

資料 4

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
メトトレキサート
同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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 5 mg、同 50 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制
	用法・用量	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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 52 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 4 年 8 月 31 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について下記のとおり説明している。

- 有効性について、別紙 1 の企業見解 p.24～25 及び別紙 2 の企業見解 p.26 に記載のとおり、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等から、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対するメトトレキサート（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。
- 安全性について、別紙 1 の企業見解 p.25 及び別紙 2 の企業見解 p.26 に記載のとおり、国内外の文献において報告された有害事象は既知の副作用として国内外のガイドライン等において報告されており、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制を目的とした使用において新たな安全性上の懸念はないと考える。
- 以上より、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対する本薬の有用性は医学

薬学上公知である。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

4. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制

【設定の妥当性について】

国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等の記載内容等を踏まえて、造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に対する本薬の有用性は医学薬学上公知であると考え（「3. 公知申請の妥当性について」の項参照）

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

メトトレキサートとして、15 mg/m²を移植後1日目に、10 mg/m²を移植後3日目、6日目、11日目に静脈内に投与する。患者の状態に応じて適宜減量する。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に本剤を使用する際の本剤の投与量や免疫抑制剤との併用については診療ガイドライン等の最新の情報を参照すること。

【設定の妥当性について】

本薬とカルシニューリン阻害剤等の免疫抑制剤との併用においては、国内外のガイドラインで移植後1日目に15 mg/m²、移植3、6及び11日目に10 mg/m²（日本造血・免疫細胞療学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD（第6版）2025における原法、以下、「原法」）¹の投与が本薬の用法・用量として推奨されており、患者の状態に応じて11日目の投与を省略した用法・用量や各投与日の投与量を減量した用法・用量も示されている。本邦で行

われた使用実態調査において原法を使用した患者の割合は成人では 7.3% (529/7,236 例) であったものの、報告された用法・用量(移植 1 日目に 10 mg/m²並びに 3 及び 6 日目に 7 mg/m²を投与 (3,173 例、43.9%)、移植 1 日目に 10 mg/m²並びに 3、6 及び 11 日目に 7 mg/m²を投与 (1,352 例、18.7%)、移植 1 日目に 15 mg/m²並びに 3 及び 6 日目に 10 mg/m²を投与 (1,147 例、15.9%)) は、いずれも原法を基に一部を変更(省略・減量)した用法・用量であった。また、小児では原法の使用割合が最も高く 52.6% (546/1,038 例)、次いで投与量の減量や移植後 11 日目の投与を省略した用法・用量(移植 1 日目に 10 mg/m²並びに 3 及び 6 日目に 7 mg/m²を投与 (227 例、21.9%)) が多く使用されていた²。以上より、使用実態調査からは、成人では原法を使用した患者の割合は低かったものの、小児では原法の使用割合が最も高かったこと、国内診療ガイドラインでは原法が推奨されており、その他の用法・用量は患者の状態に応じた投与方法として記載されていること等を踏まえると、本薬の用法・用量は原法から患者の状態に応じて適宜減量と設定することが適切と判断した。

また、減量の方法や他の免疫抑制剤との併用については適切な診療ガイドラインを参照して決定することが適切と考えたため、用法・用量に関連する注意に設定することが妥当と判断した。

5. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

6. 備考

なし

7. 参考文献一覧

1. 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025.
2. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療法学会. 日本における造血細胞移植/細胞治療. 2024 年度全国調査報告書. 「同種移植時の GVHD 抑制を目的としたメトトレキサートの使用実態調査」集計結果. Available from: <https://www.jdchct.or.jp/data/report/2024/>. Accessed: 09 Apr 2025.

別紙 1 （IV-112）開発要請に対する企業見解

別紙 2 （IV-140）開発要請に対する企業見解

別添 第 52 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 4 年 8 月 31 日）

資料 3-1（抄）

(公知申請への該当性に係る企業見解の様式)

要望番号 ; IV-112

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る企業見解

メトトレキサート

同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制
	用法・用量	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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

造血幹細胞移植における移植片対宿主病（以下、「GVHD」）は、移植関連死の主要な一因であることから、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

要望された適応について、メトトレキサート（以下、「MTX」）の欧米等 6 ヶ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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」に該当すると判断した。

- ① 海外の診療ガイドライン（Bone Marrow Transplant 2014; 49: 168-73）において、MTX とシクロスポリンの併用は GVHD の標準的予防法とされており、MTX とタクロリムスの併用についても効果は同等と考えられると記載されていること。
- ② 国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版）において、MTX

とカルシニューリン阻害薬（シクロスポリンまたはタクロリムス）の併用は GVHD の標準的予防法とされていること。
③ 国内外の臨床試験等から、GVHD に対する MTX の有用性が報告されていること。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	
2) 英国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	
3) 独国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	
4) 仏国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	

5) 加国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	
6) 豪州	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	UpToDate: Prevention of 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>MTX と CSP の併用</p> <p>短期間の MTX 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 ヶ月間の CSP の漸減投与を組み合わせる。臨床試験では, CSP と MTX 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>MTX とタクロリムス (TAC) の併用</p> <p>臨床試験や後ろ向き研究では, MTX と TAC の併用は, 急性 GVHD の予防において MTX と CSP 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 15 mg/m ² を 1 日目に投与し, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/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。
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	米国血液学会 (ASH) および米国移植・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。
2) 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>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 5]</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 CSP + MTX の短期コースである。TAC + 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。TAC + 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 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまた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 [MTX またはミコフェノール酸モフェチル (MMF)] を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 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 15 mg/m² を投与。その後、3 日目、6 日目、11 日目に 10 mg/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>MTX はボー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 MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m² を投与</p>

	<p>するが、強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量の MTX 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 mg/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>
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
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。
3) 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> <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 5]</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 CSP + MTX の短期コースである。TAC + 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。TAC + 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 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまた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 (MTX または MMF) を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 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)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15 mg/m² を投与。その後、3 日目、6 日目、11</p>

連のある記載箇所)	<p>日目に 10 mg/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>MTX 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 MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/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 MTX 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 mg/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>
ガイドラインの根拠論文	Storb R,et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	EBMT としての報告であり英国と同様
4) 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> <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 5]</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 CSP + MTX の短期コースである。TAC + 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。TAC + 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 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまた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 (MTX または</p>

	MMF) を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 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)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15 mg/m² を投与。その後, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/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>MTX 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 MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/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 MTX 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 mg/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>
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	EBMT としての報告であり英国と同様
5) 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	
6) 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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

＜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 1,720 件が該当した (2022 年 9 月 30 日現在)。そのうち、無作為化比較試験は 116 件であった。近年の報告の多くはカルシニューリン阻害剤と 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。MTX 単独あるいは MTX 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以下に記載する。

＜海外における臨床試験等＞

1) Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]

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と結論付けた。

2) Irle C, et al. Leuk Res 1985;9(10):1255-61. [参考文献 6]

HLA 適合同胞間骨髓移植を受けた白血病患者 56 例を対象に、GVHD 予防として、30 例の患者を MTX 投与群に、26 例の患者を CSP 投与群に無作為割付けを行った。MTX 投与群の年齢中央値は 35 歳 (30~45 歳)、MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m²、3、6、11、18、25、39、53、67、81、95 日目に 10 mg/m² であった。移植後 100 日目までの重症急性 GVHD の発生率は MTX 群で 71%、CSP 群で 45% であった ($p < 0.05$)。再発率は MTX 群で 37%、CSP 群で 70% であった ($p < 0.05$)。移植関連死亡は MTX 群で多く、白血病による死亡は CSP 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, et al. Blood 1985;66(3):698-702. [参考文献 7]

慢性骨髄性白血病患者 48 例を対象に、HLA 適合同胞間骨髓移植を行い、GVHD の予防として、MTX (n=23) または CSP (n=25) を投与する群に無作為割付けを行った。MTX 投与群の年齢中央値は 27 歳 (11~47 歳)、MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m²、3、6、11、18、25、39、53、67、81、95 日目に 10 mg/m² であった。3 年生存率は CSP 群、MTX 群でそれぞれ 62% と 66% ($p = 0.60$)、グレード II~IV の急性 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, et al. Bone Marrow Transplant 1986;1(1):41-51. [参考文献 8]

HLA 適合骨髓移植を行った血液悪性腫瘍患者を対象に、GVHD 予防として CSP (n=30) または MTX (n=29) に無作為に割り付けた。MTX 投与群の年齢中央値は 18 歳 (1~43 歳)、MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m²、3、6、11、18、25、39、53、67、81、95 日目に 10 mg/m² であった。全急性 GVHD は、CSP 群に多く見られた ($p = 0.001$)。グレード II~IV の急性 GVHD は、MTX 群では 22% であったのに対し、CSP 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、MTX 群と比較して CSP 群でわずかに多かった ($p < 0.05$)。慢性 GVHD は CSP 群で 30%、MTX 群で 39% であった。3 年生存率は、CSP 群で 58%、MTX 群で 69% であった。

5) Storb R, et al. Blood 1986;68(1):119-25. [参考文献 9]

重症再生不良性貧血に対して HLA 適合同種骨髓移植を施行した 46 例を対象に、GVHD 予防として MTX と CSP の併用療法 (n=22) と MTX 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。MTX と CSP 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)、MTX 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。MTX の投与量は、CSP との併用群では移植後 1 日目に 15 mg/m²、3 日目、6 日目、11 日目に 10 mg/m²、MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m²、3、6、11、18 日目、以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m² であった。グレード II~IV の急性 GVHD の累積発生率は、MTX と CSP を併用した患者では、MTX 単独の患者に比べて有意に減少した

(18% vs. 53%, $p = 0.012$)。MTX 単独を投与された 3 例の患者ではグレード III, 6 例の患者ではグレード IV の急性 GVHD を発症したが, MTX と CSP を投与された患者では発症しなかった。MTX と CSP が投与された患者と, MTX 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 ($p = 0.062$)。MTX と CSP 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。MTX 単独投与患者 1 名において GVHD に関連しない間質性肺炎による死亡が報告された。

6) Storb R, et al. Blood 1988;71(2):293-8. [参考文献 10]

第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病 ($n = 75$), 慢性期また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 例に HLA 適合骨髄移植を行い, GVHD 予防のために MTX を投与する群と CSP を投与する群に無作為化比較試験を行った。MTX 投与群の年齢中央値は, 第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病患者 28 歳 (14~47 歳), 慢性期または移行期の慢性骨髄性白血病患者 27 歳 (11~47 歳), 非寛解期の白血病患者 35 歳 (30~45 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m^2 , 3, 6, 11 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m^2 であった。CSP を投与された患者の 40%, MTX 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 の発生率は, それぞれ 42%と 48%であった ($p = 0.67$)。CSP 投与患者の 22%, MTX 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, CSP 治療を受けた患者では 31%, MTX 治療を受けた患者では 36%であった ($p = 0.75$)。CSP 投与患者と MTX 投与患者の生存率は同程度であり, CSP と MTX は同等であると結論付けた。

7) Bäckman L, et al. Bone Marrow Transplant 1988;3(5):463-71. [参考文献 11]

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, GVHD 予防として CSP ($n = 30$) または MTX ($n = 29$) に無作為に割り付けた。MTX 投与群の年齢中央値は 18 歳 (1~43 歳), MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m^2 , 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m^2 であった。急性 GVHD, 慢性 GVHD の発生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。CSP 群の 4 年後の再発率は 42%であり, MTX 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 CSP 患者で 53%, MTX 患者で 57%であった (有意差なし)。

8) Sullivan KM, et al. N Engl J Med 1989;320(13):828-34. [参考文献 12]

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 群に割り付け, 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 MTX を投与し, 第 II 群 ($n = 40$) は短縮コース (11 日間) の MTX を投与し, 第 III 群 ($n = 25$) は標準コー

スの MTX 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 歳), 第 II 群の年齢中央値は 18 歳 (1~29 歳), 第 III 群の年齢中央値は 19 歳 (5~29 歳) であった。第 I 群・第 III 群の MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m², 第 II 群の 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。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られなかった (それぞれ 38%, 45%, 33%)。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, MTX 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, et al. Blood 1989;73(6):1729-34. [参考文献 13]

第一寛解期の急性非リンパ性白血病患者 ($n = 38$) また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, MTX と CSP の併用 ($n = 43$) または CSP 単独 ($n = 50$) のいずれかに無作為に割り付けた。MTX と CSP 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, CSP 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。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 MTX と CSP 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, et al. Br J Haematol 1989;72(4):567-72. [参考文献 14]

再生不良性貧血の 46 例に HLA 適合骨髄移植を行い, GVHD 予防を評価するために, MTX と CSP の併用群 ($n = 22$) と MTX 単独群 ($n = 24$) に無作為に割り付けた。MTX と CSP の併用群の年齢中央値は 23 歳 (5~42 歳), MTX 単独群の年齢中央値は 22.5 歳 (14~38 歳) であった。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, 18 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m², CSP との併用群では移植後 1 日目に 15 mg/m², 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m² が投与された。MTX と CSP 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。早期およ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%, $p = 0.18$)。

1 1) Mrcić M, et al. Bone Marrow Transplant 1990;6(2):137-41. [参考文献 15]

白血病患者 76 例（急性骨髄性白血病 30 例，急性リンパ性白血病 24 例，慢性骨髄性白血病 22 例）を，GVHD 予防のために CSP 単独投与（ $n=39$ ）または CSP と MTX の併用投与（ $n=37$ ）に無作為に割り付けた。CSP と MTX の併用投与群の年齢中央値は 27 歳（5～43 歳），MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m^2 ，3 日目，6 日目，11 日目に 10 mg/m^2 であった。中等度から重度の急性 GVHD の発生率は，CSP + MTX 併用群に比べて CSP 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られなかった。生存率は，CSP + MTX 併用群（ $63 \pm 16\%$ ）が CSP 単独群（ $42 \pm 18\%$ ）に比べて有意に良好であった。無白血病生存率は，CSP + MTX 併用群で良好な傾向が見られた（ $55 \pm 17\%$ vs. $32 \pm 16\%$ ）。

1 2) Chao NJ, et al. N Engl J Med 1993;329(17):1225-30. [参考文献 16]

同種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，CSP，MTX，prednisone の 3 剤併用，または CSP，prednisone による 2 剤併用を無作為に割り付けた。MTX を含む 3 剤併用群の年齢中央値は 28 歳（2～48 歳），MTX 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。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m^2 ，3 日目，6 日目に 10 mg/m^2 であった。MTX 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，MTX 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（ $p = 0.006$ ）および MTX を含まない 2 剤併用による 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 剤併用群 64% vs. 2 剤併用群 59%， $p = 0.57$ ）。CSP，MTX，prednisone の 3 剤併用は，MTX を含まない CSP と prednisone 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。

1 3) Atkinson K, et al. Aust N Z J Med 1988;18(4):594-9. [参考文献 17]

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/m^2 ，3 日目，6 日目，11 日目，以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m^2 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（ $p = 0.02$ ）。

1 4) Biggs JC, et al. Transplant Proc 1986;18(2):253-5. [参考文献 18]

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 適合同胞間骨髓移植を行った後、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。

1 5) Lee KH, et al. Bone Marrow Transplant 2004;34(7):627-36. [参考文献 19]

HLA 適合同胞間骨髓移植後の 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%) で骨髓移植の 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。骨髓移植後の急性 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 の発症頻度は 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髓異形成症候群患者において, 追跡期間 [中央値 22.1 カ月 (5.1～47.8 カ月)] 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)。GVHD 治療に関連する毒性としては, CSP 群の患者の多くがグレード I～II の口腔粘膜炎を発症したのに対し, CSP+MTX 群の患者の多くはグレード III～IV の粘膜炎を発症した (P = 0.001)。

<日本における臨床試験等>

1) Morishima Y, et al. Blood 1989;74(6):2252-6. [参考文献 20]

HLA 適合同胞間骨髓移植を施行した日本人 120 例を対象とし, MTX 単独, CSP 単独, MTX と CSP の併用による GVHD 予防効果を後ろ向きに比較した。MTX 単独群には 3～9 歳が 7 例, 10～45 歳が 37 例, CSP 単独には 3～9 歳が 2 例, 10～45 歳が 35 例, MTX と CSP の併用群には 3～9 歳が 10 例, 10～45 歳が 29 例含まれていた。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, 7 日目, 11 日目, 以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m²であった。CSP との併用群では移植後 1 日目に 10 mg/m², 3 日目, 7 日目, 11 日目に 6 mg/m²

であった。MTX と CSP の併用投与を受けた 39 例のうち、グレード II の急性 GVHD を発症したのは 2 例 (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、MTX の単独投与を受けた 44 例のうち 13 例 (30%)、CSP の単独投与を受けた 37 例のうち 10 例 (27%) がグレード II～IV の急性 GVHD を発症した。多変量解析では、MTX と CSP 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。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Holtan SG, et al. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. J Clin Oncol 2021;39(5):373-85. [参考文献 21]

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 MTX 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、CSP と MTX を併用することで、グレード II～IV の急性 GVHD の発生率は CSP 単独と比較し有意に低く (33% vs. 54%)、2 年生存率も CSP と MTX の併用で 80%、CSP 単独では 55% であった[参考文献 2]。CSP と MTX 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 CSP と MTX 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、CSP より強力なカルシニューリン阻害剤である TAC と MTX の併用と、CSP と MTX の併用とを比較した[参考文献 22]。2 つの第 3 相無作為化試験では、TAC は CSP 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 23, 24]。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。

MTX 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。MMF 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 MTX よりも有効性が向上したとは言えない。8,142 例の患者を対象に、骨髄破壊の前処置において CSP または TAC と、MTX または MMF の併用を比較した解析では、TAC と MTX 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 25]。一方、CSP と MMF の併用療法は、グレード III～IV の急性 GVHD および非再発死亡のリスクを著しく増加させた[参考文献 25]。強度減弱前処置では、1,564 例の成人を対象とした後ろ向き解析により、CSP と MMF の併用療法は、TAC と MTX 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 26]。シロリムスもまた、MTX 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 27]。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 MTX の併用が主流となっている。

2) Bensinger W, et al. Bone Marrow Transplant 2006;38(8):539-46. [参考文献 28]

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、CSP を含む GVHD 予防のためのレジメンの一部として MTX を 3 回投与した場合（移植後 1, 3, 6 日目）と 4 回投与した場合（移植後 1, 3, 6, 11 日目）を比較した。573 例の患者を対象とした 6 つの試験では MTX が 4 回投与され、534 例の患者を対象とした 3 つの試験では MTX が 3 回投与された。MTX を 4 回投与した場合、骨髄に比べて末梢血幹細胞を移植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られなかった。MTX 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 ($p = 0.0015$)。MTX 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 MTX 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 MTX 投与が優れている可能性が示唆された。

3) Ram R, et al. Bone Marrow Transplant 2009;43(8):643-53. [参考文献 29]

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-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。

4) Kharfan-Dabaja MA, et al. Bone Marrow Transplant 2022 ;57(1):65-71. [参考文献 30]

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現した場合、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) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation. [参考文献 31]

Currently, the standard approach to GVHD prevention is the administration of a calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus) combined with an antimetabolite (methotrexate or mycophenolate mofetil) following transplantation.

和訳：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 (CSP または TAC) と代謝拮抗剤 (MTX または MMF) 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 32]

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：同種骨髄移植後の MTX の使用は、主に静注製剤で行われてきた。MTX 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、MTX 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、CSP と併用した。MTX を CSP や TAC 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 33]

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 (CSP または TAC) と短期の MTX 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, 14th Edition, p2230. [参考文献 34]

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学的レジメンには、MTX とカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) の併用がある。無作為化比較試験では、TAC と MTX の併用は、CSP と MTX 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。MTX 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 改訂 3 版 神田善伸編, p465. [参考文献 35]

成人における標準的予防法は、短期 MTX とカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) 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, p208-11. [参考文献 36]

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 CSP または TAC と MTX の 2 剤併用療法である。

3. MTX の投与量

原法は 15 mg/m^2 (1 日目) および 10 mg/m^2 (3 日目, 6 日目, 11 日目) である。粘膜障害の軽減および早期の造血回復のため、11 日目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、11 日目の MTX を省略して 10 mg/m^2 (1 日目) および 7 mg/m^2

(3日目, 6日目)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, 11 日目の 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, 11 日目の MTX の省略によって急性 GVHD が増加するとの報告や末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較した 9 つのランダム化比較試験のメタ解析で, 末梢血幹細胞移植における 11 日目の 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, 末梢血幹細胞移植では 11 日目の 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 graft-versus-host disease. [参考文献 1]

MTX と CSP の併用

短期間の MTX 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 ヶ月間の CSP の漸減投与を組み合わせる。臨床試験では, CSP と MTX 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。

MTX と TAC の併用

臨床試験や後ろ向き研究では, MTX と TAC の併用は, 急性 GVHD の予防において MTX と CSP 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 mg/m^2 を 1 日目に投与し, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/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, et al. Bone Marrow Transplant 2014;49(2):168-73. [参考文献 3]

p170, Table 1

標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + 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。TAC + 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 mg/m^2 を投与。その後, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/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, et al. Lancet Haematol 2020;7(2):e157-67. [参考文献 4]

p159

カルシニューリン阻害剤である CSP と TAC による予防は、GVHD においてほぼ同等である。これは、TAC (MTX との併用) と CSP (MTX との併用) で GVHD 発生率と生存率が同程度であることを示した無作為化試験と複数の後ろ向き比較試験から得られた確かなエビデンスに基づいて推奨している。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 CSP の使用頻度が高く、現在 TAC 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 を回避または軽減するために MTX 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、MTX とカルシニューリン阻害剤による治療と比較して、MMF 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～IV の GVHD の発生率が高いことが報告されている。MTX 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、MMF 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 およ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、強度減弱前処置または骨髄非破壊的前処置における MMF と MTX 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、MMF と MTX 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、パネルは骨髄非破壊的前処置および強度減弱前処置を受ける患者に MMF のレジメンを推奨している。

4) Penack O, et al. Lancet Haematol 2024;11(2):e147-59. [参考文献 5]

p149

GVHD の予防を目的とした MTX の使用について、以前のガイドライン⁴から推奨事項に更新の必要はない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025 [参考文献 37]

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、Calcineurin inhibitor (CNI) である cyclosporin (CsA) あるいは tacrolimus (TAC) と methotrexate (MTX) の 2 剤併用療法である。

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

これまでに行われたランダム化比較試験の結果から、本法は MTX 単独や CsA 単独療法と比較し、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。投与法・投与量は EBMT の調査結果が示すように多種多様である。

p16. (2) MTX

原法は 15 mg/m² (day 1) および 10 mg/m² (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 mg/m² (day 1) および 7 mg/m² (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 mg/m² (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 (末梢血幹細胞移植) と BMT (骨髄移植) 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。

p21. 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 CsA あるいは TAC と短期 MTX あるいは MMF との併用が行われている。CsA 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 を併用することで生着前免疫反応の減少, 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。CNI + MTX に比べ CNI + 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。CNI と併用する MTX の用量についてもレジストリデータを用いた検討がされ, 急性骨髄性白血病 (AML) に対する臍帯血移植において, MTX15-10-10 (15 mg/m²: day 1, 10 mg/m²: day 3, 6), 10-7-7, 5-5-5 で比較した結果, CNI に TAC を併用した群において MTX の減量は有意差をもって grade II-IV の急性 GVHD 発症率を増加した。

p21. VI. GVHD 予防 4. 再生不良性貧血における GVHD 予防

HLA 一致同胞間骨髄移植における CsA + MTX と CSP 単剤とのランダム化比較試験の結果, 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。CsA + 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 CsA + MTX が標準的とされてきたが, TAC + MTX や MMF も用いられている。

p40. 資料 3. GVHD 予防プロトコール

1. CsA + MTX

MTX : 15-10 mg/m ² (i.v.)	day 1
10-7 mg/m ² (i.v.)	day 3, 6, (11)

CsA : 3 mg/kg (d.i.v) 2 分割または持続投与	day -1 ~
5-6 mg/kg (p.o.) 2 分割投与	day -1 ~

day 50 以降, 週に 5% ずつ減量, GVHD が発症していなければ 6 ヶ月で中止。

2. MTX 単独

MTX : 15 mg/m ² (i.v.)	day 1
10 mg/m ² (i.v.)	day 3, 6, 11
	and weekly, until day 102

3. TAC + MTX

MTX : 15-10 mg/m ² (i.v.)	day 1
10-7 mg/m ² (i.v.)	day 3, 6, (11)
TAC : 0.02-0.03 mg/kg (cont. i.v.)	day -1～
0.15 mg/kg (p.o.)	経口投与可能になった時点より day 50 まで
以降、週に 5% ずつ減量し、慢性 GVHD が発症していなければ 6 ヶ月で中止。	

p41. 資料 4. 免疫抑制剤の使用法 1. MTX

1) 用法・用量

- ① 15 mg/m² (day 1), 10 mg/m² (day 3, 6, 11) が原法。
 - ② 10 mg/m² (day 1), 7 mg/m² (day 3, 6, 11) あるいは day 11 投与を省略する方法も HLA 適合同胞間移植時は採用されている。5 mg/m² の少量投与も行われている。
 - ③ 以下の場合には MTX の投与の減量・中止を考慮する。
腎障害、肝障害、重症口内炎、胸水、腹水、体重増加
 - ④ 急性 GVHD や慢性 GVHD の 2 次治療として、MTX 3～10 mg/m² の週 1 回投与も報告されている。
- 2) 副作用：口内炎、肝障害、骨髄抑制など。大量 MTX 使用時に用いられる Folic acid が造血幹細胞移植での MTX の副作用軽減に有効とする報告もあるが、保険適用外である。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において、要望内容に係る開発は行っていない。

(2) 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について

1) Kanda J, Biol. Blood Marrow Transplant 2016;22:744-51. [参考文献 38]
Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) のデータベースおよ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または末梢血幹細胞移植を受けた北米の白人 (n = 1,300) および日本人患者 (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 MTX 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 MTX 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, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(4):330-8. [参考文献 39]

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 MTX 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 MTX 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。

3) Gondo H, et al. Bone Marrow Transplant 1993;12(5):437-41. [参考文献 40]

中等度から重度の急性 GVHD 予防における CSP の有効性を評価するために、HLA 適合同胞間骨髄移植を施行した白血病または骨髄異形成症候群の患者 25 例に、CSP + メチルプレドニゾロン (mPSL) または CSP + MTX のいずれかの免疫抑制療法を実施し、急性 GVHD の発生率と重症度を比較した。CSP + mPSL 群の年齢中央値は 32 歳 (16~42 歳), CSP + MTX 群の年齢中央値は 34 歳 (17~46 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 10 mg/m², 3 日目, 6 日目, 11 日目に 7 mg/m² であった。CSP + mPSL 群におけるグレード I~IV の急性 GVHD の発生率は 64% (7/11 例), CSP + MTX 群では 50% (7/14 例) であった。CSP + mPSL 群の 11 例中 5 例は、中等度から重度 (グレード II~IV) の急性 GVHD を発症し、3 例が致命的であった。CSP + MTX 群では、中等度から重度の急性 GVHD を発症しなかった。生着は CSP + MTX 群よりも CSP + mPSL 群の方が早かった。骨髄移植直後に観察された高血圧、肝毒性および腎毒性の発現率は両群間で同様であった。口腔粘膜炎の重症度に有意な差はなかったが、中等度の頻度は CSP + mPSL 群 (11 例中 4 例) よりも CSP + MTX 群 (14 例中 10 例) で高かった。

4) Narimatsu H, et al. Bone Marrow Transplant 2007;39(1):31-9. [参考文献 41]

短期 MTX を使用した集中的 GVHD 予防が、臍帯血移植の予後に影響を与えるかを逆発的に調査した。臍帯血移植後の免疫反応は、時間経過に従って、生着前免疫反応 (PIR), 生着症候群 (ES), または急性 GVHD に分類された。2001 年 3 月~2005 年 11 月の間に、8 つの移植センターで 77 例が臍帯血移植を受けた。年齢の中央値は 48 歳 (範囲 : 18~69 歳) であった。移植前処置レジメンは、骨髄破壊的 (n = 31) または強度減弱 (n = 46) であった。急性 GVHD 予防には、CSP 単独 (n = 23), TAC 単独 (n = 12), CSP + 短期 MTX (n = 17),

TAC + 短期 MTX (n = 23), または CSP + mPSL (n = 2) で行われた。CSP + 短期 MTX 群では, 移植後 1 日目に 10 mg/m², 3 日目, 6 日目に 7 mg/m² の用量で MTX が投与され, TAC + 短期 MTX 群のうち 7 例では移植後 1 日目に 15 mg/m², 3 日目, 6 日目に 10 mg/m², 15 例では移植後 1 日目に 10 mg/m², 3 日目, 7 日目に 7 mg/m², 1 例では移植後 1 日目に 6 mg/m², 3 日目に 4 mg/m² の用量で MTX が投与された。PIR, ES およびグレード II~IV の GVHD の累積発生率は, それぞれ 36%, 12%, および 23%であった。短期 MTX は, 多変量解析において, 臍帯血移植後の免疫反応に有意な好ましい効果を発揮した [HR (95% CI) = 0.55 (0.31, 0.98), p = 0.04]。180 日時点の短期 MTX の有無による患者の全生存率は, それぞれ 59% (95% CI : 42%, 73%) および 16% (95% CI : 6.6%, 30%) であった (p = 0.0001)。

5) Terakura S, et al. Int J Hematol 2021;113(6):840-50. [参考文献 42]

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, 臍帯血移植における MTX の投与量と生着, GVHD の発生率および生存率との関連を検討することを目的とした後ろ向き解析が行われた。臍帯血移植を受けた 16 歳以上の急性骨髄性白血病患者のうち, GVHD 予防として CSP あるいは TAC と MTX あるいは MMF の併用が行われた 888 例について解析された。併用された MTX の投与量は, 15 mg/m² (移植後 1 日目) および 10 mg/m² (3 日目, 6 日目) (MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群) が 415 例, 10 mg/m² (移植後 1 日目) および 7 mg/m² (3 日目, 6 日目) (MTX₁₀₋₇₋₇ 群) が 294 例, 5 mg/m² (移植後 1 日目, 3 日目, 6 日目) (MTX₅₋₅₋₅ 群) が 71 例であった。

好中球および血小板の生着は, MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群を基準とした多変量解析において MTX₁₀₋₇₋₇ 群で有意に低く (それぞれ [RR (95% CI) = 0.82 (0.70, 0.96), p = 0.012], [RR (95% CI) = 0.76 (0.63, 0.91), p = 0.003]), MMF 群との比較では統計的に有意な差はなかった (それぞれ [RR (95% CI) = 1.04 (0.82, 1.32), p = 0.74], [RR (95% CI) = 0.84 (0.65, 1.08), p = 0.17])。また, 各 MTX 群および MMF 群と CSP または TAC の組み合わせにおいて, 差は認められなかった。グレード II~IV の急性 GVHD のリスクは, CSP 群と比較して TAC 群で有意に低く [RR (95% CI) = 0.53 (0.41, 0.68), p < 0.001], 移植後 100 日目の累積発生率はそれぞれ 43.9%, 32.6%であった。さらに, 各組み合わせにおける移植後 100 日目の GVHD 累積発生率は, CSP+MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群で 47.6%, CSP+MTX₁₀₋₇₋₇ 群で 38.4%, CSP+MTX₅₋₅₋₅ 群で 25.0%, CSP+MMF 群で 25.0%であり, TAC+MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群で 20.3%, TAC+MTX₁₀₋₇₋₇ 群で 29.9%, TAC+MTX₅₋₅₋₅ 群で 34.5%, TAC+MMF 群で 56.8%であった。生存率は, 各群間に有意な差は認められなかった。中枢神経系の合併症は, CSP 群と TAC 群との間に有意な差は認められなかったが, 各 MTX 群および MMF 群間で有意差が認められた (MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群 2.2%, MTX₁₀₋₇₋₇ 群 4.1%, MTX₅₋₅₋₅ 群 4.2%, MMF 群 8.4%, p=0.026)。

著者らは, 推奨される GVHD 予防レジメンは CSP と MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ または TAC と MMF の組み合わせであると結論付けている。

6) 同種造血細胞移植時の GVHD の抑制を目的とした MTX の用法・用量を評価する使用

実態調査 [参考文献 43]

本調査では、全国調査データベースを用いて、本邦における成人（15 歳以上）および小児（15 歳未満）の同種造血細胞移植後の GVHD 予防のための MTX レジメンを記述することを目的とした。全国調査に登録された初回同種移植のうち、2019 年から 2022 年に移植が行われ、GVHD 予防を目的とした薬を使用した 12,782 例を対象とした。

移植時年齢が 15 歳以上であった 11,577 例中 11,531 例（99.6%）に GVHD 予防薬が投与され、そのうち 7,236 例（62.8%）に MTX が投与された。7,236 例中 1,638 例（22.6%）が CSP, 5,473 例（75.6%）が TAC, 38 例（0.5%）がその他の薬剤を MTX と併用していた。GVHD 予防薬が MTX のみの投与例は 87 例（1.2%）であった。血縁者間骨髄移植および血縁者間末梢血移植では CSP との併用割合が比較的高く、非血縁者間骨髄移植、非血縁者間末梢血移植および非血縁者間さい帯血移植では TAC との併用割合が比較的高かった。

MTX の主なレジメン（10%以上）はレジメン 3 [10 mg/m² (day 1) および 7 mg/m² (day 3, 6)] (3,173 例, 43.9%), レジメン 4 [10 mg/m² (day 1) および 7 mg/m² (day 3, 6, 11)] (1,352 例, 18.7%) およびレジメン 1 [15 mg/m² (day 1) および 10 mg/m² (day 3, 6)] (1,147 例, 15.9%) であった。原法であるレジメン 2 [15 mg/m² (day 1) および 10 mg/m² (day 3, 6, 11)] は 529 例（7.3%）であった。血縁者間骨髄移植、血縁者間末梢血移植、非血縁者間骨髄移植、非血縁者間末梢血移植、非血縁者間さい帯血移植のいずれにおいてもレジメン 3 の割合が最も高かった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

MTX は国内外いずれにおいても同種造血細胞移植時の GVHD の予防の治療薬としては承認されていないものの、国内外の教科書^{31,32,33,34,35,36}、ガイドライン^{1,3,4,5,37}で、GVHD の予防としてカルシニューリン阻害剤（CSP または TAC）と MTX（短期投与）の併用が推奨されている。

CSP 承認以前は、MTX 単独投与は GVHD の予防法として標準的なものであったが、海外では 1980 年代に CSP 単独投与を MTX 単独投与（移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m² または移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11 日目、以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m²）と比較する無作為化試験が多く報告されている。その後、CSP と MTX の短期投与（移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11 日目に 10 mg/m²）の併用が行われるようになり、CSP 単独投与群との比較で GVHD 予防の効果が報告されている^{2,15,19}。また、他のカルシニューリン阻害剤として TAC を MTX（短期投与）併用下で CSP と比較する第 3 相無作為化試験が実施され、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ことが報告されている^{23,24}。

これらの無作為化試験は骨髄移植を受けた患者を対象としているが、メタ・アナリシスの

報告においては、末梢血幹細胞移植、造血細胞移植を受けた患者を対象としたレビューも行われている^{28,30}。

日本においては、無作為化試験の報告はなかったものの、骨髄移植または臍帯血移植を受けた患者を対象として、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究^{37,39,42}や後ろ向き研究^{20,40,41}で MTX とカルシニューリン阻害剤の使用実態やその有効性を示唆する報告がある。加えて、造血細胞移植時の GVHD 予防に関する MTX の用法・用量、併用薬の使用実態調査⁴³が報告されており、MTX とカルシニューリン阻害剤の併用療法が標準的に行われていると考えられる。

以上のとおり、国内外の教科書、ガイドライン等の記載状況、文献報告、使用実態調査等から、同種造血細胞移植時の GVHD の予防において、MTX とカルシニューリン阻害剤の併用は標準的かつ有効な治療法であるとする。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の文献において、他の GVHD 予防治療と比較して中等度の口腔粘膜炎の頻度が高い⁴⁰、GVHD に関連しない間質性肺炎による死亡が認められた⁹等の報告があったが、感染症、間質性肺炎等の発現頻度については対照群と大きな違いがなかったとの報告¹⁰もみられた。国内外のガイドライン、教科書等においては、MTX の使用による生着の遅れや粘膜炎²¹・口内炎、肝障害、骨髄抑制³⁷等が副作用として挙げられている。

MTX の静脈内投与は、白血病、乳がん、尿路上皮癌を適応としてすでに長い使用経験があり、添付文書において重要な基本的注意として上記疾患についても注意喚起がなされており、GVHD の予防を目的とした使用において、新たな安全性上の懸念はないとする。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記(1)および(2)を踏まえ、GVHD の予防において MTX の有効性や安全性は、医学薬学上公知であるとする。したがって、これらのエビデンスを用いることで、追加の臨床試験等を実施することなく、公知申請を行うことが妥当であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

MTX は国内外いずれにおいても同種造血細胞移植時の GVHD の予防の治療薬としては承認されていないものの、国内外の教科書^{31,32,33,34,35,36}、ガイドライン^{1,3,4,5,37}で、GVHD の予防としてカルシニューリン阻害剤(CSP または TAC)と MTX (短期投与)の併用が推奨されている。

無作為化試験として、CSP と MTX の短期投与(移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11 日目に 10 mg/m²)の併用群と CSP 単独投与群との比較で GVHD 予防の効果が報告されている

^{2,15,19}。また、他のカルシニューリン阻害剤として TAC を MTX (短期投与) 併用下で CSP と比較する第 3 相無作為化試験が実施され、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ことが報告されている^{23,24}。

これらの無作為化試験は骨髄移植を受けた患者を対象としているが、メタ・アナリシスの報告においては、末梢血幹細胞移植、造血細胞移植を受けた患者を対象としたレビューも行われている^{28,30}。

日本においては、無作為化試験の報告はなかったものの、骨髄移植または臍帯血移植を受けた患者を対象として、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究^{37,38,39,42}、後ろ向き研究^{20,40,41} および使用実態調査⁴³ が報告されており、MTX とカルシニューリン阻害剤の併用療法が標準的に行われていると考えられる。副作用として口内炎、肝障害、骨髄抑制等があるが³⁷、既に添付文書において注意喚起されており新たな安全性の懸念はないと考える。

以上のことから、要望されている効能・効果は妥当であると判断した。

【効能・効果】

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制

(2) 用法・用量について

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で移植後 1 日目に 15 mg/m^2 、3、6、11 日目に 10 mg/m^2 (日本造血・免疫細胞療学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025 [参考文献 37]における原法) の投与が MTX の用法・用量として推奨されている。骨髄移植患者を対象とした無作為化試験においても、CSP または TAC との併用時は多くがこの用法・用量で検討されていた。ただし、米国および欧州のガイドラインでは、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とされている。日本のガイドラインにおいては、11 日目の投与の省略、1 日目に 10 mg/m^2 、3、6 日目に 7 mg/m^2 を投与する方法、1、3、6 日目に 5 mg/m^2 を投与する方法も用いられている旨の記載がある³⁷。また、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究⁴²、後ろ向き研究^{40,41} で、11 日目の投与の省略、減量の検討が報告されている。本邦で実施された同種造血細胞移植時の GVHD の抑制を目的とした本剤の用法・用量を評価する使用実態調査⁴³において、本剤の原法を使用した割合は 7.3%にとどまり、投与量の減量や移植後 11 日目の投与を省略する等の複数のレジメンが本邦で多く使用されている実態が明らかとなった。しかしながら、報告された主なレジメン [10 mg/m^2 (day 1) および 7 mg/m^2 (day 3, 6) (3,173 例, 43.9%), 10 mg/m^2 (day 1) および 7 mg/m^2 (day 3, 6, 11) (1,352 例, 18.7%), 15 mg/m^2 (day 1) および 10 mg/m^2 (day 3, 6) (1,147 例, 15.9%)] は、原法を基に一部を変更 (減量) したレジメンであり、本調査に加えて国内のガイドライン

の記載および臨床試験成績の報告等も踏まえ、用法・用量および用法及び用量に関連する注意を以下のとおり設定することが妥当と考える。

【用法・用量】

メトトレキサートとして、15 mg/m²を移植後1日目に、10 mg/m²を移植後3日目、6日目、11日目に静脈内に投与する。患者の状態に応じて適宜減量する。

用法及び用量に関連する注意

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に本剤を使用する際の本剤の投与量や免疫抑制剤との併用については診療ガイドライン等の最新の情報を参照すること。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

海外で承認されていないため、該当しない。

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

改訂が必要な箇所はないと考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

6(2)のとおり、同種造血細胞移植時のGVHDの抑制を目的とした本剤の用法・用量を評価する使用実態調査が実施されており、不足している点はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

該当しない。

(3) その他、製造販売後における留意点について

該当しない。

10. 備考

特になし

1 1. 参考文献一覧

1. Zeiser R. Prevention of graft-versus-host disease. UpToDate. 2022.
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):729-35.
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):168-73.
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):e157-67.
5. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, 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 2024;11(2):e147-59.
6. 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):1255-61.
7. 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.
8. 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.
9. 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):119-25.
10. 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):293-8.
11. Bäckman L, Ringdén O, Tollemar J, et al. 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):463-71.
12. 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):828-34.
13. 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):1729-34.
14. 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):567-72.
 15. 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):137-41.
 16. 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):1225-30.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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):2252-6.
 21. Holtan SG, Versluis J, Weisdorf DJ, et al. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2021;39(5):373-85.
 22. Galvin F, Freeman GJ, Razi-Wolf Z, et al. Effects of cyclosporin A, FK 506, and mycalamide A on the activation of murine CD4+ T cells by the murine B7 antigen. *Eur J Immunol* 1993;23(1):283-6.
 23. 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):2303-14.
 24. 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):2062-8.
25. 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):1744-55.
 26. 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.
 27. 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):1372-7.
 28. 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):539-46.
 29. 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.
 30. 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* 2022;57(1):65-71.
 31. Appelbaum FR. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation. McGraw-Hill, 2021.
 32. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*, 5th Ed. Wiley Blackwell;2016.
 33. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al, *Williams Hematology*. 9th ed. McGraw-Hill;2016.
 34. Greer JP, Arber DA, Glader BE, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 14th ed. Wolters Kluwer, 2019.
 35. 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版 神田善伸編, p465.
 36. GVHD (移植片対宿主病) の基礎と臨床 豊嶋崇徳編, p208-11.
 37. 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025.
 38. 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):744-51.
 39. 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):330-8.
 40. Gondo H, Harada M, Taniguchi S, et al. Cyclosporine combined with methylprednisolone or

methotrexate in prophylaxis of moderate to severe acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 1993;12(5):437-41.

41. Narimatsu H, Terakura S, Matsuo K, et al. Short-term methotrexate could reduce early immune reactions and improve outcomes in umbilical cord blood transplantation for adults. Bone Marrow Transplant 2007;39(1):31-9.
42. Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, et al. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. Int J Hematol 2021;113(6):840-50.
43. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療法学会. 日本における造血細胞移植/細胞治療. 2024 年度全国調査報告書. 「同種移植時の GVHD 抑制を目的としたメトトレキサートの使用実態調査」集計結果. Available from: <https://www.jdchct.or.jp/data/report/2024/>. Accessed: 09 Apr 2025.

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る企業見解

メトトレキサート

同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制
	用法・用量	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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考	小児に関する要望である	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

造血幹細胞移植における移植片対宿主病（以下、「GVHD」）は、移植関連死の主要な一因であることから、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

要望された適応について、メトトレキサート（以下、「MTX」）の欧米等 6 ヶ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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」に該当すると判断した。

- ① 海外の診療ガイドライン（Bone Marrow Transplant 2014; 49: 168-73）において、MTX とシクロスポリンの併用は GVHD の標準的予防法とされており、MTX とタクロリムスの併用についても効果は同等と考えられると記載されていること。
- ② 国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版）において、MTX

とカルシニューリン阻害薬（シクロスポリンまたはタクロリムス）の併用は GVHD の標準的予防法とされていること。
③ 国内外の臨床試験等から、GVHD に対する MTX の有用性が報告されていること。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	
2) 英国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	
3) 独国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	
4) 仏国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	

5) 加国	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	
6) 豪州	
効能・効果	移植片対宿主病に関する承認なし
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	UpToDate: Prevention of 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>MTX と CSP の併用</p> <p>短期間の MTX 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 ヶ月間の CSP の漸減投与を組み合わせる。臨床試験では, CSP と MTX 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>MTX とタクロリムス (TAC) の併用</p> <p>臨床試験や後ろ向き研究では, MTX と TAC の併用は, 急性 GVHD の予防において MTX と CSP 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 15 mg/m ² を 1 日目に投与し, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/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。
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	米国血液学会 (ASH) および米国移植・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。
2) 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>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 5]</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 CSP + MTX の短期コースである。TAC + 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。TAC + 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 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまた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 [MTX またはミコフェノール酸モフェチル (MMF)] を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 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 15 mg/m² を投与。その後、3 日目、6 日目、11 日目に 10 mg/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>MTX 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 MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m² を投与</p>

	<p>するが、強度減弱前処置を用いた移植ではより低用量の MTX 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 mg/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>
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
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。
3) 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> <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 5]</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 CSP + MTX の短期コースである。TAC + 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。TAC + 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 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまた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 (MTX または MMF) を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 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)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15 mg/m² を投与。その後、3 日目、6 日目、11</p>

連のある記載箇所)	<p>日目に 10 mg/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>MTX 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 MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/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 MTX 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 mg/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>
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	EBMT としての報告であり英国と同様
4) 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> <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 5]</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 CSP + MTX の短期コースである。TAC + 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。TAC + 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 および参考文献 5, p149, Panel 1</p> <p>HLA が一致した血縁ドナーまた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 (MTX または</p>

	MMF) を用いて GVHD 予防を行うべきである。MTX と CSP の併用が CSP 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)	<p>参考文献 3, p170, Table 1</p> <p>初回投与は 1 日目に 15 mg/m² を投与。その後, 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/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>MTX 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 MTX 投与量は移植後 1 日目に 15 mg/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 MTX 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 mg/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>
ガイドラインの根拠論文	Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]
備考	EBMT としての報告であり英国と同様
5) 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	
6) 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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

＜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 1,720 件が該当した (2022 年 9 月 30 日現在)。そのうち、無作為化比較試験は 116 件であった。近年の報告の多くはカルシニューリン阻害剤と 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。MTX 単独あるいは MTX 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以下に記載する。

＜海外における臨床試験等＞

1) Storb R, et al. N Engl J Med 1986;314(12):729-35. [参考文献 2]

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と結論付けた。

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

慢性骨髄性白血病患者 48 例を対象に、HLA 適合同胞間骨髓移植を行い、GVHD の予防として、MTX (n=23) または CSP (n=25) を投与する群に無作為割付けを行った。MTX 投与群の年齢中央値は 27 歳 (11~47 歳)、MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m² であった。3 年生存率は CSP 群, MTX 群でそれぞれ 62% と 66% (p=0.60), グレード II~IV の急性 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。

3) Ringdén O, et al. Bone Marrow Transplant 1986;1(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 予防として CSP (n=30) または MTX (n=29) に無作為に割り付けた。MTX 投与群の年齢中央値は 18 歳 (1~43 歳)、MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m² であった。全急性 GVHD は、CSP 群に多く見られた (p=0.001)。グレード II~IV の急性 GVHD は、MTX 群では 22% であったのに対し、CSP 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、MTX 群と比較して CSP 群でわずかに多かった (p<0.05)。小児患者 (17 歳以下) ではグレード II~IV の GVHD は MTX 群では 29%, CSP 群では 33% に認められ、差はなかった (p=0.6)。慢性 GVHD は CSP 群で 30%, MTX 群で 39% であった。3 年生存率は、CSP 群で 58%, MTX 群で 69% であった。

4) Storb R, et al. Blood 1986;68(1):119-25. [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 例を対象に、GVHD 予防として MTX と CSP の併用療法 (n=22) と MTX 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。MTX と CSP 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), MTX 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。MTX の投与量は、CSP との併用群では移植後 1 日目に 15 mg/m², 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m², MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11, 18 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m² であった。グレード II~IV の急性 GVHD の累積発生率は、MTX と CSP を併用した患者では、MTX 単独の患者に比べて有意に減少した (18% vs. 53%, p=0.012)。MTX 単独を投与された 3 例の患者ではグレード III, 6 例の患者ではグレード IV の急性 GVHD を発症したが、MTX と CSP を投与された患者では発症しなかった。MTX と CSP が投与された患者と、MTX 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)。MTX と CSP 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。MTX 単独投与患者 1 名において GVHD に関連しない間質性肺炎による死亡が報告された。

5) Storb R, et al. Blood 1988;71(2):293-8. [参考文献 9]

第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病 (n = 75), 慢性期また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 例に HLA 適合骨髄移植を行い, GVHD 予防のために MTX を投与する群と CSP を投与する群に無作為化比較試験を行った。MTX 投与群の年齢中央値は, 第一寛解期の急性非リンパ芽球性白血病患者 28 歳 (14~47 歳), 慢性期または移行期の慢性骨髄性白血病患者 27 歳 (11~47 歳), 非寛解期の白血病患者 35 歳 (30~45 歳) であった。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m² であった。CSP を投与された患者の 40%, MTX 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 の発生率は, それぞれ 42%と 48%であった (p = 0.67)。CSP 投与患者の 22%, MTX 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, CSP 治療を受けた患者では 31%, MTX 治療を受けた患者では 36%であった (p = 0.75)。CSP 投与患者と MTX 投与患者の生存率は同程度であり, CSP と MTX は同等であると結論付けた。

6) Bäckman L, et al. Bone Marrow Transplant 1988;3(5):463-71. [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, GVHD 予防として CSP (n = 30) または MTX (n = 29) に無作為に割り付けた。MTX 投与群の年齢中央値は 18 歳 (1~43 歳), MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11, 18, 25, 39, 53, 67, 81, 95 日目に 10 mg/m² であった。急性 GVHD, 慢性 GVHD の発生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。CSP 群の 4 年後の再発率は 42%であり, MTX 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 CSP 患者で 53%, MTX 患者で 57%であった (有意差なし)。

7) Sullivan KM, et al. N Engl J Med 1989;320(13):828-34. [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 群に割り付け, 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 MTX を投与し, 第 II 群 (n = 40) は短縮コース (11 日間) の MTX を投与し, 第 III 群 (n = 25) は標準コースの MTX 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 歳), 第 II 群の年齢中央値は 18 歳 (1~29 歳), 第 III 群の年齢中央値は 19 歳 (5~29 歳) であった。第 I 群・第 III 群の MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m², 第 II 群の 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。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られなかった (それぞれ 38%, 45%, 33%)。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、MTX 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。

8) Storb R, et al. Blood 1989;73(6):1729-34. [参考文献 12]

第一寛解期の急性非リンパ性白血病患者 ($n = 38$) また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、MTX と CSP の併用 ($n = 43$) または CSP 単独 ($n = 50$) のいずれかに無作為に割り付けた。MTX と CSP 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、CSP 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。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m^2 , 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m^2 であった。MTX と CSP 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 MTX と CSP 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%)。

9) Storb R, et al. Br J Haematol 1989;72(4):567-72. [参考文献 13]

再生不良性貧血の 46 例に HLA 適合骨髄移植を行い、GVHD 予防を評価するために、MTX と CSP の併用群 ($n = 22$) と MTX 単独群 ($n = 24$) に無作為に割り付けた。MTX と CSP の併用群の年齢中央値は 23 歳 (5~42 歳), MTX 単独群の年齢中央値は 22.5 歳 (14~38 歳) であった。MTX の投与量は、MTX 単独群では移植後 1 日目に 15 mg/m^2 , 3 日目, 6 日目, 11 日目, 18 日目, 以後週 1 回 102 日目まで 10 mg/m^2 , CSP との併用群では移植後 1 日目に 15 mg/m^2 , 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m^2 が投与された。MTX と CSP 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。早期およ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%, $p = 0.18$)。

10) Msić M, et al. Bone Marrow Transplant 1990;6(2):137-41. [参考文献 14]

白血病患者 76 例 (急性骨髄性白血病 30 例, 急性リンパ性白血病 24 例, 慢性骨髄性白血病 22 例) を、GVHD 予防のために CSP 単独投与 ($n = 39$) または CSP と MTX の併用投与 ($n = 37$) に無作為に割り付けた。CSP と MTX の併用投与群の年齢中央値は 27 歳 (5~43 歳), MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m^2 , 3 日目, 6 日目, 11 日目に 10 mg/m^2 であった。中等度から重度の急性 GVHD の発生率は、CSP + MTX 併用群に比べて CSP 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られなかった。生存率は, CSP + MTX 併用群 ($63 \pm 16\%$) が CSP 単独群 ($42 \pm 18\%$) に比べて有意に良好であった。無白血病生存率は, CSP + MTX 併用群で良好な傾向が見られた ($55 \pm 17\%$ vs. $32 \pm 16\%$)。

1 1) Chao NJ, et al. N Engl J Med 1993;329(17):1225-30. [参考文献 15]

同種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, CSP, MTX, prednisone の 3 剤併用, または CSP, prednisone による 2 剤併用を無作為に割り付けた。MTX を含む 3 剤併用群の年齢中央値は 28 歳 (2~48 歳), MTX 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。MTX の投与量は移植後 1 日目に 15 mg/m^2 , 3 日目, 6 日目に 10 mg/m^2 であった。MTX 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, MTX 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 ($p = 0.006$) および MTX を含まない 2 剤併用による 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 剤併用群 64% vs. 2 剤併用群 59%, $p = 0.57$)。CSP, MTX, prednisone の 3 剤併用は, MTX を含まない CSP と prednisone 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。

1 2) Atkinson K, et al. Aust N Z J Med 1988;18(4):594-9. [参考文献 16]

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/m^2 , 3 日目, 6 日目, 11 日目, 以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m^2 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, 高室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 ($p = 0.02$)。

1 3) Biggs JC, et al. Transplant Proc 1986;18(2):253-5. [参考文献 17]

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/m^2 , 3 日目, 6 日目, 11 日目, 以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m^2 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。

1 4) Lee KH, et al. Bone Marrow Transplant 2004;34(7):627-36. [参考文献 18]

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 の発症頻度は 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 カ月 (5.1～47.8 カ月)] 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)。GVHD 治療に関連する毒性としては, CSP 群の患者の多くがグレード I～II の口腔粘膜炎を発症したのに対し, CSP+MTX 群の患者の多くはグレード III～IV の粘膜炎を発症した (P=0.001)。

<日本における臨床試験等>

1) Morishima Y, et al. Blood 1989;74(6):2252-6. [参考文献 19]

HLA 適合同胞間骨髄移植を施行した日本人 120 例を対象とし, MTX 単独, CSP 単独, MTX と CSP の併用による GVHD 予防効果を後ろ向きに比較した。MTX 単独群には 3～9 歳が 7 例, 10～45 歳が 37 例, CSP 単独には 3～9 歳が 2 例, 10～45 歳が 35 例, MTX と CSP の併用群には 3～9 歳が 10 例, 10～45 歳が 29 例含まれていた。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, 7 日目, 11 日目, 以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m² であった。CSP との併用群では移植後 1 日目に 10 mg/m², 3 日目, 7 日目, 11 日目に 6 mg/m² であった。MTX と CSP の併用投与を受けた 39 例のうち, グレード II の急性 GVHD を発症したのは 2 例 (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, MTX の単独投与を受けた 44 例のうち 13 例 (30%), CSP の単独投与を受けた 37 例のうち 10 例 (27%) がグレード II～IV の急性 GVHD を発症した。多変量解析では, MTX と CSP 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。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Holtan SG, et al. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. J Clin Oncol 2021;39(5):373-85. [参考文献 20]

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 MTX 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、CSP と MTX を併用することで、グレード II～IV の急性 GVHD の発生率は CSP 単独と比較し有意に低く (33% vs. 54%)、2 年生存率も CSP と MTX の併用で 80%、CSP 単独では 55%であった[参考文献 2]。CSP と MTX 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 CSP と MTX 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、CSP より強力なカルシニューリン阻害剤である TAC と MTX の併用と、CSP と MTX の併用とを比較した[参考文献 21]。2 つの第 3 相無作為化試験では、TAC は CSP 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 22, 23]。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。

MTX 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。MMF 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 MTX よりも有効性が向上したとは言えない。8,142 例の患者を対象に、骨髄破壊的前処置において CSP または TAC と、MTX または MMF の併用を比較した解析では、TAC と MTX 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 24]。一方、CSP と MMF の併用療法は、グレード III～IV の急性 GVHD および非再発死亡のリスクを著しく増加させた[参考文献 24]。強度減弱前処置では、1,564 例の成人を対象とした後ろ向き解析により、CSP と MMF の併用療法は、TAC と MTX 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 25]。シロリムスもまた、MTX 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 26]。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 MTX の併用が主流となっている。

2) Bensinger W, et al. Bone Marrow Transplant 2006;38(8):539-46. [参考文献 27]

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、CSP を含む GVHD 予防のためのレジメンの一部として MTX を 3 回投与した場合 (移植後 1, 3, 6 日目) と 4 回投与した場合 (移植

後 1, 3, 6, 11 日目) を比較した。573 例の患者を対象とした 6 つの試験では MTX が 4 回投与され、534 例の患者を対象とした 3 つの試験では MTX が 3 回投与された。MTX を 4 回投与した場合、骨髄に比べて末梢血幹細胞を移植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られなかった。MTX 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 ($p = 0.0015$)。MTX 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 MTX 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 MTX 投与が優れている可能性が示唆された。

3) Ram R, et al. Bone Marrow Transplant 2009;43(8):643-53. [参考文献 28]

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-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。

4) Kharfan-Dabaja MA, et al. Bone Marrow Transplant 2022;57(1):65-71. [参考文献 29]

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現した場合、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) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation. [参考文献 30]

Currently, the standard approach to GVHD prevention is the administration of a calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus) combined with an antimetabolite (methotrexate or mycophenolate mofetil) following transplantation.

和訳：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（CSP または TAC）と代謝拮抗剤（MTX または MMF）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 31]

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：同種骨髄移植後の MTX の使用は、主に静注製剤で行われてきた。MTX 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、MTX 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、CSP と併用した。MTX を CSP や TAC 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 32]

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（CSP または TAC）と短期の MTX 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, 14th Edition, p2230. [参考文献 33]

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学的レジメンには、MTX とカルシニューリン阻害剤（CSP または TAC）の併用がある。無作為化比較試験では、TAC と MTX の併用は、CSP と MTX 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。MTX 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 改訂 3 版 神田善伸編, p465. [参考文献 34]

成人における標準的予防法は、短期 MTX とカルシニューリン阻害剤（CSP または TAC）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, p208-11. [参考文献 35]

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 CSP または TAC と MTX の 2 剤併用療法である。

3. MTX の投与量

原法は 15 mg/m^2 (1 日目) および 10 mg/m^2 (3 日目, 6 日目, 11 日目) である。粘膜障害の軽減および早期の造血回復のため、11 日目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、11 日目の MTX を省略して 10 mg/m^2 (1 日目) および 7 mg/m^2 (3 日目, 6 日目) 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、11 日目の 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、11 日目の MTX の省略によって急性 GVHD が増加するとの報告や末梢血幹細胞移植と骨髄移植を比較した 9 つのランダム化比較試験のメタ解析で、末梢血幹細胞移植における 11 日目の 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、末梢血幹細胞移植では 11 日目の 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 graft-versus-host disease. [参考文献 1]

MTX と CSP の併用

短期間の MTX 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 CSP の漸減投与を組み合わせる。臨床試験では、CSP と MTX 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。

MTX と TAC の併用

臨床試験や後ろ向き研究では、MTX と TAC の併用は、急性 GVHD の予防において MTX と CSP 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 mg/m^2 を1日目に投与し、3日目、6日目、11日目に 10 mg/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, et al. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):168-73. [参考文献 3]

p170, Table 1

標準的な予防法は CSP + MTX の短期コースである。TAC + 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。TAC + 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 mg/m^2 を投与。その後、3日目、6日目、11日目に 10 mg/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, et al. Lancet Haematol 2020;7(2):e157-67. [参考文献 4]

p159

カルシニューリン阻害剤である CSP と TAC による予防は、GVHD においてほぼ同等である。これは、TAC (MTX との併用) と CSP (MTX との併用) で GVHD 発生率と生存率が同程度であることを示した無作為化試験と複数の後ろ向き比較試験から得られた確かなエビデンスに基づいて推奨している。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 CSP の使用頻度が高く、現在 TAC 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 を回避または軽減するために MTX 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、MTX とカルシニューリン阻害剤による治療と比較して、MMF 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～IV の GVHD の発生率が高いことが報告されている。MTX 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、MMF 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 およ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、強度減弱前処置または骨髄非破壊的前処置における MMF と MTX 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、MMF と MTX 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、パネルは骨髄非破壊的前処置および強度減弱前処置を受ける患者に MMF のレジメンを推奨している。

4) Penack O, et al. Lancet Haematol 2024;11(2):e147-59. [参考文献 5]

p149

GVHD の予防を目的とした MTX の使用について、以前のガイドライン⁴から推奨事項に更新の必要はない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025 [参考文献 36]

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、Calcineurin inhibitor (CNI) である cyclosporin (CsA) あるいは tacrolimus (TAC) と methotrexate (MTX) の 2 剤併用療法である。

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

これまでに行われたランダム化比較試験の結果から、本法は MTX 単独や CsA 単独療法と比較し、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。小児非腫瘍性疾患においても CsA + MTX が推奨される。一方、小児腫瘍性疾患では、CsA や MTX の単独投与もコンセンサスが得られている。投与方法・投与量は EBMT の調査結果が示すように多種多様である。

p16. (2) MTX

原法は 15 mg/m² (day 1) および 10 mg/m² (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 mg/m² (day 1) および 7 mg/m² (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 mg/m² (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

(末梢血幹細胞移植)と BMT (骨髄移植) 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。

p21. 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 CsA あるいは TAC と短期 MTX あるいは MMF との併用が行われている。CsA 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 を併用することで生着前免疫反応の減少, 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。CNI + MTX に比べ CNI + 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。CNI と併用する MTX の用量についてもレジストリデータを用いた検討がされ, 急性骨髄性白血病 (AML) に対する臍帯血移植において, MTX15-10-10 (15 mg/m²: day 1, 10 mg/m²: day 3, 6), 10-7-7, 5-5-5 で比較した結果, CNI に TAC を併用した群において MTX の減量は有意差をもって grade II-IV の急性 GVHD 発症率を増加した。

p21. VI. GVHD 予防 4. 再生不良性貧血における GVHD 予防

HLA 一致同胞間骨髄移植における CsA + MTX と CSP 単剤とのランダム化比較試験の結果, 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。CsA + 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 CsA + MTX が標準的とされてきたが, TAC + MTX や MMF も用いられている。

p40. 資料 3. GVHD 予防プロトコール

1. CsA + MTX

MTX : 15-10 mg/m ² (i.v.)	day 1
10-7 mg/m ² (i.v.)	day 3, 6, (11)

CsA : 3 mg/kg (d.i.v) 2 分割または持続投与	day -1 ~
5-6 mg/kg (p.o.) 2 分割投与	day -1 ~

day 50 以降, 週に 5% ずつ減量, GVHD が発症していなければ 6 ヶ月で中止。

2. MTX 単独

MTX : 15 mg/m ² (i.v.)	day 1
10 mg/m ² (i.v.)	day 3, 6, 11
	and weekly, until day 102

3. TAC + MTX

MTX : 15-10 mg/m² (i.v.) day 1
 10-7 mg/m² (i.v.) day 3, 6, (11)
 TAC : 0.02-0.03 mg/kg (cont. i.v.) day -1～
 0.15 mg/kg (p.o.) 経口投与可能になった時点より day 50 まで
 以降、週に 5% ずつ減量し、慢性 GVHD が発症していなければ 6 ヶ月で中止。

p41. 資料 4. 免疫抑制剤の使用法 1. MTX

1) 用法・用量

- ① 15 mg/m² (day 1), 10 mg/m² (day 3, 6, 11) が原法。
- ② 10 mg/m² (day 1), 7 mg/m² (day 3, 6, 11) あるいは day 11 投与を省略する方法も HLA 適合同胞間移植時は採用されている。5 mg/m² の少量投与も行われている。
- ③ 以下の場合には MTX の投与の減量・中止を考慮する。
 腎障害、肝障害、重症口内炎、胸水、腹水、体重増加
- ④ 急性 GVHD や慢性 GVHD の 2 次治療として、MTX 3～10 mg/m² の週 1 回投与も報告されている。

2) 副作用：口内炎、肝障害、骨髄抑制など。大量 MTX 使用時に用いられる Folic acid が造血幹細胞移植での MTX の副作用軽減に有効とする報告もあるが、保険適用外である。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において、要望内容に係る開発は行っていない。

(2) 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について

1) Kanda J, Biol. Blood Marrow Transplant 2016;22:744-51. [参考文献 37]
 Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) のデータベースおよ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または末梢血幹細胞移植を受けた北米の白人 (n = 1,300) および日本人患者 (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 MTX 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 MTX 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, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(4):330-8. [参考文献 38]
 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 MTX 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 MTX 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。

3) Tomizawa D, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(9):1515-22. [参考文献 39]

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思春期・若年成人と小児の急性骨髄性白血病患者における造血幹細胞移植の成績を比較することを目的とした後ろ向き解析が行われた。1990 年から 2013 年までに同種造血幹細胞移植 (血縁または非血縁ドナーからの骨髄移植または末梢血幹細胞移植) を受けた新規急性骨髄性白血病患者 2,973 例において, GVHD 予防として, 小児 (0~14 歳, 1,123 例) では 73.3% でカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) と MTX の併用が, 思春期・若年成人 (15~29 歳, 1,850 例) では 88.9% でカルシニューリン阻害剤と MTX の併用が行われていた。このことから小児および思春期・若年成人においても, カルシニューリン阻害剤と MTX の併用が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。思春期・若年成人および小児における治療関連死の死因において, 両群間に有意差はなかった。治療関連死の 3 大原因は, 両群とも感染症, 臓器不全, 間質性肺炎であった。

4) Kawahara Y, et al. Bone Marrow Transplant 2021;56(2):357-67. [参考文献 40]

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小児と思春期世代の急性リンパ性白血病に対する臍帯血移植の予後因子を検討することを目的とした後ろ向き解析が行われた。骨髄破壊的前処置で臍帯血移植を受けた 475 例の小児および思春期世代の急性リンパ性白血病患者において, 年齢中央値は 6 歳 (0~19 歳), GVHD 予防として 82.9% でカルシニューリン阻害剤と MTX の併用が行われていた。このことから小児の臍帯血移植においても, カルシニューリン阻害剤と MTX の併用が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。

5) Matsuyama T, et al. Bone Marrow Transplant 1998;22(1):21-6. [参考文献 41]

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。

6) Hamazaki T, et al. Rinsho Ketsueki 2000;41(5):430-6. [参考文献 42]

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。

7) Koga Y, et al. Bone Marrow Transplant 2003;32(2):171-6. [参考文献 43]

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 の発生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。

8) Terakura S, et al. Int J Hematol 2021;113(6):840-50. [参考文献 44]

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、臍帯血移植における MTX の投与量と生着、GVHD の発生率および生存率との関連を検討することを目的とした後ろ向き解析が行われた。臍帯血移植を受けた 16 歳以上の急性骨髄性

白血病患者のうち、GVHD 予防として CSP あるいは TAC と MTX あるいは MMF の併用が行われた 888 例について解析された。併用された MTX の投与量は、15 mg/m² (移植後 1 日目) および 10 mg/m² (3 日目, 6 日目) (MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群) が 415 例, 10 mg/m² (移植後 1 日目) および 7 mg/m² (3 日目, 6 日目) (MTX₁₀₋₇₋₇ 群) が 294 例, 5 mg/m² (移植後 1 日目, 3 日目, 6 日目) (MTX₅₋₅₋₅ 群) が 71 例であった。

好中球および血小板の生着は、MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群を基準とした多変量解析において MTX₁₀₋₇₋₇ 群で有意に低く (それぞれ [RR (95% CI) = 0.82 (0.70, 0.96), p = 0.012], [RR (95% CI) = 0.76 (0.63, 0.91), p = 0.003]), MMF 群との比較では統計的に有意な差はなかった (それぞれ [RR (95% CI) = 1.04 (0.82, 1.32), p = 0.74], [RR (95% CI) = 0.84 (0.65, 1.08), p = 0.17])。また、各 MTX 群および MMF 群と CSP または TAC の組み合わせにおいて、差は認められなかった。グレード II~IV の急性 GVHD のリスクは、CSP 群と比較して TAC 群で有意に低く [RR (95% CI) = 0.53 (0.41, 0.68), p < 0.001], 移植後 100 日目の累積発生率はそれぞれ 43.9%, 32.6%であった。さらに、各組み合わせにおける移植後 100 日目の GVHD 累積発生率は、CSP+MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群で 47.6%, CSP+MTX₁₀₋₇₋₇ 群で 38.4%, CSP+MTX₅₋₅₋₅ 群で 25.0%, CSP+MMF 群で 25.0%であり、TAC+MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群で 20.3%, TAC+MTX₁₀₋₇₋₇ 群で 29.9%, TAC+MTX₅₋₅₋₅ 群で 34.5%, TAC+MMF 群で 56.8%であった。生存率は、各群間に有意な差は認められなかった。中枢神経系の合併症は、CSP 群と TAC 群との間に有意な差は認められなかったが、各 MTX 群および MMF 群間で有意差が認められた (MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ 群 2.2%, MTX₁₀₋₇₋₇ 群 4.1%, MTX₅₋₅₋₅ 群 4.2%, MMF 群 8.4%, p=0.026)。

著者らは、推奨される GVHD 予防レジメンは CSP と MTX₁₅₋₁₀₋₁₀ または TAC と MMF の組み合わせであると結論付けている。

9) 同種造血細胞移植時の GVHD の抑制を目的とした MTX の用法・用量を評価する使用実態調査 [参考文献 45]

本調査では、全国調査データベースを用いて、本邦における成人 (15 歳以上) および小児 (15 歳未満) の同種造血細胞移植後の GVHD 予防のための MTX レジメンを記述することを目的とした。全国調査に登録された初回同種移植のうち、2019 年から 2022 年に移植が行われ、GVHD 予防を目的とした薬を使用した 12,782 例を対象とした。

移植時年齢が 0~14 歳であった 1,205 例中 1,191 例 (98.8%) に GVHD 予防薬が投与され、そのうち 1,038 例 (87.2%) に MTX が投与された。1,038 例中 149 例 (14.4%) が CSP, 850 例 (81.9%) が TAC, 6 例 (0.6%) がその他の薬剤を MTX と併用していた。GVHD 予防薬が MTX のみの投与例は 33 例 (3.2%) であった。血縁者間骨髄移植では CSP との併用割合が比較的高く、血縁者間末梢血移植, 非血縁者間骨髄移植, 非血縁者間末梢血移植および非血縁者間さい帯血移植では TAC との併用割合が比較的高かった。

MTX の主なレジメン (10%以上) は原法であるレジメン 2 [15 mg/m² (day 1) および 10 mg/m² (day 3, 6, 11)] (546 例, 52.6%), レジメン 3 [10 mg/m² (day 1) および 7 mg/m² (day 3, 6)] (227 例, 21.9%) およびその他のレジメン (126 例, 12.1%) であった。血縁者間骨髄

移植，血縁者間末梢血移植，非血縁者間骨髓移植および非血縁者間末梢血移植では原法であるレジメン 2 の割合が最も高く，非血縁者間さい帯血移植ではレジメン 3 の割合が最も高かった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

MTX は国内外いずれにおいても同種造血細胞移植時の GVHD の予防の治療薬としては承認されていないものの，国内外の教科書^{30,31,32,33,34,35}，ガイドライン^{1,3,4,5,36}で，GVHD の予防としてカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) と MTX (短期投与) の併用が推奨されている。

CSP 承認以前は，MTX 単独投与は GVHD の予防法として標準的なものであったが，海外では 1980 年代に CSP 単独投与を MTX 単独投与 (移植後 1 日目に 15 mg/m²，3，6，11，18，25，39，53，67，81，95 日目に 10 mg/m² または移植後 1 日目に 15 mg/m²，3，6，11 日目，以後 102 日目まで週 1 回 10 mg/m²) と比較する無作為化試験が多く報告されている。その後，CSP と MTX の短期投与 (移植後 1 日目に 15 mg/m²，3，6，11 日目に 10 mg/m²) の併用が行われるようになり，CSP 単独投与群との比較で GVHD 予防の効果が報告されている^{2,14,18}。また，他のカルシニューリン阻害剤として TAC を MTX (短期投与) 併用下で CSP と比較する第 3 相無作為化試験が実施され，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ことが報告されている^{22,23}。

これらの無作為化試験は骨髓移植を受けた患者を対象としているが，メタ・アナリシスの報告においては，末梢血幹細胞移植，造血細胞移植を受けた患者を対象としたレビューも行われている^{27,29}。

小児のみを対象とした無作為化試験は報告されていないが，上記試験の多くは 18 歳未満の患者が組み入れられ，成人とともに評価されている。

日本においても，小児を対象とした無作為化試験の報告はなかったものの，骨髓移植または臍帯血移植を受けた小児または青年患者を対象とした研究報告^{39,40,41,42,43}で MTX とカルシニューリン阻害剤の使用実態やその有効性を示唆する報告がある。加えて，造血細胞移植時の GVHD 予防に関する MTX の用法・用量，併用薬の使用実態調査⁴⁵の報告もあり，小児または青少年においても MTX とカルシニューリン阻害剤の併用療法が標準的に行われていると考えられる。

以上のとおり，国内外の教科書，ガイドライン等の記載状況，文献報告，使用実態調査等から，小児における同種造血細胞移植時の GVHD の予防において，MTX とカルシニューリン阻害剤の併用は標準的かつ有効な治療法であると考ええる。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外の文献において、他の GVHD 予防治療と比較して口腔粘膜炎の重症度が高い¹⁸、GVHD に関連しない間質性肺炎による死亡が認められた⁸等の報告があったが、感染症、間質性肺炎等の発現頻度については対照群と大きな違いがなかった⁹との報告もみられた。国内外のガイドライン、教科書等においては、MTX の使用による生着の遅れや粘膜炎²⁰・口内炎、肝障害、骨髄抑制³⁶等が副作用として挙げられている。

MTX の静脈内投与は、白血病、乳がん、尿路上皮癌を適応としてすでに長い使用経験があり、添付文書において重要な基本的注意として上記疾患についても注意喚起がなされており、GVHD の予防を目的とした使用において、新たな安全性上の懸念はないと考える。7.

(1) で述べたとおり、これまでに報告されている無作為化試験、後ろ向き研究、データベース研究では小児患者も含めて評価されている報告も多いが、小児特有の安全性の懸念は指摘されていない。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記 (1) および (2) を踏まえ、小児患者における GVHD の予防において MTX の有効性や安全性は、医学薬学上公知であると考え。したがって、これらのエビデンスを用いることで、追加の臨床試験等を実施することなく、公知申請を行うことが妥当であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

MTX は国内外いずれにおいても同種造血細胞移植時の GVHD の予防の治療薬としては承認されていないものの、国内外の教科書^{30,31,32,33,34,35}、ガイドライン^{1,3,4,5,36}で、GVHD の予防としてカルシニューリン阻害剤 (CSP または TAC) と MTX (短期投与) の併用が推奨されている。

無作為化試験として、CSP と MTX の短期投与 (移植後 1 日目に 15 mg/m², 3, 6, 11 日目に 10 mg/m²) の併用群と CSP 単独投与群との比較で GVHD 予防の効果が報告されている^{2,14,18}。また、他のカルシニューリン阻害剤として TAC を MTX (短期投与) 併用下で CSP と比較する第 3 相無作為化試験が実施され、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ことが報告されている^{22,23}。

これらの無作為化試験は骨髄移植を受けた患者を対象としているが、メタ・アナリシスの報告においては、末梢血幹細胞移植、造血細胞移植を受けた患者を対象としたレビューも行われている^{27,29}。

小児のみを対象とした無作為化試験は報告されていないが、上記の試験の多くは 18 歳未満の患者が組み入れられ、成人とともに評価されている。

日本においては、無作為化試験の報告はなかったものの、骨髄移植または臍帯血移植を受けた患者を対象として、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究^{37,38,44}、後ろ向き研究^{19,39,40}が報告されている。小児または青少年を対象とした研究^{39,40,41,42,43}および使用実態調査⁴⁵の報告もあり、小児または青少年においても MTX とカルシニューリン阻害剤の併用療法が標準的に行われていると考えられる。副作用として口内炎、肝障害、骨髄抑制等があるが³⁶、既に添付文書において注意喚起されており新たな安全性の懸念はないと考える。

以上のことから、要望されている効能・効果は妥当であると判断した。

【効能・効果】

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制

(2) 用法・用量について

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で移植後 1 日目に 15 mg/m^2 、3、6、11 日目に 10 mg/m^2 (日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025 [参考文献 36]における原法) の投与が MTX の用法・用量として推奨されている。骨髄移植患者を対象とした無作為化試験においても、CSP または TAC との併用時は多くがこの用法・用量で検討されていた。ただし、米国および欧州のガイドラインでは、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とされている。日本のガイドラインにおいては、11 日目の投与の省略、1 日目に 10 mg/m^2 、3、6 日目に 7 mg/m^2 を投与する方法、1、3、6 日目に 5 mg/m^2 を投与する方法も用いられている旨の記載がある³⁶。また、移植登録一元管理プログラム登録データベースを用いた研究⁴¹、後ろ向き研究^{39,40}で、11 日目の投与の省略、減量の検討が報告されている。本邦で実施された同種造血細胞移植時の GVHD の抑制を目的とした本剤の用法・用量を評価する使用実態調査⁴⁵において、本剤の原法の使用割合が最も高かった一方で、投与量の減量や移植後 11 日目の投与を省略するレジメン [10 mg/m^2 (day 1) および 7 mg/m^2 (day 3, 6) (227 例, 21.9%)] が本邦で多く使用されている実態が明らかとなった。しかしながら、本レジメンは、原法を基に一部を変更 (減量) したレジメンであり、本調査に加えて国内のガイドラインの記載および臨床試験成績の報告等も踏まえ、用法・用量および用法及び用量に関連する注意を以下のとおり設定することが妥当と考える。

【用法・用量】

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。患者の状態に応じて適宜減量する。

用法及び用量に関連する注意

造血幹細胞移植時の移植片対宿主病の抑制に本剤を使用する際の本剤の投与量や免疫抑制剤との併用については診療ガイドライン等の最新の情報を参照すること。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

海外で承認されていないため、該当しない。

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

改訂が必要な箇所はないと考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

6(2)のとおり、同種造血細胞移植時のGVHDの抑制を目的とした本剤の用法・用量を評価する使用実態調査が実施されており、不足している点はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

該当しない。

(3) その他、製造販売後における留意点について

該当しない。

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

1. Zeiser R. Prevention of graft-versus-host disease. UpToDate. 2022
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):729-35.
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):168-73.

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):e157-67.
5. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, 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* 2024;11(2):e147-59.
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):119-25.
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):293-8.
10. Bäckman L, Ringdén O, Tollemar J, et al. 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):463-71.
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):828-34.
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):1729-34.
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):567-72.
14. Msić 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):137-41.
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):1225-30.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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):2252-6.
20. Holtan SG, Versluis J, Weisdorf DJ, et al. Optimizing Donor Choice and GVHD Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2021;39(5):373-85.
21. Galvin F, Freeman GJ, Razi-Wolf Z, et al. Effects of cyclosporin A, FK 506, and mycalamide A on the activation of murine CD4+ T cells by the murine B7 antigen. *Eur J Immunol* 1993;23(1):283-6.
22. 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):2303-14.
23. 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):2062-8.
24. 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):1744-55.
25. 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.
26. 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):1372-7.
27. 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):539-46.

28. 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.

29. 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 2022;57(1):65-71.

30. Appelbaum FR. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, Chapter 110: Hematopoietic Cell Transplantation. McGraw-Hill, 2021.

31. Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell Transplantation. 5th Ed, Wiley Blackwell; 2016.

32. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al. Williams Hematology. 9th ed. McGraw-Hill;2016.

33. Greer JP, Arber DA, Glader BE, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 14th ed. Wolters Kluwer, 2019.

34. 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版 神田善伸編, p465.

35. GVHD (移植片対宿主病) の基礎と臨床 豊嶋崇徳編, p208-11.

36. 日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD (第 6 版) 2025.

37. 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):744-51.

38. 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):330-8.

39. Tomizawa D, Tanaka S, Kondo T, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adolescents and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(9):1515-22.

40. Kawahara Y, Morimoto A, Inagaki J, et al. Unrelated cord blood transplantation with myeloablative conditioning for pediatric acute lymphoblastic leukemia in remission: prognostic factors. Bone Marrow Transplant 2021;56(2):357-67.

41. 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.

42. 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.

43. 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.
44. Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, et al. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2021;113(6):840-50.
45. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療学会. 日本における造血細胞移植/細胞治療. 2024 年度全国調査報告書. 「同種移植時の GVHD 抑制を目的としたメトトレキサートの使用実態調査」集計結果. Available from: <https://www.jdchct.or.jp/data/report/2024/>. Accessed: 09 Apr 2025.

要望番号	IV-112,140	要望者名	一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会
要望された医薬品	一般名	メトトレキサート	
	会社名	ファイザー株式会社	
要望内容	効能・効果	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	
	用法・用量	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。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ア</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>造血幹細胞移植における移植片対宿主病（以下、「GVHD」）は、移植関連死の主要な一因であることから、重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 ウ</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>要望された適応について、メトトレキサート（以下、「MTX」）の欧米等 6 カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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」に該当すると判断した。</p> <p>① 海外の診療ガイドライン（Bone Marrow Transplant 2014; 49: 168-73）において、MTX とシクロスポリンの併用は GVHD の標準的予防法とされており、MTX とタクロリムスの併用についても効果は同等と考えられると記載されていること。</p> <p>② 国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版）において、MTX 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）の併用は GVHD の標準的予防法とされていること。</p> <p>③ 国内外の臨床試験等から、GVHD に対する MTX の有用性が報告されていること。</p>		
備考	国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版）では、要望用法・用量の他に、減量短期 MTX 法：10 mg/m ² （Day 1）及び 7 mg/m ² （Day 3, 6）、minidose MTX 法：5 mg/m ² （Day 1, 3, 6）も用いられている旨の記載がある。MTX の用法・用量や併用薬が把握できる使用実態調査を実施し、当該調査結果を踏まえて用法・用量を検討することが適切と考える。		