



**造血細胞移植**

---

**ガイドライン**

**移植前処置**

**(第2版)**

**2020年5月**

**日本造血細胞移植学会**

**The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)**

# 目 次

I. はじめに	1
1. 用語について	1
2. 移植前処置の目的	1
II. 移植前処置の強度	1
1. 移植前処置強度の定義	1
2. 分類の活用	2
III. 同種造血幹細胞移植の移植前処置	2
1. 骨髄破壊的前処置	2
2. 強度減弱前処置／骨髄非破壊的前処置	6
3. 再生不良性貧血に対する移植前処置	7
IV. 自家造血幹細胞移植の移植前処置	9
1. 自家造血幹細胞移植の移植前処置	9
2. 悪性リンパ腫に対する移植前処置	10
3. 多発性骨髄腫に対する移植前処置	10
4. 急性骨髄性白血病に対する移植前処置	12
V. 移植前処置レジメンの実際	13
VI. 移植前処置薬の投与量調節	16
1. 移植前処置薬の投与量の算出	16
2. 移植前処置薬の投与量調節	19
VII. 移植前処置に関連する有害事象	24
VIII. 移植前処置に使用する薬剤等に関する留意事項	27
IX. 移植前処置強度の選択	32
1. 移植前処置強度の選択に関わる因子	32
2. 移植前処置強度に関する検討	33
3. 小児患者における移植前処置の選択	34
X. 参考文献	35

---

## I. はじめに

### 1. 用語について

造血幹細胞移植に先行して実施される一連の化学療法や放射線治療などを「移植前処置」あるいは「移植前治療」と称する。英語ではこれを“conditioning regimen”あるいは“preparative regimen”と表現する。本ガイドラインでは、「移植前処置」、あるいは、“conditioning regimen”と統一して呼称する。

### 2. 移植前処置の目的

自家移植においては、免疫反応による自己造血幹細胞の拒絶を懸念する必要はない。従って、自家移植の移植前処置は、骨髄の最大耐用量を超える大量化学療法を用いて、腫瘍細胞をできる限り根絶させることを目的とする。

一方、同種移植における移植前処置の目的は以下の3点である<sup>1)</sup>。

- 患者の免疫を適切に抑制し、移植片の拒絶を予防すること (免疫抑制効果)
- 患者の体内に残存する腫瘍細胞をできるだけ減少させること (抗腫瘍効果)
- 患者の骨髄内において移植片の生着を得るために、患者自身の造血機能を廃絶させること

上記の目的を達成するために、従来の移植前処置は大量化学療法や全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) で構成されていた。抗腫瘍薬の投与量は非血液毒性によって規定される最大耐用量に迫り、放射線治療は致死量に近い照射量となるため、移植前処置関連毒性に起因する合併症は、移植関連死亡の主たる原因の一つとなっていた。しかし、近年、移植片の生着には患者の造血機能を廃絶させることは必ずしも必要ではないこと、また、ドナー由来細胞の患者の腫瘍細胞に対する免疫反応 [移植片対腫瘍効果: graft-versus-tumor (GVT) effects] が同種造血幹細胞移植における抗腫瘍効果に寄与することが示され、治療関連毒性の減弱を目指した新たな移植前処置の開発が進められた。

## II. 移植前処置の強度

### 1. 移植前処置強度の定義

造血幹細胞移植領域における移植前処置強度の分類に関する統一された見解は存在しない。本ガイドラインでは、国際造血細胞移植データ登録機構 (Center for International Blood and Marrow Transplant Research: CIBMTR) における Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop より提示された分類を示す<sup>2),3)</sup>。

移植前処置を、骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning: MAC)、強度減弱前処置 (reduced-intensity conditioning: RIC)、骨髄非破壊的前処置 (nonmyeloablative conditioning: NMA) に分類し、下記の通り定義する。

- MAC: 単剤または複数の薬剤、あるいはTBIを含む移植前処置であり、骨髄を破壊して深い汎血球減少を来す。汎血球減少は不可逆的であり、幹細胞の輸注なしに造血は回復しない。
- RIC: MACにもNMAにも分類されない移植前処置である。不可逆的ではないが、深い汎血球減少を来し、造血の回復には通常幹細胞の輸注を必要とする。
- NMA: 投与後の血球減少は、著明なリンパ球減少を伴うものの軽度であり、幹細胞輸注なしに自己造血は回復しうる。

前処置強度分類における薬物投与量の基準を表1に示す。

表1. 移植前処置の強度分類

骨髄破壊的前処置 MAC	強度減弱前処置 RIC	骨髄非破壊的前処置 NMA
TBI ≥ 5 Gy*	TBI < 5 Gy*	TBI(≤ 2Gy)±FLU/CLA <sup>4)</sup>
≥ 8 Gy**	< 8 Gy**	FLU+CY±ATG <sup>5)</sup>
poBU > 8 mg/kg	poBU ≤ 8 mg/kg	FLU+CA+IDR <sup>6)</sup>
ivBU > 6.4 mg/kg	ivBU ≤ 6.4 mg/kg	CLA+CA
MEL > 140 mg/m <sup>2</sup>	MEL ≤ 140 mg/m <sup>2</sup>	TLI+ATG <sup>7)</sup>

文献2), 3)より引用改変

ATG, 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン; poBU, 経口ブスルファン; ivBU, 静注ブスルファン; CA, シタラビン; CLA, クラドリビン; CY, シクロフォスファミド; FLU, フルダラビン; IDR, イダルビシン; MEL, メルファラン; TLI, 全リンパ組織照射

\* 単回照射

\*\* 分割照射

## 2. 分類の活用

上述の通り、移植前処置強度分類に関する統一した基準はない。従って、造血幹細胞移植の臨床や研究において移植前処置強度を分類する際には、いずれの基準を用いるのかを明示する必要がある。

移植登録一元管理プログラム (Transplant Registry Unified Management Program: TRUMP)<sup>8)</sup>への症例登録の際にも、どの基準を用いて移植前処置強度を分類するのかを意識すべきである。

## Ⅲ. 同種造血幹細胞移植の移植前処置

### 1. 骨髄破壊的前処置 (MAC)

同種造血幹細胞移植におけるMACは、TBIを含む前処置と大量化学療法を主体とする前処置に大別される。

#### 1) TBIを含む前処置

血液悪性疾患に対する造血幹細胞移植において、高線量のTBIは移植前処置に汎用されている。放射線照射は優れた免疫抑制効果を有するとともに、多くの血液悪性疾患に対して抗腫瘍効果を有している。抗腫瘍薬に比してTBIの優れた点として以下が挙げられる<sup>9)</sup>。

- 抗腫瘍薬が到達しづらい中枢神経や精巣、皮膚に存在する腫瘍細胞に対しても抗腫瘍効果を発揮する。
- 全身に高線量で均一な放射線を照射することができる。
- ほとんどの抗腫瘍薬と交差耐性を有さない。
- 排泄や毒性除去に関する問題を有さない。
- 遮蔽材を用いることにより照射線量の分布を調節することができる。

前述の骨髄前処置強度の分類に基づけば、単回照射にて5 Gy以上、分割照射にて8 Gy以上のTBI

がMACに分類される。

### (1) CY + TBI<sup>10)–14)</sup>

シクロフォスファミド (cyclophosphamide: CY) (エンドキサン<sup>®</sup>) はMACにおいてTBIの併用薬として最も汎用されている。CY (60 mg/kg/day × 2 days) + TBI (2 Gy/dose × 2 doses/day × 3 days) が標準的な投与方法である。CYとTBIの投与順は移植成績に影響を与えないとする報告があり<sup>15), 16)</sup>、施設の状況によってCYとTBIのいずれを先行させても良い。CYをTBIに先行させた場合、その逆の場合に比してgrade II～IVの急性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) の発症が有意に低下することを示した後方視的研究もある<sup>16), 17)</sup>。

MACにおいて、CY以外に、あるいはCYとともにTBIと併用する薬剤として、シタラビン (cytarabine: CA) (キロサイド<sup>®</sup>)<sup>18)</sup>、エトポシド (etoposide: ETP) (ベプシド<sup>®</sup>)<sup>19)</sup>、ブスルファン (busulfan: BU) (ブスルフエクス<sup>®</sup>)<sup>20)</sup>、メルファラン (melphalan: MEL) (アルケラン<sup>®</sup>)<sup>21)</sup>などが挙げられる。

### (2) CA + CY + TBI<sup>22), 23)</sup>

難治性白血病に対する同種造血幹細胞移植において、抗腫瘍効果の強化を期待してCY+TBIに高用量CAを加えたCA (8 g/m<sup>2</sup>) + CY + TBIが用いられることがある。しかし、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) および骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) に対する骨髄移植 (bone marrow transplantation: BMT) および末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation: PBSCT) における移植前処置としてCY + TBIとCA + CY + TBIを比較した後方視的研究では、CA + CY + TBI群の全生存率が劣ることが報告されている<sup>24)</sup>。また、急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) に対するBMTおよびPBSCTにおけるCY + TBIとCA + CY + TBIを比較した後方視的研究でも、CA + CY + TBI群で有意に非再発死亡が増加し、全生存率の改善を認めなかった<sup>25)</sup>。一方、AMLおよびMDS、あるいはALLに対する臍帯血移植 (cord blood transplantation: CBT) における後方視的研究では、CA + CY + TBIはCY + TBIに比して有意に全生存率を改善し、再発を減少させることが示されている<sup>26), 27)</sup>。

骨髄系腫瘍の化学療法に対する治療感受性を高めるために、CAに顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF) を併用するCA + G-CSF + CY + TBIが用いられることがある<sup>28), 29)</sup>。AMLあるいはMDSに対するCBTにおいて、G-CSFの併用によって好中球生着と生存率の改善、再発の減少を認めることを示す後方視的研究がある<sup>30), 31)</sup>。

### (3) ETP + CY + TBI

進行期の血液悪性疾患に対するMACとして、ETP (60 mg/kg) + CY + TBIが開発された<sup>32)</sup>。移植前処置関連毒性を軽減するためにETPを減量したETP (15 mg/kg/day × 2 days) + CY + TBIは、50歳未満の高リスクのALLに対するMACとして良好な成績が報告されている<sup>33), 34)</sup>。ALLに対するBMTおよびPBSCTを対象とした後方視的研究において、CY + TBIに中等量のETP (30～40 mg/kg) を加えることにより、有意な再発の減少と無白血病生存率の改善が示されている<sup>35)</sup>。また、わが国における小児ALLに対する同種造血幹細胞移植を対象とした後方視的研究において、ETP + CY + TBIはCY + TBIに比して有意に無イベント生存率を改善し、再発率を低下させることが示されている<sup>36)</sup>。本研究のETP + CY + TBI群の70%以上の症例においては、60 mg/kg (または1800 mg/m<sup>2</sup>) の高用量のETPが用いられているにも関わらず、非再発死亡率はCY + TBI群に比して有意な増加を認めなかった。

一方、心機能が低下している患者に対してCYを減量したMACとしてETP (40 mg/kg) + CY (40 mg/kg) + TBI (12 Gy) が開発され、心機能の悪化を来さずに生着を担保し、かつ従来のCY + TBIと比して再発の増加を認めないことが示されている<sup>37)</sup>。

## 2) 大量化学療法を主体とする前処置

高用量のTBIによる有害事象を回避したい場合や、放射線治療の既往を有する患者に対する移植においては、TBIを用いない移植前処置が望ましい場合がある。特にALL以外の小児例では、TBI実施後の成長障害を回避するために、非照射レジメンが好まれる傾向にある。アルキル化剤は移植前処置薬として汎用されている。アルキル化剤の用量制限毒性(dose limiting toxicity: DLT)は骨髄毒性であることから、移植前処置薬として大量投与が可能であり、非分裂期の腫瘍細胞に対しても効果を示す。

### (1) BU + CY

BUはアルキル化剤であり、種々の血液悪性疾患に対する抗腫瘍効果を有していることから移植前処置薬に適した薬剤である。しかし、BUはリンパ球に対する効果が限定的であるため、移植前処置に用いる際には免疫抑制効果を有する薬剤との併用が必要となる。

BU + CYは両薬剤の特性を活かしたMACとして開発された。当初は、CYの投与量は200 mg/kgであったが<sup>38)</sup>、後に治療関連毒性を軽減するために120 mg/kgに修正された<sup>39)</sup>。

1980年代から移植前処置薬として使用されていたBUは、経口製剤(poBU) (マブリン<sup>®</sup>)であった。しかし、BUの消化管からの吸収効率には個体差があり<sup>40)</sup>、患者間の体内薬物動態のばらつきが再発や生着不全、治療関連毒性に関与することが知られていた<sup>41)–43)</sup>。米国のOrphan Medical Inc.が開発したBUの静注製剤(ivBU)は、1999年以降欧米を中心として世界各国で販売された。わが国では2006年にivBU(ブスルフェクス<sup>®</sup>)が上市され、国内の第II相試験においてivBUの導入により体内薬物動態が安定化し、多くの症例で血中濃度を有効安全域に保ちうることが示された<sup>44)</sup>。現在では、ivBU(3.2 mg/kg/day × 4 days) + CY(60 mg/kg/day × 2 days)が標準的なMACとして汎用されている。

BUとCYを用いた移植前処置に関連する重篤な合併症の一つである類洞閉塞症候群(sinusoidal obstruction syndrome: SOS)は、主としてCYおよびその代謝産物の肝毒性に起因するものである<sup>45)</sup>。BUはCYの代謝に影響することが知られており、BUとCYの投与間隔が短い場合には治療関連毒性が増加するとする報告がある<sup>46)</sup>。BU + CY実施時には、BU投与終了後24時間以上経過した後にCYを投与することにより、この移植前処置の肝毒性を軽減することができる<sup>47)</sup>。また、BU + CY実施時にCYをBUに先行して投与することによって、SOSや治療関連死亡が低下するとの報告もある<sup>48), 49)</sup>。

### (2) FLU + BU4

CYの肝毒性や心毒性は、重篤な合併症をもたらす可能性がある。それらの毒性を回避するために、CYをプリンアナログ系抗腫瘍薬のフルダラビン(fludarabine: FLU) (フルダラ<sup>®</sup>)に置換してBUと併用する移植前処置が開発された。FLUは強力な免疫抑制効果に加えて、アルキル化剤との相乗効果を有している。MACとしてのFLU(25~30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5~6 days) + ivBU(3.2 mg/kg/day × 4 days)を本稿ではFLU + BU4と表記する。骨髄系腫瘍に対するFLU + BU4を用いた同種造血幹細胞移植の治療関連毒性は比較的軽度であることが報告されている<sup>50), 51)</sup>。

FLU + BU4とBU + CYを比較する後方視的研究<sup>52)</sup>や前方視的研究<sup>53)</sup>においては、両者の治療成績はほぼ同等であることが示されている。一方、FLU + BU4とBU + CYとの無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)においては、LeeらはFLU + BU4群の生存率が劣ると報告しているが<sup>54)</sup>、RambaldiらはFLU + BU4群で有意に非再発死亡率が低く、両者の生存率には有意差を認めないことを示している<sup>55)</sup>。

わが国の日常診療においては、FLU + BU4は既に汎用されているMACの一つである。

### (3) BU + MEL / FLU + MEL

アルキル化剤であるMELも移植前処置薬として頻用されている。ivBU(12.8 mg/kg) + MEL(140 mg/m<sup>2</sup>)の有用性を報告している研究がある<sup>56), 57)</sup>。

FLU (125～180 mg/m<sup>2</sup>) + MEL (140～180 mg/m<sup>2</sup>) は移植前処置として日常診療において汎用されている<sup>58)-61)</sup>。前述の移植前処置強度の分類に基づけば、MEL > 140 mg/m<sup>2</sup> の場合はMACに分類され、FLU + MEL180などと表記する。

#### (4) FLU + BU + MEL

FLU + BU4は、進行期の骨髄系腫瘍に対する前処置として用いた際の移植後再発と、CBTに用いた際の生着不全のリスクが高いことが問題である。Yamamotoらは、FLU + BU4にMELを加えて抗腫瘍効果と免疫抑制効果を強化する前処置を開発した<sup>62)</sup>。非寛解期の骨髄系腫瘍患者51名に対して、移植前処置としてFLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 6 days, day -7～-2) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days, day -7～-4) + MEL (40 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -3～-2)を用いたCBTを実施した。好中球生着は90.2%で得られ、移植片の拒絶や生着不全の症例は認めなかった。2年時点での累積非再発死亡率は25.5%、累積再発率は19.6%であり、2年全生存率は54.9%であった。このFLU + BU4 + MEL80は、著しい前処置関連毒性の増加を伴わずに、原疾患を良好に制御する抗腫瘍効果と移植片の生着を担保する免疫抑制効果を発揮する可能性があり、特にCBTの移植前処置として日常診療において汎用されつつある。また、これを改変したFLU + BU2 + MEL80はRICに分類され、既に日常診療でも用いられている。

小児領域においては、Yabeらが若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia: JMML) 30名に対して、移植前処置としてFLU + BU + MELを用いた同種移植の治療成績を報告している<sup>63)</sup>。移植時年齢中央値は2.2 (0.3-6.8) 歳。移植前処置は、ivBU (3.6～6.0 mg/kg/day, day -11～-8) + FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day, day -7～-4) + MEL (90 mg/m<sup>2</sup>/day, day -3～-2)、または、ivBU (3.6～6.0 mg/kg/day, day -12～-9) + FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day, day -8～-5) + MEL (70 mg/m<sup>2</sup>/day, day -4～-2)を用いた。BMTの4例とCBTの1例で一次生着不全を認め、CBTの1例で二次生着不全を認めた。5年全生存率は72.4%、無イベント生存率は53.1%であった。

### 3) TBIを含むMACと大量化学療法主体のMACの比較

CY + TBIに代表されるTBIを含むMACと、BU + CYに代表される大量化学療法主体のMACを比較する臨床試験が実施されている。

骨髄系腫瘍を対象として1990年代前半に実施された複数のRCTの結果に基づき、CY + TBIはpoBU + CYに比して同等あるいはより優れていると考えられてきた<sup>64), 65)</sup>。しかしながら、近年導入されたivBUはpoBUに比して体内薬物動態が安定するため、ivBU + CYはpoBU + CYよりも移植成績が改善する可能性がある。

ivBU + CYとCY + TBIを比較する臨床研究においては、従前のRCTの結果と異なり、ivBU + CYがCY + TBIと比較してほぼ同等あるいはより優れているという結果が示された<sup>53), 66)-69)</sup>。ただし、この5つの研究はいずれも後方視的研究か前方視的コホート研究であり、これらの研究の限界を認識した上でその結果を解釈する必要がある。

一方、ALLに対する同種造血幹細胞移植におけるBU + CYとCY + TBIを比較する後方視的研究においては、ivBU + CYがCY + TBIに比して有意に劣るわけではないことを示す研究<sup>68)</sup>もあるが、その多くはCY + TBIがBU + CYよりも優れていると報告している<sup>71)-73)</sup>。

BUを用いた移植前処置においては、SOSの発症リスクが懸念される。Yakushijinらはわが国における後方視的研究で、多変量解析にてSOS発症リスクがRICと比較してMACで有意に高いことを示しており、更にTBIを含むMAC [relative risk (RR) 1.73, 95% confidence interval (CI) 1.32-2.27, p < 0.001] とBUを含むMAC (RR 2.43, 95% CI 1.83-3.22, p < 0.001) においてリスクが異なることを示唆している<sup>74)</sup>。

MACにおける治療法の選択に際しては、原疾患や移植時病期、治療歴や合併症の種類等を考慮すべきである。また、移植実施施設における放射線治療に関わる人的および機器的資源の状況も移植前処置選択の要因となる。

## 2. 強度減弱前処置／骨髄非破壊的前処置 (RIC／NMA)

血液悪性疾患に対する同種造血幹細胞移植において、ドナーの免疫担当細胞によって発現されるGVT効果は重要な役割を果たす<sup>75)</sup>。GVT効果によって腫瘍細胞を根絶できる可能性があり、GVT効果の発現にはドナーの免疫担当細胞の生着が必要である。そこで、移植片の生着を担保するために移植前処置の免疫抑制効果を保持し、抗腫瘍効果が減弱することを許容することによって前処置関連毒性を軽減させることを目指したNMAやRICが開発された<sup>76)-80)</sup>。

従来のMACを用いた移植を「骨髄破壊的移植 (myeloablative stem cell transplantation: MAST)」あるいは「フル移植」と称するのに対して、NMAやRICを用いた移植は「骨髄非破壊的移植 (reduced-intensity stem cell transplantation: RIST)」あるいは「ミニ移植」と称される。本稿では、「MAST／フル移植」に対する「RIST／ミニ移植」に用いられる移植前処置 (RIC／NMA) を「骨髄非破壊的移植前処置」と呼称する。

以下において、代表的と考えられるRIC／NMAを列挙する。これらの移植前処置を相互に比較した前方視的試験は存在せず、RIC／NMAの有効性の根拠となるエビデンスは未だ十分に確立されていないが、日常診療においては、既に高齢者や併存症を有する患者に対する「骨髄非破壊的移植前処置」を用いた同種造血幹細胞移植が広く実施されている。

### 1) RIC

「骨髄非破壊的移植前処置」の開発に関する初期の研究において、プリンアナログを用いた移植前処置の有効性が示された<sup>81)</sup>。以後、プリンアナログ系の抗腫瘍薬であるFLUとアルキル化剤を併用した前処置の開発が進み、現在ではRICとして広く用いられている。

FLUとアルキル化剤によって構成されるRICにおいては、原疾患、移植時病期、幹細胞源、移植時併存症などを考慮して、低線量 ( $\leq 4$  Gy) のTBIや抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (anti-thymocyte globulin: ATG) を併用することがある。

#### (1) FLU + MEL

GiraltらはFLU ( $125 \text{ mg/m}^2$ ) + MEL ( $100 \sim 140 \text{ mg/m}^2$ ) を用いたRICの治療成績を最初に報告した<sup>82)</sup>。その後、他施設からも同様の成績が報告された<sup>83)</sup>。

現在わが国では、FLU ( $25 \sim 30 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5 \sim 6 \text{ days}$ ) + MEL ( $40 \sim 70 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 2 \text{ days}$ ) が汎用されており、FLU + MEL80あるいはFLU + MEL140と表記している。

#### (2) FLU + BU2

SlavinらはFLU ( $180 \text{ mg/m}^2$ ) + poBU ( $8 \text{ mg/kg}$ ) を用いたRICの治療成績を最初に報告した<sup>84)</sup>。続いて、他の研究者から骨髄性腫瘍に対する治療成績が報告された<sup>85)</sup>。

現在わが国では、FLU ( $25 \sim 30 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5 \sim 6 \text{ days}$ ) + ivBU ( $3.2 \text{ mg/kg/day} \times 2 \text{ days}$ ) が汎用されており、FLU + BU2と表記する。

#### (3) FLU + CY

ChildsらはFLU ( $125 \text{ mg/m}^2$ ) + CY ( $120 \text{ mg/kg}$ ) を移植前処置とする同種末梢血幹細胞移植において、FLU + CYの免疫抑制効果による安定した生着の達成とドナー細胞によるGVT効果の発現を示した<sup>86)</sup>。

わが国では、FLU ( $25 \sim 30 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5 \sim 6 \text{ days}$ ) + CY ( $60 \text{ mg/kg/day} \times 2 \text{ days}$ ) をはじめとして様々な投与量が報告されている。FLU + CYは優れた免疫抑制効果にて移植片の生着を担保するが、一方で抗腫瘍効果はFLU + MEL、FLU + BUに比して弱いと考えられている。

#### (4) RICとしてのFLU + MELとFLU + BU2の比較

RICとしてのFLU + MEL (FM) とFLU + BU2 (FB) を比較する後方視的研究が報告されている。

Shimoniらは、血液悪性疾患に対する同種移植において、FBとFMの全生存率はほぼ同等だが、移植時寛解症例ではFBの生存率が有意に良好であったと報告している<sup>87)</sup>。AMLにおけるFBとFMの比較においては、生存率はほぼ同等であったとする報告<sup>88)</sup>や、AMLやMDSにおいてはFMがFBに勝るとする報告<sup>89),90)</sup>もある。わが国における成人AMLに対する同種造血幹細胞移植を対象とした後方視的研究では、多変量解析にてFMはivBUを用いたFBに比して有意に再発を減少して非再発死亡を増加させる因子であり、無白血病生存は改善させるが全生存には影響を与えないことが示されている<sup>91)</sup>。

ALLに対する同種移植においては、FMとFBの違いは生存率に影響を与えないと報告されている<sup>92)</sup>。一方、悪性リンパ腫に対する同種移植においては、移植前処置としてFBを用いた群で急性GVHDや非再発死亡が減少し、全生存率が良好であったとする報告がある<sup>93)</sup>。これらの後方視的研究においては、概してFMにおいて原疾患の制御が良好であり、FBにおいて移植関連合併症が軽減されると報告されている。ただし、これらの知見は後方視的研究の結果であることに留意する必要がある。

## 2) NMA

わが国では、NMAを用いた同種造血幹細胞移植は比較的少数であると考えられる。以下に代表的なNMAを挙げる。

### (1) TBI (2 Gy)

McSweeneyらは、移植前処置として低用量(2 Gy)のTBIを実施し、移植後にシクロスポリン(cyclosporine: CSP) (サンディミュン<sup>®</sup>)とミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil: MMF) (セルセプト<sup>®</sup>)を併用したHLA適合同胞ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の治療成績を報告した<sup>94)</sup>。半数以上の患者が外来にて診療可能であった。

### (2) FLU + TBI (2 Gy)

Niederwieserらは、移植片の生着を担保するためにTBI(2 Gy)にFLU(90 mg/m<sup>2</sup>)を加えたNMAを用いた非血縁者間同種造血幹細胞移植の治療成績を報告した<sup>95)</sup>。評価可能症例のうち88%で安定したドナー細胞の生着が得られた。

### (3) TLI + ATG

Lowskyらは、全リンパ組織照射(total lymphoid irradiation: TLI) (0.8 Gy/dose × 10 doses, day-11 ~ -1) + ATG(1.5 mg/kg/day × 5 days, day -11 ~ -7)を用いるNMAを開発した<sup>7)</sup>。この移植前処置は、患者のnatural killer T細胞を維持しつつT細胞を抑制することを目指している。Natural killer T細胞は移植後にGVT効果に影響を与えずにGVHDを制御する。本研究においては、TLI + ATGを用いた同種末梢血幹細胞移植における急性GVHDの発症頻度は低く抑えられ、GVT効果による原疾患の制御が認められている。

## 3. 再生不良性貧血に対する移植前処置

再生不良性貧血(aplastic anemia: AA)は非腫瘍性疾患であり、AAに対する移植前処置の目的は、患者の免疫機能を抑制して移植片の生着を担保することである。

### 1) CY + TLI

AAに対する移植前処置として、従来CY単剤が用いられていたが、頻回の輸血歴を有する症例において高頻度で生着不全が認められていた。Ramsayらは、CY(50 mg/kg/day × 4 days, day -6 ~ -3) + TLI(7.5 Gy, day -1)を用いた移植前処置によって、輸血歴を有するAA患者に対する同種骨髓移

植の生着の改善と移植成績の向上を報告した<sup>96)</sup>。生着不全のハイリスク症例に対して、CY + TLI (5 Gy) に TBI 5 Gy を加えることもある。一方、CY + TLI を用いた同種造血幹細胞移植においては、患者年齢が上がると GVHD の発症頻度が増加する<sup>96)</sup>。また、AA に対する同種造血幹細胞移植において、移植前処置での放射線の使用が二次性腫瘍の発症に関わると報告されている<sup>97)</sup>。

## 2) CY + ATG

Storb らは、CY (50 mg/kg/day × 4 days) + horse ATG (30 mg/kg/day × 3 days) を用いた移植前処置による HLA 適合血縁者間同種骨髄移植において、生着不全を 4% に抑え、全生存率は 88% に達した<sup>98)</sup>。また、Kröger らは CY (50 mg/kg/day × 4 days) + rabbit ATG-Fresenius (ATG-F) (30 mg/kg/day × 3 or 4 days) を用いた HLA 適合血縁者間同種骨髄移植において、生着不全は 5%、10 年全生存率は 86% と報告した<sup>99)</sup>。非血縁者間移植においては生着不全が増加するため、TBI 2 Gy の併用が有効である<sup>100)</sup>。

わが国においては、CY (50 mg/kg/day × 4 days) + rabbit ATG-G (ATG-G) (サイモグロブリン®) (2.5 mg/kg/day × 4 days) が使用可能である。しかし、わが国における ATG-G 2.5 mg/kg/day × 4 days の使用は、EB ウィルスによる移植後リンパ増殖性疾患やその他のウィルス感染症の発症リスクを高める可能性が指摘されている<sup>101)</sup>。また、海外からの報告によれば、ATG-G を 5.0 ~ 7.5 mg/kg に減量しても良好な成績が得られている<sup>102), 103)</sup>。

これらの知見を踏まえて、造血細胞移植ガイドライン「再生不良性貧血 (成人) (第2版)」では、HLA 適合血縁者間移植の前処置として CY (50 mg/kg/day × 4 days, day -5 ~ -2) + ATG-G (2.5 mg/kg/day × 2 days, day -5 ~ -4) が推奨されている<sup>104)</sup>。非血縁ドナーからの移植など生着不全のリスクが高い場合には、低線量の TBI や TLI を併用することがある。一方、「再生不良性貧血 (小児) (第3版)」ガイドラインでは、CY (50 mg/kg/day × 4 days, day -5 ~ -2) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 4 days, day -5 ~ -2 or 2.5 mg/kg/day × 2 days, day -5 ~ -4) が HLA 適合血縁者間移植の前処置として推奨され、生着不全リスクが高い場合に低線量の TBI を追加することが記載されている<sup>105)</sup>。わが国からの後方視的研究にて、AA に対する同種移植後の二次がんの発生頻度は、前処置における放射線照射の有無で差がないと報告されている<sup>106)</sup>。

## 3) FLU + CY + ATG

CY の総投与量が 180 mg/kg を超えると心毒性の頻度が高くなる<sup>107)</sup>。そこで、CY を減量して治療関連毒性を軽減し、FLU を併用して免疫抑制効果を保持することにより生着を担保することを目指した移植前処置が開発された。

Bacigalupo らは、FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -6 ~ -3) + CY (300 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -6 ~ -3) + ATG-G (3.75 mg/kg/day × 4 days, day -6 ~ -3) を用いた同種造血幹細胞移植の 2 年生存率が 73% であったと報告し、生着不全の危険因子に患者年齢が 15 歳以上であることを挙げた<sup>108)</sup>。更に、上記前処置と FLU + CY + ATG-G (3.75 mg/kg/day × 2 days, day -4 ~ -3) に TBI 2 Gy を加えた前処置との後方視的比較にて、5 年全生存率はそれぞれ 73%、79% であり、両群ともに 17% の症例で生着不全を認めたと報告した<sup>102)</sup>。

造血細胞移植臨床試験ネットワーク (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network: BMT CTN) の主導研究として実施された FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -5 ~ -2) + CY + ATG (ATG-G 3 mg/kg/day or horse ATG 30 mg/kg/day × 3 days, day -4 ~ -2) + TBI 2 Gy (day -1) における CY の用量設定試験では、CY 150 mg/kg 投与にて治療関連毒性による治療成績の低下を認め、CY 50 mg/kg または 100 mg/kg が適正な投与量であることが示された<sup>109)</sup>。

わが国では、FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -6 ~ -3) + CY (25 mg/kg/day × 4 days, day -6 ~ -3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 2 days, day -4 ~ -3) ± TBI 2 Gy を用いた AA に対する同種骨髄移植の前方視的試験にて、28 名のうち 27 名で生着が得られ、そのうち 1 名にのみ二次性生着不全を認めたと報告されている<sup>110)</sup>。

AAに対する移植前処置におけるCYの投与量について、わが国におけるCY 100 mg/kg未満投与群と100 mg/kg以上投与群を比較した後方視的解析では、生着については両者に差を認めず、年齢調整生存率は前者で良好な傾向にあったと報告している<sup>111)</sup>。一方、前述のBMT CTN主導研究においては、CY 150 mg/kg群では生着不全は認めなかったが、12ヶ月時点での累積生着不全率はCY 50 mg/kg群で11.7%、100 mg/kg群で14.6%であった<sup>109)</sup>。また、LeeらはAAに対してCY (60 mg/kg/day × 2days) + TBI 8 Gyを前処置として実施した非血縁者間同種造血幹細胞移植50例の後方視的解析において、全例で生着を得てかつ重篤な治療関連有害事象を認めなかったと報告した<sup>112)</sup>。

これらの知見を踏まえて、「再生不良性貧血(成人)(第2版)」ガイドラインでは、HLA適合非血縁者間移植の前処置としてFLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 or 5 days) + CY (25 mg/kg/day × 4 days or 60 mg/kg/day × 2 days) + ATG-G (2.5 or 1.25 mg/kg/day × 2 days) ± TBI (2~4 Gy, day -1)が推奨されている<sup>104)</sup>。一方、「再生不良性貧血(小児)(第3版)」ガイドラインでは、代替ドナーからの同種移植における前処置としてFLU (25 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days, day -7~-3) + CY (750 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -6~-3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 4 days, day -5~-2 or 2.5 mg/kg/day × 2 days, day -3~-2) + TBI 3 Gy (day -1)が推奨されている<sup>105)</sup>。

#### 4) FLU + MEL + ATG

わが国において、小児AAに対するFLU + CY (750 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days) + ATG-Gを用いた代替ドナーからの同種移植後に二次性造血不全が増加していることが指摘され、FLU導入に伴うCYの減量が寄与していると報告された<sup>113)</sup>。Yoshidaらは、わが国の小児骨髄不全患者に対して、FLU (100~180 mg/m<sup>2</sup>) + MEL (70~180 mg/m<sup>2</sup>) ± ATG and/or TBIを用いた同種造血幹細胞移植28例の後方視的検討を報告した。5年全生存率は88%であり、27例で生着が得られ、二次性生着不全は認めなかった<sup>114)</sup>。「再生不良性貧血(成人)(第2版)」ガイドラインでは、非血縁者間ドナーからの同種移植の前処置としてFLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days, day -6~-2) + MEL (70 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -4~-3) + ATG-G (2.5 mg/kg/day × 2 days, day -5~-4) ± TBI (2~4 Gy, day -1)が推奨されている<sup>104)</sup>。一方、「再生不良性貧血(小児)(第3版)」ガイドラインでは、生着不全リスクが高いと考えられる症例に対する同種移植における前処置としてFLU (25 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days, day -7~-3) + MEL (70 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -4~-3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 4 days, day -5~-2 or 2.5 mg/kg/day × 2 days, day -3~-2) ± TBI 3 Gy (day -1)が推奨されている<sup>105)</sup>。

AAに対する臍帯血移植においては、わが国での後方視的検討にて前処置にATGを使用した症例の治療成績が不良であることが示されている<sup>115)</sup>。Yamamotoらは、移植前処置としてFLU (25 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days) + MEL (40 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days) + TBI 4 Gy/2 fraction (fr)を用いた成人AAに対する臍帯血移植12例の治療成績を報告した<sup>116)</sup>。11例で生着が得られ、3年全生存率は83.3%であった。一方、小児AA患者に対する臍帯血移植の前処置としては、FLU (25 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days) + MEL (70 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days) + TBI 3 Gyが推奨されている<sup>105)</sup>。

## IV. 自家造血幹細胞移植の移植前処置

### 1. 自家造血幹細胞移植の移植前処置

血液悪性疾患に対する自家造血幹細胞移植は、疾患や病期によってその適応が規定されている。自家造血幹細胞移植の移植前処置として、同種移植の前処置であるCY + TBIやBU + CYが流用されることも多い<sup>117)-119)</sup>。以下、自家造血幹細胞移植の移植前処置として汎用されているものを疾患別に概説する。

## 2. 悪性リンパ腫に対する移植前処置

### 1) MCNU + ETP + CA + MEL (MEAM)

悪性リンパ腫 (malignant lymphoma: ML) に対する自家造血幹細胞移植の前処置として、欧米では carmustine (BCNU) + ETP + CA + MEL (BEAM) が汎用されている<sup>120)</sup>。わが国ではBCNUの静注製剤は未承認で上市されていないため、BCNUをラニムスチン (ranimustine: MCNU) (サイメリン<sup>®</sup>) に置換したMCNU (300 mg/m<sup>2</sup>/day, day -6) + ETP (200 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -5 ~ -2) + CA (200 mg/m<sup>2</sup> × 2 /day × 4 days, day -5 ~ -2) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day, day -1) が用いられている<sup>121)</sup>。

### 2) MCNU + CBDCA + ETP + CY (MCEC)

Numataらは、MLに対する自家末梢血幹細胞移植の前処置として、MCNU (200 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -8, -3) + カルボプラチン (carboplatin: CBDCA) (パラプラチン<sup>®</sup>) (300 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -7 ~ -4) + ETP (500 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 days, day -6 ~ -4) + CY (50 mg/kg/day × 2 days, day -3 ~ -2) を報告している<sup>122)</sup>。Murayamaらは、高リスクのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) に対する upfront でのMCECを用いた自家末梢血幹細胞移植の前方視的第II相試験の実施した<sup>123)</sup>。自家移植を施行しえた30例について、自家移植後2年及び4年の無増悪生存率は86.4%および79.2%、全生存率は96.7%および85.9%、自家移植後2年での再発率は10.4%と報告している。

### 3) MCNU + CY + ETP + CA (MCVAC)

Takaueらは、小児急性白血病およびMLに対する自家末梢血幹細胞移植の前処置として、MCNU (250 mg/m<sup>2</sup>/day, day -8; 200 mg/m<sup>2</sup>/day, day -3) + CY (50 mg/kg/day × 2 days, day -2 ~ -1) + ETP (200 mg/m<sup>2</sup> × 2 /day × 4 days, day -7 ~ -4) + CA (2 g/m<sup>2</sup> × 2 /day × 4 days, day -7 ~ -4) を開発した<sup>124)</sup>。Katoらは、高リスクのDLBCL 40例に対するMCVACを用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を後方視的に検討した<sup>125)</sup>。移植後100日の治療関連死亡率は5.0%、移植後4年の全生存率は75.0%、無増悪生存率は60.1%と報告している。

### 4) MEL + CY + ETP + DEX (LEED)

Oguraらは、再発難治性のMLに対する新規救済療法における自家末梢血幹細胞移植の前処置として、MEL (130 mg/m<sup>2</sup>/day, day -1) + CY (60 mg/kg/day × 2 days, day -4 ~ -3) + ETP (250 mg/m<sup>2</sup> × 2 /day × 3 days, day -4 ~ -2) + デキサメタゾン (dexamethasone: DEX) (デカドロン<sup>®</sup>) (40 mg/body/day\* div × 4 days, day -4 ~ -1) (\* dexamethasone sodium phosphateとして) を開発した<sup>126)</sup>。LEEDを用いた自家造血幹細胞移植においては、従来の移植前処置に比して非血液毒性が軽減されることが報告されている<sup>127)</sup>。

## 3. 多発性骨髄腫に対する移植前処置

### 1) MEL200

The Intergroupe Français du Myéloma (IFM) が1990年から実施したRCTにて、65歳未満の多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) に対する自家造血幹細胞移植の通常化学療法に対する優位性が示された<sup>128)</sup>。この研究で用いられた移植前処置はMEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day) + TBI (8 Gy) であった。さらに、IFMは1995年から65歳以下のMMに対する自家末梢血幹細胞移植の前処置として、MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day, day -2) + TBI (2 Gy/day × 4 days, day -6 ~ -3) (MEL140) と MEL (200 mg/m<sup>2</sup>/day, day -2) (MEL200) を比較するRCT (IFM 9502) を実施した<sup>129)</sup>。移植後の complete response (CR) + very good partial response (VGPR) 到達率は、MEL200群がMEL140群に比して良好な傾向が示された。無イベント生存率は両群に有意差を認めず、全生存率はMEL200群がMEL140群に比して有意に良好であっ

た。以上から、MEL200がMMに対する自家造血幹細胞移植における標準的移植前処置と位置づけられた<sup>130)-133)</sup>。

MEL200は100 mg/m<sup>2</sup>/dayに分けて2日間(day -3, -2)で投与されることもある。MEL200の1日投与(200 mg/m<sup>2</sup>/day, day -2)と2日投与(100 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -3~-2)を比較した後方視的研究では、治療反応性や生存は両者において差を認めず、2日投与群でgrade 3以上の口腔粘膜障害の発症が有意に多かったと報告されている<sup>134)</sup>。

## 2) BU + MEL

The Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA) / Grppo Español de Mieloma (GEM) 2000研究は、70歳未満の新規に診断されたMMに対して、化学療法後にpoBU (4 mg/kg/day × 3 days, day -6~-3) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day, day -2)を移植前処置とする自家末梢血幹細胞移植を実施し、その安全性と有効性を検証する前方視的研究であった<sup>135)</sup>。しかし、その中間解析にて移植後にSOSが高率に発症することが認められたため、移植前処置をMEL200に変更して研究は継続された。症例登録終了後の後方視的解析では、SOS発症率、SOSに起因する死亡率はMEL200を用いた群に比してpoBU + MELを用いた群において有意に高率であった<sup>136)</sup>。一方、本研究の最終解析においては、自家移植後の治療反応性はpoBU + MEL群とMEL200群でほぼ同等であり、全生存率も両者で差を認めなかったが、無増悪生存率はpoBU + MEL群がMEL200群に比して有意(p = 0.009)に良好であり、5年無増悪生存率はpoBU + MEL群で39%、MEL200群で21%であった<sup>135)</sup>。Blanesらは、MM患者55名に対してivBU (3.2 mg/kg/day × 3 days, day -5~-3) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day, day -2)を移植前処置として用いた自家末梢血幹細胞移植の第II相試験を実施し、移植後のSOSの発症を認めなかったと報告した<sup>137)</sup>。更に、これらの症例とMEL200を用いて自家移植を実施した症例とのmatched-pair解析にて、口腔粘膜障害と肝障害の発症率はivBU + MEL群で有意に高く、移植関連死亡率と治療反応性は両者でほぼ同等であり、全生存率と無増悪生存率はivBU + MEL群で良好な傾向が認められた<sup>138)</sup>。

以上から、MMに対する自家造血幹細胞移植における移植前処置として、ivBU + MELはMEL200に匹敵する可能性があると考えられる。

## 3) BOR + MEL / BU + MEL + BOR

従来の薬剤と新規薬剤であるボルテゾミブ(bortezomib: BOR) (ベルケイド®)を併用する移植前処置が開発されている。

IFMはMMに対する自家造血幹細胞移植において、BORとMELを併用する移植前処置であるBOR (1 mg/m<sup>2</sup>/day iv, day -6, -3, 1, 4) + MEL (200 mg/m<sup>2</sup>/day, day -2)の有効性と安全性を探索する第II相試験を実施した。BORを併用することによる明らかな有害事象の増加は認めず、BOR+MELを用いた症例と過去のMEL200を用いた症例とのmatched-pair解析にて、移植後のCR到達率はBOR+MEL群で有意に良好であった<sup>139)</sup>。Lonialらは、BOR+MELの用量および投与方法を探索し、安全性と有効性を評価する第I / II相試験を実施した。対象症例は、BOR (1.0, 1.3 or 1.6 mg/m<sup>2</sup>/day, day -4) + MEL (100 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -3~-2) (A群)とMEL (100 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -3~-2) + BOR (1.0, 1.3 or 1.6 mg/m<sup>2</sup>/day, day -1) (B群)のいずれかに無作為に割り付けられた。DLTの発現は認めず、治療反応性は両群で差を認めなかった。Day -4に比したday 0の骨髓検体における形質細胞のapoptosisは、A群に比してB群で有意に増加していた<sup>140)</sup>。Jimenez-Zepedaらは、年齢中央値58歳のMM患者66例に対して、移植前処置としてBOR (1.0 or 1.3 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -5, -2, 1, 4) + MEL (200 mg/m<sup>2</sup>/day, day -1)を用いた自家造血幹細胞移植の成績を報告した<sup>141)</sup>。同時期に前処置としてMEL200が用いられた自家移植症例との比較にて、day 100でのCR + near CR到達率および微小残存病変(minimal residual disease: MRD)陰性CR到達率はBOR+MEL群で有意に高率であった。

Rodriguezらは、ivBU (130 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -6~-5; adjusted dose to achieve a AUC total

of 20,000  $\mu\text{M}$ -min, day -4~-3) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day, day -2) + BOR (1.6 mg/m<sup>2</sup>/day, day -1) を移植前処置とした自家造血幹細胞移植43例の前方視的試験の結果を報告した<sup>142)</sup>。移植前処置として MEL200を用いた自家移植症例との matched-pair 解析にて、移植後1年時点での移植関連死亡を認めず、累積再発率は ivBU + MEL + BOR 群で有意に低く、無再発生存は ivBU + MEL + BOR 群で有意に良好であった。

MM に対する自家造血幹細胞移植において、BOR をはじめとする新規薬剤を用いた移植前処置を開発する複数の前方視的試験が進行中である。

#### 4. 急性骨髄性白血病に対する移植前処置

##### 1) BU + ETP + CA

Gondoらは、AML に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置として poBU (4 mg/kg/day × 4 days, day -8~-5) + ETP (20 mg/kg/day × 2 days, day -4~-3) + CA (3 g/m<sup>2</sup> × 2/day × 2 days, day -3~-2) を報告した<sup>143)</sup>。また、Etoらはこの移植前処置に CA (100 mg/m<sup>2</sup>/day × 7 days, day -12~-6) を併用し、更に白血病細胞の CA への治療感受性を増強させるために G-CSF (5  $\mu\text{g}$ /kg/day, day -14~-8; 10  $\mu\text{g}$ /kg/day, day -7~-6; 20  $\mu\text{g}$ /kg/day, day -5~-4) を投与した<sup>144)</sup>。第1寛解期の AML81例に対する自家移植の治療成績として、5年全生存率66.4%と報告している。

##### 2) BU + MEL

BU + MEL は古くから AML に対する自家造血幹細胞移植の移植前処置として開発された<sup>145)</sup>。特に、小児の AML に対する移植前処置として研究が進められた<sup>146), 147)</sup>。成人 AML に対する自家造血幹細胞移植に関する Lemoliらの後方視的検討によれば、poBU (4 mg/kg/day × 4 days) or ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>/day × 1 day) を用いた129例の8年全生存率は62%と良好であった<sup>148)</sup>。また、欧州造血細胞移植学会 (European Society for Blood and Marrow Transplantation: EBMT) からの報告によれば、第1または第2寛解期の成人 AML に対して移植前処置として ivBU を用いた自家造血幹細胞移植を施行した952例のうち、234例で ivBU (12.8 mg/kg) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>) が用いられ、2年全生存率は75 ± 4%であった<sup>149)</sup>。

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) の第2寛解期で分子遺伝学的寛解が得られた場合には、自家末梢血幹細胞移植は有力な治療法である<sup>150), 151)</sup>。Yanadaらは、分子遺伝学的に残存病変を認めない末梢血幹細胞を採取できた23名の第2寛解期の APL 患者に対して、poBU (4 mg/kg/day × 3 days, day -6~-4) + MEL (70 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -3~-2) を用いた自家造血幹細胞移植を実施し、良好な結果を報告している<sup>152)</sup>。

##### 3) BU + CY + MEL

前方視的研究である the Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) AML 2002/01 試験からの報告によれば、小児 AML482例のうち383例が高リスク群に分類され、その中の102例に自家造血幹細胞移植が施行された。移植前処置として、poBU (16 mg/kg) + CY (120 mg/kg) + MEL (140 mg/m<sup>2</sup>) が用いられた。移植後8年の無病生存率は63%であった<sup>153)</sup>。

## V. 移植前処置レジメンの実際

本ガイドラインに記載した主な移植前処置レジメンの例を表2-1～4に示す。

表2-1. 移植前処置のスケジュール(骨髄破壊的前処置)

			-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	文献
骨髄破壊的前処置 (MAC)												移植 ↓	
CY+TBI	CY	60 mg/kg/day				↓	↓						12)
	TBI	4 Gy/2 fr/day							↓↓	↓↓	↓↓		
CA+CY+TBI	CA	2 g/m <sup>2</sup> × 1~2/day				↓↓	↓	↓					22)
	CY	60 mg/kg/day					↓	↓					
	TBI	6 Gy/2 fr/day								↓↓	↓↓		
CA+G-CSF +CY+TBI	CA	2~3 g/m <sup>2</sup> × 2/day					↓↓	↓↓					29)
	G-CSF (lenograstim)	5 μg/kg/day					↓*	↓*					
	CY	60 mg/kg/day							↓	↓			
	TBI	4 Gy/2 fr/day		↓↓	↓↓	↓↓							
ETP+CY +TBI	ETP	15 mg/kg/day		↓	↓								33)
	CY	60 mg/kg/day				↓	↓						
	TBI	4 Gy/2 fr/day							↓↓	↓↓	↓↓		
BU+CY	ivBU	3.2 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓						44)
	CY	60 mg/kg/day							↓	↓			
FLU+BU4	FLU	30 mg/m <sup>2</sup> /day		↓	↓	↓	↓	↓	↓				51)
	ivBU	3.2 mg/kg/day			↓	↓	↓	↓					
BU+MEL	ivBU	3.2 mg/kg/day			↓	↓	↓						56)
	MEL	70 mg/m <sup>2</sup> /day							↓	↓			
FLU +MEL180	FLU	25 mg/m <sup>2</sup> /day		↓	↓	↓	↓	↓					58)
	MEL	90 mg/m <sup>2</sup> /day							↓	↓			
FLU+BU4 +MEL80	FLU	30 mg/m <sup>2</sup> /day			↓	↓	↓	↓	↓	↓			62)
	ivBU	3.2 mg/kg/day			↓	↓	↓	↓					
	MEL	40 mg/m <sup>2</sup> /day							↓	↓			

\* CA初回投与の12時間前から持続投与を開始し、CA最終投与終了時まで投与する。

- 薬剤や放射線照射の順序、投与量などは異なる場合もある。
- TBI/TLI、ATGなどを併用する場合もある。

(著者作成)

表2-2. 移植前処置のスケジュール(強度減弱前処置/骨髄非破壊的前処置)

			-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	文献
強度減弱前処置 (RIC)												移植 ↓	
FLU+BU2	FLU	30 mg/m <sup>2</sup> /day		↓	↓	↓	↓	↓	↓				84)
	ivBU	3.2 mg/kg/day				↓	↓						
FLU+MEL80	FLU	25 mg/m <sup>2</sup> /day			↓	↓	↓	↓	↓				82)
	MEL	40 mg/m <sup>2</sup> /day						↓	↓				
FLU+CY	FLU	25 mg/m <sup>2</sup> /day			↓	↓	↓	↓	↓				86)
	CY	60 mg/kg/day						↓	↓				
FLU+BU2 +MEL80	FLU	30 mg/m <sup>2</sup> /day			↓	↓	↓	↓	↓	↓			
	ivBU	3.2 mg/kg/day					↓	↓					
	MEL	40 mg/m <sup>2</sup> /day							↓	↓			
骨髄非破壊的前処置 (NMA)												移植 ↓	
FLU+TBI	FLU	30 mg/m <sup>2</sup> /day					↓	↓	↓				95)
	TBI	2 Gy/day									↓		

- 薬剤や放射線照射の順序、投与量などは異なる場合もある。
- TBI/TLI、ATGなどを併用する場合もある。

(著者作成)

表2-3. 移植前処置のスケジュール(再生不良性貧血)

			-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	文献
AAに対する前処置												移植 ↓	
CY+TLI	CY	50 mg/kg/day				↓	↓	↓	↓				96)
	TLI	7.5 Gy									↓		
CY+ATG	CY	50 mg/kg/day					↓	↓	↓	↓			104)
	ATG	2.5 mg/kg/day					↓	↓					
CY+ATG	CY	50 mg/kg/day					↓	↓	↓	↓			105)
	ATG	1.25 mg/kg/day					↓	↓	↓	↓			
FLU+CY+ATG	FLU	30 mg/m <sup>2</sup> /day				↓	↓	↓	↓	↓			104)
	CY	60 mg/kg/day							↓	↓			
	ATG	2.5 mg/kg/day					↓	↓					
FLU+CY+ATG	FLU	30 mg/m <sup>2</sup> /day				↓	↓	↓	↓				110)
	CY	25 mg/kg/day				↓	↓	↓	↓				
	ATG	1.25 mg/kg/day						↓	↓				
FLU+CY+ATG +TBI	FLU	25 mg/m <sup>2</sup> /day			↓	↓	↓	↓	↓				105)
	CY	750 mg/m <sup>2</sup> /day				↓	↓	↓	↓				
	ATG	1.25 mg/kg/day または 2.5 mg/kg/day					↓	↓	↓	↓			
	TBI	3 Gy/day									↓		

FLU+MEL +ATG	FLU	30 mg/m <sup>2</sup> /day		↓	↓	↓	↓	↓		104)
	MEL	70 mg/m <sup>2</sup> /day				↓	↓			
	ATG	2.5 mg/kg/day			↓	↓				
FLU+MEL +ATG	FLU	25 mg/m <sup>2</sup> /day	↓	↓	↓	↓	↓			105)
	MEL	70 mg/m <sup>2</sup> /day				↓	↓			
	ATG	1.25 mg/kg/day または 2.5 mg/kg/day			↓	↓	↓	↓		

- 薬剤や放射線照射の順序，投与量などは異なる場合もある。
- TBI/TLIを併用する場合もある。

(著者作成)

表2-4. 移植前処置のスケジュール(自家造血幹細胞移植)

			-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	文献
MLに対する前処置												移植 ↓	
MEAM	MCNU	300 mg/m <sup>2</sup> /day				↓							121)
	ETP	200 mg/m <sup>2</sup> /day					↓	↓	↓	↓			
	CA	200 mg/m <sup>2</sup> × 2/day					↓↓	↓↓	↓↓	↓↓			
	MEL	140 mg/m <sup>2</sup> /day									↓		
MCEC	MCNU	200 mg/m <sup>2</sup> /day		↓					↓				122)
	CBDCA	300 mg/m <sup>2</sup> /day			↓	↓	↓	↓					
	ETP	500 mg/m <sup>2</sup> /day			↓	↓	↓						
	CY	50 mg/kg/day							↓	↓			
MCVAC	MCNU	200 or 250 mg/m <sup>2</sup> /day		↓(250 mg/m <sup>2</sup> )					↓(200 mg/m <sup>2</sup> )				124)
	CY	50 mg/kg/day								↓	↓		
	ETP	200 mg/m <sup>2</sup> × 2/day			↓↓	↓↓	↓↓	↓↓					
	CA	2 g/m <sup>2</sup> × 2/day			↓↓	↓↓	↓↓	↓↓					
LEED	MEL	130 mg/m <sup>2</sup> /day									↓		126)
	CY	60 mg/kg/day						↓	↓				
	ETP	500 mg/m <sup>2</sup> /day						↓	↓	↓			
	DEX	40 mg/body/day*						↓	↓	↓	↓		
MMに対する前処置												移植 ↓	
MEL200	MEL	100 mg/m <sup>2</sup> /day				↓	↓						134)
BU+MEL	ivBU	3.2 mg/kg/day		↓	↓	↓							137)
	MEL	200 mg/m <sup>2</sup> /day				↓							
BOR+MEL	BOR	1.0 mg/m <sup>2</sup> /day	↓			↓				↓		↓	139)
	MEL	200 mg/m <sup>2</sup> /day				↓							
BU+MEL +BOR	ivBU	130 mg/m <sup>2</sup> /day	↓	↓	↓**	↓**							142)
	MEL	140 mg/m <sup>2</sup> /day				↓							
	BOR	1.6 mg/m <sup>2</sup> /day					↓						

				-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	文献
AMLに対する前処置													移植 ↓	
BU+ETP +CA	poBU	4 mg/kg/day		↓	↓	↓	↓							143)
	ETP	20 mg/kg/day							↓	↓				
	CA	3 g/m <sup>2</sup> × 2/day								↓↓	↓↓			
BU+MEL	ivBU	3.2 mg/kg/day			↓	↓	↓	↓						149)
	MEL	70 mg/m <sup>2</sup> /day								↓	↓			
BU+CY +MEL	poBU	4 mg/kg/day	↓	↓	↓	↓								153)
	CY	60 mg/kg/day							↓	↓				
	MEL	140 mg/m <sup>2</sup> /day									↓			

\* Dexamethasone sodium phosphateとして

\*\* Total AUCが20,000 μM-minとなるように投与量を調節する。

- 薬剤や放射線照射の順序、投与量などは異なる場合もある。

(著者作成)

## VI. 移植前処置薬の投与量調節

### 1. 移植前処置薬の投与量の算出

移植前処置を構成する各薬剤の投与量を個々の患者ごとに適正に算出することは、移植前処置関連毒性を予防あるいは軽減し、移植前処置に期待される効果を十分に発揮させるために重要である。移植前処置薬の投与量は、前処置開始前の適切な時期(ベースライン)に測定された患者の身長および体重に基づき算出される。各薬剤の投与量は、体重(kg)あるいは身長と体重を用いて算出される体表面積(m<sup>2</sup>)によって規定されている。

#### 1) 理想体重と調整体重

2012年に発表された米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)の「肥満の成人がん患者に対する化学療法薬の適正投与量に関する臨床診療ガイドライン」によれば、肥満患者への適正投与量の算出には、理想体重や推定体重ではなく実体重を用いることが推奨されている<sup>154)</sup>。しかし、このガイドラインには、造血幹細胞移植前の大量化学療法で用いられる薬剤の取扱いに関する言及はない。

2014年に発表された米国造血細胞移植学会(American Society of Blood and Marrow Transplantation: ASBMT)のPractice Guideline Committeeによる総説においては、肥満患者に対する一部の移植前処置薬の適正な投与量算出に際して、理想体重(標準体重)(ideal body weight: IBW)または調整体重(adjusted body weight: ABW)の使用が推奨されている<sup>155)</sup>。

#### 2) 理想体重の算出法

上述のASBMTの総説においてIBWの算出法に関する規定は示されていない。自施設におけるIBWの算出法について確認すべきである。多施設共同研究への登録症例については、研究プロトコルに規定されているIBWの算出法に準拠する。以下に、薬剤投与量の調整に頻用されているIBW(kg)の算出法を列挙する。身長(height: HT)(cm)とする。

(1) ブローカ式桂変法<sup>156)</sup>① 男女共通<sup>157)</sup>

$$IBW = 0.9 \times (HT - 100)$$

② 男女別<sup>158)</sup>

$$IBW = 0.9 \times (HT - 100) \text{ (男性)}$$

$$IBW = 0.85 \times (HT - 100) \text{ (女性)}$$

③ 身長および男女別<sup>159)</sup>

(ア) 身長165 cm以上、男女共通

$$IBW = HT - 110$$

(イ) 身長165cm未満

$$IBW = HT - 105 \text{ (男性)}$$

$$IBW = HT - 100 \text{ (女性)}$$

(2) Devine 式 (18歳以上)<sup>160)</sup>

$$IBW = 50.0 + 0.92 \times (HT - 152) \text{ (男性)}$$

$$IBW = 45.5 + 0.92 \times (HT - 152) \text{ (女性)}$$

(HT &lt; 152の場合も適応可)

(3) Traub and Johnson 式 (18歳未満)<sup>161)</sup>

## ① HT &lt; 152

$$IBW = 16.5 \times (HT/100)^2$$

## ② HT ≥ 152

$$IBW = 39.0 + 0.908 \times (HT - 152) \text{ (男性)}$$

$$IBW = 42.2 + 0.908 \times (HT - 152) \text{ (女性)}$$

(4) Lemmens 式<sup>162)</sup> (16歳以上)

$$IBW = 22 \times (HT/100)^2$$

(5) Rohrer (Ponderal) 指数<sup>163)</sup>を用いた算出式 (学童期)

$$IBW = 13 \times (HT/100)^3$$

成人および小児で用いられる各算出法に基づいたIBWを比較したグラフを図1-1および図1-2に示す。

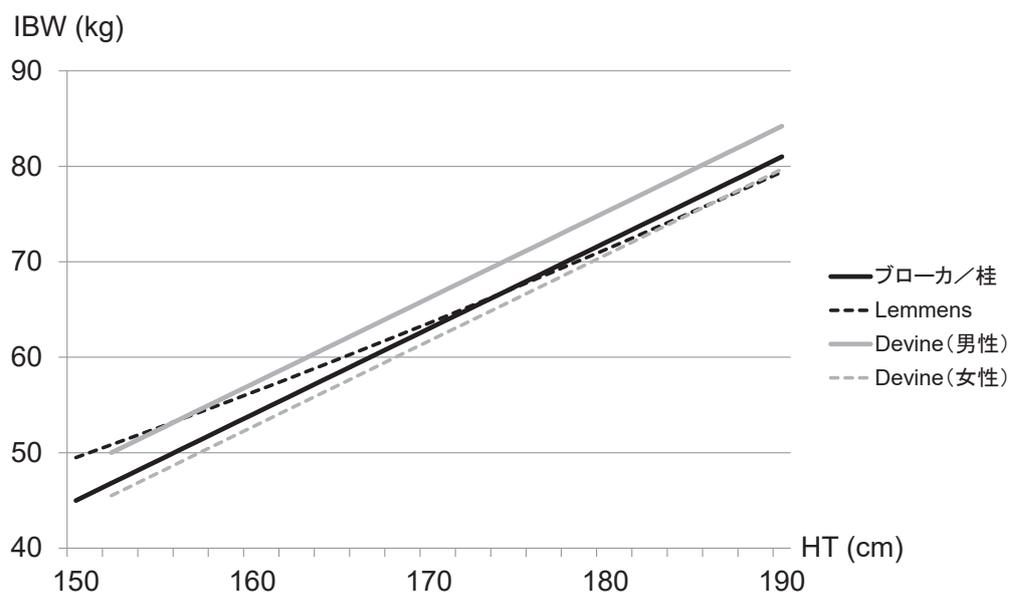


図1-1. 理想体重の算出法の比較 (成人)

(著者作成)

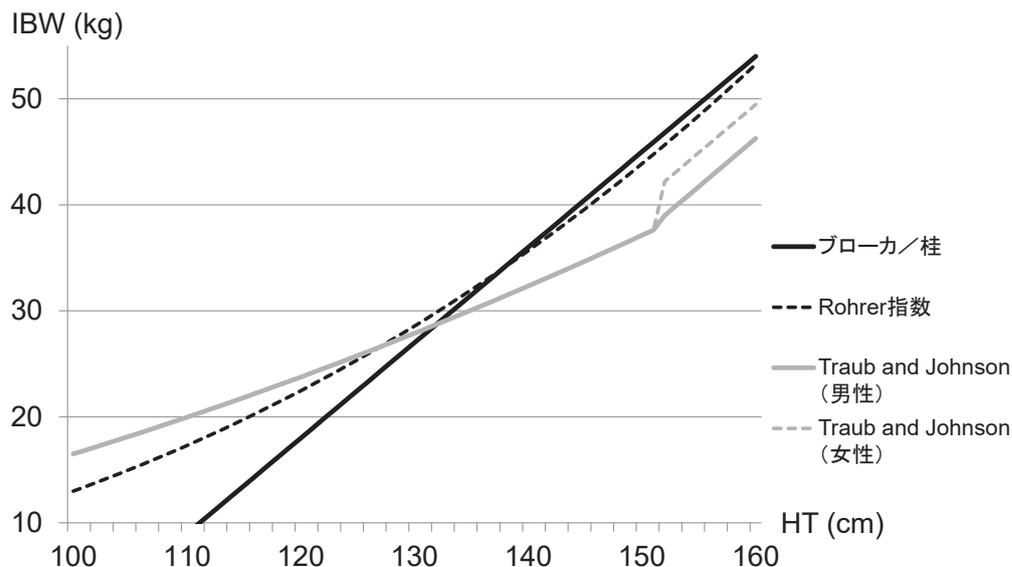


図1-2. 理想体重の算出法の比較(小児)

(著者作成)

### 3) 調整体重の算出法

一部の移植前処置の投与量算出に用いられるABW (kg) は、実体重 (total body weight: TBW) (kg) とIBW (kg) より算出される<sup>155)</sup>。

#### (1) ABW25

$$ABW25 = IBW + 0.25 \times (TBW - IBW)$$

#### (2) ABW40

$$ABW40 = IBW + 0.4 \times (TBW - IBW)$$

#### (3) ABW50

$$ABW50 = IBW + 0.5 \times (TBW - IBW)$$

### 4) 体表面積の算出法

移植前処置薬の投与量設定に用いられる体表面積 (body surface area: BSA) ( $m^2$ ) の算出法を以下に示す。体重をBW (kg) とする。従来わが国では、癌化学療法 of 投与量を調節するためのBSAの算出に藤本式が用いられることが多かったが、最近はDuBois式を用いることが推奨されている<sup>164)</sup>。小児においては、Boyd式またはMosteller式が用いられることが多い。

#### (1) DuBois式<sup>165)</sup>

$$BSA = 0.007184 \times (HT)^{0.725} \times (BW)^{0.425}$$

#### (2) 藤本式<sup>166)</sup>

$$BSA = 0.008883 \times (HT)^{0.663} \times (BW)^{0.444}$$

#### (3) Boyd式<sup>167)</sup>

$$BSA = 0.017827 \times (HT)^{0.5} \times (BW)^{0.4838}$$

#### (4) Mosteller式<sup>168)</sup>

$$BSA = \sqrt{\frac{HT \times BW}{3600}}$$

## 2. 移植前処置薬の投与量調節

移植直前の患者の状態に応じて移植前処置薬の投与量を調節することは、治療関連合併症の軽減に必要である。一方で、その過度な減量は免疫抑制効果や抗腫瘍効果の減弱を来すため、根拠に基づいた適切な移植前処置薬の投与量調節が必要となる。

### 1) 肥満患者における移植前処置薬の投与量調節

肥満患者において、TBWを用いて薬剤投与量を算出すると過量投与の危険性が生じる場合がある。そこで、一部の移植前処置薬の投与量算出においてはIBWやABWが用いられることがある。前述の総説に基づき、肥満患者に対する移植前処置薬の投与量算出に際して推奨される調節法を表3に示す<sup>155)</sup>。

表3. 肥満患者に対する移植前処置薬の投与量調節

薬剤	投与量調節法	備考
CY	a) CY 120 mg/kgを用いる移植前処置 (CY + TBIなど) の場合 ①IBW, または, ②TBW $\leq 1.2 \times$ IBWの時はTBW, TBW $> 1.2 \times$ IBWの時はABW25 を用いて投与量を調節する。 ①は成人で, ②は小児で用いられることが多い。 b) CY 200 mg/kgを用いる移植前処置 (CY + ATGなど) の場合 TBWとIBWのうち, 小さい方の値を用いて投与量を調節する。	
BU	成人においては, 投与量が体重で規定されている場合はABW25, 体表面積で規定されている場合はTBWを用いて算出したBSAに基づいて投与量を調節する。経口製剤で12 mg/kg, 静注製剤で9.6 mg/kgを超えるBUを投与する場合は, 薬物動態試験に基づいた投与量調節が推奨されている。 小児においては, TBWを用いて投与量を調節する。	わが国においては, 薬物動態試験に基づいた投与量調節は汎用されていないが, 小児領域では実施している施設もある。
CA	成人, 小児ともに, TBWを用いて算出したBSAに基づいて投与量を調節する。	
ETP	成人において, 投与量が体重で規定されている場合はABW25, 体表面積で規定されている場合はTBWを用いて算出したBSAに基づいて投与量を調節する。	DLTは粘膜障害である。
MEL	成人において, TBWを用いて算出したBSAに基づいて投与量を調節する。	DLTは粘膜障害である。年齢や腎機能による用量調節については確立されていない。
FLU	成人において, TBWを用いて算出したBSAに基づいて投与量を調節する。	移植前処置として125 mg/m <sup>2</sup> を超えて投与された際の治療後白質脳症の発症に関わる危険因子や先行する化学療法の影響について検討されている。
ATG	TBWに基づいて投与量を調節する。	肥満患者における移植前処置としての投与量調節に関するデータは現時点では存在していない。
BCNU	成人において, TBW $\leq 1.2 \times$ IBWの時はTBW, TBW $> 1.2 \times$ IBWの時はABW25を用いて算出したBSAに基づいて投与量を調節する。	多剤併用療法の際は600 mg/m <sup>2</sup> で肺毒性の発症率は50%を超える。単剤投与時の最大耐用量は1200 mg/m <sup>2</sup> であり, 9.5%で肺毒性を認める。MCNUに関するデータはない。
CBDCA	成人において, TBWを用いて算出したBSAに基づいて投与量を調節する。	移植前処置におけるAUCに基づいたCBDCAの用量設定や肥満患者に対する移植における用量調節に関する一定の見解は現時点では存在しない。

文献155)より引用改変

### 2) 腎機能障害を有する患者における移植前処置薬の投与量調節

腎障害は、造血幹細胞移植後に高頻度で発症する合併症のひとつである。特に、既存の慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) を有する患者は、造血幹細胞移植後に重篤な腎障害の発症とそれに関連する合併症死亡のリスクが高い。

CKDを有する患者に対する造血幹細胞移植においては、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) の低下や透析の実施が薬物動態に与える影響によって、移植前処置薬が過剰投与や過小投与となる危険性を有している。移植前処置薬の過小投与は移植片の拒絶や原疾患の再発につながる。一方、前処置薬の過剰投与は、心臓や肺などの重要臓器への致死的な障害や重篤な粘膜障害などを引き起こす。従って、CKDを有する患者に対する造血幹細胞移植においては、腎機能に応じて移植前処置薬の投与量を適切に調節することが必要である。

## (1) 腎機能の評価法

抗腫瘍薬の投与量を調節するための腎機能の評価には、患者が年齢・性別に応じた標準的な体格であれば、推算 GFR (estimated GFR: eGFR) を用いることが推奨されている<sup>169)</sup>。

GFR を実測するイヌリンクリアランスは煩雑で実際にはほとんど実施されていない。日常診療ではクレアチンクリアランス (creatinine clearance: CCr) が実測されている。尿中クレアチニン (Cr) 濃度を U-Cr (mg/dL)、尿量を UV (mL/day)、血清 Cr 濃度を S-Cr (mg/dL) とすると、以下の式で算出される。

$$\text{実測 CCr (mL/min)} = \frac{U\text{-Cr} \times UV}{S\text{-Cr} \times 1440}$$

実測 CCr から GFR への変換式は下記の通りである<sup>170)</sup>。

$$\text{GFR (mL/min)} = 0.715 \times \text{実測 CCr (mL/min)}$$

S-Cr から CCr を推定する推算式も開発されている。最も汎用されている Cockcroft-Gault 式 (CG 式) は以下の通りである<sup>171)</sup>。年齢を Age (歳) とする。

$$\text{推算 CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times BW}{72 \times S\text{-Cr}} \quad (\text{男性})$$

$$\text{推算 CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times BW}{72 \times S\text{-Cr}} \times 0.85 \quad (\text{女性})$$

元来 CG 式における S-Cr は、欧米で汎用されている Jaffe 法での測定値 (S-Cr<sub>Jaffe</sub>) が用いられていた。S-Cr<sub>Jaffe</sub> はわが国で採用されている酵素法の測定値 (S-Cr<sub>Enz</sub>) よりも 0.2 mg/dL 高い値を示す。U-Cr 値は Jaffe 法と酵素法で同等の値を示すため、CG 法で S-Cr<sub>Jaffe</sub> を用いて算出した CCr (CCr<sub>Jaffe</sub>) は S-Cr<sub>Enz</sub> を用いた CCr (CCr<sub>Enz</sub>) よりも 20～30% 低くなる。その結果、推算 CCr<sub>Jaffe</sub> ≒ GFR となる一方で、推算 CCr<sub>Enz</sub> は GFR より 20～30% 高値になる。若年者においては、以下の変換式にて GFR を算出できる<sup>172)</sup>。

$$\text{GFR (mL/min)} = 0.789 \times \text{推算 CCr}_{\text{Enz}} \text{ (mL/min)}$$

S-Cr から eGFR を導く様々な推算式を表4に示す。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は、2010年の腎障害患者に対する薬物動態研究に関するガイドラインにて、腎機能評価について GC 法に加えて Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式にて算出された eGFR を用いることを提唱した<sup>173)</sup>。欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) の改訂ガイドライン案では MDRD 式と Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 式による eGFR を用いた腎機能評価について記載されている<sup>174)</sup>。また、2009年には日本人データを基にして作成された日本腎臓学会の eGFR 推算式が発表された<sup>175)</sup>。シスタチン C (Cys-C) を用いた eGFR 推算式も開発されている<sup>170)</sup>。ただし、末期腎不全では S-Cys-C は腎機能を正確に反映できない。

表4. S-CrからeGFRを導く推算式

名称	eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) 推算式	備考
日本腎臓学会の推算式 <sup>175)</sup>	194 × S-Cr <sup>-1.094</sup> × Age <sup>-0.287</sup> (男性) 194 × S-Cr <sup>-1.094</sup> × Age <sup>-0.287</sup> × 0.739 (女性)	S-CrとしてS-Cr <sub>Enz</sub> を用いる.
MDRD式 <sup>176)</sup>	175 × S-Cr <sup>-1.154</sup> × Age <sup>-0.203</sup> (男性) 175 × S-Cr <sup>-1.154</sup> × Age <sup>-0.203</sup> × 0.742 (女性)  ・日本人の場合は上記に0.808を乗ずる <sup>175)</sup> . ・黒色人種の場合は上記に1.212を乗ずる.	FDAのガイドラインにて、GC法とともにMDRD法が提唱されている <sup>173)</sup> . S-CrはIDMS法で測定された値が用いられる <sup>176)</sup> . IDEM法とS-Cr <sub>Enz</sub> の値はほぼ一致する.
CKD-EPI式 <sup>177)</sup>	141 × min (S-Cr/ 0.9, 1) <sup>-0.411</sup> × max (S-Cr/0.9, 1) <sup>-1.209</sup> × 0.993 <sup>Age</sup> (男性) 141 × min (S-Cr/ 0.7, 1) <sup>-0.329</sup> × max (S-Cr/0.7, 1) <sup>-1.209</sup> × 0.993 <sup>Age</sup> × 1.018 (女性)  ・黒色人種の場合は上記に1.159を乗ずる.	EMAの改訂ガイドライン案では、MDRD式とCKD-EPI式が記載されている <sup>174)</sup> . S-CrとしてS-Cr <sub>Enz</sub> を用いる.
シスタチンC (Cys-C)を用いた推算式 <sup>170)</sup>	(104 × S-Cys-C <sup>1.019</sup> × 0.996 <sup>Age</sup> ) - 8 (男性) (104 × S-Cys-C <sup>1.019</sup> × 0.996 <sup>Age</sup> × 0.929) - 8 (女性)	血清Cys-C濃度 (S-Cys-C) (mg/L) はGFRに依存する. 早期の腎障害の進行を判断できる. 筋肉量が過大あるいは過小となっている症例で有用である.

(著者作成)

## (2) 造血幹細胞移植前の腎機能評価の実際

現時点では、造血幹細胞移植を受ける患者の移植前の腎機能の評価として、日本腎臓学会の推算式にてeGFRを評価するのが適切である。移植前処置薬の投与量調節が必要となることがあるため、前処置開始前までに腎機能の評価をする必要がある。Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index (HCT-CI) を評価する際には、day -24 から day -10 の間の2日以上異なる日に測定されたS-Crの値を採用すると規定されている<sup>178)</sup>。移植前処置薬の調整が必要な場合には、薬剤調整の根拠となる治験時などのデータと同じeGFR推算式を使用して評価するとより安全である。体格が標準範囲を著しく逸脱している症例では、S-Crを用いる推算式だけでなく、S-Cys-Cを用いるeGFRや蓄尿による実測CCrから算出されるGFRを併用して腎機能の評価すべきである。

## (3) 移植前処置薬の投与量調節

現在主として用いられている移植前処置薬については、腎機能に応じた投与量調節の根拠となる治験や臨床試験において主としてS-Cr<sub>Taffe</sub>が用いられたと考えられる。従って、これらの薬剤の添付文書や文献にある記載において、投与量調節の指標としてCCr<sub>Taffe</sub>が用いられている場合には、これをGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) として扱うことが推奨される<sup>173)</sup>。ただし、日本のみで治験あるいは臨床試験が実施された場合や、2011年以降に同位体希釈質量分析 (isotope dilution mass spectrometry: IDMS) 法で測定されたS-Crを用いて治験された薬物に関しては、eGFRを用いた用量調節が添付文書に記載されていると考えられる<sup>179)</sup>。

移植前処置薬の投与量は、患者体重 (mg/kg) あるいは患者体表面積 (mg/m<sup>2</sup>) で規定されている。腎機能に応じた投与量調節を実施する際には、患者の腎機能をeGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) で評価する。

移植前処置薬は大量投与を行う場合が多いため、腎機能に応じた投与量調節の根拠となるデータは非常に乏しい。個々の薬剤の通常投与量における調節法を流用せざるを得ないこともある。表5に腎障害を有する患者における移植前処置薬の投与量調節法を示す。

表5. 腎障害を有する患者に対する移植前処置薬の投与量調節

薬剤	投与量調節法	備考
CY	<p>a) 軽度の腎機能低下を有している患者に対する投与量調節は不要である。中等度から高度の腎機能低下を有している場合には減量を考慮する。本薬剤は中等度 (20~50%) 透析にて除去されるので、透析患者に対しては透析後に投与する。</p> <p>b) 成人および小児において、以下の投与量調節が推奨されている<sup>181)</sup>。  <math>C_{cr} \geq 10 \text{ mL/min}</math>: 用量調節不要  <math>C_{cr} &lt; 10 \text{ mL/min}</math>: 75%に減量する            維持透析中: 50%に減量する (透析後に投与)            CAPD: 75%に減量する            CRRT: 用量調節不要</p>	慢性腎障害を有する患者において、本薬剤による心筋障害が増悪する。腎機能低下によって本薬剤のクリアランスが低下する。
BU	腎障害による投与量調節は不要である。	本薬剤の腎排泄の割合は低い。透析による影響も少ない。
CA	<p>a) 1~3 g/m<sup>2</sup>の投与において、<math>C_{cr}</math>が46~60 mL/minの場合は60%に減量、31~45 mL/minの場合は50%に減量する<sup>182)</sup>。</p> <p>b) 2 g/m<sup>2</sup>以上の投与において、S-Crが1.5~1.9 mg/dLまたはベースラインから0.5~1.2 mg/dLの上昇を認めた場合には、1回投与量を1 g/m<sup>2</sup>に減量し、2 mg/dL以上またはベースラインから1.2 mg/dL以上の上昇を認めた場合には、1日投与量を0.1 mg/m<sup>2</sup>の持続投与に減量する<sup>183)</sup>。</p>	左記以外にも複数の調節法が存在する。
ETP	<p>a) 成人において、以下の投与量調節が推奨されている<sup>184)</sup>。  <math>C_{cr} &gt; 50 \text{ mL/min}</math>: 用量調節不要  <math>C_{cr} = 15 \sim 50 \text{ mL/min}</math>: 75%に減量する  <math>C_{cr} \leq 15 \text{ mL/min}</math>: 投与を回避する、または50%に減量する (The North London Cancer Network)。</p> <p>b) 小児において、以下の投与量調節が推奨されている<sup>181)</sup>。  <math>eGFR &gt; 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>: 用量調節不要  <math>eGFR = 10 \sim 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>: 75%に減量する  <math>eGFR &lt; 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>: 50%に減量する            維持透析中: 50%に減量する (透析後に投与)            CRRT: 75%に減量する</p>	左記以外にも複数の調節法が存在する。
MEL	<p>a) 腎障害を有する患者や維持透析実施中の患者に対しては、100~140 mg/m<sup>2</sup>を投与する。</p> <p>b) <math>eGFR = 30 \sim 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>の場合には、高用量 (100~240 mg/m<sup>2</sup>) を50%減量するとともに、適切な補液と強制利尿を実施する。<math>eGFR &lt; 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>の場合には、高用量の投与は推奨しない (The North London Cancer Network)。</p> <p>c) <math>eGFR &lt; 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>の場合には、高用量 (140~200 mg/m<sup>2</sup>) を100 mg/m<sup>2</sup>に減量する<sup>185)</sup>。</p> <p>d) 自家移植の前処置として、<math>C_{cr} \geq 60 \text{ mL/min}</math>の場合には通常量の200 mg/m<sup>2</sup>を投与する。<math>C_{cr} = 15 \sim 59 \text{ mL/min}</math>の場合には140 mg/m<sup>2</sup>に減量するが、100 mg/m<sup>2</sup>への減量を要する場合もある。維持透析実施中は100~140 mg/m<sup>2</sup>に減量する<sup>186)</sup>。</p>	本薬剤は透析にて除去されないが、水中での半減期は短い。60%がアルブミン等の血清蛋白に結合する。慢性腎疾患患者において、通常投与量での粘膜障害の遷延が報告されている。
FLU	<p>a) 軽度から中等度の腎障害を有する患者に対しては、本薬剤の投与量を20~25%減量する。高度の腎障害を有する患者や維持透析中の患者に対しては、本薬剤の投与量を50%減量する。</p> <p>b) 移植前処置として、以下の投与量調節が推奨されている<sup>185)</sup>。  <math>eGFR &gt; 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>: 30~50 mg/m<sup>2</sup>/day × 3~5 days  <math>eGFR = 10 \sim 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>: 25 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days  <math>eGFR &lt; 10 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>: 12.5 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days            維持透析中: 6~12.5 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days (透析後)            連日透析: 40 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 days            CAPD: 12.5 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days            CRRT: 18.75 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days</p>	活性代謝産物の60%は腎臓から排泄される。
ATG	腎障害による投与量調節は不要である。	本薬剤の腎障害時の薬物動態については検討されていないが、排泄は腎機能に影響されないと考えられる。

文献180)より引用改変

CAPD, 持続的携行式腹膜透析 (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) ; CRRT, 持続的腎代替療法 (Continuous Renal Replacement Therapy)

### 3) 肝機能障害を有する患者における移植前処置薬の投与量調節

造血幹細胞移植を受ける患者には、原疾患に対して先行して実施された化学療法や原疾患自体の影響による肝障害や、慢性肝炎や肝硬変、胆汁うっ滞による肝障害を併存している場合がある。RICの開発などの近年の移植技術の向上は、肝障害を有する患者に対する造血幹細胞移植の適応を拡大させたが、これらの患者が移植後の非代償性肝不全や移植関連合併症死亡に到るリスクは依然として高い<sup>187)</sup>。

現時点では、肝障害を有する患者において、肝臓における薬物クリアランスを予測し、移植前処置薬の用量調節に資する生物学的指標は存在しない。理想的には、肝障害を有する患者集団における個々の移植前処置薬の薬物動態の解析データに基づいて、血清ビリルビンやアラニンアミノ基転移酵素 (alanine aminotransferase: ALT)、アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase: ALP) の値に従って用量調節を実施できることが望まれる。可能な場合には、移植前処置薬投与時に治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) を実施して用量調節を実施できると良い。しかし、肝障害を有する患者に対する同種造血幹細胞移植に関する文献の多くは、中等度の障害を有する場合の症例報告にとどまっている<sup>188)</sup>。また、抗腫瘍薬の用量調節に関するガイドラインは、肝硬変を有している患者を対象としている<sup>189)</sup>。現状では肝障害を有する患者における移植前処置薬に関する薬物動態に関する情報は極めて少ない。

#### (1) 肝機能の評価法

造血幹細胞移植を受ける患者に対して、移植前に肝機能の評価を実施する。病歴、身体診察、血清アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate aminotransferase: AST)、ALT、血清総ビリルビン (total bilirubin: T-bil)、アルブミン、プロトロンビン時間を含む肝機能評価のための臨床検査などを実施し、肝疾患の有無を確認する。肝障害を有することが判明した場合には、画像検査や適応があれば肝生検を実施し、肝線維化や肝硬変、腹水の有無を評価する。

#### (2) 移植前処置薬の投与量調節

上述の通り、肝障害を有する患者における移植前処置薬の薬物動態に関するエビデンスは極めて少ない。個々の薬剤の通常投与量における調節法などを参考にして、表6に肝障害を有する患者における移植前処置薬の投与量調節法を示す。

表6. 肝障害を有する患者に対する移植前処置薬の投与量調節

薬剤	投与量調節法	備考
CY	T-bil = 3.1~5.0 mg/dL または AST and/or ALT が正常上限の3倍を超える場合には75%に減量する。T-bil > 5.0 mg/dLの場合は投与を回避する。	高度の肝障害を有する患者において、本薬剤から活性体への代謝が低下して有効性が低下する可能性がある。
BU	肝障害による投与量調節に関する記載はない。	
CA	a) AST and/or ALTの上昇を認める場合、初期投与量を50%に減量する。毒性が認められなければ、以後の投与量を漸増する。 b) T-bil > 2.0 mg/dLの場合、初期投与量を50%に減量する。毒性が認められなければ、以後の投与量を漸増する。	本薬剤は一部肝臓で代謝されるため、肝障害を有する患者に対して投与量調節が必要と考えられる。
ETP	T-bil = 1.5~3.0 mg/dLまたはASTが正常上限の3倍を超える場合には50%に減量する。T-bil > 3.0 mg/dLの場合は投与を回避する。	
MEL	本薬剤は肝代謝されるが、肝障害時の投与量調節は不要と考えられている。	
FLU	肝障害による投与量調節に関する記載はない。	
ATG	肝障害による投与量調節に関する記載はない。	

文献184),190)より引用改変

### (3) 併存症を有する患者における移植前処置薬の調節

肝障害を有する患者に対する造血幹細胞移植において、患者が有する併存症が移植前処置薬の調節に影響を与えることがある。

肝硬変や肝線維化を有する患者は、移植後に重篤なSOSや多臓器不全、致命的な非代償性肝不全を発症するリスクが高い。代償性肝不全を有する患者に対する造血幹細胞移植においては、移植前処置としてNMAを用いるか、高用量のCYやTBIを含まない前処置を用いるか、CYに代えて肝毒性を有さない薬剤を用いる。

腹水や胸水が貯留している患者に対してFLUなどの親水性の薬剤を投与した場合、その薬剤が貯留液に移行することが知られている。この患者体内における分布容積の増大が薬剤への曝露時間を遷延させ、薬剤の効果の増強や有害事象の重症化を引き起こす。従って、腹水や胸水が貯留している患者に対する移植前処置においては、FLUを投与する前に貯留液を除去しておくことが推奨される。

造血幹細胞移植前の血清トランスアミナーゼの上昇は、移植後の重症SOSの発症の有意なリスク因子になることが報告されている<sup>191)</sup>。慢性肝疾患を有するなどの理由で移植前の血清トランスアミナーゼの上昇を認める患者に対する同種造血幹細胞移植における適切なSOS予防法の定見はない。移植前処置毒性を軽減させる試みとして、として、以下の事項が挙げられている<sup>192)</sup>。

- 移植前処置開始14日前からウルソデオキシコール酸(ursodeoxycholic acid: UDCA) (ウルソ<sup>®</sup>) 900 mg/dayを分3で投与すること
- 生着までの間は予防的抗真菌薬としてフルコナゾール(fluconazole: FLCZ) (ジフルカン<sup>®</sup>)やボリコナゾール(voriconazole: VRCZ) (ブイフェンド<sup>®</sup>)の代わりにミカファンギン(micafungin: MCFG) (ファンガード<sup>®</sup>)を用いること
- 肝毒性を有する薬剤をできるだけ使用しないこと
- 水分の過剰負荷を避けるため、day 0時点の体重をベースラインとして-2～5%の範囲内に体重変動を抑えるように積極的に利尿剤を使用すること

## Ⅶ. 移植前処置に関連する有害事象

### 1. 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐は多くの移植前処置で認められる有害事象である。化学療法に伴う悪心・嘔吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV)の制御に関して、ASCO<sup>193)</sup>、国際がんサポータティブケア学会(Multinational Association of Supportive Care in Cancer: MASCC) / 欧州臨床腫瘍学会(European Society of Medical Oncology: ESMO)<sup>194)</sup>、全米総合がん情報ネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)<sup>195)</sup>、日本癌治療学会<sup>196)</sup>などのガイドラインが発表されている。しかし、これらのガイドラインの記載の多くは通常量の化学療法に関するものであり、移植前処置などの大量化学療法に関する知見は少ない。

移植前処置を受ける成人患者に対する制吐療法として、ASCOのガイドラインではneurokinin-1(NK<sub>1</sub>)受容体拮抗薬と5-hydroxytryptamine-3(5-HT<sub>3</sub>)受容体拮抗薬とDEXの3剤併用投与が推奨されている。また、MASCC/ESMOのガイドラインでは、移植前処置開始時に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬とDEXに加えてNK<sub>1</sub>受容体拮抗薬であるアプレピタント(aprepitant) (イメンド<sup>®</sup>) (第1日目に125 mg/day、第2～4日目に80 mg/day)を併用投与することが推奨されている。

現在、わが国で承認されているNK<sub>1</sub>受容体拮抗薬は、経口製剤のアプレピタントと静注用製剤のホスアプレピタント(fosaprepitant) (プロイメンド<sup>®</sup>)である。NCCNおよび日本癌治療学会のガイドラインでは、高度催吐性リスクの静注化学療法に対する制吐療法としての3剤併用投与において、ア

プレピタントを第1日目に125 mg/day、第2～3日目に80 mg/day投与するか、ホスアプレピタントを第1日目に150 mg/day投与する方法が推奨されている。3剤併用投与においては、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬がDEXの薬物動態に影響を与えるため、DEXは第1日目に12 mg/day po (9.9 mg/day iv)を投与し、第2～4(5)日目には8 mg/day po (6.6 mg/day iv)に減量して投与する。

ASCOおよびMASCC/ESMOのガイドラインでは、移植前処置に対する制吐療法における5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の選択に関する記載はない。日本癌治療学会のガイドラインでは、高度催吐性リスクの静注化学療法に対する3剤併用制吐療法において、第2世代5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬であるパロノセトロン (palonosetron) (アロキシ®)の選択が好ましいと記載されている。静注用パロノセトロンの1日投与量が海外(0.25 mg)とわが国(0.75 mg)では異なることに注意する必要がある。

アプレピタントは主としてCYP3A4によって肝臓で代謝される。アプレピタントはCYP3A4の阻害作用を有し、他の薬剤の体内動態に影響を与える可能性がある。しかし、移植前処置に対する制吐療法におけるアプレピタントの有効性を検証するRCTにおいては、アプレピタント投与群とプラセボ投与群との間で、移植前処置関連毒性や生着、移植後成績には有意差を認めなかった<sup>197)</sup>。また、CYを含むMACに対する制吐療法におけるアプレピタントの有効性を検証するRCTにて実施された薬物動態試験において、アプレピタントはCYおよびその代謝物の薬物動態に影響を与えないことが示されている<sup>198)</sup>。

放射線治療に伴う悪心・嘔吐 (radiotherapy-induced nausea and vomiting: RINV) に関して、TBIは高度催吐性リスクを有する治療法である。TBIに対する制吐療法として、MASCC/ESMOのガイドラインでは5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬とDEXの併用による予防が推奨されている。NCCNのガイドラインでは、治療実施日の全身照射前にグラニセトロン (granisetron) (カイトリル®)あるいはオンダンセトロン (ondansetron) (ゾフラン®)の単剤投与またはDEX 4 mg poの1日1回投与との併用が推奨されている。ASCOのガイドラインでは、治療実施日の全身照射前と治療実施の予定がない照射翌日に、オンダンセトロンあるいはグラニセトロンの経口または静注投与と、DEX 4 mg (poまたはiv)の1日1回投与との併用が推奨されている。

わが国では、グラニセトロンのみがRINVに対する適応を有している。経口の場合は1日1回2mgを全身照射の1時間前に投与する。静注の場合は1回40μg/kgを全身照射前に点滴静注し、1日2回まで投与できる。静注の場合の投与期間は4日間を目安とするという規定がある。

各ガイドラインには、移植前処置を受ける小児患者に対する制吐療法に関する記載はない。ASCOおよびMASCC/ESMOのガイドラインでは、高度催吐性リスクを有する化学療法を受ける小児患者に対する制吐療法として、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬とDEXにアプレピタントを併用することが推奨されている。アプレピタントまたはDEXが投与できない症例に対しては、残りの2剤の併用が推奨される。ASCOのガイドラインでは、DEXが投与できない症例に対しては、パロノセトロンとアプレピタントを併用することが記載されている。

わが国では、アプレピタントは12歳以上の小児に対して適応を有しており、ホスアプレピタントは生後6ヶ月以上の乳幼児を含む小児への適応を有している。一方、パロノセトロンはわが国では小児への適応を有していない。

通常化学療法における突出性悪心・嘔吐の治療として、NCCNおよびMASCC/ESMOのガイドラインでは、CINVの予防として用いられた制吐薬と異なる作用機序を有する薬剤を用いることが推奨されている。さらに、MASCC/ESMOガイドラインでは、オランザピン (olanzapine) (ジプレキサ®) 10 mg/dayの3日間投与も推奨されている。ASCOのガイドラインでも、予防的に用いられていない場合には、突出性悪心・嘔吐の治療としてのオランザピンの使用が推奨されている。しかし、各ガイドラインには移植前処置を受ける患者における突出性悪心・嘔吐の治療に関する記載はない。移植前処置によるCINVに対してオンダンセトロンとアプレピタントを予防投与された患者における突出性悪心・嘔吐への治療として、オンダンセトロン増量、オランザピンあるいはパロノセトロンの3者の有効性を前方視的に比較した臨床試験にて、オランザピンの制吐効果が有意に良好であることが示されている<sup>199)</sup>。

わが国においては、オランザピンは2018年にCINVへの適応を取得した。オランザピンの使用方法として、原則として他の制吐薬と併用すること、成人に対して5 mg経口の1日1回投与で上限量は1日10 mgとすること、投与期間は化学療法1サイクルにつき6日間までとすることが示されている。

## 2. 粘膜障害

粘膜障害は、移植前処置を受けた患者の約80%に認められる有害事象である<sup>200)</sup>。がん治療後の粘膜障害の管理に関して、MASCC/国際口腔腫瘍学会 (International Society of Oral Oncology: ISOO)<sup>201)</sup>、オンタリオ州小児腫瘍グループ (Pediatric Oncology Group of Ontario: POGO)<sup>202)</sup>よりガイドラインが発表されている。また、「重篤副作用疾患別対応マニュアル 抗がん剤による口内炎」が厚生労働省によって作成されている<sup>203)</sup>。

MASCC/ISOOのガイドラインによれば、造血幹細胞移植に関連する口腔以外の消化管粘膜障害に対する介入として、移植前処置に起因する下痢症状への対処においてロペラミド (loperamide) (ロペミン<sup>®</sup>)が無効である場合、オクトレオチド (octreotide) (サンドスタチン<sup>®</sup>) 100 µg以上を1日2回皮下投与することが推奨されている。また、同ガイドラインにおいて、造血幹細胞移植に関連する口腔粘膜障害に対して推奨される介入として、

- (1) 自家造血幹細胞移植の前処置としての大量化学療法およびTBIを受ける患者に対して、口腔粘膜障害の予防として組み換えヒトケラチノサイト増殖因子-1 (recombinant human keratinocyte growth factor-1: KGF-1)であるパリフェルミン (palifermin) 60 µg/kg/dayを移植前処置開始前の3日間と移植後の3日間使用すること。
- (2) 移植前処置としての大量化学療法 (TBI併用の有無を問わない)を受ける患者に対して、口腔粘膜障害の予防としてフォトバイオモジュレーション (photobiomodulation)である低出力レーザー治療 (low-level laser therapy: LLLT)を波長650 nm、出力40 mW、照射エネルギー密度2 J/cm<sup>2</sup>で実施すること。
- (3) 造血幹細胞移植を受ける患者に対して、口腔粘膜障害の疼痛管理としてモルヒネによる自己調節鎮痛法 (patient-controlled analgesia: PCA)を実施すること。

が挙げられている。さらに、同ガイドラインにおいて、造血幹細胞移植に関連する口腔粘膜障害に対して望ましいと提言する介入として、

- (1) 口腔粘膜障害の予防として口腔ケアを行うこと。口腔ケアの内容としては、ブラッシングによる歯磨き、デンタルフロスを用いた歯間清掃、口腔内含嗽による口腔内保清が挙げられる。
- (2) 移植前処置としての大量MEL投与 (TBI併用の有無を問わない)を受ける患者に対して、口腔粘膜障害の予防として口腔内冷却療法 (クライオセラピー)を実施すること。
- (3) 移植前処置としての化学療法 (TBI併用の有無を問わない)を受ける患者に対して、口腔粘膜障害による疼痛管理として経皮的フェンタニル貼付剤を使用すること。

が挙げられている。一方で、同ガイドラインにおいては、実施しないことを推奨あるいは提言する介入についても記載されている。

POGOのガイドラインによれば、造血幹細胞移植を受ける0~18歳の小児患者における口腔粘膜障害に対する予防的介入として推奨されるものとして、

- (1) 口腔粘膜障害を高率に発症する薬剤を含む移植前処置を受ける小児患者が協力的であれば、口腔内冷却療法を実施すること。ただし、口腔内冷却療法の実施が適切なのは、投与時間や半減期が短い薬剤を投与する場合に限られる。
- (2) 口腔粘膜障害を高率に発症する薬剤を含む移植前処置を受ける小児患者が協力的であれば、LLLTを実施すること。
- (3) 重篤な口腔粘膜障害を高率に発症する薬剤を含む移植前処置を受ける小児患者にKGFを投与すること。

が挙げられている。

厚生労働省が作成した「重篤副作用疾患別対応マニュアル 抗がん剤による口内炎」には、造血幹細胞移植に関連する口腔粘膜障害に特化した記載はない。

同マニュアルによる抗がん剤による口腔粘膜障害に対する予防方法として、含嗽、口腔ケア、口腔冷却療法、保湿、禁煙が挙げられている。含嗽については、1日7～8回(起床時、毎食前後、就寝時など)を目安としている。口腔ケアについては、ブラッシングなどの物理的清掃と含嗽剤を用いた化学的清掃による口腔衛生管理が主眼であるとされている。治療開始前からスクレーピング(歯石除去)などの口腔ケアを実施することが望ましい。ブラッシングは1日4回(毎食後、就寝前)実施し、歯ブラシは軟毛または超軟毛のものを、歯磨剤は低刺激性のものを、デンタルフロスや歯間ブラシ、舌ブラシなどの口腔清掃器具を併用して保清に努める。

同マニュアルによる口腔粘膜障害の治療方法として、含嗽・口腔ケア、消炎鎮痛薬、粘膜保護、LLLTが挙げられている。含嗽・口腔ケアについては、疼痛にて実施が困難となった場合でも、鎮痛薬を併用しながらケアを継続するように努める。消炎鎮痛薬については、軽度から中等度の疼痛には局所麻酔薬の含嗽、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬、中等度以上の疼痛には麻薬系鎮痛薬の使用が記載されている。粘膜保護については、口腔内保湿剤や市販の口腔内保湿ジェルに加えて、唾液の分泌を促す塩酸ピロカルピン錠(サラジェン<sup>®</sup>)や人工唾液の使用が記載されている。

2018年5月に、化学療法や放射線治療に伴う口内炎で生じる口腔内疼痛の管理および緩和を目的とする局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護材(エピシル<sup>®</sup>)が発売された。特定保険医療材料としての保険適応になるが、移植前処置関連の口腔粘膜障害に対する効果が期待される。

## Ⅷ. 移植前処置に使用する薬剤等に関する留意事項

### 1. CY

CY大量投与時には臓器毒性に留意する必要がある。

移植後CY(PTCy)を用いたHLA半合致移植においては、CY 50 mg/kg/dayをday 3とday 4、またはday 3とday 5に投与するGVHD予防法によって良好な治療成績が報告されている。O'Donnellらは、PTCyを用いたHLA半合致骨髄移植において、移植前処置としてFLU(150 mg/m<sup>2</sup>) + TBI(2 Gy)にCY 14.5 mg/kg/day × 2 daysを追加することによって生着が改善することを報告している<sup>204)</sup>。PTCyを用いる際には、移植前後のCY投与による毒性の増強に注意する必要がある。BMT CTNが主導する多施設共同臨床研究であるBMT CTN 1301では、PTCyを用いたMASTの移植前処置としてBU + CYやCY + TBIが用いられているが、いずれもCYの投与量は100 mg/kgに減量されている。

CY大量投与が出血性膀胱炎を引き起こすことがある。出血性膀胱炎の主たる予防法として、大量輸液とメスナ(mesna)(ウロミテキサン<sup>®</sup>)があり、両者の予防効果はほぼ同等であることが示されている<sup>205)</sup>。CY投与時の輸液は3 L/m<sup>2</sup>/day程度とし、輸液はCY投与の少なくとも4時間前から開始し、投与終了後24時間までは持続する。投与終了後24時間は150 mL/h以上の尿量を保つようにする。メスナの投与法は添付文書、または施設のガイドラインに準じる。

CYによる抗利尿効果によって、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH)に類似した病態から低ナトリウム血症を発症することがある。CY投与時の水分出納と電解質管理には留意する必要がある。

CY大量投与後早期(0～10日以内)に心合併症が発症することがある。CY投与量が体表面積換算で1.55 g/m<sup>2</sup>/dayを超えた場合には心毒性の頻度が増加するとする報告がある<sup>206)</sup>。不整脈、出血性心筋炎、うっ血性心不全などが認められる<sup>207)</sup>。心合併症発症後の致死率は高い。移植前処置におけるCY大量投与中は、心電図モニターによる監視が望ましい。

CYの代謝産物には肝毒性を有するものがあり、これらの代謝産物がSOSなどの移植後肝合併症の

発症に関与することが知られている。CY代謝産物への曝露量と、肝合併症や非再発死亡の増加や生存率の低下には相関がある<sup>208)</sup>。CYに先行してBUを投与した場合、CYの代謝が遅延することが知られており、BU + CYにおいては、BU投与終了後24時間以上経過後にCYを投与するとCYの毒性が軽減される可能性がある。イトラコナゾール(itraconazole: ITCZ) (イトリゾール<sup>®</sup>)はCYの代謝に影響を与えるため、移植前処置中の併用を避ける<sup>209)</sup>。

## 2. BU

BUにはpoBUとivBUが存在する。

BUは中等度の催吐性を有しており、移植前処置としてpoBUを服用している際に嘔吐した場合には、再内服が必要となることがある。再内服に関しては、以下のような異なる規準が存在する。

- poBU内服後30分以内に嘔吐した場合には同量を再内服し、30分以降に嘔吐した場合には再内服はしない<sup>210)</sup>。
- poBU内服後30分以内に嘔吐し、吐物に薬剤が認められる場合には同量を再内服し、それ以外の場合は半量を再内服する<sup>211)</sup>。

従来、わが国の添付文書では、ivBUは成人では1回0.8 mg/kgを2時間かけて点滴静注し、6時間毎に1日4回投与すると規定されていた。しかし、わが国における成人骨髄系腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を対象として、ivBu 3.2 mg 1日1回投与(n=91)と0.8 mg 1日4回投与(n=273)を用いた移植前処置を比較したmatched-pair解析において、全生存率、無病生存率、再発率、非再発死亡率に差を認めないことが示され<sup>212)</sup>、2018年4月に1回3.2 mg/kgを3時間かけて点滴静注する1日1回投与が添付文書に追記された。一方、小児においては体重別の投与量が設定されており、2時間かけて点滴静注し、6時間毎に1日4回投与することが規定されている。

BU誘発性痙攣(busulfan-induced seizure : BIS)はBU大量投与時の重篤な有害事象であり、抗痙攣薬の予防投与を実施しなければ約10%の症例で認められるとされている。BU投与時にフェニトイン(phenytoin) (アレビアチン<sup>®</sup>)を併用することにより、痙攣の発症は0～5.5%程度に抑えられると報告されている<sup>213),214)</sup>。わが国では、バルプロ酸ナトリウム(sodium valproate) (デパケン<sup>®</sup>)がBISの予防に用いられることも多いが、バルプロ酸ナトリウムの肝毒性や血液毒性、CY代謝への影響が懸念され、予防効果に関するエビデンスに乏しい。レベチラセタム(levetiracetam) (イーケプラ<sup>®</sup>)は腎排泄で薬物相互作用が少ない抗痙攣薬であり、BISの予防薬としての有用性が期待されている<sup>215)-218)</sup>。

## 3. CA

移植前処置時のCA大量投与として、通常、成人においてはCA 2～3 g/m<sup>2</sup>を2～4時間かけて静脈内投与する。投与時間を短縮した場合、血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加が懸念される。一方、投与時間を延長した場合、薬剤の曝露時間の増加が毒性の増加につながるおそれがある。

CA投与後6～12時間で発症する発熱、悪寒、発汗、筋肉痛、皮疹などの一連の症状をCA症候群と称する。治療としてアセトアミノフェンや副腎皮質ステロイドの投与が必要となる。CA症候群の既往を有する症例への再投与となる場合には、副腎皮質ステロイドの予防投与を考慮する。高用量のCA投与に起因する有痛性の紅斑が手掌や足底に出現することがあり、手足症候群と呼称されている。水疱や落屑に進展することもある。

高用量CA投与後に突然の呼吸困難や肺水腫を呈する肺毛細血管漏出症候群(pulmonary capillary leakage syndrome)を発症することがある。CA治療中は厳重な監視が必要であり、発症時は副腎皮質ステロイドによる先制攻撃的治療を実施する。

高用量CA投与に伴う中枢神経合併症として最も頻度が高いのは小脳失調であり、痙攣や一過性の脳症などが認められることがある。

CA投与に起因する角結膜炎は、眼痛や流涙、視力障害や羞明などの症状を呈する。CA投与前か

らの予防的な副腎皮質ステロイド点眼薬の使用が有効である。更に、CA投与中の生理食塩水による眼球洗浄が角結膜炎の発症予防に有効であるとする報告もある<sup>219)</sup>。

#### 4. ETP

添付文書によれば、ETPは100 mgあたり250 mL以上の生理食塩水等の輸液に混和して30分以上かけて点滴静注する。急速に静脈内投与すると一過性の低血圧が誘発されることがある。移植前処置においては、高用量のETPを投与する際に総輸液量が多くなるため、水分出納に注意する必要がある。また、希釈後は経時的に輸液中に結晶が析出する可能性があることが知られており、特に高濃度の希釈液では結晶析出までの時間が短い。ETP 0.4 mg/mLに調整後、できるだけ速やかに(3時間以内)に投与することが推奨されている。

ETP投与時の輸液量の増加を避けるため、高用量のETPを希釈せずに原液のままシリンジポンプを用いて3時間程度かけて持続静注する方法もある。その際に、生理食塩水または5%ブドウ糖液1000mL以上を側管より同時に点滴静注する。

ETPを投与する際に、可塑剤としてフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) [Di(2-ethylhexyl) phthalate: DEHP]を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテルを使用した場合、DEHPが溶出するのでDEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテルの使用は避けなければならない。また、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブを使用した場合、そのコネクタ部分にひび割れが発生する可能性があるので注意が必要である。ETPを希釈せずに用いる場合や高濃度(≥ 1.0 mg/mL)で投与する場合は、ポリウレタン製のカテーテル、セルロース系のフィルター、アクリル又はABS樹脂製のプラスチック器具の使用を避けなければならない。

ETPに関連する有害事象として、上記の低血圧に加えて、アレルギー反応、粘膜障害などに留意する必要がある。

#### 5. MEL

MEL 50 mgに専用溶解液10 mLを加えて完全に溶解し、希釈する場合には100 mL以上の生理食塩水を用いる。MELは溶解後に安定性が低下するので速やかに静脈内投与する。室温においては少なくとも調整から1.5時間以内に投与を終了する。MEL投与前日から投与終了後24時間は、補液および利尿剤投与にて十分な尿量を確保する。補液量は2000 mL/day以上、確保すべき尿量は100 mL/h以上を目安とする。

MELに起因する消化管障害、中でも口内炎、食道炎、下痢などは、時として重症化する有害事象である。高用量のMELを投与された患者の多くで、粘膜障害に関連する疼痛に対して経静脈的な鎮痛薬を必要とされる。高用量のMEL投与後に高頻度で発生する口腔粘膜障害に対して、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(sodium gualenate hydrate) (アズノール®)による含嗽や、口腔ケアによる保清が口腔粘膜障害の予防に有効であるという報告がある。氷片を用いた口腔内冷却療法がMELによる口腔粘膜障害の予防に有効であるとする報告も多い<sup>220), 221)</sup>。MEL投与15分前から投与中の15分および投与後10～90分の計40～120分間にわたり、口腔内に氷片を含有して口腔粘膜を冷却する。

MELに関連するその他の有害事象として、過敏反応、アナフィラキシー、間質性肺炎などに留意する必要がある。

#### 6. FLU

FLUは血液中で速やかに主代謝産物である2-fluoro-arabiofuranosyl-adenine (2F-ara-A)に代謝される。2F-ara-Aは細胞内にて最終的な活性代謝物2-fluoro-arabinofuranosyl-adenosine triphosphate (2F-ara ATP)に変換され、DNAおよびRNA合成を阻害して殺細胞効果を発揮する<sup>222), 223)</sup>。リンパ球

に選択的な細胞傷害性を示すことによる免疫抑制作用も有する<sup>224)</sup>。2F-ara-Aは主に尿中に排泄される。腎機能低下患者における2F-ara-Aの腎クリアランスは、腎機能正常患者に比して低下しており、CCrと正の相関関係が認められる<sup>225)</sup>。従って、腎機能低下患者では血漿中2F-ara-Aの曝露量が過剰となるため、FLUの投与量を腎機能に応じて調節する必要がある。移植前処置における腎機能に応じたFLUの投与量調節法を表5に示す。

FLUの最も重大な有害事象は神経毒性であり、末梢神経にも中枢神経にも障害を来しうる。神経毒性による障害はFLU投与後30～60日頃から発現し、倦怠感、脱力感、感覚異常、視力障害、麻痺、意識障害などの症状を呈する。FLUの投与量に応じて神経毒性の発現リスクは上昇する。移植前処置で使用する程度の投与量(< 125 mg/m<sup>2</sup>)での神経障害の発現頻度は1%未満だが、 $\geq 96$  mg/m<sup>2</sup>/dayを5～7日間投与した場合、重篤な神経毒性の発現頻度は36%に達するとの報告がある<sup>226)</sup>。

FLUに関連するその他の有害事象として、発熱、皮疹、過敏性肺臓炎などに注意する必要がある。

## 7. ATG

移植前処置薬として投与されるATGには、患者のT細胞を制御して生着を担保する役割と、ドナーのT細胞を抑制して同種免疫反応を制御する役割が期待されている<sup>227)</sup>。現在、わが国で使用可能なATG製剤はサイモグロブリン®のみであり、「造血幹細胞移植の前治療」という適応を有している。ATGの有効性の発揮に影響を与える要因として、原疾患、移植前処置強度、幹細胞源、HLA適合度、GVHD予防法などが挙げられる<sup>227)</sup>。

ATGの投与量は治療成績に大きく影響を与える<sup>228)</sup>。ATGの薬物動態は患者毎に大きなばらつきがある<sup>229)</sup>。薬物動態に関わる因子として、患者体重、患者年齢、原疾患に対する治療歴、移植前処置前のリンパ球数、輸注する移植片などが挙げられる<sup>230), 231)</sup>。

ATGの投与タイミングも治療成績に関わる重要な因子である<sup>228)</sup>。移植日に近接してATGを投与した場合、早期(day -5以前)に投与した場合に比して、患者のT細胞や抗原提示細胞に対する抑制効果はほぼ同等であるのに対して、移植片と共に輸注されるドナーT細胞に対する抑制効果はより大きい。従って、早期投与群に比して近接投与群では、GVHDは減少し、ウイルス感染症は増加する<sup>232)-234)</sup>。また、早期投与群では生着が促進されるのに対して、近接投与群では生着が遅れると考えられる。

根拠となるエビデンスに乏しく、移植種類や併用されるGVHD予防法も多様なことから、ATGの投与量や投与タイミングに関して確立した方法は存在しない。EBMTと欧州白血病ネット(European LeukemiaNet: ELN)のワーキンググループの推奨<sup>235)</sup>や、EBMTによる成人末梢血幹細胞移植におけるATG使用方法に関する提案<sup>236)</sup>にて示されている投与量や投与方法をそのままわが国に導入することには慎重でなければならない。小児の造血幹細胞移植においては、高用量(> 10 mg/kg)のATG-G投与は、GVHDの予防効果を増強することなくT細胞の再構築遅延による非再発死亡を増加させることが示されていることから推奨されない<sup>228)</sup>。

サイモグロブリン®を移植前処置に併用して使用する場合、添付文書の用法および用量によれば、本薬剤2.5 mg/kgを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液500 mLで希釈して、6時間以上かけ緩徐に点滴静注し、投与期間は移植5日前より4日間とされている。しかし、わが国における至適投与量や投与タイミングは確立されておらず、幹細胞源、HLA適合度、原疾患、移植時病期などを勘案して、投与量や投与日を調節する必要がある。わが国におけるサイモグロブリン®の投与総量の中央値は1～2.5 mg/kgと報告されており、HLA1抗原不適合非血縁者間移植においては2～4 mg/kgでのGVHD抑制効果が示されている<sup>237), 238)</sup>。

ATG投与時には、アナフィラキシーや輸注関連反応などの有害事象が発症することがあるため、その予防のためにアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬、副腎に皮質ステロイド薬を併用する。

## 8. TBI

移植前処置におけるTBIは、移植片の生着を担保するための強力な免疫抑制効果と、体内に残存する腫瘍細胞を根絶する優れた抗腫瘍効果を有している。

TBIの放射線照射法として、現在実施されている方法を以下に示す。

- Long source surface distance (long SSD) 法
- Sweeping beam 法
- 寝台移動法

それぞれの照射法の比較を表7に示す<sup>239)</sup>。いずれの照射法を用いるにしても、体厚のばらつき補正のための補償フィルターや線量分布の均一化のためのビームスポイラーが必要である。

表7. TBIの照射法の比較

	Long SSD法	Sweeping beam法	寝台移動法
利点	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 特殊な治療装置が不要</li> <li>• 技術的に比較的簡単</li> <li>• A-P2門, 側方2門, A-P/側方4門照射が可能</li> <li>• 均等な線量分布が得られる</li> <li>• 線量率の制御が容易</li> <li>• 補償が比較的容易</li> <li>• ビームデータの取得が容易</li> <li>• In vivo線量測定が容易</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 狭い治療室でも可能</li> <li>• 肺などの補償が容易</li> <li>• 位置決めが容易</li> <li>• 患者の体位に無理がない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 狭い治療室でも可能</li> <li>• 肺などの補償が容易</li> <li>• 位置決めが容易</li> <li>• 患者の体位に無理がない</li> <li>• A-P/P-A方向の照射が可能</li> </ul>
欠点	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療室の制約を受ける</li> <li>• 補償フィルタを置く位置が幾何学的な補償精度に関係する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ハード, ソフトの改造が必要</li> <li>• 線量率制御が困難</li> <li>• 架台回転角ごとの線量補正が必要</li> <li>• 架台の回転精度, ビームの安定性が問題</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 特殊な治療装置と治療台を必要とする</li> <li>• 治療台の移動速度の精度と安定性が必要</li> <li>• 移動範囲に限界がある</li> </ul>

文献239)より引用改変

MACにおけるTBI( $\geq 8$  Gy)では、当初は1回照射が行われていた。しかし、肺上皮細胞や血管内皮細胞などの正常細胞の放射線障害からの回復の観点から、生物学的には分割照射の方が望ましいと考えられた。1回照射法(10 Gy)と分割照射法(12 Gy/6 fr/6 days)との無作為割付比較試験によれば、原疾患の再発は分割照射法で低下し、間質性肺炎とSOSの発症も分割照射法で減少したことから、以後分割照射法が標準治療と位置づけられた<sup>240)</sup>。

分割照射における総線量について、12 Gy(2 Gy  $\times$  6)と15.75 Gy(2.25 Gy  $\times$  7)の無作為割付比較試験によれば、15.75 Gy群で原疾患の再発は減少したが、非再発死亡は12 Gy群で有意に少なく、生存率では両者に差を認めなかった<sup>241)</sup>。

日本放射線腫瘍学研究機構は、2015年にTBIに関する全国調査を実施した<sup>242)</sup>。TBIを実施している82施設において、MACの際に化学療法後にTBIを実施していたのが38施設(46%)であるのに対して、19施設(23%)は化学療法に先行してTBIを実施していた。18施設(22%)は化学療法とTBIの順序を固定していなかった。82施設全てにおいて、放射線照射装置として直線加速器(linear accelerator: LINAC)を使用していた。照射エネルギーは、53施設(65%)で10 MV、20施設(24%)で6 MVであった。照射法は、74施設(90%)でlong SSD法、8施設(10%)で寝台移動法が用いられていた。照射中の患者の体位は、long SSD法では61施設が仰臥位を取っているが3施設では仰臥位と腹臥位としていた。寝台移動法では、4施設は照射中仰臥位としていたが他の4施設では仰臥位と腹臥位を取らせていた。照射方向は、long SSD法では60施設で左右方向、寝台移動法では8施設全てで前後方向に照射を実施していた。照射線源は、2門が69施設(84%)、4門が7施設(9%)、1門が6施設(7%)であった。総照射線量と照射スケジュールで最も多かったのは12 Gy/6 fr/3 daysが52施設(63%)、次いで12 Gy/4 fr/4 daysが11施設(13%)、12 Gy/4 fr/2 daysが9施設(11%)で

あった。線量率は、間質性肺炎などの有害事象の発症頻度に関わることが知られており<sup>243)</sup>、本調査において各施設で用いられている線量率は5～26 cGy/minに分布していた。42施設(51%)で10～15 cGy/min、33施設(40%)で5～9.9 cGy/minが用いられていた。臓器遮蔽について、肺と水晶体を遮蔽している施設が48施設(59%)、肺のみを遮蔽している施設が21施設(26%)、水晶体のみ遮蔽している施設が5施設(6%)であった。肺遮蔽を実施している施設の中では、肺への最大許容照射量を8 Gyと設定している施設が最も多かった。肺遮蔽に鉛ブロックを用いているのが51施設、アクリル樹脂を用いているのは7施設であった。

TBIによる臓器障害を軽減するために腎臓の遮蔽を実施する施設もある。また若年女性に対して、妊孕性の保護を目指して卵巣遮蔽を行うこともある<sup>244), 245)</sup>。

一方、RICにおけるTBIは通常2～4 Gyであり、その主たる目的は移植片の生着を担保することである。照射は1～2分割で実施される。臓器遮蔽も行われなことが多い。

TBIの急性期の有害事象として、悪心嘔吐、粘膜障害、皮膚障害、脱毛、下痢、唾液腺炎、肺障害、SOS等が挙げられる。晩期合併症としては、間質性肺炎、白内障、心機能障害、肝機能障害、腎機能障害、発育遅延、二次発がんなどが挙げられる。

## IX. 移植前処置強度の選択

### 1. 移植前処置強度の選択に関わる因子

同種造血幹細胞移植における移植前処置強度の選択に当たり、考慮すべき要因として患者要因、疾患要因、移植要因が挙げられる。

造血幹細胞移植の臨床の実像は極めて多彩であり、現有する多数の移植前処置の有効性や安全性を比較評価することは非常に困難である。従って、現在に到るまで造血幹細胞移植の移植前処置を選択する標準的な方法や判断基準は存在せず、移植前処置の選択は上記の諸要因を勘案した臨床的判断に基づくべきである。

#### 1) 患者要因

患者要因としての移植時の患者年齢や全身状態(performance status: PS)および患者が有する臓器障害や併存症は、移植前処置関連毒性への忍容性に関わる。

MACは若年で全身状態の良好な患者に対して採用され、RIC/NMAは高齢者で原疾患が良好に制御されている患者に用いられることが多い。Sorrowらの後方視的研究によれば、患者年齢は、全生存や非再発死亡、再発との間に統計学的に有意な関連を認めなかった<sup>246)</sup>。年齢のみで同種造血幹細胞移植の適応を判断すべきではなく、高齢者や併存症を有する患者に応じた至適な移植前処置の選択が重要となる。

移植時の患者のPSや、移植前のHCT-CIは、同種移植後の非再発死亡の有力な予測因子である。しかし、PSやHCT-CIを基に移植前処置を選択する方法は確立されていない。移植時に存在する臓器障害の部位や程度によって、移植前処置薬剤やその投与量を選択することが必要である。

#### 2) 疾患要因

疾患要因としての原疾患の種類、病型、移植時の原疾患の状態は、同種造血幹細胞移植の予後に強く関わる因子であり、移植前処置強度や薬剤の選択において重要である。

造血器悪性腫瘍に対する同種移植における移植前処置には抗腫瘍効果が期待されるが、重症再生不良性貧血や免疫不全症に対する同種移植においては、移植前処置の主眼は免疫抑制効果による移植片の生着担保となる。また、原疾患の遺伝子異常が移植前処置の選択に影響を与えることがある。例

えば、Fanconi貧血の患者はDNA修復障害を有しているため、移植前処置による化学療法や放射線照射の合併症の重篤化や二次がんの発症が起こりやすい。従って、Fanconi貧血に対する同種移植においては、減量したCY (20～45 mg/kg) と胸腹放射線照射を併用した前処置<sup>247)</sup>やFLUを含む前処置<sup>248)</sup>を用いることによって治療成績が改善することが報告されている。

同種移植後のGVT効果の発現の程度は、原疾患の種類、移植時に残存している腫瘍量、腫瘍の増殖速度によって異なる<sup>249), 250)</sup>。GVT効果の発揮が期待できない症例や、再発リスクが高い病型に対する移植の場合には、移植前処置の強化や前処置薬剤の選択による原疾患の制御を図る。化学療法が到達しえない中枢神経系や性腺に存在する腫瘍細胞の根絶を目指す場合には、TBIを含む移植前処置の採用を検討する。

### 3) 移植要因

ドナーの種類や幹細胞源、HLA適合度は、生着不全やGVHDの発症に関わる要因である。

生着不全のリスクが高い移植として、CBTや拒絶方向のHLA不適合を有する移植、輸注細胞数が少ない移植やT細胞除去移植、化学療法歴の乏しい症例に対する移植などが挙げられる。これらの症例には、生着を担保するために免疫抑制効果の高い移植前処置を選択する。

急性GVHDの発症リスクが高いHLA不適合移植や、慢性GVHDの発症リスクが高いPBSCTにおいては、ATGを併用するなどの移植前処置の工夫が必要である。

## 2. 移植前処置強度に関する検討

### 1) 後方視的検討

RIC/NMAの利点は、治療関連毒性の軽減によってより多くの患者に造血幹細胞移植を提供し、原疾患の根治への期待をもたらすことである。複数の後方視的研究によって、RICを用いた同種移植において非再発死亡が減少する一方で、移植後再発の危険性が増加することが示された<sup>251)-253)</sup>。

同種造血幹細胞移植においてMACとRIC/NMAの治療成績を比較した後方視的研究で、移植前処置の選択の判断の根拠に値するものは比較的少ない。

Ringdenらは、EBMTの登録データに基づき、1999年から2005年の間にAMLに対して施行した非血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるMACとRICの治療成績を比較した<sup>254)</sup>。50歳未満と50歳以上の対象症例数はそれぞれ1121例と434例。MAC群(n = 972, 182)、RIC群(n = 149, 252)。2年無白血病生存率は、50歳未満と50歳以上においてそれぞれMAC群で43%および33%、RIC群で37%および34%であった(p = 0.3, 0.61)。多変量解析にて、RICはMACに比して50歳未満において再発を有意に増加させる因子であり、50歳以上において非再発死亡を有意に減少させる因子として抽出されたが、年齢に関わらず無白血病生存には影響を与えなかった。

Passwegらは、EBMTの登録データに基づき、2000年から2011年の間に40～60歳のAML第1寛解期に対して施行した同種造血幹細胞移植におけるMACとRICの治療成績を比較した<sup>255)</sup>。MAC群(n = 1638)、RIC群(n = 1336)。3年全生存率および無白血病生存率は、それぞれMAC群で57%および53%、RIC群で58%および52%であった(p = 0.54, 0.31)。3年累積再発率および非再発死亡率は、それぞれMAC群で22%および23%、RIC群で33%および14%と有意差を認めた(p < 0.0001)。多変量解析にて、染色体核型の低リスク群においてRICはMACに比して有意に全生存および無白血病生存を改善させる因子であったが、中間リスク群および高リスク群では影響を与えなかった。

Eapenらは、CIBMTRの登録データに基づき、2009年から2014年の間に米国にてAMLの寛解期(n = 1258)とMDS(n = 951)に対してTBIを用いない移植前処置を用いた同種造血幹細胞移植において、移植前処置別の治療成績を比較した<sup>90)</sup>。3年無再発生存率は、BU + CY群で44%、FLU + BU4群で44%、FLU + MEL (100 or 140 mg/m<sup>2</sup>)群で52%、FLU + BU2群で38%であった。3年累積再発率および非再発死亡率は、それぞれBU + CY群で32%および27%、FLU + BU4群で41%および23%、FLU + MEL群で22%および22%、FLU + BU2群で46%および18%であった。多変量解析に

て、BU + CYに比してFLU + BU2は無再発生存の低下および再発の増加と非再発死亡の減少に有意に影響を与える因子であったが、FLU + BU4およびFLU + MELはこれらの成績に有意な影響を及ぼさなかった。

## 2) 前方視的研究

近年、AMLやMDSに対する同種造血幹細胞移植におけるMACとRIC/NMAの治療成績を比較したRCTの結果が報告されている。

Bornhauserらは、18歳以上60歳以下の第1寛解期のAML患者に対する同種造血幹細胞移植において、MAC (CY + TBI) (n = 96) とRIC [FLU (30 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days) + TBI (8 Gy/4 fr)] (n = 99) とを比較するRCTを実施した<sup>256)</sup>。3年非再発死亡率はMAC群で18%、RIC群で13%であった (p = 0.22)。再発、無白血病生存、全生存も有意差を認めなかった。更に、本研究の長期フォローアップにおいても、非再発死亡、再発、無白血病生存、全生存に有意差を認めなかった<sup>257)</sup>。但し、本試験においてRICとされた移植前処置は、本稿での定義ではMACに分類される。

Krogerらは、EBMT主導研究としてMDSと二次性AMLの患者に対する同種造血幹細胞移植においてMAC (BU + CY) (n = 64) とRIC (FLU + BU2) (n = 65) を比較するRCTを実施した (RICMAC trial)<sup>258)</sup>。対象は、18～65歳のHLA適合または1抗原不適合血縁者間移植および18～60歳のHLA適合または1抗原不適合非血縁者間移植とした。1年非再発死亡率はMAC群で23.5%、RIC群で16.9%であった (p = 0.29)。2年累積再発率、無再発生存率、全生存率はそれぞれMAC群で14.8%、58.3%、63.2%、RIC群で17.0%、62.4%、76.3%であった (p = 0.64, 0.58, 0.08)。多変量解析では、RICが全生存を有意に改善する因子として抽出されたが、無再発生存、再発、非再発死亡において移植前処置は有意に影響を与える因子として抽出されなかった。

Scottらは、BMT CTN主導研究としてAMLとMDSに対する同種造血幹細胞移植においてRICとMACを比較するRCTを実施した (BMT CTN 0901)<sup>259)</sup>。対象は18～65歳のAMLまたはMDS患者に対して、移植時骨髄芽球が5%未満の状態を実施する血縁または非血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植とした。MACはBU + CY、FLU + BU4またはCY + TBI、RICはFLU + BU2またはFLU + MELのいずれかが用いられた。目標症例数は356例であったが、中間解析にて2群間で無再発生存率に大差が生じたことから、272例で症例登録が終了した。18ヶ月時点の全生存率および無再発生存率はそれぞれMAC群 (n = 135) で77.5%、67.8%、RIC群 (n = 137) で67.7%、47.3%であった (p = 0.07, < 0.01)。また、18ヶ月時点の累積再発率および治療関連死亡率はそれぞれMAC群で13.5%、15.8%、RIC群で48.3%、4.4%であった (p < 0.001, = 0.002)。多変量解析にて、MACは全生存および無再発生存を改善し、再発を低下させる有意な因子であることが示された。

## 3. 小児患者における移植前処置の選択

移植前処置に関して、成人と小児の患者における相違が2点存在する。一般的に、小児の方が成人よりも治療関連毒性に対する忍容性が高く、より高用量の化学療法薬を投与することができる。一方で、小児患者においては、移植前処置が成長や内分泌的発達に影響を与える。成長遅延や思春期の遅発や未達は、小児移植患者における主要な晩期合併症である。小児科領域において、至適な移植前処置に関する統一された見解はまだない。しかしながら、小児に対する造血幹細胞移植における一般的な方針として、TBIを含んだ移植前処置と化学療法のみでの移植前処置の治療成績はほぼ同等であることから、低年齢児に対する移植においてはTBIをできるだけ避けるべきであるとされている。原則的に2歳以下の小児に対してTBIは使用しない。一方、2歳以上のALL患者に対しては、CY、ETP、CAあるいはMELにTBIを併用することが多い<sup>36), 260)-263)</sup>。また、限られた対象集団ではあるが、小児領域においても高線量TBIおよびBUを避けることで晩期合併症の軽減を目指した前処置の有効性の報告が増えつつある<sup>263)-268)</sup>。

小児の悪性固形腫瘍は、組織学的には肉腫が殆どであるため化学療法に感受性が高い場合が多い。

そのため、進行期固形腫瘍では大量化学療法が適応になることが多く、その造血機能不全を救済するために自家移植が行われる。前処置としては、アルキル化剤の組み合わせで、BU + MEL が最も多用されている<sup>269)–271)</sup>。

## 追記

### チオテパを含む移植前処置

チオテパ (thiotepa: TT) (リサイオ<sup>®</sup>) は、わが国では2019年5月に上市されたアルキル化剤である。TTは血液脳関門を通過するため、速やかに中枢神経系へ移行するという特徴を有している。「小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療」の適応を有しており、神経芽腫、髄芽腫、網膜芽細胞腫、ユーイング肉腫などに対する自家移植の前処置薬として期待される<sup>272)–274)</sup>。投与法はMELとの併用のみが認められ、200 mg/m<sup>2</sup>/dayを24時間かけて点滴静注する。国内臨床試験においては、TT (200 mg/m<sup>2</sup>/day × 4 days, day -12, -11, -5, -4) + MEL (70 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 days, day -11, -5, -4) が用いられた<sup>275)</sup>。

また、同薬剤は2020年3月に「悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療」としての適応の追加が承認された。中枢神経系悪性リンパ腫に対する移植前処置薬として期待される。投与法はBUとの併用のみが認められ、5 mg/kg/dayを2時間かけて点滴静注する。移植前処置として、TT (5 mg/kg/day × 2 days) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days) が想定される。国内臨床試験においては、TT (200 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days, day -4 ~ -3) + ivBU (0.8 mg/kg × 4 /day × 4 days, day -8 ~ -5) が用いられた<sup>275)</sup>。Kondoらは、わが国で実施された中枢神経系原発悪性リンパ腫102例に対する自家造血幹細胞移植の後方視的検討にて、TTを含む移植前処置が原疾患の制御に有用であることを報告している<sup>276)</sup>。

Omuroらは、中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植に関する第2相試験 (n=32) の結果を報告した<sup>277)</sup>。移植前処置として、TT (250 mg/m<sup>2</sup>/day × 3 days, day -9 ~ -7) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 3 days, day -6 ~ -4) + CY (60 mg/kg/day × 2 days, day -3, -2) が用いられた。移植を受けた症例 (n=26) における2年全生存率及び無増悪生存率は81%であった。この移植前処置を用いて自家造血幹細胞移植を施行した原発性または二次性中枢神経系悪性リンパ腫43例の治療関連毒性に関するScordoらの報告によれば、grade ≥ 3の非血液毒性として発症頻度が高いものとして、口腔または消化管粘膜障害 (81%)、神経精神系合併症 (せん妄、うつ病、痙攣など) (47%)、感染症 (44%)、電解質異常 (低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症など) (44%)、免疫関連合併症 (生着症候群など) (40%) などが挙げられている<sup>278)</sup>。

## X. 参考文献

1. Gyukocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 124: 344–353, 2014.
2. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 367–369, 2009.
3. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working

- definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1628–1633, 2009.
4. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 89: 4531–4536, 1997.
  5. Storb R. Nonmyeloablative preparative regimens: how relevant for acute myelogenous leukemia? *Leukemia* 15: 662–663, 2001.
  6. Khouri IF, Keating M, Korbling M, et al. Transplant lite: induction of graft versus malignancy using fludarabine based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor cell transplantation as treatment for lymphoid malignances. *J Clin Oncol* 16: 2817–2824, 1998.
  7. Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, et al. Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 353: 1321–1331, 2005.
  8. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, et al. Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan and establishment of the TRUMP System. *Int J Hematol.* 86: 269–274, 2007.
  9. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Various regimens of total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Clin Transplant* 6: 670–675, 2016.
  10. Thomas ED, Clift RA, Hersman J, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemic in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 817–821, 1982.
  11. Brochstein JA, Kernan NA, Groshen S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation after hyperfractionated total-body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. *N Engl J Med* 317: 1618–1624, 1987.
  12. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 76: 1867–1871, 1990.
  13. Petersen FB, Deeg HJ, Buckner CD, et al. Marrow transplantation following escalating doses of fractionated total body irradiation and cyclophosphamide—a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 1027–1032, 1992.
  14. Demirer T, Petersen FB, Appelbaum FR, et al. Allogeneic marrow transplantation following cyclophosphamide and escalating doses of hyperfractionated total body irradiation in patients with advanced lymphoid malignancies: a Phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1103–1109, 1995.
  15. Motohashi K, Fujisawa S, Onizuka M et al. Effect of the order of TBI and cyclophosphamide administration on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 50: 1476–1479, 2015.
  16. Holter-Chakrabarty JL, Pierson N, Zhang MJ et al. The sequence of cyclophosphamide and myeloablative total body irradiation in hematopoietic cell transplant for patients with acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1251–1257, 2015.
  17. Kato M, Shiozawa R, Koh K, et al. The effect of the order of total body irradiation and chemotherapy on graft-versus-host disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 36: e9–e12, 2014.
  18. Riddell S, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. High-dose cytarabine and total body irradiation with or without cyclophosphamide as a preparative regimen for marrow transplantation for acute leukemia. *J Clin Oncol* 6: 576–582, 1988.
  19. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al. The Stanford experience with high-dose etoposide cytoreductive regimens and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: preliminary data. *Ann Oncol* 2: 47–50, 1991.
  20. Scott B, Deeg HJ, Storer B, et al. Targeted busulfan and cyclophosphamide as compared to

- busulfan and TBI as preparative regimens for transplantation in patients with advanced MDS or transformation to AML. *Leuk Lymphoma* 45: 2409–2417, 2004.
21. Moussalem M, Esperou BH, Devergie A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: Factors predictive of survival, relapse and graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 15: 943–947, 1995.
  22. Inamoto Y, Nishida T, Suzuki R, et al. Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 39: 25–30, 2007.
  23. Mori T, Aisa Y, Kato J, et al. Safety and efficacy of total body irradiation, cyclophosphamide, and cytarabine as a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 87: 349–353, 2012.
  24. Arai Y, Aoki K, Takeda J et al. Clinical significance of high-dose cytarabine added to cyclophosphamide/total-body irradiation in bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation for myeloid malignancy. *J Hematol Oncol* 8: 102–108, 2015.
  25. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A et al. Increased non-relapse mortality due to high-dose cytarabine plus CY/TBI in BMT/PBSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults. *Br J Haematol* 178: 106–111, 2017.
  26. Arai Y, Takeda J, Aoki K et al. Efficiency of high-dose cytarabine added to CY/TBI in cord blood transplantation for myeloid malignancy. *Blood* 126: 415–422, 2015.
  27. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A et al. High-dose cytarabine added to CY/TBI improves the prognosis of cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults: a retrospective cohort study. *Bone Marrow Transplant* 51: 1636–1639, 2016.
  28. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* 104: 3813–3820, 2004.
  29. Mori T, Tanaka M, Kobayashi T, et al. Prospective multicenter study of single-unit cord blood transplantation with myeloablative conditioning for adult patients with high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 486–491, 2013.
  30. Konuma T, Ooi J, Uchida N et al. Granulocyte colony-stimulating factor combined regimen in cord blood transplantation for acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Haematologica* 99: e264–e268, 2014.
  31. Konuma T, Takahashi S, Uchida N et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor-combined conditioning in cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a retrospective study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1632–1640, 2015.
  32. Long GD, Amylon MD, Stocker-Goldstein KE, et al. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk or advanced-stage hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 3: 324–330, 1997.
  33. Shigematsu A, Kondo T, Yamamoto S, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a conditioning regimen with medium-dose VP-16, cyclophosphamide and total-body irradiation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 568–575, 2008.
  34. Imamura M, Shigematsu A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: potential benefit of medium-dose etoposide conditioning. *Exp Hematol Oncol* 4: 20–34, 2015.
  35. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A et al. Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to

- CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. *Am J Hematol* 93: 47–57, 2018.
36. Kato M, Ishida H, Kou K, et al. Comparison of chemotherapeutic agents as a myeloablative conditioning with total body irradiation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A study from the Pediatric ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 62: 1844–1850, 2015.
  37. Yoshimi A, Nanya Y, Sakata-Yanagimoto M et al. A myeloablative conditioning regimen for patients with impaired cardiac function undergoing allogeneic stem cell transplantation: Reduced cyclophosphamide combined with etoposide and total body irradiation. *Am J Hematol.* 83: 635–639, 2008.
  38. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 309: 1347–1353, 1983.
  39. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 70: 1382–1388, 1987.
  40. Grochow LB. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin Oncol* 20: 18–25, 1993.
  41. Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. [Erratum appears in *Bone Marrow Transplant* 18: 829, 1996.] *Bone Marrow Transplant* 16: 31–42, 1995.
  42. Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 25: 55–61, 1989.
  43. Slattery JT, Clift RA, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* 89: 3055–3060, 1997.
  44. Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, et al. Busulfex (i.v.BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. *Bone Marrow Transplant* 43: 611–617, 2009.
  45. Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, ed. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 4th ed. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2009, pp1434–1455.
  46. Hassan M, Ljungman P, Ringden O, et al. The effect of busulfan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone Marrow Transplant* 25: 915–924, 2000.
  47. Hockenbery DM, Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, 5th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 1140–1155, 2016.
  48. Meresse V, Hartmann O, Vassal G, et al. Risk factors of hepatic venoocclusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant* 10: 135–141, 1992.
  49. Cantoni N, Gerull S, Heim D, et al. Order of application and liver toxicity in patients given BU and CY containing conditioning regimens for allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 46: 344–349, 2011.
  50. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood* 102: 820–826, 2003.
  51. Irvani M, Evazi MR, Mousavi SA, et al. Fludarabine and busulfan as a myeloablative conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in high- and standard-risk leukemic patients. *Bone Marrow Transplant* 40: 105–110, 2007.

52. Pasquini MC, Le-Rademacher J, Zhu X et al. Intravenous busulfan-based myeloablative conditioning regimens prior to hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 1424–1430, 2016.
53. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood* 122: 3871–8, 2013.
54. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol* 31: 701–709, 2013.
55. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16: 1525–1536, 2015.
56. Alegre A, Lamana M, Arranz R, et al. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 91: 380–386, 1995.
57. Vey N, De Prijck B, Faucher C, et al. A pilot study of busulfan and melphalan as preparatory regimen prior to allogeneic bone marrow transplantation in refractory or relapsed hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 18: 495–499, 1996.
58. Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 97: 631–637, 2001.
59. Chunduri S, Dobagai LC, Peace D, et al. Comparable kinetics of myeloablation between fludarabine/full-dose busulfan and fludarabine/melphalan conditioning regimens in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 38: 477–482, 2006.
60. Stein AS, Palmer JM, O'Donnell MR, et al. Reduced intensity conditioning followed by peripheral blood stem cell transplantation for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1407–1414, 2009.
61. Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, et al. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol* 22: 1865–1871, 2011.
62. Yamamoto H, Uchida N, Yuasa M et al. A novel reduced-toxicity myeloablative conditioning regimen using full-dose busulfan, fludarabine, and melphalan for single cord blood transplantation provides durable engraftment and remission in nonremission myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 1844–1850, 2016.
63. Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K et al. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol* 101: 184–190, 2015.
64. Hartman AR, Williams SF, Dillon JJ. Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 22: 439–43, 1998.
65. Socie G, Clift RA, Blaise D, et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 98: 3569–74, 2001.
66. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 122: 3863–70, 2013.

67. Nagler A, Rocha V, Labopin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: Comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen— a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 31: 3549–56, 2013.
68. Copelan EA, Avalos BR, Ahn KW et al. Comparison of outcomes of allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia with cyclophosphamide in combination with intravenous busulfan, oral busulfan, or total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 552–558, 2015.
69. de Berranger E, Cousien A, Petit A et al. Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR: TBI+CY versus BU+CY: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplant* 49: 382–388, 2014.
70. Mitsuhashi K, Kako S, Shigematsu A et al. Comparison of cyclophosphamide combined with total body irradiation, oral busulfan, or intravenous busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 2194–2200, 2016.
71. Kalaycio M, Bolwell B, Rybicki L, et al. BU- vs TBI-based conditioning for adult patients with ALL. *Bone Marrow Transplant* 46: 1413–1417, 2011.
72. Eroglu C, Pala C, Kaynar L, et al. Comparison of total body irradiation plus cyclophosphamide with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 54: 2474–2479, 2013.
73. Cahu X, Labopin M, Giebel S et al. Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a report from the acute leukemia working party of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 51: 351–357, 2016.
74. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant* 51: 403–409, 2016.
75. Child R, Srinivasan R. Advances in allogeneic stem cell transplantation: directing graft-versus-leukemia at solid tumors. *Cancer J* 8: 2–11, 2002.
76. Champlin R, Khouri I, Komblau S, et al. Reinventing bone marrow transplantation: reducing toxicity using nonmyeloablative preparative regimens and induction of graft-versus-malignancy. *Curr Opin Oncol* 11: 87–95, 1999.
77. Craddock C. Nonmyeloablative stem cell transplants. *Curr Opin Hematol* 6:383–387, 1999.
78. Little MT, Storb R. The future of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: minimizing pain, maximizing gain. *J Clin Invest* 105: 1679–1681, 2000.
79. Barrett J, Childs R. Non-myeloablative stem cell transplants. *Br J Haematol* 111: 6–17, 2000.
80. Carvallo C, Geller N, Kurlander R, et al. Prior chemotherapy and allograft CD34+ dose impact donor engraftment following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in patients with solid tumors. *Blood* 103: 1560–1563, 2004.
81. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 89: 4531–4536, 1997.
82. Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 97: 631–637, 2001.

83. Nakamura R, Rodriguez R, Palmer J, et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and melphalan is associated with durable disease control in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 40: 843-850, 2007.
84. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non malignant hematologic disease. *Blood* 91: 756-763, 1998.
85. Kroger N, Schetelig J, Zabelina T, et al. A fludarabine-based dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation from related or unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 28: 643-647, 2001
86. Childs R, Clave N, Contentin D, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune response. *Blood* 94: 3234-3241, 1999.
87. Shimoni A, Harden I, Shem-Tov N, et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia* 21: 2109-2116, 2007.
88. Baron F, Labopin M, Peniket A et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan versus fludarabine and melphalan for patients with acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 121: 1048-1055, 2015.
89. Kawamura K, Kako S, Mizuta S et al. Comparison of conditioning with fludarabine/busulfan and fludarabine/melphalan in allogeneic transplant recipients 50 years or older. *Biol Blood Marrow Transplant* 23: 2079-2087, 2017.
90. Eapen M, Brazauskas R, Hemmer M et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. *Blood Adv* 2018: 2095-2103, 2018.
91. Yamashita, T., Takami, A., Uchida, N et al. Reduced-intensity stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with fludarabine-based conditioning with intravenous busulfan versus melphalan. *Bone Marrow Transplant* 2020: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0856-y>.
92. Kanamori H, Mizuta S, Kako S et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 48: 1513-1518, 2013.
93. Kekre N, Marquez-Malaver FJ, Cabrero M et al. Fludarabine/busulfan versus fludarabine/melphalan conditioning in patients undergoing reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 1808-1815, 2016.
94. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 97: 3390-3400, 2001.
95. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remission in patients with hematologic diseases. *Blood* 101: 1620-1629, 2003.
96. Ramsay NK, Kim TH, McGlave P, et al. Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. *Blood*

- 62: 622–626, 1983.
97. Socie G, Henry–Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med* 329: 1152–1157, 1993.
  98. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biol Blood Marrow Transplant* 7: 39–44, 2001.
  99. Kröger N, Zabelina T, Renges H, et al. Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide plus antithymocyte globulin. *Ann Hematol* 81: 627–631, 2002.
  100. Deeg HJ, Amylon ID, Harris RE, et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 7: 208–215, 2001
  101. Wakabayashi S, Ohashi K, Hanajiri R, et al. Rapidly progressive Epstein–Barr virus-associated lymphoproliferative disorder unpredictable by weekly viral load monitoring. *Intern Med* 49: 931–935, 2010.
  102. Bacigalupo A, Socie G, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT–SAA Working Party. *Haematologica* 95: 976–982, 2010.
  103. Park SS, Kwak DH, Jeon YW, et al. Beneficial role of low-dose antithymocyte globulin in unrelated stem cell transplantation for adult patients with acquired severe aplastic anemia: Reduction of graft-versus-host disease and improvement of graft-versus-host disease-free, failure-free survival rate. *Biol Blood Marrow Transplant* 23: 1498–1508, 2017.
  104. 日本造血細胞移植学会編. 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血(成人) 第2版, 2019年9月.
  105. 日本造血細胞移植学会編. 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血(小児) 第3版, 2018年9月.
  106. Kikuchi A, Yabe H, Kato K, et al. Long-term outcome of childhood aplastic anemia patients who underwent allogeneic hematopoietic SCT from an HLA-matched sibling donor in Japan. *Bone Marrow Transplant* 48: 657–660, 2013.
  107. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 141: 758–763, 1981.
  108. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT–SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 36: 947–950, 2005.
  109. Anderlini P, Wu J, Gersten I, et al. Cyclophosphamide conditioning in patients with severe aplastic anaemia given unrelated marrow transplantation: a phase 1–2 dose de-escalation study. *Lancet Haematol* 2: e367–375, 2015.
  110. Kako S, Kanda Y, Onizuka M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCH prospective study. *AM J Hematol* 95: 251–257, 2020.
  111. Mori T, Koh H, Onishi Y, et al. Impact of cyclophosphamide dose of conditioning on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia from human leukocyte antigen-identical sibling. *Int J Hematol* 103: 461–468, 2016.
  112. Lee JW, Cho BS, Lee SE, et al. The outcome of unrelated hematopoietic stem cell transplants with total body irradiation (800 cGy) and cyclophosphamide (120 mg/kg) in adult patients with acquired

- severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 17: 101–108, 2011.
113. Yoshida N, Yagasaki H, Yabe H, et al. Donor-type aplasia after bone marrow transplantation in children with aplastic anemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 120: 959, 2012.
114. Yoshida N, Yabe H, Kudo K, et al. Outcomes of stem cell transplantation with fludarabine and melphalan conditioning for children with acquired bone marrow failure: a nationwide retrospective study. *Blood* 124: 2559, 2014.
115. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 1057–1063, 2008.
116. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, et al. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Blood* 117: 3240–3242, 2011.
117. Cioch M, Jawniak D, Wach M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia. *Transplant Proc* 48: 1814–1817, 2016.
118. Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years. *Leuk Res* 53: 28–34, 2017.
119. Hengeveld M, Suci S, Chelgoum Y, et al. High number of mobilized CD34+ cells collected in AML in first remission are associated with high relapse risk irrespective of treatment with autologous peripheral blood SCT or autologous BMT. *Bone Marrow Transplant* 50: 341–347, 2015.
120. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med*. 350: 1287–1295, 2004
121. Sugimoto M, Ito S, Mashima K, et al. Retrospective evaluation of the MEAM regimen as a conditioning regimen before autologous peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma in two centers with different dosing schedules of melphalan. *Ann Hematol* 95: 1513–1519, 2016.
122. Numata A, Miyamoto T, Ohno Y, et al. Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone Marrow Transplant* 45: 311–316, 2010.
123. Murayama T, Fukuda T, Okumura H, et al. Efficacy of upfront high-dose chemotherapy plus rituximab followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for untreated high-intermediate-, and high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter prospective phase II study (JSCT-NHL04). *Int J Hematol* 103: 676–685, 2016.
124. Takaue Y, Watanabe T, Hoshi Y, et al. Effectiveness of high-dose MCNU therapy and hematopoietic stem cell autografts treatment of childhood acute leukemia/lymphoma with high-risk features. *Cancer* 67: 1830–1837, 1991.
125. Kato J, Mori T, Yokoyama K, et al. Safety and efficacy of high-dose ranimustine, cytarabine, etoposide and CY (MCVAC) regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 46: 923–928, 2011.
126. Ogura M, Kagami Y, Taji H, et al. Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. *Int J Hematol* 77: 503–511, 2003.
127. Han L, Zhou J, Hirose T, et al. Feasibility and efficacy of high-dose melphalan, cyclophosphamide, etoposide, and dexamethasone (LEED) chemotherapy with or without rituximab followed by autologous stem cell transplantation for aggressive and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol* 84: 174–181, 2006.
128. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335: 91–97, 1996.
129. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body

- irradiation plus 140mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myeloma 9502 randomized trial. *Blood* 99: 731–735, 2002.
130. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood* 124: 882–890, 2014.
  131. Mohty M, Harousseau JL. Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Haematologica* 99: 408–416, 2014.
  132. Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev* 29: 387–403, 2015.
  133. Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 1155–1166, 2015.
  134. Parmar SR, Bookout R, Shapiro JF, et al. Comparison of 1-day vs 2-day dosing of high-dose melphalan followed by autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 49: 761–766, 2014.
  135. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 95: 1913–1920, 2010.
  136. Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ, et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 1448–1454, 2007.
  137. Blanes M, De La Rubia J, Lahuerta JJ, et al. Single daily dose of intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for patients with multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a phase II trial. *Leuk Lymphoma* 50: 216–222, 2009.
  138. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 69–74, 2013.
  139. Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du myéloma (IFM). *Blood* 115: 32–37, 2010.
  140. Lonial S, Kauhman J, Tighiouart M, et al. A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose- and schedule-finding study. *Clin Cancer Res* 16: 5079–5086, 2010.
  141. Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, et al. Bortezomib and melphalan conditioning increases the rate of complete response and MRD negativity for patients with multiple myeloma undergoing single autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 57: 973–976, 2016.
  142. Rodriguez TE, Hari P, Stiff PJ, et al. Busulfan, melphalan, and bortezomib versus high-dose melphalan as a conditioning regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 1391–1396, 2016.
  143. Gondo H, Harada M, Miyamoto T, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 20: 821–826, 1997.
  144. Eto T, Takase K, Miyamoto T, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Int J Hematol* 98: 186–196, 2013.

145. Srivastava A, Bradstock KF, Szer J, et al. Busulfan and melphalan prior to autologous s bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 12: 323–329, 1993.
146. Martino R, Badell I, Brunet S, et al. High-dose busulfan and melphalan before bone marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 16: 209–212, 1995.
147. Matsuzaki A, Eguchi H, Ikuno Y, et al. Treatment of childhood acute myelogenous leukemia with allogeneic and autologous stem cell transplantation during first remission: a report from the Kyushu–Yamaguchi Children’s Cancer Study group in Japan. *Pediatr Hematol Oncol* 17: 623–634, 2000.
148. Lemoli RM, D’Addio A, Marotta G, et al. BU/melphalan and auto-SCT in AML patients in first CR: a ‘Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)’ retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 45: 640–646, 2010.
149. Nagler A, Labopin M, Gorin NC, et al. Intravenous busulfan for autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: a survey of 952 patients on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 99: 1380–1386, 2014.
150. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 23: 120–126, 2005.
151. Holter Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (7): 1021–1025, 2014.
152. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 121: 3095–3102, 2013.
153. Pession A, Masetti R, Rizzari C, et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 122: 170–178, 2013.
154. Griggs JI, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 30: 1553–1561, 2012.
155. Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guideline Committee. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 600–616, 2014.
156. 西田誠, 船橋徹: 肥満判定法 [BMI (Kaup 指数), Rohrer 指数, Broca 法] による肥満度判定とその妥当性. *日本臨牀* 67 (2): 301–306, 2009.
157. 桂英輔: 食餌療法概論. *日本臨牀* 24 (7): 1218–1227, 1966.
158. 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 厚生労働省医薬食品局安全対策課長: ヒドロキシクロキン製剤の使用にあたっての留意事項について. 薬食審査発0703第9号/薬食安発0703第1号, 平成27年7月3日.
159. 柴田昌雄: 標準体重表. *日本臨牀* 44: S1149–S1151, 1986.
160. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 8: 650–655, 1974.
161. Traub SL, Johnson CE. Comparison of methods of estimating creatinine clearance in children. *Am J Hosp Pharm* 37: 195–201, 1980.
162. Lemmens, HJM, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight – a new formula. *Obes Surg* 15: 1082–1083, 2005.
163. Rohrer F. The index of corpulence as measure of nutritional state. *Münchner Med Wscr* 68: 580–582, 1921.

164. Kouno T, Katsumata N, Mukai H, et al. Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 33: 309–313, 2003.
165. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 5: 303–311, 1989.
166. 藤本薫喜, 渡辺孟, 坂本淳, ほか: 日本人の体表面積に関する研究 第18篇 三期にまとめた算出式. *日本衛生学会雑誌* 23 (5): 443–450, 1968.
167. Boyd E. The growth of the surface area of the human body. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press, 1935.
168. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317: 1098, 1987.
169. 日本腎臓学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本腎臓病薬物療法学会編: がん薬物療法前後の腎機能評価. *がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016*. 東京: ライフサイエンス出版, 2–7, 2016.
170. 日本腎臓学会編: 腎機能の評価法: 成人. *CKD診療ガイド2012*. 東京: 東京医学社, 18–21, 2012.
171. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31–41, 1976.
172. 堀尾勝. GFR推定法: 日本腎臓学会編. 腎機能(GFR)・尿蛋白測定の手引. 東京: 東京医学社, 81–91, 2009.
173. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Pharmacokinetics in patients with impaired renal function—study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Draft Guidance. March 2010. Accessed March 17, 2020, at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM204959.pdf>
174. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. Accessed March 17, 2020, at [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf)
175. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982–992, 2009.
176. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145: 247–254, 2006.
177. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150: 604–612, 2009.
178. Sorrow ML, et al. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* 121: 2854–2863, 2013.
179. 平田純生. 腎機能を正しく評価するための10の鉄則: 向山政志, 平田純生監修. 腎機能に応じた投与戦略. 東京: 医学書院, 225–238, 2016.
180. Bodge MN, Reddy S, Thompson MS, et al. Preparative regimen dosing for hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic kidney disease: analysis of the literature and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 908–919, 2014.
181. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug prescribing in renal failure. 5. Philadelphia: American College of Physicians; 2007.
182. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 21: 33–64, 1995.
183. Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the

- incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *J Clin Oncol* 15: 833–839, 1997.
184. Hendrayana T, Wilmer A, Kurth V, et al. Anticancer dose adjustment for patients with renal and hepatic dysfunction: from scientific evidence to clinical application. *Sci Pharm* 85: 8; doi:10.3390/scipharm85010008, 2017.
  185. Golightly LK, Teitelbaum I, Kiser TH, et al. editors. *Renal pharmacotherapy: dosage adjustment of medications eliminated by the kidneys*. New York: Springer Science+Business Media, 2013.
  186. Dimopolos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 34: 1544–1557, 2016.
  187. Bodge MN, Culos KA, Haider SN, et al. Preparative regimen dosing for hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic hepatic impairment: analysis of the literature and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 622–629, 2014.
  188. Dogu F, Cipe FE, Reisli I, et al. CD40 ligand deficiency with grade III liver fibrosis, transplanted by a treosulphan-based conditioning regimen. *Exp Clin Transplant* 9: 349–352, 2011.
  189. Tchambaz L, Schlatter C, Jakob M, et al. Dose Adaptation of antineoplastic drugs in patients with liver disease. *Drug Saf* 29: 509–522, 2006.
  190. Floyd J, Mirza I, Sachs B, et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 33: 50–67, 2006.
  191. McDonald GB, Frieze D. A problem-oriented approach to liver disease in oncologic patients. *Gut* 57: 987–1003, 2008.
  192. Johnson DB, Savani BN. How can we reduce hepatic veno-occlusive disease-related deaths after allogeneic stem cell transplantation? *Exp Hematol* 40: 513–517, 2012.
  193. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 35: 3240–3261, 2017.
  194. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 27 (Suppl. 5): v119–v133, 2016.
  195. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis v.1. 2020, (Accessed March 17, 2020, at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf))
  196. 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン 第2版一部改訂版, 2018年10月. (Accessed March 17, 2020, at <http://jsco-cpg.jp/item/29/index.html>)
  197. Stiff PJ, Foc-German MP, Kiley K, et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: Results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 49–55, 2013.
  198. Bubalo JS, Cherala G, McGune JS, et al. Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of aprepitant on cyclophosphamide metabolism in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J of Clin Pharmacol* 52, 586–594, 2012.
  199. Nakagaki M, Barras M, Curley C, et al. A randomized trial of olanzapine versus palonosetron versus infused ondansetron for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 23: 607–613, 2017.
  200. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 15: 491–496, 2007.
  201. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 120: 1453–1461, 2014.
  202. Sung L, Robinson P, Treister N, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal

- mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haemopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care* 7: 7-16, 2017.
203. 厚生労働省編. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 抗がん剤による口内炎, 2009年5月. (Accessed March 17, 2020, at <https://www.pmda.go.jp/files/000145819.pdf>)
204. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 8: 377-386, 2002.
205. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, et al. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 9: 2016-2020, 1991.
206. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 68: 1114-1118, 1986.
207. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 23: 7685-7696, 2005.
208. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 101: 2043-2048, 2003.
209. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood* 103: 1557-1559, 2004.
210. Kami M, Hamaki T, Maruta Y, et al. Limitations of oral busulfan in preparative regimen before hematopoietic stem-cell transplantation. *Haematologica* 87: ELT10, 2002.
211. Matthews RH, Enami M, Connaghan DG, et al. Home administration of high-dose oral busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 39: 397-400, 2007.
212. Kako S, Fujiwara S, Sato M, et al. Safety and efficacy of once-daily intravenous busulfan in allogeneic transplantation: a matched-pair analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 24: 2139-2144, 2018.
213. Murphy CP, Harden EA, Thompson JM. Generalized seizures secondary to high-dose busulfan therapy. *Ann Pharmacother* 26: 30-31, 1992.
214. Grigg AP, Shepherd JD, Phillips GL. Busulfan and phenytoin. *Ann Intern Med* 111: 1049-1050, 1989.
215. Bubalo JS, Kovascovics TJ, Meyers G, et al. Clonazepam and levetiracetam for prevention of busulfan-induced seizures: a single-center experience [abst.] *Biol Blood Marrow Transplant* 14: abst.467, 2008.
216. Eberly AL, Anderson GD, Bubalo JS, et al. Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan. *Pharmacother* 28: 1502-1510, 2008.
217. Nakashima T, Tanaka T, Koido K, et al. Comparison of valproate and levetiracetam for the prevention of busulfan-induced seizures in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 109: 694-699, 2019.
218. Akiyama K, Kume T, Fukaya M, et al. Comparison of levetiracetam with phenytoin for the prevention of intravenous busulfan-induced seizures in hematopoietic cell transplantation recipients. *Cancer Chemother Pharmacol* 82: 717-721, 2018.
219. Mori T, Kato J, Yamane A, et al. Prevention of cytarabine-induced kerato-conjunctivitis by eye rinse in patients receiving high-dose cytarabine and total body irradiation as a conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 94: 261-265, 2011.
220. Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, et al. Cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplant* 38: 637-638, 2006.

221. Batlle M, Morgades M, Vives S, et al. Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma. *Eur J Haematol* 93: 487–491, 2014.
222. Rao VA, Plunkett W. Activation of a p53-mediated apoptotic pathway in quiescent lymphocytes after the inhibition of DNA repair by fludarabine. *Clin Cancer Res* 9: 3204–3212, 2003.
223. Yamauchi T, Nowak BJ, Keating MJ et al. DNA repair initiated in chronic lymphocytic leukemia lymphocytes by 4-hydroperoxycyclophosphamide is inhibited by fludarabine and clofarabine. *Clin Cancer Res* 7: 3580–3589, 2001.
224. Guo Z, Wu T, Sozen H et al. A substantial level of donor hematopoietic chimerism is required to protect donor-specific islet grafts in diabetic NOD mice. *Transplantation* 75: 909–915, 2003.
225. Malspeis L, Grever MR, Staubus AE et al. Pharmacokinetics of 2-F-ara-A (9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine) in cancer patients during the phase I clinical investigation of fludarabine phosphate. *Semin Oncol* 17: 18–32, 1990.
226. Janssens A, Boogaerts M, Verhoef G, et al. Development of fludarabine formulations in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Drug Des Devel Ther* 3: 241–252, 2009.
227. Kakre N, Antin JH. ATG in allogeneic stem cell transplantation: standard of care in 2017? *Counterpoint. Blood Adv* 1: 573–576, 2017.
228. Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21: 959–970, 2015.
229. Jol-van der Zijde CM, Bredius RG, Jansen-Hoogendijk AM, et al. IgG antibodies to ATG early after pediatric hematopoietic SCT increase the risk of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 32: 243–250, 2003.
230. Schatorje EJ, Gemen EF, Driessen GJ, et al. Paediatric reference values for the peripheral T cell compartment. *Scand J Immunol* 75: 436–444, 2012.
231. Admiraal R, van Kesteren C, Jol van der Zijde CM, et al. Population pharmacokinetic modeling of thymoglobulin in children receiving allogeneic-hematopoietic cell transplantation: towards improved survival though individualized dosing. *Clin Pharmacokinet* 54: 435–446, 2015.
232. Bacigalupo A. Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: Efficacy and side effects. *Bone Marrow Transplant* 35: 225–231, 2005.
233. Lindemans CA, Chiesa R, Amrolia PJ, et al. Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immune reconstitution and clinical outcome. *Blood* 123: 126–132, 2014.
234. Bartelink IH, van Reji EM, Gerhardt CE, et al. Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant* 20: 345–353, 2014.
235. 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 Transplant* 49: 168–173, 2014.
236. Baron F, Mohty M, Blaise D, et al. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 102: 224–234, 2017.
237. Kuriyama K, Fuji S, Inamoto Y, et al. Impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 103: 453–460, 2016.
238. Kawamura K, Kanda J, Fuji S, et al. Impact of the presence of HLA 1-locus mismatch and the use of low-dose antithymocyte globulin in unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow*

- Transplant 52: 1390–1398, 2017.
239. 唐澤久美子: 全身放射線照射. 血液・腫瘍科 55 (Suppl.5): 168–173, 2007.
240. Deeg H, Sullivan K, Buckner C, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: Toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1: 151–157, 1986.
241. Clift R, Buckner C, Appelbaum F, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 74: 1867–1871, 1990.
242. Ishibashi N, Soejima T, Kawaguchi H, et al. National survey of myeloablative total body irradiation prior to hematopoietic stem cell transplantation in Japan: survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *J Radiat Res* 59: 477–483, 2018.
243. Shank B. Total body irradiation for marrow or stem cell transplantation. *Cancer Invest* 16: 424–425, 1998.
244. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Successful pregnancy and delivery after radiation with ovarian shielding for acute lymphocytic leukemia before menarche. *J Pediatr Hematol Oncol* 37: e292–e294, 2015.
245. Kanda Y, Wada H, Yamasaki R, et al. Protection of ovarian function by two distinct methods of ovarian shielding for young female patients who receive total body irradiation. *Ann Hematol* 93: 287–292, 2014.
246. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA* 306: 1874–1863, 2011.
247. Guardiola P, Paszuni R, Dokal I, et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 95: 422–429, 2000.
248. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood* 109: 2256–2262, 2007.
249. Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Relapse risk in patients with malignant disease given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 110: 2744–2748, 2007.
250. Storb R, Sandmaier BM. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 101: 521–530, 2016.
251. Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 105: 1810–1814, 2005.
252. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 19: 2304–2312, 2005.
253. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 108: 836–846, 2006.
254. Ringden O, Labopin M, Ehninger G, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 27: 4570–4577, 2009.

255. Passweg JR, Labopin M, Cornelissen J, et al. Conditioning intensity in middle-aged patients with AML in first CR: no advantage for myeloablative regimens irrespective of the risk group—an observational analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 50: 1063–1068, 2015.
256. Bornhauser M, Kienast J, Trenschele R, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 1035–1044, 2012.
257. Fassrinner F, Schetelig J, Burchert A, et al. Long-term efficacy of reduced-intensity versus myeloablative conditioning before allogeneic haematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: retrospective follow-up of an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Haematol* 5: e161–e169, 2018.
258. Kroger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). *J Clin Oncol* 35: 2157–2164, 2017.
259. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 35: 1154–1161, 2017.
260. Duerst RE, Horan JT, Liesveld JL, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute leukemia: cytoreduction with fractionated total body irradiation, high-dose etoposide and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 25: 489–94, 2000.
261. Jacobsohn DA, Hewlett B, Ranalli M, et al. Outcome of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high risk acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 34: 901–907, 2004.
262. Biagi E, Rovelli A, Balduzzi A, et al. TBI, etoposide and cyclophosphamide as a promising conditioning regimen for BMT in childhood ALL in second remission. *Bone Marrow Transplant* 26: 1260–2, 2000.
263. Pirich L, Haut P, Morgan E, et al. Total body irradiation, cyclophosphamide, and etoposide with stem cell transplant for infants with acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 32: 1–6, 1999.
264. Styczynski J, Tallamy B, Waxman I, et al. A pilot study of reduced toxicity conditioning with BU, fludarabine and alemtuzumab before the allogeneic hematopoietic SCT in children and adolescents. *Bone Marrow Transplant* 46: 790–799, 2011.
265. Perikh S, Szabolcs P. Reduced-intensity conditioning (RIC) in children with nonmalignant disorders (NMD) undergoing unrelated donor umbilical cord blood transplantation (UCBT). *Biol Blood Marrow Transplant* 18: S53–S55, 2012.
266. Bitan M, He W, Zhang MJ, et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood* 123: 1615–1620, 2014.
267. Ishida H, Adachi S, Hasegawa D, et al. Comparison of a fludarabine and melphalan combination-based reduced toxicity conditioning with myeloablative conditioning by radiation and/or busulfan in acute myeloid leukemia in Japanese children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 62: 883–889, 2015.
268. Madden LM, Hayashi RJ, Chan KW, et al. Long-term follow-up after reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation for childhood nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 1467–1472, 2016.
269. Diaz MA, Vicent MG, Madero L. High-dose busulfan/melphalan as conditioning for autologous

PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 24: 1157–1169, 1999.

270. Ladenstein R, Potschger U, Pearson ADJ, et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomized, multi-arm open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 500–514, 2017.
271. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol*: 3110–3119, 2018.
272. Hara J, Osugi Y, Ohta H, et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 22: 7–12, 1998.
273. Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Koivusalo A, et al. Thiotepa and melphalan based single, tandem, and triplet high dose therapy and autologous stem cell transplantation for high risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 15: 1190–1197, 2012.
274. Yasui N, Kawamoto H, Fujiwara M, et al. High-dose chemotherapy for high-risk retinoblastoma: clinical course and outcome of 14 cases in the National Cancer Center, Japan. *Bone Marrow Transplant* 50: 221–224, 2015.
275. Kondo E, Ikeda T, Goto H, et al. Pharmacokinetics of thiotepa in high-dose regimens for autologous hematopoietic stem cell transplant in Japanese patients with pediatric tumors or adult lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 84: 849–860, 2019.
276. Kondo E, Ikeda T, Izutsu K, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma: Data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 25: 899–905, 2019.
277. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MVP followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 125: 1403–1410, 2015.
278. Scordo M, Bhatt V, Hsu M, et al. A comprehensive assessment of toxicities in patients with CNS lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation using thiotepa, busulfan and cyclophosphamide conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 23: 38–43, 2017.

# 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 移植前処置 (第2版) 部会

- \* 山下 卓也 (聖路加国際病院血液内科)  
河野 嘉文 (鹿児島大学医学部小児科)  
森 慎一郎 (聖路加国際病院血液内科)  
矢野 真吾 (東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科)  
内田 直之 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院血液内科)  
西川 拓朗 (鹿児島大学病院小児診療センター)

\* 部会長・執筆者

- \*\* 副島 俊典 (神戸陽子線センター放射線治療科)

\*\* 協力者

## 編集

# 平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成30年2月～)

- \* 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)  
池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)  
上村 智彦 (原三信病院血液内科)  
鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)  
加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)  
小林 光 (長野赤十字病院血液内科)  
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)  
澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)  
澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)  
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)  
増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

\* 委員長

## 日本造血細胞移植学会 移植前処置 (第2版)

発行日 令和2年5月11日

発行者 日本造血細胞移植学会