

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

強度減弱前処置による移植後シクロホスファミドを用いた
血縁者間 HLA 半合致移植後における
併用免疫抑制剤の減量および早期中止の
多施設共同第 II 相試験

- JSCT Haplo17 RIC -

多施設共同研究実施計画概要書

研究代表者：北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野 豊嶋 崇徳

研究責任者：北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野 杉田 純一

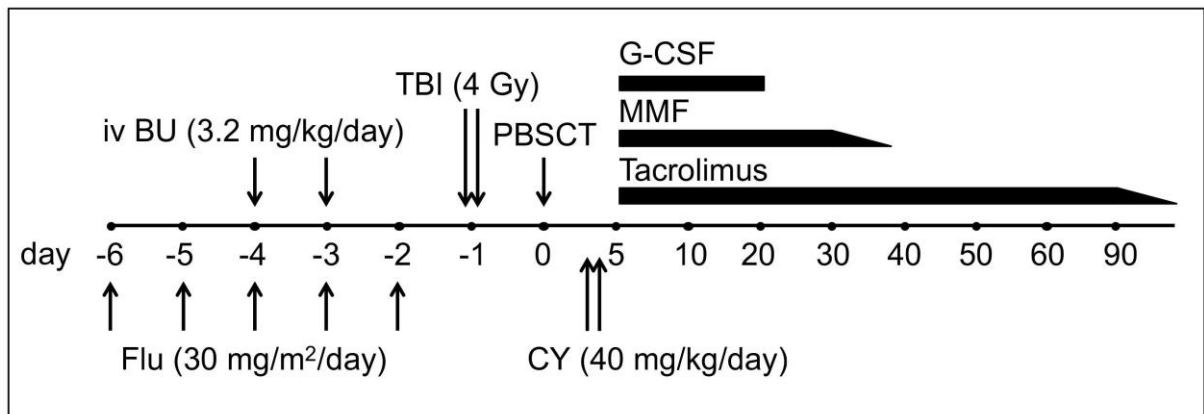
1. 概要

1.1. シェーマ

強度減弱前処置による同種造血幹細胞移植の適応があり、かつ HLA 適合の血縁または非血縁のドナーを有さない血液悪性疾患患者

患者同意取得

症例適格性確認表を FAX



経過観察

移植後 30 日・180 日・12 ヶ月・24 ヶ月

1.2. 目的

強度減弱前処置による同種造血幹細胞移植の適応があり、かつ HLA 適合の血縁または非血縁のドナーを有さない血液悪性疾患患者を対象として、「リン酸フルダラビン 150mg/m²、静注ブスルファン 6.4mg/kg、全身放射線照射 4Gy」による前処置および移植後シクロホスファミドによる GVHD 予防を用いた血縁者間 HLA 半合致移植後における併用免疫抑制剤の減量および早期中止の安全性と有効性を前向きに検討する。

1.3. 試験デザイン

多施設共同臨床第 II 相試験

1.4. 選択基準

0.4.1. 適格基準

1. 対象疾患：同種造血幹細胞移植の適応となる血液悪性疾患患者
2. 病期：寛解期、非寛解期を問わない
3. 同意取得時の年齢が 15 歳以上、70 歳以下
4. 過去の自家移植、同種移植の既往を問わない
5. Performance status (PS) 0-2
6. 登録前 28 日以内の時点で主要臓器（心、肝、腎、肺）の機能が保たれており、以下のすべての基準をみたすこと
 - (a) 心駆出率 $\geq 50\%$
 - (b) T.Bil $\leq 2.0\text{mg/dl}$ かつ AST・ALT が正常値上限の 3 倍以下
 - (c) $C_{Cr} \geq 30\text{ml/min}$
 - (d) 酸素非投与下の $SpO_2 \geq 95\%$
7. HLA 適合血縁ドナーを有さない
8. HLA 適合非血縁ドナーを有さない（患者の病態などにより非血縁ドナーの調整を待つことができないと医師が判断した場合を含む）
9. 骨髄破壊的前処置の適応とならない患者
10. 本研究への参加についての同意が文書で得られている患者
（患者が未成年の場合は代諾者および本人からの文書による同意）

1.4.2. 除外基準

1. HIV 抗体が陽性である患者
2. 活動性のある重複癌を有する患者
3. 活動性のある感染症を有する患者
4. 妊娠または妊娠の可能性がある患者および授乳中の患者
5. 移植前処置や移植片対宿主病予防に用いる薬剤（シクロホスファミド、フルダラビン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなど）に対して過敏症の既往を有する患者
6. ドナー HLA に対して特異性のある HLA 抗体を有する患者
7. 移植前 13 日以内にプロトコール治療以外の化学療法の追加を要する患者
8. Body mass index (BMI) 30 以上の患者
9. その他、担当医師が不相当と判断した患者

1.5. プロトコール治療計画

1.5.1. 移植前治療

0.5.1. 移植前治療

Fludarabine (フルダラ®)	30mg/m ²	day -6,-5,-4,-3,-2
iv Busulfan (ブスルフェクス®)	3.2mg/kg	day -4,-3
全身放射線照射 (TBI)	4Gy	day -1

※TBIは day-1 に 4Gy/2fr を推奨するが、day-6 から day 0 までの期間であれば可とする

1.5.2. GVHD 予防

Cyclophosphamide (エンドキサン®)	40mg/kg	day 3,4
Tacrolimus (プロGRAF®)	0.02-0.03mg/kg	day 5-90 (以後漸減中止)
Mycophenolate Mofetil (ミコフェノール酸モフェチル®)	15m/kgx2	day 5-30 (以後漸減中止)

※治療を要する GVHD を認めない場合は day90 以降に漸減中止を行う。
 ※治療を要する GVHD を認める場合にも、day30 以降は速やかに漸減し、原則として 7 日以内に中止を行う。尚、主治医が MMF 継続投与が GVHD の治療に必須であると判断する場合には投与期間延長も許容する。

1.5.3. 移植細胞および HLA 適合性

HLA-A 座、B 座、C 座、DR 座に対する遺伝子型を確認し半合致(8 座中 4 座一致)または半合致に準ずる(8 座中 5 座一致)血縁者をドナーとし、day 0 に末梢血幹細胞の輸注を行う。

1.5.4. G-CSF

G-CSF は day5 より好中球生着まで投与を行う。G-CSF 製剤は保険適応にもとづいて使用する。

1.6. 目標症例数と登録期間・研究期間

目標症例数：55 名

登録期間：2 年間 (2017 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日)

研究期間：4 年間 (2017 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日)

1.7. 主要評価項目(primary endpoint)

移植後 180 日までの非再発死亡割合

1.8. 副次評価項目(secondary endpoint)

1. 移植後 30 日までの生着達成割合
2. 移植後 180 日・1 年・2 年までの急性 GVHD・慢性 GVHD の発症割合・重症度
3. 移植後 1 年・2 年までの非再発死亡割合
4. 移植後 180 日・1 年・2 年までの再発割合
5. 移植後 180 日・1 年・2 年までの無病生存割合
6. 移植後 180 日・1 年・2 年までの全生存割合
7. 移植後 180 日・1 年・2 年までの感染症発症割合
8. 移植後 180 日・1 年・2 年までの GVHD free, relapse free survival (GRFS)
9. 移植後 180 日・1 年・2 年時点での免疫抑制剤中止割合
10. 移植日～移植後 7 日目における発熱の状況
11. 前治療開始日から移植後 100 日までの grade3 以上の有害事象の発症状況
12. Disease risk index (DRI) に基づく上記評価項目のサブグループ解析

1.9. UMIN 臨床試験登録

UMIN 試験 ID : UMIN000026002

登録試験名 : 強度減弱前処置による移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植後における併用免疫抑制剤の減量および早期中止の多施設共同第 II 相試験

1.10. 研究組織

1.10.1. 研究代表者

北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野 豊嶋 崇徳

1.10.2. 研究責任者

北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野 杉田 純一

1.10.3. プロトコール作成委員

北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野	杉田 純一
札幌北榆病院 血液内科	太田 秀一
九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科	宮本 敏浩
久留米大学病院 血液・腫瘍内科	長藤 宏司
国家公務員共済組合連合階 浜の町病院 血液内科	衛藤 徹也
岡山大学病院 血液・腫瘍内科	前田 嘉信

1.10.4. 生物統計担当

愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部 松尾 恵太郎

1.10.5. 効果安全性評価委員

藤沢市民病院 血液内科	藤巻 克通
北海道がんセンター 血液内科	藤本 勝也
九州大学病院別府病院 内科	伊藤 能清

1.10.6. 研究事務局

北海道大学大学院医学研究科 血液内科学分野 杉田 純一
 〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目
 TEL : 011-706-7214 FAX : 011-706-7823
 e-mail : sugitaj@med.hokudai.ac.jp

1.10.7. データセンター

JSCT-Haplo17 データセンター
 〒104-0031 中央区京橋 3-3-13 平和ビル 3 号館 4 階
 TEL : 03-6225-2025、FAX : 0800-800-4855 又は 03-6225-2026
 e-mail : jsct-office@umin.ac.jp

1.10.8. 研究支援組織

財団法人 地域医学研究基金

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 背景

同種造血幹細胞移植は血液悪性疾患に根治をもたらす有用な治療法であるが、適切なドナーがいなければ実施することはできない。同種造血幹細胞移植に最も適したドナーは HLA 適合の血縁ドナー (HLA-matched related donor, MRD) であるが MRD が得られる確率は 30%未満である。MRD がいない場合には、骨髄バンクを介した HLA 適合非血縁ドナー (HLA-matched unrelated donor, MUD) が第 2 選択となるが、骨髄バンクに MUD が見つからない場合、MUD は存在するがコーディネートに時間がかかるため、患者にとって適切なタイミングで移植できない場合などには臍帯血移植、血縁者間 HLA 半合致移植が行われている現状がある。

血縁者間 HLA 半合致移植は親子であれば 100%、同胞であれば 50%の確率で HLA 半合致となるため、ほぼすべての患者にドナーが得られ、さらに血縁者間移植であることから迅速な移植調整が可能である点が利点であるが、従来は重症 GVHD や感染症などによる非再発死亡リスクの高さからその適応は限られていた。一方で、近年米国より報告された移植後シクロホスファミド (posttransplant cyclophosphamide, PTCy) を用いた血縁者間 HLA 半合致移植では、移植後 day3、day4 にシクロホスファミドを投与することで、同種抗原に反応した T 細胞 (alloreactive T cells) を選択的に傷害し移植片対宿主病 (GVHD) を予防する一方で、同種抗原に反応しない T 細胞 (non-alloreactive T cells) は障害しないため、in vivo または ex vivo による T 細胞除去を用いた HLA 半合致移植を施行した場合に比べて移植後の免疫回復に優れ、移植関連死亡割合が減少することが期待されている。米国における第 II 相試験では 210 例を対象とし 87%に生着、II-IV 度の急性 GVHD が 27%、III-IV 度の急性 GVHD が 5%、慢性 GVHD が 15%、非再発死亡が 18%と良好な結果であった¹⁻³。この結果を踏まえて行われた多施設共同試験 (BMT CTN 0603 試験) では 55 例を対象とし 96%に生着、II-IV 度の急性 GVHD が 32%、III-IV 度の急性 GVHD が 0%、慢性 GVHD が 13%、非再発死亡は 7%と同様に良好な結果が示されている⁴。

本邦では本試験の先行試験である全国多施設共同第 II 総試験 (JSCT Haplo13 試験) において PTCy を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植を実施し、II-IV 度の急性 GVHD が 23%、III-IV の急性 GVHD が 3%、慢性 GVHD が 15%、主要評価項目である day100 での非再発死亡は 19% (初回移植例に限れば 11%) との結果を報告し本邦においても安全に実施可能であることが示された⁵。2014 年よりは全国多施設共同第 II 総試験 (JSCT Haplo14 RIC) において FLu(30mg/m² x 5 日) + BU(3.2mg/kg x 2 日) + TBI4Gy からなる強度減弱前処置を用いて PTCy を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植を実施し、2015 年 12 月に目標症例数である 62 例に到達した。2017 年 1 月時点では II-IV 度の急性 GVHD は 16%、III-VI 度の急性 GVHD は 7%、1 年時点での慢性 GVHD は 22%、非再発死亡は day100 で 6%、dy180 で 15%、1 年で 19%と高い安全性が示されている。さらに 2016 年からは全国多施設共同第 II 総試験 (JSCT Haplo16 RIC) において FLu(30mg/m² x 5 日) + BU(3.2mg/kg x 2 日) + TBI4Gy からなる強度減弱前処置はそのままに、MMF の day35 以降の早期中止、PTCy の減量を行っており、2016 年 11 月に目標症例数である 36 例に到達している。2017 年 1 月時点で移植後 100 日報告が回収された 20 例において急性 GVHD は II 度 1 例、III 度 2 例、IV 度 0 例であり明らかな重症急性 GVHD の増加は認められていない。

以上のように先行試験 (Haplo13、Haplo14 RIC、Haplo16 RIC) において GVHD の発症頻度が少ないことは望ましいことではあるが、一方で過度の免疫抑制は感染症や再発の増加につながることで危惧される。免疫抑制剤を可能な限り減量することができれば感染症などによる非再発死亡の低下および再発率の低下が期待されうることから、本試験ではさらなる免疫抑制剤の減量・早期中止を試みることにした。

PTCy の投与量に関しては Johns Hopkins からの初期の報告で day3 の 1 日のみ投与では day3、day4 の 2 日投与と比較して生存率や急性 GVHD には差は認めなかったものの、慢性 GVHD が増加するという報告がなされたため、現時点で 50mg/kg の 2 日間 (day 3, day 4) が主流となっているが、この投与量が本当に至適な投与量かどうかに関する検討は十分には行われていない¹。Nakamae らの単施設における前方視的試験によると 25mg/kg x 1 日と 25mg/kg x 2 日を比較したところ少数例であり有意差にはいたっていないものの III-IV 度の急性 GVHD が増加する可能性が示されていることから少なくとも 50mg/kg は必要と考えられるが、100mg/kg よりは減量できる可能性がある⁶。特に強度減弱前処置の適応となる高齢者や合併症を有する患者、同種移植の既

往を有する患者では PTCy 減量による非再発死亡リスクの軽減が期待されうることから、先行研究である Haplo16 RIC では 20%減量した 40mg/kg x 2 日投与を試みた。本試験では Haplo16 RIC と同様に引き続き 40mg/kg x 2 日で実施する。

Tacrolimus の投与期間に関しては、Johns Hopkins のグループが 2016 年の米国血液学会において早期中止の報告を行った⁷。この報告では初期の 47 例は day90 に中止、その後の 55 例は day60 での中止を行ったところ、急性 GVHD はやや増加するものの、慢性 GVHD の増加は認めていないことを報告した。この結果から少なくとも一部の症例においては Tacrolimus の早期中止が可能であると思われ、本試験では治療を要する GVHD を認めない場合は day90 以降に Tacrolimus の漸減・中止を行うこととする。

MMF に関しては本邦において保険適応外であるが Nakane らが血縁者間 HLA 適合移植を対象に多施設共同第 II 相試験を行い、血縁者間移植では MMF1500mg、非血縁者間移植では MMF3000mg をカルシニューリン阻害剤と併用することで標準的な GVHD 予防法であるカルシニューリン阻害剤と MTX を併用した場合と同等の GVHD 予防効果が得られる可能性を報告した⁸。また臍帯血移植においては Uchida らが 15mg/kg、1 日 2 回（合計 30mg/kg/日）の投与量が有用であることを報告している^{9,10}。これらの結果から本邦においても MMF は GVHD 予防を目的に安全に使用可能な薬剤であると考えられるが PTCy を用いた HLA 半合致移植における適切な投与量、投与期間は明らかではない。例えば Johns Hopkins のグループ¹⁻³は 15mg/kg、1 日 3 回（合計 45mg/kg）を day35 まで、Bacigalupo らのグループ^{11,12}は 15mg/kg、1 日 2 回（合計 30mg/kg/日）、day30 までとしており、MMF を異なる投与量、投与期間で投与している。先行試験である Haplo13、Haplo14 においては、Johns Hopkins のグループや Bacigalupo らのグループの報告で用いられていた骨髄ではなく、末梢血幹細胞を用いることから GVHD リスクの増加を懸念し、MMF15mg/kg、1 日 3 回を day35 まで、以後漸減しながら day60 まで投与としていた。その結果、Haplo13 での急性 GVHD は II-IV 度が 23%、III-IV 度が 3%、Haplo14 RIC でも 2017 年 1 月時点では II-IV 度の急性 GVHD は 16%、III-VI 度の急性 GVHD は 7%、1 年時点での慢性 GVHD は 22%と十分に低く、欧米での末梢血幹細胞を用いた報告と同等または低い結果であった¹³⁻¹⁷。この結果から Haplo16 RIC では PTCy の減量とともに MMF の day35 以降の早期中止を試みており、2017 年 1 月時点で移植後 100 日報告が回収された 20 例における III-IV 度の急性 GVHD は 2 例のみであり明らかな GVHD の増加は認められていない。これらの結果から MMF の減量および投与期間の短縮は可能と思われ、本試験では Bacigalupo らのグループと同様に 15mg/kg、1 日 2 回（合計 30mg/kg）、day5-day30（以後速やかに漸減中止）を用いることとする。

さらに近年は PTCy を用いた HLA 半合致移植と MRD または MUD からの移植を比較した報告が多数なされている¹⁸⁻²⁴。CIBMTR のレジストリデータを用いた大規模な検討を中心として、いずれの報告においても非再発死亡率、再発率、無増悪生存率、全生存率などの移植成績は PTCy を用いた血縁者間 HLA 半合致移植と MRD または MUD からの移植と同等であり、GVHD、特に慢性 GVHD は PTCy を用いた HLA 半合致移植で少ないという結果であった。いずれも後方視的な解析ではあるが、これらの結果から PTCy を用いた HLA 半合致移植は MRD または MUD が得られない場合の代替ドナーとして考慮すべき方法の一つであるといえ、必ずしも非寛解期や第 2 寛解期以降など疾患リスクの高い症例のみに限る必要はないと考えられる。そのため Haplo16 RIC では先行試験である Haplo13、Haplo14 よりも適応を拡大し、第 1 寛解期も含め「同種移植の適応があり、HLA 適合の血縁または非血縁のドナーを有さない血液悪性疾患患者」とした。さらに年齢上限についても Kasamon らの報告において 50-59 歳、60-69 歳、70-75 歳の 3 群を比較し、II-IV 度の急性 GVHD が高齢で多かったものの、その他の移植成績においては年齢群による差は認められていないことから、70 歳を上限とすることとした²⁵。本試験でも Haplo16 RIC と同様の適格基準を継続する。

これらの現状を踏まえて、「リン酸フルダラビン 150mg/m²、静注ブスルファン 6.4mg/kg、全身放射線照射 4Gy」による強度減弱前処置および「40mg/kg x 2 日間」からなる移植後シクロホスファミドによる GVHD 予防を用いた血縁者間 HLA 半合致移植後の併用免疫抑制剤の減量および早期中止の安全性と有効性を多施設で検討する目的で、多施設共同第 II 相試験を計画した。

2.2. 治療対象設定の根拠

強度減弱前処置による同種造血幹細胞移植の適応となる血液悪性疾患患者を対象とし、年齢

は本邦での成人領域における一般的な強度減弱前処置による同種移植適応年齢である 15 歳以上、70 歳以下とした。

2.3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.3.1. 予想される利益

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植を施行することにより、HLA 適合の血縁または非血縁のドナーを有さない成人血液悪性疾患患者に同種移植を施行することが可能となる。さらに移植後の併用免疫抑制剤の減量および早期中止を行うことで、感染症などによる非再発死亡の低下および再発率の低下が期待される。研究参加患者の研究期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険により支払われるため、日常診療に比して、患者が本研究に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。ただし、GVHD 予防として用いるエンドキサン[®]、ミコフェノール酸モフェチル[®]およびエンドキサン[®]投与時に使用するウロミテキサン[®]、グラニセトロン[®]は、保険適応外であるため JSCT 研究会の研究費で購入し施設に提供する。

2.3.2. 予想される不利益

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植後の併用免疫抑制剤の減量および早期中止を行うことで従来と比較し GVHD が増加する可能性、非再発死亡が増加する可能性を否定できない。これらのリスクや不利益を最小化するために、「5. 患者選択規準」、「7.5. 推奨される併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討されている。重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.4. 研究デザイン

本研究は、一群の患者群を追跡した有効性を検討する単群試験である。

2.4.1. エンドポイント設定根拠

HLA 適合の血縁または非血縁のドナーを有さない血液悪性疾患患者の血縁者間 HLA 半合致同種造血幹細胞移植成績は、移植前治療および移植片対宿主病予防の適正化によって改善すると想定し、「リン酸フルダラビン 150mg/m²、静注ブスルファン 6.4mg/kg、全身放射線照射 4Gy」による強度減弱前処置、および移植後シクロホスファミドを用いた GVHD 予防による血縁者間 HLA 半合致移植後の併用免疫抑制剤の減量および早期中止の安全性と有効性の評価を主目的とすることとした。

主要評価項目は、移植後 180 日までの非再発死亡割合とした。

副次評価項目として、本治療法の有効性の指標として、移植後 180 日・1 年・2 年までの急性 GVHD・慢性 GVHD の発症割合・重症度、GVHD free, relapse free survival (GRFS)、移植後 180 日・1 年・2 年時点での免疫抑制剤中止割合を安全性の指標として、移植後 30 日までの生着達成割合、移植後 1 年・2 年までの非再発死亡割合、再発割合、無病生存割合、全生存割合、感染症発症割合、前治療開始日から移植後 100 日までの grade3 以上の有害事象の発症状況、移植日～移植後 7 日目における発熱の状況を設定した。また、Disease risk index (DRI) に基づくの上記評価項目のサブグループ解析を副次評価項目として設定した。

2.4.2. 臨床仮説と登録症例数設定根拠

以下の根拠により登録期間を 2 年間と設定し 55 例を目標症例数とする。

先行する臨床試験である Haplo14 RIC では day180 の非再発死亡割合が 15%、1 年の非再発死亡割合が 19%であった。本試験では血縁者間 HLA 半合致移植後の併用免疫抑制剤の減量および早期中止を実施するため GVHD が増加する可能性は否定できないが、一方で免疫抑制剤の減量および早期中止による感染症などの非再発死亡の減少が期待され、結果として非再発死亡の増加はないものと期待するため、day180 での期待非再発死亡割合を先行試験である Haplo14 RIC での非再発死亡割合と同等の 15%と設定する。

また本臨床試験では血縁者間 HLA 半合致移植後の併用免疫抑制剤の減量および早期中止

を実施するため非再発死亡割合が増加する可能性も否定はできない。MRD、MUD を有しない場合の HLA 半合致移植以外の治療選択肢として臍帯血移植が考えられ、近年、Konuma らが日本造血細胞移植学会のデータベースを用いて行った本邦における 50 歳以上の急性白血病を対象に対する臍帯血移植 1310 例の後方視的検討では day100 で非再発死亡割合は 25.2%、2 年で非再発死亡割合は 40.5%であった²⁶。day180 時点における非再発死亡割合は直接算出されていないが、累積発症曲線をもとに day180 における閾値非再発死亡割合を 30%と設定する。

移植後 180 日までの非再発死亡割合の閾値 30%、期待値 15%とし、二項分布のスコア検定を用いた正規近似にもとづく方法により、 α エラー 0.05（片側）で検出力 0.8 を達成するために必要な症例数は 50 例となった。10%程度の脱落を考慮し、目標症例数を 55 例とする。

2.5. 本研究の意義

同種造血幹細胞移植は血液悪性疾患患者に治癒をもたらす可能性がある治療法であるが、適切なドナーがいなくては行うことができない。本研究において「リン酸フルダラビン 150mg/m²、静注ブスルファン 6.4mg/kg、全身放射線照射 4Gy」による強度減弱前処置および移植後シクロホスファミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルを用いた GVHD 予防を用いた血縁者間 HLA 半合致移植の安全性と有効性が明らかになれば、HLA 適合の血縁または非血縁のドナーを有さない場合の移植方法の 1 つとして本プロトコール治療を位置づけることができるとともに、併用免疫抑制剤の減量および早期中止により、再発率の低下、感染症の減少などが期待できる。

3. 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;14:641-650.
- 2) 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;16:482-489.
- 3) Munchel AT, Kasamon YL, Fuchs EJ. Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011;24:359-368.
- 4) Eapen M, O'Donnell P, Brunstein CG, et al. Mismatched related and unrelated donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with hematologic malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1485–1492.
- 5) 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;21:1646–1652.
- 6) Nakamae H, Koh H, Katayama T, et al. HLA haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using reduced dose of posttransplantation cyclophosphamide for poor-prognosis or refractory leukemia and myelodysplastic syndrome. *Exp. Hematol.* 2015;43(11):921–929.e1.
- 7) Kasamon YL, Fuchs EJ, Zahurak M, et al. Shortened-Duration Tacrolimus after Nonmyeloablative HLA-Haploidentical (NMA haplo) BMT with High-Dose Posttransplantation Cyclophosphamide (PTCy) Facilitates Strategies for Relapse Reduction. *Blood* 2016;128:Abstract 831.
- 8) Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, et al. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int. J. Hematol.* 2016 [Epub ahead of print].
- 9) Uchida N, Wake A, Nakano N, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation.* 2011;92:366–371.
- 10) 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.* 2016;22:1844–1850.
- 11) Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;19:117–122.
- 12) Bacigalupo A, Dominiotto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:S37–S39.
- 13) Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, et al. Haploidentical Transplantation Using T Cell Replete Peripheral Blood Stem Cells and Myeloablative Conditioning in Patients with High-Risk Hematologic Malignancies Who Lack Conventional Donors is Well Tolerated and Produces Excellent Relapse-Free Survival: Results of a Prospective Phase II Trial. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1859–1866.
- 14) Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, et al. Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1299–1307.
- 15) Bhamidipati PK, DiPersio JF, Stokerl-Goldstein K, et al. Haploidentical transplantation using G-CSF-mobilized T-cell replete PBSCs and post-transplantation CY after non-myeloablative conditioning is safe and is associated with favorable outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:1124–1126.
- 16) Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, et al. Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cells for

- Transplantation of Hematological Diseases from Related, Haploidentical Donors after Reduced-Intensity Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20:890–895.
- 17) Castagna L, Crocchiolo R, Fürst S, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2014;20:724–729.
 - 18) Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126:1033–1040.
 - 19) 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;34:3141–3149.
 - 20) Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016;127:938–947.
 - 21) Bashey A, Zhang X, Jackson K, et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016;22:125–133.
 - 22) Solomon SR, Sizemore CA, Zhang X, et al. Impact of Donor Type on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1816–1822.
 - 23) Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2013;31:1310–1316.
 - 24) Solh M, Zhang X, Connor K, et al. Factors Predicting Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Multivariable Analysis from a Single Center. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1403–1409.
 - 25) Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Prince GT, et al. Outcomes of Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Blood or Marrow Transplantation With High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide in Older Adults. *J. Clin. Oncol*. 2015;33:3152–3161.
 - 26) Konuma T, Tsukada N, Kanda J, et al. Comparison of transplant outcomes from matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell and unrelated cord blood in patients 50 years or older. *Am. J. Hematol*. 2016;91(5):E284–92.
 - 27) Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123:3664–3671.

4. 研究実施予定施設

施設設名	科名	責任医師
北海道大学病院	血液内科	豊嶋 崇徳
北榆会 札幌北榆病院	血液内科	太田 秀一
市立函館病院	血液内科	堤 豊
市立旭川病院	血液内科	柿木 康孝
秋田大学医学部附属病院	血液内科	奈良 美保
宮城県立がんセンター	血液内科	佐々木 治
東北大学病院	血液・免疫科	大西 康
大崎市民病院	血液内科	高橋 太郎
山形県立中央病院	血液内科	大本 英次郎
福島県立医科大学附属病院	血液内科	木村 哲
新潟大学医歯学総合病院	高密度無菌治療部	柴崎 康彦
獨協医科大学病院	血液・腫瘍内科	高橋 渉
東京医科大学病院	血液内科	後藤 守孝
東京女子医科大学病院	血液内科	吉永 健太郎
東京医療センター	血液内科	上野 博則
東京慈恵会医科大学附属病院	腫瘍・血液内科	齋藤 健
日本医科大学附属病院	血液内科	山口 博樹
がん・感染症センター都立駒込病院	血液内科	大橋 一輝
防衛医科大学校病院	血液内科	木村 文彦
千葉大学医学部附属病院	血液内科	武内 正博
神奈川県立がんセンター	血液内科	金森 平和
横浜市立大学医学部附属病院	リウマチ・血液・感染症内科	萩原 真紀
東海大学医学部附属病院	血液腫瘍内科	鬼塚 真仁
成田赤十字病院	血液腫瘍科	青墳 信之
埼玉医科大学総合医療センター	血液内科	渡部 玲子
名古屋第一赤十字病院	血液内科	加賀谷 裕介
名古屋市立大学病院	血液・腫瘍内科	楠本 茂
名古屋医療センター	血液内科	飯田 浩充
豊橋市民病院	血液・腫瘍内科	倉橋 信悟
愛知医科大学病院	血液内科	後藤 峰明
岐阜市民病院	血液内科	笠原 千嗣
江南厚生病院	血液・腫瘍内科	河野 彰夫
伊勢赤十字病院	血液・感染症内科	玉木 茂久
大手前病院	血液内科	釜江 剛
近畿大学医学部附属病院	血液・膠原病内科	松村 到
関西医科大学付属枚方病院	血液腫瘍内科	佐竹 敦志
京都第二赤十字病院	血液内科	魚嶋 伸彦
京都府立医科大学附属病院	血液・腫瘍内科	黒田 純也
京都大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	近藤 忠一
京都第一赤十字病院	血液内科	内山 人二
石川県立中央病院	血液内科	山口 正木
富山県立中央病院	血液内科	奥村 廣和
滋賀医科大学医学部附属病院	血液内科	南口 仁志
神戸市立医療センター中央市民病院	血液内科	石川 隆之
先端医療センター病院	細胞治療科	平本 展大
神戸大学医学部附属病院	腫瘍・血液内科	薬師神 公和
兵庫県立がんセンター	血液内科	村山 徹
山口大学医学部附属病院	第三内科	中邑 幸伸

島根大学医学部附属病院	腫瘍・血液内科	鈴木 淳司
米子医療センター	血液腫瘍科	但馬 史人
岡山大学病院	血液・腫瘍内科	前田 嘉信
香川大学医学部附属病院	血液内科	今滝 修
徳島赤十字病院	血液科	原 朋子
徳島大学病院	血液内科	賀川 久美子
愛媛県立中央病院	血液内科	中瀬 浩一
原三信病院	血液内科	村 智彦
九州がんセンター	血液内科	崔 日承
九州大学病院	血液・腫瘍・心血管内科	宮本 敏浩
浜の町病院	血液内科	衛藤 徹也
九州医療センター	血液内科	岩崎 浩己
JCHO 九州病院	血液・腫瘍内科	小川 亮介
久留米大学病院	血液・腫瘍内科	長藤 宏司
雪の聖母会聖マリア病院	血液内科	今村 豊
佐賀大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	安藤 寿彦
佐世保市総合医療センター	血液内科	森内 幸美
長崎大学病院	血液内科	澤山 靖
熊本大学医学部附属病院	血液内科	井上 明威
大分県立病院	血液内科	宮崎 泰彦
大分大学医学部附属病院	血液内科	緒方 正男
今村病院分院	血液内科	中野 伸亮

2017年4月10日 時点