

(別添様式 1 - 1)

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 (該当するものに チェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	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
	会 社 名	ファイザー株式会社
	国内関連学会	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会 (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 チェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・ 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 (要望する用法・ 用量について記載 する。)	メトトレキサートとして、15mg/m ² を移植後 1 日目に、10mg/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)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>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。)</p>	<p>約 2,500 人/年 ＜推定方法＞ 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、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、50 歳以上が年間 1,800 人程度である。メトトレキサートは移植片対宿主病 (GVHD) 予防として標準的に用いられている薬剤であり、HLA 適合同胞間者間移植、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 2,500 人程度と推定する。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) ●注射用メソトレキセート 5mg、同 50mg 【効能・効果】 ◇メトトレキサート通常療法 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病 絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎） ◇CMF 療法 乳癌 ◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法 肉腫（骨肉腫、軟部肉腫等） 急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解 悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解 （※注射用メソトレキセート 50mg のみ） ◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法 胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 （※注射用メソトレキセート 50mg のみ） ◇M-VAC 療法 尿路上皮癌 【用法・用量】 ◇メトトレキサート通常療法 本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。 また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。 ・急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病</p>

	<p>メトトレキサートとして、通常、次の量を 1 日量として、1 週間に 3～6 回注射する。</p> <p>幼児 1.25～2.5mg 小児 2.5～5mg 成人 5～10mg</p> <p>白血病の髄膜浸潤による髄膜症状（髄膜白血病）には、1 回の注射量を体重 1kg 当たり 0.2～0.4mg として、髄腔内に 2～7 日ごとに 1 回注射する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・絨毛性疾患 <p>1 クールを 5 日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人 1 日 10～30mg を注射する。休薬期間は通常、7～12 日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休薬する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>◇CMF 療法</p> <p>シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人 1 回 40mg/m² を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミドを 1 日量として 65mg/m² を 14 日間連日経口投与、メトトレキサートを 1 日量として 40mg/m² を第 1 日目と第 8 日目に静脈内投与、及びフルオロウラシルを 1 日量として 500mg/m² を第 1 日目と第 8 日目に静脈内投与する。これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返す。</p> <p>◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肉腫 <p>メトトレキサートとして、通常、1 週間に 1 回 100～300mg/kg を約 6 時間で点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う^{注 1)}。メトトレキサートの投与間隔は、1～4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性白血病、悪性リンパ腫 <p>メトトレキサートとして、通常、1 週間に 1 回 30～100mg/kg（有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1 回メトトレキサートとして 30mg/kg 以上の静脈内注射が必要）を約 6 時間で点滴静脈内注射する。</p>
--	--

	<p>その後、ロイコボリンの投与を行う注 1)。メトトレキサートの投与間隔は、1～4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>注 1：ロイコボリンの投与は、通常、メトトレキサート投与終了 3 時間目よりロイコボリンとして 1 回 15mg を 3 時間間隔で 9 回静脈内注射、以後 6 時間間隔で 8 回静脈内又は筋肉内注射する。メトトレキサートによるとと思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(※注射用メソトレキセート 50mg のみ)</p> <p>◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法</p> <p>通常、成人にはメトトレキサートとして 1 回 100mg/m² (3mg/kg) を静脈内注射した後、1～3 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600mg/m² (18mg/kg) を静脈内注射又は点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う^{注 2)}。本療法の間隔は、1 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>注 2：ロイコボリンの投与は、通常、メトトレキサート投与後 24 時間目よりロイコボリンとして 1 回 15mg を 6 時間間隔で 2～6 回(メトトレキサート投与後 24、30、36、42、48、54 時間目) 静脈内又は筋肉内注射あるいは経口投与する。</p> <p>メトトレキサートによるとと思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(※注射用メソトレキセート 50mg のみ)</p> <p>◇M-VAC 療法</p> <p>ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人 1 回 30mg/m² を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>標準的な投与量及び投与方法は、治療 1、15 及び 22 日目にメトトレキサート 30mg/m²、治療 2、15 及び 22 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m²、治療 2 日目にドキソルビシン塩酸塩 30mg (力価) /m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内投与する。これを 1 クールとして 4 週ごとに繰り返す。</p>
「医療上の必要性	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p>

<p>に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）</p>	<p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>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、重篤な骨髓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移植片対宿主病（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（致死的な疾患）である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>カルシニューリン阻害剤とメトトレキサートの併用による GVHD 予防法は、欧米及び国内において 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移植片対宿主病（GVHD）の抑制において、メトトレキサートは国内における有用性が期待できるものと考えられる。</p>
<p>追加のエビデンス （使用実態調査を含む）収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>
<p>備 考</p>	

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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		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）	移植片対宿主病に関する承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	移植片対宿主病に関する承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	移植片対宿主病に関する承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	移植片対宿主病に関する承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	移植片対宿主病に関する承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	移植片対宿主病に関する承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕			
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）		

<p>に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。）</p>	米国	ガイドライ ン名	UpToDate: Prevention of acute graft-versus-host disease [参考文献 1]
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<p>メトトレキサートとシクロスポリンの併用 短期間のメトトレキサート静脈内投与（移植後 の1日目、3日目、6日目、11日目に投与）と、 6ヵ月間のシクロスポリンの漸減投与が組み合 わされる。臨床試験では、シクロスポリンとメト トレキサートの併用療法を受けた患者の生存率 が、いずれかの薬剤の単独療法に比べて高いこ とが実証されている。</p> <p>メトトレキサートとタクロリムスの併用 臨床試験や後ろ向き研究では、メトトレキサ ートとタクロリムスの併用は、急性 GVHD の予防 においてメトトレキサートとシクロスポリンの 併用と少なくとも同等の効果があることが示唆 されているが、患者の生存率や再発率には差が 見られない。</p>
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	初回投与は 15mg/m ² を1日目に投与し、3日目、 6日目、11日目に 10mg/m ² を追加投与する。た だし、グレード II 以上の毒性が認められた場合 は、11日目の投与は行わない。薬剤はボラス 静注で投与される。
		ガイドライ ンの根拠論文	Storb R, N. Engl. J. Med. 1986;314:729-735.[参考 文献 2]
		備考	米国血液学会 (ASH) 及び米国移植・細胞治療学 会 (ASBMT & CIBMTR) では GVHD 予防に関す るガイドラインを出しておらず、UpToDate の記 載はガイドラインに準ずる位置付けにあると判 断する。
	英国	ガイドライ ン名	<p>Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. [参考文献 3]</p> <p>Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 4]</p>

		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>標準的な予防法は CsA+MTX の短期コースである。タクロリムス+MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。タクロリムス+MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。</p> <p>参考文献 4, p159, Table 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナー又は非血縁ドナーの同種移植を受ける患者は、カルシニューリン阻害剤と代謝拮抗剤（メトトレキサート又はミコフェノール酸モフェチル）を用いて GVHD 予防を行うべきである（Evidence and consensus category : 1）。メトトレキサートとシクロスポリンの併用がシクロスポリン単独よりも急性 GVHD を減少させたことが示されている[参考文献 2]。</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15mg/m² を投与。その後、3 日目、6 日目、11 日目に 10mg/m² を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静脈内注射で投与される。</p> <p>参考文献 4, p161, Table 2</p> <p>メトトレキサートはボラス静脈内注射で投与される。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、初回のメトトレキサート投与量は移植後 1 日目に 15mg/m² を投与するが、強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量のメトトレキサートを投与することも報告されている。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、移植後 3 日目と 6 日目に 10mg/m² を 2 回追加投与するが、移植後 11 日目に追加投与することも可能である。強度減弱前処置を用いた移植では、通常、移植後 3 日目と 6 日目に低用量を投与する。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Storb R, N. Engl. J. Med. 1986;314:729-735. [参考文献 2]</p>

		備考	recommendation でありガイドラインではないが、欧州造血細胞移植グループ (EBMT) は他にガイドラインを出しておらず、ガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。
		独国 ガイドライン名	<p>Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. [参考文献 3]</p> <p>Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 4]</p>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>標準的な予防法は CsA+MTX の短期コースである。タクロリムス+MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。タクロリムス+MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。</p> <p>参考文献 4, p159, Table 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナー又は非血縁ドナーの同種移植を受ける患者は、カルシニューリン阻害剤と代謝拮抗剤 (メトトレキサート又はミコフェノール酸モフェチル) を用いて GVHD 予防を行うべきである (Evidence and consensus category : 1)。メトトレキサートとシクロスポリンの併用がシクロスポリン単独よりも急性 GVHD を減少させたことが示されている[参考文献 2]。</p>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15mg/m² を投与。その後、3 日目、6 日目、11 日目に 10mg/m² を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わない。薬剤はボーラス静脈内注射で投与される。</p>

			<p>参考文献 4, p161, Table 2</p> <p>メトトレキサートはボラス静脈内注射で投与される。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、初回のメトトレキサート投与量は移植後 1 日目に $15\text{mg}/\text{m}^2$ を投与するが、強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量のメトトレキサートを投与することも報告されている。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、移植後 3 日目と 6 日目に $10\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 回追加投与するが、移植後 11 日目に追加投与することも可能である。強度減弱前処置を用いた移植では、通常、移植後 3 日目と 6 日目に低用量を投与する。</p>
		ガイドラインの根拠論文	Storb R, N. Engl. J. Med. 1986;314:729-735. [参考文献 2]
		備考	EBMT としての報告であり英国と同様
	仏国	ガイドライン名	<p>Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. [参考文献 3]</p> <p>Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. [参考文献 4]</p>
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>標準的な予防法は CsA + MTX の短期コースである。タクロリムス + MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。タクロリムス + MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。</p> <p>参考文献 4, p159, Table 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナー又は非血縁ドナーの同種移植を受ける患者は、カルシニューリン阻害剤と代謝拮抗剤（メトトレキサート又はミコフェノール酸モフェチル）を用いて GVHD 予防を行うべきである（Evidence and consensus category : 1）。メトトレキサートとシクロスポリ</p>

			ンの併用がシクロスポリン単独よりも急性GVHDを減少させたことが示されている[参考文献2]。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	参考文献3, p170, Table 1 初回投与は1日目に15mg/m ² を投与。その後、3日目、6日目、11日目に10mg/m ² を追加投与する。ただし、WHOグレードII以上の毒性が認められた場合は、11日目の投与は行わない。薬剤はボラス静脈内注射で投与される。 参考文献4, p161, Table 2 メトトレキサートはボラス静脈内注射で投与される。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、初回のメトトレキサート投与量は移植後1日目に15mg/m ² を投与するが、強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量のメトトレキサートを投与することも報告されている。骨髄破壊的前処置を用いた移植では、移植後3日目と6日目に10mg/m ² を2回追加投与するが、移植後11日目に追加投与することも可能である。強度減弱前処置を用いた移植では、通常、移植後3日目と6日目に低用量を投与する。
		ガイドラインの根拠論文	Storb R, N. Engl. J. Med. 1986;314:729-735. [参考文献2]
		備考	EBMTとしての報告であり英国と同様
	加国	ガイドライン名	不明
		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 (または効能・効果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	不明
		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>

メトトレキサートの GVHD における報告状況を調べるために、Pubmed において"methotrexate AND gvhd"で文献を検索したところ 1,350 件が該当した(2021 年 4 月 15 日現在)。そのうち、無作為化比較試験は 83 件であったが、近年の報告の多くはカルシニューリン阻害薬とメトトレキサート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。下記にはメトトレキサート単独、あるいはメトトレキサートとカルシニューリン阻害剤による GVHD 予防効果を検討した報告を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Storb R, N. Engl. J. Med. 1986;314:729-735. [参考文献 2]

HLA 適合骨髄移植後の GVHD の予防効果を評価するため、メトトレキサートとシクロスポリンの併用(n=43)とシクロスポリン単独(n=50)を比較する無作為化試験を行った。メトトレキサートとシクロスポリンの併用群には 18 歳未満が 1 例、18-29 歳が 20 例、30-48 歳が 22 例、シクロスポリン単独には 18 歳未満が 6 例、18-29 歳が 19 例、30-48 歳が 25 例登録された。メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6, 11 に 10mg/m²であった。II~IV 度の急性 GVHD の発生率は、メトトレキサートとシクロスポリンの併用を受けた患者で、シクロスポリン単独投与を受けた患者に比べて有意に少なかった(33% vs. 54%, p=0.014)。シクロスポリンの単独投与を受けた 7 例でグレード IV の急性 GVHD を発症したのに対し、メトトレキサートとシクロスポリンを投与された患者では 1 人も発症しなかった。1.5 年後の生存率はメトトレキサートとシクロスポリン併用で 80%、シクロスポリン単独で 55%であった(p=0.042)。これらの結果から骨髄移植後の急性 GVHD の予防には、メトトレキサートとシクロスポリンの併用療法がシクロスポリン単独療法よりも優れており、この治療法は長期生存に有益な効果をもたらす可能性があると結論付けた。

2) Irle C, Leuk. Res. 1985;9:1255-1261. [参考文献 5]

HLA 適合同胞間骨髓移植を受けた白血病患者 56 名を対象に、GVHD 予防として、30 人の患者をメトトレキサート投与群に、26 人の患者をシクロスポリン投与群に無作為割付けを行った。メトトレキサート投与群の年齢中央値は 27 歳 (11-47)、メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 に 10mg/m²であった。移植後 100 日目までに重症急性 GVHD を発症率はメトトレキサート群で 71%、シクロスポリン群で 45% (p<0.05)。再発率はメトトレキサート群で 37%、シクロスポリン群で 70%であった (p<0.05)。移植関連死亡はメトトレキサート群で多く、白血病による死亡はシクロスポリン群で多かったが、長期無病生存率は同程度であった。

3) Storb R, Blood. 1985;66:698-702. [参考文献 6]

慢性骨髓性白血病患者 48 名を対象に、HLA 適合同胞間骨髓移植を行い、GVHD の予防として、メトトレキサート (n=23) 又はシクロスポリン (n=25) を投与する群に無作為割付けを行った。メトトレキサート投与群の年齢中央値は 35 歳 (30-45)、メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 に 10mg/m²であった。3 年生存率はそれぞれ 62%と 66% (p=0.60)、急性 GVHD 発生率はそれぞれ 42%と 46% (p=0.70)、慢性 GVHD 発生率は 50%と 63% (p=0.44)、移植関連死亡は 30%と 24% (p=0.51) であり、いずれも有意差を認めなかった。

4) Ringdén O, Bone Marrow Transplant. 1986;1:41-51. [参考文献 7]

HLA 適合骨髄移植を行った血液悪性腫瘍患者を対象に、GVHD 予防をシクロスポリン (n=30) 又はメトトレキサート (n=29) に無作為に割り付けた。メトトレキサート投与群の年齢中央値は 18 歳 (1-43)、メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 に 10mg/m²であった。全急性 GVHD は、シクロスポリン群に多く見られた (p=0.001)。グレード II~IV の急性 GVHD は、メトトレキサート群では 22%であったのに対し、シクロスポリン群では 40%に認められた (有意差なし)。成人患者では、グレード II~IV の GVHD は、メトトレキサートと比較してシクロスポリン群でわずかに多かった (p<0.05)。慢性 GVHD はそれぞれ 30%と 39%であった。3 年生存率は、シクロスポリン群で 58%、メトトレキサート群で 69%であった。

5) Storb R, Blood. 1986;68:119-125. [参考文献 8]

重症再生不良性貧血に対して HLA 適合同種骨髄移植を施行した 46 名を対象に、GVHD 予防としてメトトレキサートとシクロスポリンの併用療法 (n=22) とメトトレキサート単独療法 (n=24) の効果を比較する前向き無作為化試験を行った。メトトレキサートとシクロスポリンの併用群の年齢中央値は 23 歳 (第

一四分位数 14、第三四分位数 34)、メトトレキサート単独群の年齢中央値は 22.5 歳 (第一四分位数 18.5、第三四分位数 27.5) であった。メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6, 11 に 10mg/m² であった。グレード II～IV の急性 GVHD の累積発生率は、メトトレキサートとシクロスポリンを併用した患者では、メトトレキサート単独の患者に比べて有意に減少した (18% vs. 53%, p=0.012)。メトトレキサート単独を投与された 3 人の患者ではグレード III、6 人の患者ではグレード IV の急性 GVHD が発症したが、メトトレキサートとシクロスポリンを投与された患者では発症しなかった。メトトレキサート/シクロスポリンが投与された患者と、メトトレキサート単独が投与された患者の 2 年生存率はそれぞれ 82% と 60% であった (p=0.062)。メトトレキサートとシクロスポリンの併用により、重症再生不良性貧血のために移植を受けた患者の急性 GVHD の発生率と重症度が有意に低下し、その結果、生存率が向上したと結論付けた。

6) Storb R, Blood. 1988;71:293–298. [参考文献 9]

第一寛解期の急性白血病 (n=75)、慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病 (n=48)、非寛解期の白血病 (n=56) の患者 179 人に HLA 適合骨髄移植を行い、GVHD 予防のためにメトトレキサートを投与する群とシクロスポリンを投与する群に無作為化比較試験を行った。メトトレキサート投与群の年齢中央値は 28 歳(14-47)、メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 に 10mg/m² であった。シクロスポリンを投与された患者の 40%、メトトレキサートを投与された患者の 55% が急性 GVHD を発症した (p=0.13)。慢性 GVHD の発症率は、それぞれ 42% と 48% であった (p=0.67)。シクロスポリン投与患者の 22%、メトトレキサート投与患者の 30% が原因を問わない間質性肺炎を発症し (p=0.25)、サイトメガロウイルス肺炎の発症率はそれぞれ 18% と 20% であった (p=0.41)。白血病再発の全体的な発生率は、サイクロスポリン治療を受けた患者では 31%、メトトレキサート治療を受けた患者では 36% であった (p=0.75)。シクロスポリン投与患者とメトトレキサート投与患者の生存率は同等であり、シクロスポリンとメトトレキサートは同等であると結論付けた。

7) Bäckman L, Bone Marrow Transplant. 1988;3:463–471. [参考文献 10]

造血器悪性腫瘍に対して HLA 適合骨髄移植を行った患者を対象に、シクロスポリン (n=30) 又はメトトレキサート (n=29) による GVHD 予防に無作為に割り付けた。メトトレキサート投与群の年齢中央値は 18 歳(1-43)、メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 に 10mg/m² であった。急性 GVHD、慢性 GVHD の発症率に有意差はなかった。また、サイトメガロウイルス感染やその他の晩期感染症の全体的な発生率も両群で同じであった。シクロスポリン群の 4 年後の再発率は 42% であり、メトト

レキサート群の再発率 10%と比較して有意に高かった ($p=0.03$)。5 年生存率はシクロスポリン患者で 53%、メトトレキサート患者で 57%であった (有意差なし)。

8) Sullivan N. Engl. J. Med. 1989;320:828-834. [参考文献 11]

骨髄移植を受けた血液悪性腫瘍の患者を対象に、GVHD の予防法を 3 群に割付け無作為化比較試験を行った。第 I 群 ($n=44$) は移植後 102 日間、標準コースのメトトレキサートを投与し、第 II 群 ($n=40$) は短縮コース (11 日間) のメトトレキサートを投与し、第 III 群 ($n=25$) は標準コースのメトトレキサートに加えて骨髄ドナーから採取したバフィーコート細胞を投与した。第 I 群の年齢中央値は 19 歳 (1-29)、第 II 群の年齢中央値は 18 歳 (1-29)、第 III 群の年齢中央値は 19 歳 (5-29) であった。第 I 群・第 III 群のメトトレキサートの投与量は移植後 day1 に $15\text{mg}/\text{m}^2$ 、day3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 に $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、第 II 群のメトトレキサートの投与量は移植後 day1 に $15\text{mg}/\text{m}^2$ 、day3, 6, 11 に $10\text{mg}/\text{m}^2$ であった。グレード II~IV の GVHD の発生頻度は、第 I 群で 25%、第 II 群で 59%、第 III 群で 82%であった ($p=0.0001$)。一方、慢性 GVHD の発生率は有意な差はなく (それぞれ 33%、51%、44%)、5 年間の再発率も有意な差は認めなかった (それぞれ 38%、45%、33%) であった。非再発死亡率は、第 I 群で 34%、第 II 群で 45%、第 III 群で 64% (第 I 群 vs. 第 III 群、 $p=0.024$) であり、これらの死亡原因は主に GVHD の経過に伴う感染症によるものであった。無病生存率は第 I 群 41%、第 II 群 30%、第 III 群 24%であった (統計的な有意な差はなし)。結論として、メトトレキサートの予防投与を短縮することやドナーのバフィーコート細胞を注入することは、急性 GVHD の発生率とそれに関連する死亡率を増加させ、慢性 GVHD の発生率や悪性疾患の再発には影響しないと考えられた。

9) Storb R, Blood. 1989;73:1729-1734. [参考文献 12]

第一寛解期の急性非リンパ性白血病患者 ($n=38$) 又は慢性骨髄性白血病患者 ($n=55$) に HLA 適合同胞間骨髄移植を施行し、移植後の急性 GVHD の予防を評価するため、メトトレキサートとシクロスポリン ($n=43$) 又はシクロスポリン単独 ($n=50$) のいずれかに無作為に割り付けられた。メトトレキサートとシクロスポリンの併用群には 18 歳未満が 1 例、18-29 歳が 9 例、30-48 歳が 7 例、シクロスポリン単独には 18 歳未満が 4 例、18-29 歳が 10 例、30-48 歳が 7 例登録された。メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に $15\text{mg}/\text{m}^2$ 、day3, 6, 11 に $10\text{mg}/\text{m}^2$ であった。メトトレキサートとシクロスポリンの併用群では、急性 GVHD の発生率と重症度を有意に低下させ、早期生存率を改善した。慢性 GVHD の発生率は両群で同じであった (26% vs. 24%)。3 年無病生存率はメトトレキサートとシクロスポリンの併用群でわずかに向上したが (65% vs. 54%)、この効果は慢性骨髄性白血病の患者に限られていた (73% vs. 54%)。

10) Storb R, Br. J. Haematol. 1989;72:567-572. [参考文献 13]

再生不良性貧血の 46 名に HLA 適合骨髄移植を行い、GVHD 予防を評価するために、メトトレキサートとシクロスポリンの併用群 (n=22) とメトトレキサート単独群 (n=24) に無作為割付された。メトトレキサートとシクロスポリンの併用群の年齢中央値は 23 歳 (5-42)、メトトレキサート単独群の年齢中央値は 22.5 歳 (14-38) であった。メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6, 11, 18, 以後週 1 回 day102 まで 10mg/m² が投与された。メトトレキサートとシクロスポリン併用群では、急性 GVHD の発生率と重症度を有意に低下させ、早期生存率を改善した。早期及び後期の移植片拒絶の発生率には、2 群間で有意な差はなかった (10% vs. 4%)。慢性 GVHD の発生率は有意差を認めなかった (58% vs. 36%、p=0.18)。

11) Mksić M, Bone Marrow Transplant. 1990;6:137-141. [参考文献 14]

白血病患者 76 名 (急性骨髄性白血病 30 名、急性リンパ性白血病 24 名、慢性骨髄性白血病 22 名) を、GVHD 予防のためにシクロスポリン単独投与 (n=39) 又はシクロスポリンとメトトレキサートの併用投与 (n=37) に無作為に割り付けた。シクロスポリンとメトトレキサートの併用投与群の年齢中央値は 27 歳 (5-43)、メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6, 11 に 10mg/m² であった。中等度から重度の急性 GVHD の発生率は、シクロスポリン+メトトレキサート併用群に比べてシクロスポリン単独群で有意に高かった (51% vs. 25%, p<0.02)。慢性 GVHD の発生率には有意な差は認めなかった。生存率は、シクロスポリン+メトトレキサート併用群 (63±16%) がシクロスポリン単独群 (42±18%) に比べて有意に良好であった。無白血病生存率は、シクロスポリン+メトトレキサート併用群で良好な傾向が見られた (55±17% vs. 32±16%)。

12) Chao NJ, N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1225-1230. [参考文献 15]

HLA 適合骨髄移植を施行した 150 例の血液悪性疾患患者を対象に、GVHD 予防として、シクロスポリン、メトトレキサート、プレドニゾンの 3 剤併用、又はシクロスポリン、プレドニゾンによる 2 剤併用を無作為に割り付けた。メトトレキサートを含む 3 剤併用群の年齢中央値は 28 歳 (2-48 歳)、メトトレキサートを含まない 2 剤併用群の年齢中央値は 32 歳 (1-50 歳) であった。メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に 15mg/m²、day3, 6 に 10mg/m² であった。メトトレキサートを含む 3 剤併用群では、グレード II~IV の急性 GVHD の発生率が、メトトレキサートを含まない 2 剤併用群よりも有意に低かった (9% vs. 23%、p=0.02)。多変量回帰分析では、急性 GVHD のリスク上昇は、血清クレアチニン濃度の上昇 p=0.006) 及びシクロスポリンとプレドニゾンのみによる GVHD 予防法 (p=0.02) と関連することが示された。3 年無病生存率は、2 群

間で有意な差はなかった（3 剤併用 64% vs. 2 剤併用 59%、 $p=0.57$ ）。シクロスポリン、メトトレキサート、プレドニゾンの 3 剤併用は、メトトレキサートを含まないシクロスポリンとプレドニゾンの 2 剤併用療法よりも、グレード II～IV の急性 GVHD の予防に有効であった。

＜日本における臨床試験等※＞

1) Morishima Y, Blood. 1989;74:2252–2256. [参考文献 16]

HLA 適合同胞間骨髓患者を施行した日本人 120 例を対象とし、メトトレキサート単独、シクロスポリン単独、メトトレキサートとシクロスポリンの併用による GVHD 予防効果を後ろ向きに比較した。メトトレキサート単独群には 3-9 歳が 7 例、10-45 歳が 37 例、シクロスポリン単独には 3-9 歳が 2 例、10-45 歳が 35 例、メトトレキサートとシクロスポリンの併用群には 3-9 歳が 10 例、10-45 歳が 29 例含まれていた。メトトレキサートの投与量は移植後 day1 に $15\text{mg}/\text{m}^2$ 、day3, 6, 11 に $10\text{mg}/\text{m}^2$ であった。メトトレキサートとシクロスポリン併用を受けた 39 名のうち、グレード II の急性 GVHD を発症したのは 2 名（5%）のみで、グレード III～IV の急性 GVHD を発症した患者はいなかった。一方、メトトレキサートの単独投与を受けた 44 人のうち 13 人（30%）、シクロスポリンの単独投与を受けた 37 人のうち 10 人（27%）がグレード II～IV の急性 GVHD を発症した。多変量解析では、メトトレキサートとシクロスポリン併用による GVHD 予防において、グレード II～IV の急性 GVHD の発生率が有意に低かった。

※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) Holtan SG, Versluis J, Weisdorf DJ, Cornelissen JJ. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. J. Clin. Oncol. 2021;39:373–385. [参考文献 17]

Holtan et al.は総説において下記の記載をして GVHD 予防においてメトトレキサートが標準的位置付けであることを述べている。

より効果的な GVHD 予防が可能になったのは、1986 年に Storb et al.が行った無作為化試験から、シクロスポリンとメトトレキサートを併用することで、グレード II～V の急性 GVHD の発生率はシクロスポリン単独と比較し有意に低く（33% vs. 54%）、2 年生存率もシクロスポリンとメトトレキサートの併用で 80%、シクロスポリン単独では 55%であった [参考文献 2]。シクロスポリンとメトトレキサートの併用は、HLA や抗ウイルス剤の改良と並んで、治療手段としての造血幹細胞移植が世界的に拡大した原因となる主要な進歩であることは間違いない。

1990 年代後半から 2000 年代前半にかけて、標準的なシクロスポリンとメト

トレキサートを改良するための複数の臨床試験が行われたが、これはフィルグラスチムにより動員された末梢血幹細胞が骨髄に代わって使用され始めた時期であった。HLA 適合同胞間移植と非血縁者間移植を対象とした最初の大規模研究では、シクロスポリンより強力なカルシニューリン阻害剤であるタクロリムスとメトトレキサートの併用と、シクロスポリンとメトトレキサートの併用とを比較した[参考文献 18]。2つの第3相試験では、タクロリムスはシクロスポリンと比較して、急性 GVHD の減少が認められたものの、慢性 GVHD、再発、全生存率には差がなかった[参考文献 19, 20]。いずれのカルシニューリン阻害剤も引き続き使用されている。

メトトレキサートの使用は、生着の遅れや粘膜炎を伴うことがあり、代替の GVHD 予防薬が臨床的に注目されている。ミコフェノール酸モフェチルは、毒性を抑えた代替薬として広く使用されているが、大規模な検討ではメトトレキサートよりも有効性が向上したとは言えない。8,142名の患者を対象に、骨髄破壊的前処置においてシクロスポリン又はタクロリムスと、メトトレキサートまたミコフェノール酸モフェチルの併用を比較した解析では、タクロリムスとメトトレキサートの併用療法が最も良好な臨床結果をもたらした[参考文献 21]。一方、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルの併用療法は、III-IV度の急性 GVHD 及び非再発死亡のリスクを有意に増加させた[参考文献 21]。強度減弱前処置では、1,564人の成人を対象とした後ろ向き解析により、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルの併用療法は、タクロリムスとメトトレキサートの併用療法に比べて、急性 GVHD の転帰が悪くなることが明らかになった[参考文献 22]。シロリムスもまた、メトトレキサートの代替として試験されており、シロリムスは粘膜炎のリスクを低減させるものの、肝中心静脈閉塞症や微小血管症などの血管内皮障害のリスクを高めている[参考文献 23]。多くの臨床試験が行われたが、30年以上にわたり、カルシニューリン阻害剤とメトトレキサートの併用が主流となっている。

2) Bensinger Bone Marrow Transplant. 2006;38:539–546. [参考文献 24]

Bensinger et al.は、同種末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較した9つの無作為化試験から得られたデータを用いたメタ・アナリシスを行い、シクロスポリンを含む GVHD 予防のためのレジメンの一部としてメトトレキサートを3回投与した場合と4回投与した場合を比較した。573人の患者を対象とした6つの試験ではメトトレキサートが4回投与され、534人の患者を対象とした3つの試験ではメトトレキサートが3回投与された。メトトレキサートを4回投与した場合、骨髄に比べて末梢血幹細胞を投与された患者の死亡オッズ比は0.67 (CI: [0.52, 0.88]) ($p=0.0036$) となり、統計的に有意な生存率の向上が認められたが、3回投与では統計的な有意差は認めなかった。メトトレキサート4回投与では、再発率は骨髄移植群で36.6%であったのに対し、末梢血幹細胞移植群では19.2%であった ($p=0.0015$)。メトトレキサート3回投与での再発率

は、末梢血幹細胞移植、骨髄移植ともに 26%であった。4 回のメトトレキサート投与により、骨髄移植を受けた患者の免疫抑制効果が高まり、その結果、抗白血病効果が低下したという仮説がたてられ、末梢血幹細胞移植では 4 回のメトトレキサート投与が優れている可能性が示唆された。

(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) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation [参考文献 25]

現在、GVHD 予防のための標準的なアプローチは、移植後にカルシニューリン阻害剤（シクロスポリン又はタクロリムス）と代謝拮抗剤（メトトレキサート又はミコフェノール酸モフェチル）を併用することである。

2) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th EDITION, p995 [参考文献 26]

The use of MTX following allogeneic BMT has been exclusively with the IV formulation. The drug doses administered have been relatively small, given the inability to dose escalate MTX significantly. Initial studies in Seattle tested MTX as a single agent on a weekly basis up to day +100 but, because of the toxicity of weekly administration of MTX, the dose was changed to four doses and combined with CSP. MTX, when used with CSP or tacrolimus, generally is injected IV on days 1, 3, 6, and 11 following BMT. This schema is currently the most commonly utilized prophylaxis regimen.

和訳：同種移植後のメトトレキサートの使用は、主に IV 製剤で行われてきた。メトトレキサートの投与量を大幅に増やすことができないため、投与量は比較的少量であった。シアトルで行われた初期の研究では、メトトレキサートを単剤で週 1 回、100 日目まで投与したが、週 1 回の投与では毒性が強いため、4 回に変更し、シクロスポリンと併用した。メトトレキサートをシクロスポリンやタクロリムスと併用する場合、一般的には骨髄移植後の 1 日目、3 日目、6 日目、11 日目に静脈内注射を行う。この方法は、現在最も一般的に使用されている GVHD 予防法である。

3) WILLIAMS Hematology, 9th Edition, p371 [参考文献 27]

On the basis of randomized clinical trials published in the 1980s, the most commonly used regimen in myeloablative allogeneic HCT is the combination of a calcineurin inhibitor (CSP or tacrolimus) with a short course of MTX, generally given on days +1, +3, +6, and +11 after allotransplantation.

和訳：1980 年代に発表された無作為化試験に基づき、骨髄破壊的前処置を伴う同種移植で最もよく使用されているレジメンは、カルシニューリン阻害剤

(シクロスポリン又はタクロリムス)と短期のメトトレキサートの併用で、通常、同種移植後1日目、3日目、6日目、11日目に投与される。

4) Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition, p2230 [参考文献 28]

The most commonly used pharmacologic regimens to prevent GVHD include a combination of MTX and a calcineurin inhibitor (cyclosporin [CSA] or tacrolimus). In randomized controlled studies, the combination of tacrolimus and MTX was associated with lower incidence of GVHD compared to CSA and MTX but there was no difference in chronic GVHD or survival between the two groups. MTX delays but does not prevent engraftment and may worsen the mucositis associated with MAC regimens.

和訳：GVHDを予防するための最も一般的な薬理的レジメンには、メトトレキサートとカルシニューリン阻害剤（シクロスポリン又はタクロリムス）の併用がある。無作為化比較試験では、タクロリムスとメトトレキサートの併用は、シクロスポリンとメトトレキサートの併用に比べてGVHDの発生率が低かったものの、慢性GVHDや生存率には両群間で差はなかった。メトトレキサートは、生着を遅らせるが生着を妨げることはなく、骨髄破壊的前処置に伴う粘膜炎を悪化させる可能性がある。

<日本における教科書等>

1) 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改定3版 神田善伸編 p465 [参考文献 29]
成人における標準的予防法は、短期メトトレキサートとカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン又はタクロリムス）の併用療法である。

2) GVHD（移植片対宿主病）の基礎と臨床 豊嶋崇徳編 p208-209 [参考文献 30]

1. 標準的予防法

現在の標準的なGVHD予防法は、カルシニューリン阻害剤であるシクロスポリン又はタクロリムスとメトトレキサートの2剤併用療法である。

3. MTXの投与量

原法は15mg/m² (day1) 及び10mg/m² (day3, 6, 11) である。粘膜障害の軽減及び早期の造血回復のため、day11の省略や各投与量の減量が行われている。わが国のHLA適合同胞間移植で、day11のMTXを省略して10mg/m² (day1) 及び7mg/m² (day3, 6) とした短期MTX法での良好な成績が報告され、広く実施されている。ほかにもHLA適合同胞間移植において、day11のMTXの省略によって急性GVHDが増加しないとする報告がある。一方、day11のMTXの省略によって急性GVHDが増加するとの報告やPBSCTとBMTを比較した9つのランダム化比較試験のメタ解析で、PBSCTにおけるday11のMTXの投

与の意義が示されたことから、非血縁者間移植や HLA 不適合移植、PBSCT では day11 の MTX が重要である可能性がある。日本人で 3 回投与と 4 回投与は比較検討されていないが、非血縁者間移植や HLA 不適合移植では 4 回投与法を考慮する。

(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) UpToDate: Prevention of acute graft-versus-host disease [参考文献 1]

メトトレキサートとシクロスポリンの併用

短期間のメトトレキサート静脈内投与（例：移植後の 1 日目、3 日目、6 日目、11 日目に投与）と、6 ヶ月間のシクロスポリンの漸減投与を組み合わせる。臨床試験では、シクロスポリンとメトトレキサートの併用療法を受けた患者の生存率が、いずれかの薬剤の単独療法に比べて高いことが実証されている。

メトトレキサートとタクロリムスの併用

臨床試験や後ろ向き研究では、メトトレキサートとタクロリムスの併用は、急性 GVHD の予防においてメトトレキサートとシクロスポリンの併用と少なくとも同等の効果があることが示唆されているが、患者の生存率や再発率には差が見られない。

初回投与は $15\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日目に投与し、3 日目、6 日目、11 日目に $10\text{mg}/\text{m}^2$ を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静注で投与される。

2) Ruutu T, Bone Marrow Transplant. 2014;49:168–173. [参考文献 3]

p170, Table 1

標準的な予防法は CsA+MTX の短期コースである。タクロリムス+MTX は同等と考えられるが、欧州での経験は限られており、推奨するには不十分である。タクロリムス+MTX を使用する施設は、施設内ガイドラインを作成し、それに従うべきである。

p170, Table 1

初回投与は 1 日目に $15\text{mg}/\text{m}^2$ を投与。その後、3 日目、6 日目、11 日目に $10\text{mg}/\text{m}^2$ を追加投与する。ただし、WHO グレード II 以上の毒性が認められた場合は、11 日目の投与は行わない。薬剤はボラス静脈内注射で投与される。

3) Penack O, Lancet Haematol. 2020;7:e157–e167. [参考文献 4]

p159

カルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンとタクロリムスによる予防は、GVHD においてほぼ同等である。この推奨は、タクロリムス（+メトトレキサート）とシクロスポリン（+メトトレキサート）で GVHD と生存率が同

等であることを示した無作為化試験と複数のレトロスペクティブコントロールスタディから得られた確かなエビデンスに基づいている。しかし、タスクフォースとパネリストは、欧州では歴史的にシクロスポリンの使用頻度が高く、現在タクロリムスを使用している施設の割合が少ないことを認めている。高いレベルのエビデンスに基づき、パネリストは、同種移植の前に骨髄破壊的前処置を受けた患者に対して、GVHD を回避又は軽減するためにメトトレキサートとカルシニューリン阻害剤の併用を推奨した。メタアナリシスや後ろ向き研究では、メトトレキサートとカルシニューリン阻害剤による治療と比較して、ミコフェノール酸モフェチルとカルシニューリン阻害剤による予防を行った場合、グレード III 又は IV の GVHD の発生率が高いことが報告されている。メトトレキサートとカルシニューリン阻害剤を含むレジメンで予防した場合、ミコフェノール酸モフェチルとカルシニューリン阻害剤のレジメンと比較して、グレード II～IV の GVHD 及び生存期間が同等であることは注目すべきである。対照的に、強度減弱前処置又は骨髄非破壊的前処置におけるミコフェノール酸モフェチルとメトトレキサートの比較に関する推奨のエビデンスレベルは低い。この設定では、ミコフェノール酸モフェチルとメトトレキサートの比較エビデンスは存在しない。しかし、一般的な慣行によれば、パネリストは骨髄非破壊的前処置及び強度減弱前処置を受ける患者にミコフェノール酸モフェチルのレジメンを推奨している。

<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) [参考文献 31]

p16. VI. GVHD 予防 1. 予防法のプロトコール

現時点での標準的予防法は、カルシニューリン・インヒビター (CI) である cyclosporin (CSP) あるいは tacrolimus (TAC) と methotrexate (MTX) の 2 剤併用療法である。

p16. (2) MTX

原法は $15\text{mg}/\text{m}^2$ (day 1) 及び $10\text{mg}/\text{m}^2$ (day 3, 6, 11) である。わが国の HLA 適合同胞間移植では、day 11 の MTX を省略して $10\text{mg}/\text{m}^2$ (day 1) 及び $7\text{mg}/\text{m}^2$ (day 3, 6) とした減量短期 MTX 法も原法との比較はなされていないものの広く実施されている。最近では $5\text{mg}/\text{m}^2$ (day 1, 3, 6) の minidose MTX 法も用いられる。欧米では、day 11 の MTX の省略によって急性 GVHD が増加する、あるいは増加しないという報告がある。一方、PBSCT と BMT の 9 つのランダム比較試験のメタアナリシスでは、3 回投与では BMT より PBSCT の成績が不良であったのに対し、4 回投与では PBSCT 群の生存率が高く、PBSCT における 4 回投与の意義が示唆された。日本人では 3 回投与と 4 回投与は比較検討されていないが、HLA 不適合移植では 4 回投与法を考慮することは妥当である。

(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) Kanda J, Biol. Blood Marrow Transplant. 2016;22:744–751. [参考文献 32]
Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)のデータベース及び日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて、HLA 適合同胞から初回の同種骨髄移植又は末梢血幹細胞移植を受けた北米の白人 (n=1,300) 及び日本人患者 (n=1,352) を対象とした後ろ向き研究を行った。日本人患者では重度の急性 GVHD のリスクが低く、その結果、非再発性死亡率のリスクも低かった。日本人の GVHD 予防は 95% がカルシニューリン阻害剤とメトトレキサートの併用を用いていた。このことから HLA 適合同胞間移植においてカルシニューリン阻害剤とメトトレキサートの併用は本邦において標準的に行われている GVHD 予防法であるといえる。

2) Terakura S, Biol. Blood Marrow Transplant. 2016;22:330–338. [参考文献 33]
日本の移植登録一元管理プログラム登録データベースから得られたデータに基づいて HLA 8/8 適合非血縁者間骨髄移植 (n=1,001)、HLA 7/8 アレル適合非血縁者骨髄移植 (n=656)、臍帯血移植 (n=815) の移植成績を後ろ向きに比較し、重度の急性 GVHD と非再発死亡は、HLA 7/8 アレル適合非血縁者骨髄移植では有意に高く、広範な慢性 GVHD の発生率は、臍帯血移植で有意に低かった。GVHD 予防は HLA 8/8 適合非血縁者間骨髄移植の 96%、HLA 7/8 アレル適合非血縁者骨髄移植の 95%、臍帯血移植の 84%がカルシニューリン阻害剤とメトトレキサートの併用を用いていた。このことから HLA 適合同胞間移植以外においてもカルシニューリン阻害剤とメトトレキサートの併用は本邦において標準的に行われている GVHD 予防法であるといえる。

(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＞

メトトレキサートの同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の予防に対する効果は、上記に記載したとおり、海外のガイドライン、海外臨床試験成績、国内臨床試験成績から明らかであり、日本人患者における効果はあると考えられ、「同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制」は効能・効果として妥当であると判断する。

＜要望用法・用量について＞

メトトレキサートの同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の予防に対する用法・用量については、海外のガイドライン、海外臨床試験成績、国内臨床試験成績から、「メトトレキサートとして、15mg/m²を移植後1日目に、10mg/m²を移植後3日目、6日目、11日目に投与する。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」が妥当であると判断する。

<臨床的位置付けについて>

海外のガイドライン、海外臨床試験成績、国内臨床試験成績からカルシニューリン阻害剤とメトトレキサートの併用は GVHD 予防法における第一選択としての臨床的位置付けを確立しており、本邦の造血細胞移植ガイドライン GVHD（第4版）にも「現時点での標準的予防法は、カルシニューリン・インヒビター(CI)である cyclosporin(CSP)あるいは tacrolimus(TAC)と methotrexate (MTX) の2剤併用療法である。」と明記されている。メトトレキサートは欧米及び国内で30年以上にわたり同種移植における GVHD 予防法の標準的かつ必須の位置付けである。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

該当しない

(理由)メトトレキサートは、カルシニューリン阻害剤との併用において、欧米及び国内で30年以上にわたり同種移植における GVHD 予防の標準的療法として用いられてきた実績がある。国内においてはメトトレキサートの有無による無作為化比較試験は行われていないが、現時点までに得られている国内外のエビデンスを踏まえると、すでに十分なエビデンスが得られており、新たな臨床試験の実施は不要であると判断する。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

6. 参考文献一覧

1. UpToDate: Prevention of acute graft-versus-host disease
2. 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):729–735.
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. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol. 2020;7(2):e157–e167.
5. Irle C, Deeg HJ, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for leukemia

- following fractionated total body irradiation. A comparative trial of methotrexate and cyclosporine. *Leuk. Res.* 1985;9(10):1255–1261.
6. Storb R, Deeg HJ, Thomas ED, et al. Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: a controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood.* 1985;66(3):698–702.
 7. Ringdén O, Bäckman L, Lönnqvist B, et al. A randomized trial comparing use of cyclosporin and methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in bone marrow transplant recipients with haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1986;1(1):41–51.
 8. Storb R, Deeg HJ, Farewell V, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anemia: methotrexate alone compared with a combination of methotrexate and cyclosporine for prevention of acute graft-versus-host disease. *Blood.* 1986;68(1):119–125.
 9. Storb R, Deeg HJ, Fisher L, et al. Cyclosporine v methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. *Blood.* 1988;71(2):293–298.
 10. Bäckman L, Ringdén O, Tollemar J, Lönnqvist B. An increased risk of relapse in cyclosporin-treated compared with methotrexate-treated patients: long-term follow-up of a randomized trial. *Bone Marrow Transplant.* 1988;3(5):463–471.
 11. Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, et al. Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 1989;320(13):828–834.
 12. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood.* 1989;73(6):1729–1734.
 13. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, et al. Graft-versus-host disease prevention by methotrexate combined with cyclosporin compared to methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Br. J. Haematol.* 1989;72(4):567–572.
 14. Mksić M, Labar B, Bogdanić V, et al. Combination of cyclosporin and methotrexate for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1990;6(2):137–141.
 15. Chao NJ, Schmidt GM, Niland JC, et al. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(17):1225–1230.
 16. Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in

- Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings; possible role of genetic homogeneity. The Nagoya Bone Marrow Transplantation Group. *Blood*. 1989;74(6):2252–2256.
17. Holtan SG, Versluis J, Weisdorf DJ, Cornelissen JJ. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2021;39:373–385.
 18. Bensinger WI, Clift RA, Anasetti C, et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Stem Cells*. 1996;14(1):90–105.
 19. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92(7):2303–2314.
 20. Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000;96(6):2062–2068.
 21. Hamilton BK, Liu Y, Hemmer MT, et al. Inferior Outcomes with Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1744–1755.
 22. Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT, et al. Comparative Analysis of Calcineurin Inhibitor-Based Methotrexate and Mycophenolate Mofetil-Containing Regimens for Prevention of Graft-versus-Host Disease after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2019;25(1):73–85.
 23. Cutler C, Logan B, Nakamura R, et al. Tacrolimus/sirolimus vs tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic HCT. *Blood*. 2014;124(8):1372–1377.
 24. Bensinger W, Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Individual patient data meta-analysis of allogeneic peripheral blood stem cell transplant vs bone marrow transplant in the management of hematological malignancies: indirect assessment of the effect of day 11 methotrexate administration. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(8):539–546.
 25. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation
 26. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 5th Edition, Wiley Blackwell, 2016
 27. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al, Williams Hematology, 9th ed. McGraw-Hill, 2016

28. Greer MD, John P., Arber MD, Daniel A, et al. Wintrobe's Clinical Hematology 14th ed. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, 2018
29. 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改定 3 版 神田善伸編 p465
30. GVHD（移植片対宿主病）の基礎と臨床 豊嶋崇徳編 p208-209
31. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 4 版) p16
32. Kanda J, Brazauskas R, Hu Z-H, et al. Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. Biol. Blood Marrow Transplant. 2016;22(4):744–751.
33. Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, et al. Comparison of Outcomes of 8/8 and 7/8 Allele-Matched Unrelated Bone Marrow Transplantation and Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia. Biol. Blood Marrow Transplant. 2016;22(2):330–338.