アレムツズマブを用いたハプロアイデンティカルドナーからの HLA 不適合移植

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

アレムツズマブはリンパ球に広く発現する CD52 に対する抗体で、半減期が長いことが特徴である。移植前処置として投与することでレシピエント T 細胞を抑えて拒絶を予防するとともに、移植後も長く有効血中濃度が保たれることでドナー T 細胞を抑えて移植片対宿主病 (GVHD) を予防し、HLA 不適合の大きいハプロアイデンティカルドナーからのハプロ移植を可能としている。ウイルス感染症に対する対策には工夫が必要であるが、アレムツズマブを用いたハプロ移植は進行期造血器疾患に対して安全に行い得る治療であることがこれまでの臨床試験において示されている。ただし非寛解期移植での移植後再発・再燃が多い問題は疾患リスクごとのプロトコルで行っている最新の臨床試験においても依然克服できておらず、アレムツズマブや移植後免疫抑制剤の投与方法のさらなる調整の他、早期ドナーリンパ球輸注などによって移植後の抗腫瘍免疫を高める検討が必要である。(日本造血細胞移植学会誌 10(1): 23-29, 2021.)

緒言

進行期造血器疾患において、同種造血幹細胞移植が治療を目指せる唯一の治療方法となることは多い。しかし血縁や骨髄バンクに HLA 適合度の高いドナーを見いだせない患者もあり、また骨髄バンクの場合にはコーディネート期間を病状から待てない場合もある。このような場合に臍帯血と並んで代替ドナーとなり得るのがハプロアイデンティカルドナーである。HLA 不適合のハプロアイデンティカルの血縁者はより多くの患者が有しており、速やかな移植も可能となる。また臍帯血で問題となり得る、体格の大きい成人において十分な細胞数が得られない場合がある、造血回復までに時間を要するといった点については、ハプロアイデンティカルドナーからの移植 (ハプロ移植) の方が優位であるかもしれない。近年、このハプロ移植の施行件数は増加していて一般的な移植方法の 1 つとなりつつあるが、その方法はステロイド、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (antithymocyte globulin, ATG) を含めた強力な移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 予防を用いたいわゆる兵庫医大方式¹⁻³や移植後大量シクロホスファミド (posttransplant cyclophosphamide, PT CY) 法⁴⁻⁷など様々である。我々は CD52 分子を標的とするモノクローナル抗体で

あるアレムツズマブを移植前処置に併用する方法でハプロ移植を行っており、これまでに蓄積された知見について紹介をさせていただきたい。

アレムツズマブについて

CD52 分子は主にリンパ球 (T, B, NK 細胞すべて) と樹状細胞に発現していて、造血幹細胞にはあまり発現していない。特にリンパ球では細胞あたり約 5×10^5 分子と大量に発現しているため、補体が関与するリンパ球破壊の格好の標的抗原となる。そのため本薬剤は慢性リンパ性白血病の治療薬として良好な成績が報告されており^{8,9}、本邦での適応は現在までのところ再発または難治性の慢性リンパ性白血病のみとなっている。

アレムツズマブについては米国での製品名である Campath という呼ばれ方が良く知られている。(本邦では欧州での商品名である MabCampath 〈マブキャンパス〉として販売されている。)これは CD52 を標的とする抗体が 1980 年代前半にケンブリッジ (Cambridge) 大学の病理学部 (Pathology) においてラットモノクローナル抗体として、まず作成されたことに由来する。前述のようにリンパ球に対する親和性が高く、リンパ球抑制効果が強かったことか

Submitted October 5, 2020; Accepted October 13, 2020; Published online, January 15, 2021. (Handling Editor: Naoyuki Uchida, Toranomon Hospital)

Key words: alemtuzumab, haploidentical transplantation, HLA-mismatched donor, non-remission, relapse

Correspondence: Shinichi Kako, Division of Hematology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, 1-847, Amanuma-cho, Omiya-ku, Saitama-city, Saitama, 330-8503, Japan. E-mail: shinichikako@asahi-net.email.ne.jp
dx.doi.org/10.7889/hct-20-015 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

ら、当初より造血幹細胞移植時のGVHD予防薬としての役割が検討された。しかしこのラットモノクローナル抗体はIgMタイプ(Campath-1M)¹⁰では*in vivo*での効果が長続きせず、IgGタイプ(Campath-1G)¹¹では一部の患者に抗ラット抗体(human anti-rat antibody, HARA)が出現するという問題が生じた。そこでHARAの出現を回避するためにヒトIgGのフレームワークにCampath-1Gの一部を導入してヒト化したCampath-1Hが開発され、これがアレムツズマブとなっている。

移植前処置におけるアレムツズマブの使用

アレムツズマブの特徴として、体内に投与後の半減期が長いということがある。Morrisらは移植8日前から4日前の5日間、1日20 mg(計100 mg)のアレムツズマブを投与し、10人の患者に対して血縁もしくは非血縁ドナーからの同種移植を施行した。この試験ではアレムツズマブの血中濃度測定が行われ、アレムツズマブ最終5日目投与直後に最高血清中濃度(median: 13.7 $\mu\text{g/mL}$, range: 7.5-16.6 $\mu\text{g/mL}$)となり、半減期を約8日として移植後56日間にわたってリンパ球傷害性があるとされる0.1 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度が維持されたと報告されている¹²。このように長期に有効血中濃度が維持されることから前処置として移植前にアレムツズマブを投与することでレシipient 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でドナーT細胞も抑えられることとなり、GVHDを予防することも可能となる。英国のグループも塩酸フルダラビン(fludarabine, Flu)とメルファラン(melphalan, Mel)に加えて、Morrisらと同様に計100 mg/bodyのアレムツズマブを前処置として用いた同種移植についての報告を行っている^{13,14}。これらの試験ではHLA 2座までの不適合を含む血縁、非血縁ドナーから移植が行われているが、95%以上の患者で生着が認められ、また重篤なGVHD発症率は5%程度と低かった。しかしアレムツズマブの有効血中濃度が長期に持続することによる免疫回復遅延のために、感染症リスクの増加と抗腫瘍免疫の低下が危惧された。そこで英国のグループはHLA 適合同胞からの移植を対象に、前処置に用いるアレムツズマブの減量を検討する試験を行った¹⁵。アレムツズマブが30 mg/bodyもしくは20 mg/bodyの用量で移植1日前に投与された患者では、それぞれ5人中2人ならびに5人中3人で28日までにアレムツズマブの血中濃度が0.1 $\mu\text{g/mL}$ 未満まで低下した。なお20 mg/body投与した患者では30 mg/body以上投与した患者と比較して重篤なGVHD発症頻度が増え、一方で30 mg/body投与の患者では40 mg/body、60 mg/body(移植1日前、2日前に

分割投与)と同等の重症GVHD発症率であったもののリンパ球の回復は早かった。なお移植後免疫抑制剤としてはシクロスポリンのみが投与されていた。

Duke大学ではFluとシクロホスファミド(cyclophosphamide, CY)に加えて、移植4日前から移植当日までの5日間に英国グループの減量前用量と同等の計100 mgのアレムツズマブを投与する前処置を用いてハプロアイデンティカルドナーからのミニ移植を行った¹⁶。GVHD予防としてはmycophenolate mofetil (MMF)を用い、シクロスポリンを併用することもあった。49人の患者について報告されておりグレードII-IV GVHD発症率は16%で、治療関連死亡は移植後100日の時点で10.2%であった。一次生着不全、二次生着不全がそれぞれ6%、8%認められ、1年生存率は31%であり、標準リスク患者のみに限定すると63%であった。しかしサイトメガロウイルス(cytomegalovirus, CMV)の再活性化が86%で認められ、14%ではCMV感染症が発症している。その結果、感染症死亡が全死亡の22%を占めているという問題があった。Duke大学からはその後、リンパ系腫瘍に対してはFluとMelに、骨髄系腫瘍に対してはFluとブスルファン(busulfan, Bu)に、それぞれアレムツズマブを移植4日前から1日前までの4日間、計80 mgを加えるというミニ移植の前処置でハプロ移植を行った報告がなされている。GVHD予防はMMF単独であった¹⁷。その結果、リンパ系腫瘍で16人中2人、骨髄系腫瘍では17人中8人もの患者で生着不全が認められていた。また生着患者におけるグレードIII-IVの急性GVHD発症率も27%と高く、2年生存率は27%となっていた。アレムツズマブを用いたハプロ移植において、アレムツズマブの投与方法のみでなく、併用する前処置薬、GVHD予防薬なども治療成績に大きく寄与する可能性が示唆された。

本邦におけるアレムツズマブを用いたハプロ移植

アレムツズマブのような抗体製剤を用いた際のリンパ球抑制効果は、使用用量と投与タイミングに大きく依存すると考えられる。さらにGVHD発症の頻度が低いとされる日本人患者においてハプロ移植にアレムツズマブを用いる場合には、日本人に適した用量・投与タイミングの決定が不可欠である。東京大学無菌治療部において行われたハプロ移植の臨床試験では、骨髄破壊の前処置(CY+全身放射線照射<total body irradiation, TBI>)もしくは強度減弱前処置(Flu+BU±TBI)にアレムツズマブ0.2 mg/kg/日を移植8日前から3日前までの6日間、計1.2 mg/kg併用する末梢血幹細胞移植が行われた¹⁸。年齢中央値49.5歳の12人の患者が対象となり、8人が非寛解期、4人が高リスク急性白血病的寛解期での移植であった。中央値17.5日で全患者にお

いて好中球生着を認め、キメリズム検査では完全ドナー型が確認された。急性GVHD発症はグレードⅡが1人、グレードⅢが1人と比較的強く抑えることができ、慢性GVHDは限局型を2人で認めたのみであった。さらに移植後100日以上生存した患者では免疫抑制剤を終了することができていた。なおCD4陽性T細胞、CD8陽性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CMVの再活性化が高率に認められ、2人で網膜炎、1人で出血性膀胱炎を発症するに至った。ただしウイルスに限らず細菌や真菌も含め、感染関連死亡は認められていない。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における使用の国内承認を目指し、医師主導治験が行われた¹⁹。まず3人の患者で上記の先行研究と同じアレムツズマブの投与方法でのハプロ移植が行われ、治療の成功と定義された好中球生着、移植後60日生存、グレードⅢ以上の急性GVHDなしという条件を満たした。そのためその後の患者ではアレムツズマブの1日投与量が0.16 mg/kg/日に減量となり、移植8日前から3日前までの6日間の合計投与量は0.96 mg/kgとなった。この用量でのアレムツズマブ投与が行われた11人の患者においては感染症による早期死亡1名を除いた10人で好中球生着が認められ、グレードⅡの急性GVHD発症は2人で認められたが、グレードⅢ以上の急性GVHD発症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、本来期待されていたHLA不適合による強力な抗腫瘍効果も依然抑制され過ぎてしまっていた可能性がある。実際、アレムツズマブが0.96 mg/kgと以前より減量されていても、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞の回復は遅く、CMVの再活性化とCMV感染症が問題となった。一方でサイモグロブリン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認められなかった。これはアレムツズマブでは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。

アレムツズマブ減量の試み

ハプロ移植は移植後の再発・再燃のリスクの高い進行期造血器疾患患者に行われることが多かったが、前述の2つの臨床試験においてはアレムツズマブを前処置に用いたハプロ移植の安全性を示すことはできたが、特に非寛解期移植患者では移植後の再発・再燃率が高く、改善が必要で

あった。また致命的とはならなかったもののCMV感染のコントロールに難渋することが多かったことも問題であった²⁰。そこで進行期造血器疾患患者を対象として、前処置におけるアレムツズマブの使用用量をより低用量としたハプロ移植の有効性を検討する臨床試験を行った (UMIN000007913)²¹。2012年から2015年までに自治医科大学附属さいたま医療センターにて14人の進行期造血器疾患に対して行われたこの臨床試験では、前処置 (CY/TBI, Flu/BU/TBI, Flu/Mel/TBI) に加えられるアレムツズマブの用量は0.25 mg/kg/日を移植4日前、3日前の2日間のみ、計0.5 mg/kgまで減量した。ドナーソースはすべて末梢血で、移植後免疫抑制剤はシクロスポリン (移植前日より3 mg/kgで開始し、目標血中濃度は移植後30日まで500 ng/mLとし、その後は週10%ずつ減量) と短期メソトレキセート療法 (10 mg/m²を移植後1日、7 mg/m²を移植後3, 6, 11日に投与) に行った。患者年齢中央値は36歳で、原疾患は急性白血病9人、骨髄異形成症候群2人、非ホジキンリンパ腫2人、重症再生不良性貧血1人であり、移植時寛解患者は1人のみ (同種移植後再発患者) であった。また同種移植の既往がある患者が4人含まれていた。感染により早期死亡した1人を除き、全員が中央値17日で好中球生着を認め、完全ドナーキメリズムも確認された。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という結果であった。移植後60日の時点でドナー細胞が生着し、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を主評価項目としたが、12人 (86%) で到達することができた。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。ウイルス感染症としてはCMV感染症として網膜炎と口腔内潰瘍病変が1人ずつで認められ、ATG使用歴のあった再生不良性貧血患者でEBウイルス関連リンパ増殖症が認められた。なお本試験では単純ヘルペスウイルス感染症・帯状疱疹ウイルス感染症の予防を200 mg/日の低用量アシクロビルにて行っていたが²²、患者4人で移植後に単純ヘルペスウイルス感染症を疑う所見が認められた。これらはガンシクロビルまたはホスカビルによる治療が有効であった。また3人の患者で無菌性髄膜炎を生じ、髄膜炎用量のアシクロビル投与で改善している。このように移植後ヘルペスウイルスによると思われる感染症が多い印象であった。以前の臨床試験で移植後35日まではアシクロビル1,000 mgによる予防投与を行っており、アレムツズマブ使用用量自体は多かったにも関わらず今回のようなヘルペスウイルスによると思われる感染症は認められなかった。アレムツズマブを用いた移植の場合、その用量が少量であっても移植後早期のアシクロビル200 mgによる予防投与で

Table 1. Comparison of transplantation with alemtuzumab and thymoglobulin

		alemtuzumab (0.5 mg/kg) (n=14)	thymoglobulin (5 mg/kg) (n=12)
Sex	M/F	11/3	7/5
Age	median (range)	36 (19-61)	33 (15-64)
Remission/non-remission at HSCT		1/13*	3/9
Previous allogeneic HSCT	+/-	4/10	6/6
Donor age	median (range)	39 (23-63)	36 (22-60)
Donor relationship	sibling/parents or children	6/8	7/5
Engraftment +/- (use of G-CSF)		13/1 (5)	11/1 (7)
	median days of engraftment (range)	21 (14-31)	17 (15-73)
Acute GVHD	Grade I / II / III / IV	4/0/0/0	4/1/1/0
Chronic GVHD	limited/extensive	3/0	2/3
Outcomes of HSCT at remission	NRM/Relapse	1/0	0/1
Outcomes of HSCT at non-remission	NRM/Relapse or Progression	2/6	2/5
CMV infection/disease		12/2	5/0
EBV-high DNA load**/LPD		1/1	4/1

*One patient with aplastic anemia is included in 13 patients who underwent transplantation in non-remission.

**High DNA load was defined to be more than 1×10^4 copies/mL.

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; G-CSF, Granulocyte-colony stimulating factor; GVHD, graft-versus-host disease; NRM, non-relapse/progression mortality; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus, DNA, deoxyribonucleic acid, EBV-LPD, EBV-related lymphoproliferative disorder

This table was modified from reference 21.

はヘルペスウイルス感染症を十分に抑えることができず、アシクロビル耐性ウイルス出現につながっていた可能性がある²³。

なお本臨床試験の結果を、臨床試験外で自施設にて行われていたサイモグロブリンを移植4日前、3日前に2.5 mg/kg ずつ投与する方法によるハプロ移植の結果と比較した (Table 1)。サイモグロブリン使用の移植で移植後のメソトレキセートの投与用量が多い (15 mg/m²を移植後1日, 10 mg/m²を移植後3, 6, 11日に投与) 以外は移植方法に大きな違いはなかったが、アテムツズマブ使用患者でCD8陽性T細胞の回復が遅く、GVHD発症率が低い傾向があった。またサイモグロブリン使用患者でEBウイルス再活性化の頻度が高かった。その他の臨床成績に大きな相違はなかった。なおこれらの抗体製剤においては投与量とタイミングによって治療成績は変わる可能性が高く、比較の解釈には注意が必要と考える。

上記の臨床試験の結果を踏まえ、我々は2015年6月よりアテムツズマブを用いたハプロ移植について新たな臨床試験を自治医科大学附属病院とさいたま医療センターの2施設で開始した。この試験では進行期造血器疾患を非寛解期もしくは移植後再発の高リスク患者とそうでない標準リスク患者とにわけ、標準リスク患者では前述のUMIN000007913試験と同様の方法で行い (UMIN000018283)、高リス

ク患者においてはアテムツズマブの総投与量は0.5 mg/kgのままとしたが、移植後のメソトレキセートの用量を移植後1, 3, 6日に5 mg/m²ずつの投与のみに減弱し、シクロスポリンも血中濃度を500 ng/mLに保つよう開始するが、生着症候群やGVHDの所見がなければ生着後2週間の段階で血中濃度300 ng/mLまで減量、移植後30日を過ぎた時点でGVHDの症状がなければ10%/週の割合での減量を行うこととした (UMIN000018298) (Figure 1)。2020年9月までに標準リスク患者12人、高リスク患者27人が参加している。これまでのところメソトレキセート減量もあって2回目の同種移植の患者でも安全に治療を行えている印象であるが、やはり非寛解期移植における再発・再燃が大きな問題となっており、今後移植後早期にドナーリンパ球輸注を加えるなど、ハプロ移植における抗腫瘍効果を最大限に生かす試みが必要であると考えている。なお新規の臨床試験では移植後早期のヘルペスウイルス感染症予防をバラシクロビル500 mgによって行っているが、この変更によってこれまでのところ移植後のヘルペスウイルス感染症は問題となっていない。

おわりに

適切な用量のアテムツズマブを用いることで、HLA不適

Figure 1. Myeloablative preconditioning regimen and graft-versus-host disease prophylaxis. Alemtuzumab was added at 0.25 mg/kg for 2 days to myeloablative preconditioning regimen. Abbreviations: TBI, total body irradiation; CY, cyclophosphamide; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation; GVHD, graft-versus-host disease; CSA, cyclosporine, MTX, methotrexate.

	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI 2 Gy × 2	↓	↓	↓					
CY 60 mg/kg				↓	↓			
Alemtuzumab 0.25 mg/kg				↓	↓			
PBSCT								↓

GVHD prophylaxis

CSA 3 mg/kg day-1~

MTX 10 mg/m² day1, 7 mg/m² day3,6,11 for standard risk patients
5 mg/m² day1,3,6 for high risk patients

合の大きいハプロ移植においても、重症 GVHD 発症を十分に抑制して安全性の高い治療を行うことが可能と考える。しかし非寛解期移植における高い再発・再燃率が続いており、免疫抑制の強度の調整や移植後のドナーリンパ球輸注などの検討によりさらなる改善を図っていく必要がある。アレムツズマブは移植前処置における使用の適応を得るための申請を行っているところであるが現時点では承認が得られていない。そのためアレムツズマブを移植前に使用するためには海外からの輸入が必要となる。さらに現在はアレムツズマブを用いたハプロ移植は特定臨床研究として行う必要があり、以前に比べて多大な労力が試験遂行に必要となってきた。アレムツズマブの移植前使用への適応拡大が待たれるところである。

謝辞

自治医科大学におけるアレムツズマブの臨床研究は厚生労働科学研究委託費「HLA 不適合血縁者間移植の治療成績を向上し、造血器疾患治療における位置づけを明らかにするための研究」班（研究代表者：神田善伸）ならびに日本医療研究開発機構研究費「HLA 不適合血縁者間移植の治療成績を向上し、造血器疾患治療における位置づけを明らかにするための研究」班（研究開発代表者：神田善伸）において行われています。臨床試験に参加して下さった患者様、診療に携わったスタッフに感謝申し上げます。

著者役割

論文執筆は賀古真一が行った。

利益相反の開示

本論文発表内容に関連して、申告すべき利益相反はない。

文献

1. 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**: 1-8.

2. Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, et al. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; **12**: 1073-1084.
3. Ikegame K, Yoshida T, Yoshihara S, 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; **21**: 1495-1505.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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**: 432-441.
8. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood.* 2002; **99**: 3554-3561.

9. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007; **25**: 5616–5623.
10. Waldmann H, Polliak A, Hale G, et al. Elimination of graft-versus-host disease by in-vitro depletion of alloreactive lymphocytes with a monoclonal rat anti-human lymphocyte antibody (CAMPATH-1). *Lancet*. 1984; **2**: 483–486.
11. Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, et al. Improving the outcome of bone marrow transplantation by using CD52 monoclonal antibodies to prevent graft-versus-host disease and graft rejection. *Blood*. 1998; **92**: 4581–4590.
12. 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**: 404–406.
13. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2000; **96**: 2419–2425.
14. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood*. 2002; **99**: 1071–1078.
15. Chakraverty R, Orti G, Roughton M, et al. Impact of in vivo alemtuzumab dose before reduced intensity conditioning and HLA-identical sibling stem cell transplantation: pharmacokinetics, GVHD, and immune reconstitution. *Blood*. 2010; **116**: 3080–3088.
16. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol*. 2007; **25**: 690–697.
17. Kanda J, Long GD, Gasparetto C, et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation using alemtuzumab from HLA-matched related, unrelated, or haploidentical related donors for patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; **20**: 257–263.
18. 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**: 1351–1357.
19. 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**: 294–300.
20. Oshima K, Kanda Y, Kako S, et al. Case report: persistent cytomegalovirus (CMV) infection after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab: emergence of resistant CMV due to mutations in the UL97 and UL54 genes. *J Med Virol*. 2008; **80**: 1769–1775.
21. 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**: 256–264.
22. Kawamura K, Wada H, Yamasaki R, et al. Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013; **15**: 457–465.
23. Langston AA, Redei I, Caliendo AM, et al. Development of drug-resistant herpes simplex virus infection after haploidentical hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood*. 2002; **99**: 1085–1088.

HLA-mismatched haploidentical transplantation using low-dose alemtuzumab

Shinichi Kako

Division of Hematology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

Abstract

Alemtuzumab is a monoclonal antibody against CD52, which is expressed on pan-lymphocytes. It has a long terminal half-life after it has been added to conditioning regimens. Therefore, it can prevent graft rejection and graft-versus-host disease (GVHD) by depleting host and donor T-cells, respectively. Previous clinical trials have shown that human leukocyte antigen (HLA)-mismatched haploidentical transplantation using alemtuzumab could be performed safely, although prophylaxis against viral infection should be considered carefully. On the other hand, a high relapse/progression rate was still observed in non-remission patients, even in the present trials, which included lower doses of alemtuzumab and methotrexate and rapid tapering of cyclosporine. We are now planning to perform prophylactic donor lymphocyte infusion after haploidentical transplantation to augment the graft-versus-tumor effect. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 10 (1): 23–29, 2021.)