁者間同種造血細胞移植（HLA 半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：シクロホスファミド水和物	
	販売名：注射用エンドキサン 100 mg、同 500 mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
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	血縁者間同種造血細胞移植（HLA 半合致移植）時の移植片対宿主病の抑制
	用法・用量	シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回 50 mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し、移植後3日目、4日目、または移植後3日目、5日目の2日間投与する。
	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

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>造血幹細胞移植における移植片対宿主病（以下、「GVHD」）は、移植関連死の主要な一因であることから、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>要望された適応について、シクロホスファミドの欧米等6カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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」に該当すると判断した。</p> <p>① 海外の診療ガイドライン^{1), 2)}、及び国内の診療ガイドライン³⁾において、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植が記載されていること。</p> <p>② 国内外の臨床試験等から、HLA 半合致移植の GVHD に対する移植後シクロホスファミド</p>
--

ミドの有用性が報告されていること。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ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）	要望内容に係る承認はない（2022年12月現在）
備考	
2) 英国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または英国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2022年12月現在）
備考	
3) 独国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または独国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2022年12月現在）
備考	
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）	要望内容に係る承認はない（2022年12月現在）
備考	
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）	要望内容に係る承認はない（2022年12月現在）
備考	
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）	要望内容に係る承認はない（2022年12月現在）
備考	

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1）米国	
ガイドライン名	① Hematopoietic cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: Updated 2019 evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy ¹⁾ ② Hematopoietic cell transplantation in the treatment of newly diagnosed adult acute myeloid leukemia: an evidence-based review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy ⁴⁾
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	①② HLA 適合ドナーがおらず代替ドナーを考慮する場合、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植が選択肢となる旨の記載がある。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	①② 記載なし
ガイドラインの根拠論文	① <ul style="list-style-type: none"> • Luznik L, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14: 641-50. ⁵⁾ • Srouf SA, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23: 318-24. ⁶⁾ • Santoro N, et al. J Hematol Oncol 2017; 10: 113. ⁷⁾ ② <ul style="list-style-type: none"> • Ciurea SO, et al. Blood 2015; 126: 1033-40. ⁸⁾ • Bashey A, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 125-33. ⁹⁾ • McCurdy SR, et al. Haematologica 2017; 102: 391-400. ¹⁰⁾ • Solomon SR, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 1816-22. ¹¹⁾ • Jorge AS, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24: 1196-1202. ¹²⁾
備考	

2) 英国	
ガイドライン名	Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	HLA 半合致移植における GVHD を予防するため、移植後にシクロホスファミドを投与する旨の記載がある。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • O'Donnell PV, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 377-86. ¹³⁾ • Luznik L, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14: 641-50. ⁵⁾ • Munchel A, et al. Pediatr Rep 2011; 3 Suppl 2: e15. ¹⁴⁾ • Ciurea SO, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1835-44. ¹⁵⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ
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	英国と同じ
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

企業により実施された海外臨床試験はない。

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

<p>代表的な公表論文の概略について、以下に示す。</p> <p><海外における報告></p> <p>成人</p> <p>1) Fuchs EJ, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. Blood 2021; 137: 420-8. ¹⁶⁾</p>
--

18～70歳の化学療法に感受性のあるリンパ腫又は寛解期にある急性白血病患者368例（臍帯血移植群186例、HLA半合致移植群182例）を対象に、無作為化比較試験が実施された。

両群ともに移植前処置として強度減弱前処置が施行された。GVHDの予防を目的として、臍帯血移植群ではシクロスポリン（以下、「CsA」）及びミコフェノール酸モフェチル（以下、「MMF」）、HLA半合致移植群ではシクロホスファミド（50mg/kgを移植後3日目及び4日目に投与）、タクロリムス（以下、「TAC」）及びMMFが用いられた。

主要評価項目とされた無作為化から2年後までの無増悪生存割合は、臍帯血移植群及びHLA半合致移植群でそれぞれ35%及び41%であった。

移植180日後までのグレードII～IVの急性GVHD発現割合は、臍帯血移植群及びHLA半合致移植群でそれぞれ35%及び28%、グレードIII/IVの急性GVHD発現割合はそれぞれ9%及び7%であり、移植2年後までの慢性GVHD発現割合はそれぞれ22%及び26%であった。

安全性について、重篤な有害事象は臍帯血移植群4例、HLA半合致移植群9例に認められた。移植後の主な死因は、原疾患の再発（臍帯血移植群55例、HLA半合致移植群46例）、感染症（臍帯血移植群17例、HLA半合致移植群13例）、臓器不全（臍帯血移植群9例、HLA半合致移植群6例）であった。

- 2) Sanz J, et al. Prospective randomized study comparing myeloablative unrelated umbilical cord blood transplantation versus HLA-haploidentical related stem cell transplantation for adults with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 358-66.¹⁷⁾

18～55歳の造血器悪性腫瘍患者45例を対象に、臍帯血移植と移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植の2群を比較する無作為化比較試験が実施された。

臍帯血移植群に19例、HLA半合致移植群に26例がそれぞれ割り付けられたが、HLA半合致移植群の4例は適切なドナーを欠いたため、臍帯血移植に切り替えられた。最終的に臍帯血移植が23例、HLA半合致移植が22例に施行された。すべての患者で移植前処置として骨髄破壊的前処置が施行され、臍帯血移植群では抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（以下、「ATG」）も投与された。GVHD予防を目的として、臍帯血移植群ではCsA及びプレドニゾン、HLA半合致移植群ではシクロホスファミド（50mg/kgを移植後3日目及び4日目に投与）、CsA及びMMFが用いられた。

主要評価項目とされた移植2年後までの無病生存割合は、臍帯血移植群及びHLA半合致移植群でそれぞれ30%及び54%であった。

移植100日後までのグレードII～IVの急性GVHD発現割合は、臍帯血移植群及びHLA半合致移植群でそれぞれ43%及び36%、グレードIII/IVの急性GVHD発現割合はいずれも9%であり、移植2年後までの慢性GVHD発現割合はそれぞれ66%及び43%であった。

安全性について、原疾患の再発以外の死亡例は、臍帯血移植群では12例（感染症4例、EBウイルス関連移植後リンパ増殖症2例、GVHD、肝中心静脈閉塞症、一次性生着不全、

間質性肺炎、心不全、原因不明の多臓器不全各 1 例)、HLA 半合致移植群では 5 例 (ウイルス感染症 2 例、肝中心静脈閉塞症、GVHD、肺癌各 1 例) であった。移植後の有害事象について、出血性膀胱炎の発現割合は、臍帯血移植群 (26%) と比べて HLA 半合致移植群 (55%) で高かった。

3) Mehta RS, et al. Composite GRFS and CRFS outcomes after adult alternative donor HCT. J Clin Oncol 2020; 38: 2062-76. ¹⁸⁾

米国の Center for International Blood and Marrow Transplant Research (以下、「CIBMTR」) のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。臍帯血移植 (838 例)、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 (159 例)、HLA 7/8 適合骨髄移植 (241 例) 又は HLA 7/8 適合末梢血幹細胞移植 (960 例) を施行した 18~76 歳の造血器悪性腫瘍患者 2,198 例が対象とされた。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。

多変量解析の結果、移植 3 年後までの GVHD-free relapse-free survival (以下、「GRFS」) (グレード III/IV の急性 GVHD、全身的治療が必要な慢性 GVHD、再発及び死亡が認められないと定義) 及び chronic GVHD-free relapse-free survival (CRFS) (全身的治療が必要な慢性 GVHD、再発及び死亡が認められないと定義) のいずれも HLA 半合致移植が最も良好な結果であった (下表参照)。

	GRFS	CRFS
	ハザード比 [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]
HLA 半合致移植	1.00	1.00
臍帯血移植 (骨髄破壊的前処置)	1.90 [1.50, 2.42]	1.50 [1.17, 1.91]
臍帯血移植 (強度減弱前処置)	1.71 [1.36, 2.15]	1.75 [1.38, 2.23]
HLA 7/8 適合骨髄移植 (骨髄破壊的前処置)	1.58 [1.20, 2.08]	1.48 [1.12, 1.95]
HLA 7/8 適合末梢血幹細胞移植 (骨髄破壊的前処置+血清療法 ^{a)})	1.44 [1.12, 1.86]	1.45 [1.13, 1.87]
HLA 7/8 適合末梢血幹細胞移植 (骨髄破壊的前処置)	2.37 [1.84, 3.05]	2.04 [1.60, 2.61]
HLA 7/8 適合末梢血幹細胞移植 (強度減弱前処置+血清療法 ^{a)})	1.64 [1.23, 2.18]	1.82 [1.36, 2.41]
HLA 7/8 適合末梢血幹細胞移植 (強度減弱前処置)	1.97 [1.50, 2.58]	1.92 [1.47, 2.51]

a) ATG 又はアレムツズマブ (遺伝子組換え) 使用

安全性に係る記載はなし。

4) Rashidi A, et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. Blood Adv 2019; 3: 1826-36. ¹⁹⁾

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。18~74 歳の第一寛解期にある急性骨髄性白血病患者を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 336 例と、標準的なカルシニューリン阻害剤を用いた血縁者間 HLA 適合移植 869 例が比較された。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。

主要評価項目は全生存期間とされた。移植 3 年後までの全生存割合は、HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 48%及び 55%であった。

移植 6 カ月後までのグレード II~IV の急性 GVHD 発現割合は HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 32%及び 30%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合はそ

それぞれ 10%及び 12%であり、移植 3 年後までの慢性 GVHD 発現割合はそれぞれ 26%及び 56%であった。

安全性について、死亡例は、HLA 半合致移植 170/336 例 (51%)、血縁者間 HLA 適合移植 425/865 例 (49%) であった。主な死因は、原疾患の再発 (HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 58%及び 60%)、GVHD (急性：1%及び 4%、慢性：0.6%及び 6%)、感染症 (8%及び 10%) であった。

- 5) Ahmed S, et al. Lower graft-versus-host disease and relapse risk in post-transplant cyclophosphamide-based haploidentical versus matched sibling donor reduced-intensity conditioning transplant for Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 1859-68.²⁰⁾

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。18～69 歳のホジキンリンパ腫患者を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 139 例と、標準的なカルシニューリン阻害剤を用いた血縁者間 HLA 適合移植 457 例が比較された。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。

主要評価項目は全生存期間とされた。移植 3 年後までの全生存割合は、HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植のいずれも 63%であった。

移植 180 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は、HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 45%及び 30%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合はそれぞれ 7%及び 11%であり、移植 3 年後までの慢性 GVHD 発現割合はそれぞれ 28%及び 56%であった。

安全性について、主な死因は、原疾患の再発 (HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 41%及び 58%)、感染症 (20%及び 9%) であった。また、GVHD による死亡は HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 2%及び 6%であった。

- 6) Ghosh N, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. J Clin Oncol 2016; 34: 3141-9.²¹⁾

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。18～77 歳の悪性リンパ腫患者を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 180 例と、標準的なカルシニューリン阻害剤を用いた血縁者間 HLA 適合移植 807 例が比較された。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。

主要評価項目は全生存期間とされた。移植 3 年後までの全生存割合は、HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 61%及び 62%であった。

移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は、HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 27%及び 25%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合はそれぞれ 8%であり、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合はそれぞれ 15%及び 52%であ

った。

安全性について、主な死因は原疾患の再発・進行（HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 47%及び 52%）であった。GVHD による死亡は血縁者間 HLA 適合移植で 13 例であったのに対し、HLA 半合致移植では 1 例であった。

7) Kanate AS, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. Blood 2016; 127: 938-47. ²²⁾

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。18～75 歳の悪性リンパ腫患者を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 185 例と、非血縁者間 HLA 適合移植のうち ATG 未使用例 491 例、ATG 使用例 241 例が比較された。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。

主要評価項目は全生存期間とされた。移植 3 年後までの全生存割合は、HLA 半合致移植、非血縁者間 HLA 適合移植 ATG 未使用例及び ATG 使用例でそれぞれ 60%、62%及び 50%であった。

移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は、HLA 半合致移植、非血縁者間 HLA 適合移植 ATG 未使用例及び ATG 使用例でそれぞれ 27%、40%及び 49%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合はそれぞれ 8%、12%及び 17%であり、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合はそれぞれ 15%、62%及び 37%であった。

安全性について、死亡例は、HLA 半合致移植、非血縁者間 HLA 適合移植 ATG 未使用例及び ATG 使用例でそれぞれ 76/185 例（41%）、171/491 例（35%）及び 113/241 例（47%）であった。主な死因は、原疾患の再発・進行（45%、34%及び 41%）、感染症（7%、8%及び 11%）であった。GVHD による死亡は、非血縁者間 HLA 適合移植 ATG 未使用例 6%（10 例）、ATG 使用例 12%（13 例）であったのに対し、HLA 半合致移植では 1 例であった。

8) Ciurea SO, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. Blood 2015; 126: 1033-40. ²³⁾

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。成人急性骨髄性白血病患者を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 192 例（骨髄破壊的前処置 104 例、強度減弱前処置 88 例）、非血縁者間 HLA 適合移植 1,982 例（骨髄破壊的前処置 1,245 例、強度減弱前処置 737 例）が比較された。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。

主要評価項目は全生存期間とされた。HLA 半合致移植及び非血縁者間 HLA 適合移植における移植 3 年後までの全生存割合は、骨髄破壊的前処置例でそれぞれ 45%及び 50%、強度減弱前処置例でそれぞれ 46%及び 44%であった。

HLA 半合致移植及び非血縁者間 HLA 適合移植について、移植 90 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は、骨髄破壊的前処置例でそれぞれ 16%及び 33%、強度減弱前処置例でそれぞれ 19%及び 28%であり、移植 3 年後までの慢性 GVHD 発現割合は、骨髄

破壊的前処置例でそれぞれ 30%及び 53%、強度減弱前処置例でそれぞれ 34%及び 52%であった。

安全性について、骨髄破壊的前処置例における死亡例は、HLA 半合致移植及び非血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 55/104 例 (53%) 及び 608/1,245 例 (49%) であり、主な死因は原疾患の再発 (それぞれ 75%及び 63%) であった。その他の死因は、HLA 半合致移植では生着不全 (7%)、GVHD (7%)、感染症 (5%)、臓器不全 (2%)、不明 (4%) であり、非血縁者間 HLA 適合移植では GVHD (22%)、生着不全 (4%)、感染症 (4%)、臓器不全 (2%)、間質性肺炎 (1%)、その他 (4%) であった。強度減弱前処置例における死亡例は、HLA 半合致移植及び非血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 48/88 例 (55%) 及び 418/737 例 (56%) であり、主な死因は原疾患の再発 (それぞれ 83%及び 63%) であった。その他の死因は、HLA 半合致移植では GVHD (8%)、感染症 (6%)、生着不全 (3%)、非血縁者間 HLA 適合移植では GVHD (27%)、生着不全 (2%)、感染症 (2%)、臓器不全 (2%)、その他 (4%) であった。

9) Solomon SR, et al. Myeloablative vs reduced intensity T-cell-replete haploidentical transplantation for hematologic malignancy. Blood Adv 2019; 3: 2836-44. ²⁴⁾

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。18~70 歳の急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病及び骨髄異形成症候群患者を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植 1,325 例 (骨髄破壊的前処置 526 例、強度減弱前処置 799 例) が検討された。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。

主要評価項目は無病生存期間とされ、年齢 (18~54 歳、55~70 歳) 別の解析が実施された。18~54 歳では、3 年間の無病生存割合は骨髄破壊的前処置 47%、強度減弱前処置 35% であり、55~70 歳では、骨髄破壊的前処置 40%、強度減弱前処置 33%であった。

移植 100 日後までのグレード II~IV の急性 GVHD 及び移植 3 年後までの慢性 GVHD の発現割合について、18~54 歳、55~70 歳のいずれにおいても前処置による明らかな差は認められなかった。

安全性について、死亡例は、骨髄破壊的前処置 236/526 例 (45%)、強度減弱前処置 405/799 例 (51%) であった。主な死因は、原疾患の再発 (骨髄破壊的前処置及び強度減弱前処置でそれぞれ 54%及び 61%)、感染症 (13%及び 14%)、臓器不全 (8%及び 8%)、GVHD (7%及び 5%) であった。

10) Bashey A, et al. Mobilized peripheral blood stem cells versus unstimulated bone marrow as a graft source for T-cell-replete haploidentical donor transplantation using post-transplant cyclophosphamide. J Clin Oncol 2017; 35: 3002-9. ²⁵⁾

CIBMTR のデータベースを用いた後方視的研究が実施された。18~76 歳の造血器悪性腫瘍患者を対象とし、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植について、骨髄移植 496 例と末梢血幹細胞移植 191 例が比較された。移植後シクロホスファミドの用法・用

量に関する記載はなかった。

主要評価項目は全生存期間とされた。移植 2 年後までの全生存割合について、骨髄移植及び末梢血幹細胞移植で明らかな差は認められなかった（末梢血幹細胞移植に対する骨髄移植のハザード比 [95%信頼区間] : 0.99 [0.75, 1.33]）。

移植 6 カ月後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は、骨髄移植及び末梢血幹細胞移植でそれぞれ 25%及び 42%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合はそれぞれ 7%及び 10%であり、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合はそれぞれ 20%及び 41%であった。

安全性について、主な死因は、骨髄移植と末梢血幹細胞移植で明らかな差はなく、原疾患の再発がそれぞれ 69%と 67%と最も多かった。その他の死因は GVHD、感染症、間質性肺炎、臓器不全であった。

11) Chiusolo P, et al. A modified post-transplant cyclophosphamide regimen, for unmanipulated haploidentical marrow transplantation, in acute myeloid leukemia: A multicenter study. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24: 1243-9. ²⁶⁾

17～74 歳の HLA 半合致骨髄移植を施行した急性骨髄性白血病患者 150 例を対象とした後方視的研究が実施された。すべての症例で骨髄破壊の前処置が施行され、GVHD の予防を目的として、CsA、MMF 及びシクロホスファミド（50 mg/kg を移植後 3 日目及び 5 日目に投与）が用いられた。

移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 17%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 5%であり、移植 4 年後までの中等度又は重度の慢性 GVHD 発現割合は 15%であった。

安全性について、移植後の死因は、原疾患の再発（32 例）、感染症（14 例）、生着不全（5 例）、間質性肺炎（4 例）、多臓器不全（2 例）、慢性 GVHD（2 例）、急性 GVHD（1 例）、二次性悪性腫瘍（1 例）であった。

12) Bazarbachi A, et. al. Haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for T cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26: 936-42. ²⁷⁾

18～68 歳の移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植を施行した T 細胞急性リンパ性白血病患者 122 例を対象とした後方視的研究が実施された。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。

移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 22.5%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 13.5%であり、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合は 25.5%であった。

安全性について、死亡例は 61/122 例（50%）であった。主な死因は、原疾患（32 例）、感

染症（15例）、GVHD（7例）であった。

- 13) Nagler A, et.al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Hemotol Oncol* 2021; 14: 53. ²⁸⁾

第一又は第二寛解期に初回同種造血幹細胞移植を施行した 18～76 歳の急性リンパ性白血病患者 2,304 例（HLA 半合致移植 413 例、血縁者間 HLA 適合移植 1,891 例）を対象とした後方視的研究が実施された。

GVHD の予防を目的として、HLA 半合致移植では移植後シクロホスファミドが 92.7% で使用されており、血縁者間 HLA 適合移植では CsA+メトトレキサートが 67.3% で使用されていた。ATG は、HLA 半合致移植では 14.8%、血縁者間 HLA 適合移植では 18.7% で使用されていた。移植後シクロホスファミドの用法・用量に関する記載はなかった。

移植 180 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は、HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 35.6% 及び 28.1%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 15.2% 及び 10.5% であり、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合は 32% 及び 38.8% であった。

安全性について、死亡例は HLA 半合致移植 161/413 例（39%）、血縁者間 HLA 適合移植 573/1,891 例（30%）であった。主な死因は、原疾患の再発（HLA 半合致移植及び血縁者間 HLA 適合移植でそれぞれ 31.8% 及び 45%）、感染症（33.1% 及び 19.7%）、GVHD（16.6% 及び 19.7%）、肝中心静脈閉塞症（3.2% 及び 3.5%）多臓器不全（3.8% 及び 5%）、間質性肺炎（3.2% 及び 2.4%）であった。

- 14) George B, et.al. Haploidentical transplantation is feasible and associated with reasonable outcomes despite major infective complications-A single center experience from India. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 45.e1-8. ²⁹⁾

9 カ月～59 歳に施行された HLA 半合致移植 269 例（15 歳以下は 122 例）を対象とした後方視的研究が実施された。移植前処置は、骨髄破壊的前処置 57.6%、骨髄非破壊的前処置 42.4% であった。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド 50 mg/kg が移植後 3 日目及び 4 日目に投与された。ただし、Fanconi 貧血患者ではシクロホスファミドの投与量は 25 mg/kg に減量された。

205/269 例（76.2%）で生着が認められたが、39 例（14.4%）は生着前に主に敗血症が原因で死亡し（多剤耐性グラム陰性菌による敗血症 28 例、播種性真菌感染症 7 例）、23 例（8.6%）は一次生着不全となった。

グレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 48.7%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 24.3% であり、慢性 GVHD 発現割合は 41.9% であった。

安全性について、移植 6 カ月後までに感染症が 242/269 例（89.9%）に認められ、細菌感

染 44.2%、ウイルス感染 71%、真菌感染 38.2%であった。サイトカイン放出症候群は発熱としてすべての患者で認められた。強心薬の投与を必要とする低血圧は 2 例に認められた。神経症状は認められなかった。類洞閉塞症候群が 35 例 (13%) に認められたが、ほとんどは軽度から中等度であり、骨髄破壊的前処置 (14.3%) と骨髄非破壊的前処置 (12%) で発現割合に明らかな差は認められなかった。出血性膀胱炎が 2 例、移植後シクロホスファミド投与後の心機能障害が 2 例に認められた。

小児

15) Jaiswal SR, et al. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in children with advanced acute leukemia with fludarabine-, busulfan-, and melphalan-based conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 499-504. ³⁰⁾

HLA 適合ドナーが得られない 2~20 歳の急性白血病患者 20 例を対象に、HLA 半合致末梢血幹細胞移植に関する前方視的研究が実施された。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、CsA 及び MMF が用いられた。

グレード II~IV の急性 GVHD 発現割合は 35%、慢性 GVHD 発現割合は 5%であった。

安全性について、サイトメガロウイルス (以下、「CMV」) 感染が 9/20 例に認められ、そのうち 1 例で CMV 感染症が認められた。また、真菌 (アスペルギルス) 感染が 1 例で認められた。すべての患者でグレード 2 の粘膜炎が発現し、3 例でグレード 3 以上に悪化した。肝中心静脈閉塞症は移植後 8~14 日に 3 例で認められ、2 例は軽度、1 例は中等度で 3~7 日間持続した。心臓、肺、腎臓、神経毒性は認められなかった。移植後の死亡は 7/20 例であり、死因は、原疾患の進行 3 例、GVHD に関連する感染症 3 例、血球貪食症候群 1 例であった。

16) Ayas M, et. al. Successful outcome in patients with Fanconi anemia undergoing T cell-replete mismatched related donor hematopoietic cell transplantation using reduced-dose cyclophosphamide post-transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 2217-21. ³¹⁾

Fanconi 貧血患者を対象とした HLA 半合致移植に関する前方視的研究が実施された。2.8~12.3 歳の 19 例が組み入れられ、骨髄細胞遺伝学的検査で骨髄異形成症候群ではなかった 18 例は造血幹細胞移植が施行され、残りの 1 例は急性リンパ性白血病と診断され、治療により寛解した後に移植が施行された。移植前処置は、フルダラビン、ATG 及び全身放射線照射であった。GVHD の予防を目的として、CsA、MMF 及びシクロホスファミドが用いられた。シクロホスファミドの用法・用量は、移植後 3 日目及び 5 日目に 25 mg/kg を投与することとされたが、1 例では 20 mg/kg が投与された。

急性 GVHD は 42.1% (8/19 例) に認められ、そのうちグレード III/IV は 3 例であった。広範な慢性 GVHD は 5.3% (1/19 例) に認められた。

安全性について、出血性膀胱炎は 36.8% (7/19 例) に認められ、そのうち 4 例で BK ウイルスが検出された。1 例は BK ウイルス腎症に関連する出血性膀胱炎であり、長期的な腎障害が認められたが、その他の症例は保存的治療後に回復した。CMV 感染症は 89.5% (17/19 例) に認められた。EB ウイルスの再活性化は 3 例に認められた。重度の粘膜炎は 26.3% (5/19 例) に認められたが、いずれも好中球絶対数の回復に伴い回復した。類洞閉塞症候群が 1 例に認められたが、治療により回復した。死亡例は 2/19 例であり、死因は重度の GVHD 及び白血病の再発が各 1 例であった。

17) Trujillo ÁM, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in children with high-risk leukemia using a reduced-intensity conditioning regimen and peripheral blood as the stem cell source. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 427.e1-7. ³²⁾

1～17 歳の高リスク白血病患者 42 例を対象とした HLA 半合致移植に関する後方視的研究が実施された。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、MMF 及び CsA が用いられた。

グレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 43%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 17%であり、移植 1 年後までの中等度から重度の慢性 GVHD 発現割合は 29%であった。

安全性について、1 年後までの移植関連死は 14% (6/42 例) であった。そのうち、移植後 30 日以内の死亡は 2 例 (多臓器不全を伴う敗血症 1 例、RS ウイルス肺炎 1 例) であった。その他の死因は、GVHD の治療に関連した敗血症 (2 例)、グレード IV の急性 GVHD (1 例)、肺胞出血 (1 例) であった。有害事象として菌血症が 4 例に認められた。

18) Pérez-Martínez A, et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol* 2020; 95: 28-37. ³³⁾

移植後シクロホスファミド又は *ex vivo* T 細胞除去を用いた血縁者間 HLA 半合致移植を施行した高リスク造血器悪性腫瘍患者 192 例 (移植後シクロホスファミド 41 例、*ex vivo* T 細胞除去 151 例) を対象とした後方視的研究が実施された。年齢の中央値は 8.6 歳であった。移植後シクロホスファミドは、移植後 3 日目及び 4 日目に 50 mg/kg が投与された。

グレード I/II の急性 GVHD、グレード III/IV の急性 GVHD 及び移植 2 年後までの慢性 GVHD の発現割合は、移植後シクロホスファミドを用いた移植例ではそれぞれ 52.6%、28.2%及び 47.7%であり、*ex vivo* T 細胞除去を用いた移植例ではそれぞれ 30.6%、14.7%及び 28.6%であった。

安全性について、細菌感染、ウイルス感染及び真菌感染は全体でそれぞれ 46.2%、52.9% 及び 10%に認められ、移植後シクロホスファミドを用いた場合と、*ex vivo* T 細胞除去を用いた場合とで明らかな差は認められなかった。

- 19) Uygun V, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide in high-risk children: A single-center study. *Pediatr Transplant* 2019; 23: e13546. ³⁴⁾

小児における移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間の有効性を評価する目的で、0.4～20 歳の HLA 半合致移植 62 例に関する後方視的研究が実施された。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド 50 mg/kg が移植後 3 日目及び 5 日目 (47%)、又は移植後 4 日目及び 5 日目 (53%) に投与された。加えて、カルシニューリン阻害剤+MMF が 65%、カルシニューリン阻害剤±メチルプレドニゾロンが 35%、ATG が 47%で使用されていた。

グレード II の急性 GVHD、グレード III の急性 GVHD、軽度の慢性 GVHD、中等度の慢性 GVHD 及び重度の慢性 GVHD について、発現割合はそれぞれ 21%、26%、11%、5%及び 5%であった。

安全性について、死亡例は 23 例であり、主な死因は感染症 (13 例)、原疾患の再発・進行 (4 例)、急性 GVHD (4 例)、出血 (2 例) であった。また、CMV 血症が 58%、出血性膀胱炎が 26%、肝中心静脈閉塞症が 10%に認められた。

- 20) Hong KT, et al. Favorable outcome of post-transplantation cyclophosphamide haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with targeted busulfan-based myeloablative conditioning using intensive pharmacokinetic monitoring in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 2239-44. ³⁵⁾

ブスルファンを含む骨髄破壊的前処置後に、移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植を施行した 0.9～20.3 歳の 34 例を対象とした後方視的研究が実施された。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、TAC 及び MMF が用いられた。

グレード II～IV の急性 GVHD、グレード III/IV の急性 GVHD、広範型の慢性 GVHD の発現割合はそれぞれ 38.2%、5.9%及び 9.1%であった。

安全性について、肝中心静脈閉塞症が 20.6%に認められたが、治療により回復した。グレード 3 以上の出血性膀胱炎が 35.3%に認められた。CMV 陽性は 76.5%に認められたが、CMV 感染症を発現した患者は認められなかった。移植関連死は 1/34 例 (肝不全) であった。

- 21) Klein OR, et al. Nonmyeloablative haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for pediatric and young adult patients with high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 325-32. ³⁶⁾

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植を施行した 1～25 歳の高リスク造血器悪性腫瘍患者 40 例を対象とした後方視的研究が実施された。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、TAC 及

び MMF が用いられた。

移植 6 カ月後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 33%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 13%であり、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合は 24%、中等度から重度の慢性 GVHD 発現割合は 7%であった。

安全性について、移植 1 年後までに 5/40 例が死亡し、死因はびまん性肺胞出血 3 例、感染症 2 例であった。有害事象として、肝中心静脈閉塞症が 1 件認められたが、支持療法のみで回復した。出血性膀胱炎が 7 件に認められ、すべてで BK ウイルスが、1 例でアデノウイルスが検出された。4 件は支持療法で回復し、3 件は薬物治療を受けた。非感染性びまん性肺胞出血は 3 件認められた。細菌感染は 23 件、真菌感染は 3 件、ウイルス感染は 25 件認められた。

22) Berger M, et al. Feasibility and outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide for children and adolescents with hematologic malignancies: An AIEOP-GITMO retrospective multicenter study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 902-9. ³⁷⁾

血縁又は非血縁の HLA 適合ドナーがない 1～21 歳の高リスクの造血器悪性腫瘍患者 33 例を対象に、移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植に関する後方視的研究が実施された。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、MMF 及びカルシニューリン阻害剤 (TAC 又は CsA) が用いられた。

主要評価項目は全生存期間とされ、移植 1 年後までの全生存割合は 72%であった。

グレード II～IV の急性 GVHD、グレード III/IV の急性 GVHD、慢性 GVHD について、発現割合はそれぞれ 22%、3%及び 4%であった。

安全性について、9/33 例が死亡し、死因は原疾患の進行 5 例、特発性間質性肺炎、敗血症ショック、脳出血性脳卒中、白血病再発後に施行された臍帯血による 2 回目の造血幹細胞移植後の感染症各 1 例であった。CMV、EB ウイルス又はアデノウイルス関連疾患を発症した患者は認められなかった。CMV、EB ウイルス及びアデノウイルスの再活性化は、それぞれ 36%、3%及び 3%に認められた。出血性膀胱炎は 17%に認められた。

23) Yesilipek MA, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide in high-risk children: A single-center study. *Pediatr Transplant* 2016; 20: 417-23. ³⁸⁾

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植を施行した 3.5～17 歳の小児 15 例を対象とした後方視的研究が実施された。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 5 日目に投与)、カルシニューリン阻害剤 (CsA 又は TAC)、MMF 又はメチルプレドニゾロンが用いられた。

急性 GVHD は、グレード I が 1 例、グレード II が 4 例、グレード III が 3 例認められ、

軽度の慢性 GVHD は 2 例認められた。

安全性について、造血幹細胞移植でよく認められる有害事象として出血性膀胱炎が 3 例、肝中心静脈閉塞症が 4 例に認められたが、転帰はいずれも回復であった。死亡例は、移植後 100 日以内に 2 例（いずれも敗血症）、移植後 100 日以降に 2 例（原疾患の再発 1 例、肺炎 1 例）であった。

24) Fernandes J F, et. al. Outcomes after haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in patients with primary immunodeficiency diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 1923-9. ³⁹⁾

移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植を施行した 2 カ月～19 歳の原発性免疫不全症候群患者 73 例を対象とした後方視的研究が実施された。73 例のうち、初回移植は 55 例、再移植は 18 例であった。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、カルシニューリン阻害剤及び MMF が用いられた。

移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD、グレード III/IV の急性 GVHD の発現割合は、それぞれ 33%及び 14%であった。移植 1 年後までの慢性 GVHD の発現割合は 16%であり、再移植 (31%) では初回移植 (6%) と比較して発現割合が高かった。

安全性について、移植 1 年後までに 25/73 例が死亡し、死因は感染症 (15 例)、生着不全 (7 例)、GVHD (1 例)、肝中心静脈閉塞症 (1 例)、その他 (1 例) であった。また、BK ウイルスに関連した出血性膀胱炎が 9 例に認められた。

25) Rocha V, et. al. Impact of mother donor, peripheral blood stem cells and measurable residual disease on outcomes after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in children with acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 3042-8. ⁴⁰⁾

移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植を施行した 19 歳以下の急性白血病患者 144 例を対象とした後方視的研究が実施された。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、カルシニューリン阻害剤 (CsA 又は TAC) 及び MMF が用いられた。

移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD、グレード III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 40%及び 14%であり、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合は 31%であった。

安全性について、CMV の再活性化が 80 例 (56%)、出血性膀胱炎が 15 例 (10.4%) に認められた。移植後 2 年までに 51 例が原疾患の再発で死亡した。23 例が再発以外の原因で死亡し、最も多かった死因は感染症であった。

26) Neven B, et. al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant

cyclophosphamide for primary immunodeficiencies and inherited disorders in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1363-73. ⁴¹⁾

0.2 歳～17.0 歳の小児 27 例（原発性免疫不全症候群 22 例、大理石骨病 5 例）を対象に、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する後方視的研究が実施された。27 例のうち、初回移植は 21 例、再移植は 6 例であった。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド（50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与）、CsA 及び MMF が用いられた。

グレード II 以上の急性 GVHD は、一次性生着不全となった 2 例を除く 25 例中 12 例（48%、グレード II : 10 例、グレード III : 2 例）に認められた。慢性 GVHD は 5 例に認められた。

安全性について、6/27 例が死亡し、死因は多臓器不全、急性呼吸窮迫症候群（生着不全となり 2 回目の移植施行後に発現）、GVHD・感染症、肝中心静脈閉塞症・肺出血・感染症、敗血症、生着不全が各 1 例であった。肝中心静脈閉塞症が 3 例、血栓性微小血管症が 3 例に認められた。シクロホスファミドに関連する可能性がある事象として心原性ショックが 1 例に認められたが、転帰は回復であった。ウイルス感染及び生命を脅かすウイルス感染症の発現割合は、それぞれ 58%及び 15.6%であった。

27) Srinivasan A, et.al. Outcome of haploidentical peripheral blood allografts using post-transplantation cyclophosphamide compared to matched sibling and unrelated donor bone marrow allografts in pediatric patients with hematologic malignancies: A single-center analysis. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 158.e1-9. ⁴²⁾

初回同種造血幹細胞移植を施行した 18 歳以下の造血器悪性腫瘍又は骨髄異形成症候群患者 104 例を対象とし、HLA 適合血縁ドナー骨髄移植（31 例）及び HLA 適合非血縁ドナー骨髄移植（47 例）の結果と、HLA 半合致移植（26 例）の結果を比較する後方視的研究が実施された。HLA 半合致移植では、GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド（50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与）、MMF 及び TAC が用いられた。

主要評価項目は、GRFS とされ、移植 18 カ月後までの GRFS は、HLA 半合致移植 61%、HLA 適合血縁ドナー骨髄移植 62.1%、HLA 適合非血縁ドナー骨髄移植 44.6%であった。

グレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は、HLA 半合致移植、HLA 適合血縁ドナー骨髄移植及び HLA 適合非血縁ドナー骨髄移植でそれぞれ 38.5%、32.8%及び 55.7%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合はそれぞれ 11.5%、3.2%及び 8.7%であり、移植 18 カ月後までの慢性 GVHD 発現割合はそれぞれ 9.1%、10.0%及び 31.7%であった。

安全性について、HLA 半合致移植及び HLA 適合非血縁ドナー骨髄移植では原疾患の再発以外による死亡例は認められず、HLA 適合血縁ドナー骨髄移植における原疾患の再発以外による死亡例は 3.3%であった。

28) Saglio F, et. al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus

unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 586-95. ⁴³⁾

1～25歳の急性白血病患者90例を対象に、移植後シクロホスファミド（50 mg/kgを移植後3日目及び4日目に投与）を用いたHLA半合致移植（23例）、HLA適合非血縁ドナー移植（41例）、HLA非適合非血縁ドナー移植（26例）に関する後方視的研究が実施された。

主要目的は全生存期間の比較とされ、5年生存割合はHLA適合非血縁ドナー移植、HLA非適合非血縁ドナー移植及びHLA半合致移植でそれぞれ71%、72%及び75%であり、3群で明らかな差は認められなかった。

急性GVHD発現割合はHLA適合非血縁ドナー移植、HLA非適合非血縁ドナー移植及びHLA半合致移植でそれぞれ14%、34%及び8%であり、慢性GVHD発現割合はそれぞれ10%、16%及び5%であった。

安全性について、原疾患の再発以外の死亡は、HLA適合非血縁ドナー移植とHLA非適合非血縁ドナー移植を合わせて10例であり、死因は細菌感染症4例、ウイルス感染症、真菌感染症各2例、二次性血球貪食性リンパ組織球症、難治性心不全各1例であった。HLA半合致移植における原疾患の再発以外の死亡例は中枢神経系の出血1例であった。

29) Ruggeri A, et. al. Outcomes of unmanipulated haploidentical transplantation using post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 424.e1-9. ⁴⁴⁾

小児の急性リンパ性白血病患者（年齢中央値9歳）180例を対象に、HLA半合致移植に関する後方視的研究が実施された。病状は、第一寛解期43例（24%）、第二寛解期81例（45%）、第三寛解期以上22例（12%）、非寛解期34例（19%）であった。全例でシクロホスファミド50 mg/kgが移植後3日目及び4日目に投与された。

主要評価項目は無白血病生存期間とされ、移植2年後までの無白血病生存割合は、第一寛解期、第二寛解期、第三寛解期以上でそれぞれ65%、44%及び18.8%であり、非寛解期では移植1年後までの無白血病生存割合は3.2%であった。

移植100日後までのグレードII～IVの急性GVHD発現割合は28.3%、グレードIII/IVの急性GVHD発現割合は12.4%であり、移植2年後までの慢性GVHD発現割合は21.9%であった。

安全性について、86/180例（47.8%）が死亡し、主な死因は原疾患の再発（56例）、感染症（10例）、GVHD（8例）、間質性肺炎（3例）、肝中心静脈閉塞症（2例）であった。

30) Albert MH. et. al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 2248-58. ⁴⁵⁾

生着不全を起こした1.0～14.7歳の非悪性疾患患者12例を対象に、移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植に関する後方視的研究が実施された。GVHDの予防には、

シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、TAC 及び MMF が用いられた。

1/12 例でグレード I の急性 GVHD 及び軽度の慢性 GVHD が認められたが、転帰はいずれも回復であった。

安全性について、1/12 例が移植後 259 日目に脳出血及び水頭症を伴う慢性リンパ球性炎症で死亡した。正常値上限の 3 倍以上のトランスアミナーゼ上昇が 1 例で認められた。静脈閉塞性疾患及び血栓性微小血管症は認められなかった。ウイルスの再活性化は 9/12 例に認められ、ウイルス感染症の症状が認められたのは 5 例 (アデノウイルス 2 例、BK ウイルスに関連する出血性膀胱炎 2 例、ノロウイルス 1 例) であった。ウイルスの再活性化及び感染症の転帰はいずれも回復であった。細菌性敗血症及び菌血症は、それぞれ 5 例及び 2 例に認められた。

<日本における報告>

成人

31) Sugita J, et al. HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide after busulfan-containing reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1646-52. ⁴⁶⁾

21～65 歳の造血器悪性腫瘍患者 31 例を対象に、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の安全性及び有効性を検討する臨床試験 (UMIN000010316) が実施された。移植前処置として強度減弱前処置が施行され、GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、TAC 及び MMF が用いられた。

主要評価項目とされた移植 100 日後までの非再発生存割合は 19%であった。

移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 23%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 3%であり、移植 1 年後までの慢性 GVHD 発現割合は 15%であった。

安全性について、16/31 例が死亡し、死因は再発 (9 例)、類洞閉塞症候群 (2 例)、感染症 (2 例)、多臓器不全 (2 例)、急性呼吸窮迫症候群 (1 例) であった。

32) Sugita J, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54: 432-41. ⁴⁷⁾

造血器悪性腫瘍患者を対象に、骨髄破壊的前処置又は強度減弱前処置による移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の有効性及び安全性を検討する 2 つの臨床試験 (骨髄破壊的前処置 : JSCT Haplo14 MAC 試験、UMIN000014406、強度減弱前処置 : JSCT Haplo14 RIC 試験、UMIN000014408) が実施された。

骨髄破壊的前処置による移植は 17～60 歳の 50 例に、強度減弱前処置による移植は 22～65 歳の 77 例に施行された。GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、TAC 及び MMF が用いられた。

両試験の主要評価項目は、移植 1 年後までの無イベント生存期間（移植後に再発、完全寛解後の死亡のいずれかが最初に認められるまでの期間）とされ、移植後 1 年までの無イベント生存割合は、骨髄破壊的前処置 64%、強度減弱前処置 43%であった。

骨髄破壊的前処置では、移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 18%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 8%、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合は 36%であった。強度減弱前処置では、移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 14%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 5%、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合は 27%であった。

安全性について、骨髄破壊的前処置では 28/50 例が死亡し、主な死因は原疾患の再発（13 例）、感染症（3 例）、類洞閉塞症候群（1 例）、多臓器不全（1 例）であった。強度減弱前処置では 43/77 例が死亡し、主な死因は原疾患の再発（28 例）、感染症（6 例）、生着不全（3 例）、GVHD（2 例）、類洞閉塞症候群（1 例）、急性呼吸窮迫症候群（1 例）、間質性肺炎（1 例）、多臓器不全（1 例）であった。

33) Sugita J, et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 596-604. ⁴⁸⁾

造血器悪性腫瘍患者を対象に、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の安全性及び有効性を検討する 2 つの臨床試験が実施された（JSCT Haplo16 RIC 試験〈以下、「Haplo16 試験」〉：UMIN000020656、JSCT Haplo17 RIC 試験〈以下、「Haplo17 試験」〉：UMIN000026002）。Haplo16 試験には 18～70 歳の 57 例、Haplo17 試験には 18～70 歳の 80 例が組み入れられた。移植前処置として強度減弱前処置が施行され、GVHD の予防を目的として、シクロホスファミド（40 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与）、TAC 及び MMF が用いられた。

Haplo16 試験の主要評価項目とされた移植 100 日後までのグレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 5%であった。移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 26%、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合は 35%であった。

Haplo17 試験の主要評価項目とされた移植 180 日後までの非再発死亡割合は 9%であった。移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 24%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 1%であり、移植 2 年後までの慢性 GVHD 発現割合は 28%であった。

安全性について、Haplo16 試験では、CMV 感染症が 7 例、アスペルギルス肺炎が 1 例、BK ウイルスに関連する出血性膀胱炎が 2 例に認められた。29/57 例が死亡し、死因は原疾患の再発（19 例）、感染症（3 例）、GVHD（2 例）、出血（2 例）、多臓器不全（3 例）であった。

Haplo17 試験では、CMV 感染症が 16 例、BK ウイルスに関連する出血性膀胱炎が 4 例、アデノウイルスに関連する出血性膀胱炎が 5 例に認められた。32/80 例が死亡し、死因は原疾患の再発（20 例）、感染症（7 例）、GVHD（2 例）、出血（1 例）、血栓性微小血管症（1

例)、多臓器不全 (1 例) であった。

34) Tanaka T, et al. A phase I/II multicenter trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for aggressive adult T cell leukemia/lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 928 e1-7. ⁴⁹⁾

27～64 歳の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者 18 例を対象に、移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植の安全性及び有効性を検討する臨床試験 (UMIN000021783) が実施された。移植前処置として強度減弱前処置が施行され、GVHD の予防を目的として、TAC、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 5 日目に投与) 及び MMF が用いられた。

主要評価項目とされた、移植 60 日後までにグレード III/IV の急性 GVHD が認められず、生着が認められ、生存している被験者の割合は 89%であった。

移植 100 日後までのグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合は 39%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 11%であり、移植 1 年後までの中等度から重度の慢性 GVHD 発現割合は 17%であった。

安全性について、血液系以外でグレード 3 以上の有害事象が 14 例 (78%) に認められ、このうちグレード 4 の有害事象は 3 例に認められた。グレード 2 以上の心毒性は 4 例に認められ、グレード 3 の心嚢液貯留 (移植後 11 日目)、グレード 2 の発作性心房細動 (移植後 9 日目) が「移植後シクロホスファミドと関連あるかもしれない」とされた。出血性膀胱炎は 6 例 (33%) に認められた。移植後 1 年以内に 2/18 例が死亡し、死因は非感染性肺損傷 (移植後 230 日目) 及び敗血症性ショック (移植後 293 日目) が各 1 例であった。

小児

35) Osumi T, et. al. Prospective study of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide and antithymocyte globulin from HLA-mismatched related donors for nonmalignant diseases. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2020; 26: e286-91. ⁵⁰⁾

7 カ月～15 歳の非腫瘍性疾患患者 6 例を対象に、移植後シクロホスファミドと ATG を併用した HLA 半合致移植の安全性及び有効性を検討する臨床試験 (jRCTs031180397) が実施された。GVHD の予防を目的として、ATG (総投与量 2.5 mg/kg を移植前 8 日目から 5 日まで分割投与)、シクロホスファミド (50 mg/kg を移植後 3 日目及び 4 日目に投与)、MMF 及び TAC が用いられた。

主要評価項目は、移植 30 日後までのイベント (グレード III 以上の急性 GVHD、生着不全又は死亡) 発生割合とされた。6 例全例で生着が認められ (中央値 14.5 日 (範囲 12～24 日))、グレード II 以上の急性 GVHD 及び死亡は認められなかった (グレード I の急性 GVHD は 4 例に発現)。また、最終観察時点 (中央値 565 日 (範囲 282～1,108 日)) まで慢性 GVHD は認められなかった。

安全性について、CMV の再活性化が 1 例、グレード 3 の発熱性好中球減少症が 3 例、血

球貪食性リンパ組織球症が1例に認められた。グレード2の膀胱炎が2例に認められ、シクロホスファミドに起因する可能性があると言われた。非感染性発熱（38度超）は1例に認められた。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

- 1) Kanakry CG, et al. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 10-24. ⁵¹⁾

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

- 2) Gagelmann N, et al. Haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide therapy vs other donor transplantations in adults with hematologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1739-48. ⁵²⁾

移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植について、血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 適合移植及び非血縁者間 HLA 不適合移植と比較することを目的として、メタ・アナリシスが実施された。PubMed、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov 及び学会抄録を検索し、最終的に 30 試験（22,974 例）が選択された。

非再発死亡について 28 試験（20,862 例）を対象に解析した結果、HLA 半合致移植について、血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 不適合移植に対するオッズ比 [95%信頼区間] はそれぞれ 1.20 [1.04, 1.40]、0.75 [0.61, 0.92]、0.51 [0.25, 1.02] であった。

再発について 29 試験（22,681 例）を対象に解析した結果、HLA 半合致移植について、血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 不適合移植に対するオッズ比 [95%信頼区間] はそれぞれ 1.01 [0.86, 1.17]、1.20 [1.03, 1.40]、1.06 [0.77, 1.47] であった。

慢性 GVHD について 27 試験（17,115 例）を対象に解析した結果、HLA 半合致移植について、血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 不適合移植に対するオッズ比 [95%信頼区間] はそれぞれ 0.46 [0.33, 0.62]、0.49 [0.34, 0.71]、0.74 [0.54, 1.03] であった。

グレードIII/IVの急性 GVHD について 23 試験（13,795 例）を対象に解析した結果、HLA 半合致移植について、血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 不適合移植に対するオッズ比 [95%信頼区間] はそれぞれ 0.89 [0.70, 1.13]、0.63 [0.48, 0.83]、

0.38 [0.23, 0.64] であった。

グレードII-IVの急性 GVHD について 25 試験 (16,389 例) を対象に解析した結果、HLA 半合致移植について、血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 適合移植、非血縁者間 HLA 不適合移植に対するオッズ比 [95%信頼区間] はそれぞれ 1.32 [1.07, 1.62]、0.76 [0.62, 0.93]、0.51 [0.32, 0.81] であった。

- 3) Meybodi MA, et al. HLA-haploidentical vs matched-sibling hematopoietic cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2019; 3: 2581-5. ⁵³⁾

移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植と血縁者間 HLA 適合移植を比較することを目的として、メタ・アナリシスが実施された。PubMed 及び Scopus を検索し、最終的に 11 試験 (HLA 半合致移植 1,410 例、血縁者間 HLA 適合移植 6,396 例) が選択された。

HLA 半合致移植では血縁者間 HLA 適合移植と比較し、非再発死亡割合のハザード比 [95%信頼区間] は 1.36 [1.12, 1.66] とやや高かったものの、慢性 GVHD のハザード比 [95%信頼区間] は 0.55 [0.41, 0.74] と低かった。無病生存割合、全生存割合、再発割合、グレード II~IV の急性 GVHD、グレード III/IV の急性 GVHD、GRFS については、HLA 半合致移植と血縁者間 HLA 適合移植で明らかな差は認められなかった。

- 4) McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood* 2019; 134: 1802-10. ⁵⁴⁾

移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する総説。

移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植は、ドナーの特定が早いこと、他の代替ドナーと比較して低コストであること、移植後シクロホスファミドの適用は臨床的にシンプルであること、HLA 適合移植に匹敵する成績であるといった利点があり、急速に普及している方法である旨の記載がある。

- 5) ElGohary G, et.al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: A systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 1906-17. ⁵⁵⁾

重度以上の再生不良性貧血患者における HLA 半合致移植の実施可能性及び安全性を包括的に評価することを目的として、メタ・アナリシスが実施された。PubMed、Scopus、EMBASE 及び Google scholar を検索し、最終的に 15 の研究 (577 例) が選択された。

生着の成功割合は 97.3%であり、強度減弱前処置及び骨髄非破壊的前処置でそれぞれ 97.7%及び 91.7%であった。

グレード II~IV の急性 GVHD 発現割合は 26.6%であり、強度減弱前処置及び骨髄非破壊的前処置でそれぞれ 29.5%及び 18.7%であった。また、GVHD 予防レジメン別では、メトト

レキサートを含むレジメン (28.6%)、その他のレジメン (27.8%) と比較して、移植後シクロホスファミドを含むレジメンでグレード II～IV の急性 GVHD 発現割合が低かった (12.8%)。

慢性 GVHD 発現割合は 25.0%、移植後 1 年までの移植関連死亡割合は 6.7%であった。

また、移植後シクロホスファミドを含むレジメンにおける CMV 血症及び CMV 感染症の発現割合は 10.4%及び 0%であり、メトトレキサートを含むレジメン (55.7%及び 2.1%)、その他のレジメン (38.6%及び 33.0%) と比較して低かった。

- 6) Aydin M, et.al. Haploidentical allogeneic stem cell transplantation in sickle cell disease: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 1004.e1-8. ⁵⁶⁾

鎌状赤血球症患者における HLA 半合致移植に関する研究結果を系統的に評価することを目的として、メタ・アナリシスが実施された。MEDLINE (PubMed) 及び Embase を検索し、最終的に 14 の観察コホート研究 (HLA 半合致移植 179 例、HLA 適合血縁ドナー移植 30 例) が選択された。

HLA 半合致移植と HLA 適合血縁ドナー移植の両者を含む 3 研究を対象とした解析では、生着不全は、HLA 半合致移植で HLA 適合血縁ドナー移植よりも高かった (オッズ比 [95%信頼区間] : 5.30 [1.02, 27.63]) が、2 年間の全生存割合は両者で明らかな差はなかった (オッズ比 [95%信頼区間] : 4.28 [0.60, 30.68])。

全ての研究の HLA 半合致移植例を対象とした解析では、生着不全、グレード III/IV の急性 GVHD 及び慢性 GVHD の発現割合は比較的 low (それぞれ 7%、4%及び 11%)、全生存割合は 91%であった。骨髄破壊的前処置+移植後シクロホスファミドと骨髄非破壊的前処置+*in vitro* T 細胞除去のサブグループではグレード III/IV の急性 GVHD は認められなかった。慢性 GVHD の発現割合は、前処置によらず、*in vitro* T 細胞除去で移植後シクロホスファミドと比較して高い傾向であった (骨髄破壊的前処置 : 11%及び 0%、骨髄非破壊的前処置 : 25%及び 9%)。

- 7) Poonsombudlert K, et.al. Post transplant cyclophosphamide based haploidentical transplant versus umbilical cord blood transplant; A meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 924-31. ⁵⁷⁾

HLA 半合致移植と臍帯血移植を比較することを目的として、メタ・アナリシスが実施された。MEDLINE (PubMed)、Cochrane Library、EMBASE 及び Google scholar を検索し、最終的に 7 研究 (3,434 例) が選択された。

HLA 半合致移植の臍帯血移植に対するオッズ比 [95%信頼区間] は、急性 GVHD 0.78 [0.67, 0.92]、慢性 GVHD 1.41 [1.02, 1.95]、再発 0.74 [0.57, 0.97]、全生存期間 1.77 [1.1, 2.87] であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Williams Hematology, 10th Edition. McGraw-Hill Education; 2021. ⁵⁸⁾

移植後シクロホスファミドについて、以下のように記載されている。

T 細胞除去を行わない HLA 半合致移植における GVHD 予防として移植後シクロホスファミド静注を用いる方法がジョンズ・ホプキンス大学の研究チームにより開発された。この方法では、HLA 半合致ドナーから得られた無処置の骨髄を、骨髄非破壊的前処置後に免疫抑制療法を行わずに輸注する。その後の 48～72 時間で、アロ応答性ドナー T 細胞が活性化及び増殖する。シクロホスファミドを同種移植後 3 日目及び 4 日目に投与することで、活性化したアロ応答性ドナー T 細胞をより選択的に除去するが、非アロ応答性クローンは比較的保たれる。この方法は非常に忍容性が高く、GVHD 及び移植関連死の頻度が低い。さらに、この方法は無差別な T 細胞の枯渇を避け、免疫再構築は比較的良好であり、例えば移植後リンパ増殖症のような T 細胞除去移植後の典型的な合併症は認められない。

2) Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition. Wolters Kluwer; 2019. ⁵⁹⁾

移植後シクロホスファミドについて、以下のように記載されている。

初期のマウスモデルを用いた実験に基づき、ドナー T 細胞を迅速に分けて除去することにより GVHD を管理する、早期の移植後シクロホスファミドを用いた *in vivo* T 細胞除去法をジョンズ・ホプキンス大学の研究グループが開発した。当初、移植後シクロホスファミド法は、骨髄非破壊的前処置及び骨髄移植を用いて開発された。ジョンズ・ホプキンス大学で実施された移植後シクロホスファミドを用いた最初の第 II 相試験では、68 例の患者において、移植関連死は 15%、再発割合は 51%、グレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は 6% であった。Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network が多施設共同第 II 相試験で同様の結果を報告している。これらのデータが公表されて以来、例えば骨髄破壊的レジメンの施行、ドナーソースとして末梢血幹細胞の使用、より良い患者選択のような試みが再発割合を減少させてきた。

3) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th edition. Wiley-Blackwell; 2016. ⁶⁰⁾

移植後シクロホスファミドについて、以下のように記載されている。

動物実験でのデータより、移植後シクロホスファミドは、アロ応答性 T 細胞を少なくとも部分的に除去する一方で、移植後の免疫寛容に重要である制御性 T 細胞を保つことが示されている。ジョンズ・ホプキンス大学とシアトル大学から報告された 2 つの独立した臨床試験において、移植後大量シクロホスファミドは血縁ドナーからの T 細胞除去を行わない HLA 不適合移植における拒絶反応及び GVHD を安全かつ有効に予防しうる事が報告された。進行した造血器悪性腫瘍患者 (87 例) 及び発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 (1 例) を対象とし、フルダラビン (150 mg/m²)、シクロホスファミド (29 mg/kg) 及び全身放射線照射 (200 cGy) による強度減弱前処置が施行され、移植後にシクロホスファミド (50 又は 100 mg/kg)、TAC、MMF が投与された。生着不全は評価可能であった 84 例中 15 例

(18%)に認められ、うち2例は致死的な経過であった。移植後200日時点で、グレードII～IV及びグレードIII/IVの急性GVHDはそれぞれ35%及び10%に認められた。また、移植後1年時点で、慢性GVHDは22%に認められた。移植後1年時点で、非再発死亡及び再発は、それぞれ19%及び50%に認められた。移植後2年時点での全生存割合及び無イベント生存割合はそれぞれ35%及び24%であった。これらの結果は、移植後シクロホスファミドが、ドナーHLA不適合に起因する拒絶反応、GVHD及び非再発死亡を減少させることを示唆している。さらに、米国のBlood and Marrow Transplant Clinical Trials Networkによる多施設共同前向き試験において同様の結果が確認されている。

4) The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies; 2019.⁶¹⁾

移植後シクロホスファミドの投与方法として、50 mg/kgを移植後3日目及び4日目に投与方法と、50 mg/kgを移植後3日目及び5日目に投与方法が紹介されている。

<日本における教科書等>

5) みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂3版. 医薬ジャーナル社; 2016.⁶²⁾

移植後大量シクロホスファミドを用いる移植法について、移植片からのT細胞除去を行わないにもかかわらず、従来のHLA複数抗原不適合移植と比較してGVHDの発症率が著しく低いこと、再現性高く一定の成績が得られることから急速に普及しており、当該移植法の安全性及び有効性を示唆する報告が国内外の研究グループから相次いでなされている旨の記載がある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) DeFilipp Z, et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: Updated 2019 evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 2113-23.¹⁾

「Question 10: 造血幹細胞前意思決定において、代替ドナーはどのように考慮されるか？」に以下のように記載されている。

移植後シクロホスファミドの導入により、HLA半合致移植は着実に増加している。成人急性リンパ性白血病(ALL)患者124例を対象とした多施設後方視的解析では、特に、第一寛解期の患者と骨髄破壊の前処置が施行された患者において、移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植で有望な無病生存割合が得られたことが報告された。さらに、欧州血液骨髄移植学会(EBMT)による208例のALL患者の解析では、HLA適合ドナーを持たない高リスクの成人ALL患者に対し、T細胞除去を行わないHLA半合致移植が有効な選択肢であることが示された。

2) Dholaria B, et. al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of newly diagnosed adult

acute myeloid leukemia: an evidence-based review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 6-20. ⁴⁾

「FAQ9：臍帯血、HLA 半合致血縁者及び HLA 不適合非血縁者は、HLA 適合ドナーがない場合の適切な代替手段となるか？」において、以下のように要約されている。

臍帯血移植成績と移植後シクロホスファミドを使用した HLA 半合致の血縁ドナーの同種造血幹細胞移植成績は、後方視的研究では標準的な GVHD 予防法であるカルシニューリン阻害剤を使用した適合血縁ドナーを使用した移植成績に匹敵した（グレード C、レベル 2+）。HLA 適合ドナーが存在しない場合、HLA 半合致の血縁ドナーが臍帯血よりも優先される。不適合臍帯血移植も適切な状況では選択肢となる。施設が臍帯血移植の専門知識を有している場合は合理的な選択肢のままとなる（グレード B、レベル 1+）。

- 3) Lee CJ, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017; 102: 1810-22. ²⁾

移植後シクロホスファミドについて、以下のように記載されている。

移植後にシクロホスファミドを使用する根拠は、初期の非臨床研究で、同種移植後に狭い範囲で投与することにより、同種反応性 T 細胞を標的とし、GVHD を減少させる役割があることを示したことにある。さらに、アルデヒド脱水素酵素の高い発現により、シクロホスファミドに曝露されても造血幹細胞や制御性 T 細胞が保たれることが明らかとなり、1999 年にジョンズ・ホプキンス病院で初めてヒト初回投与臨床試験が実施された。ハイリスクの造血器悪性腫瘍患者 13 例を対象に、フルダラビンと低線量の全身放射線照射による骨髄非破壊的前処置後に、HLA 半合致骨髄移植が施行された。GVHD の予防として、シクロホスファミド 50 mg/kg を移植後 3 日目に投与し、移植後 4 日目から TAC 及び MMF を投与した。移植後 3 例中 2 例で移植片の拒絶反応が認められたため、シクロホスファミド 14.5 mg/kg を投与することとされた。その結果、生着割合は 80% (8/10 例) となり、次相の試験に移行するための Proof of Concept が得られた。

最初の第 I 相試験では、移植後 6 カ月時点での生着不全と重度の GVHD の発現割合が高かったため、Luznik et al. は、移植後 4 日目にシクロホスファミド 50 mg/kg を追加投与するレジメンに変更した。ジョンズ・ホプキンス大学とシアトル大学が共同で実施した第 II 相試験では、68 例中 27 例の AML 患者がこの変更後のレジメンによりシクロホスファミドが投与され、生着割合は 87%、1 年間の非再発死亡割合及び再発割合はそれぞれ 15% 及び 51%、2 年間の全生存割合及び無イベント生存割合はそれぞれ 36% 及び 26% であった。また、200 日目までのグレード II～IV 及びグレード III/IV の急性 GVHD 発現割合は、それぞれ 34% 及び 6% であった。広範型の慢性 GVHD 発現割合は、移植後シクロホスファミドを 1 回投与した場合に比べ、2 回投与した場合の方が低い傾向が認められた (5% 対 25%)。さらに、ジョンズ・ホプキンス大学のグループは、骨髄非破壊的前処置を用いた HLA 半合致骨髄移植 210 例の解析で、同様の結果を報告した。

T 細胞除去を行わない HLA 半合致移植による成功や、GVHD 予防のために移植後シクロホスファミドを用いる方法の開発が初期に報告されたため、主に西欧と米国の施設では、T 細胞除去よりも T 細胞除去を行わない移植片の使用が好まれている。Ciurea らは、移植後シクロホスファミドを用いた骨髄破壊的前処置による HLA 半合致骨髄移植 (32 例)、又は ATG 及び CD34⁺ 純化により T 細胞除去を行った HLA 半合致末梢血幹細胞移植 (33 例) を施行した 65 例を比較し、1 年間の非再発死亡割合 (16%対 42%)、全生存割合 (64%対 30%)、無増悪生存割合 (50%対 21%) が移植後シクロホスファミドを用いた場合に有意に改善したと報告した。生着割合及びグレード II~IV の急性 GVHD では有意な差は認められなかったが、慢性 GVHD は移植後シクロホスファミドを用いた患者で有意に低かった。結論として、移植後シクロホスファミドを用いた治療計画は、ドナーの獲得と管理が容易であることに加え、高リスクの造血器悪性腫瘍患者を対象とした治療としては良好な結果であり、急性白血病治療の意思決定アルゴリズムの初期段階における HLA 半合致移植の役割について、さらなる調査が必要であると考えられる。

<日本におけるガイドライン等>

4) 造血細胞移植ガイドライン HLA 不適合血縁者間移植 第 2 版. 2018 年 9 月.³⁾

移植後シクロホスファミドについて、以下のように記載されている。

V. 移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植

1. 本法の背景

カルシニューリン阻害剤など免疫抑制剤による GVHD 予防効果は T 細胞応答性の抑制によってもたらされる。一方、大量シクロホスファミド (cyclophosphamide, CY) を用いた GVHD 予防法である移植後シクロホスファミド (posttransplant CY, PTCY) 法は T 細胞に対する殺細胞効果によって GVHD 予防効果がもたらされる。CY に対する感受性は活性化 T 細胞で高く、静止期 T 細胞や制御性 T 細胞、造血幹細胞では低いため、アロ応答性 T 細胞に選択的に作用する可能性が示唆されているが、まだ確定的ではない。21 世紀初頭に Johns Hopkins のグループにより臨床応用が開始され、その優れた GVHD 抑制効果が示され PTCY-HLA 半合致移植は急速に普及することとなった。

2. PTCY-HLA 半合致移植の成績

2.1 移植細胞源とドナー選択

開発当初は移植細胞源としてもつばら骨髄が用いられてきたが、その後末梢血幹細胞も使用されるようになった。2009 年から 2014 年に米国で実施された PTCY-HLA 半合致移植 681 例 (骨髄移植 481 例、末梢血幹細胞移植 190 例) の後方視的解析では、末梢血幹細胞移植では生着率は変わらないものの、生着が有意に早く、grade II-IV の acute GVHD、chronic GVHD が有意に増加するものの非再発死亡率には差がなく、再発率は有意に低いという結果であり、骨髄、末梢血幹細胞ともに同等に安全に使用可能な幹細胞源であるといえる。

本邦では全国多施設共同第 II 相試験（JSCT-Haplo13 試験）として実施された、強度減弱前処置を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植の成績が報告されている。血液悪性疾患患者 31 例を対象とし生着率 87%（初回移植例に限れば 100%）、II-IV 度の急性 GVHD は 23%、III-IV 度の急性 GVHD は 3%、慢性 GVHD は 15%、day 100 での非再発死亡は 19%（初回移植例に限れば 11%）と良好な成績であり、日本人においても本法が安全に実施可能であることが示された。ドナー選択については一般的な HLA 適合血縁者間移植と同様に若年ドナーのほうが移植成績が良好であることから 40 歳以下の若年ドナーが好まれる傾向にある。

2.2 移植前処置

PTCY 法は骨髄非破壊的前処置を用いて開発されたが、その後、強度減弱前処置、骨髄破壊的前処置も用いられるようになった。強度減弱前処置としては Flu + BU、Flu + MEL をベースに少量 TBI を併用するものが主体である。骨髄破壊的前処置には Flu + BU、Flu + TBI、Flu + BU + MEL などがある。

本邦では全国多施設共同試験（JSCT-Haplo14 試験）として骨髄破壊的前処置または強度減弱前処置を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植の成績が報告されている。血液悪性疾患患者を対象とし、骨髄破壊的前処置を用いた 50 例では、生着率 98%、II-IV 度の急性 GVHD は 18%、III-IV 度の急性 GVHD は 8%、慢性 GVHD は 36%、2 年時点での全生存率は 68%、無イベント生存率は 54%、非再発死亡は 10%であった。また強度減弱前処置を用いた 77 例では、生着率 94%、II-IV 度の急性 GVHD は 14%、III-IV 度の急性 GVHD は 5%、2 年時点での慢性 GVHD は 27%、2 年時点での全生存率 44%、無イベント生存率 35%、非再発死亡は 20%であった。これらの結果から、PTCY 法において骨髄破的前処置、強度減弱前処置はいずれも有用であることが示された。

2.3 PTCY の投与方法

PTCY 法は day 3、day 4 にシクロホスファミド 50 mg/kg（合計 100 mg/kg）、day 5 よりタクロリムス（TAC）、MMF を用いることが主流である。PTCY の投与量については、Johns Hopkins グループでの初期の検討で day 3 の 1 日投与群と day 3、day 4 の 2 日投与群を比較し、生存率や急性 GVHD に差は認めないものの、extensive type の慢性 GVHD が 1 日投与群で有意に多かったことから、以後は 2 日投与（合計 100 mg/kg）で行うこととなった経緯がある。

PTCY の投与タイミング、併用する免疫抑制剤については、イタリアのグループからシクロスポリン（CsA）を day 0 から、MMF を day -1 から投与開始し、毒性軽減を目的としてシクロホスファミドの投与間隔を 1 日あけて day 3、day 5 に投与する方法も報告されている。シクロホスファミドの投与日の変更や、免疫抑制剤を PTCY よりも前に開始することで、理論上は PTCY の効果が減弱することが危惧されるが、これまでの報告では明らかな GVHD の増加は認めていない。また、カルシニューリン阻害剤の種類については、イタリアの Castagna らが、TAC を用いた 43 例と CsA を用いた 57 例で比較し、好中球生着、

全生存率、無増悪生存率、再発率、非再発死亡率に差を認めていない。

3. Cytokine release syndrome

PTCY-HLA 半合致移植を施行した症例では移植片輸注後から数日以内に高度の非感染性発熱が認められ、PTCY の投与後速やかに解熱することが報告されている。この発熱はアロ応答性 T 細胞の増殖に関連する cytokine release syndrome (CRS) であり、haploimmunostorm syndrome とも呼ばれる。O'Donnell らはこの非感染性発熱の最高値の中央値は骨髄移植で 38.6℃に対して、末梢血幹細胞移植で 39.7℃と有意に高いと報告した。ステロイドでこの反応を抑制することで PTCY の効果が減弱する可能性が理論上はあることから、原則としてステロイドは使用せずアセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬で対応することが推奨されるが、現時点でステロイド投与による PTCY の効果が喪失するという根拠を示す臨床データはなく、循環動態が不安定になるような重症例ではステロイドを含めた加療を躊躇すべきではない。CRS の重症度は重症度についてはキメラ抗原受容体発現 T 細胞 (chimeric antigen receptor-modified T cells, CAR-T) 療法後の cytokine release syndrome における重症度分類が用いられる。Abboud らの報告では CRS を発症した 65 例中 9 例 (12%) が grade III-IV の重症例で、生着遅延、非再発死亡率の増加から生存率が有意に不良であり、重症例に対する積極的な介入は必要である。重症 CRS を発症した例では保険適用外ではあるが抗 IL-6 受容体抗体である tocilizumab の有用性も報告されている。

4. PTCY-HLA 半合致移植と他の移植方法との比較

Ruggeri らは 193 例の PTCY-HLA 半合致移植と 115 例の ATG を用いた HLA 半合致移植を後方視的に比較し報告した。PTCY-HLA 半合致移植で grade III-IV の急性 GVHD 発症頻度が低く、graft-versus-host disease-free, relapse-free survival (GRFS)、leukemia-free survival (LFS) が優れているとした。HLA 適合移植との比較に関しては、PTCY-HLA 半合致移植と HLA 適合血縁ドナー (MRD) または HLA 適合非血縁ドナー (MUD) からの移植を後方視的に比較した多くの報告がある。Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) による報告では、非再発死亡割合、再発率、無増悪生存率、全生存率などの移植成績は PTCY-HLA 半合致移植と MRD または MUD からの移植で同等、GVHD、特に慢性 GVHD は PTCY-HLA 半合致移植で少ないという結果であった。また European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) によるホジキンリンパ腫を対象とした後方視的検討では全生存率、無増悪生存率には有意差は認めないものの、PTCY-HLA 半合致移植では MRD からの移植と比較し再発率が有意に低く、慢性 GVHD は同等であるという結果であった。Gu らは 9 つの臨床試験を対象としたメタアナリシスを行い、PTCY-HLA 半合致移植 827 例と MRD からの移植 748 例、MUD からの移植 683 例を比較した。この報告では PTCY-HLA 半合致移植は MRD、MUD からの移植のいずれと比較しても、II-IV 度の急性 GVHD、III-IV 度の急性 GVHD、非再発死亡率、再発率、無増悪生存率、全生存率には有意差を認めず、移植後 2 年時点での中等症～重症の慢性 GVHD は PTCY-HLA 半合

致移植で有意に少ないことが示されている。これらの結果から現時点で前向き試験での比較試験はないものの、PTCY-HLA 半合致移植は HLA 一致移植と同等の移植成績であると考えられている。EBMT の Acute Leukemia Working Party (ALWP-EBMT) からは、予後中間群または予後不良群の AML においては、HLA 半合致移植は MRD または MUD が得られない場合の妥当な選択肢であり、さらに緊急に移植が必要であり MRD が得られない場合には MUD よりも優先されうるとしている。

5. CY による心毒性

CY による心毒性は用量依存的であり、移植前処置などに用いる大量 CY (60 mg/kg×2 日間、50 mg/kg×4 日間など) 後に起こりうる合併症である。PTCY (50 mg/kg×2 日間) 後における心毒性のまとまった報告はまだないが、移植前処置の場合と同様に注意が必要である。CY による心毒性の重症度は比較的軽微なものから致命的なものまで様々であるが、最も重症な場合には出血性壊死を伴う心外膜心筋炎を発症し、その頻度は 1-9%と報告されている。CY 投与後数日から数週間以内に急速に症状は進行し、心電図上の低電位、心肥大、胸水、心嚢液貯留を伴う重症心不全となるため致命的な経過となることも多いが、時間経過により可逆的に心機能が回復する可能性も報告されている。

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

国内開発なし

(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

「5. 要望内容に係る国外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦における移植後シクロホスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する臨床試験の成績が報告されている。

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

造血幹細胞移植の基本は HLA 適合移植であるが、HLA 適合ドナーが得られない場合には HLA 半合致移植が考慮される。

成人及び小児を対象とした国内外の臨床試験等において、他の免疫抑制剤との併用のもと、GVHD の予防に移植後シクロホスファミドを用いる HLA 半合致移植の有用性が報告されている。また、国内外の教科書や診療ガイドラインにおいて移植後シクロホスファミドを用いる HLA 半合致移植が治療選択肢として記載されている。

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、成人及び小児の HLA 半合致移植における GVHD に対するシクロホスファミドの有効性は期待できると考える。

（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

国内外の公表文献等において、HLA 半合致移植における GVHD に対してシクロホスファミドを投与した際に認められた主な有害事象は、感染症、出血性膀胱炎、肝中心静脈閉塞症、心不全等、シクロホスファミドの既承認の効能・効果において既知の事象であり、現行の添付文書で注意喚起がなされている。

また、シクロホスファミドは本邦で 1962 年に承認されて以降、各種悪性腫瘍、造血幹細胞移植の前治療、治療抵抗性のリウマチ性疾患、全身性 AL アミロイドーシス等の複数の適応に対して承認されており、日本人における安全性情報が蓄積されている。

以上より、検討会議は、造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで、現行の添付文書に準じて使用されるのであれば、成人及び小児の HLA 半合致移植における GVHD に対するシクロホスファミドの安全性は許容可能と考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等から、成人及び小児の HLA 半合致移植における GVHD に対するシクロホスファミドの有効性が認められている（「7.（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」の項参照）。

安全性について、造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで、シクロホスファミドの現行の添付文書に準じて使用されるのであれば、安全性は許容可能と考える（「7.（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」の項参照）。

以上より、検討会議は、成人及び小児の HLA 半合致移植における GVHD に対するシクロホスファミドの有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

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

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

【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）

〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉

- ・HLA 半合致移植を実施する場合に本剤の適応を考慮すること。

【設定の妥当性について】

国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献の記載内容等を踏まえて、HLA 半合致移植におけるGVHDに対するシクロホスファミドの有用性は医学薬学上公知であると考え（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

GVHDに係る適応を有する既承認薬の効能・効果も踏まえ、「造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」を効能・効果として設定し、効能・効果に関連する注意において、HLA 半合致移植を実施する場合に適応を考慮する旨を記載することが妥当と判断した。

（2）用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉

通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し、移植後3日目及び4日目、又は移植後3日目及び5日目の2日間投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉

- ・本剤の投与量、投与スケジュール等については、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にする。

【設定の妥当性について】

成人及び小児を対象とした国内外の臨床試験等では、シクロホスファミド50mg/kgを移植後3日目及び4日目に投与している報告が多く、国内外の診療ガイドラインにおいても当該用法・用量が記載されている。また、シクロホスファミドの副作用低減を目的として、50mg/kgを移植後3日目及び5日目に投与している報告もあり、国内の診療ガイドラインにも記載されている。また、一部の疾患（Fanconi貧血）や小児等に対し、シクロホスファミドを減量して投与している報告もあることから、患者の状態に応じて適宜減量可能とす

ることが適切と考える。

以上を踏まえ、用法・用量は、「通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回 50 mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し、移植後3日目及び4日目、又は移植後3日目及び5日目の2日間投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが妥当と判断した。

また、シクロホスファミドの投与量、投与スケジュールや併用する免疫抑制剤については、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にする旨を用法・用量に関連する注意において注意喚起することが適切と判断した。

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

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

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) DeFilipp Z, et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: Updated 2019 evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 2113-23.
- 2) Lee CJ, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2017; 102: 1810-22.
- 3) 造血細胞移植ガイドライン HLA 不適合血縁者間移植 第2版. 2018年9月.
- 4) Dholaria B, et. al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of newly diagnosed adult acute myeloid leukemia: an evidence-based review from the American Society of

- Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 6-20.
- 5) Luznik L, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 641-50.
 - 6) Srour SA, et al. Haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 318-24.
 - 7) Santoro N, et al. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 113.
 - 8) Ciurea SO, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 126: 1033-40.
 - 9) Bashey A, et al. Comparison of outcomes of hematopoietic cell transplants from T-replete haploidentical donors using posttransplantation cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 allele-matched unrelated donors and HLA-identical sibling donors: a multivariable analysis including disease risk index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 125-33.
 - 10) McCurdy SR, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Haematologica* 2017; 102: 391-400.
 - 11) Solomon SR, et al. Impact of donor type on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 1816-22.
 - 12) Jorge AS, et al. Single antigen-mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation using high-dose posttransplantation cyclophosphamide is a suitable alternative for patients lacking HLA-matched donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 1196-1202.
 - 13) O'Donnell PV, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 377-86.
 - 14) Munchel A, et al. Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Pediatr Rep* 2011; 3 Suppl 2: e15.
 - 15) Ciurea SO, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1835-44.
 - 16) Fuchs EJ, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood* 2021; 137: 420-8.
 - 17) Sanz J, et al. Prospective randomized study comparing myeloablative unrelated umbilical cord blood transplantation versus HLA-haploidentical related stem cell transplantation for adults with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 358-66.

- 18) Mehta RS, et al. Composite GRFS and CRFS outcomes after adult alternative donor HCT. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2062-76.
- 19) Rashidi A, et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood Adv* 2019; 3: 1826-36.
- 20) Ahmed S, et al. Lower graft-versus-host disease and relapse risk in post-transplant cyclophosphamide-based haploidentical versus matched sibling donor reduced-intensity conditioning transplant for Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1859-68.
- 21) Ghosh N, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3141-9.
- 22) Kanate AS, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016; 127: 938-47.
- 23) Ciurea SO, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 126: 1033-40.
- 24) Solomon SR, et al. Myeloablative vs reduced intensity T-cell-replete haploidentical transplantation for hematologic malignancy. *Blood Adv* 2019; 3: 2836-44.
- 25) Bashey A, et al. Mobilized peripheral blood stem cells versus unstimulated bone marrow as a graft source for T-cell-replete haploidentical donor transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3002-9.
- 26) Chiusolo P, et al. A modified post-transplant cyclophosphamide regimen, for unmanipulated haploidentical marrow transplantation, in acute myeloid leukemia: A multicenter study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 1243-9.
- 27) Bazarbachi A, et al. Haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for T cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 936-42.
- 28) Nagler A, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Hemotol Oncol* 2021; 14: 53.
- 29) George B, et al. Haploidentical transplantation is feasible and associated with reasonable outcomes despite major infective complications-A single center experience from India. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 45.e1-8.
- 30) Jaiswal SR, et al. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in children with advanced acute leukemia with fludarabine-, busulfan-, and melphalan-based conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 499-

- 504.
- 31) Ayas M, et. al. Successful outcome in patients with Fanconi anemia undergoing T cell-replete mismatched related donor hematopoietic cell transplantation using reduced-dose cyclophosphamide post-transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 2217-21.
 - 32) Trujillo ÁM, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in children with high-risk leukemia using a reduced-intensity conditioning regimen and peripheral blood as the stem cell source. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 427.e1-7.
 - 33) Pérez-Martínez A, et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol* 2020; 95: 28-37.
 - 34) Uygun V, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide in high-risk children: A single-center study. *Pediatr Transplant* 2019; 23: e13546.
 - 35) Hong KT, et al. Favorable outcome of post-transplantation cyclophosphamide haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with targeted busulfan-based myeloablative conditioning using intensive pharmacokinetic monitoring in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 2239-44.
 - 36) Klein OR, et al. Nonmyeloablative haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for pediatric and young adult patients with high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 325-32.
 - 37) Berger M, et al. Feasibility and outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide for children and adolescents with hematologic malignancies: An AIEOP-GITMO retrospective multicenter study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 902-9.
 - 38) Yesilipek MA, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide in high-risk children: A single-center study. *Pediatr Transplant* 2016; 20: 417-23.
 - 39) Fernandes J F, et. al. Outcomes after haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in patients with primary immunodeficiency diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 1923-9.
 - 40) Rocha V, et. al. Impact of mother donor, peripheral blood stem cells and measurable residual disease on outcomes after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in children with acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 3042-8.
 - 41) Neven B, et. al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant

- cyclophosphamide for primary immunodeficiencies and inherited disorders in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1363-73.
- 42) Srinivasan A, et al. Outcome of haploidentical peripheral blood allografts using post-transplantation cyclophosphamide compared to matched sibling and unrelated donor bone marrow allografts in pediatric patients with hematologic malignancies: A single-center analysis. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 158.e1-9.
- 43) Saglio F, et al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 586-95.
- 44) Ruggeri A, et al. Outcomes of unmanipulated haploidentical transplantation using post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 424.e1-9.
- 45) Albert MH, et al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 2248-58.
- 46) Sugita J, et al. HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide after busulfan-containing reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1646-52.
- 47) Sugita J, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54: 432-41.
- 48) Sugita J, et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 596-604.
- 49) Tanaka T, et al. A phase I/II multicenter trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for aggressive adult T cell leukemia/lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 928 e1-7.
- 50) Osumi T, et al. Prospective study of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide and antithymocyte globulin from HLA-mismatched related donors for nonmalignant diseases. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2020; 26: e286-91.
- 51) Kanakry CG, et al. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 10-24.
- 52) Gagelmann N, et al. Haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide therapy vs other donor transplantations in adults with hematologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1739-48.
- 53) Meybodi MA, et al. HLA-haploidentical vs matched-sibling hematopoietic cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2019; 3: 2581-5.
- 54) McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood* 2019; 134: 1802-10.

- 55) ElGohary G, et.al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: A systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2020; 55: 1906-17.
- 56) Aydin M, et.al. Haploidentical allogeneic stem cell transplantation in sickle cell disease: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 1004.e1-8.
- 57) Poonsombudlert K, et.al. Post transplant cyclophosphamide based haploidentical transplant versus umbilical cord blood transplant; A meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 924-31.
- 58) WILLIAMS Hematology, 10th Edition. McGraw-Hill Education; 2021.
- 59) Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition. Wolters Kluwer; 2019.
- 60) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th edition. Wiley-Blackwell; 2016.
- 61) The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies; 2019.
(https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf (最終確認日 : 2023 年 4 月 10 日))
- 62) みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版. 医薬ジャーナル社; 2016.