

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
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	<u>造血幹細胞移植の前治療</u>
	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-147

	備 考	(特記事項等)
		<input checked="" 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。)	約 小児 40 人 成人 230 人 <推定方法> 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。	
国内の承 認 内 容 (適 応 外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能又は効果 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、小児固形腫瘍 用法及び用量 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。 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60mg/m ² を3日間投与(メルファラ ン3日間総量180mg/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100mg/m ² を2日間投与(メルファラン2日間総量200mg/m ²)も可とする。 小児(白血病、小児固形腫瘍) メルファランとして1日1回70mg/m ² を3日間投与(メルファラ ン3日間総量210mg/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。	
「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患) <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 <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) 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>	<p>できない、白血病、悪性リンパ腫などの造血器悪性腫瘍、および一部の固形癌、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（致命的な疾患）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 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、骨髄破壊的前治療(MAC)全身放射線照射とシクロフォ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、小児固形腫瘍」である。骨髄異形成症候群、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>
<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

IV-147

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 checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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を下線)	
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 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を下線)	
米国	ガイドライ	Preparative regimens for hematopoietic cell

<p>に関する承認がない適応外薬についての、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>		ン名	transplantation. In: Chao NJ, editor. UpToDate2021.(2)
		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)	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	#1 Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook2019. p. 99-108.(4) #2 EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021(10.1038/s41409-021-01378-8) (5)
		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。 先天性免疫不全症の前処置として 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。 先天性免疫不全症の前処置として fludarabine (150-160 mg/m ²)/melphalan (140 mg/m ²).
		ガイドライン	Comparison between two fludarabine-based

		<p>の根拠論文</p> <p>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)</p> <p>(6)</p> <p>Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. Blood.2018;132(13):1438-1451. (7)</p>
		<p>備考</p> <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>#1 Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook2019. p. 99-108.(4)</p> <p>#2 EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021(10.1038/s41409-021-01378-8) (5)</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>強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。</p> <p>先天性免疫不全症の前処置として Flu/Mel が記載されている。</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>強度減弱前治療として、Flu/Mel が記載されている。</p> <p>先天性免疫不全症の前処置として fludarabine (150-160 mg/m²)/melphalan (140 mg/m²).</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<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</p>

		<p>mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. Leukemia. 2007;21(10):2109-16.(3)</p> <p>(6)</p> <p>Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. Blood.2018;132(13):1438-1451. (7)</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>
仏国	ガイドライン名	<p>#1 Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook2019. p. 99-108.(4)</p> <p>#2 EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021(10.1038/s41409-021-01378-8) (5)</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> <p>先天性免疫不全症の前処置として 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> <p>先天性免疫不全症の前処置として fludarabine (150-160 mg/m²)/melphalan (140 mg/m²).</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. Leukemia. 2007;21(10):2109-16.(3)</p> <p>(6)</p> <p>Reduced-intensity conditioning for hematopoietic</p>

		cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. Blood.2018;132(13):1438-1451. (7)
	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)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
	豪州	ガイドライン名
豪州	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。

(小児) 先天性免疫不全症候群、先天性代謝異常症、骨髄異形成症候群(小児不応性貧血)に関する論文を記載する。また、メルファランを含む前処置で、小児再生不良性貧血の HLA 一致ドナー以外の代替ドナーからの造血幹細胞移植において良好な生着率が報告されている。

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.(8)

移植前治療の強度は、骨髄異形成症候群(MDS)や急性骨髄性白血病(AML)に対する同種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。

2) 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.(9)

骨髄異形成症候群(MDS)または MDS から進行した急性骨髄性白血病(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。

3) 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)

急性骨髄性白血病 (AML) または骨髄異形成症候群 (MDS) の患者を対象に、骨髄破壊的前治療(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 以下で移植前の骨髄芽球が 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)。

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。

4) Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. *Blood*.2018;132(13):1438-1451. (7)

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) のような過剰な炎症を伴う疾患に対する骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血細胞移植 (HCT) は、早期死亡率を伴う。メルファラン (140mg/m²)、フルダラビン (150mg/m²)、アレムツズマブを用いた強度減弱前処置を用いた小児に対する多施設前方視的 II 相試験が実施された。ドナーは、HLA 一致または一座不一致の血縁または非血縁ドナーであった。主要評価項目は 1 年全生存率 (OS) であった。対象は 34 名の HLH 患者と 12 名のその他の原発性免疫不全患者であった。追跡期間の中央値が 20 ヶ月で、移植を受けた患者の 1 年 OS は 80.4% (90%信頼区間 [CI], 68.6%~88.2%) であった。16 ヶ月までに 5 例が死亡したため、18 ヶ月 OS は 66.7% (90%信頼区間, 52.9%~77.3%) となった。2 名に生着不全を認め、18

名に2次生着不全を認め、介入（主にドナーリンパ球輸注[DLI]）を必要とした。1年後、DLIや2回目のHCTを行わずに生着した患者の割合は39.1%（95%CI、25.2%～54.6%）、生着した患者（DLIの有無にかかわらず）の割合は60.9%（95%CI、45.4%～74.9%）であった。グレードII～IVの急性GVHDの100日目の発症率は17.4%（95%CI、8.1～29.7%）、慢性GVHDの1年目の発症率は26.7%（95%CI、14.6～40.4%）であった。本試験では早期死亡率が低いことが示されたが、生存している患者の大部分にDLIまたは2回目のHCTを必要とした。

5) Successful outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. *Blood*. 2018;131(8):917-931. (10)

原発性免疫不全症（PID）は、重度の免疫不全を特徴とするまれな遺伝性疾患であり、小児期に同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）を行うことで治療に成功している。しかし、成人におけるallo-HSCTの最適な時期と方法については、経験不足と過去の不良な結果から、確立されていない。移植時の平均年齢が24歳（範囲は17～50歳）の29名の成人患者にallo-HSCTを施行した。強度減弱前処置（Reduced-intensity conditioning, RIC）として、fludarabine (Flu)/melphalan/alemtuzumab(n=20)、Flu/busulfan(Bu)/alemtuzumab (n=8)、Flu/Bu/anti-thymocyte globulin (n=1)が施行された。ドナーは、HLA一致したあるいは不一致の非血縁ドナー（n=18）とHLA一致した血縁ドナー（n=11）であった。全生存期間（OS）、無イベント生存期間、移植関連死亡率（TRM）、急性および慢性の移植片対宿主病の発生率と重症度、生着までの期間、系統特異的キメリズム、免疫再構成、免疫グロブリン補充療法の中止について検討した。全コホートの3年後のOSは85.2%であった。慢性肉芽腫症（CGD）以外のPID患者の3年後のOSは88.9%（n=18）で、CGD患者の81.8%（n=11）であった。TRMは低く、中央値3.5年の追跡期間中に観察された死亡は4例のみであった。早期および晩期生着不全の症例はなかった。生存したすべての患者で、安定した混合キメリズムまたは完全なドナーキメリズムが観察された。最終の追跡調査では、生存している患者の87%に持続性または再燃した感染症発症はなかった。Allo-HSCTは、重度のPIDを持つ若年成人患者に安全かつ効果的であり、適切なドナーがいる場合には選択すべき治療法と考えられる。

6) Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(5):375-381. (11)

Hurler症候群は、小児期に死亡するムコ多糖類代謝の先天的代謝異常症である。同種造血幹細胞移植は、この酵素欠損を是正することで長期生存をもたらす。長期的な生着率の向上とレジメン関連毒性（RRT）の軽減を目的として、ドイツではフルダラビンをベースとした放射線を含まない前処置による前向

きの多施設共同臨床研究が施行された。2001年から2008年の間に、12名の小児が登録された。SCT時の年齢中央値は14ヵ月（範囲、4～31ヵ月）であった。前処置は、フルダラビン、ブスルファン、メルファラン、抗胸腺細胞グロブリンが用いられた。HLA一致非血縁ドナー10名からはCD34陽性選択末梢血幹細胞が用いられた。細胞数の中央値は、kgあたり 24.6×10^6 CD34陽性細胞（範囲10.0～54.8）であった。HLA一致同胞ドナーの2名には無処理の骨髄血が投与された。6/12名の患者で、混合血球キメラのためにドナーリンパ球輸注が行われた。中央値29ヵ月（範囲2～85ヵ月）の追跡調査では、全例が生着し、神経機能が安定または改善した。12名中全ての患者がドナー由来の生着を示し、9/12名が完全生着、3/12名が混合生着であった。1名に急性GVHD grade II以上を発症し、2名の患者にgrade II以上の治療関連毒性が認められた。

<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.(12)

2007年から2007年の間にフルダラビン/ブスルファン（FB）またはフルダラビン/メルファラン（FM）を使用して同種造血幹細胞移植(HCT)を受けた急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ芽球性白血病、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。

2) Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. *Blood.* 2011;117(11):3240-2.(13)

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 年後に晩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 人が特発性肺炎症候群で死亡し、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。

3) Hematopoietic Cell Transplantation with Reduced Intensity Conditioning Using Fludarabine/Busulfan or Fludarabine/Melphalan for Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol. 2021;41(5):944-957. (14)

目的：原発性免疫不全症（PID）に対するフルダラビン（Flu）を用いた強度減弱前処置（RIC）による造血細胞移植（HCT）の安全性と有効性をブスルファン（Bu）またはメルファラン（Mel）と比較することを目的とした。

方法：重症複合免疫不全症（SCID）の患者 15 名と非 SCID の PID 患者 27 名を対象に、移植結果（生着率、キメリズム、免疫再構築、合併症など）を後方視的に解析した。これらの患者は、Bu（Flu/Bu：SCID7 名、非 SCID16 名）または Mel（Flu/Mel：SCID8 名、非 SCID11 名）を用いた Flu ベースの RIC-HCT を施行された。SCID に対する低用量の Bu は $30\text{mg}/\text{hour}/\text{L}$ に設定した。

結果：全患者の 2 年全生存率は 79.6%、SCID 患者の 2 年全生存率は Flu/Bu 群で 100%、Flu/Mel 群で 62.5% であった。Flu/Bu 群では、7 名の患者全員が生着し、良好な免疫再構築と長期生存を達成した。臍帯血移植を受けた 5 名の患者全員が、完全または高レベルの混合キメリズムを獲得し、十分な特異的 IgG 産生を達成した。Flu/Mel グループでは、8 人の患者のうち 6 人が完全または高レベルの混合キメラを達成した。ウイルスの再活性化または新たなウイルス感染は、Flu/Bu 群では 1 名、Flu/Mel 群では 4 名の患者に認められた。非 SCID 群では、Flu/Mel を投与された 11 人中 10 人（91%）が完全または高レベルの混合キメリズムを達成しましたが、転帰は様々でした。WAS（2/2 名）、NEMO 欠損症（2/2 名）、X 連鎖性高 IgM 症候群（2/3 名）の患者で Flu/Bu を受けた患者は、完全または高レベルの混合キメリズムを達成し、長期生存した。

結論：Flu/Bu を用いた RIC-HCT は、SCID 患者において、高レベルのドナーキメリズム、B 細胞機能を含む免疫再構成、および長期生存を得るための安全かつ有効な戦略である。非 SCID の PID 患者では、疾患のサブタイプによって結果が異なっていた。非 SCID の PID に対するコンディショニングレジメンを最適化するためには、さらなる前向きな研究が必要である。

4) Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in

children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant.

2020;55(7):1272-1281. (15)

小児の後天性骨髄不全に対する骨髄移植 (BMT) では、フルダラビン/シクロホスファミド (Flu/Cy) をベースとした前処置レジメンが標準的な治療法となっているが、移植片の生着不全が起こることがある。全国規模の移植登録のデータを用いて、2000年から2016年の間にフルダラビン/メルファラン

(Ful/Mel) (n=71) または Flu/Cy (n=296) による同種移植を受けた16歳未満の後天性再生不良性貧血および不応性血球減少 (RCC) の小児の治療成績を比較した。フルダラビン/メルファラン療法では、3年全生存率が98%、failure-free生存率が97%と、優れた結果が得られた。Flu/Cy群の3年failure-free生存率は83%で、有意に劣っていた ($p=0.002$) が、全生存率は両群間で差がなかった。Flu/Cy投与群では、failure-freeの原因として晩期生着不全が最も多く、Ful/Mel投与群よりも有意に高い発生率であった (11%対3%、 $p=0.035$)。多変量解析では、Ful/Melレジメンは、failure-free生存率の改善 (ハザード比 [HR] 0.12、 $p=0.005$) および晩規制着障害のリスクの低下 (HR 0.16、 $p=0.037$) と関連していた。Ful/Melをベースとした前処置レジメンは、BMTを受ける後天性骨髄不全の小児に対して有望な選択肢となり得る。

※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.(16)

骨髄破壊的ブスルファン/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、骨髄破壊的フルダラビンブスルファン (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、骨髄破壊的 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、骨髄破壊的前治療による移植に匹敵するRFSが得られた。

2) Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(11): 52. (17)

従来のブスルファンとシクロフォスファミドの投与に伴う重大な毒性が認識されるようになり、特に幼い乳児や既存の臓器障害を持つ患者では、骨髄破壊的前処置ではなく、免疫抑制剤をベースとした毒性軽減前処置法 (RIC) としてのフルダラビン、メルファラン (Ful/Mel) レジメンが用いられるようになった。その結果、主に重篤な既往症のある患者さんではその結果、早期の生存率が大幅に改善された。しかし、ドナーのキメリズムに関しては必ずしも満足のいく結果ではなく、また晩期のウイルス再活性化や晩期発症の急性 GvHD の発生率が高いという間断点も明らかになってきた。さらに、1 歳未満の乳児における毒性は依然として大きく、特に、メルファランは心毒性と関連があった。Ful/Mel レジメンは血球貪食性リンパ組織球症において良好な結果が報告されています。また、移植が難しいとされる X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) 欠損症の患者でも Ful/Mel レジメンで良好な結果が報告されている。Ful/Mel は思春期～若年成人の PID 患者に使用され、良好な生存率が報告されている。

(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>

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.(18)

メルファランは、その構造にナイトロジェンマスタ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 150～240 mg/m² 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されてきた。

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されてきた。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)

大量化学療法のかえ方. 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.(19)

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/m²x3 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。

(小児)

2) EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021(10.1038/s41409-021-01378-8). (5)

Table 1. Conditioning regimen に、FLU (150-160 mg/m²)/Melphalan (140 mg/m²)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.(20) III. 同種造血幹細胞移植の移植前処置

1. 骨髄破壊的前処置 (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 x 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、わが国の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 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。

(小児)

#1 造血細胞移植ガイドライン 原発性免疫不全症 2018 年 2 月 (21)

X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) および JAX3 欠損症 (4 ページ) :

移植前処置の治療関連毒性を考慮して、液性免疫を回復させるために必要な、出来るだけ軽い移植前処置を選択するという考えを基本として、busulfan (BU; 体重により 9kg>: 1.0mg/kg, 9kg ≤ 16kg>: 1.2mg/kg, 16kg ≤ 23kg ≥, 23kg<34kg<: 1.0mg/kg, 34kg<: 0.8mg/kg) × 4 回/日 + fludarabine (FLU) 30mg/m² × 6。あるいは、FLU 30mg/m² × 5 + L-PAM 70 mg/m² × 2 を推奨する。

CD3 delta 欠損症 (9 ページ) :

NK 細胞活性が正常の SCID であり、NK 細胞が拒絶に関与する可能性がある。BU (体重により 9kg>: 1.0mg/kg, 9kg ≤ 16kg>: 1.2mg/kg, 16kg ≤ 23kg ≥, 23kg<34kg<: 1.0mg/kg, 34kg<: 0.8mg/kg) × 4 回/日 + FLU 30mg/m² × 6。できるだけ軽い前処置としては、FLU 30mg/m² × 5 + L-PAM 70 mg/m² × 2 または BU (AUC 55-65 mg/L × h) × 4 + FLU 45 mg/m² × 4 を用いる。

慢性肉芽腫症 (CGD) 17 ページ :

重症感染症を繰り返すことが移植適応となるため、移植時に免疫担当細胞が活性化しているため、生着不全に対しては ATG の使用が推奨される。国内では骨髄非破壊的前処置法 (RIC) として、TBI 3-4 Gy/ATG/FLU 125 (mg/m²)CY (120-160 mg/kg)/L-PAM (90 mg/m²) が用いられ、良好な成績が報告されている。

重症先天性好中球減少症 (SCN) (21 ページ) :

SCN では、15% ~ 34% の頻度で MDS/AML を発症する。移植前処置は MAC が多いが、MAC と RIC の間で移植成績に有意差はなかった。国内では RIC の骨髄移植例が多い。TBI 3-4 Gy/ATG/FLU 125 (mg/m²)CY (120-160 mg/kg)/L-PAM (90 mg/m²)。

CD40 ligand 欠損症 (24 ページ) :

臓器障害がない例では MAC (BU/CY) が用いられるが、臓器障害を伴う例では、BU (AUC 45-65 mg/L × h) + FLU (180 mg/m²) + ATG あるいは TBI (3Gy)/FLU (150 mg/m²)/L-PAM (140 mg/m²) を推奨する。

家族性血球貪食性リンパ組織球 (28 ページ) :

MAC による移植は治療関連毒性のため治療成績が良くない。FHL の予後は RIC による移植により 3 年生存率 90% 以上と改善した。混合キメラでも 20% 以上のキメリズムがあれば HLH は再燃しないため、RIC レジメンが推奨される。発症時に重度の肝炎、肝障害を呈する本疾患では、前処置として BU の投与は推奨されない。また、多くの症例で乳児期に移植となるため、できるだけ TBI を避けることが望ましい。そのため、Flu に加え、乳児であっても MEL を用いた RIC レジメンで行う。HLH を抑制するため VP16 および、骨髄移植の場合は ATG の投与を行う。我が国の臍帯血移植の報告では Flu + MEL ± TBI での RIC がほとんどである。TBI 3Gy/ATG (5mg/kg)/VP-16 (300 mg/m²)/FLU (150 mg/m²)/L-PAM (140 mg/m²)。

X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) (31 ページ) :

SAP をコードする SH2D1A 遺伝子あるいは XIAP 蛋白をコードする XIAP 遺

伝子の異常によっておこる。特に MAC による移植、HLH を発症していた患者での成績が悪い。また、VOD と肺出血の頻度が高い。よって、XLP では造血細胞移植は RIC による前処置を選択するべきであると考えられる。TBI 3Gy/ATG (5mg/kg)/VP-16 (300 mg/m²)/ FLU (150 mg/m²)/L-PAM(140 mg/m²)が推奨される。

2 造血細胞移植ガイドライン 先天性代謝異常症 (第 2 版) 2019 年 5 月 (22)

先天性代謝異常症に対する同種造血幹細胞移植は、従来、BU と CY を中心とした MAC が主流であったが、近年、RIC による良好な成績は得られており選択肢として考慮の対象となる。FLU (125 mg/m²)/MEL (180 mg/m²)/TBI 4Gy/±ATG (5 mg/kg).

4 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血 (小児) (第 3 版) 2018 年 9 月 (23)

Ⅲ. 移植前処置の選択

1. HLA 適合血縁者間移植

中等症からの移行など何らかの理由で免疫抑制療法後に HLA 適合血縁ドナーからの骨髓移植を行う場合は、低線量の全身放射線照射 (TBI) の追加やフルダラビン (FLU) +メルファラン (MEL) の採用など前処置の強化が必要である。WHO 分類における RCC 相当例においても前処置の強化が推奨される。後天性造血不全症 (小児不応性血球減少症 RCC) : FLU 25 mg/m² × 5 + MEL 70 mg/m² × 2 + ATG 1.25 mg/kg × 4 × 5 ± TBI 3Gy。

2. 代替ドナー (非血縁者および HLA1 抗原不適合血縁者) からの移植

本邦においても 2000 年代に入り FLU が導入され、日本小児 AA 治療研究会では、非血縁者間移植の前処置として FLU + 減量 CY (750 mg/m² × 4) + ATG (+低線量 TBI) を用いたレジメンが提案された。FLU 導入により代替ドナーからの移植後生存率は大きく向上したが、一方でドナー型を含め二次性の造血不全を呈する患者の増加が問題となっている。RCC および免疫抑制療法後の AA における骨髓細胞密度は初発時に比べ高く、このような症例に対しては骨髓抑制効果を強化した前処置が適すると考えられた。日本小児 AA 治療研究会では RCC および移植前の骨髓細胞密度が低くない AA 症例に対する移植前処置を見直し、FLU + MEL + ATG (+低線量 TBI) を推奨レジメンとしている。移植前の骨髓細胞密度が低い典型的な AA 症例ではこれまで通り FLU 25 mg/m² × 5 + CY 750 mg/m² + ATG 1.25 mg/kg × 4 + TBI 3Gy が推奨される。

3. その他の代替ドナーからの移植

日本小児 AA 治療研究会では小児患者に対する臍帯血移植の前処置として FLU (125 mg/m²) + MEL (140 mg/m²) + TBI (3 Gy) を推奨している。

(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

IV-147

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 Handbook* 2019. p. 99-108.
5. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone marrow transplantation*. 2021.
6. 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.
7. Allen CE, Marsh R, Dawson P, Bollard CM, Shenoy S, Roehrs P, et al. Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. *Blood*. 2018;132(13):1438-51.
8. 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.
9. 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.
10. Fox TA, Chakraverty R, Burns S, Carpenter B, Thomson K, Lowe D, et al. Successful outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. *Blood*. 2018;131(8):917-31.
11. Sauer M, Meissner B, Fuchs D, Gruhn B, Kabisch H, Erttmann R, et al. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone marrow transplantation*. 2009;43(5):375-81.
12. 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.
13. 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.
14. Nishimura A, Aoki Y, Ishiwata Y, Ichimura T, Ueyama J, Kawahara Y, et al. Hematopoietic Cell Transplantation with Reduced Intensity Conditioning Using Fludarabine/Busulfan or Fludarabine/Melphalan for Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol*. 2021;41(5):944-57.
 15. Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kudo K, et al. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. *Bone marrow transplantation*. 2020;55(7):1272-81.
 16. 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.
 17. Lum SH, Hoenig M, Gennery AR, Slatter MA. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(11):52.
 18. 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.
 19. 寺倉精太郎. 大量化学療法のかえ方. 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.
 20. 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.
 21. 高田英俊, 野々山恵章, 平家俊男, 小島勢二, 村松秀城, 小林正夫, et al. *原発性免疫不全症*: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2018.
 22. 矢部普正, 加藤剛二, 足立壮一, 健田, 加藤俊一. *先天代謝異常症* 第 2 版: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2019.
 23. 吉田奈央, 小島勢二, 矢部普正, 小林良二. *再生不良性貧血 (小児)* 第 3 版: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2018.