

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ファイザーR&D 合同会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-140
	成分名 (一般名)	メトトレキサート
	販売名	注射用メソトレキセート 5mg / 注射用メソトレキセート 50mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	メトトレキサートとして、15 mg/m ² を移植後 1 日目に、10 mg/m ² を移植後 3 日目、6 日目、11 日目に静脈内に投与する。メトトレキサートによる毒性，HLA 適合度，移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。
	備 考	(特記事項等)
		■小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数，推定方法についても記載する。）	<u>約 350 人/年</u> <u><推定方法></u> 日本造血細胞移植データセンターによる 2020 年度全国調査報告書によると本邦における同種造血幹細胞移植数は年間 3,700 人程度であり（文献 1），移植時年齢別では 0～15 歳が年間 400 人程度，16～50 歳が年間 1,500 人程度，51 歳以上が年間 1,800 人程度である（文献 2）。メトトレキサート（MTX）は移植片対宿主病（GVHD）予防として標準的に用いられている薬剤であり，HLA 適合同胞患者間移植，HLA 適合非血縁者間移植，HLA1-2 座不適合移植のほぼ全例，臍帯血移植の約半数程度で用いられていることから，年間 350 人程度と推定する（要望書IV-140）。また，JMDC Claims Database（株式会社 JMDC）を使用し，2019 年 1 月から 12 月の期間に，ICD10 コード T860（骨髄移植の拒絶反応）および T868（その他の移植臓器及び組織の不全及び拒絶反応）に対し MTX が処方された推計患者数を年齢区別に調査したところ，0～15 歳は 344 人であった。
現在の国内の開発状況	☐ 現在開発中 ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 ☐ ☒ 現在開発していない ☐ 承認済み ☐ 国内開発中止 ☒ 国内開発なし ☐ （特記事項等）
意思 企業としての開発の	☐ あり ☒ なし （開発が困難とする場合，その特段の理由） 「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について」と「4.実施すべき試験の種類とその方法案」参照。

「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 ■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） □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 □ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 要望書IV-140 に記載のとおり、同種造血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悪性腫瘍や、重篤な骨髄不全をきたした再生不良性貧血などであり、さらに同種造血細胞移植後に重篤な GVHD が出現した場合には死亡率は高いことから、適応疾病の重篤性は、生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）である。 2. 医療上の有用性 □ア 既存の療法が国内にない □イ 欧米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 □エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 要望書IV-140 に記載のとおり、カルシニューリン阻害剤と MTX の併用による GVHD 予防法は、欧米および国内において 30 年以上にわたり同種移植における GVHD 予防法の標準的療法に位置付けられており、各種ガイドライン、文献、教科書にもそのように記載されている。国内においてもすでに十分な使用実績があり、造血幹細胞移植における GVHD の抑制において、MTX は国内における有用性が期待できるものと考ええる。一方、本剤単独での投与については、造血細胞移植ガイドライン GVHD（第 4 版）に、シクロスポリン（CSP）導入以前の GVHD 予防法として標準的なものであったが、現在では、一部の小児腫瘍性疾患に対する HLA 適合同胞間移植で実施されているとあり、有用性は限定的であると考え（文献 3）。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州				
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕				
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> </table>			欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）				
	米国	販売名（企業名）			
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考			
	英国	販売名（企業名）			
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考			
	独国	販売名（企業名）			
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考			
	仏国	販売名（企業名）			
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考			
	加国	販売名（企業名）			
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考			
	豪国	販売名（企業名）			
		効能・効果			
		用法・用量			
		備考			

記載する。)		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	
	英国	ガイドライ ン名	要望書IV-140 への補足等なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		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	
	独国	ガイドライ ン名	要望書IV-140 への補足等なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		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	要望書IV-140 への補足等なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		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	

	加国	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		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	

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＞

MTX の GVHD 予防における報告状況を調べるために，PubMed において methotrexate AND ("graft-versus-host disease" OR gvhd)で文献を検索したところ

1,697 件が該当した (2021 年 12 月 15 日現在)。そのうち、無作為化比較試験は 113 件であった。要望書IV-140 に記載のとおり、近年の報告の多くはカルシニューリン阻害薬と MTX の併用を対照群とし、新規 GVHD 予防薬の有効性を検討することを目的とした試験であった。要望書IV-140 に記載の文献件数との差分のうち、MTX 単独あるいは MTX とカルシニューリン阻害薬による GVHD 予防効果を検討した報告を以下に記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Atkinson K, et al. Aust N Z J Med 1988;18(4):594-9. (文献 4)

第一寛解期の急性白血病患者に対する HLA 適合同胞間骨髄移植後の免疫抑制療法として CSP (n = 18) と MTX (n = 16) を比較した前向き無作為化試験を行った。CSP 群の年齢中央値は 23 歳 (9~37 歳)、MTX 群の年齢中央値は 27 歳 (16~37 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m²、3 日目、6 日目、11 日目、以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m² であった。CSP 群では、MTX 群よりも生着が早く、中咽頭粘膜炎が少なく、高窒素血症および拡張期高血圧が多かった。生命保険数理法を用いた 4 年生存率は、MTX 群で 69%、CSP 群で 43% であった (有意差なし, p = 0.7)。移植時からの継続的な無病 4 年生存率は、それぞれ 69% と 38% であった (有意差なし, p = 0.09)。急性または慢性 GVHD の発生率または重症度に差はなかったが、白血病の再発率は CSP 群 (36%) に比べて MTX 群 (0%) で有意に低かった (p = 0.02)。

2) Biggs JC, et al. Transplant Proc 1986;18(2):253-5. (文献 5)

急性非リンパ芽球性白血病または第一寛解期にある急性白血病患者 (10~36 歳) に対し、HLA 適合同胞間骨髄移植を行った後、GVHD 予防として MTX 群 (n = 16)、CSP 群 (n = 20) に無作為に割り付けた。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m²、3 日目、6 日目、11 日目、以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m² であった。生着までの時間は CSP 群で有意に短く、中等度から重度の粘膜炎を有する期間は MTX 群で有意に長かった。さらに、発熱期間も MTX 群で長かった。これらの結果にもかかわらず、平均入院日数に両群間で差は認められなかった。グレード I の急性 GVHD は両群の多くで認められ、グレード II~IV は、MTX 群の 19% および CSP 群の 45% で認められた。致命的な急性 GVHD も、MTX 群で 6%、CSP 群で 20% と、CSP 群でより多くみられたが、有意な差は認められなかった。

3) Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. (文献 6)

第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病または慢性期の慢性骨髄性白血病患者 93 例 (年齢中央値: 30 歳, 18 歳未満: 7 例, 18~29 歳: 39 例, 30~48 歳: 47 例) を対象として、HLA 適合同胞間骨髄移植を行った。移植後の GVHD 予防効果を評価するために、MTX と CSP の併用群 (n = 43) または CSP 単独群

(n = 50) に無作為に割り付け、比較した。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m², 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m² であった。MTX と CSP の併用群 (33%) では, CSP 単独群 (54%) と比較して, グレード II~IV の急性 GVHD の累積発生率の有意な減少がみられた (p = 0.014)。MTX と CSP の併用群ではグレード IV の急性 GVHD が発生しなかったのに対し, CSP 単独群では 7 例に認められた。論文執筆時点で MTX と CSP の併用群のうち 35 例が, CSP 単独群の 31 例が, 4 ヶ月~2 年 (中央値: 15 ヶ月) 生存している。生命保険数理法を用いた 1.5 年時点での生存率は, それぞれ 80% と 55% であった (p = 0.042)。MTX と CSP の併用は, 白血病の骨髄移植後の急性 GVHD 予防において CSP 単独よりも優れており, 長期生存に有益な効果をもたらす可能性がある結論付けた。

4) Lee KH, et al. Bone Marrow Transplant 2004;34(7):627-36. (文献 7)

HLA 適合同胞間骨髄移植後の CSP とともに投与される MTX の役割を定義するため, 造血器悪性腫瘍患者 80 例を CSP 群 (n = 40) または CSP+MTX 群 (n = 40) に無作為に割り付けた。CSP 群の年齢平均値は 32 歳 (15~49 歳), CSP+MTX 群の年齢平均値は 35 歳 (15~48 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m², 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m² であった。移植関連の死亡率は両群で低く, CSP 群で 13%, CSP+MTX 群で 11% であった (p = 0.94)。CSP 群の 17 例 (43%) および CSP+MTX 群の 10 例 (25%) で骨髄移植の 9~55 日後に急性 GVHD を発症した (p = 0.06)。各治療群の 8 例 (20%) でグレード II~III の急性 GVHD を発症した (p = 0.89) が, 両群ともグレード IV の急性 GVHD は発症しなかった。骨髄移植後の急性 GVHD 発症までの日数の中央値は, CSP 群で 15 日 (範囲: 9~52 日), CSP+MTX 群で 37.5 日 (範囲: 13~55 日) であり, CSP 群で有意に短かった (p = 0.04)。慢性 GVHD の発現頻度は CSP+MTX 群 (32%) と比較して CSP 群 (56%) で有意に高かった (p = 0.05)。急性白血病および骨髄異形成症候群患者において, 追跡期間 [中央値 22.1 ヶ月 (5.1~47.8 ヶ月)] 後, CSP 群の 30 例中 3 例, CSP+MTX 群の 28 例中 10 例に再発がみられた (p = 0.01)。全生存期間は CSP 群で有意に長かった (p = 0.02)。

<日本における臨床試験等※>

1) 要望書IV-140 への補足等なし

※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

要望書IV-140 に記載の内容に加え, メタ・アナリシス 2 報を以下に記載する。

1) Ram R, et al. Bone Marrow Transplant 2009;43(8):643-53. (文献 8)

急性 GVHD に対する様々な予防レジメンの潜在的な延命効果を評価するために, 同種造血幹細胞移植を受けた血液疾患患者を含む無作為比較試験の系統的

レビューとメタ・アナリシスを実施した。一般的な GVHD 予防レジメンであると考えられるカルシニューリン阻害剤と MTX 併用の有無、MTX-タクロリムス (TAC) と MTX-CSP, およびステロイド併用の有無を比較した試験を選択した。最長のフォローアップ時点での全死因死亡率 (ACM), 急性 GVHD, 慢性 GVHD, 移植関連死, 再発率, およびレジメン固有の有害事象について評価した。MTX-CSP と CSP 単独 (4 試験) では, ACM に統計的に有意な差は認められなかったが [相対リスク (RR) [95%信頼区間 (CI)] = 0.84 (0.61, 1.14)], 急性 GVHD の発症において MTX-CSP で有意な減少がみられた [RR (95% CI) = 0.52 (0.39, 0.7)]。MTX-CSP と MTX-TAC の比較 (3 試験) では ACM に差は認められなかったが, 急性 GVHD [RR (95% CI) = 0.62 (0.52, 0.75)] および重度の急性 GVHD [RR (95% CI) = 0.67 (0.47, 0.95)] の減少において, MTX-TAC は, MTX-CSP よりも優れていた。ステロイドの追加は結果に影響を与えなかった (4 試験)。著者らは, MTX-TAC は急性 GVHD の減少に関して優れている可能性があるが, MTX-CSP と MTX-TAC はどちらも GVHD 予防の代替として受け入れられると結論付けた。

2) Kharfan-Dabaja MA, et al. Bone Marrow Transplant Oct 12 2021. (文献 9)
一般的な GVHD 予防療法は, カルシニューリン阻害剤と MTX の併用である。粘膜炎および臓器毒性が発生した場合, さらなる臓器損傷を抑制するために, 11 日目の MTX 投与を行わない場合も少なくない。これまでに公表されているデータからは相反する結果が示されており, 同種造血幹細胞移植のアウトカムに対する潜在的な影響は不明である。したがって, 利用可能な文献の系統的レビュー／メタ・アナリシスを実施し, 11 日目に MTX 投与を行わなかった場合の同種造血幹細胞移植レシピエントへの影響を評価した。データは, ベネフィット [全生存期間 (OS), 無増悪生存期間 (PFS)] およびリスク [急性および慢性 GVHD, 非再発死亡率 (NRM), および再発] に関して抽出した。OS は 11 日目に MTX の投与を受けた患者で有意に優れていた [ハザード比 (HR) (95% CI) = 1.21 (1.02, 1.43), $p = 0.03$]。PFS [HR (95% CI) = 0.96 (0.60, 1.52), $p = 0.85$], 急性 GVHD [HR (95% CI) = 1.03 (0.35, 2.98), $p = 0.96$], 慢性 GVHD [HR (95% CI) = 0.83 (0.44, 1.57), $p = 0.57$], NRM [HR (95% CI) = 0.86 (0.67, 1.11), $p = 0.25$] および再発率 [HR (95% CI) = 0.97 (0.75, 1.26), $p = 0.83$] では, 両群間に有意差は認められなかった。著者らは, 11 日目の MTX 投与の省略の重要性をより明確にするには, 大規模な前向き多施設共同研究が必要であると結論付けている。

(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>

1) 要望書IV-140 への補足等なし

＜日本における教科書等＞

1) 要望書IV-140 への補足等なし

（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) 要望書IV-140 への補足等なし

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 造血細胞移植ガイドライン GVHD（第４版）（文献３）

p16. VI. GVHD 予防 1. 予防法のプロトコール 1) CSP+MTX

これまでに行われた無作為化比較試験の結果から，本法は MTX 単独や CSP 単独療法に比較し，急性 GVHD の予防効果に優れ，腫瘍性，非腫瘍性疾患ともに国際的に成人 HLA 適合同胞間移植の標準的 GVHD 予防法とされているが，使用されている用法・用量は多種多様である。小児非腫瘍性疾患においても CSP+MTX が推奨される一方，小児腫瘍性疾患では，CSP や MTX の単独投与もコンセンサスが得られている。

p18. VI. GVHD 予防 1. 予防法のプロトコール 6) MTX 単独法

CSP 導入以前の予防法として標準的なものであったが，現在では，一部の小児腫瘍性疾患に対する HLA 適合同胞間移植で実施されている。本邦でも MTX 単剤と CSP 単剤とを比較した結果，GVHD の発症率や生存率等に関してほぼ同等との報告がある。

p19. VI. GVHD 予防 3. 臍帯血移植における GVHD 予防

臍帯血移植においても，一般的には CSP あるいは TAC と短期 MTX あるいはミコフェノール酸モフェチル（MMF）との併用が行われている。CSP 単独投与の場合は移植後早期合併症が多く発現し，MTX や MMF を併用することで preengraftment immune reaction の減少，移植後早期の非再発死亡率を減少させる可能性が示されている。カルシニューリン阻害剤+MTX に比べカルシニューリン阻害剤+MMF の方が，粘膜障害は少なく，生着も早いため，本邦を含め国際的に臍帯血移植で幅広く使用されている。

p20. VI. GVHD 予防 4. 再生不良性貧血における GVHD 予防

HLA 一致同胞間骨髓移植における CSP+MTX と CSP 単剤との無作為化比較試験の結果，GVHD の発症率は変わらなかったものの，前者において生存率の向上が認められた。CSP+MTX 群と MTX 単独群との比較試験でも，前者において急性 GVHD の低下と生存率の向上がみられた。以上から CSP+MTX が標準的とされてきたが，TAC+MTX や MMF も用いられている。

（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

要望書IV-140 に記載の内容に加え，無作為化比較試験以外の本邦での小児患者

を対象とした臨床試験成績を以下に記載する。

1) Matsuyama T, et al. Bone Marrow Transplant 1998;22(1):21-6. (文献 10)

9 ヶ月～15 歳（中央値 8.5 歳）の白血病の小児患者 30 例（急性骨髄性白血病 20 例，急性リンパ性白血病 8 例，慢性骨髄性白血病 2 例）に HLA 適合骨髄移植を実施した。GVHD 予防は HLA 適合同胞ドナーによる移植を受けた 27 例で MTX 単独，HLA 適合血縁ドナーによる移植を受けた 3 例で短期 MTX+CSP で行われた。MTX の投与量は，MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m²，3 日目，6 日目，11 日目，以後 60 日目まで週 1 回 10 mg/m²であり，短期 MTX+CSP 群では移植後 1 日目に 15 mg/m²，3 日目，6 日目，11 日目に 10 mg/m²であった。生着はすべての患者で達成され，毒性は軽度または中等度であった。MTX 単独群のうち 6 例が急性 GVHD を発症し，4 例はグレード I，2 例はグレード II であった。MTX 単独群の 8 例で慢性 GVHD を発症した。短期 MTX+CSP 群では急性および慢性 GVHD を発症しなかった。

2) Hamazaki T, et al. Rinsho Ketsueki 2000;41(5):430-6. (文献 11)

HLA 適合非血縁者間骨髄移植を受けた 48 例に対し，TAC 単独投与，TAC+mPSL 併用投与，TAC+mPSL+MTX の 3 剤併用投与を受けた 3 群を比較することにより，GVHD 予防に対する TAC の有効性および毒性を遡及的に分析した。年齢中央値は TAC 単独群で 9 歳（2～15 歳），TAC+mPSL 群で 9 歳（1～19 歳），TAC+mPSL+MTX 群で 11 歳（4～12 歳）であった。MTX の投与量は移植後 1 日目，3 日目，6 日目に 7.5 mg/m²であった。グレード III～IV の急性 GVHD は，TAC 単独群の 10 例中 5 例，TAC+mPSL 群の 30 例中 11 例で発現した。これらの群では，重度の急性 GVHD は，移植後早期に TAC 投与を中止した患者，および HLA 遺伝子型不一致のドナーから骨髄移植を受けた患者でよくみられた。TAC の早期中止は，主に重度の腎毒性によるものであった。腎毒性の発生率は，高用量の TAC とメルファランを含む移植前処置を受けた患者で高かった（80% および 50%）。TAC+mPSL+MTX 群の 8 例では，HLA 遺伝子型不一致のドナーから骨髄移植を受けた 5 例が含まれていたにもかかわらず，グレード III～IV の急性 GVHD を発症しなかった。非血縁者間骨髄移植患者では，重度の腎毒性を回避するために TAC の初期投与量の調整が不可欠であると考えられ，MTX と TAC の組み合わせは重度の急性 GVHD の予防に有用である。

3) Koga Y, et al. Bone Marrow Transplant 2003;32(2):171-6. (文献 12)

骨髄移植を受けた血液悪性腫瘍の小児患者 62 例（年齢中央値：8 歳）を対象に，MTX 単独，CSP 単独による GVHD 予防効果を後ろ向きに比較した（MTX 単独群：30 例，CSP 単独群：32 例）。MTX 単独群の年齢中央値は 8 歳（1～15 歳），CSP 単独群の年齢中央値は 8 歳（2～18 歳）であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m²，3 日目，6 日目，11 日目，以後 100 日目まで週 1 回 10 mg/m²であった。MTX 単独群の 29.6%，CSP 単独群の 40.6%に急性 GVHD（グレード

II～IV)が発症したが、統計的に有意な差は認められなかった ($p = 0.294$)。慢性 GVHD の発症率にも有意な差は認められなかった [それぞれ 19%, 20% ($p = 0.999$)]。再発率および無症候生存率も同様であった。

(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>

1) 国内外のガイドラインや文献報告の内容から、「同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制」に対する有用性を示す一定のエビデンスは存在しており、標準的療法として用いられていることから、要望効能・効果は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

1) 本剤単独での GVHD 予防における報告では、要望用法・用量に加え、18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m^2 の追加投与が行なわれている (要望書IV-140 の文献 5, 6, 7, 9, 10, 11)。また、小児患者を対象とした国内臨床試験では、追加投与の期間および投与量が移植後 60 日まで、または 100 日まで 10 mg/m^2 を週 1 回とされていた。さらに、本邦の造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 4 版) では、MTX 単独予防法において、要望用法・用量に加え、以後 102 日まで 10 mg/m^2 を週 1 回投与するプロトコールが示されている。以上より、本剤単独投与における要望用法・用量を妥当と判断するのは困難であり、日本人における用法・用量の妥当性を確認するための臨床試験が必要と考える。

2) 本剤とカルシニューリン阻害剤との併用においては、要望用法・用量である「メトトレキサートとして、 15 mg/m^2 を移植後 1 日目に、 10 mg/m^2 を移植後 3 日目、6 日目、11 日目に静脈内に投与する。メトトレキサートによる毒性、HLA 適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。」は、国内のガイドラインの記載、臨床試験成績の報告等より妥当な可能性がある。しかしながら、「メトトレキサートによる毒性、HLA 適合度、移植細胞源などに応じて適宜減量を考慮すること。」については情報が不足していると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤単独での GVHD 予防効果について、本剤の有無によるリスク・ベネフィットを比較した報告はないが、CSP 単独と比較して同等または劣ると報告されている。本邦の造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 4 版) においても、MTX 単独法は「CSP 導入以前の予防法として標準的なものであったが、現在では、一部の小児腫瘍性疾患に対する HLA 適合同胞間移植で実施され、わが国でも MTX 単剤と CSP 単剤とを比較した結果、GVHD の発症率や生存率等に関してほぼ同等との報告がなされている」との記載に留まっている。また、要望書IV-140 の文献 34 から、小児の急性骨髄性白血病患者に対し、GVHD 予防

を目的とした MTX 単独投与が行なわれていた症例は、小児（0～14 歳，1,123 例）で 123 例（11.0%）であった。これらのことから、本剤単独での GVHD 予防に対する臨床的有用性は限定的であると考ええる。

2）本剤とカルシニューリン阻害剤との併用においては、国内外のガイドラインや文献報告の内容から、GVHD 予防に対する一定のエビデンスが存在し、欧米および国内で標準的かつ必須の位置付けであるとする本要望の意図は理解できる。一方で、本邦において本剤併用の有無による無作為化比較試験は行なわれていないため、日本人患者を対象とした本剤の同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対するリスク・ベネフィットを評価できる強いエビデンスがあるとは言い難く、日本人患者におけるリスク・ベネフィットを評価するためのエビデンスを新たに収集する必要があると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

上記（6）に記載したとおり、MTX はカルシニューリン阻害剤との併用において GVHD の標準的予防法として位置づけられており、既に本邦で使用されている状況である。MTX 単剤投与については、CSP が導入される以前の予防法として標準的なものであったものの、現在では一部の小児腫瘍性疾患に対する HLA 適合同胞間移植で実施されるのみとなっている。また、要望書 IV-140 における MTX の推定対象患者数約 350 人、JMDC Claims Database を使用した 0～15 歳の推定対象患者数 344 人（希少疾病用医薬品の該当性の項参照）の多くは標準的予防法（カルシニューリン阻害剤との併用）の対象であり、MTX 単剤投与の対象となる患者は非常に少ないと考えられる。

以上より、MTX 単独投与の予防法としての有効性、安全性を評価するための無作為化比較試験を実施することは不可能と考える。MTX とカルシニューリン阻害剤との併用においても、適切な対照群をおいた無作為化比較試験の実施は不可能と考えられるが、レジストリデータ、使用実態調査等を活用することによりリスク・ベネフィットを評価するデータが得られる可能性が考えられる。

5. 備考

<その他>
特になし

6. 参考文献一覧

1. 一般社団法人日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会.
日本における造血細胞移植. 2020 年度全国調査報告書. Available from:
<http://www.jdchct.or.jp/data/report/2020/>. Accessed: 21 Dec 2021.
2. 一般社団法人日本造血細胞移植データセンター 2020 年度 全国調査報告書

別冊. Available from: <http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2020/>. Accessed: 21 Dec 2021.

3. 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第4版). 2018.
4. Atkinson K, Biggs JC, Concannon A, et al. A prospective randomised trial of cyclosporin versus methotrexate after HLA-identical sibling marrow transplantation for patients with acute leukemia in first remission: analysis 2.5 years after last patient entry. *Aust N Z J Med* 1988;18(4):594-9.
5. Biggs JC, Atkinson K, Gillett E, et al. A randomized prospective trial comparing cyclosporine and methotrexate given for prophylaxis of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1986;18(2):253-5.
6. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;314(12):729-35.
7. Lee KH, Choi SJ, Lee JH, et al. Cyclosporine alone vs cyclosporine plus methotrexate for post-transplant immunosuppression after HLA-identical sibling bone marrow transplantation: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(7):627-36.
8. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, et al. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(8):643-53.
9. Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, Kumar A, et al. Omission of day +11 methotrexate dose and allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: results of a systematic review/meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* Oct 12 2021.
10. Matsuyama T, Kojima S, Kato K. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia following a busulfan and melphalan preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(1):21-6.
11. Hamazaki T, Yagi K, Inoue M, et al. [Prophylaxis with FK-506 for graft-versus-host disease after transplantation of bone marrow from unrelated donors] [Japanese]. *Rinsho Ketsueki* 2000;41(5):430-6.
12. Koga Y, Nagatoshi Y, Kawano Y, et al. Methotrexate vs Cyclosporin A as a single agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings: a single-center analysis in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(2):171-6.