

Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT)

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた HLA 適合ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の 多施設共同第 II 相試験

- JSCT ATG 15 -

多施設共同研究実施計画概要書

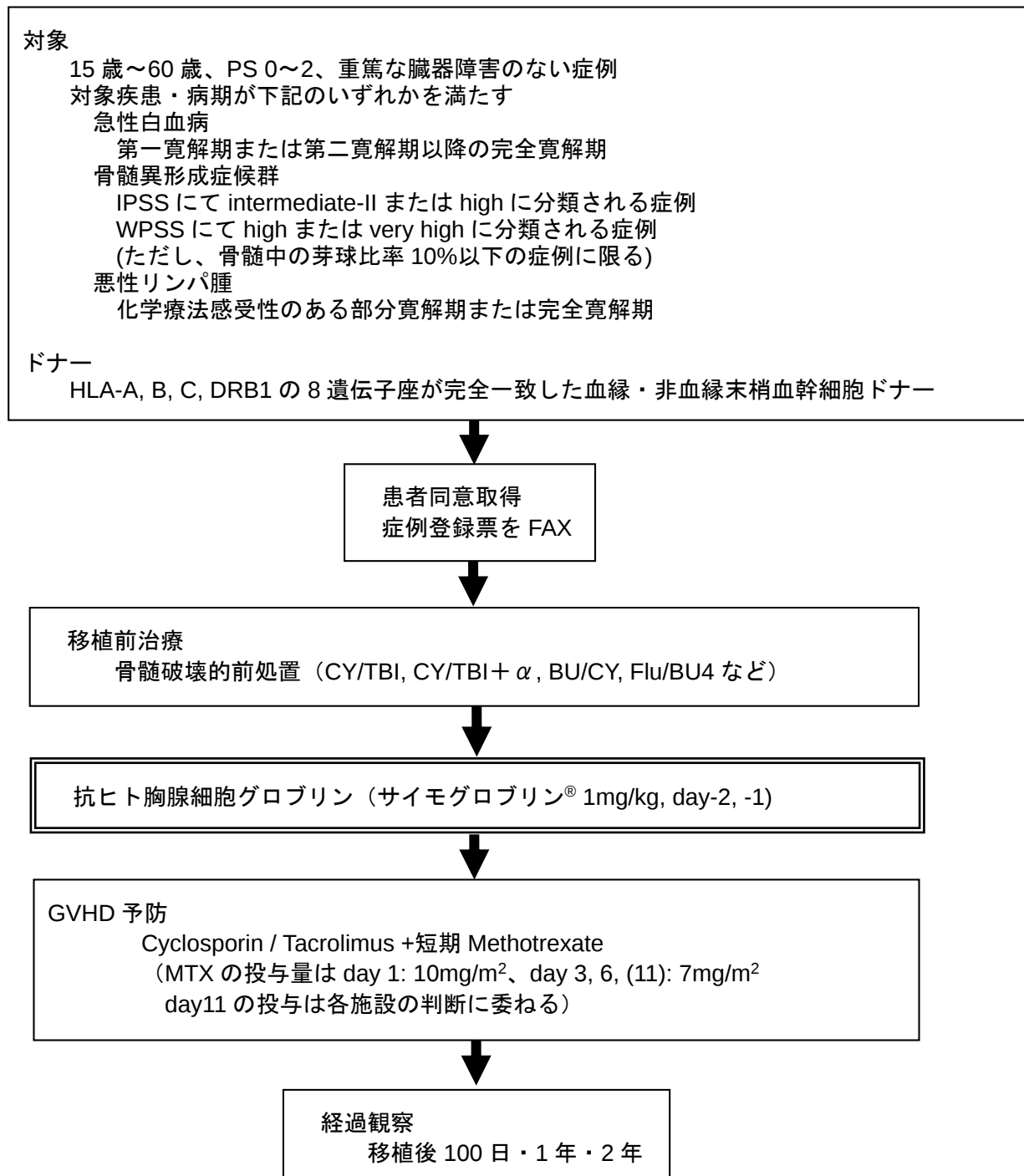
研究代表者：北海道大学大学院医学研究科 血液内科学野 豊嶋 崇徳

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

2015 年 8 月 10 日 第 1 版

1.概要

1.1. シーマ



1.2. 目的

骨髄破壊的前処置を用いて HLA 適合血縁または非血縁ドナーから同種末梢血幹細胞移植患者を施行する血液悪性疾患患者を対象とし、GVHD 予防を目的とした抗ヒト胸腺細胞グロブリン(サイモグロブリン® 1 mg/kg, day -2, -1) 投与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

1.4.1. 適格基準

- 対象疾患・病期が下記(a)～(c)のいずれかを満たす
 - 急性白血病
第一寛解期または第二寛解期以降の完全寛解期
 - 骨髄異形成症候群
IPSS にて intermediate-II または high に分類される症例、
WPSS にて high または very high に分類される症例
(ただし、骨髄中の芽球比率 10%以下の症例に限る)
 - 悪性リンパ腫
化学療法感受性のある部分寛解期または完全寛解期
- 同意取得時の年齢が 15 歳以上、60 歳以下
- HLA-A, B, C, DRB1 の 8 遺伝子座が完全一致した血縁または非血縁末梢血幹細胞ドナーを有する
- Performance status(PS) 0-2
- 登録前 28 日以内の時点で主要臓器（心、肝、腎、肺）の機能が保たれている患者
- 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

- HIV 抗体が陽性である患者
- 活動性のある重複癌を有する患者
- 活動性のある感染症を有する患者
- 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
- 抗ヒト胸腺細胞グロブリン(サイモグロブリン®)に対して重篤な過敏症の既往を有する患者
- 同種移植の既往を有する患者
- その他、担当医師が不適当と判断した患者

1.5. プロトコル治療計画

1.5.1. 移植前治療

移植前処置は下記のいずれかを満たす骨髄破壊的前処置¹とする。

iv Busulfan (ブスルフェクス®)	7.2 mg/kg を超える
Melphalan (アルケラン®)	140 mg/m ² を超える
全身放射線照射 (TBI)	8 Gy を超える

具体的には下記を代表的な骨髄破壊的前処置とするが、患者の年齢・全身状態、疾患の状態などにより上記骨髄破壊的前処置の基準を満たす範囲での変更は可とする。

- ・ Cyclophosphamide (120 mg/kg) + TBI (12Gy/6fr)
- ・ iv Busulfan (12.8 mg/kg) + Cyclophosphamide (120 mg/kg)
- ・ Fludarabine (120-180 mg/m²) + iv Busulfan (12.8 mg/kg)

1.5.2. GVHD 予防

Cyclosporine(サンディミュン®)、または Tacrolimus(プログラフ®)
+

短期 Methotrexate(メソトレキセート®)

(day 1: 10 mg/m², day 3, 6, (11): 7 mg/m², day 11 の投与は各施設の判断に委ねる)

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、8 座中 8 座一致の血縁者または非血縁者をドナーとし、day 0 に末梢血幹細胞の輸注を行う。

1.6. 目標症例数と登録期間・研究期間

目標症例数：70 名

登録期間：3 年間（2015 年 11 月 1 日～2018 年 10 月 31 日）

研究期間：5 年間（2015 年 11 月 1 日～2020 年 10 月 31 日）

1.7. 主要評価項目(primary endpoint)

移植後 100 日までの III-IV 度の急性 GVHD 発症割合

1.8. 副次評価項目(secondary endpoint)

1. 移植後 100 日までの生着達成割合
2. 移植後 100 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 100 日・1 年・2 年までの非再発死亡割合
4. 移植後 100 日・1 年・2 年までの再発割合
5. 移植後 100 日・1 年・2 年までの無病生存割合
6. 移植後 100 日・1 年・2 年までの全生存割合
7. 移植後 100 日・1 年・2 年までの感染症発症割合
8. 移植後 100 日・1 年・2 年までの GVHD free, relapse free survival (GRFS)
9. 移植後 1 年・2 年時点での免疫抑制剤中止割合
10. 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
11. 移植前処置別の上記評価項目のサブグループ解析
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：UMIN000018645

登録試験名：抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた HLA 適合ドナーからの同種末梢血幹細胞移植の多施設共同第 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

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科

稲本 賢弘

名古屋第一赤十字病院 血液内科

川島 直実

島根県立中央病院 血液腫瘍科

吾郷 浩厚

九州大学病院 血液・腫瘍内科

宮本 敏浩

1.10.4. 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

1.10.5. データセンター

JSCT-ATG15 データセンター

1.10.6. 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

2.1.1. 同種末梢血幹細胞移植の現状

同種末梢血幹細胞移植は、本邦では 1990 年代後半より臨床研究が進み、2000 年 4 月の診療報酬改正で同種末梢血幹細胞移植の健康保険適用が承認されたことによって急速に普及してきた。2010 年 10 月には非血縁者間末梢血幹細胞採取・移植が導入され、今後同種末梢血幹細胞移植がさらに増加すると考えられている。

2.1.2. 同種末梢血幹細胞移植の GVHD 発症リスク

急性 GVHD に関しては、報告により結果に差はあるものの末梢血幹細胞移植と骨髄移植において急性 GVHD の発症頻度はほぼ同等であるか grade III-IV の重症 GVHD は PBSCT に多いとされる。HLA 一致同胞間における末梢血幹細胞移植と骨髄移植の 9 つのランダム化比較試験を統合したメタアナリシスにおいては骨髄移植と比較し末梢血幹細胞移植では grade II-IV の急性 GVHD には有意差を認めないが、grade III-IV の急性 GVHD は有意に増加するという結果であった²。本邦における 2000 年から 2005 年のレジストリデータ (n=707) を用いた後方視的解析においても同様に grade II-IV の急性 GVHD は骨髄移植群 26%に対して末梢血幹細胞移植群 35%であり有意差を認めなかったが (p=0.221)、grade III-IV の急性 GVHD は骨髄移植群 5.4%に対して、末梢血幹細胞移植群 14%と、末梢血幹細胞移植群で有意に発症頻度が高かった (p=0.021)³。多変量解析でも末梢血幹細胞移植のハザード比 2.23 であり、grade III-IV の急性 GVHD の有意な危険因子であった (p=0.04)。さらに、2006 年から 2011 年のレジストリーデータ (n=6848) を用いた解析では HLA 一致骨髄移植に対する HLA 一致末梢血幹細胞移植のハザード比は grade II-IV の急性 GVHD で 1.28 (95%CI : 1.08-1.50, p=0.0034)、grade III-IV の急性 GVHD で 1.85 (95%CI : 1.37-2.50, p<0.0001) であり、いずれも末梢血幹細胞移植で有意に高リスクであった⁴。

慢性 GVHD の発症頻度は骨髄移植と比較し末梢血幹細胞移植で高いことが多く報告されており、HLA 一致同胞間における末梢血幹細胞移植と骨髄移植の 9 つのランダム化比較試験を統合したメタアナリシスにおいても移植後 3 年時点での慢性 GVHD および広範型慢性 GVHD の発症頻度は、骨髄移植群と比較し末梢血幹細胞移植で有意に高リスクであった²。本邦における 2000 年から 2005 年のレジストリデータを用いた後方視的解析でも骨髄移植と比較し末梢血幹細胞移植での広範型慢性 GVHD のハザード比は 1.93 (95%CI : 1.32-2.84, p=0.001) であり有利なリスク因子であった³。

以上より本邦において末梢血幹細胞移植は骨髄移植と比較し重症急性 GVHD、慢性 GVHD の発症リスクが高いといえる。

2.1.3. 欧米における抗胸腺細胞グロブリンの報告

GVHD 発症頻度を低下させるため抗ヒト胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin, ATG) を用いる試みがなされており、ウサギ ATG に関してはこれまでに 5 つのランダム化比較試験および多数の非ランダム化試験が行われている⁵⁻³²。これらの試験において ATG の種類、投与量、投与タイミングは異なっており、単純な比較は困難であるが、多くの試験において急性 GVHD の減少が、ほとんどの試験において慢性 GVHD の減少が報告されている。特に慢性 GVHD の減少は移植後の Quality of life (QOL) の改善にも寄与することが期待され、実際にいくつかの報告では QOL の改善効果が報告されている^{7,12,21}。一方で graft-versus-leukemia (GVL) 効果の減弱により再発の増加が懸念されるが、骨髄破壊の前処置を用いた検討では再発が増加するとの報告を認めない。ただし強度減弱前処置を用いた検討では 6 試験中 4 試験で再発が増加する可能性が示唆されているため、前処置強度により異なる結果が出る可能性はある^{20,22,25,29}。これらの結果より本研究では骨髄破壊の前処置に限定した検討を行うこととした。

2.1.4. 本邦における抗胸腺細胞グロブリンの報告

本邦では主に小児重症再生不良性貧血対象に抗胸腺細胞グロブリンを用いた同種移植の成績が報告されてきた³³⁻³⁵。

Nakai らは HLA 一致同胞に対する末梢血幹細胞移植患者を対象に移植前処置として fuldarabine (または cladribine) と busulfan を用いた強度減弱前処置に加えてサイモグロブリン 2.5 mg/kg/日 × 2-4 日 (総投与量 5-10 mg/kg) を用いた群 (n=20) と用いなかった群 (n=19) を後方視的に比較し、ATG 使用群において急性 GVHD、慢性 GVHD とともに減少すること報告している³⁶。

Teshima らは 21 施設における強度減弱前処置を用いて HLA 適合または不適合の血縁ドナー移植を施行した 341 例について後方視的解析を行った³⁷。この報告では HLA 適合移植 250 例中 14 例、HLA1 抗原不適合移植 57 例中 21 例、HLA2 抗原以上不適合移植 34 例中 14 例に ATG が使用されており、多変量解析において ATG 投与群の急性 GVHD のハザード比は 0.55 (95%CI:0.29-1.02, p=0.057)、慢性 GVHD のハザード比は 0.42 (95%CI : 0.20-0.85) であった。

Hatanaka らは全国調査によって集積された非血縁者間骨髄移植における ATG-Fresenius(ATG-F)を用いた 86 例について報告している³⁸。この報告では 92%の症例で強度減弱前処置を用いていた。grade II-IV 度の急性 GVHD は 20%、grade III-IV の急性 GVHD は 8%、慢性 GVHD は 19%、広範型慢性 GVHD は 8%であり、過去の非血縁者間骨髄移植における報告³⁹と比べ急性 GVHD、慢性 GVHD とともに減少している可能性が示唆された。ATG-F の総投与量は 10-20 mg が中心であり、Finke らの報告^{8,9}で用いられた 60 mg/kg と比較すると少ない投与量であった。

Fuji らは単施設において強度減弱前処置を用いて非血縁者間同種骨髄移植を施行した 103 例を対象に、ATG-F 群 (n=33)、TBI 4Gy 群 (n=30)、TBI 2Gy 群 (n=40) の 3 群を後方視的に比較検討した⁴⁰。ATG-F の投与量は 10mg/kg が 13 例、5mg/kg が 20 例であり、やはり欧米の報告と比較すると少量であるが、急性 GVHD、慢性 GVHD とともに有意に減少することが報告されている。

以上のように本邦における抗胸腺細胞グロブリンの報告はいずれも後方視的な解析であり、主に強度減弱前処置を用いた報告である。

2.1.5. 抗ヒト胸腺細胞グロブリンの種類・投与量・投与タイミング

現在、本邦で市販されている抗ヒト胸腺細胞グロブリンはウサギ ATG であるサイモグロブリン®のみであり、造血幹細胞移植の前治療を対象に 2.5 mg/kg/日 × 4 日間 (総投与量 10 mg/kg) の投与量で保険承認がなされている。欧米では主に 4-10 mg/kg の投与量での報告がなされているが、日本人での GVHD 頻度は欧米よりも低いことが知られており⁴¹⁻⁴³、より少ないサイモグロブリンの投与量でも十分な可能性がある。また 10 mg/kg のサイモグロブリン®を再生不良性貧血の移植前処置に用いた場合、ATG-F を用いた場合と比較し免疫回復が不良であるという本邦での報告⁴⁴もあることから 10 mg/kg は本邦では過剰な投与量である可能性がある。

本邦においてサイモグロブリン®の至適投与量を検討した報告はなく、後方視的な解析結果からは欧米での投与量より少量であっても有効である可能性が示唆されているものの、現時点で本邦における GVHD 予防を目的とした移植前処置におけるサイモグロブリン®の至適投与量は明らかではない。現在進行中の臨床試験として北日本血液研究会では「抗ヒト胸腺細胞グロブリンを用いた同種末梢血幹細胞移植療法の多施設共同パイロット試験

(UMIN000017170)」があり、この臨床試験では HLA 一致末梢血幹細胞移植患者を対象にサイモグロブリン® 1 mg/kg/日を day -2, -1 に投与している (総投与量 : 2 mg/kg)。本試験では現在までに登録症例 4 例において、急性 GVHD は 0 例、慢性 GVHD に関してはカルシニューリン阻害剤の減量中に NIH 基準の中等症に該当する肝機能障害を 1 例に認めたが、カルシニューリン阻害剤の再増量のみにより軽快している。またウイルス感染症に関しては全例に CMV 抗原血症を認めたが CMV 感染症発症は認められず、その他の明らかな感染症も認めていない。1 例は day 230 に再発を認めたが、残りの 3 例は無病生存中であり、少なくとも安全性に関しては許容可能であると考えられた。

この結果を踏まえ、本研究では抗ヒト胸腺細胞グロブリン（サイモグロブリン®）1 mg/kg/日を day -2, -1 に投与することとした（総投与量：2 mg/kg）。

これらの現状を踏まえて、骨髓破壊の前処置を用いて HLA 適合血縁または非血縁ドナーから同種末梢血幹細胞移植患者に対する抗ヒト胸腺細胞グロブリン（サイモグロブリン® 1 mg/kg, day -2, -1）の有効性と安全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

ATG による免疫抑制が再発を増加させる可能性を否定できないため、疾患は急性白血病（第一寛解期または第二寛解期）、骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫（化学療法感受性のある部分寛解または完全寛解）を対象とし、前処置は骨髓破壊的前処置に限定することとした。さらに年齢は本邦での成人領域における一般的な骨髓破壊的前処置による同種移植適応年齢である 15 歳以上、60 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

抗ヒト胸腺細胞グロブリンを用いることにより本臨床試験の主要評価項目である III-IV 度の急性 GVHD が減少する可能性がある。さらには慢性 GVHD 発症割合の減少、移植後 1 年・2 年の時点での免疫抑制剤中止割合が増加する可能性がある。

2.3.2. 予想される不利益

抗ヒト胸腺細胞グロブリンを用いることにより感染症が増加する可能性、再発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シングル・アーム研究である。

2.4.1. エンドポイント設定根拠

骨髓破壊的前処置を用いた HLA 適合血縁または非血縁ドナーから同種末梢血幹細胞移植患者に GVHD 予防を目的とした抗ヒト胸腺細胞グロブリン（サイモグロブリン® 1 mg/kg, day -2, -1）投与の有効性と安全性を評価することを主目的とすることとした。

主要評価項目は、移植後 100 日までの III-IV 度の急性 GVHD 発症割合とした。

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 100 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 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 100 日までの生着達成割合、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を設定した。また、移植前処置別や 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 3 年間と設定し 70 例を目標症例数とする。

本研究の主要評価項目に関して、本邦における 2000 年から 2005 年のレジストリデータを用いた後方視的解析では血縁者間同種末梢血幹細胞移植における grade III-IV の急性 GVHD 発症頻度は 14%（95%CI 10-18）である³。

本研究では ATG を用いることにより grade III-IV の急性 GVHD 発症率の低下を期待しているため、閾値 grade III-IV 急性 GVHD 発症割合を 18%と設定する。また血縁者間骨髓移植に

における grade III-IV の急性 GVHD 発症率は 5%であること、欧米における前向き比較試験およびメタ解析において、ATG 投与群における grade III-IV の急性 GVHD のハザード比は約 0.5 であることから、期待 grade III-IV 急性 GVHD 発症割合を 7%と設定する。

移植後 100 日までの grade III-IV の急性 GVHD 発症割合の閾値 18%、期待値 7%を α エラー 0.05 (片側)、 β エラー 0.2 で検出するために必要な症例数は 60 例となる。10%程度の脱落を考慮し、目標症例数を 70 例とする。

2.5. 本研究の意義

抗ヒト胸腺細胞グロブリンは急性および慢性 GVHD の発症頻度の減少、重症度の軽減をもたらす可能性がある治療法であるが、本邦での至適な投与量、投与タイミングはまだ明らかではない。

本研究において骨髓破壊の前処置を用いて HLA 適合血縁または非血縁ドナーからの同種末梢血幹細胞移植患者に対する抗ヒト胸腺細胞グロブリンの有効性と安全が明らかになれば、HLA 適合血縁または非血縁ドナーによる同種末梢血幹細胞移植後の GVHD を減少させ、移植成績および移植後 QOL を改善させる可能性がある治療法として本プロトコル治療を位置づけることができる。

3. 参考文献

- 1) Giralt S, Ballen K, Rizzo D, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. Biol. Blood Marrow Transplant. 2009;15:367–369.
- 2) Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. J. Clin. Oncol. 2005;23:5074–5087.
- 3) Nagafuji K, Matsuo K, Teshima T, et al. Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors in patients with leukemia: a propensity score-based comparison from the Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation registry. Int. J. Hematol. 2010;91:855–864.
- 4) Nakasone H, Fukuda T, Kanda J, et al. Impact of conditioning intensity and TBI on acute GVHD after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2015;50:559–565.
- 5) Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2015;21:959–970.
- 6) Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). Blood. 2001;98:2942–2947.
- 7) Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G, et al. Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006;12:560–565.
- 8) Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol. 2009;10:855–864.
- 9) Socié G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. Blood. 2011;117:6375–6382.
- 10) Wang Y, Fu H-X, Liu DH, et al. Influence of two different doses of antithymocyte globulin in patients with standard-risk disease following haploidentical transplantation: a randomized trial. Bone Marrow Transplant. 2014;49:426–433.
- 11) Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, et al. Prevention of Chronic GvHD after HLA-Identical Sibling Peripheral Hematopoietic Stem Cell Transplantation with or without Anti-Lymphocyte Globulin (ATG). Results from a Prospective, Multicenter Randomized Phase III Trial (ATGfamilystudy). Blood 2014;124. Abstarct 37.
- 12) Walker I, Schultz KR, Toze CL, et al. Thymoglobulin Decreases the Need for Immunosuppression at 12 Months after Myeloablative and Nonmyeloablative Unrelated

- Donor Transplantation: CBMTG 0801, a Randomized, Controlled Trial. *Blood*. 2014;124. Abstract 38.
- 13) Zander AR, Kröger N, Schleuning M, et al. ATG as part of the conditioning regimen reduces transplant-related mortality (TRM) and improves overall survival after unrelated stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:355–361.
 - 14) Schattenberg A, van der Meer A, Preijers F, et al. Addition of ATG to the conditioning regimen is a major determinant for outcome after transplantation with partially lymphocyte-depleted grafts from voluntary unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:1115–1121.
 - 15) Remberger M, Svahn B-M, Mattsson J, Ringdén O. Dose study of thymoglobulin during conditioning for unrelated donor allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2004;78:122–127.
 - 16) Basara N, Baurmann H, Kolbe K, et al. Antithymocyte globulin for the prevention of graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: results from the multicenter German cooperative study group. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1011–1018.
 - 17) Russell JA, Turner AR, Larratt L, et al. Adult recipients of matched related donor blood cell transplants given myeloablative regimens including pretransplant antithymocyte globulin have lower mortality related to graft-versus-host disease: a matched pair analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13:299–306.
 - 18) Mohty M, Labopin M, Balère ML, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Leukemia*. 2010;24:1867–1874.
 - 19) Milano F, Au MA, Boeckh MJ, Deeg HJ, Chien JW. Evaluating the impact of antithymocyte globulin on lung function at 1 year after allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2011;17:703–709.
 - 20) Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*. 2011;117:6963–6970.
 - 21) Yu Z-P, Ding J-H, Wu F, et al. Quality of life of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with antihuman thymocyte globulin. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2012;18:593–599.
 - 22) Baron F, Labopin M, Niederwieser D, et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. 2012;26:2462–2468.
 - 23) Bonifazi F, Bandini G, Arpinati M, et al. Intensification of GVHD prophylaxis with low-dose ATG-F before allogeneic PBSC transplantation from HLA-identical siblings in adult patients with hematological malignancies: results from a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1105–1111.
 - 24) Crocchiolo R, Esterni B, Castagna L, et al. Two days of antithymocyte globulin are associated with a reduced incidence of acute and chronic graft-versus-host disease in reduced-intensity conditioning transplantation for hematologic diseases. *Cancer*. 2013;119:986–992.
 - 25) Remberger M, Ringdén O, Häggglund H, et al. A high antithymocyte globulin dose increases the risk of relapse after reduced intensity conditioning HSCT with unrelated donors. *Clin Transplant*. 2013;27:E368–74.
 - 26) Wolschke C, Zabelina T, Ayuk F, et al. Effective prevention of GVHD using in vivo T-cell depletion with anti-lymphocyte globulin in HLA-identical or -mismatched sibling peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:126–130.
 - 27) Dulery R, Mohty M, Duhamel A, et al. Antithymocyte globulin before allogeneic stem cell transplantation for progressive myelodysplastic syndrome: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2014;20:646–654.
 - 28) Baron F, Labopin M, Blaise D, et al. Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party

- of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:389–396.
- 29) Devillier R, Labopin M, Chevalier P, et al. Higher Doses of Antithymocyte Globulin (ATG) Increase the Risk of Relapse in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Undergoing Matched Related Donor Allogeneic Transplantation in First Complete Remission (CR1): An Analysis from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood.* 2014;124. Abstract 729.
 - 30) Remberger M, Sundberg B. Low serum levels of total rabbit-IgG is associated with acute graft-versus-host disease after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: results from a prospective study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009;15:996–999.
 - 31) Podgorny PJ, Ugarte-Torres A, Liu Y, et al. High rabbit-antihuman thymocyte globulin levels are associated with low likelihood of graft-vs-host disease and high likelihood of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010;16:915–926.
 - 32) Chawla S, Dharmani-Khan P, Liu Y, et al. High serum level of antithymocyte globulin immediately before graft infusion is associated with a low likelihood of chronic, but not acute, graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1156–1162.
 - 33) Azuma E, Kojima S, Kato K, et al. Conditioning with cyclophosphamide/antithymocyte globulin for allogeneic bone marrow transplantation from HLA-matched siblings in children with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:1085–1087.
 - 34) Kojima S, Inaba J, Yoshimi A, et al. Unrelated donor marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin and total body irradiation. *Br. J. Haematol.* 2001;114:706–711.
 - 35) Kojima S, Matsuyama T, Kato S, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood.* 2002;100:799–803.
 - 36) Nakai K, Mineishi S, Kami M, et al. Antithymocyte globulin affects the occurrence of acute and chronic graft-versus-host disease after a reduced-intensity conditioning regimen by modulating mixed chimerism induction and immune reconstitution. *Transplantation.* 2003;75:2135–2143.
 - 37) Teshima T, Matsuo K, Matsue K, et al. Impact of human leucocyte antigen mismatch on graft-versus-host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from related donors. *Br. J. Haematol.* 2005;130:575–587.
 - 38) Hatanaka K, Fuji S, Ikegame K, et al. Low incidences of acute and chronic graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation with low-dose anti-T lymphocyte globulin. *Int. J. Hematol.* 2012;96:773–780.
 - 39) Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *Br. J. Haematol.* 2007;137(2):142–151.
 - 40) Fuji S, Ueno N, Hiramoto N, et al. Reduced-intensity conditioning regimen with low-dose ATG-F for unrelated bone marrow transplant is associated with lower non-relapse mortality than a regimen with low-dose TBI: a single-center retrospective analysis of 103 cases. *Int. J. Hematol.* 2013;98:608–614.
 - 41) Kanda J, Kuwatsuka Y, Brazauskas R, et al. Impact of Race on Graft-Versus-Host Disease Rates after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian Versus Japanese Populations. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21. Abstract 13.
 - 42) Oh H, Loberiza FR, Zhang M-J, et al. Comparison of graft-versus-host-disease and survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation in ethnic populations. *Blood.* 2005;105:1408–1416.
 - 43) Morishima Y, Kawase T, Malkki M, et al. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1197–1203.
 - 44) Terasako K, Sato K, Sato M, et al. The effect of different ATG preparations on immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Hematology.* 2010;15:165–169.