

(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)	メルファラン
	販 売 名	アルケラン静注用 50mg
	会 社 名	サンドファーマ株式会社
	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。)	造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	<u>成人</u> <u>メルファランとして 1 日 1 回 60mg/m² を 3 日間投与 (メルファラン 3 日間総量 180mg/m²) する。</u> <u>多発性骨髄腫に対してはメルファランとして 1 日 1 回 100mg/m² を 2 日間投与 (メルファラン 2 日間総量 200mg/m²) も可とする。</u> <u>小児</u> <u>メルファランとして 1 日 1 回 70mg/m² を 3 日間投与 (メルファラン 3 日間総量 210mg/m²) する。</u> <u>なお、メルファラン総量及び 1 日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。</u>

IV-146

	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。)
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>約 小児 40 人 成人 230 人</p> <p><推定方法></p> <p>日本造血細胞移植データセンター 移植一元管理プログラム(TRUMP)の解析において、2017年から2019年の3年間で、小児118症例、成人691症例に、メルファランが適応外使用されていた(1)。3で除して、上記人数を推定した。</p>
国内の承認内容 (適応外薬のみ)		<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能又は効果</p> <p>下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置</p> <p>白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍</p> <p>用法及び用量</p> <p>造血幹細胞移植時の前処置として下記のとおり静脈内投与する。 ただし、移植は本剤の投与終了から24時間以上あけて行うこととする。</p> <p>成人（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫） メルファランとして1日1回$60\text{mg}/\text{m}^2$を3日間投与（メルファラン3日間総量$180\text{mg}/\text{m}^2$）する。 多発性骨髄腫に対してはメルファランとして1日1回$100\text{mg}/\text{m}^2$を2日間投与（メルファラン2日間総量$200\text{mg}/\text{m}^2$）も可とする。</p> <p>小児（白血病、小児固形腫瘍） メルファランとして1日1回$70\text{mg}/\text{m}^2$を3日間投与（メルファラン3日間総量$210\text{mg}/\text{m}^2$）する。 なお、メルファラン総量及び1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。</p>
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す		<p>1. 適応疾病的重篤性</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><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>造血幹細胞移植の対象となる疾患は、通常の薬物療法で治癒が期待</p>

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>できない、白血病、悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍、および一部の固体癌、更に再生不良性貧血、小児科領域における先天免疫不全、先天代謝異常であり、原疾患がコントロール出来なければ、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><input checked="" type="checkbox"/>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>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>同種造血幹細胞移植の前治療において、移植片拒絶を防ぐために強力な免疫抑制効果を持つ処置を行う必要がある。古典的には、骨髓破壊的前治療(MAC)全身放射線照射とシクロフオスファミド大量療法が用いられてきた。メルファランは、その優れた免疫抑制効果と抗腫瘍効果から、移植前治療として頻用される薬剤である。</p> <p>メルファランの現在の保険適用は、「下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置 白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固体腫瘍」である。骨髓異形成症候群、再生不良性貧血、小児科領域における先天免疫不全、先天代謝異常など、重要な移植対象疾患が欠落している。現状では、適応外疾患にも使用されている。以上より、保険適用から、疾患名を削除し、「同種造血幹細胞移植の前治療」とすることが、現在の本邦における造血幹細胞移植医療にとって、必須である。</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><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>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

IV-146

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 checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州																		
	[欧米等 6 か国での承認内容]																		
	米国	販売名（企業名）																	
		効能・効果																	
		用法・用量																	
		備考	多発性骨髄腫に対する自己造血幹細胞移植における移植前治療として記載があるのみ																
	英国	販売名（企業名）																	
		効能・効果																	
		用法・用量																	
		備考	多発性骨髄腫に対する自己造血幹細胞移植における移植前治療として記載があるのみ																
	独国	販売名（企業名）																	
		効能・効果																	
		用法・用量																	
		備考	多発性骨髄腫に対する自己造血幹細胞移植における移植前治療として記載があるのみ																
	仏国	販売名（企業名）																	
		効能・効果																	
		用法・用量																	
		備考	多発性骨髄腫に対する自己造血幹細胞移植における移植前治療として記載があるのみ																
	加国	販売名（企業名）																	
		効能・効果																	
		用法・用量																	
		備考	多発性骨髄腫に対する自己造血幹細胞移植における移植前治療として記載があるのみ																
	豪州	販売名（企業名）																	
		効能・効果																	
		用法・用量																	
		備考	多発性骨髄腫に対する自己造血幹細胞移植における移植前治療として記載があるのみ																
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 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]																		
	<table border="1"> <tr> <td></td><td colspan="5">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）</td></tr> <tr> <td>米国</td><td>ガイドライ</td><td colspan="5">Preparative regimens for hematopoietic cell</td></tr> </table>							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）					米国	ガイドライ	Preparative regimens for hematopoietic cell				
	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）																		
米国	ガイドライ	Preparative regimens for hematopoietic cell																	

IV-146

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。)		名	transplantation. In: Chao NJ, editor. UpToDate2021.(2)
		効能・効果 (または效能・効果に関連のある記載箇所)	強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Flu/Mel - メルファラン 140 mg/m ²
		ガイドラインの根拠論文	Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. Leukemia. 2007;21(10):2109-16.(3)
		備考	米国血液学会 (ASH) 及び米国移植・細胞治療学会 (ASTCT) では移植前治療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。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。
英国		ガイドライン名	Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook2019. p. 99-108.(4)
		効能・効果 (または效能・効果に関連のある記載箇所)	強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。
		ガイドラインの根拠論文	Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. Leukemia.

IV-146

			<p>2007;21(10):2109-16.(3) Myeloablative Versus Reduced-Intensity Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. <i>Journal of clinical oncology.</i> 2017;35(11):1154-61.(5)</p>
		備考	<p>consensus 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。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。</p>
独国	ガイドライン名		<p>Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook2019. p. 99-108.(4)</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		<p>強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。</p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		<p>強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。</p>
	ガイドラインの根拠論文		<p>Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. <i>Leukemia.</i> 2007;21(10):2109-16.(3) Myeloablative Versus Reduced-Intensity Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. <i>Journal of clinical oncology.</i> 2017;35(11):1154-61.(5)</p>
	備考		<p>consensus 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</p>

IV-146

			インに準ずる位置付けにあると判断する。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。
仏国	ガイ ドライ ン名	Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook2019. p. 99-108.(4)	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。	
	ガイ ドライ ンの根拠論文	Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. Leukemia. 2007;21(10):2109-16.(3) Myeloablative Versus Reduced-Intensity Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Journal of clinical oncology. 2017;35(11):1154-61.(5)	
	備考	consensus 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。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。	
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)		

豪州	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
	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>

メルファランの移植前治療における報告状況を調べるために、Pubmedにおいて、“melphalan AND transplantation AND conditioning”で文献検索したところ 1,650 件が該当した（2021 年 7 月 17 日現在）。そのうち、無作為化比較試験は 42 件であった。報告は、1986 年に始まり、2003 年以降、コンスタントに毎年 50 件以上の論文が出版されている。メルファランは、その優れた免疫抑制効果により、移植前治療で頻用される薬剤の 1 つである。適応疾患の拡大、骨髄異形成症候群、と再生不良性貧血に関する論文を記載する。

1)

<海外における臨床試験等>

1)

Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2004;104(3):865-72.(6)

移植前治療の強度は、骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髓性白血病（AML）に対する銅症造血幹細胞移植において、重要な要素である。強度の弱い（120 mg/m² フルダラビン、4 g/m² シタラビン、および 36 mg/m² イダルビシン [FAI]）と、より強度の強い（100～150 mg/m² フルダラビンおよび 140 または 180mg/m² メルファラン[FM]）による移植成績を、後方視的に解析した。

FM (n=62) および FAI (n=32) で治療された MDS (n=26) および AML (n = 68) の 94 症例を対象とした。観察期間中央値は、40 ヶ月であった。FM は、生着の頻度が高く、治療関連死亡が多く (TRM; p=0.036)、再発関連死亡が低かった (p = 0.029)。FAI と FM 後の再発率はそれぞれ 61% と 30%。3 年生存率は、FAI 後は 30%、FM 後は 35% であった。多変量解析で、FM、移植時完全寛解、染色体中間リスク群で、無増悪生存が有意に良好であった。

FM は、TRM と罹患率の増加を伴うが、原疾患のコントロールは FAI より良好であった。

Reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and melphalan is associated with durable disease control in myelodysplastic syndrome. Bone marrow transplantation. 2007;40(9):843-50.(7)

骨髓異形成症候群(MDS)または MDS から進行した急性骨髓性白血病(AML)の 43 症例を対象に、強度減弱前治療 (RIC) とそれに続く同種造血幹細胞移植の結果を、後方視的に検討した。

フルダラビン・メルファランによる移植前治療に、HLA 一致同胞ドナー (SIB : n = 19) または非血縁 HLA 一致ドナー (MUD : n=24) から移植した。患者年齢中央値は 58 歳 (範囲 : 30-71)。RA (n=8)、RARS (n=1)、RAEB (n=13)、RAEB-T (n=6)、または MDS から進行した AML (n=15)。IPSS は、MDS の 28 人の患者のうち、2 人の患者は low、10 人は int-1、9 人は int-2、7 人は high であった。中央値移植後 15 日 (範囲 : 9-27) で、全ての患者が好中球生着した。2 年全生存率、無病生存率、再発および移植関連死亡率は、53.5% (CI 45.2-61.1)、51.2% (CI 43.3-58.5)、16.3% (CI 7.9-30.7) および 35.2% (26.4-45.7) であった。グレード II-IV の急性移植片対宿主病は 27 人 (63%) の患者で発生した。SIB と MUD の間に有意な生存率の差はなかったが、再発率は MUD と比較した場合に SIB で高かった (38.5 対 7%、p =0.02)。フルダラビン・メルファランを併用した RIC は、MDS 高リスク群において、許容可能な毒性で、持続的な原疾患コントロールをもたらした。

Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(11):1154-61.(5)

急性骨髓性白血病 (AML) または骨髓異形成症候群 (MDS) の患者を対象に、骨髓破壊的前治療(MAC)と強度減弱前治療(RIC)を比較する第 III 相ランダム化試験を実施した。HCT-CI が 4 以下で移植前の骨髓芽球が 5% 未満の 18~65 歳の患者を、MAC (n=135) または RIC (n=137) に振り分け、HLA 一致ドナーからの同種造血幹細胞移植を行った。主要エンドポイントは、ITT 解析に基づくランダム割り当ての 18 か月後の全生存 (OS) であった。二次エンドポイントには、無再発生存 (RFS) と治療関連死亡 (TRM)。

IV-146

18か月の時点で、RIC群の患者のOSは67.7%（95%CI、59.1%～74.9%）、MAC群の患者のOSは77.5%（95%CI、69.4%～83.7%）であった（差、9.8%；95%CI、-0.8%～20.3%；p=0.07）。RICを使用したTRMは4.4%（95%CI、1.8%から8.9%）であったが、MACを使用した場合は15.8%（95%CI、10.2%から22.5%）であった（p=0.002）。RICを使用したRFSは47.3%（95%CI、38.7%～55.4%）、MACを使用した場合は67.8%（95%CI、59.1%～75%）であった（p<0.01）。結語：OSはMACの方が高かったが、これは統計的に有意ではなかった。RICはMACと比較してTRMは低いが再発率は高く、MACを使用したRFSでは統計的に有意に良好であった。フィットなAML・MDSの患者に対する移植前治療として、MACが標準治療として推奨される。

<日本における臨床試験等※>

1)

Comparison of Conditioning with Fludarabine/Busulfan and Fludarabine/Melphalan in Allogeneic Transplantation Recipients 50 Years or Older. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2017;23(12):2079-87.(8)

2007年から2007年の間にフルダラбин/ブスルファン（FB）またはフルダラбин/メルファラン（FM）を使用して同種造血幹細胞移植(HCT)を受けた急性骨髓性白血病（AML）、急性リンパ球性白血病、または骨髄異形成症候群（MDS）の50歳以上の患者1607人を後方視的に解析した。FB2（6.4 mg/kg iv のブスルファン、n=463）、FB4（12.8 mg/kg iv のブスルファン、n=721）、および FM140（140 mg/m² のメルファラン、n=423）。FB4およびFM140グループの非再発死亡率（NRM）は、FB2グループよりも高かった（ハザード比[HR]、1.63 [p<0.001]; および HR、1.71 [p <0.001]）。FB4およびFM140グループの再発率はFB2グループの再発率よりも低かった（それぞれ HR、0.73 [p = 0.011]; および HR、0.56 [p <0.001]）。FB2、FB4、および FM140 グループ間で全生存期間（OS）に有意差なかった。FM140群（37.0%および60.2%）の高リスクAMLおよびMDS患者の3年OSは、FB2群（24.4%および45.5%）およびFB4群（24.6%および40.6%）よりも有意に優れていたが（p= 0.016 および p= 0.023）、他の患者群では、3つのグループ間でOSに有意差がなかった。結論として、FB4およびFM140グループでの再発率の低下は、NRMの悪化によって大部分が相殺された。しかし、FM140は、高リスクのAMLおよびMDSの患者のOSの改善に寄与する可能性がある。

Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. Blood. 2011;117(11):3240-2.(9)

強度減弱前治療後に臍帯血移植を行った成人重症再生不良性貧血 12 症例の成

IV-146

績を報告する。移植前治療は、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ のフルダラビン、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ のメルファラン、および 4Gy の全身放射線照射。輸注された有核細胞数と CD34 陽性細胞の中央値は、それぞれ $2.50 \times 10^7/\text{kg}$ と $0.76 \times 10^5/\text{kg}$ であった。12人の患者のうち 11人が一次好中球と血小板の生着を達成した。生着を達成したすべての患者は、3年後に晚期移植片不全を発症した1人の患者を除いて、完全なドナーキメラの血液学的回復を示した。12人の患者のうち 2人が特発性肺炎候群で死亡し、残りの 10人の患者は観察期間中央値 36ヶ月で生存していた。HLA 一致ドナーが存在せず、免疫抑制療法に不応性の成人重症再生不良性貧血に対して、臍帯血移植は有望な治療選択肢である。

※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) Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. Blood advances. 2018;2(16):2095-103.(10)

骨髓破壊的ブルファン/シクロホスファミド (Bu4/Cy; 44%) を使用した 3 年間の無再発生存 (RFS) は、骨髓破壊的フルダラビン/ブルファン (Flu/Bu4; 44%)、強度減弱フルダラビン/メルファラン (Flu/Mel; 52%; p = 0.53)、およびフルダラビン/メルファラン+抗胸腺細胞グロブリン (ATG; 44%; p=0.38) と同等であった。RFS は、強度減弱 Flu/Bu2 +ATG で低かった (31%; p=0.0006)。RFS は、骨髓破壊的 Flu/Bu4+ATG (38%; p = 0.05) および強度減弱 Flu/Bu2 (38%; p=0.02) でも低い傾向だが有意差はなかった。Flu/Mel を使用した RFS は、Flu/Bu2 (p=0.01) および Flu/Bu2+ATG (p=0.0006) を使用した RFS よりも有意に優れていた。3 年間の累積再発率は Flu/Mel で 22% であったのに対し、Flu/Bu2 では 46%、Flu/Bu2+ATG では 56% であった。Flu/Bu2 レジメンによる非再発死亡率のわずかな減少のみで、累積再発率が高く RFS が低下した。寛解期 AML および MDSにおいて、Bu4/Cy、Flu/Bu4、および Flu/Mel 移植前治療において、RFS が最も良好であった。強度減弱 Flu/Mel は再発率が低いため、骨髓破壊的前治療による移植に匹敵する RFS が得られた。

(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)

High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 1: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31.(11)

メルファランは、その構造にナイトロジェンマスターードとフェニルアラニンが組み込まれた二官能性アルキル化剤である。メルファランの単独投与 $150\sim 240\text{ mg}/\text{m}^2$ とそれに続く自家造血幹細胞注入が、多発性骨髄腫および乳がんの

IV-146

患者で評価され、用量制限毒性は消化管および肝臓である。造血器悪性腫瘍患者に対して、メルファラン 240 mg/m² 単独は、HLA 適合同胞から同種造血幹細胞移植の、移植前治療として使用してきた。

メルファラン 100 mg/m² は、多発性骨髄腫患者における同種造血幹細胞移植の、強度減弱前治療として使用してきた。フルダラビンとメルファランの組み合わせは、強度減弱前治療として使用される。

<日本における教科書等>

1)

大量化学療法の考え方. In: 神田善伸, editor. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 改訂 3 版 ed: 医薬ジャーナル社; 2016. p. 107-13.(12)

メルファランの DLT は粘膜障害である。特に TBI との組み合わせにおいては、非常に強い粘膜毒性が観察される。シクロフォスファミドに対する治療反応が悪いことが分かっているリンパ系腫瘍などに TBI との組み合わせで用いる場合には、60mg/m²×3 日間投与を行っている。フルダラビン 125mg/m²～150mg/m² との組み合わせではメルファラン 140mg/m²～180mg/m² を投与することが一般的である。

(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)

Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. In: Chao NJ, editor. UpToDate2021.(2)

強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。

Flu/Mel - メルファラン 140 mg/m²

Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook2019. p. 99-108.(4)

強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1)

移植前処置 第 2 版. 第 2 版 ed: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2020.(13)

III. 同種造血幹細胞移植の移植前処置

1. 骨髓破壊的前処置 (MAC)

(3) BU + MEL／FLU + MEL

アルキル化剤である MEL も移植前処置薬として頻用されている。ivBU (12.8 mg/kg) + MEL (140 mg/m²) の有用性を報告している研究がある。FLU (125～180 mg/m²) + MEL (140～180 mg/m²) は移植前処置として日常診療において汎用されている。前述の移植前処置強度の分類に基づけば、MEL > 140 mg/m² の場合は MAC に分類され、FLU + MEL180 などと表記する。

(4) FLU+BU+MEL FLU+BU4 は、進行期の骨髄系腫瘍に対する前処置と

して用いた際の移植後再発と、CBT に用いた際の生着不全のリスクが高いことが問題である。Yamamoto らは、FLU+BU4 に MEL を加えて抗腫瘍効果と免疫抑制効果を強化する前処置を開発した。非寛解期の骨髄系腫瘍患者 51 名に対して、移植前処置として FLU (30 mg/m² days, day -7~-4) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days, day -7~-4) + MEL (40 mg/m² × 2 days, day -3~-2) を用いた CBT を実施した。好中球生着は 90.2% で得られ、移植片の拒絶や生着不全の症例は認めなかった。2 年時点での累積非再発死亡率は 25.5%、累積再発率は 19.6% であり、2 年全生存率は 54.9% であった。この FLU+BU4+MEL80 は、著しい前処置関連毒性の増加を伴わずに、原疾患を良好に制御する抗腫瘍効果と移植片の生着を担保する免疫抑制効果を発揮する可能性があり、特に CBT の移植前処置として日常 診療において汎用されつつある。

2. 強度減弱前処置／骨髄非破壊的前処置 (RIC/NMA)

1) RIC

(1) FLU+MEL Giralt らは FLU (125 mg/m²) + MEL (100~140 mg/m²) を用いた RIC の治療成績を最初に報告した。その後、他施設からも同様の成績が報告された。現在わが国では、FLU (25~30 mg/m²/day × 5~6 days) + MEL (40~70 mg/m² × 2days) が汎用されており、FLU+MEL80 あるいは FLU+MEL140 と表記している。

3. 再生不良性貧血に対する移植前処置

4) FLU + MEL + ATG

わが国において、小児 AA に対する FLU + CY (750 mg/m²/day × 4 days) + ATG-G を用いた代替ドナーからの同種移植後に二次性造血不全が増加していることが指摘され、FLU導入に伴う CY の減量が寄与していると報告された。Yoshida らは、わが国的小児骨髄不全患者に対して、FLU (100~180 mg/m²) + MEL (70~180 mg/m²) ± ATG and/or TBI を用いた同種造血幹細胞移植 28 例の後方視的検討を報告した。5 年全生存率は 88% であり、27 例で生着が得られ、二次性生着不全は認めなかった。「再生不良性貧血（成人）（第 2 版）」ガイドラインでは、非血縁者間ドナーからの同種移植の前処置として FLU (30 mg/m²/day × 5 days, day -6~-2) + MEL (70 mg/m²/day × 2 days, day -4~-3) + ATG-G (2.5 mg/kg/day × 2 days, day -5~-4) ± TBI (2~4 Gy, day -1) が推奨されている。一方、「再生不良性貧血（小児）（第 3 版）」ガイドラインでは、生着不全リスクが高いと考えられる症例に対する同種移植における前処置として FLU (25 mg/m²/day × 5 days, day -7~-3) + MEL (70 mg/m²/day × 2 days, day -4~-3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 4 days, day -5~-2 or 2.5 mg/kg/day × 2 days, day -3~-2) ± TBI 3 Gy (day -1) が推奨されている。

AA に対する臍帯血移植においては、わが国での後方視的検討にて前処置に ATG を使用した症例の治療成績が不良であることが示されている。Yamamoto らは、移植前処置として FLU (25 mg/m²/day × 5 days) + MEL (40

IV-146

mg/m²/day × 2 days) + TBI 4 Gy/2 fraction (fr) を用いた成人 AA に対する臍帯血移植 12 例の治療成績を報告した。11 例で生着が得られ、3 年全生存率は 83.3% であった。一方、小児 AA 患者に対する臍帯血移植の前処置としては、FLU (25 mg/m²/day × 5 days) + MEL (70 mg/m²/day × 2 days) + TBI 3 Gy が推奨されている。

(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) 日本造血細胞移植データセンター 移植一元管理プログラム(TRUMP)の解析において、2017 年から 2019 年の 3 年間で、小児 118 症例、成人 691 症例に、メルファランが適応外使用されていた(1)。

(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) 造血幹細胞移植の前治療

<要望用法・用量について>

1) 成人

メルファランとして 1 日 1 回 60mg/m² を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量 180mg/m²）する。

多発性骨髄腫に対してはメルファランとして 1 日 1 回 100mg/m² を 2 日間投与（メルファラン 2 日間総量 200mg/m²）も可とする。

小児

メルファランとして 1 日 1 回 70mg/m² を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量 210mg/m²）する。

なお、メルファラン総量及び 1 日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。

<臨床的位置づけについて>

1) メルファランは、同種造血幹細胞移植の前治療で、必須の薬剤である

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) メルファランは、現時点で、年間 250 以上の患者に対して、適応外で移植前治療として使用され、保険適用で 2,000 以上の患者に移植前治療として使用されている。

国内においてメルファランの有無による無作為化比較試験は、行われていないが、メルファランを用いずに、プラセボを使用する臨床試験を行うことは、倫理的に実行不可能である。

5. 備考

6. 参考文献一覧

1. 日本造血細胞移植データセンター. TRUMP メルファラン 2017 から 2019 年の使用状況. 日本造血細胞移植データセンター; 2021.
2. Negrin RS. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. In: Chao NJ, editor. UpToDate2021.
3. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Rand A, Herscovici C, Yerushalmi R, et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. Leukemia. 2007;21(10):2109-16.
4. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook2019. p. 99-108.
5. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(11):1154-61.
6. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2004;104(3):865-72.
7. Nakamura R, Rodriguez R, Palmer J, Stein A, Naing A, Tsai N, et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and melphalan is associated with durable disease control in myelodysplastic syndrome. Bone marrow transplantation. 2007;40(9):843-50.
8. Kawamura K, Kako S, Mizuta S, Ishiyama K, Aoki J, Yano S, et al. Comparison of Conditioning with Fludarabine/Busulfan and Fludarabine/Melphalan in Allogeneic Transplantation Recipients 50 Years or Older. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2017;23(12):2079-87.
9. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, et al. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. Blood. 2011;117(11):3240-2.
10. Eapen M, Brazauskas R, Hemmer M, Perez WS, Steinert P, Horowitz MM, et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. Blood advances. 2018;2(16):2095-103.

IV-146

11. Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 1: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31.
12. 寺倉精太郎. 大量化学療法の考え方. In: 神田善伸, editor. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 改訂3版 ed: 医薬ジャーナル社; 2016. p. 107-13.
13. 山下卓也, 河野嘉文, 森慎一郎, 矢野真吾, 内田直之, 西川拓朗. 移植前処置 第2版. 第2版 ed: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2020.