



# 造血細胞移植 ガイドライン HLA 不適合血縁者間移植 (第3版)

**2023年12月**

一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会  
Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy

## 目 次

I. ガイドライン改訂の概要	1
II. ドナー選択アルゴリズム	1
1. HLA1抗原不適合血縁者間移植と他の移植との比較	1
2. ハプロ移植と他の移植との比較	2
3. 参ドナーの選択順位	2
参考文献	4
III. HLA1抗原不適合血縁者間移植	6
1. これまでの背景	6
2. HLA1抗原不適合移植におけるアレル不適合およびHLA-C座不適合の意義	6
3. GVH方向HLA1抗原不適合血縁者間移植におけるHVG方向不適合の意義	6
4. HLA1抗原不適合移植におけるATG投与の意義の後方視的検討	7
5. 低用量ATGを用いたHLA1抗原不適合移植の前方視的試験	7
参考文献	8
IV. アレムツズマブを用いたハプロ移植	8
1. アレムツズマブについて	8
2. 国内におけるアレムツズマブを用いたハプロ移植の成績	8
3. アレムツズマブの減量	9
参考文献	9
V. 移植後シクロホスファミドを用いたハプロ移植	10
1. はじめに	10
2. PTCyを用いたハプロ移植の方法	10
3. PTCyを用いたハプロ移植後に注意すべき合併症	12
4. PTCyを用いたハプロ移植後と他の移植方法の比較	13
参考文献	14
VI. ステロイドを含めたGVHD予防とATGを前処置に用いたHLA半合致移植 (ステロイドハプロ)	17
1. レジメン開発の経緯	17
2. 骨髄破壊的前処置を用いたステロイドハプロ	17
3. 強度減弱前処置 (reduced intensity conditioning, RIC) を用いたステロイドハプロ	18
4. ATGの投与量に関する考察	19
5. 主たる適応	20
6. 注意すべき合併症	21
7. ハプロ移植後のDLI	21
8. 生着不全時の救済移植および抗HLA抗体について	21
参考文献	22

## I. ガイドライン改訂の概要

同種造血幹細胞移植のドナーの第一選択肢はHLA適合同胞であるが、近年、HLA不適合血縁者間移植が国内外にて急速に拡大している。重症移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease, GVHD) 発症のため実施が困難であったHLA不適合血縁者間移植を可能としたのは、造血幹細胞純化法 (CD34陽性細胞移植)、抗T細胞抗体 (抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (antithymocyte globulin, ATG) など)、移植後大量シクロホスファミド (PTCy) 法であった。現在は、PTCy法が多数を占め、欧米からの多くのエビデンスはPTCy法を用いたHLA不適合血縁者間移植によるものである。その成績は標準的なHLA適合血縁者間および非血縁者間移植、臍帯血移植とほぼ同等と考えられ、欧米では一般診療として広く実施されている。わが国においても2013年から開始された複数の全国多施設共同臨床研究において、日本人における安全性と有効性は欧米とほぼ同等であることが示された。現在は、一般診療として実施され、2020年、HLA不適合血縁者間移植は約600例実施されている。また、2021年9月27日社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例の中で、シクロホスファミドの「血縁者間同種造血細胞移植 (HLA半合致移植) におけるGVHDの抑制」目的での使用が審査上認められることとなった<sup>1)</sup>。HLA不適合血縁者間移植における知見が国内外にて十分に蓄積されていることより、この度、ガイドラインを改定することとした。

なお、本ガイドラインにおいては、HLA2抗原以上不適合血縁者間移植をハプロ移植あるいはHLA半合致移植と呼び、HLA1抗原不適合移植と分けて記載する。

### 《参考文献》

1. 社会保険診療報酬支払基金HP: 354シクロホスファミド水和物③ (造血細胞移植2)  
[https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/yakuzai/no400/jirei\\_354.html](https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/yakuzai/no400/jirei_354.html).

## II. ドナー選択アルゴリズム

同種造血幹細胞移植に最も適したドナーはHLA適合同胞であるが、完結出生児数が約2にすぎない我が国ではHLA適合同胞ドナーが得られる確率は25%前後であると考えられる。そこで、代替ドナーからの移植として骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄・末梢血幹細胞移植、HLA不適合血縁者間移植、非血縁者間臍帯血移植が実施されている。本項では主にHLA不適合血縁者に焦点をあてた各移植成績の比較データをもとに代替ドナー選択についての考え方を示すが、代替ドナーの選択はドナーのavailabilityや施設経験に大きく左右される。そのため、実際のドナー選択については、国内外のエビデンスを参考に、ドナーのavailability、施設経験、患者希望、再発リスクなどを踏まえて各施設で総合的に判断する必要がある。

### 1. HLA1抗原不適合血縁者間移植と他の移植との比較

HLA不適合血縁者間移植においては、HLAの不適合によってGVHDの重症度、頻度が高まるが、graft-versus-leukemia (GVL) 効果の増強によって移植後の造血器腫瘍の再発が減少することが期待される。日本造血・免疫細胞療学会 (JSTCT) に報告された1990年代の血縁者間移植の解析ではグレードIII以上の急性GVHDの発症頻度は、HLA-A,-B,-DRB1座1抗原不適合血縁者間移植で有意に増加したが (25% vs. 8%)、移植後の再発は病初期移植では差がないものの進行期移植ではHLA1抗原不適合移植群で有意に再発率が低下した。その結果として、進行期移植においてはGVHDの増加による移植関連死亡率の増加と再発率の低下が相殺されて生存率はほぼ同等になるが、病初期移植に

においてはGVHDの増加と比較して再発率の低下がわずかであるため生存率はHLA1抗原不適合の存在によって有意に低下した<sup>1)</sup>。また、2001年から2008年に行われた移植のTRUMPデータの再検討でも、同様に従来のGVHD予防法が主に用いられたHLA1抗原不適合移植においては、HLA適合血縁者間移植よりも成績が劣っていた<sup>2)</sup>。

HLA-A,-B,-DRB1座1抗原不適合血縁者間移植とHLA-A,-B,-C,-DRB1座8アレル適合非血縁者間骨髄移植の比較においては、病初期、進行期ともにHLA1抗原不適合血縁者間移植は有意に生存率が低下していた<sup>2)</sup>。また、HLA1抗原不適合血縁者間移植と臍帯血移植の生存率には有意差は認められなかった<sup>3)</sup>。この理由は前述の通りHLA1抗原不適合血縁者間移植におけるGVHD増加、非再発死亡率増加によるものであった。しかし、GVHD発症に影響を及ぼすATGに注目したところ、HLA1抗原不適合血縁者間移植群においてATG使用群は非使用群と比較し、重症急性GVHDおよび慢性GVHDの頻度は低下し、その結果、病初期移植群、進行期移植群いずれにおいても生存率は高い傾向を示し、また、臍帯血移植群より高い傾向にあった<sup>3)</sup>。

以上より、HLA1抗原不適合血縁者間移植においてGVHD予防としてATGを使用することにより治療成績が向上する可能性がある。日本造血・免疫細胞療学会の主導研究として実施された、少量のサイモグロブリン(1.25mg/kg/dayをday -4と-3に投与)を用いたHLA1抗原不適合血縁者間移植の臨床試験の結果では、慢性GVHDの発生率が低く、GVHD、GVHD-free relapse-free survival (GRFS)、全生存率、再発も許容範囲内であり、またrefined disease risk index (rDRI) 高リスク・超高リスクの患者に対して有用である可能性が示された<sup>4)</sup>。一方、HLA-A,-B,-C,-DRB1座GVH方向2アレル以上不適合血縁ドナーからの移植においては、急性GVHD発症率が高い傾向にあり、ATGの増量の必要性が示唆された。今後はHLA1抗原不適合血縁者間移植におけるATG法とPTCy法との比較研究が期待される。

## 2. ハプロ移植と他の移植との比較

通常のGVHD予防方法でのハプロ移植の成績は不良であったため<sup>1)</sup>、移植を成功させるために様々な試みが行われている。以前は幹細胞液からT細胞を除去する、あるいはCD34陽性細胞だけを純化してから移植するという方法が研究され、イタリアの報告では移植後に免疫抑制剤を全く用いなくてもGVHDの発症率は非常に低く(グレードII以上は8%)抑制された<sup>5,6)</sup>。しかし、T細胞を失うことによって、拒絶の増加、感染症の増加、再発の増加が問題となった。日本国内では体外でのT細胞除去を行わないハプロ移植として、母子間免疫寛容の仮説に基づいたハプロ移植<sup>7)</sup>や、タクロリムスとステロイドの併用などのGVHD予防法を用いたハプロ移植<sup>8,9)</sup>、抗CD52モノクローナル抗体であるアレムツズマブ(Campath-1H)を用いたハプロ移植などが開発されてきた<sup>10,11)</sup>。近年は海外からも体外T細胞非除去ハプロ移植の報告が増加している。中国や韓国はATGを用いたHLA不適合移植が、欧米では移植後にシクロホスファミドを投与する(PTCy法)ことによってGVHDを抑制するハプロ移植が急速に普及し<sup>12,13)</sup>、PTCy法については日本国内でも良好な成績が報告されている<sup>14-16)</sup>。さらに、PTCy法によるハプロ移植はHLA適合の血縁者間移植や非血縁者間骨髄移植と同等の移植成績が報告されている<sup>17,18)</sup>。以上より、HLA適合同胞がいない、あるいは非血縁ドナーのコーディネートの候補がいない、あるいは待てない場合にはPTCy法を用いたハプロ移植は良い適応である。

HLA適合血縁・非血縁ドナーが不在の場合の、ハプロ移植と他移植ソースとの比較も、ドナー選択において非常に重要である。そのため、複数臍帯血移植とハプロ骨髄移植のランダム化比較試験BMT CTN 1101試験が実施された<sup>19)</sup>。臍帯血移植群においてはフルダラビン40mg/m<sup>2</sup> 5日、シクロホスファミド50mg/kg 1日、全身放射線照射2 Gyあるいは3 Gy 1日投与した後、複数臍帯血移植を実施、GVHD予防法には移植3日前からのシクロスポリン、mycophenolate mofetil (MMF) が用いられた。一方、ハプロ移植群においては、フルダラビン30mg/m<sup>2</sup> 5日、シクロホスファミド14.5mg/kg 2日、全身放射線照射2 Gy 1日投与した後、骨髄移植を施行し、GVHD予防法には移植後3日目、4日目にシクロホスファミドを50mg/kg ずつ投与、5日目からタクロリムス、MMFが投与された。好中球

生着に関しては、生着日の中央値は臍帯血移植群15日、ハプロ移植群17日であり臍帯血移植群が早いものの、移植後56日時点での生着率は臍帯血移植群95%、ハプロ移植群99%であり、ハプロ移植群で高かった。グレードII-IV急性GVHDは、臍帯血移植群35%、ハプロ移植群28%と臍帯血移植群でやや高値であるものの有意差はなく、グレードIII-IV急性GVHDに関しては臍帯血移植群9%、ハプロ移植群7%とほぼ同等であった。主要評価項目である無増悪生存率および副次的評価項目の一つである再発/進行率に関しては、有意差は認められなかった。しかし、ハプロ移植群は臍帯血移植群と比べて、より低い非再発死亡率および高い生存率を示した。また寛解期急性白血病、慢性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群を対象に、ハプロ移植と臍帯血移植、HLA1座不適合骨髄・末梢血幹細胞移植におけるGRFSおよびchronic GVHD-free relapse-free survival (CRFS)の比較検討が行われた。その結果、GRFS、CRFSともに、ハプロ移植群がその他の移植群よりも有意に良好であった<sup>20)</sup>。

なお、臍帯血移植の成績は欧州と比較し日本において良好であることが示されており<sup>21, 22)</sup>、また本邦ではほぼ全例“単一”臍帯血移植が実施されていることから、ハプロ移植と臍帯血移植の比較は本邦の移植データで見直す必要がある。レジストリーデータを用いた解析においてハプロ移植群は非血縁者間同種骨髄移植と比較して非再発死亡率が低いことが報告されている<sup>23)</sup>。一方、後方視的研究であるが、ハプロ移植と臍帯血移植は成績がほぼ同等であったことが報告されている<sup>24, 25)</sup>。

本邦においては、非寛解造血器腫瘍に対してHLA不適合に基づく強力なGVL効果を期待して行われる場合も多い。特に兵庫医科大学が開発したATGおよびステロイドを用いたハプロ移植に期待するところが多い。非寛解期の急性骨髄性白血病を対象として、兵庫医科大学で行われたGVHD予防にステロイドを用いたハプロ移植と、学会に登録されたPTCy法を用いたハプロ移植との比較においては、ステロイドハプロ移植群において、1年非再発死亡率は高いものの(27.0% vs. 12.2%)、1年再発率は低く(32.2% vs. 70.3%)、その結果、3年の全生存率は高かった(57.7% vs. 25.0%)<sup>26)</sup>。一方、TRUMPデータを用いたATGを用いたハプロ移植(6割がステロイド併用)と臍帯血移植の比較においては、臍帯血移植が有意に成績は良好であった<sup>27)</sup>。ATGおよびステロイドの投与方法や施設経験が成績に影響を及ぼす可能性がある。

### 3. ドナーの選択順位

現時点ではHLA適合血縁者が存在しない場合、ドナーのコーディネートを待つ余裕があればHLA適合非血縁ドナー(A、B、C、DRB1アレル適合)が第二優先ドナー候補となる。しかしながら、コーディネートを待つ余裕がない場合やドナー候補がないケースなどでは、その他のドナーも有力な候補となる。また、代替ドナーからの移植成績は施設経験に左右されるため、実際のドナー選択については施設の経験、患者の希望などを踏まえて検討すべきである。また、臍帯血移植に限らずHLAの不適合が存在する移植の場合は、患者がその不適合HLAに対する抗体を有していると生着不全の危険性が高まるため、あらかじめ抗HLA抗体の検査が必要である<sup>28-30)</sup>。

表1. 同種造血幹細胞移植におけるドナーの優先順位

最優先ドナー	HLA 適合血縁者
第二優先ドナー	HLA アレル適合非血縁者
第三優先ドナー	HLA1 アレル不適合非血縁者 HLA1 抗原不適合非血縁者 (他のアレルはすべて適合) HLA1 抗原不適合血縁者 HLA2 抗原以上不適合血縁者 非血縁者臍帯血
(ドナーの有無、コーディネート期間、再発リスク、患者希望、施設経験などをもとに各施設で総合的に判断する必要がある。)	

## 《参考文献》

1. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*. 2003;102(4):1541-1547.
2. Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al. Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. *Blood*. 2012;119(10):2409-2416.
3. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia*. 2013;27(2):286-294.
4. Kanda J, Ando T, Kimura SI, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation From a Related Donor with Human Leukocyte Antigen 1-Antigen Mismatch in the Graft-Versus-Host Direction Using Low-dose Anti-thymocyte Globulin. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720976567.
5. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1186-1193.
6. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3447-3454.
7. Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. *Blood*. 2004;104(12):3821-3828.
8. Oshima K, Kanda Y, Nakahara F, et al. Pharmacokinetics of alemtuzumab after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab with or without CD52-positive malignancies. *Am J Hematol*. 2006;81(11):875-879.
9. Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, et al. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched(haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. *Exp Hematol*. 2008;36(1):1-8.
10. Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation*. 2005;79(10):1351-1357.
11. Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol*. 2013;88(4):294-300.
12. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):482-489.
13. Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood*. 2006;107(8):3065-3073.
14. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(9):1646-1652.
15. Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(3):432-441.

16. Sugita J, Kamimura T, Ishikawa T, et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):596-604.
17. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;126(8):1033-1040.
18. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3141-3149.
19. Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood.* 2021;137(3):420-428.
20. Mehta RS, Holtan SG, Wang T, et al. Composite GRFS and CRFS Outcomes After Adult Alternative Donor HCT. *J Clin Oncol.* 2020;38(18):2062-2076.
21. Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, et al. Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study. *Leukemia.* 2020;34(1):128-137.
22. Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, et al. The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(1):57-64. ss
23. Atsuta Y, Sugita J, Nakamae H, et al. Comparable survival outcomes with haploidentical stem cell transplantation and unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(12):1781-1787.
24. Wada F, Kanda J, Yoshioka S, et al. Single Cord Blood Transplantation Versus HLA-Haploidentical-related Donor Transplantation Using Posttransplant Cyclophosphamide in Patients With Hematological Malignancies. *Transplantation.* 2022 Jun 1;106(6):1279-1287..
25. Inoue T, Koyama M, Kaida K, et al. Peritransplant glucocorticoids redistribute donor T cells to the bone marrow and prevent relapse after haploidentical SCT. *JCI Insight.* 2021;6(22).
26. Wada F, Watanabe M, Konuma T, et al. HLA 1-3 antigen-mismatched related peripheral blood stem cells transplantation using low-dose antithymocyte globulin versus unrelated cord blood transplantation. *Am J Hematol.* 2022;97(3):311-321.
27. Sugita J, Atsuta Y, Nakamae H, et al. Comparable survival outcomes with haploidentical stem cell transplantation and cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(11):1681-1688.
28. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood.* 2010;116(15):2839-2846.
29. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(4):508-515.
30. Fuji S, Oshima K, Ohashi K, et al. Impact of pretransplant donor-specific anti-HLA antibodies on cord blood transplantation on behalf of the Transplant Complications Working Group of Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(4):722-728.

## Ⅲ. HLA1 抗原不適合血縁者間移植

### 1. これまでの背景

1991年から2000年に行われたHLA-A, -B, -DR座1抗原不適合血縁者間移植とHLA-A, -B, -DR座6抗原適合非血縁者間骨髄移植の比較においては、病初期移植群および進行期移植群ともに両群の生存率に有意差はなかった。そのため非血縁骨髄ドナーが見出せない場合の代替ドナーとして、HLA1抗原不適合血縁者が選択され、従来のGVHD予防法を用いた骨髄・末梢血幹細胞移植が行われるようになった<sup>1)</sup>。しかし、非血縁者間骨髄移植においては現在HLA-A, -B, -C, -DRB1座のアレルレベルでの適合ドナーを選択することによりその成績は改善している。そのため、成人AML、ALL、MDS、CML患者を対象に、GVH方向HLA1抗原不適合血縁者間移植とHLA-A, -B, -C, -DRB1座8アレル適合非血縁者間骨髄移植の比較検討が行われた<sup>2)</sup>。その結果、HLA適合非血縁者間移植の成績はHLA適合血縁者間移植の成績とほぼ同等であり、HLA1抗原不適合血縁者間移植の成績は有意に劣ることが示された。非再発死亡率は1抗原不適合血縁者間移植群で有意に高く、再発率には有意差は認めなかった。またグレードIII-IV急性GVHDの発症頻度は21%と有意に高かった。死因の比較において、全死因の中でGVHDによる死亡が1抗原不適合血縁者間移植群では17%、非血縁者間移植群では4%と前者で高く、非再発死亡の原因はHLA不適合によるGVHD発症頻度の増加に伴うものであることが明らかとなった。不適合HLA抗原の種類が生存率に及ぼす影響を検討したところ、HLA-A抗原あるいはHLA-DR抗原不適合移植は非血縁者間移植とほぼ同等の生存率であったが、HLA-B抗原不適合移植においては有意に生存率が低下していた。非再発死亡率がHLA-B抗原不適合群で有意に高く、再発率には有意差はなかった。HLA-B座とHLA-C座は強い連鎖不平衡にあるため、HLA-C座不適合の頻度がHLA-B抗原不適合群で高かったからではないかと考えられる。

以上より、従来のGVHD予防法を用いたGVH方向HLA-A, -B, -DR座1抗原不適合血縁者間移植は、8アレル適合非血縁者間骨髄移植より成績は劣るが、その中でも特にHLA-B抗原不適合に留意する必要があることが示された。またその機序として、HLA-C抗原不適合との複数不適合が原因として考えられた。

### 2. HLA1 抗原不適合移植におけるアレル不適合およびHLA-C座不適合の意義

前述の研究では、1抗原不適合の定義はHLA-A, -B, -DR座における抗原不適合であり、C座あるいはアレルの不適合は考慮されていない。HLA-C座やアレルの情報が得られる症例は限られており、またHLA-C座の不適合に関しては、HLA-B座とHLA-C座が強い連鎖不平衡になるため、HLA-C座単独の不適合の影響を評価するのは困難と考えられたためである。HLA-B座不適合群で成績が不良である理由としてHLA-C座の不適合を伴うことが原因であることを考慮すると、HLA不適合数のカウント方法に関しては、HLA-A, -B, -DR座だけでなく、HLA-C座の不適合も考慮するのが妥当と考えられる。HLA-A, -B, -DRB1座GVH方向抗原適合・1アレル不適合血縁者間移植と1抗原不適合血縁者間移植の移植成績の比較においては、重症急性GVHDの発症頻度および全生存率はほぼ同等であった<sup>3)</sup>。したがって抗原適合・1アレル不適合であったとしても1抗原不適合移植とリスクは同等と考える必要がある。なお、通常のGVHD予防法を用いたHLA1抗原不適合移植における1アレル不適合群と2アレル不適合群の成績の差に有意差は認められていないが<sup>2)</sup>、検出力不足の可能性があり、今後再度検討されるべきである。

### 3. GVH方向HLA1 抗原不適合血縁者間移植におけるHVG方向不適合の意義

HVG方向のHLA不適合に関しては、生着不全およびそれに伴う生存率の低下との関連が懸念される。しかし、GVH方向1抗原不適合移植症例の解析においては、HVG方向の不適合数は生存に有意

な影響を及ぼしていなかった<sup>2)</sup>。またGVH方向適合HVG方向不適合血縁者間移植の解析において、HVG方向の不適合は生着に負の影響を及ぼしていなかった<sup>4)</sup>。高力価のドナー特異的HLA抗体が存在する場合、そのドナーを避ける必要はあるが、HVG方向複数不適合の存在のみで、そのドナーを避ける必要はない。

#### 4. HLA1 抗原不適合移植における ATG 投与の意義の後方視的検討

HLA1 抗原不適合移植後のGVHDの発症頻度に影響を与え得る抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (antithymocyte globulin, ATG) の使用の有無に着目し解析が行われた<sup>5)</sup>。ATG使用群におけるATGの種類・投与量に関する情報は不十分ではあったが、Thymoglobulinの中央値は2.5mg/kgであった。ATG使用群の重症急性GVHD発症頻度はATG非使用群と比較して有意に低く、その結果、ATG非使用群より非再発死亡率は低く、生存率は高い傾向にあった。この傾向は病初期移植群、進行期移植群いずれにおいても認められた。臍帯血移植との比較においても、ATG使用群は急性および慢性GVHDの発症頻度が臍帯血移植群とほぼ同等である一方、好中球生着は遅延せず、その結果、生存率は臍帯血移植群より高い傾向にあった。その中でもHLA-B抗原不適合群は、ATG投与により明らかに予後は改善した。このことは、HLA-C座の付加的な不適合があったとしてもATG投与により克服できる可能性を示している。また、HLA1 抗原不適合血縁者が存在する場合、移植コーディネートに時間を要することなく適切な時期に移植できること、ドナーリンパ球輸注に関しても協力を得られやすいことを考えると、ATGを用いることで1抗原不適合血縁者間移植の成績はHLA適合非血縁者間移植に匹敵する可能性があり、HLA1 抗原不適合血縁ドナーの位置付けが変わる可能性がある。ただ、後方視的解析であり、またATGの種類や投与量に関する情報が不十分であることから、ATGの適切な投与量は不明であった。

#### 5. 低用量ATGを用いたHLA1 抗原不適合移植の前方視的試験

ATGの適切な投与量を明らかとするため、日本造血・免疫細胞療法学会が主導する臨床研究として、低用量ATG (Thymoglobulin 2.5mg/kg) を用いたGVH方向HLA1 抗原不適合血縁者間移植の多施設共同第2相試験が実施された<sup>6)</sup>。16歳から65歳の患者で、白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫に対してHLA-A,-B,-DR座GVH方向1抗原不適合血縁者からの骨髓あるいは末梢血幹細胞移植を実施した38名が解析対象となった。Thymoglobulinは移植4日前と3日前にそれぞれ1.25mg/kgの投与を行い、GVHD予防法はタクロリムスとメトトレキサート(移植後1日目, 3日目, 6日目, +11日目)が用いられた。患者背景に関しては、登録された約1/3のドナーはHLA-A, -B, -DRB1座2アレル不適合であり、約1/2のドナーはHLA-A, -B, -C, -DRB1座2あるいは3アレル不適合であった。末梢血幹細胞は87%の患者で用いられた。1年後のGVHD-free, relapse-free survival (GRFS)は47%、3年後の全生存率は57%であった。refined disease risk index (rDRI) 高リスク・超高リスクの患者の全生存率は、rDRI低リスク・中間リスクの患者と同等であった。グレードII-IVおよびIII-IVの急性GVHDは、それぞれ45%と18%であった。HLA-A, -B, -DRB1座2アレル不適合血縁ドナーからの造血幹細胞移植では、グレードII-IVおよびIII-IVの急性GVHDの発生率が高かった。中等度から重度、または重度の慢性GVHDの3年間の累積発生率は、それぞれ13%と3%と低かった。以上より、低用量ATGを用いたHLA1 抗原不適合移植においては、慢性GVHDの発生率が低く、GVHD、GRFS、全生存率、再発も許容範囲内であったものの、HLA-A, -B, -C, -DRB1座GVH方向2アレル以上不適合血縁ドナーからの移植においては、急性GVHD発症率が高い傾向にあるため、ATGの増量あるいはPTCy法を用いるなどの対応が必要である可能性が示唆された。

## 《参考文献》

1. Kanda Y, Chiba S, Hirai H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood*. 2003;102(4):1541-1547.
2. Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012;119(10):2409-2416.
3. Fuji S, Kanda J, Kato S, et al. Impact of HLA allele mismatch on the clinical outcome in serologically matched related hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(9):1187-1192.
4. Kanda J, Ikegame K, Fuji S, et al. Haploidentical and Matched Sibling Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with HLA-Homozygous Haplotypes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(11):2031-2037.
5. Kanda J, Ichinohe T, Kato S, et al. Unrelated cord blood transplantation vs related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction. *Leukemia*. 2013;27(2):286-294.
6. Kanda J, Ando T, Kimura SI, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation From a Related Donor with Human Leukocyte Antigen 1-Antigen Mismatch in the Graft-Versus-Host Direction Using Low-dose Anti-thymocyte Globulin. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720976567.

## IV. アレムツズマブを用いたハプロ移植

### 1. アレムツズマブについて

アレムツズマブは、T細胞、B細胞、単球、マクロファージに発現しているCD52分子に対するヒト化モノクローナル抗体である<sup>1)</sup>。リンパ球抑制効果が強く、本邦では慢性リンパ性白血病の治療薬として承認が得られていた。アレムツズマブの特徴として、投与後の半減期が長いということがある<sup>2)</sup>。そのため前処置として同種移植前にアレムツズマブを投与するとレシピエントT細胞が抑えられて拒絶が予防されるとともにドナー細胞を輸注する時点でもアレムツズマブの十分な濃度が保たれていることとなる。そのためドナーT細胞も抑えられることとなり、強いGVHD予防効果が期待される。主に英国で造血幹細胞移植の前処置にアレムツズマブを併用することによってGVHDを抑制する臨床試験が先行し<sup>3,4)</sup>、HLA不適合非血縁者間移植においても強力なGVHD抑制効果が示された。そして後述の本邦での臨床試験の結果、2020年12月にはアレムツズマブに同種移植の前治療薬としての適応が追加承認された。

### 2. 国内におけるアレムツズマブを用いたハプロ移植の成績

英国の研究結果を受け、アレムツズマブを用いたHLA 2抗原以上不適合血縁者間移植が国内で開始され、日本人に適したアレムツズマブの用量・投与タイミングが検討された。アレムツズマブは0.2mg/kg/day、6日間の投与が行われ、12人全例にドナー細胞の生着がえられ、グレードIII以上のGVHDを認めたのは1人だけであった<sup>5)</sup>。しかし特にT細胞は移植後60日まで高度に抑制されており、移植後90日まで回復が遅延した。そのためサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) の再活性化が高率に認められ、また非寛解期移植の8人については5人で再発という結果であった。

上記試験の結果を踏まえ、アレムツズマブの移植前処置薬としての国内適応承認を得るために、医師主導治験が実施された<sup>6)</sup>。アレムツズマブは0.16mg/kg/day、6日間の投与に減量された。2010年6月までに登録された11人の患者においては感染症による早期死亡1人を除いた10人で好中球生着が

認められ、急性GVHDはグレードIIが2人、グレードIII以上は認められなかった。また慢性GVHDに関しては全身型が2人で認められたが、移植関連死亡は早期死亡の1人のみであった。ただし非寛解期移植4人のうち3人で再発が認められており、HLA不適合による強力な抗腫瘍効果は抑制され過ぎていた可能性がある。CMVの再活性化とCMV感染症も依然問題となった。一方でATGを用いた同種移植でしばしば問題となるEpstein-Barr (EB) ウイルスの再活性化は問題とならなかった。これはアテムツズマブではT細胞だけでなくB細胞も強く抑制することで、EBウイルスがB細胞に感染するリスクが少ないことによると考えられる。2020年12月のアテムツズマブの適応拡大においては本治験に基づき、0.16mg/kg/day、6日間の投与が承認されている。組み合わせる移植前処置に制限がない点はアテムツズマブの大きな利点である。なおinfusion reactionに対して、メチルプレドニゾン1mg/kgなどの投与が必要である。

### 3. アテムツズマブの減量

前述の2つの臨床試験を踏まえ、進行期造血器疾患患者を対象としてアテムツズマブをさらに減量して有効性を検討する臨床試験が行われた<sup>7)</sup>。2012年から2015年までに14人の進行期造血器疾患に対して行われ、前処置(CY/TBI, Flu/BU/TBI, Flu/Mel/TBI)に加えられるアテムツズマブの用量は0.25mg/kg/日を移植4日前、3日前の2日間のみ、計0.5mg/kgまで減量した。ドナーソースは末梢血で、移植後免疫抑制剤はシクロスポリン(移植前日より3mg/kgで開始し、目標血中濃度は移植後30日まで500ng/mlとし、その後は週10%ずつ減量)と短期メトトレキサート療法(10mg/m<sup>2</sup>を移植後1日, 7mg/m<sup>2</sup>を移植後3,6,11日に投与)にて行った。同種移植後再発1人を除き全員非寛解期であり、4人に同種移植の既往があった。感染により早期死亡した1人を除き、中央値17日で全員に好中球生着を認め、完全ドナー型キメリズムが確認された。急性GVHDはグレードIが4人で認められたのみ、慢性GVHDは限局型が3人で認められたのみであった。移植後60日の時点でドナー細胞が生着してグレードIII以上の急性GVHDを発症することなく生存している割合が主評価項目とされ、12人(86%)で到達となった。しかし6人の患者で原病の再発・再燃が認められた他、同種移植の既往があった4人のうち3人で治療関連死亡が認められた。なおCMV感染症については改善が認められたが、移植後早期からの低用量アシクロビル(200mg/日)による予防投与では、ヘルペスウイルスのブレイクスルー感染症と思われる患者が複数認められた。これらの患者ではガンシクロビルもしくはホスカビルの投与が有効であった。

以上より、移植前処置に加えるアテムツズマブの総投与量は0.5mg/kgまで安全に減量できることが示された。ただし上記臨床試験ではアテムツズマブ1日投与量が0.25mg/kgであったのに対し、承認された1日投与量は0.16mg/kgである。今後実臨床で0.5mg/kgと同等の総投与量を得るためには、アテムツズマブ0.16mg/kg、3日間の投与とする必要があることには注意が必要である。またヘルペスウイルス感染症予防については移植後早期から低用量アシクロビルを用いることは避けるべきと考えられる。なお非寛解移植での再発が多い点は大きな問題点であり、移植後免疫抑制剤の減量やドナーリンパ球輸注による地固め療法などを組み合わせた現在進行中の臨床試験の結果が待たれるところである。

### 《参考文献》

1. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*. 1988;332(6162):323-327.
2. Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, et al. Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. *Blood*. 2003;102(1):404-406.
3. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host

- disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2000;96 (7) :2419–2425.
4. Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood*. 2002;99 (12) :4357–4363.
  5. Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. *Transplantation*. 2005;79 (10) :1351–1357.
  6. Kanda Y, Oshima K, Kako S, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. *Am J Hematol*. 2013;88 (4) :294–300.
  7. Kako S, Gomyo A, Akahoshi Y, et al. Haploidentical transplantation using low-dose alemtuzumab: Comparison with haploidentical transplantation using low-dose thymoglobulin. *Eur J Haematol*. 2019;102 (3) :256–264.

## V. 移植後シクロホスファミドを用いたハプロ移植

### 1. はじめに

移植後シクロホスファミド (posttransplantation cyclophosphamide, PTCy) を用いた GVHD 予防法は、21世紀初頭に Johns Hopkins のグループにより血縁者間ハプロ移植における GVHD 予防法として臨床応用が開始され、その優れた GVHD 抑制効果からハプロ移植における標準的な GVHD 予防法の一つとなった<sup>1-3)</sup>。本邦でも複数の多施設共同前向き試験が実施され、ハプロ移植における PTCy を用いた GVHD 予防法の安全性・有効性が確認されている<sup>4-7)</sup>。従来は特定臨床研究として実施すべきであったが、これらの国内および国外からの臨床試験成績をもとに2021年9月27日に社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例に揭示され、血縁者間ハプロ移植における GVHD 予防を目的として、PTCy を保険診療で使用することが可能となっている。

### 2. PTCy を用いたハプロ移植の方法

#### 2.1 PTCy の投与量・投与タイミング

PTCy の投与量は移植後3日目、4日目に50mg/kg (合計100mg/kg) が原法である<sup>1)</sup>。この投与量は、移植後3日目のみ投与を行う1日投与群 (合計50mg/kg, n=28) と移植後3日目と4日目に投与を行う2日投与群 (合計100mg/kg, n=40) を比較し、生存率や急性 GVHD の発症率に有意差は認めないが、extensive type の慢性 GVHD が1日投与群で25%、2日投与群で5%と、2日投与群で少ない傾向 (P=0.05) であることを根拠に設定された<sup>1)</sup>。PTCy の投与量設定のために使用する体重は原則として理想体重を用いる。米国の Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) により実施された PTCy を用いたハプロ骨髄移植と複数臍帯血移植の移植成績を比較する多施設共同第III相無作為比較試験 (BMT CTN 1101 試験) のプロトコルでは、PTCy の投与量設定では原則として理想体重を用いること、実体重が理想体重の125%を超える場合には補正体重を用いること、実体重が理想体重よりも少ない場合には実体重を用いることも可能であることが記載されている<sup>8)</sup>。また、イトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬がシクロホスファミドの代謝に影響を与えて毒性を増強する可能性があることにも注意すべきである<sup>9)</sup>。

PTCy の投与タイミングについては、移植後3日目、4日目の投与が原法であるが、移植後3

日目と5日目に投与を行う方法も報告されている<sup>10)</sup>。European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)による後方視的検討ではシクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルを移植日または移植後1日目より開始し、移植後3日目と4日目にPTCyを投与することで無白血病生存率が有意に改善したと報告された<sup>11)</sup>。後方視的検討であるため施設間差が関与している可能性もあり今後の検討が必要である。本邦では、PTCyを移植後3日目、4日目に40mg/kg (合計80mg/kg)に減量して投与する多施設共同第II相試験が実施された<sup>6)</sup>。本研究は2つの連続した試験からなり、II-IV度の急性GVHDは23-26%、III-IV度の急性GVHDは1-5%、軽度の慢性GVHDは28-35%、中等度から重度の慢性GVHDは15-18%と報告された。PTCyの減量が非再発死亡に与える影響や、再発率に与える影響は単群試験であり評価されていない。

## 2.2 PTCyと併用する免疫抑制剤

PTCy投与終了後の移植後5日目よりタクロリムスとミコフェノール酸モフェチルを投与するという方法が原法である<sup>1)</sup>。他の方法としてシクロスポリンを移植日から、ミコフェノール酸モフェチルを移植前日より開始する方法も報告されている<sup>10)</sup>。免疫抑制剤をPTCyよりも前に開始するため、理論上はPTCyの効果の減弱が懸念されるが、GVHDの増加を含め移植成績の悪化は報告されていない<sup>11)</sup>。

## 2.3 移植細胞源

PTCyを用いたハプロ移植では移植細胞源として骨髓を用いることを原法として開発された<sup>1)</sup>。初期には主に骨髓が用いられていたが、末梢血幹細胞も多く用いられるようになり、Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)による後方視的検討では、PTCyを用いたハプロ骨髓移植 (n = 481) とハプロ末梢血幹細胞移植 (n = 190) を比較し、II-IV度の急性GVHDおよび慢性GVHDが末梢血幹細胞移植で有意に増加するものの、非再発死亡率には有意差を認めないという結果であったことから、骨髓および末梢血幹細胞はいずれも移植細胞源として使用可能であると結論づけられている<sup>12)</sup>。ただし、EBMTによる後方視的検討では急性リンパ性白血病を対象にハプロ骨髓移植 (n = 157) とハプロ末梢血幹細胞移植 (n = 157) を比較し、末梢血幹細胞移植ではII-IV度の急性GVHD、慢性GVHD、非再発死亡率が高く、無白血病生存期間、全生存率が有意に不良であることが報告されている点には注意が必要である<sup>13)</sup>。本邦の多施設共同研究ではいずれも末梢血幹細胞を用いており一定の安全性が確認されているが<sup>4-7)</sup>、骨髓移植と末梢血幹細胞移植のどちらが優れているかについてはさらなる検討が必要である。

## 2.4 移植細胞数

ハプロ骨髓移植を受けた88例を対象とした後方視的検討では有核細胞数 $\geq 3.2 \times 10^8/\text{kg}$ または $\text{CD}34^+$ 細胞数 $\geq 2.7 \times 10^6/\text{kg}$ の投与を受けた場合、好中球生着および血小板生着までの時間が有意に短縮されることが報告されている<sup>14)</sup>。この検討では移植細胞数の増加は急性GVHD発生率に影響を与えず、非再発死亡、無増悪生存期間、全生存期間への有意な影響は認められなかった。また、ハプロ末梢血幹細胞移植414例 (PTCyを用いたのは293例) を対象としたEBMTからの後方視的検討では $\text{CD}34^+$ 細胞数 $4.96 \times 10^6/\text{kg}$ 以上の投与を受けた場合、非再発死亡が有意に少なく、無白血病生存および全生存率が延長することが報告されている<sup>15)</sup>。これらの結果からはPTCyを用いたハプロ移植では移植細胞数が多いことが移植成績の改善につながる可能性も考えられるが、現時点で至適な移植細胞数に関するデータは十分とはいえない。

## 2.5 ドナー選択

ハプロ移植のドナー選択では、ドナー特異性のあるHLA抗体 (Donor-specific anti-HLA Antibodies, DSA) を有するドナーを避けることが原則である<sup>16, 17)</sup>。DSA以外では、若年ドナーでの移植成績が良好である可能性<sup>18, 19)</sup>、母親をドナーとした場合に移植成績が不良である可能性<sup>19, 20)</sup>、HLA class II mismatchを有する場合に移植成績が良好である可能性<sup>21)</sup>などが示されて

いるが、より大規模なデータでの検証が必要である。

## 2.6 移植前処置

PTCyを用いたハプロ移植の前処置は、フルダラビン(150mg/m<sup>2</sup>)、シクロホスファミド(29mg/kg)、全身放射線照射(2 Gy)からなる非骨髄破壊的前処置を用いて開発された<sup>1)</sup>。その後、強度減弱前処置、骨髄破壊的前処置も用いられるようになり、強度減弱前処置としてはフルダラビンとブスルファン(6.4mg/kg)を用いた前処置<sup>4,6)</sup>、フルダラビンとメルファラン(80-140mg/m<sup>2</sup>)を用いた前処置<sup>7,22)</sup>が、骨髄破壊的前処置としては静注ブスルファン(9.6-12.8mg/kg)を用いた前処置<sup>5,10)</sup>、全身放射線照射(9.9-12 Gy)を用いた前処置<sup>5,10,23)</sup>などが報告されている。本邦の多施設共同試験ではフルダラビン(150mg/m<sup>2</sup>)、ブスルファン(6.4mg/kg)、全身放射線照射(4 Gy)からなる強度減弱前処置<sup>5,6)</sup>、フルダラビン(180mg/m<sup>2</sup>)、メルファラン(80mg/m<sup>2</sup>)、全身放射線照射(2 Gy)からなる強度減弱前処置<sup>7)</sup>、フルダラビン(150mg/m<sup>2</sup>)、ブスルファン(12.8mg/kg)、全身放射線照射(4 Gy)からなる骨髄破壊的前処置<sup>5)</sup>、フルダラビン(90mg/m<sup>2</sup>)、全身放射線照射(12 Gy)からなる骨髄破壊的前処置<sup>5)</sup>が用いられている。

## 3. PTCyを用いたハプロ移植後に注意すべき合併症

### 3.1 Cytokine release syndrome

PTCyを用いたハプロ移植後に注意すべき合併症の1つとしてサイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome; CRS)がある。CRSでは発熱、嘔気、倦怠感、頭痛、筋肉痛、不快感などの非特異的な症状から、呼吸不全、循環不全、肝不全、腎不全などの多臓器不全に至るまで、さまざまな徴候や症状が出現しうるが、PTCyを用いたハプロ移植後のCRSを診断する上で最も頻度の高い臨床症状は発熱である。ハプロドナーからの移植片輸注後から数日以内に、末梢血幹細胞移植を受けた患者では中央値39.7°C、骨髄移植を受けた患者では中央値38.6°Cの発熱が認められたことが報告されている<sup>24)</sup>。CRSの重症度についてはCAR-T領域ではより新しい基準が用いられるようになってきているが、PTCyを用いたハプロ移植後のCRSの報告ではLeeらの基準が用いられることが多く、発熱を認めるが生命に危険を及ぼす症状は認めず対症療法のみで全身的な加療を必要としないものがGrade 1、40%未満の酸素投与、補液や低容量の血管収縮薬が必要な血圧低下を伴う場合がGrade 2、40%以上の酸素投与、高容量または複数の血管収縮薬の併用が必要な血圧低下を伴う場合がGrade 3、呼吸器管理が必要な場合など生命に危険を及ぼす状態がGrade 4と定義されている<sup>25)</sup>。CRSに対するステロイドの使用は理論上はPTCyの効果の減弱につながりうるため、PTCy投与後の解熱を待つが、循環動態に影響がでているような重症のCRSの場合には躊躇せずにステロイド介入を行うべきである。また敗血症など重症感染症とCRSの鑑別はときに困難であるため、発熱性好中球減少症に準じた抗菌薬投与は常に考慮すべきである。本邦では保険適用外であるが、重症CRSに対しては抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブの有用性も報告されている<sup>26)</sup>。

### 3.2 心筋障害

シクロホスファミドによる心毒性はときに致死的であり注意すべき合併症である。移植前処置として大量シクロホスファミドを用いた場合の本邦からの報告では、心毒性の発症頻度は200mg/kg投与群で8.5%、120mg/kg投与群で1.2%、100mg/kg投与群で0%と報告されており、シクロホスファミドの投与量が多いほど発症リスクが高くなる可能性が示されている<sup>27)</sup>。PTCy後の心毒性の発症頻度については、PTCyを受けた患者272例、PTCyを受けていない患者313例を後方視的に検討した報告があり、PTCyを受けた患者の心毒性発生率は7.4%、PTCyを受けていない患者の発生率は5.8%であった(P=0.4)<sup>28)</sup>。この報告では55歳以上の年齢(P=0.02)、高血圧(P=0.01)、不整脈(P=0.003)、糖尿病(P=0.04)、心臓合併症(P<0.001)が心毒性の有意なリスク因子として報告されている。前処置として大量シクロホスファミド

(120mg/kg)を用いた場合と比べて、PTCy (50 mg/kg x 2日間の心毒性が多いのかどうかは明らかではないが、前処置として大量シクロホスファミドが用いられる場合には若年者が中心となるのに対して、PTCyを受ける患者ではこれらのリスク因子を有する患者がより多く含まれることには注意が必要である。シクロホスファミドによる心毒性の重症度は比較的軽微なものから致命的なものまで様々であるが、最も重症な場合には出血性壊死を伴う心外膜心筋炎を発症する<sup>28)</sup>。シクロホスファミド投与後数日から数週間以内に急速に症状は進行し、心電図上の低電位、心肥大、胸水、心嚢液貯留を伴う重症心不全となるため致命的な経過となることも多いが、時間経過により可逆的に心機能が回復する可能性も報告されているため<sup>29)</sup>、一時的には体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) による生命維持も考慮されうる病態である。

### 3.3 ウイルス感染症

PTCyをGVHD予防に用いた場合にはサイトメガロウイルス (CMV) 感染に注意が必要である。CIBMTRの報告では移植後180日目までのCMV感染の発生率を後方視的に検討し、PTCyを用いたハプロ移植 (n = 757) では42%、PTCyを用いたHLA適合同胞間移植 (n = 403) では37%、カルシニューリン阻害剤を用いたHLA適合同胞間移植 (n = 1605) では23%であり、PTCyを用いた場合にCMV感染リスクが高いことが示されている<sup>30)</sup>。比較的少数例での検討ではあるが、レテルモビル投与なし群 (n=32) では68.8%、レテルモビル投与あり群 (n=32) では21.9%と、PTCyを用いた場合においてもレテルモビルによるCMV予防効果が示されている<sup>31)</sup>。EBウイルスに関してはリスクが低いとされ、特にEBウイルス関連の移植後リンパ増殖性疾患は稀とされる<sup>32)</sup>。HHV-6脳炎についてはこれまでに報告はなく、頻度は低いと思われる。その他のウイルス感染症としてBKウイルス関連の出血性膀胱炎が知られている。特に前処置にブスルファンを用いた場合には発症率が高く、移植後38日を中央値として軽症例も含め75%にBKウイルス関連の出血性膀胱炎が認められたとする報告がある<sup>33)</sup>。ブスルファンを用いずにフルダラビンと全身放射線照射による前処置を用いた場合には、Grade1/2が38%、Grade3以上の重症例は2%のみであったと報告されており<sup>23)</sup>、前処置により頻度と重症度が異なる可能性があるが注意すべき合併症の一つである。

## 4. PTCyを用いたハプロ移植後と他の移植方法の比較

### 4.1 非血縁者間同種骨髄移植との比較

本邦において非血縁者間同種骨髄移植 (UBMT) とPTCyを用いたハプロ移植の移植成績が後方視的に比較された<sup>34)</sup>。2012年から2015年の間に急性白血病および骨髄異形成症候群に対する初回移植を受けたHLAアレル8/8一致UBMT (8/8 UBMT, n = 1470)、HLA7/8アレル一致UBMT (7/8 UBMT, n = 859)、HLAアレル6/8一致UBMT (6/8 UBMT, n = 186)、PTCyハプロ (n = 133) を対象とし、8/8 UBMTを基準とした多変量解析では、PTCyハプロ群は同等の全死亡率、非再発死亡率の低下、再発リスクの上昇、グレードII-IVの急性GVHDのリスク低下、慢性GVHDのリスク低下を示した。8/8 UBMT、PTCyハプロ、7/8 UBMT、6/8 UBMT マッチUBMTの各群において、移植後2年における全生存率は61%、60%、58%、52%、再発率は23%、28%、21%、19%、NRMは20%、7%、24%、33%との結果である。観察期間が短いという制限はあるものの、本研究ではPTCyハプロが8/8 UBMTと同等の全生存率を示している。米国の検討では非血縁者間移植では末梢血幹細胞移植が、PTCyハプロでは骨髄移植が多いことから、PTCyハプロでGVHDが少ない理由として幹細胞源の違いによる影響も考慮する必要があるが、本邦の検討では本来GVHDリスクが低いはずのUBMTよりも、末梢血幹細胞移植を用いたPTCyハプロでのGVHDリスクが低く、PTCyの優れたGVHD抑制効果がより明確に示されている。

## 4.2 臍帯血移植との比較

米国において、PTCyハプロと臍帯血移植とのランダム化比較試験であるBMT CTN 1101試験が実施された<sup>35)</sup>。186例が複数臍帯血移植群に、182例がPTCyハプロ群に割り付けられた。PTCyハプロ群では全例骨髄移植が行われた。対象疾患は寛解期の急性白血病または化学療法感受性のある悪性リンパ腫であった。主要評価項目である2年の無増悪生存期間には統計学的な差は認めなかったが、副次評価項目である2年の非再発死亡、2年の全生存期間ではPTCyハプロ群が有意に良好であった。PTCyハプロ群は骨髄移植であること、臍帯血群は複数臍帯血移植であること、寛解期を主な対象とし比較的強度の弱い前処置を用いており本邦で広く行われている臍帯血移植の現状とは一致しない可能性がある点には注意が必要である。

本邦においては、非血縁者間臍帯血移植(UCBT)とPTCyを用いたハプロ移植の移植成績がマッチドペア解析を用いて後方視的に比較された<sup>36)</sup>。急性白血病または骨髄異形成症候群に対する初回移植としてPTCyハプロを受けた16歳から69歳の患者136例を同定し、PTCyハプロ群と一致するように選択された408例の臍帯血移植が対照群とされた。2年後の全生存率と無再発生存率はPTCyハプロ群と臍帯血移植群で有意差は認めなかった。また骨髄異形成症候群に限定した本邦における後方視的検討として、2014年から2020年に初回同種移植としてハプロ移植(n=141)またはUCBT(n=742)が比較された<sup>37)</sup>。PTCyハプロでは臍帯血移植と比較して、好中球生着率が有意に高く(96.5% vs. 87.0%, P< .001)、非再発死亡率が有意に低かった(16.5% vs. 24.9%, P=0.013)が、再発率は有意に高かった(37.8% vs 26.0%, P= 0.013)。全生存率、無病生存率はPTCyハプロと臍帯血移植で同等であった。これらの結果から再発率に課題はあるものの、PTCyハプロは臍帯血移植と同等の大体ドナーである可能性が示されている。

## 《参考文献》

1. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008;14 (6) :641–650.
2. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016;13 (1) :10–24.
3. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2020;26 (8) :e177–e182.
4. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (9) :1646–1652.
5. Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54 (3) :432–441.
6. Sugita J, Kamimura T, Ishikawa T, et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56 (3) :596–604.
7. Tanaka T, Nakamae H, Ito A, et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2021;27 (11) :928.e1–928.e7.
8. Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood.* 2021;137(3):420–428.
9. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole

- antifungals. *Blood*. 2004;103 (4) :1557–1559.
10. Bacigalupo A, Maria Raiola A, Dominietto A, et al. Graft versus host disease in unmanipulated haploidentical marrow transplantation with a modified post-transplant cyclophosphamide (PT-CY) regimen: an update on 425 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54 (Suppl 2) :708–712.
  11. Ruggeri A, Labopin M, Battipaglia G, et al. Timing of Post-Transplantation Cyclophosphamide Administration in Haploidentical Transplantation: A Comparative Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2020;26 (10) :1915–1922.
  12. Bashey A, Zhang M-J, McCurdy SR, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J. Clin. Oncol*. 2017;35 (26) :3002–3009.
  13. Nagler A, Dholaria B, Labopin M, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cell graft in T-cell-replete haploidentical transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2020;34 (10) :2766–2775.
  14. Teofili L, Chiusolo P, Valentini CG, et al. Bone marrow haploidentical transplant with post-transplantation cyclophosphamide: does graft cell content have an impact on main clinical outcomes? *Cytotherapy*. 2020;22 (3) :158–165.
  15. Maffini E, Labopin M, Blaise D, et al. CD34<sup>+</sup> cell dose effects on clinical outcomes after T-cell replete haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia using peripheral blood stem cells. A study from the acute leukemia working Party of the European Society for blood and marrow transplantation (EBMT) . *Am. J. Hematol*. 2020;95 (8) :892–899.
  16. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55 (1) :12–24.
  17. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53 (5) :521–534.
  18. DeZern AE, Franklin C, Tsai H-L, et al. Relationship of donor age and relationship to outcomes of haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2021;5 (5) :1360–1368.
  19. Mariotti J, Raiola AM, Evangelista A, et al. Impact of donor age and kinship on clinical outcomes after T-cell-replete haploidentical transplantation with PT-Cy. *Blood Adv*. 2020;4 (16) :3900–3912.
  20. Rocha V, Arcuri LJ, Seber A, et al. Impact of mother donor, peripheral blood stem cells and measurable residual disease on outcomes after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in children with acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56 (12) :3042–3048.
  21. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, et al. Class II HLA mismatch improves outcomes following haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2020;4 (20) :5311–5321.
  22. Brammer JE, Khouri I, Gaballa S, et al. Outcomes of Haploidentical Stem Cell Transplantation for Lymphoma with Melphalan-Based Conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016;22 (3) :493–498.
  23. Solomon SR, Solh M, Zhang X, et al. Fludarabine and Total-Body Irradiation Conditioning before Ablative Haploidentical Transplantation: Long-Term Safety and Efficacy. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2019;25 (11) :2211–2216.

24. O'Donnell P, Raj K, Pagliuca A. High Fever Occurring 4 to 5 Days Post-Transplant of Haploidentical Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cells after Reduced-Intensity Conditioning Associated with the Use of Post-Transplant Cyclophosphamide as Prophylaxis for Graft-versus-Host Disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (1) :197–198.
25. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124 (2) :188–195.
26. Abboud R, Keller J, Slade M, et al. Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22 (10) :1851–1860.
27. Ishida S, Doki N, Shingai N, et al. The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). *Ann. Hematol.* 2016;95 (7) :1145–1150.
28. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009;6 (11) :638–647.
29. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J. Clin. Oncol.* 1991;9 (7) :1215–1223.
30. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2021;137 (23) :3291–3305.1
31. Lin A, Flynn J, DeRespiris L, et al. Letermovir for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Haploidentical and Mismatched Adult Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Transplant Cell Ther.* 2021;27 (1) :85.e1–85.e6.
32. Kanakry JA, Kasamon YL, Bolaños-Meade J, et al. Absence of Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder after Allogeneic Blood or Marrow Transplantation Using Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;19 (10) :1514–1517.
33. Solomon SR, Solh M, Morris LE, Holland HK, Bashey A. Myeloablative Conditioning with PBSC Grafts for T Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Posttransplant Cyclophosphamide. *Adv. Hematol.* 2016;2016:9736564.
34. Atsuta Y, Sugita J, Nakamae H, et al. Comparable survival outcomes with haploidentical stem cell transplantation and unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57 (12) :1781–1787.
35. Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood.* 2021;137(3):420–428.
36. Sugita J, Atsuta Y, Nakamae H, et al. Comparable survival outcomes with haploidentical stem cell transplantation and cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57 (11) :1681–1688.
37. Konuma T, Shimomura Y, Ishiyama K, et al. Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus single cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome: A retrospective study from the Adult Myelodysplastic Syndrome Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy (JSTCT). *Am. J. Hematol.* 2022;97 (12) :E447–E450.

## VI. ステロイドを含めたGVHD予防とATGを前処置に用いたHLA半合致移植 (ステロイドハプロ)

### 1. レジメン開発の経緯

ステロイドを含めたGVHD予防によって血縁者間HLA半合致移植 (以下、ハプロ移植) を行うという発想は、非血縁者間骨髄移植に対するGVHD予防レジメンの検討に由来している。すなわち、タクロリムス (TAC) と短期メトトレキサート (MTX) からなる通常のGVHD予防に、メチルプレドニゾン (mPSL) を併用することにより、grade II以上の急性GVHD発症は完全に抑制されることが示された<sup>1)</sup>。この強いGVHD抑制効果を、より免疫学的差異の大きいハプロ移植に応用することが試みられた。大阪大学 (のちに兵庫医科大学) のグループでは1998年からこのようなハプロ移植の開発に取り組み、骨髄破壊の前処置を用いたレジメン<sup>2)</sup>と、強度減弱前処置 (reduced intensity conditioning, RIC) を用いたレジメン<sup>3)</sup>が考案された。これらのレジメンは、中国及び韓国で行われているものと同様にATGを前処置に用いたハプロ移植であるが、本項で述べるレジメンはステロイドをGVHD予防に入れていることが特徴であり、すでに本邦では数多く施行されている。このタイプのハプロ移植を、以下ではステロイドハプロと呼称して記載する。なおこのレジメンは主として本邦を中心に行われているものであり、単一施設の経験ないし少数例での報告が、現時点でのbest available evidenceにならざるを得ないこともある点に留意いただきたい。

### 2. 骨髄破壊的前処置を用いたステロイドハプロ

最初の骨髄破壊的前処置によるステロイドハプロは、フルダラビン (FLU) / シクロホスファミド (CY) / 全身放射線照射 (TBI) 8-10 Gy ± シタラビン (Ara-C) を前処置とし、GVHD予防としてTAC / mPSL / MTX / ミコフェノレートモフェチル (MMF) の4剤を用いたものであった<sup>2)</sup>。全例に速やかな好中球生着が得られ、急性GVHDはgrade 0 (発症せず) が56.7%、grade II-IIIが36.7%で、grade IVは見られなかった。3年の再発率は20.9%であり、3年の全生存率は49.9%であった。対象となった30例のうち寛解期での移植は4例のみであり、残りは非寛解状態での移植であったことを考慮すると、良好な成績と考えられた。一方、ウイルス感染症やTMAをはじめとする治療関連毒性の発症に改善の余地があり、現在ではオリジナルのレジメンにATGを加え、GVHD予防のステロイド量をmPSL 2 mg/kg/dayから1 mg/kg/dayに減量し、MMFを省略したレジメンが用いられている (図1)。骨髄破壊的前処置を用いたステロイドハプロは治療強度が高いため、主に40歳以下の初回移植に用いられる。

幹細胞源は特段の理由がなければ、末梢血幹細胞を用いる。腫瘍減量目的で低用量Ara-Cをday -9以前から追加してもよい。その際、Ara-C投与期間は適宜PSLないしmPSLを必要量併用してもよい。ATG投与日はmPSL 2mg/kgが投与される。幹細胞はday 0 (凍結、あるいは非凍結で初日に十分量の幹細胞が採取できた場合)、またはday 0およびday 1 (非凍結で採取が2日にわたる場合) に輸注される。幹細胞輸注の前投与としてmPSL 500mg/bodyが投与される。幹細胞輸注日の違いによる混乱を避けるため、幹細胞輸注がday 0のみであっても、mPSL 500 mg/bodyの投与はday 0およびday 1に固定したほうがよい。TAC持続静注の血中濃度は12-15ng/mlを目標とする。Day3よりG-CSFを保険適用量の範囲で用いる。

FLU: fludarabine; Ara-C: cytarabine; CY: cyclophosphamide; TBI: total body irradiation; ATG: anti-thymocyte globulin (サイモグロブリン®); mPSL: methylprednisolone; TAC tacrolimus.

		-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
FLU	30 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓											
Ara-C	2 g/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓											
CY	60 mg/kg							↓	↓							
ATG	1 mg/kg							↓	↓	↓						
TBI	2 Gy			↓	↓	↓	↓									
PBSCT											↓					
mPSL	2 mg/kg							↓	↓	↓						
mPSL	500 mg										↓	↓				
mPSL	1 mg/kg												↓	↓	↓	↓
TAC	0.02 mg/kg							↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
G-CSF														↓	↓	↓

図1. 現行の骨髄破壊的前処置を用いたステロイドハプロのレジメン

### 3. 強度減弱前処置 (reduced intensity conditioning, RIC) を用いたステロイドハプロ

RICの前処置によるステロイドハプロのオリジナルレジメンは、FLU/BU/ATGを前処置とし、GVHD予防としてTAC/mPSLを用いるものであった<sup>3)</sup>。1例を除く全例に速やかな好中球生着が得られ、急性GVHDはgrade 0(発症せず)が60.0%、grade Iが20.0%、grade IIが20.0%で、grade IIIとgrade IVは見られなかった。3年の再発率は寛解期/慢性期症例で27.1%、非寛解期症例で29.8%であり、3年の無イベント生存率は55%であった。対象となった26例のうち、寛解期での移植は9例であり、残りは非寛解状態での移植であったことを考慮すると、これも良好な成績と考えられた。池亀らは、同様のレジメン(この試験ではATGとしてゼットブリン® 8mg/kgを使用)を用いた第I/II相多施設前向き試験の結果を報告した<sup>4)</sup>。対象は再移植7例を含むハイリスク造血器悪性腫瘍34例であった。拒絶は1例(生着率97.1%)で、好中球生着の中央値はday 11であった。急性GVHD grade II-IV発症率、全身性慢性GVHD発症率、1年の移植関連死亡率はそれぞれ30.7%、20.0%、26.5%であった。14例(41.2%)が再発し、day 100生存率は88.2%、1年生存率は寛解期移植で62.5%、非寛解期移植で42.3%となった。

小児領域のステロイドハプロとしては、菊田らが小児ハイリスク白血病14例(移植後再発6例、寛解導入不能3例、不応性再発2例、第2寛解期3例)に対する良好な成績を発表している<sup>5)</sup>。前処置は症例に応じ様々であるが、基本的にATG(サイモグロブリン® 2.5mg/kg)が含まれ、GVHD予防はTACと短期MTXにPSL 1mg/kgが併用された。これによると、14例全例に生着(中央値day 14)が得られ、2年の無イベント生存率50%、再発率43%、移植関連死亡7%、急性GVHD grade II-IV発症率71%、急性GVHD grade III-IV発症率14%というものであった。

このようにFLU/BU/ATGによる前処置とTAC/mPSLによるGVHD予防のレジメンにより、生着や安全性は十分担保されることが示された。しかし、本来ハプロ移植に期待されているような非寛解例や移植後再発例といった絶対的予後不良例に対する効果としては、まだ改善の余地があった。そこで現在では、FLU/high-dose Ara-C/ATGに加え、アルキル化剤としてメルファラン(MEL)を用い、TBI 3 Gyを追加したレジメンが考案された(図2)。このレジメンは安定した生着誘導とGVHD抑制効果を併せ持ち、HLA半合致を越えた両HLAアリル不適合血縁者間移植<sup>6)</sup>や夫婦間移植<sup>7)</sup>にも応用可能である。

		-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
FLU	30mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	↓	↓									
Ara-C	2g/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓											
MEL	70mg/m <sup>2</sup>							↓	↓							
ATG	1.25mg/kg								↓	↓						
TBI	3 Gy										↓					
PBSCT											↓					
mPSL	2mg/kg							↓	↓	↓						
mPSL	500mg										↓	↓				
mPSL	1mg/kg												↓	↓	↓	↓
TAC	0.02mg/kg							↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
G-CSF														↓	↓	↓

図2. 現行のRICを用いたステロイドハプロのレジメン

幹細胞源は特段の理由がなければ、末梢血幹細胞を用いる。腫瘍減量目的で低用量Ara-Cをday -9以前から追加してもよい。その際、Ara-C投与期間は適宜PSLないしmPSLを必要量併用してもよい。ATG投与日はmPSL 2mg/kgが投与される。MELはBU 3.2mg/kg/dayの2日間(day -3, -2)に代替可能である。幹細胞はday 0(凍結、あるいは非凍結で初日に十分量の幹細胞が採取できた場合)、またはday 0およびday 1(非凍結で採取が2日にわたる場合)に輸注される。幹細胞輸注の前投与としてmPSL 500mg/bodyが投与される。幹細胞輸注日の違いによる混乱を避けるため、幹細胞輸注がday 0のみであっても、mPSL 500mg/bodyの投与はday 0およびday 1に固定したほうがよい。TAC持続静注の血中濃度は、初回移植では10-12ng/ml、2回目移植以降は9-11 ng/mlを目標とする。Day3よりG-CSFを保険適用量の範囲で用いる。

FLU: fludarabine; Ara-C: cytarabine; MEL: melphalan; TBI: total body irradiation; ATG: anti-thymocyte globulin (サイモグロブリン®); mPSL: methylprednisolone; TAC tacrolimus.

#### 4. ATGの投与量に関する考察

ATGをベースとするハプロ移植は中国および韓国でも行われており、ATGの使用量は中国(北京大学)では10ないし20mg/kg<sup>8,9)</sup>、韓国では5mg/kg<sup>10)</sup>となっている。これに対して、本稿で紹介するステロイドハプロのATG(サイモグロブリン®)使用量は、骨髄破壊的ステロイドハプロで計3mg/kg、RICステロイドハプロで計2.5mg/kgであり、ステロイドを併用することでさらに少ない量となっている。

#### 5. 主たる適応

ステロイドハプロは寛解期の腫瘍に対して、生存率の比較で見ればHLA適合血縁者間移植や非血縁者間移植、臍帯血移植と遜色ない。しかしステロイドハプロの本領が発揮されるのは、非寛解期や移植後再発といった絶対的予後不良の疾患である<sup>11-13)</sup>。非寛解期の急性骨髄性白血病を対象として、兵庫医科大学で2008年から2017年に行われた連続44例の初回ステロイドハプロと、TRUMPデータより抽出された2008年から2014年に行われたPTCyによるハプロ移植(PTCyハプロ)29例とを比

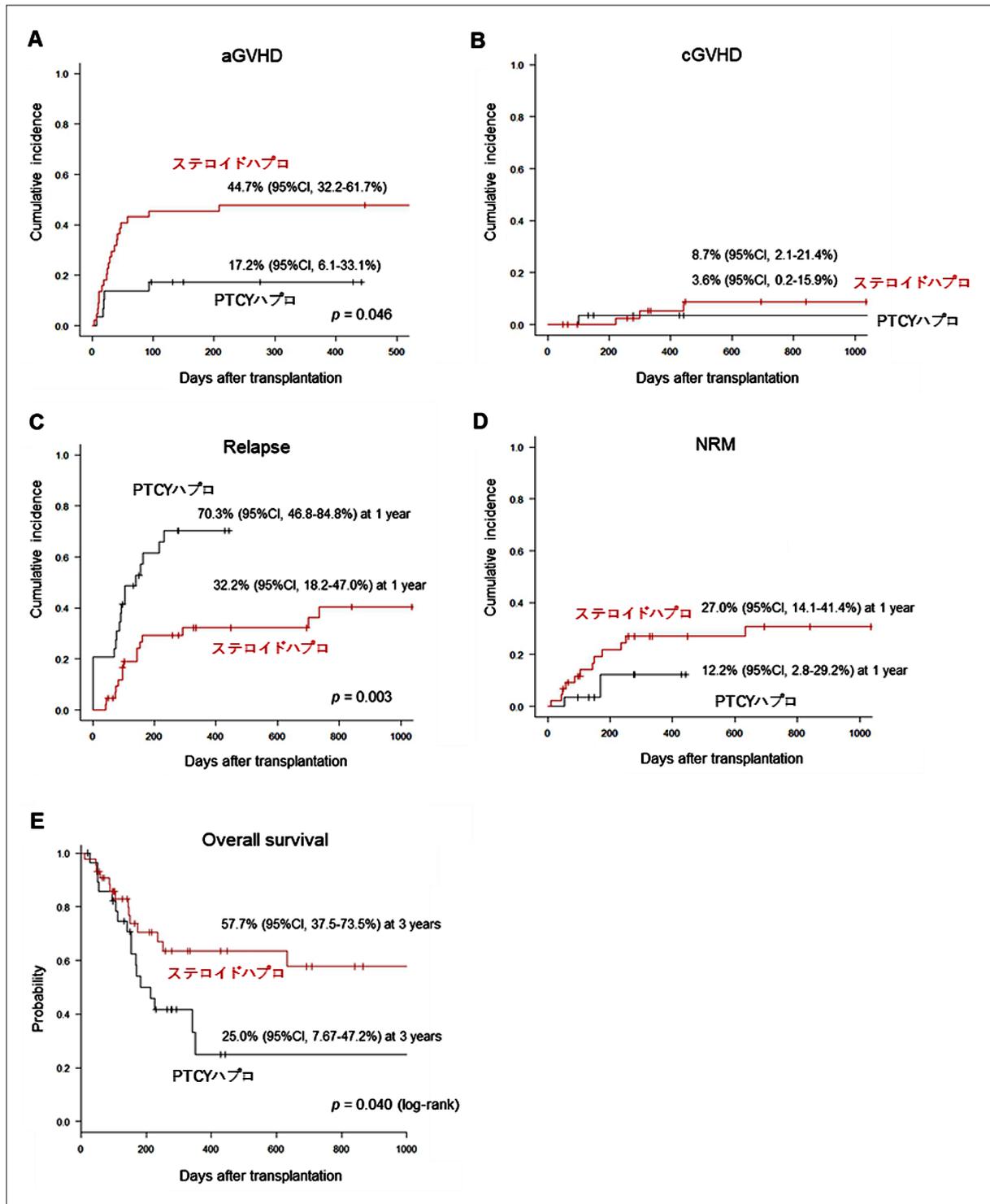


図3.

較した後方視的検討を示す(図3)<sup>14)</sup>。Grade II-IVの急性GVHD発症率はステロイドハプロ群44.7%、PTCyハプロ群17.2%とステロイドハプロ群で多く(図3A)、全身型慢性GVHD発症率はステロイドハプロ群8.7%、PTCyハプロ群3.6%と有意な差はなかった(図3B)。移植後1年での再発率はステロイドハプロ群32.2%、PTCyハプロ群70.3%であり(図3C)、移植後1年での非再発死亡率はステロイドハプロ群27.0%、PTCyハプロ群12.2%であった(図3D)。これらの結果、3年の全生存率はステロイドハプロ群57.7%、PTCyハプロ群25.0%となり(図3E)、単変量および多変量解析においてステロ

イドハプロ群が良好であった。

## 6. 注意すべき合併症

ステロイドハプロでは免疫抑制剤を多用するため、移植後の感染症、特にウイルス感染症には注意を要する。レテルモビル使用以前は、CMV抗原血症は9割以上の患者で陽性となっていたが、現在ではday 100以前に検出されることは稀となってきた。またCMV感染症が発症しても、ガンシクロビルあるいはホスカルネットの投与でコントロール可能であり、重篤化するケースは稀となった。アデノウイルスおよびBKポリオーマウイルスによる出血性膀胱炎は患者のQOLを大きく損ない、シドフォビル等の整備が期待される。HHV6脳炎は移植後の重篤なウイルス感染症として知られているが、ステロイドハプロでのHHV-6再活性化率は極めて低いことが示されている<sup>15)</sup>。EBウイルス性移植後リンパ増殖疾患(EBLPD)は、頻度は低いものの時々経験される。EBウイルスPCRによるモニタリングと、発症すれば機を逸することなくリツキシマブを投与することが肝要となる。

## 7. ハプロ移植後のDLI

ハプロ移植後のDLIについては、重篤なGVHDが惹起される可能性があり、慎重にならざるを得ない。移植後再発に対するDLIとしては、Johns Hopkins大学がPTCyハプロ後のDLIについてまとめている<sup>16)</sup>。これらはすべて移植後再発に対する治療的DLIであり、半数以上がDLI前に化学療法や放射線治療を併用している。40例中29例はCD3<sup>+</sup>細胞 $1 \times 10^6$ /kgの量が入れている。40例中10例で急性GVHDが発症し、そのうち6例がgrade III-IVであった。12例(30%)が完全寛解を得たとされている。本邦でのデータとしては、日本造血・免疫細胞療法学会ワーキンググループ研究の一環として、急性骨髄性白血病に対するHLA半合致移植後DLI 130例を後方視的にまとめたものが発表された<sup>17)</sup>。これによると細胞数がCD3<sup>+</sup>細胞 $1 \times 10^5$ /kg以上では、急性GVHDのリスクとなっていた。血液学的寛解は36例中5例(うち1例はWT-1mRNA陰性化)と必ずしも満足のいくものではなかった。一方で、細胞遺伝・分子再発や混合キメラの状態で行われたDLIでは、分子寛解導入及び完全ドナーキメラ達成はそれぞれ26例中7例と14例中7例に得られており、DLIの有用性が示唆された。これとは別に少数例での経験ではあるが、ウイルス感染に対してDLIを行い、効果が得られた報告もある<sup>18,19)</sup>。

## 8. 生着不全時の救済移植および抗HLA抗体について

同種移植後の生着不全は致死的事象であり、速やかな再移植が必要となる。そのため時に応じて用意できるドナー候補としては、臍帯血とHLA半合致血縁ドナーが挙げられる。臍帯血570例とHLA半合致血縁ドナー129例(ATGベース87例とPTCyベース10例を含む)を用いた生着不全に対する救済移植を比較したTRUMPデータの後ろ向き研究では、移植から30日後の好中球生着率は臍帯血移植52.5%、HLA半合致移植79.7%であり(P<0.001)、調整後全生存率は両群で変わらず、非再発死亡はHLA半合致移植の方が低い傾向が示された<sup>20)</sup>。

HLA不適合移植においては、患者の持つ抗HLA抗体がドナー幹細胞を拒絶する可能性が示されている。細胞数の少ない臍帯血移植においては、抗HLA抗体、特にドナー特異的抗HLA抗体(DSA)が存在すると、生着率は50-60%に低下することが示された<sup>21,22)</sup>。この報告では抗HLA抗体の有無の閾値をmean fluorescent intensity (MFI) 1,000に設定されていた。一方、細胞数が臍帯血移植のおよそ10倍入るハプロ移植においても、抗HLA抗体が生着に影響するかどうかが目されていた。これに対し、ステロイドハプロ<sup>23)</sup>、北京大学でのATGハプロ<sup>24)</sup>、MDアンダーソンがんセンター<sup>25)</sup>のハプロ移植(122例中PTCyハプロが83%、T細胞除去ハプロが17%)、およびブラジルでの非腫瘍性疾患に対するPTCyハプロ<sup>26)</sup>において、DSAの存在が生着率を低下させることが報告されている。

ただしハプロ移植における抗HLA抗体の閾値はMFI 3,000-5,000とされており、臍帯血移植の閾値よりは高く設定できる可能性がある。EBMTコンセンサスガイドラインでは、抗HLA抗体陽性の定義をMFI>1,000としているが、明確な拒絶のリスクに関してはMFI>5,000という値も記載されている<sup>27)</sup>。臍帯血移植ではDSAが存在する場合、原則的にその臍帯血ロットでの移植を行わないことになるが、ハプロ移植のセッティングではそのドナーしかいないことが多く、何とかDSAを低下させて移植を行いたいという要求が生まれる。山下らは、DSAの標的HLAを発現する血小板を他の血縁者から採取して、移植前に投与することにより、DSAを吸着する試みを紹介している<sup>28, 29)</sup>。抗HLA抗体の問題は臓器移植分野でより深刻であり、リツキシマブや免疫グロブリン投与などの様々な方法が報告されているが、その有効性に関してはコンセンサスが得られていない。MDアンダーソンがんセンターではMFI>20,000の高力価症例に対し、血漿交換、リツキシマブ、免疫グロブリン大量療法、ハプロドナーのバツフィーコートによる吸着療法を併用する強力な抗HLA抗体低減レジメンを提唱している<sup>30)</sup>。一方、血漿交換<sup>31)</sup>やボルテゾミブ<sup>32)</sup>については、効果に否定的な報告も出ている。

### 《参考文献》

1. Ogawa H, Soma T, Hosen N, Tatekawa T, Tsuboi A, Oji Y et al. Combination of tacrolimus, methotrexate, and methylprednisolone prevents acute but not chronic graft-versus-host disease in unrelated bone marrow transplantation. *Transplantation* 2002; 74 (2) : 236-243. e-pub ahead of print 2002/08/02; doi: 10.1097/00007890-200207270-00015
2. Ogawa H, Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Fujioka T, Taniguchi Y et al. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) bone marrow transplantation using only pharmacological GVHD prophylaxis. *Experimental hematology* 2008; 36 (1) : 1-8. e-pub ahead of print 2007/10/09; doi: 10.1016/j.exphem.2007.08.013
3. Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, Kawakami M, Fujioka T, Masuda T et al. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12 (10) : 1073-1084. e-pub ahead of print 2006/11/07; doi: 10.1016/j.bbmt.2006.06.007
4. Ikegame K, Yoshida T, Yoshihara S, Daimon T, Shimizu H, Maeda Y et al. Unmanipulated Haploidentical Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation Using Fludarabine, Busulfan, Low-Dose Antithymocyte Globulin, and Steroids for Patients in Non-Complete Remission or at High Risk of Relapse: A Prospective Multicenter Phase I/II Study in Japan. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21 (8) : 1495-1505. e-pub ahead of print 2015/04/30; doi: 10.1016/j.bbmt.2015.04.012
5. Kobayashi S, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T et al. T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation is highly efficacious for relapsed and refractory childhood acute leukaemia. *Transfusion medicine (Oxford, England)* 2014; 24 (5) : 305-310. e-pub ahead of print 2014/09/17; doi: 10.1111/tme.12150
6. Ikegame K, Kaida K, Fukunaga K, Osugi Y, Yoshihara K, Yoshihara S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a 2-HLA-haplotype-mismatched family donor for posttransplant relapse: a prospective phase I/II study. *Bone marrow transplantation* 2021; 56 (1) : 70-83. e-pub ahead of print 2020/06/22; doi: 10.1038/s41409-020-0980-8
7. Ikegame K, Kaida K, Yoshihara S, Yoshihara K, Ishii S, Inoue T et al. Spousal hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of hematology* 2017; 105 (5) : 646-657. e-pub ahead of print 2016/12/26; doi: 10.1007/s12185-016-2168-y
8. Ma YR, Zhang X, Xu L, Wang Y, Yan C, Chen H et al. G-CSF-Primed Peripheral Blood Stem Cell

- Haploidentical Transplantation Could Achieve Satisfactory Clinical Outcomes for Acute Leukemia Patients in the First Complete Remission: A Registered Study. *Frontiers in oncology* 2021; 11: 631625. e-pub ahead of print 2021/04/02; doi: 10.3389/fonc.2021.631625
9. Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Current Therapies, Challenges and Future Prospective. *Frontiers in oncology* 2021; 11: 758512. e-pub ahead of print 2021/11/16; doi: 10.3389/fonc.2021.758512
  10. Cho BS, Yahng SA, Min GJ, Park S, Park SS, Shin SH et al. Comparable Outcomes After Alternative and Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation and the Role of Molecular Measurable Residual Disease for Acute Myeloid Leukemia in Elderly Patients. *Transplantation and cellular therapy* 2021; 27 (9) : 774.e771-774.e712. e-pub ahead of print 2021/06/04; doi: 10.1016/j.jtct.2021.05.024
  11. Ogawa H, Ikegame K, Kawakami M, Tsuboi A, Kim EH, Hosen N et al. Powerful graft-versus-leukemia effects exerted by HLA-haploidentical grafts engrafted with a reduced-intensity regimen for relapse following myeloablative HLA-matched transplantation. *Transplantation* 2004; 78 (3) : 488-489. e-pub ahead of print 2004/08/19; doi: 10.1097/01.tp.0000128627.28212.d7
  12. Ikegame K, Tanji Y, Kitai N, Tamaki H, Kawakami M, Fujioka T et al. Successful treatment of refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia by unmanipulated stem cell transplantation from an HLA 3-loci mismatched (haploidentical) sibling. *Bone marrow transplantation* 2003; 31 (6) : 507-510. e-pub ahead of print 2003/04/01; doi: 10.1038/sj.bmt.1703858
  13. Ikegame K, Mukouchi C, Kunitomi A, Konaka Y, Kawakami M, Nishida S et al. Successful treatment of bcr/abl-positive acute mixed lineage leukemia by unmanipulated bone marrow transplantation from an HLA-haploidentical (3-antigen-mismatched) cousin. *Bone marrow transplantation* 2003; 31 (12) : 1165-1168. e-pub ahead of print 2003/06/11; doi: 10.1038/sj.bmt.1704064
  14. Inoue T, Koyama M, Kaida K, Ikegame K, Ensbey KS, Samson L et al. Peritransplant glucocorticoids redistribute donor T cells to the bone marrow and prevent relapse after haploidentical SCT. *JCI insight* 2021; 6 (22) . e-pub ahead of print 2021/10/13; doi: 10.1172/jci.insight.153551
  15. Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, Kaida K, Yoshihara K, Inoue T et al. Low incidence of HHV-6 reactivation in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with corticosteroid as graft-versus-host disease prophylaxis compared with cord blood transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 2019; 21 (3) : e13073. e-pub ahead of print 2019/03/16; doi: 10.1111/tid.13073
  16. Zeidan AM, Forde PM, Symons H, Chen A, Smith BD, Pratz K et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20 (3) : 314-318. e-pub ahead of print 2013/12/04; doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.020
  17. Harada K, Mizuno S, Yano S, Takami A, Ishii H, Ikegame K et al. Donor lymphocyte infusion after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Annals of hematology* 2022. e-pub ahead of print 2022/01/07; doi: 10.1007/s00277-021-04731-5
  18. Yoshihara S, Kato R, Inoue T, Miyagawa H, Sashihara J, Kawakami M et al. Successful treatment of life-threatening human herpesvirus-6 encephalitis with donor lymphocyte infusion in a patient who had undergone human leukocyte antigen-haploidentical nonmyeloablative stem cell transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (6) : 835-838. e-pub ahead of print 2004/04/13; doi: 10.1097/01.tp.0000119603.59880.47
  19. Uygun V, Karasu G, Daloğlu H, Öztürkmen S, Yalçın K, Çelen SS et al. Use of low cell dose for

- unmanipulated donor lymphocyte for management of cytomegalovirus infection: A single-center experience. *Pediatric transplantation* 2020; 24 (8) : e13882. e-pub ahead of print 2020/10/20; doi: 10.1111/petr.13882
20. Harada K, Fuji S, Seo S, Kanda J, Ueki T, Kimura F, Kato K, Uchida N, Ikegame K, Onizuka M, Matsuoka KI, Doki N, Kawakita T, Onishi Y, Yano S, Fukuda T, Takanashi M, Kanda Y, Atsuta Y, Ogata M; transplant complications working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of the outcomes after haploidentical and cord blood salvage transplantations for graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Sep;55 (9) :1784–1795. doi: 10.1038/s41409-020-0821-9. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32051535
  21. Takanashi M, Fujiwara K, Tanaka H, Satake M, Nakajima K. The impact of HLA antibodies on engraftment of unrelated cord blood transplants. *Transfusion* 2008; 48 (4) : 791–793. e-pub ahead of print 2008/03/28; doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01678.x
  22. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood* 2010; 116 (15) : 2839–2846. e-pub ahead of print 2010/07/16; doi: 10.1182/blood-2009-10-249219
  23. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone marrow transplantation* 2012; 47 (4) : 508–515. e-pub ahead of print 2011/06/22; doi: 10.1038/bmt.2011.131
  24. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Han W et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *Journal of hematology & oncology* 2015; 8: 84. e-pub ahead of print 2015/07/15; doi: 10.1186/s13045-015-0182-9
  25. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21 (8) : 1392–1398. e-pub ahead of print 2015/05/20; doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.001
  26. Lima ACM, Bonfim C, Getz J, Dornelles LN, do Amaral GB, Petterle RR et al. The impact of donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies in salvage haploidentical hematopoietic cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in patients with nonmalignant disorders. *Hla* 2021; 97 (6) : 493–504. e-pub ahead of print 2021/04/23; doi: 10.1111/tan.14277
  27. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone marrow transplantation* 2018; 53 (5) : 521–534. e-pub ahead of print 2018/01/18; doi: 10.1038/s41409-017-0062-8
  28. Yamashita T, Ikegame K, Kojima H, Tanaka H, Kaida K, Inoue T et al. Effective desensitization of donor-specific HLA antibodies using platelet transfusion bearing targeted HLA in a case of HLA-mismatched allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2017; 52 (5) : 794–796. e-pub ahead of print 2017/02/07; doi: 10.1038/bmt.2017.10
  29. Yamashita T, Ikegame K, Ito F, Kobayashi T, Nara M, Fujishima N et al. Effect of low platelet HLA-C expression on donor-specific antibody depletion following platelet transfusion from a corresponding HLA donor. *Bone marrow transplantation* 2019; 54 (10) : 1713–1716. e-pub ahead of

- print 2019/03/03; doi: 10.1038/s41409-019-0482-8
30. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, Zou J, Aung FM, Rondon G et al. Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation. *Blood advances* 2021; 5 (20) : 4031-4043. e-pub ahead of print 2021/09/03; doi: 10.1182/bloodadvances.2021004862
  31. Hassan S, West KA, Ward WW, Kanakry JA, Flegel WA. Rebound and overshoot of donor-specific antibodies to human leukocyte antigens (HLA) during desensitization with plasma exchanges in hematopoietic progenitor cell transplantation: A case report. *Transfusion* 2021; 61 (6) : 1980-1986. e-pub ahead of print 2021/04/27; doi: 10.1111/trf.16411
  32. Choe H, Gergis U, Hsu J, Phillips A, Shore T, Christos P et al. Bortezomib and Immune Globulin Have Limited Effects on Donor-Specific HLA Antibodies in Haploidentical Cord Blood Stem Cell Transplantation: Detrimental Effect of Persistent Haploidentical Donor-Specific HLA Antibodies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2019; 25 (2) : e60-e64. e-pub ahead of print 2019/01/22; doi: 10.1016/j.bbmt.2018.10.018

## 利益相反の開示

### 「HLA不適合血縁者間移植 (第3版)」の利益相反の開示

〈日本造血・免疫細胞療法学会利益相反開示項目／基準〉

開示項目※	開示基準
1) 企業・組織や営利を目的とした団体の役員、顧問職にある事実および報酬額	1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
2) 企業の株の保有とその株式から得られる利益	1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該株式の5%以上を保有
3) 企業への出資金またはストックオプション(新株予約権)の有無	1つの企業への出資額が100万円以上 ストックオプションは予定の一株あたり株値に予定数量を乗じた金額が100万円以上
4) 企業・組織や営利を目的とした団体から支払われる特許権などの使用料	1つの特許使用料が年間100万円以上
5) 企業・組織や営利を目的とした団体より会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料、指導料などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの講演料が年間合計50万円以上
6) 企業・組織や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの原稿料が年間合計50万円以上
7) 企業・組織や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
8) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄付金	1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
9) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属している場合
10) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究とは直接無関係な、旅行、贈答品などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から受けた報酬が年間5万円以上

※診療ガイドライン策定にかかる参加者または参加候補者については、7)および8)については、自らの研究内容に関連して、所属する組織・部門(研究機関、病院、学部あるいはセンターなど)の長が受け入れている研究費が1000万円以上の場合および奨学(奨励)寄附金が200万円以上の場合、所属する組織・部門の利益相反情報としてそれぞれ申告しなければならない。

下記に、本診療ガイドラインの作成に当たった委員の利益相反事項を開示します。

〈利益相反事項の開示〉申告対象期間：2020年1月1日～2022年12月31日

## HLA不適合血縁者間移植 (第3版)

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
池亀 和博					
諫田 淳也					ヤンセンファーマ (株) ノバルティスファーマ (株) サノフィ (株) アムジェン (株)
		エーザイ (株)			
杉田 純一					ファイザー (株) 協和キリン (株) ヤンセンファーマ (株) アステラス製薬 (株)
			協和キリン (株)		
賀古 真一					中外製薬 (株)
中前 博久					大塚製薬 (株) ノバルティスファーマ (株)
		ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) ノバルティスファーマ (株) 武田薬品工業 (株) パレクセル・インターナショナル (株)	中外製薬 (株) * 協和キリン (株) *		

\* 印は当該委員の所属する組織・部門における COI 開示項目

## 令和4学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
宮本 敏浩					大塚製薬 (株) MSD (株) 第一三共 (株) ノバルティスファーマ (株) Bristol・マイヤーズ スクイブ (株) ヤンセンファーマ (株) アステラス製薬 (株) 協和キリン (株) アヅヴィ (同) アムジェン (株)
			中外製薬 (株) 協和キリン (株)		
長谷川大一郎					
上村 智彦					ヤンセンファーマ (株) 小野薬品工業 (株) 武田薬品工業 (株)
澤 正史					サノフィ (株) ヤンセンファーマ (株)
梅田 雄嗣					
村松 秀城					
内田 直之					ノバルティスファーマ (株) 大塚製薬 (株)
		朝日生命保険相互会社*	中外製薬 (株) 住友ファーマ (株) 協和キリン (株)		
杉田 純一					ファイザー (株) 協和キリン (株) ヤンセンファーマ (株) アステラス製薬 (株)
			協和キリン (株)		

賀古 真一					中外製薬 (株)
錦織 桃子					ヤンセンファーマ (株) 中外製薬 (株) エーザイ (株)
		シンバイオ製薬 (株)			
南谷 泰仁					
福原 規子					シンバイオ (株) 中外製薬 (株) HUYA Bioscience ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株)
		ジェンマブジャパン (株) インサイト・バイオサン エンシズ・ジャパン (同) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) 中外製薬 (株) バイエル薬品 (株) アッヴィ (同) Chordia Therapeutics (株) 協和キリン (株) Loxo Oncology 武田薬品工業 (株) Incyte Corporation			

\*印は当該委員の所属する組織・部門におけるCOI開示項目

### 日本造血・免疫細胞療法学会 組織 COI

1) 学会の事業活動に関連して、資金 (寄付金等) を提供した企業
中外製薬 (株)      協和キリン (株)      アステラス製薬 (株)      セルジーン (株) ブリistol・マイヤーズスクイブ (株)      ノバルティスファーマ (株)      大塚製薬 (株) 住友ファーマ (株)      富士製薬工業 (株)      日本新薬 (株)      アッヴィ (同)
2) 診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業名
なし

# 日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会 HLA不適合血縁者間移植（第3版）部会

- \* 池亀 和博（兵庫医科大学・血液内科）  
諫田 淳也（京都大学大学院医学研究科・血液・腫瘍内科学）  
杉田 純一（社会医療法人北榆会札幌北榆病院・血液内科）  
賀古 真一（自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科）  
中前 博久（大阪公立大学大学院医学研究科・血液腫瘍制御学）

\* 部会長・執筆者

## 編集

# 令和4学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

（任期：令和4年4月～）

- \* 宮本 敏浩（金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学）  
長谷川大一郎（兵庫県立こども病院・血液腫瘍内科）  
上村 智彦（原三信病院・血液内科）  
澤 正史（安城更生病院・血液・腫瘍内科）  
梅田 雄嗣（京都大学大学院医学研究科・発達小児科学）  
村松 秀城（名古屋大学大学院・小児科学）  
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）  
杉田 純一（社会医療法人北榆会札幌北榆病院・血液内科）  
賀古 真一（自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科）  
錦織 桃子（京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科学）  
南谷 泰仁（東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野）  
福原 規子（東北大学病院・血液内科）

\* 委員長

## 日本造血・免疫細胞療法学会 HLA不適合血縁者間移植（第3版）

発行日 令和5年12月25日

発行者 日本造血・免疫細胞療法学会