未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者	☑ 学会	
(該当する	(学会名;日本道	造血細胞移植学会)
ものにチェ ックする。)	□患者団体	
	(患者団体名;)
	□個人	
	(氏名;)
	成 分 名	ミコフェノール酸 モフェチル
	(一般名)	
	販 売 名	セルセプトカプセル 250/セルセプト懸濁用散 31.8%
	会 社 名	中外製薬株式会社
要望する		日本造血細胞移植学会
医薬品	国内関連学会	(選定理由)医療上必要性が高い
	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	
	未承認薬・適応	
	外薬の分類	
	(必ずいずれかを	
	<u>チェックする。)</u> 効能・効果	
	(要望する効能・	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
	効果について記載	
	する。) 用法・用量	 1回 500~1,500mg を 1 日 2-3 回食後に経口投与す
	用伝・用重 (要望する用法・	T 回 500 ~ 1,500 mg を T ロ 2-5 回 良後に経口投与 9
	用量について記載	る。 なわ、 中断、 症状により 過重 垣 滅り るが、 1 日 3,000mg を上限とする。
	する。)	(特記事項等)
		(付記事項等) 平成 23 年第7回受付時の「代謝・その他 WG」要望番号
要望内容		294と同一要望内容であり、当時と比べ、
		・本邦の新たなエビデンスが追加されたこと
		・欧米で標準的療法としての記載が増したこと
	備考	・ <u>本邦での使用件数が増していること</u> ・全国骨髄バンク推進連絡協議会(患者団体)からの要望
	VIII	も強い
		という実情を踏まえて、再度要望を提出した。
		前回申請時の「医療上の必要性に係る基準」への該当性
		に関する WG の評価

(1) 適応疾患の重篤性についての該当性は、「(ア)生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」と評価されたが、(2) 医療上の有用性についての該当性は、「(エ)上記の基準に該当しない:審査時点において欧米において本剤が標準的治療に位置付けられているとまでは言えない。本剤の医療上の有用性については、本邦で現在進められている厚生労働科学研究費補助金による臨床試験(現在は参考文献1として結果は論文化されている)等の結果が得られた段階で、改めて国内外の情報を整理し、本邦における使用実態等も考慮したうえで判断することが適切と考える。」とされた。

□ 小児に関する要望(該当する場合はチェックする。)

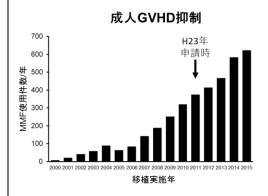
希用の(患方てる疾薬当対推のも、

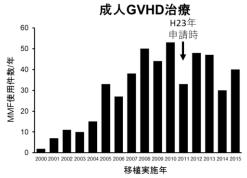
約 700人/年

<推定方法>

日本造血細胞移植データセンターに全国調査データベースの利用申請を行い、データの提供を受けて解析を実施した(申請承認番号 U2017-10)。2000年~2015年に本邦で16歳以上の成人患者に施行された同種造血幹細胞移植は39,079件あり、そのうちMMFがGVHD抑制のために使用されたのは3,729件(9.5%)である。GVHD抑制のためのMMFの使用割合は近年増加傾向にあり、2005年の同種造血幹細胞移植2,233件のうち64件(3%)であったのに対し、2015年に施行された同種造血幹細胞移植3,274件のうち622件(19%)で使用されている。一方、MMFがGVHD治療のために使用されたのは2000年~2015年で487件(1.3%)であり、40-50件/年である。データベースへの報告漏れや使用頻度が増加している点を考慮すると、本邦においてGVHD抑制または治療のために16歳以上の成人患者に使用される人数は現在年間700人程度と推定される。

下図にあるように前回申請時である平成 23 年時には抑制または治療で本邦の成人に使用されたのは延べ 1926 例であったが、欧米を中心に標準的療法としての位置づけが確立したことを反映して、平成 27 年時では述べ 4141 例に増加している。





国内の承

(効能・効果及び用法・用量を記載する)

_{☆(滴}│効能又は効果

認内容 (適応外薬のみ)

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療 (既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応 と診断された場合)

- ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
- ○ループス腎炎

用法及び用量

- 1. 腎移植の場合
- ○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,500mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

○腎移植における拒絶反応の抑制

成人:通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,000mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000mg を上限とする。 小児:通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 $300\sim600$ mg/m² を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

2. 心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制の場合 通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 500~ 1,500mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の 治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

3. ループス腎炎の場合

成人:通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして $1 回 250 \sim 1,000 mg$ を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000mg を上限とする。小児:通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 $150\sim600$ mg/m² を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

「医療上

1. 適応疾病の重篤性

の必要性

▼ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)

に係る基準にの該

□ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

準」への該

□ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

当性

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

(もッすたいる目る該のクる根で複談のクる根で複談のと拠記数該合けるは、といいでは、この当は、るエ当えつす項す最

造血幹細胞移植の対象となる適応疾病は、通常の化学療法では治癒が期待できない白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍や、再生不良性貧血などの骨髄不全を来たす致死的な疾患、先天性免疫不全症および先天性代謝異常症などである。

造血幹細胞移植では、治療関連死亡率が2~3割と高い点が最大の問題点であり、その中でも移植片対宿主病(GVHD)のコントロールは極めて重要である。GVHDは治療関連死亡の主要な原因であると同時に、肺、皮

も適切な1 つにチェッ クする。)

膚、口腔、眼などの重症慢性 GVHD は不可逆的に進行する場合があり、 日常生活に著しい影響を及ぼす。

- 2. 医療上の有用性
- □ア 既存の療法が国内にない
- □ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医 ▼ 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると 考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

国内外において、カルシニューリン阻害剤(シクロスポリン及びタクロリムス水和物)が骨髄移植における移植片対宿主病の抑制の適応を取得しているが、それのみでは十分な抑制効果が得られないと考えられる場合にメトトレキサート又は本剤が併用されると考えられる。ミコフェノール酸 モフェチル(MMF)はメトトレキサートと比較して同等の GVHD 抑制効果を持ち、重症粘膜炎や造血抑制などの有害事象が明らかに少ないというエビデンスがある。特に生着不全のリスクが高いミニ移植、臍帯血移植、HLA 半合致(ハプロ)移植においては MMF が標準治療であることが欧米のガイドラインに記載されている。本邦でも複数の前向き臨床試験にて有効性が示されているため、適応外使用が増加している。上述したように、国内の成人患者に対して 2000 年以降、GVHD 抑制および治療のために 4,000 名以上で使用されている。

追ぜ(態調のン用査収ののシ用を割り収

☑□

□不可

(必ずいずれかをチェックする。)

備考

への協力

本申請は、平成23年第7回受付時の「代謝・その他WG」要望番号294と同一要望内容で、新たなエビデンスや特に重要な部分は下線または*を付記して記載した。国内多施設後方視的研究(文献18,19)における用法用量の詳細に関する補足資料は「成人補足資料.pdf」として添付した。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か 国での承認	□米国	□英国□	□独国 □仏国 □加国 □豪州		
状況	〔欧米	(等6か国での承認内容]			
(該当国にチ	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)				
ェックし、該 当国の承認内	米国	販売名(企業名	名) 承認なし		
容を記載す		効能・効果			
る。)		用法・用量			
		備考			
	英国	販売名(企業名	名) 承認なし		
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考			
	独国	販売名(企業名	名) 承認なし		
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考			
	仏国	販売名(企業名	名) 承認なし		
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考			
	加国	販売名(企業名	名) 承認なし		
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考	6) 777		
	豪州	販売名(企業名	名) 承認なし		
		効能・効果			
		用法・用量			
が火体です		備考			
欧米等 6 か 国での標準	▼ 米国	▼ 英国	☑ 独国 □		
的使用状況	〔欧米	K等6か国での標準的使用内容]			
(欧米等6か					
国で要望内容 に関する承認	米国	ガイドライ	*UpToDate ® (米国で診療ガイドラインとして		
がない適応外		ン名	広く使用されている)		
<u>薬についての</u> み、該当国に		効能・効果	添付した参考文献 2 の 4 頁"Clinical trials		
チェックし、		(または効能・ 効果に関連のあ	suggest that MMF plus a calcineurin inhibitor is as effective as methotrexate plus a calcineurin		
該当国の標準 的使用内容を		る記載箇所)	inhibitor for the prevention of acute GVHD and is		
HJ C H			<u>associated with reduced mucositis and facilitates</u>		

⇒1+ \\ 1. ₩ \	1		C
記載する。)			engraftment. These combinations are most
			commonly used for patients receiving a reduced
			intensity conditioning regimen."さらに、"For most patients undergoing reduced intensity
			allogeneic HCT, we suggest the use of
			mycophenolate mofetil (MMF) plus a calcineurin
			inhibitor in an effort to maximize engraftment."
			記載がある。
			これらの記載の根拠として参考文献 3,6,7 が引
			用されている。
		用法・用量	添付した参考文献 2 の 9 頁"While the optimal
		(または用法・ 用量に関連のあ	dose of MMF has not been determined, doses of
		る記載箇所)	15 mg/kg twice daily are most commonly
			employed."、26 頁の Consensus recommendations
			の表にも"The dose is 30 mg/kg/day, given orally
			in two doses."と記載あり。
		ガイドライン	UpToDate ®
		の根拠論文	記載の根拠として参考文献 3,6,7 が引用されて
			いる。
		備考	
	英国	ガイドライ	*Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN
		ン名	working group recommendations for a standardized
			practice
		効能・効果	参考文献 3 の 170 頁の Table 1 に GVHD 抑制の
		(または効能・ 効果に関連のあ	標準治療のコンセンサス推奨がまとめられてお
		る記載箇所)	り、reduced intensity conditioning (減量強度前治
			療)では" <u>The standard prophylaxis is CsA+MMF</u> ."、
			臍帯血移植に関しては、" <u>The recommended</u>
			prophylaxis is CsA+MMF, with dosing and duration
			of administration as described above for
			transplantations with reduced intensity
			conditioning."と記載されている。
		用法・用量	参考文献 3 の 170 頁の Table 1 に" <u>The dose is 30</u>
		(または用法・ 用量に関連のあ	mg/kg/day, given p.o. in two doses."(すなわち 15
		用重に関連のある記載箇所) る記載箇所)	mg/kg を 1 日 2 回内服)と記載されている。
		ガイドライン	Ruutu et al. Bone Marrow Transplantation 2014;49:
		の根拠論文	168-173 [参考文献 3]
		備考	
	独国	ガイドライ	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
		ン名	
		効能・効果	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
		(または効能・	

A記載箇所)	I.	T	T	
用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある記載箇所) ガイドライン の根拠論文 備考 仏国 ガイドライ ン名 効能・効果 (または効能・効果に関連のあめ果に関連のあ) ガイドラインは欧州共通のため英国と同様			効果に関連のある記載箇所)	
用量に関連のある記載箇所) ガイドライン が根拠論文 備考 仏国 ガイドライ ガイドラインは欧州共通のため英国と同様 ン名 効能・効果 (または効能・効果に関連のあめ) ガイドラインは欧州共通のため英国と同様		ガイドラインは欧州共通のため英国と同様		
ガイドラインの根拠論文 備考 仏国 ガイドライ ガイドラインは欧州共通のため英国と同様ン名 効能・効果 (または効能・効果に関連のあ)			用量に関連のあ	
備考 仏国 ガイドライ ガイドラインは欧州共通のため英国と同様 ン名 効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ) ガイドラインは欧州共通のため英国と同様				
仏国 ガイドライ ガイドラインは欧州共通のため英国と同様 ン名 効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ ガイドラインは欧州共通のため英国と同様			の根拠論文	
ン名 効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ) ガイドラインは欧州共通のため英国と同様			備考	
効能・効果 ガイドラインは欧州共通のため英国と同様 (または効能・効果に関連のあ		ガイドラインは欧州共通のため英国と同様	仏国 ガイドライ	
(または効能・ 効果に関連のあ			ン名	
効果に関連のあ		ガイドラインは欧州共通のため英国と同様		
る記載箇所)			効果に関連のあ	
用法・用量ガイドラインは欧州共通のため英国と同様		ガイドラインは欧州共通のため英国と同様		
(または用法・ 用量に関連のある記載箇所)			用量に関連のあ る記載箇所)	
ガイドライン				
の根拠論文			-	
備考				
加国がイドライで明		不明		
効能・効果				
(または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)			効果に関連のあ	
用法・用量				
(または効能・ 効果に関連のある記載箇所)			効果に関連のあ	
ガイドライン				
の根拠論文			の根拠論文	
備考			備考	
豪州 ガイドライ 不明		不明	豪州 ガイドライ	
ン名				
効能・効果				
(または効能・ 効果に関連のある記載箇所)			効果に関連のあ	
用法・用量				
(または用法・				
用量に関連のある記載箇所)				
ガイドライン				
の根拠論文			の根拠論文	

IV - 51

	備考	

- 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について
 - (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

< 文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

国内外の公表文献については、PubMed を使用し、検索式及び制限条件(Limits)は以下のとおりとした(検索実施日:2017年7月23日)。

検索式: (Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF) AND (allogeneic hematopoietic transplantation)

検索結果:309件

制限条件 Clinical trial:59件

本申請の内容を踏まえ、<u>GVHD</u> 抑制に加え、急性および慢性 <u>GVHD</u> の二次以降の治療としての安全性・有効性を示したエビデンスを中心に記載した。

<海外における臨床試験等>

1) Nash RA, Johnston L, Parker P, McCune JS, Storer B, Slattery JT, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(7):495-505. [参考文献 4]

試験デザイン:第 I/II相試験

HLA 一致の同胞をドナーとする骨髄破壊的造血幹細胞移植患者を対象として、GVHD 抑制のために CSP 併用下にて MMF を用いたフェーズI/II試験の成績報告。フェーズI試験では、1 群 10-11 例の患者について MMF 15 mg/kg を移植後0 日から 27 日目まで 12 時間おき (1 日 2 回)、8 時間おき (1 日 3 回)及び6 時間おき (1 日 4 回)に投与する3 群に分け、その安全性及び至適用量を検討した。その結果、グレードIIの GVHD 発現は3 群中 45 mg/day(1 日 3 回)投与群のみ(11 例中 4 例)であった。MPA の AUC については、各投与群間での違いは認められなかったが、MPA 血漿中濃度(Css)に関しては投与回数の多い群でより濃度が高く、このことは、固形臓器移植における MPA の治療濃度幅の状況と一致していた。

60 mg/kg/day(1 日 4 回)投与群では,MMF 15 mg/kg の 8 時間おき(1 日 3 回)効果の改善は見られず毒性の増加が示された。これらの成績に基づき,フェーズII試験では MMF 15 mg/kg の 8 時間おき(1 日 3 回)投与を採用し,フェーズI試験における同群の 11 例に 15 例の新規患者を追加し,合計 26 例として実施した。

その結果,投与 0, 6, 13, 20 及び 27 日目の血漿中 MPA 濃度 (Css) はそれぞれ 2.73, 3.02, 3.20, 2.62 及び $2.64\mu g/mL$ であり、MMF に起因する毒性も見られなかった。急性 GVHD の発現率は 62%であり、この成績は、GVHD の抑制で使用した MTX におけるヒストリカルデータの成績と同等であった。

以上, GVHD の抑制に関し, CSP 併用下での MMF による MTX 以上の改善は示さなかったが, MTX の使用が禁忌の場合, CSP に併用できる薬剤として MMF を使用することができると考えられた。

2) Kiehl MG, Schafer-Eckart K, Kroger M, Bornhauser M, Basara N, Blau IW, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients. Transplant Proc. 2002;34(7):2922-4. [参考文献 5] 試験デザイン:前方視無作為比較試験

投与量: MMF1回1,000-1,500mgを1日2回、MTX15mgd1,10mgd3,6

例数:MMF+CSP±prednisone: 9 例, MTX+CSP±prednisone: 9 例

結果: aGVHD grade II to IV 48% vs 37% (p=0.49)

HLA 不一致血縁者間移植または非血縁者間移植を対象に MMF+CSP と MTX+CSP による GVHD 予防法を比較した無作為化比較試験の結果が報告された。

II-IV 度の急性 GVHD、総生存割合に有意差はなかったが、MMF 群で有意に重症 粘膜障害が少なかった(p=0.02)。統計学的有意差はないが、血球回復も MMF 群 で早い傾向にあった。

Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, Andresen S, Rybicki L, Kuczkowski E, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;34(7):621-5. [参考文献 6]

試験デザイン 前方視無作為比較試験

投与量: CSP 300 mg/m2/day、MMF 500mg/3 回/day、MTX 5mg/m2/day

例数: MMF+CSP: 21 例, MTX+CSP: 19 例

結果: aGVHD grade II to IV 48% vs 37% (p=0.49)

cGVHD 63% vs 64% (ns)

好中球生着(中央値) 11days vs 18days (p<0.001)

OMAS 中央値 0.25 (range 0-1.25) vs 1.0 (range 0-2) (p=0.004)

HLA 一致血縁者間移植を対象に MMF+CSP と MTX+CSP による GVHD 予防法を比較した無作為化比較試験の結果が報告された。急性及び慢性 GVHD の頻度は両群とも同等で、MMF の方が有意に生着日が早く、OMAS

scale で評価した口内炎が有意に尐なかった。

4) Perkins J, Field T, Kim J, Kharfan-Dabaja MA, Fernandez H, Ayala E, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(7):937-47. [参考文献 7]

試験デザイン 前方視無作為比較試験

HLA 一致末梢血移植患者 92 例を対象に MMF+TAC と MTX+TAC による GVHD 予防法を比較した無作為化比較試験の結果が報告された。急性及び慢性 GVHD の頻度に,両群間の有意差はなかったが,grade III-IV GVHD は MMF 群で多い傾向にあった(17% vs 4%, p=0.08)。逆に MMF 群で原疾患の再発は尐ない傾向があった(18% vs 33%, p=0.06),非再発死亡や全生存率には両群間の有意差は認めなかった。

5) Pinana JL, Valcarcel D, Fernandez-Aviles F, Martino R, Rovira M, Barba P, et al. MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. Bone Marrow Transplant. 2010;45(9):1449-56. [参考文献 8]

試験デザイン:第Ⅱ相比較試験

MMF+CSP:52 例、MTX+CSP:93 例

cGVHD の頻度は両群で同等であったが, cGVHD の発症は, MTX/CSP 群で 134days に対して MMF/CSP 群で 174days と遅延が認められた。

毒性のプロファイルは MMF/CSP 群の方が良好 (mucositis の頻度は

MTX/CSP の 57%に比較して MMF/CSP で 23%と軽度)

HLA 適合血縁者間の Allo-RIC において両群の GVHD 予防効果は同等であ

ったが、毒性が軽度である MMF/CSP は有用であると考えられる。

<日本における臨床試験等*>

1) Okamura A, Yamamori M, Shimoyama M, Kawano Y, Kawano H, Kawamori Y, et al. Pharmacokinetics-based optimal dose-exploration of mycophenolate mofetil in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2008;88(1):104-10. [参考文献 9]

造血幹細胞移植患者 20 名を、用量調整群(A 群)11 名、用量指定群(B 群)9 名の 2 群に分け、MMF の至適投与法を検討した報告。A 群では MMF を 15 mg/kg を 1 日 2 回投与、その後の MPA 血中濃度により用量を調整し、B 群では MMF1 回 1g を 1 日 3 回、TAC 併用下にて 30 日間経口投与した。A 群の MMF の用量は、MPA AUC0-12 で 30-60μg h/mL の範囲を維持するよう調整した。A 群 B 群ともに、移植後 2、9、16 日目の初回投与後 0、1、2、4、8、12 (A 群のみ)時間後に採血し、両群における MPA の PK パラメータを比較した。その結果、両群の AUC はともに個体間のバラつきがあったが、その平均値は 固形臓器移植患者の AUC の約半分であった。また、固形臓器移植患者に見られる血中 MPA 濃度推移における第 2 ピークは両群ともに見られず、投与 8 時間後にはトラフ値レベルに低下していた。一方、A 群では MPA 濃度測定結果により投与量を増加したものの、結果として AUC は上昇しなかった。

これに対し、B 群の PK 成績すべての値は A 群を上回っており、血漿中 MPA レベル (Css) 及びトラフ値はいずれも B 群が有意な上昇を示しており、短い投 与間隔の有意性が考えられた。さらに B 群の 9 例中 5 例では、各測定日に尐なくとも 1 回以上 Css が $2.5 \mu \text{g/mL}$ 以上、トラフ値が $1.0 \mu \text{g/mL}$ 以上を示していたが、A 群では 1 例のみであった。

以上の結果より、MPA の血中濃度を上昇・維持するには、MMF の 1 日 3 回 投与が良好な成績を示した。

- (5) にも日本の臨床試験結果を記載したため参照。
- ※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。
 - (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況
- *1) Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins JB, Djulbegovic B, Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 25;(7):CD010280. [参考文献 10]

造血幹細胞移植後の GVHD 抑制のために用いる MMF と MTX (methotrexate)の有効性を比較するため、Cochran と MEDLINE のデータベースを用いて 2014 年 3 月までの文献を検索した。3 つの無作為比較試験で報告された 177 名で解析を行った。MMF と MTX の間で急性 GVHD 発症割合、生存割合、好中球回復までの期間、原疾患の再発割合、慢性 GVHD 発症割合に関して有意差は無かった。MMF は MTX と比べ、血小板回復が早まり、重症の粘膜炎が少なく、中心静脈栄養を要する例が少なく、疼痛治療薬の必要例が少なかった。MTX と比較した場合に MMF の使用は治療毒性が減少するが、生存率や原疾患再発リスクは同等であった。

*2) 杉田純一, 豊嶋崇徳 Graft-versus-host disease 制御. 臨床血液 2014;55(2):170-6. [参考文献 11]

GVHD 抑制治療の現状について、本邦の状況と海外の状況が総説としてまとめられている。本邦では保険適応外ではあるものの、臍帯血移植などを中心に MMF が広く用いられていることが言及されている。また、移植後大量 cyclophosphamide を用いた GVHD 抑制時も MMF(1 回 15 mg/kg を 1 日 2 回 12 時間毎)を用いることが一般的であることが述べられている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

最新の教科書である*Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th Edition には以下の記載がある[参考文献 12]。

- 1) P149 GVHD prevention の項で Table 13.1に Examples of approaches to prevent GVHD として mycophenolate が記載されている。
- 2) P150 GVHD prevention の項で"Many trials of the combination of MMF with CSP or tacrolimus have shown reliable but incomplete control of GVHD when used in conjunction with a calcineurin inhibitor."と広く使用されていることが記載されている
- 3) P232 Chapter 21 Reduced-intensity Allogeneic Transplantation の項で、MMF とシクロスポリンを用いたシアトルにおける 1092 例の優れた成績(同内容は J Clin Oncol. 2013;31(12):1530-8 に論文化[参考文献 13])が記載され、広く使用されている
- 4) P443 Chapter 39 Cord Blood Hematopoietic Cell Transplantation の項で、"GVHD prophylaxis consisted of cyclosporine A (CSA) associated or not with mycophenolate mofetil (MMF) treatment in 58% and CSA ± corticosteroids in 32% of patients."と MMF が臍帯血移植の GVHD 予防として広く使用されていることが記載されている。
- 5) P495 に移植後大量エンドキサンを用いた GVHD 予防の際には、タクロリムスと MMF を組み合わせる予防法が一般に使用されることが記載されている。
- 6) P1000 に GVHD 予防法として取り上げられ、" MMF has been used as part of the front-line regimen for the prevention of GVHD especially within the setting of reduced-intensity preparatory regimens."と記載されている。

<日本における教科書等>

日本の教科書である*造血幹細胞移植の基礎と臨床改訂 3 版には以下の記載がある[参考 文献 14]。

P465 臍帯血移植の場合,初期に行われた CSP 単独予防法は生着前免疫反応の増加と非再発死亡増大に関連していることが示唆され、MTX またはミコフェノール酸 モフェチル (MMF) 併用の予防法が主流である。MMF は MTX と比して骨髄抑制や粘膜毒性が少な

- く,拒絶や血球生着遅延リスクが低い。欧米では、構帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植において MMF が選択されることが多い。
- (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1)*Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):168-73 [参考文献 3] 欧州造血細胞移植学会(EBMT)と欧州白血病ネットワーク(ELN)が共同して欧州における標準的な GVHD 予防と治療のコンセンサスを作成している。MMFは減量強度前治療を用いた移植、および臍帯血移植において GVHD 抑制として標準治療であることが記載され、用量としては 1 回 15mg/kg を 1 日 2 回 12 時間毎であることが記載されている。また、急性および慢性 GVHD の二次治療として確立したものがないものの、広く用いられる薬剤として MMF が記載されている。
- 2) *Chao NJ. Prevention of acute graft-versus-host disease. UpToDate ® [参考文献 2] 米国では診療ガイドラインとして使用されることの多い UpToDate ®に、造血幹細胞移植時の GVHD 予防法についての記載があり、MMF とカルシニューリン阻害剤を組み合わせることが MTX とカルシニューリン阻害剤の組み合わせと同様に有効であることが記載され、その根拠論文は参考文献 6,7 としている。MMFが特に減量強度前治療を用いた造血幹細胞移植で生着割合を最大化するために推奨されることも記載されている。また、MMF の至適量については決まってはいないが、1回 15mg/kg を 1日 2回が最もよく用いられることが記載され、毒性によって用量調節を行うこと、ドナーの種類(移植ソースや HLA 一致度)によって 1-3 か月継続することが一般的と記載されている。コンセンサス推奨の表にも同内容が記載。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本造血細胞移植学会のガイドライン「GVHD 第3版」[参考文献 15] 73 頁に MMF の記載があり、MMF は保険適応ではないものの、拒絶や血球生着遅延のリスクが MTX より低いため、わが国でも臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植、感染合併例、口内炎リスクの高い例での医学的必要性から幅広く使用されていること、欧米では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植の大多数で MMF による GVHD 予防が行われていることが記載されている。
- (5)要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について
- 1) *Nakane T, Nakamae H, Yamaguchi T, Kurosawa S, Okamura A, Hidaka M, 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. 2017;105(4):485-96. [参考文献 1]

試験デザイン:多施設第Ⅱ相試験

日本人における MMF を用いた GVHD 抑制の有効性を検討するため、血縁者間移植(MMF1回 500mg を1日3回8時間毎)と非血縁者間移植(MMF1回 1,000mg を1日3回8時間毎)の各々で2つの前向き第二相試験を行った。本研究は厚生労働科学研究費補助金を基盤として実施された。主要評価項目は II-IV 度の急性 GVHDの発症割合で、血縁者間で45%、非血縁者間で26%であった。3年時点での生存割合は血縁者間移植で80%、非血縁者間移植で74%であった。3年時点での非再発死亡割合は血縁者間移植で15%、非血縁者間移植で6.5%であった。過去のmethotrexateを用いたGVHD抑制法の報告と比較すると、重症の粘膜炎は少なく、好中球回復も速やかであった。薬物動態解析も行ったところ、ミコフェーノール酸の血中濃度が高い症例において急性GVHDの頻度が低かった。日本人においてもMMFを用いたGVHD抑制は有効である。特に早期の生着が望まれる場合や、重症の粘膜障害を避ける必要が高い場合には有効な抑制法である。

2) *Terakura S, Wake A, Inamoto Y, Murata M, Sakai R, Yamaguchi T, et al. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than mycophenolate mofetil. Bone Marrow Transplant. 2017;52(3):423-30. [参考文献 16]

研究デザイン:後方視的コホート研究

造血細胞移植学会全国データベースを用いて、急性白血病に対する骨髄破壊的前治療を用いた臍帯血移植 1516 例において GVHD 抑制法としての MTX(n=1378)と MMF(n=138)を後方視的に比較した。補正解析において、MMF を用いると急性 GVHD の頻度は上昇するが、原疾患再発リスクが低下することが確認された。総生存率は標準リスク白血病の場合には有意差を認めなかったが、高リスク白血病の場合には MMF を用いると改善することが確認された。MMF を用いた GVHD 抑制は特に高リスク白血病に対して有効である。

3) *Terakura S, Kuwatsuka Y, Yamasaki S, Wake A, Kanda J, Inamoto Y, et al. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood transplantation in adults with acute leukemia. Bone Marrow Transplant in press. 2017. [参考文献 17] 研究デザイン:後方視的コホート研究

造血細胞移植学会全国データベースを用いて、急性白血病に対する減量強度前治療を用いた臍帯血移植 748 例において GVHD 抑制法としての MTX(n=446)と MMF(n=302)を後方視的に比較した。補正解析において、MMF 群で急性 GVHD の頻度は上昇するが、血球回復が速やかで、特に高リスク急性骨髄性白血病で原疾患再発リスクが低下することが確認された。総生存率や無病生存率に有意差は無

かった。MMF を用いた GVHD 抑制は特に高リスク白血病にメリットがある。

4) *<u>Iida M, Fukuda T, Uchida N, Murata M, Aotsuka N, Minagawa K, et al. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. Clin Transplant. 2014;28(9):980-9. [参考文献 18]</u>

研究デザイン:後方視的コホート研究

造血細胞移植学会において 1999 年から 2011 年に施行された非血縁者間移植において MMF が使用された症例に関して全国多施後方視的調査を行った。440 例は GVHD 抑制、314 例は GVHD 治療のために使用された。1 日あたりの投与用量は 250-3,000mg と幅があったが、GVHD 抑制として最も頻度の多い投与量は 1,500mg/日で、GVHD 治療として最も頻度の多い投与量は 1,000mg/日であった。GVHD 抑制目的に投与した症例での II-IV 度の急性 GVHD の発症割合は 38%、III-IV 度の急性 GVHD の発症割合は 14%で、投与量による有意差は見られなかった。GVHD 治療のために使用された症例では急性または慢性 GVHD の 69%で改善が見られた。毒性として 75 例の感染症、50 例の下痢が見られ、投与量が多いと頻度が高かった。日本人の非血縁者間移植においても MMF は GVHD 抑制薬および治療薬として安全で有効である。

5) *<u>Iida M, Fukuda T, Ikegame K, Yoshihara S, Ogawa H, Taniguchi S, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Int J Hematol. 2011;93(4):523-31. [参考文献 19]</u>

研究デザイン:後方視的コホート研究

造血細胞移植学会において 1999 年から 2008 年に施行された血縁者間移植において MMF が使用された症例に関して全国多施後方視的調査を行った。157 例は GVHD 抑制、144 例は GVHD 治療のために使用された。頻度の多い投与用量は 500mg を 1 日 2 回(n=63)、250mg を 1 日 3 回(n=54), 1,000mg を 1 日 2 回(n=45)であった。GVHD 抑制目的に投与した症例での II-IV 度の急性 GVHD の発症割合は 30%、III-IV 度の急性 GVHD の発症割合は 20%であった。GVHD 治療のために使用された症例では急性 GVHD の 57%、慢性 GVHD の 52%で改善が見られた。Grade 3 以上の毒性が 116 例で発症したが、79 例は支持療法で改善した。日本人の血縁者間移植においても MMF は GVHD 抑制薬および治療薬として安全で有効である。

6) *Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, 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(3):366-71. [参考文献 20]

試験デザイン:単施設第Ⅱ相試験

単一施設において臍帯血移植の GVHD 抑制のためにタクロリムスと MMF(1 回

15mg/kg を 1 日 2 回 12 時間毎)を用いて前向きにパイロット研究を 29 症例にて行った。結果は同一施設でタクロリムス単剤を GVHD 抑制として用いた 29 症例とmatched pair 解析を行って比較した。MMF を追加したことにより生着率が有意に改善し(90% vs 69%, P=002)、重症の生着反応が減少し(16% vs 52%, P=0.03)、30 日以内の非再発死亡が減少した(0% vs 21%)。急性および慢性 GVHD の頻度、生存割合、無病生存割合は有意差が見られなかった。MMF は重症の生着反応(広義のGVHD)を抑えることで臍帯血移植後の早期死亡を減少させるのに有効である可能性がある。

7) *Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakihana K, Ota S, Matsuo K, 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):1646-52. [参考文献 21]

試験デザイン:多施設第Ⅱ相試験

移植後大量 cyclophosphamide と MMF(MMF 1 回 15mg/kg を 1 日 3 回 8 時間毎。ただし 1 日 3,000mg を上限)を用いた GVHD 抑制により HLA 半合致移植を行う、本邦における多施設共同第 II 相試験である。21 例が登録され、好中球生着は 87%で得られた。II-IV 度の急性 GVHD が 23%、III-IV 度の急性 GVHD が 3%、慢性 GVHD が 15%で、100 日時点での非再発死亡割合は 19%、1 年総生存割合は 45%であった。HLA 半合致移植にも関わらず重症の GVHD は十分に抑制されており、海外と同様の方法[参考文献 22,23]で日本人においても安全に HLA 半合致移植が可能であることが証明された。

8) Nishikawa S, Okamura A, Yamamori M, et al. Extended mycophenolate mofetil administration beyond day 30 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as preemptive therapy for severe graft-versus-host disease. Transplant Proc. 2009;41(9):3873-3876. [参考文献 24]

試験デザイン:単施設第Ⅱ相試験

血縁または非血縁移植(臍帯血移植含む)の GVHD 抑制としてカルシニューリン 阻害剤と MMF (1回 15-25mg/kg を 1日 2回 12 時間毎または 1回 1000mg を 1日 3回 8 時間毎)を用いた試験。移植後 30 日まで MMF を使用する群(n=25)と、症状に合わせて 30 日以上延長して使用する群(n=16)に割り付け、GVHD 発症割合を比較したところ、II-IV 度の急性 GVHD は 30 日群で 42.3%、延長群で 12.5%であり、有意に延長群で低かった(P=0.045)。いずれの群でも重篤な有害事象は見られなかった。この結果は MMF を 30 日以上使用することで急性 GVHD の抑制効果が増すことを示している。

9) Takami A, Mochizuki K, Okumura H, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. Int J

Hematol. 2006;83(1):80-85. [参考文献 25]

試験デザイン:多施設第Ⅱ相試験

治療抵抗性の急性 GVHD 6 例と慢性 GVHD 5 例が登録された。MMF は 1500 mg/日で開始された。急性 GVHD 4 例(67%)と慢性 GVHD 5 例(100%)で GVHD の改善が得られた。全 11 例中 10 例(91%)でステロイドを減量することも出来ていた。副作用として感染症が 36%、下痢が 27%、好中球減少が 18%で見られた。症例数は限られるものの日本人においても治療抵抗性 GVHD の治療として MMF の安全性と有効性を示すデータである。

(6) 上記の(1) から(5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

要望の効能・効果は海外および本邦のガイドラインでも広く記載されたものであり、本邦の前向き試験、大規模な多施設後方視野的研究でも MMF の安全性、有用性が複数示されており([参考文献 1,16-21]、妥当な内容であると考えられる。

<要望用法・用量について>

3. (4)項で述べた通り、欧州のガイドラインでは GVHD 抑制に用いる用量は 1 回 15 mg/kg を 1 日 2 回と記載されている。一方、3. (1)項で述べた通り、米国ではフェーズ I/II 試験[参考文献 4]のフェーズ I において 15 mg/kg の 1 日 3 回投与が適切と決定され、フェーズ II はこの用法・用量で行われた。米国の最近の代表的な報告を見ても 15 mg/kg または 1,000 mg の 1 日 3 回投与(最大 1 日量 3,000 mg)が用いられることが多い[参考文献 26,27]。

一方、3. (5)項で述べた通り本邦での全国調査によると、1 日あたりの投与用量は 250-3,000mg と幅があり、GVHD 抑制として最も頻度の多い投与量は 1,500mg/日、GVHD 治療として最も頻度の多い投与量は 1,000mg/日であった。本邦で行われた前向き試験では、1 回 500mg または 1,000mg を 1 日 3 回で投与が行われ、毒性も許容範囲内であった。

以上より、海外における使用用量、国内における臨床試験および使用実態を踏まえ、国内用法・用量の1回投与量は500~1,500mgと幅をもって示すとともに適宜増減を設定し、併用薬剤の種類及び用量、患者の状態等を勘案して調整することが適切と考える。1日最大投与量については、日本人でのエビデンスは必ずしも十分ではないが、海外のI相試験[参考文献4]、腎移植、心臓・肝移植時の海外承認用量及び国内における投与実績を踏まえ、3,000 mgとすることが適切と考える。

<臨床的位置づけについて>

3項にまとめたように、海外でも国内でも GVHD 抑制として MMF は MTX と同等の GVHD 抑制効果を持ち、重症粘膜炎や造血抑制などの有害事象が明らかに少ないというエビデンスがある。従って、特に早期の生着が望まれる場合や、重症の粘膜障害を避けることが望まれる場合に、必要性が高く、欧州のガイドラインや教科書には減量

強度前治療を用いた移植、臍帯血移植、ハプロ移植などにおいて標準的な GVHD 抑制 法と記載されている[参考文献 3]。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当なし。

(理由) 前回の申請時(平成 23 年第7回受付) に計画中であった厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究班「難治性造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植の治療成績向上を目指した未承認・適応外薬のエビデンス確立に関する研究(H25-がん臨床-一般 012, 研究代表者:福田隆浩)」による医師主導臨床試験(MMF 投与の急性 GVHD 予防効果(有効性と安全性)に関する多施設共同Phase II 試験:血縁者間移植と非血縁骨髄移植の2試験)を論文化した(参考文献1)。また前回申請時以降、国内から臍帯血移植に関する前向き試験(参考文献20) および HLA 半合致血縁ドナーからのハプロ移植に関する前向き試験(文献21) が論文化され、日本人においても MMF の有効性と安全性に関するエビデンスが集積されているため。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 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. 2017;105(4):485-496.
- 2. Chao NJ. Overview of immunosuppressive agents used for prevention and treatment of graft-versus-host disease: SPECIFIC T CELL IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS. In: UpToDate PT, ed. Waltham, MA: (Accessed on July 23, 2017).
- 3. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):168-173.
- 4. Nash RA, Johnston L, Parker P, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(7):495-505.
- 5. Kiehl MG, Schafer-Eckart K, Kroger M, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients.

- Transplant Proc. 2002;34(7):2922-2924.
- 6. Bolwell B, Sobecks R, Pohlman B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004;34(7):621-625.
- 7. Perkins J, Field T, Kim J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(7):937-947.
- 8. Pinana JL, Valcarcel D, Fernandez-Aviles F, et al. MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. Bone Marrow Transplant. 2010;45(9):1449-1456.
- 9. Okamura A, Yamamori M, Shimoyama M, et al. Pharmacokinetics-based optimal dose-exploration of mycophenolate mofetil in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol. 2008;88(1):104-110.
- 10. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2014(7):CD010280.
- 11. Sugita J, Teshima T. [Control of graft-versus-host disease]. Rinsho Ketsueki. 2014;55(2):170-176.
- 12. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th Edition. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2015.
- 13. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2013;31(12):1530-1538.
- 14. 森下剛久. 急性 GVHD. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版: 医薬ジャーナル社:464-469.
- 15. Gea-Banacloche J, Komanduri KV, Carpenter P, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Immune Dysregulation and Pathobiology Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(6):870-881.
- 16. Terakura S, Wake A, Inamoto Y, et al. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than mycophenolate mofetil. Bone Marrow Transplant. 2017;52(3):423-430.
- 17. Terakura S, Kuwatsuka Y, Yamasaki S, et al. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood transplantation in adults with acute leukemia. Bone Marrow Transplant in press. 2017.
- 18. Iida M, Fukuda T, Uchida N, et al. Mycophenolate mofetil use after unrelated

- hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. Clin Transplant. 2014;28(9):980-989.
- 19. Iida M, Fukuda T, Ikegame K, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Int J Hematol. 2011;93(4):523-531.
- 20. 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(3):366-371.
- 21. 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.
- 22. 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.
- 23. Kasamon YL, Bolanos-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(28):3152-3161.
- 24. Nishikawa S, Okamura A, Yamamori M, et al. Extended mycophenolate mofetil administration beyond day 30 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as preemptive therapy for severe graft-versus-host disease. Transplant Proc. 2009;41(9):3873-3876.
- 25. Takami A, Mochizuki K, Okumura H, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. Int J Hematol. 2006;83(1):80-85.
- 26. Kornblit B, Maloney DG, Storer BE, et al. A randomized phase II trial of tacrolimus, mycophenolate mofetil and sirolimus after non-myeloablative unrelated donor transplantation. Haematologica. 2014;99(10):1624-1631.
- 27. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. Blood. 2011;118(2):282-288.

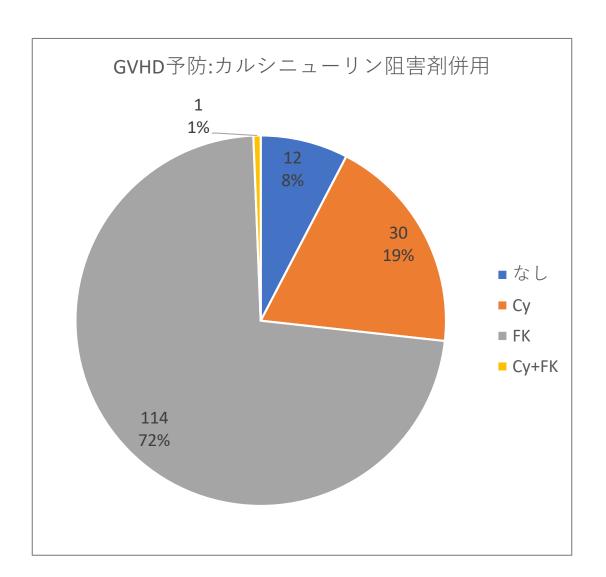
造血細胞移植学会において実施された MMFの全国多施設後方視的調査(成人)

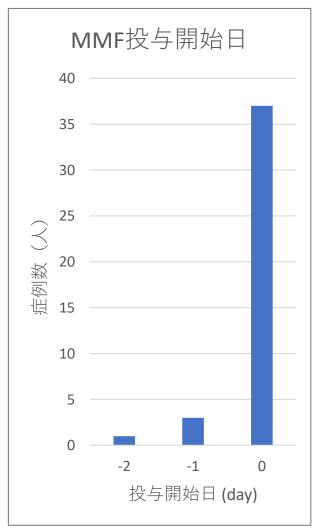
1999 - 2011年 非血縁者間移植 Clin Transplant 2014; 28: 980 1999 - 2008 年 血緣者間移植 Int J Hematol 2011; 93: 523

に関する追加解析資料

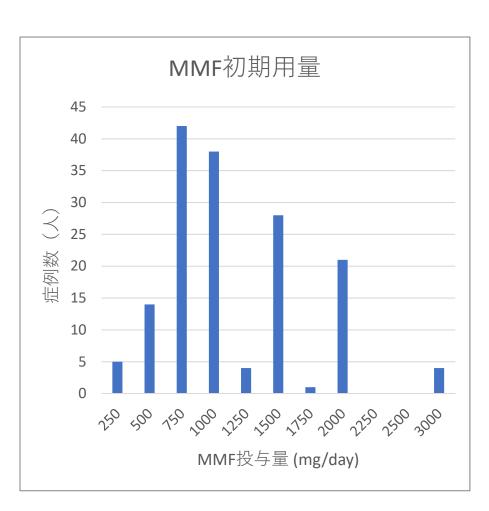
2019年3月20日作成

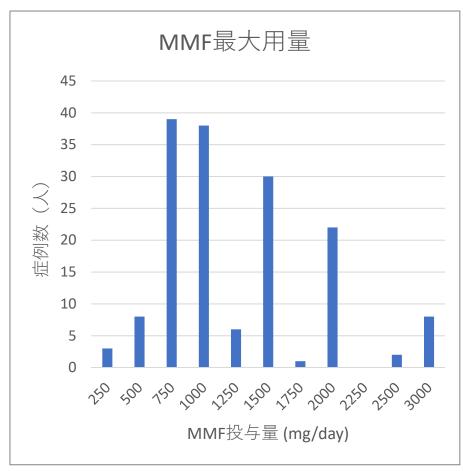
血緣_予防:全症例



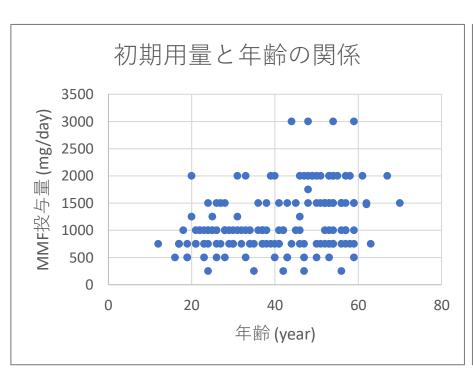


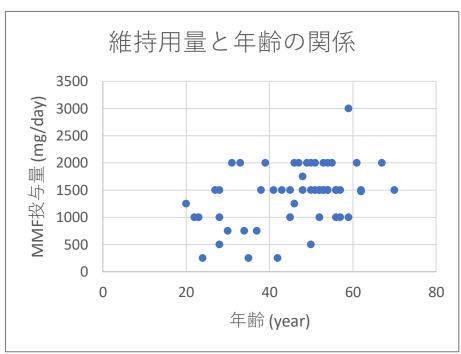
血緣_予防:全症例



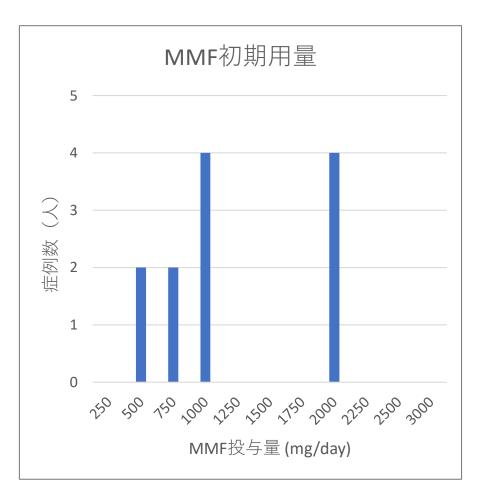


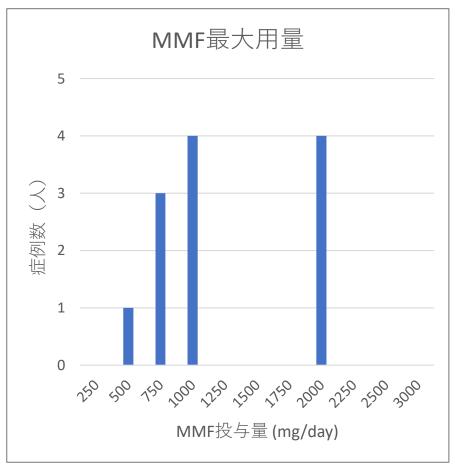
血縁_予防:全症例



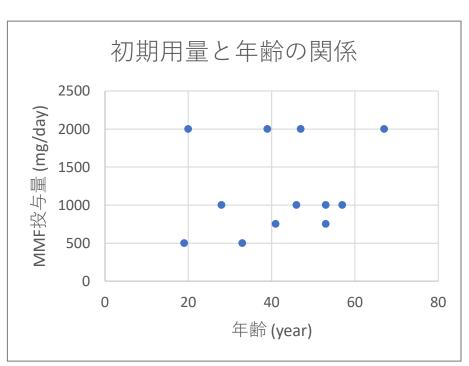


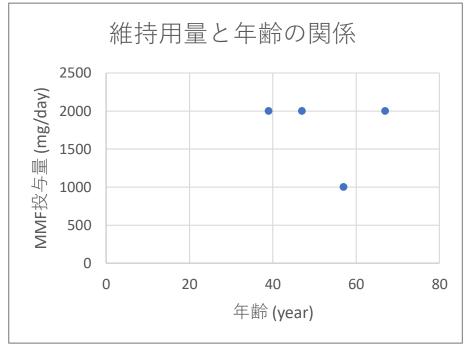
血縁_予防:カルシニューリン阻害剤併用なし



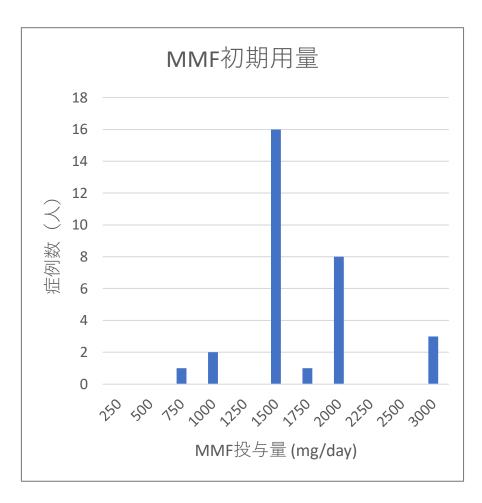


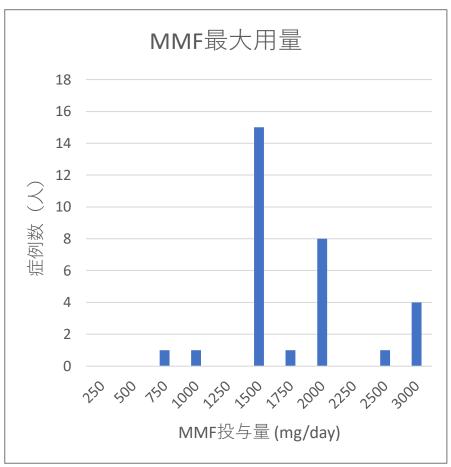
血縁_予防:カルシニューリン阻害剤併用なし



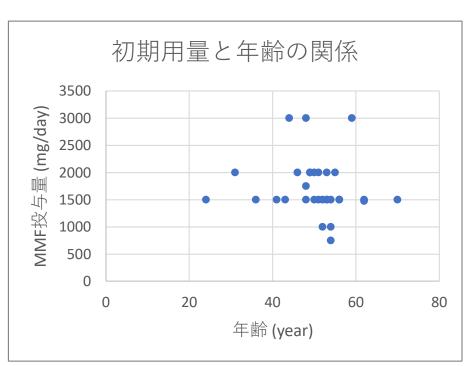


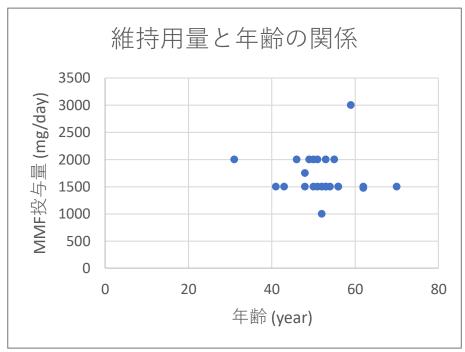
血縁 予防:シクロスポリン併用



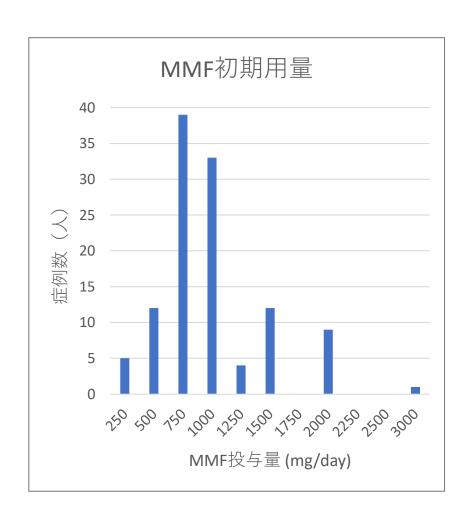


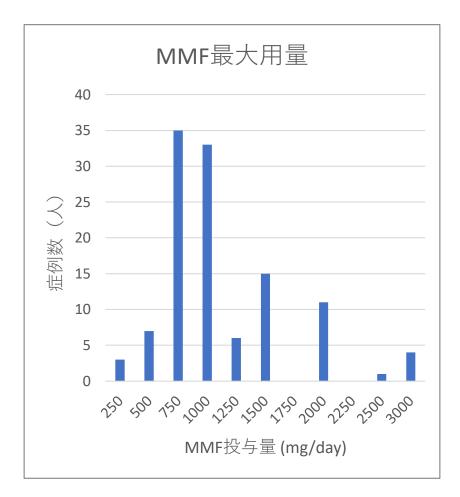
血縁_予防:シクロスポリン併用



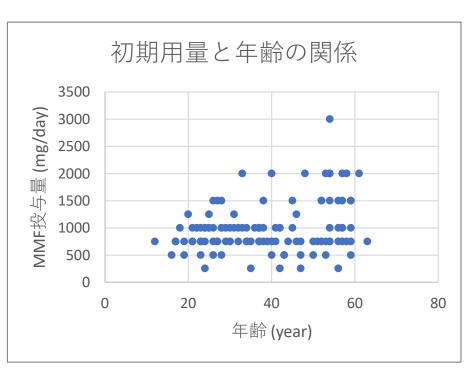


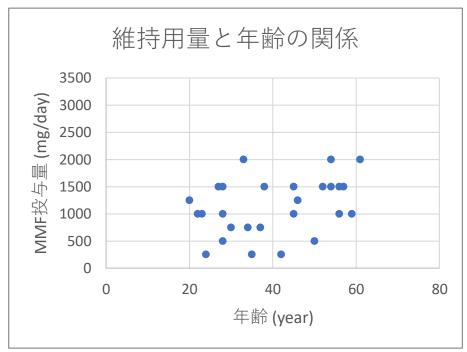
血縁 予防:タクロリムス併用



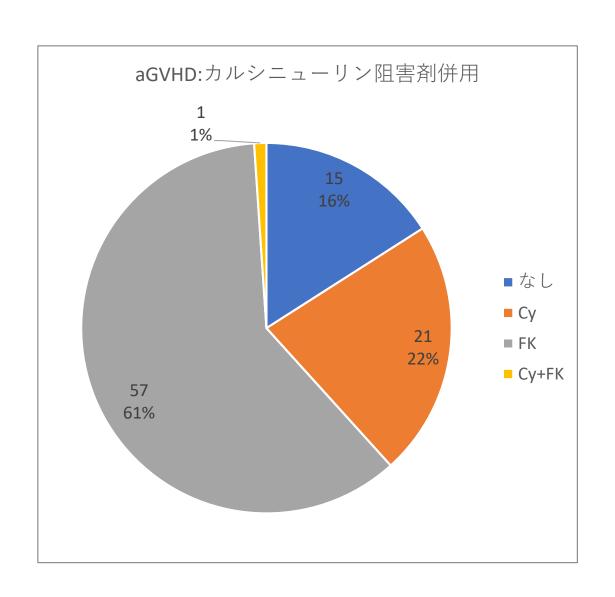


血縁 予防:タクロリムス併用

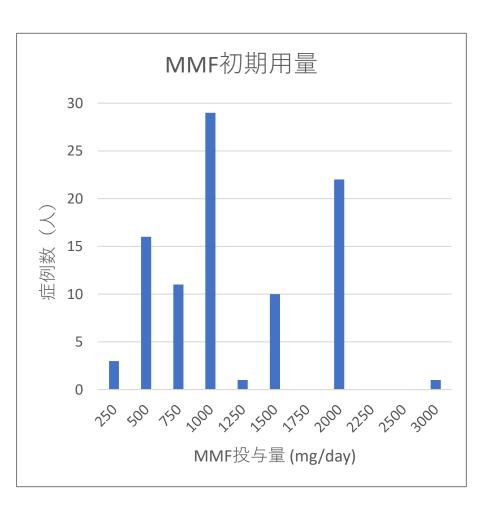


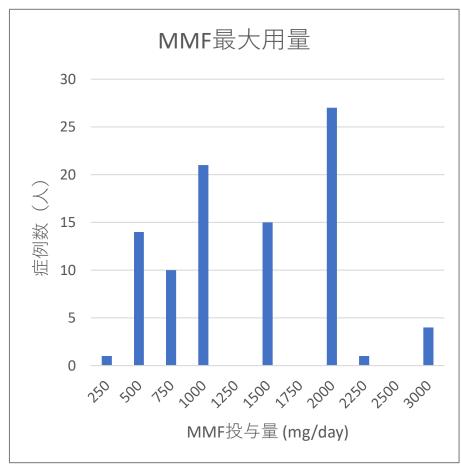


血縁_aGVHD治療:全症例

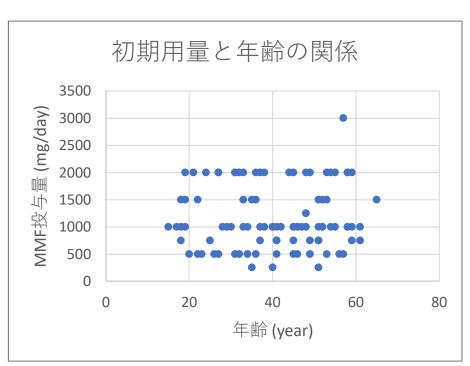


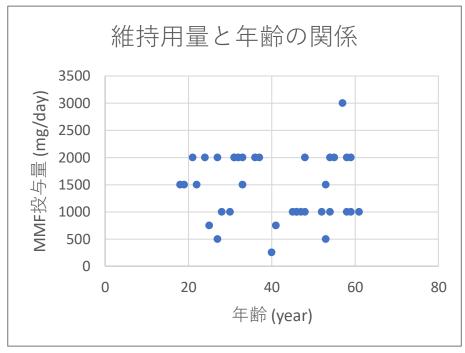
血縁_aGVHD治療:全症例



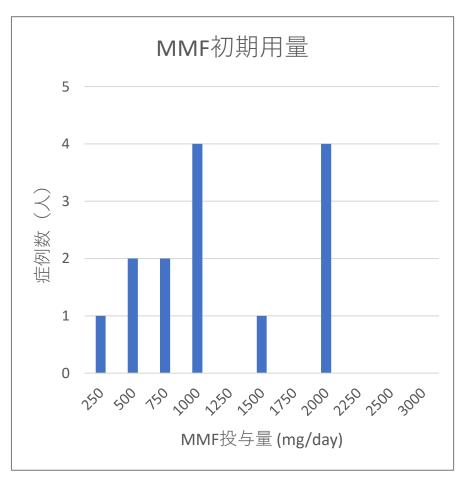


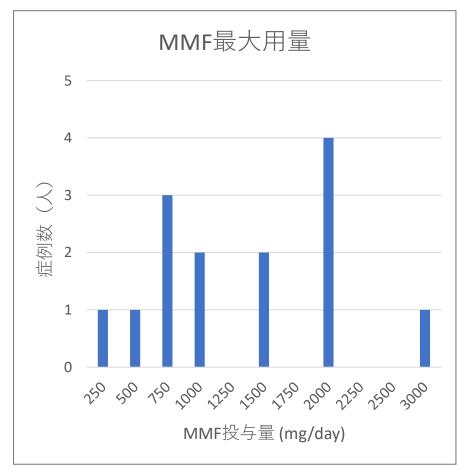
血縁_aGVHD治療:全症例



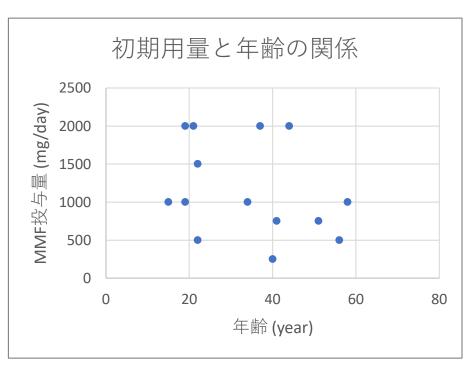


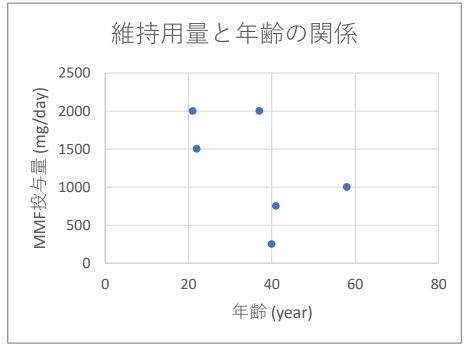
血縁_aGVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし



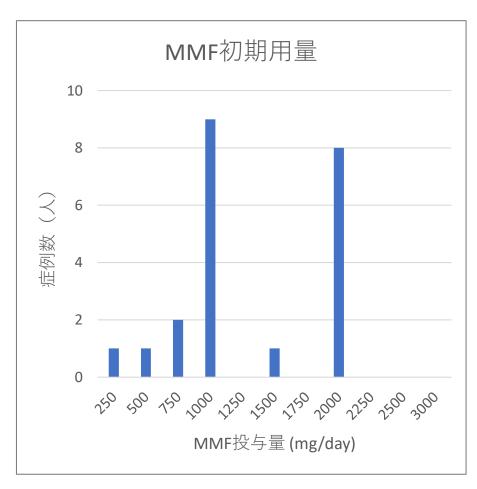


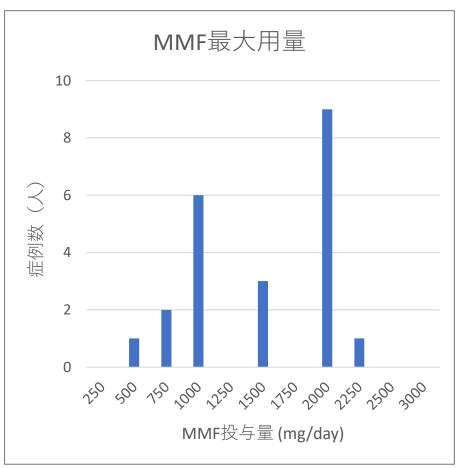
血縁_aGVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし



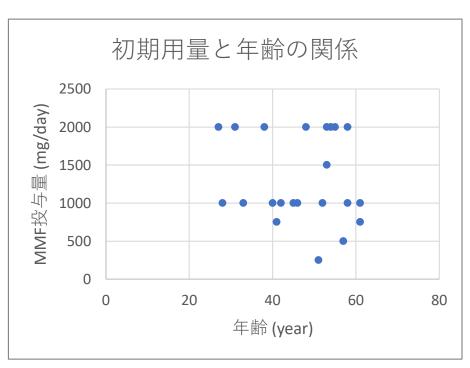


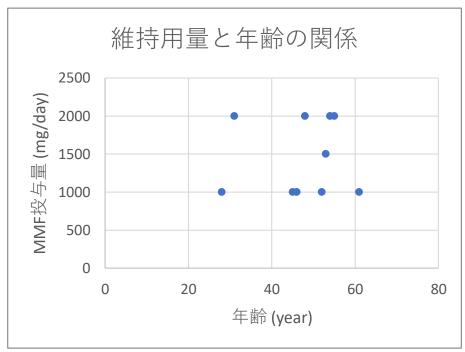
血縁 aGVHD治療:シクロスポリン併用



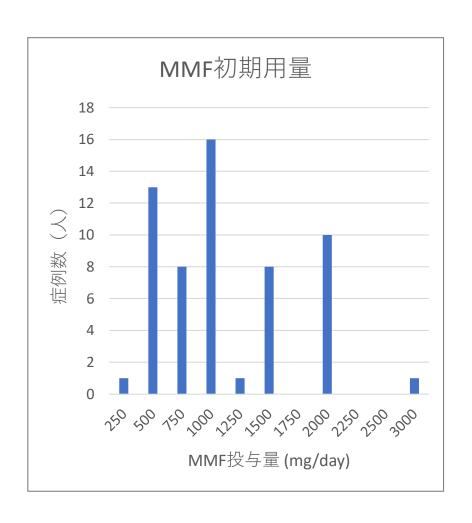


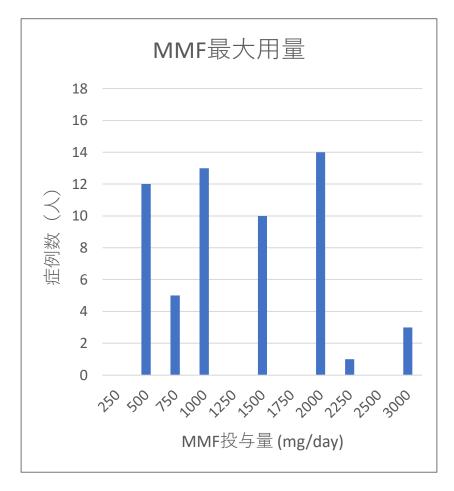
血縁_aGVHD治療:シクロスポリン併用



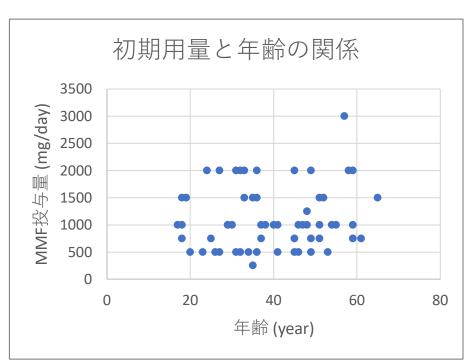


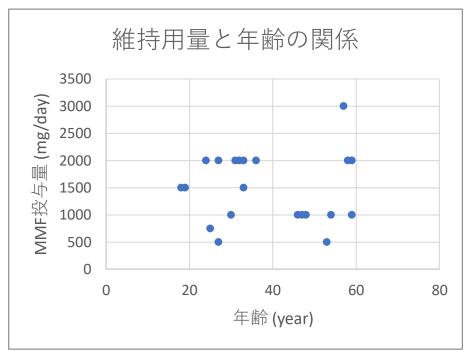
血縁_aGVHD治療:タクロリムス併用



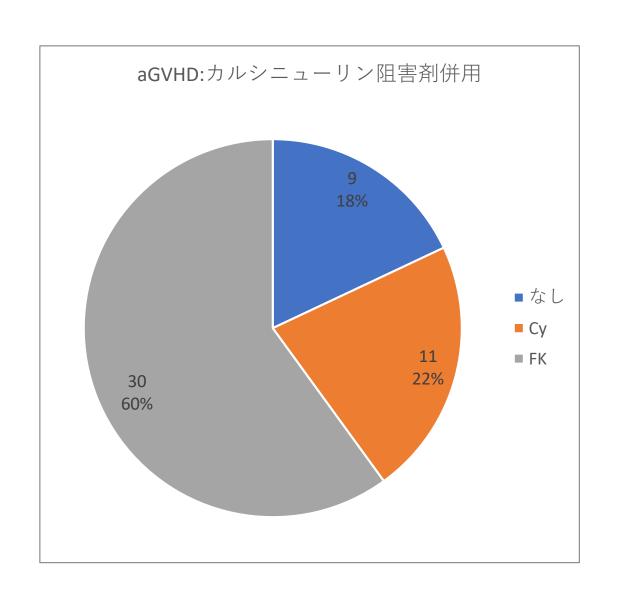


血縁_aGVHD治療:タクロリムス併用

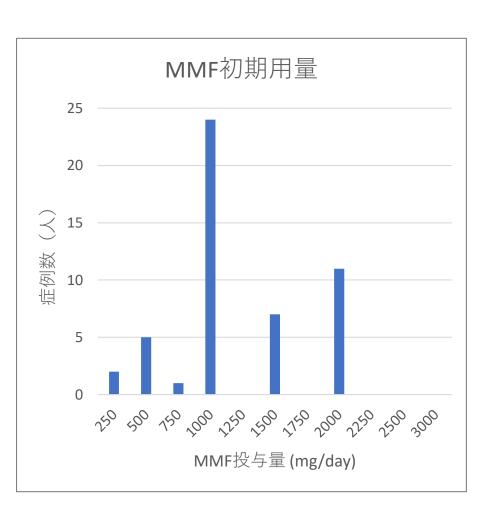


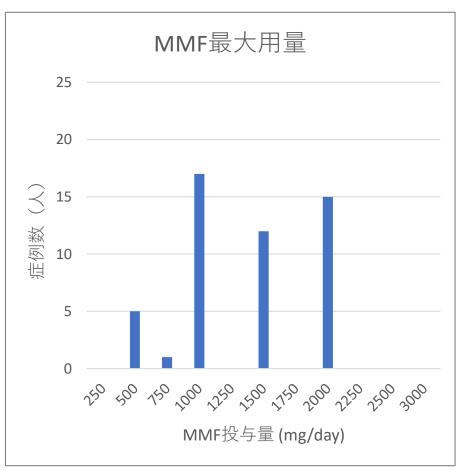


血縁_cGVHD治療:全症例

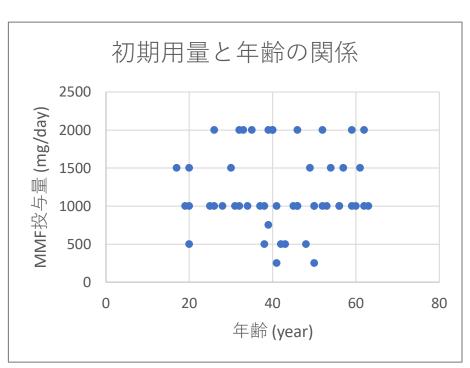


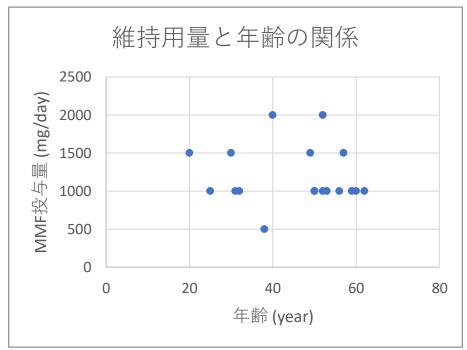
血縁_cGVHD治療:全症例



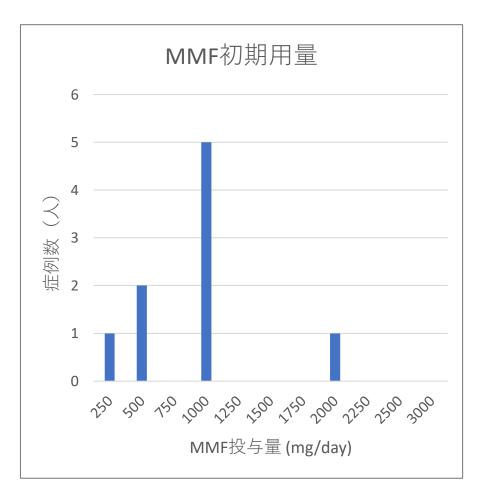


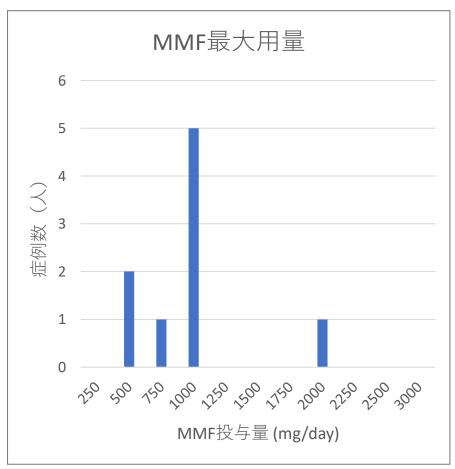
血緣_cGVHD治療:全症例



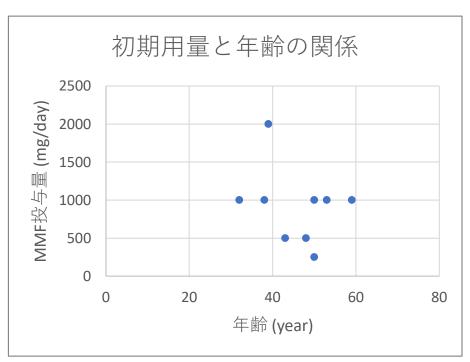


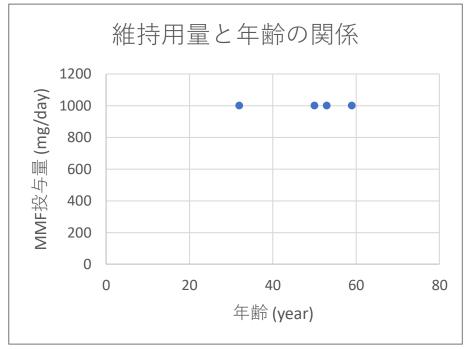
血縁_cGVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし



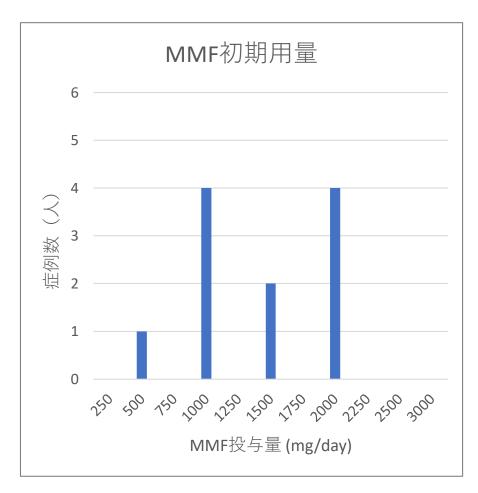


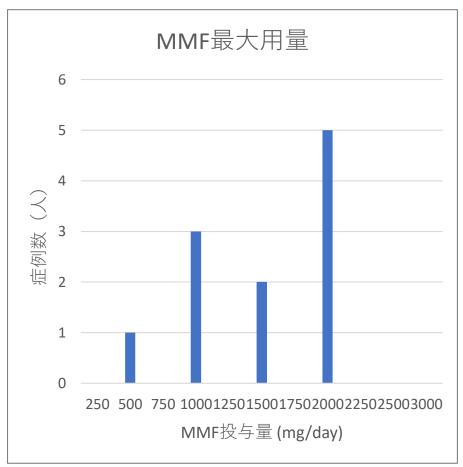
血縁_cGVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし



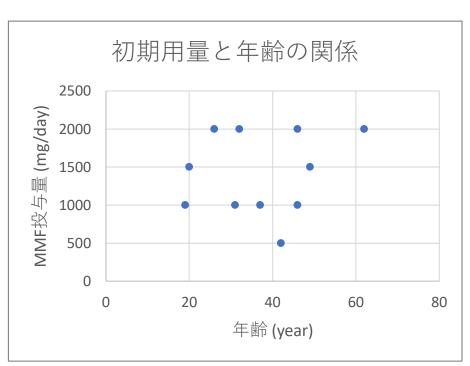


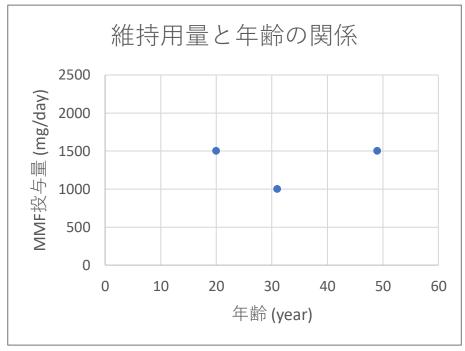
血縁 cGVHD治療:シクロスポリン併用



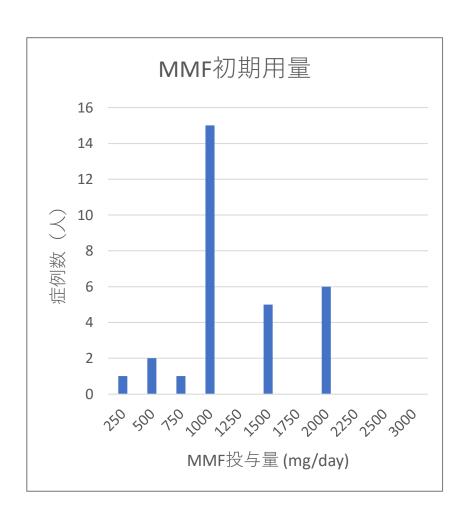


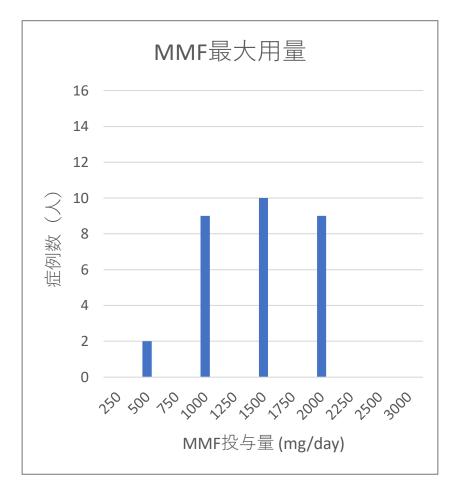
血縁_cGVHD治療:シクロスポリン併用



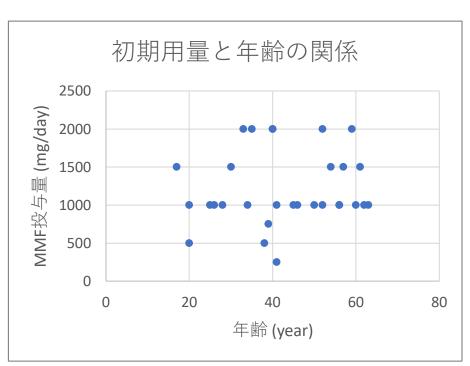


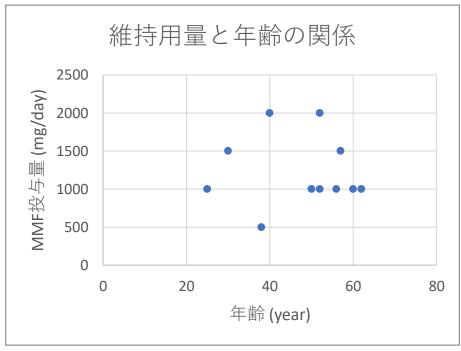
血縁_cGVHD治療:タクロリムス併用



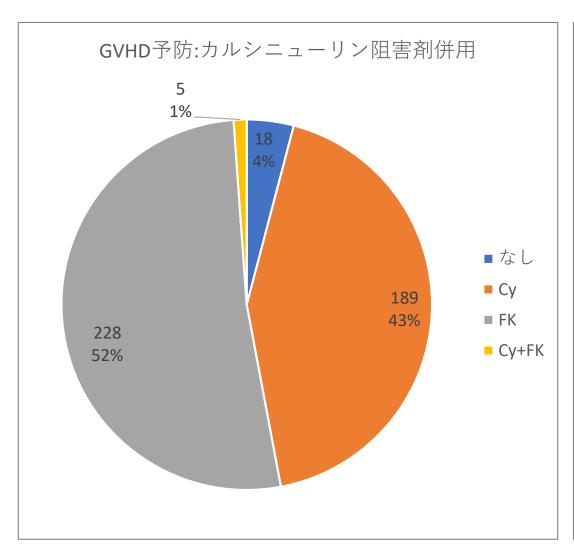


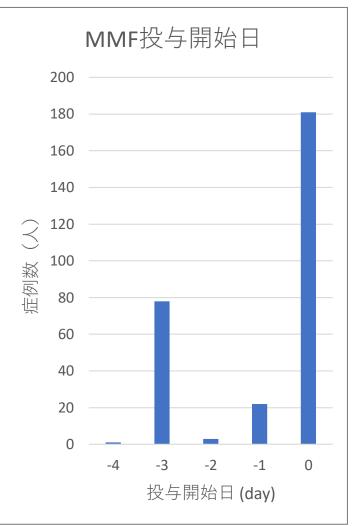
血縁_cGVHD治療:タクロリムス併用



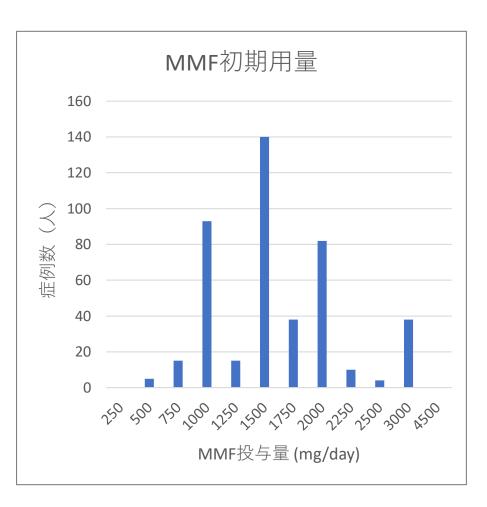


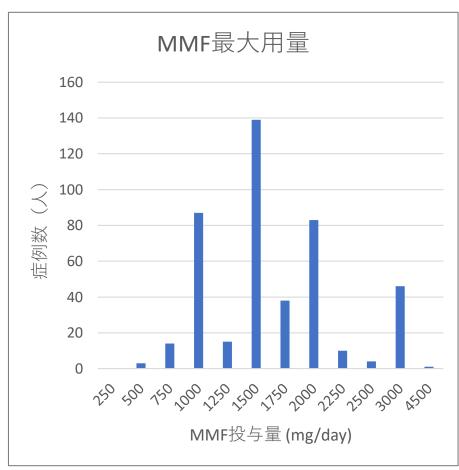
非血緣_予防:全症例



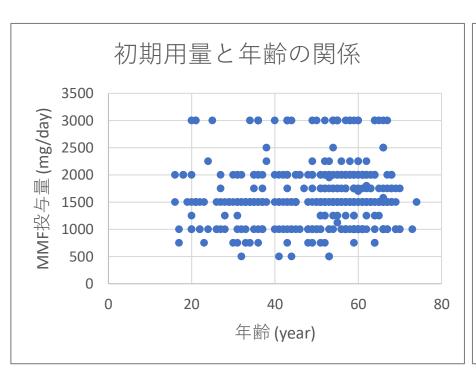


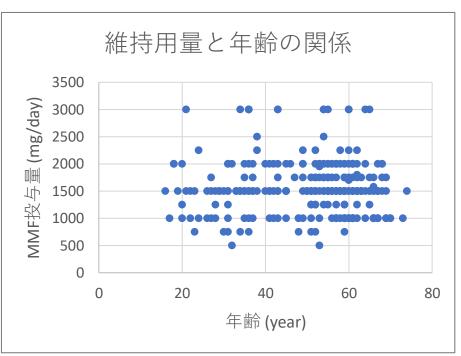
非血緣_予防:全症例



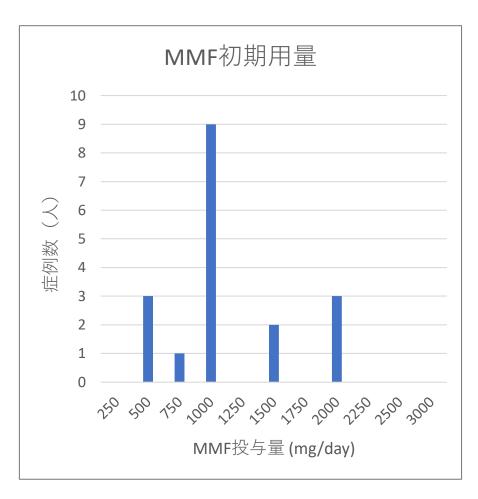


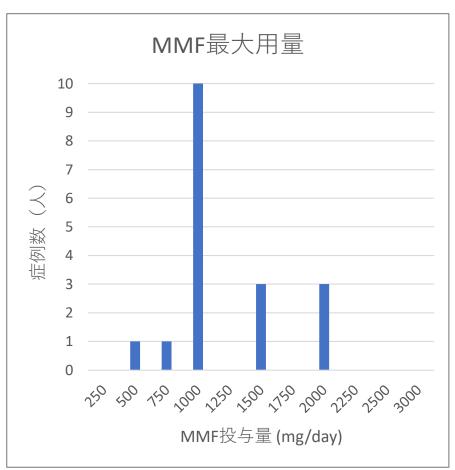
非血緣 予防:全症例



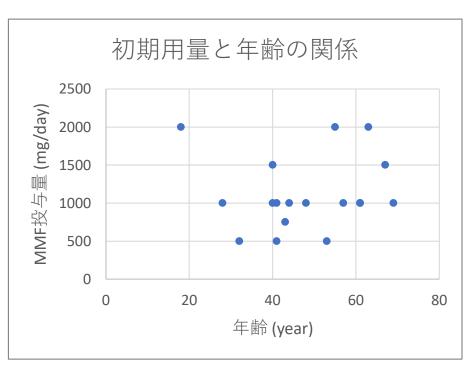


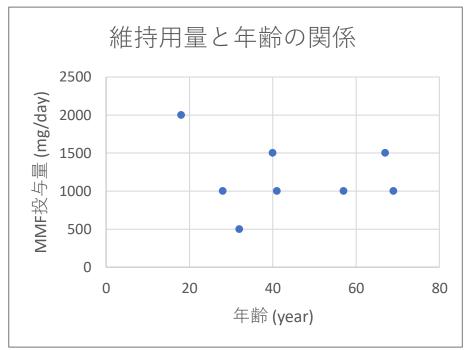
非血縁_予防:カルシニューリン阻害剤併用なし



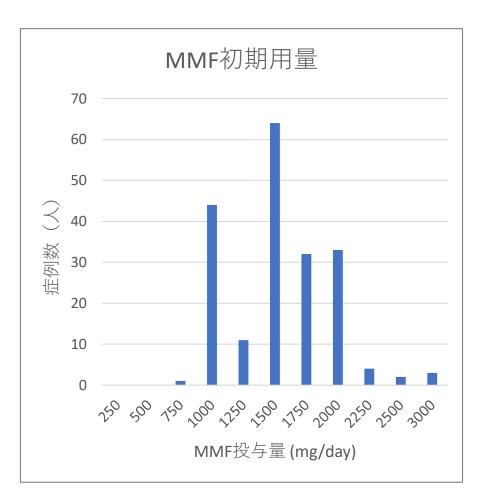


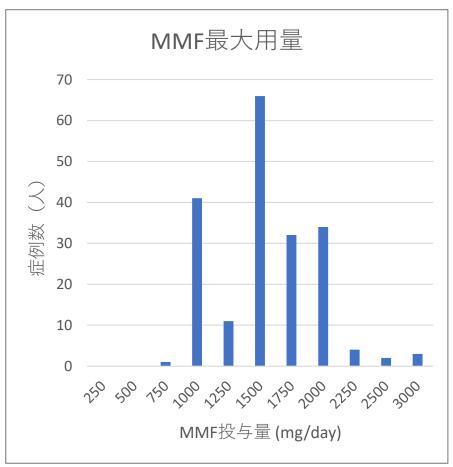
非血縁 予防:カルシニューリン阻害剤併用なし



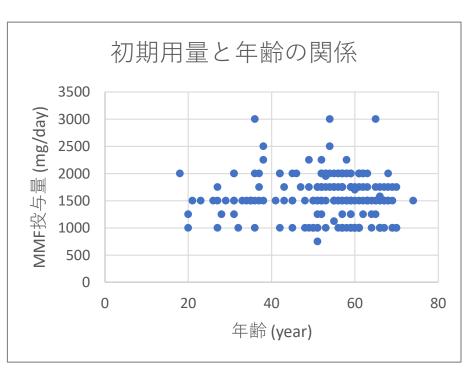


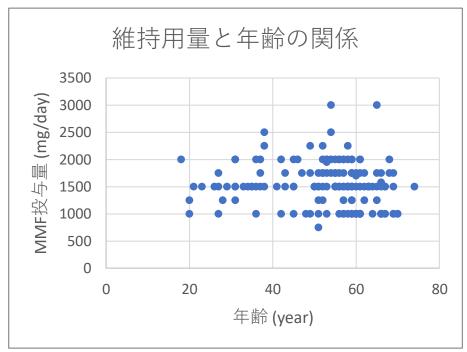
非血縁 予防:シクロスポリン併用



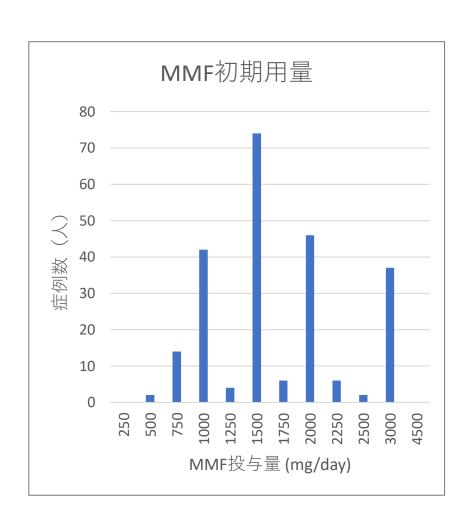


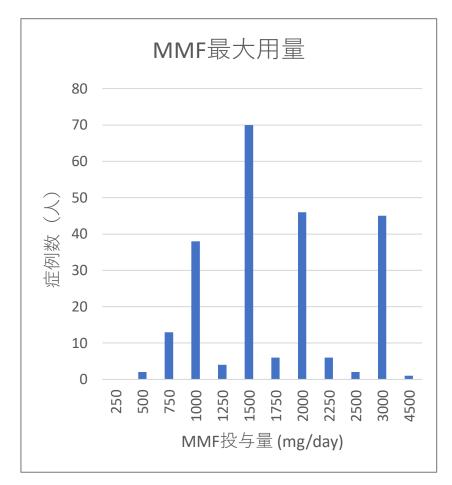
非血縁 予防:シクロスポリン併用



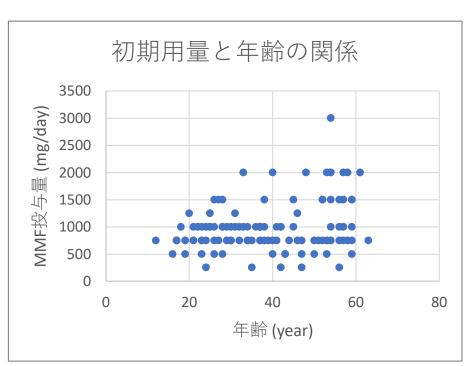


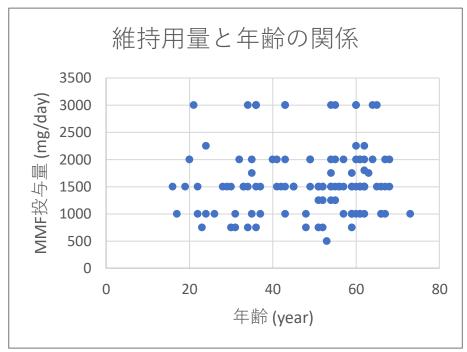
非血縁_予防:タクロリムス併用



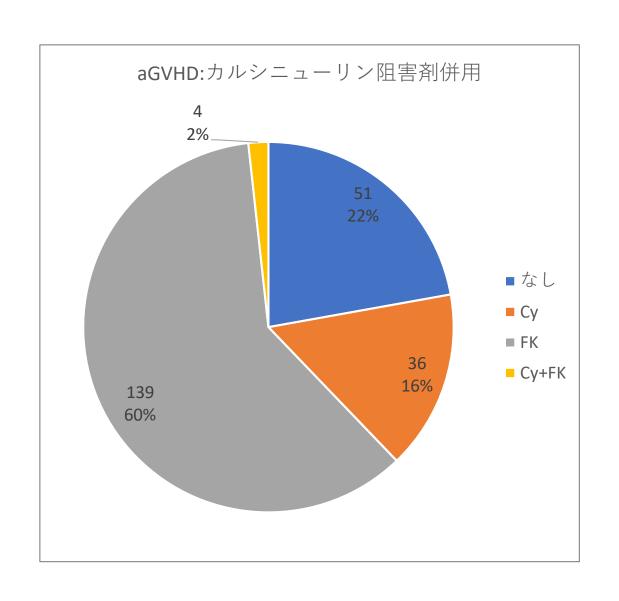


非血縁_予防:タクロリムス併用

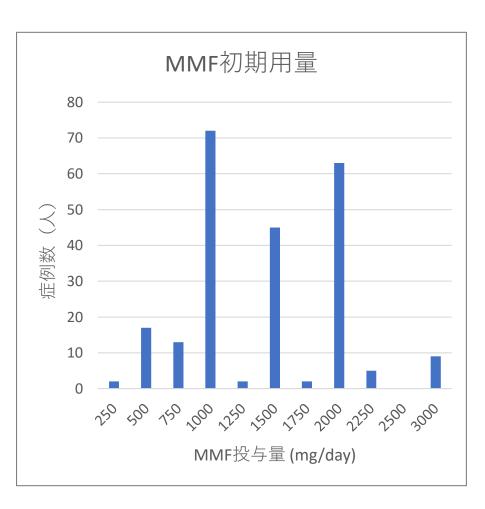


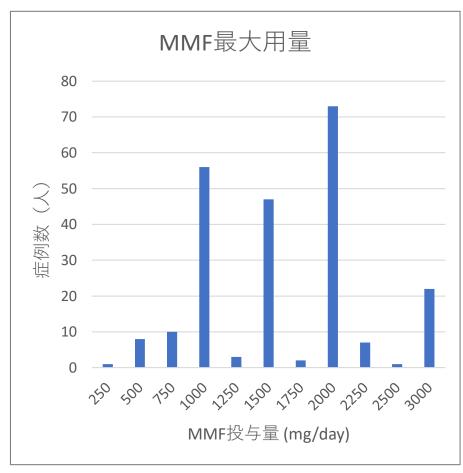


非血縁_aGVHD治療:全症例

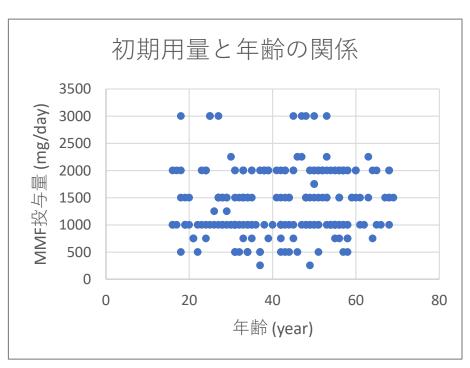


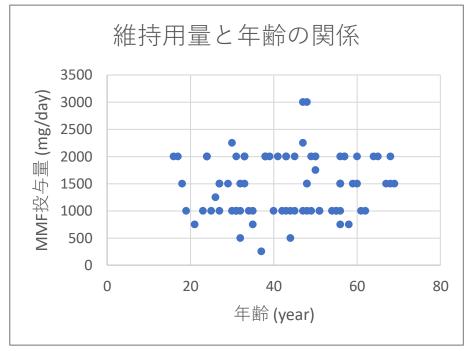
非血緣 aGVHD治療:全症例



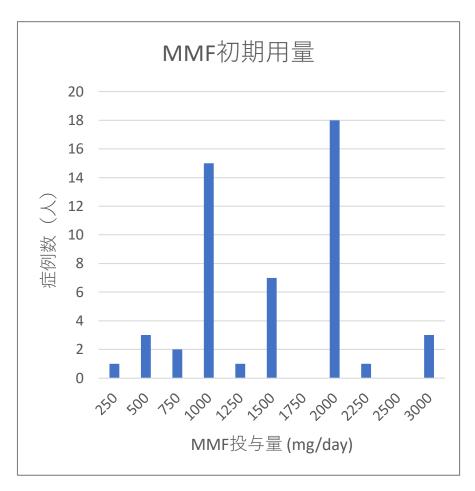


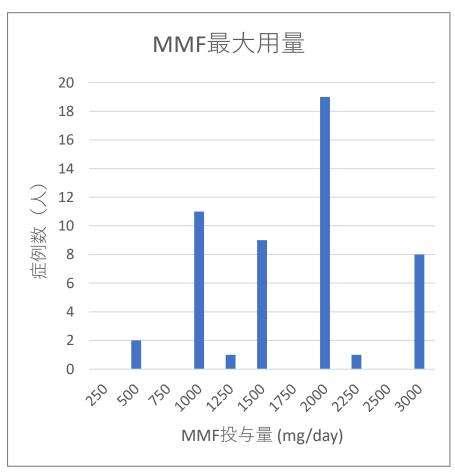
非血緣 aGVHD治療:全症例



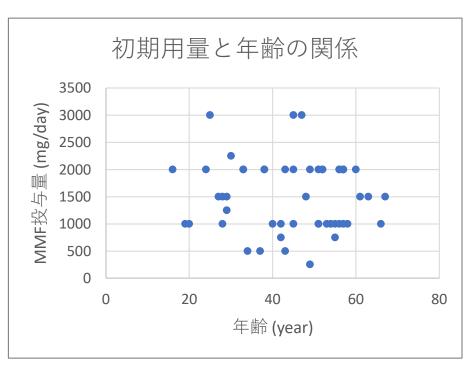


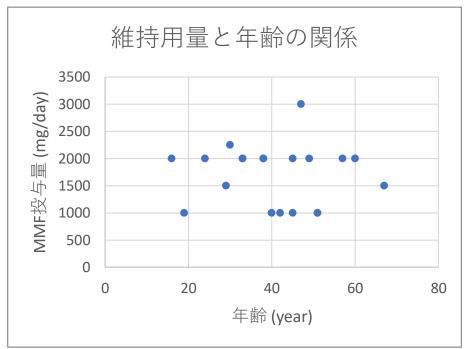
非血縁_aGVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし



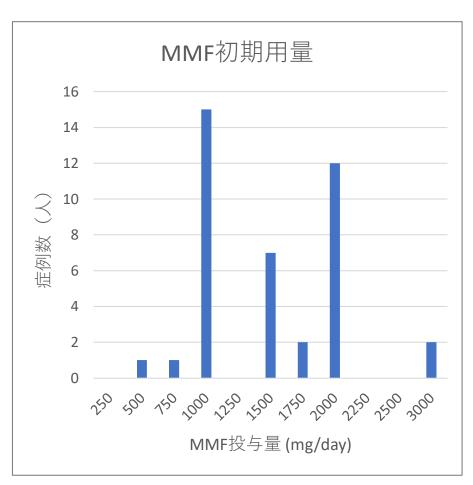


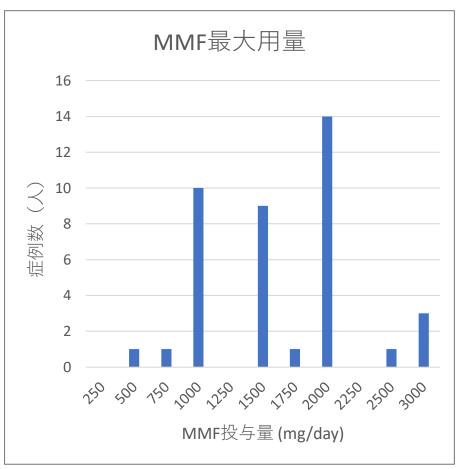
非血縁_aGVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし



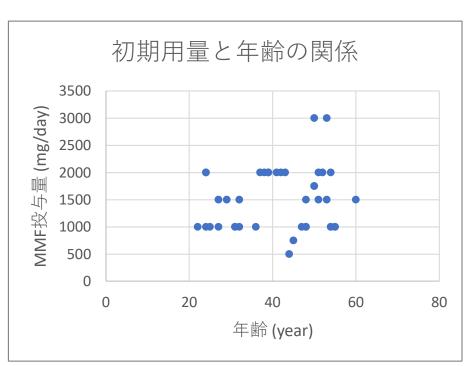


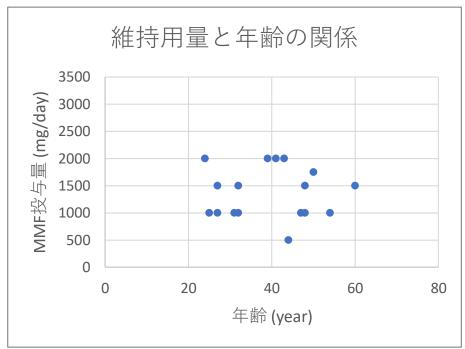
非血縁_aGVHD治療:シクロスポリン併用



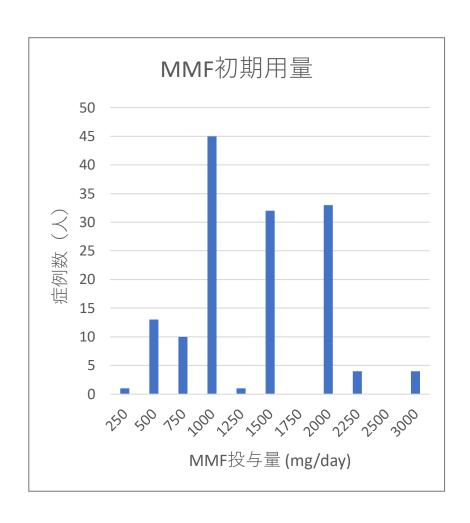


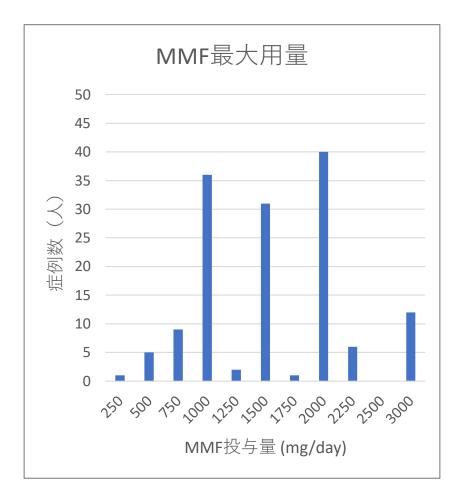
非血縁_aGVHD治療:シクロスポリン併用



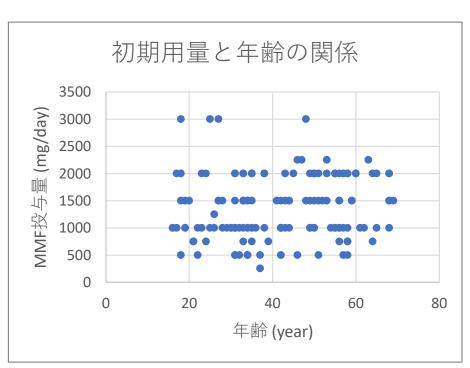


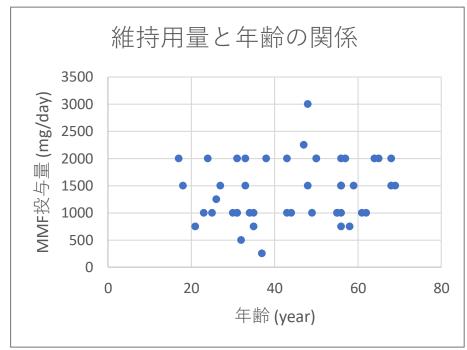
非血縁_aGVHD治療:タクロリムス併用



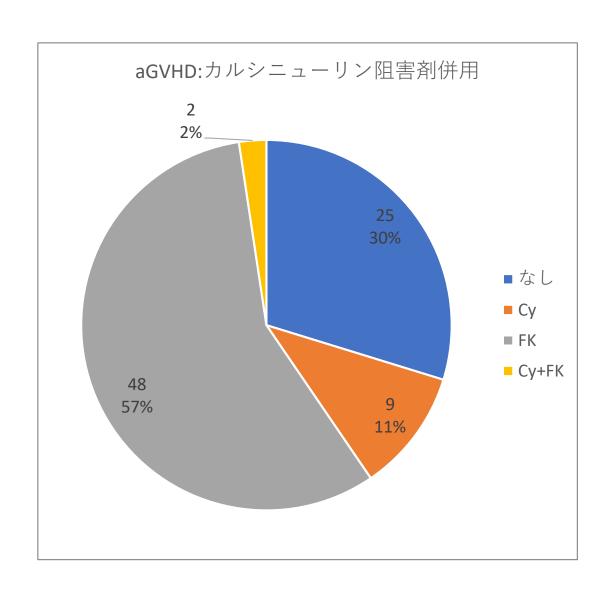


非血縁_aGVHD治療:タクロリムス併用

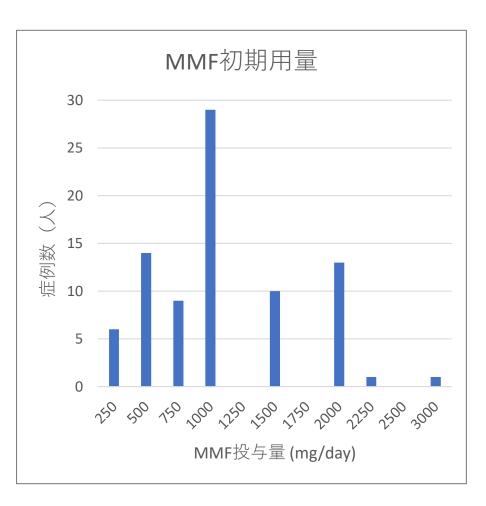


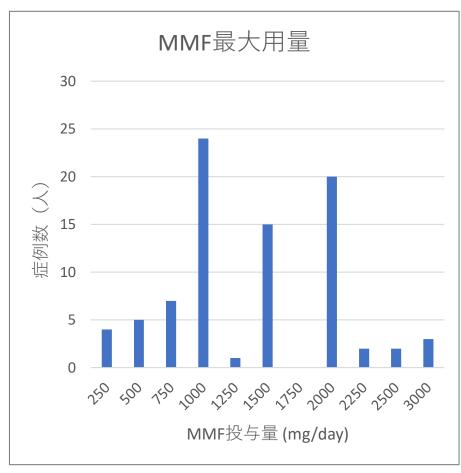


非血縁_cGVHD治療:全症例

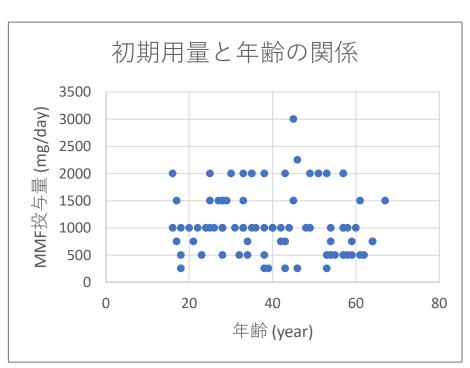


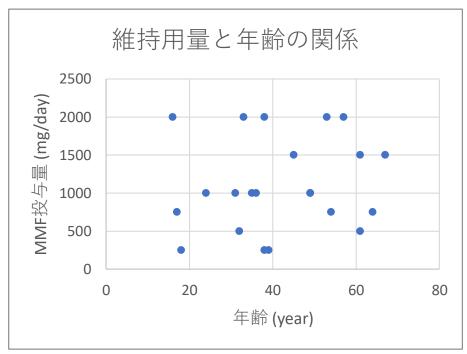
非血縁_cGVHD治療:全症例



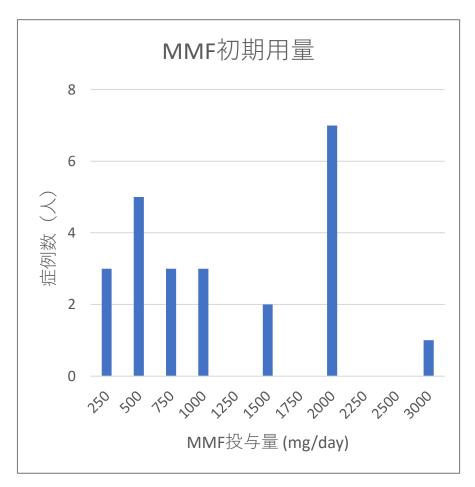


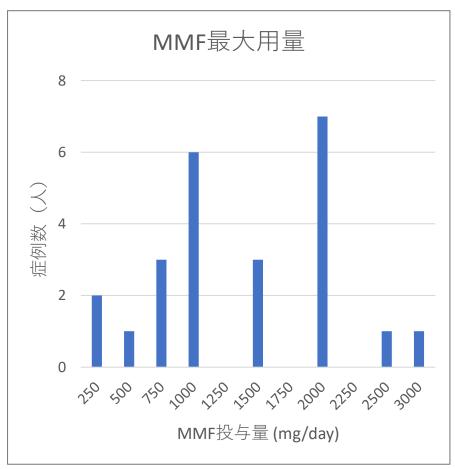
非血緣 cGVHD治療:全症例



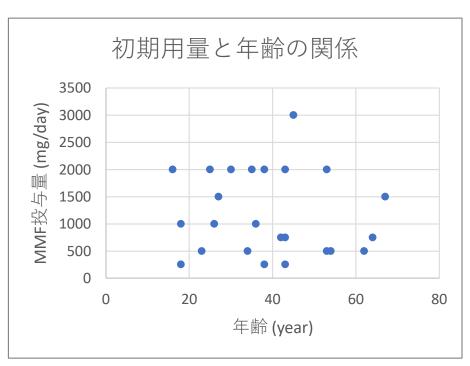


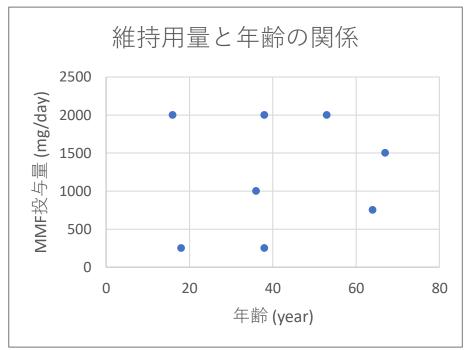
非血縁_cGVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし



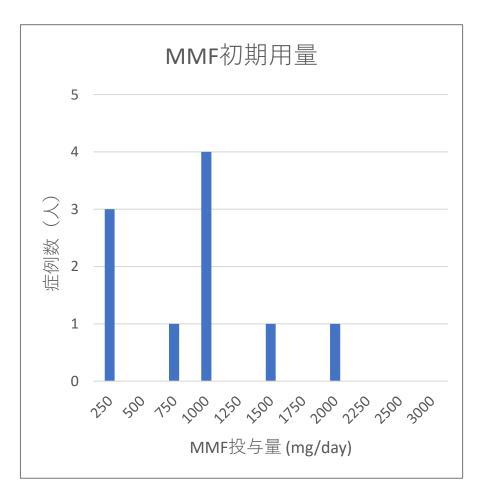


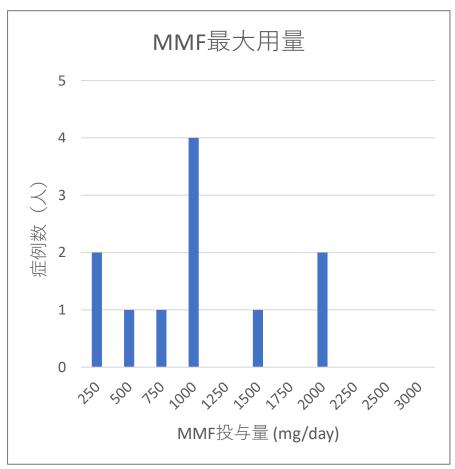
非血縁_cGVHD治療:カルシニューリン阻害剤併用なし



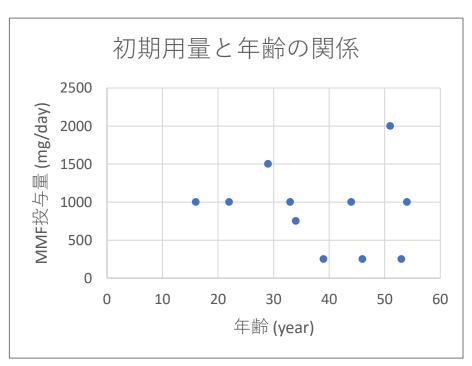


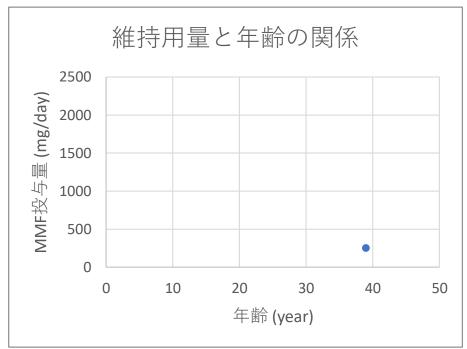
非血縁_cGVHD治療:シクロスポリン併用



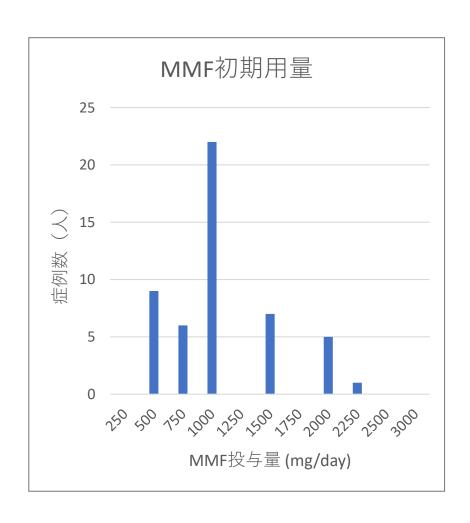


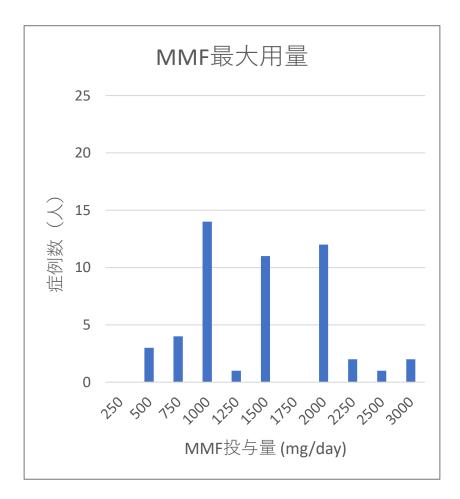
非血縁_cGVHD治療:シクロスポリン併用





非血縁_cGVHD治療:タクロリムス併用





非血縁_cGVHD治療:タクロリムス併用

