

審査報告(1)

平成 13 年 11 月 27 日作成

1. 品目の概要

[販売名] カルセド原末、カルセド原末住友、カルセド注 20mg、カルセド注 50mg

[一般名] 塩酸アムルピシン

[申請者] 住友化学工業株式会社、住友製薬株式会社

[申請年月日] 平成 11 年 9 月 13 日

[剤型・含量] 1 バイアル中に、塩酸アムルピシンを 20mg(力価)及び 50mg(力価)含有する注射剤

[申請時効能・効果] 非小細胞肺癌、小細胞肺癌、表在性膀胱癌

[申請時の用法・用量]

非小細胞肺癌、小細胞肺癌の場合

塩酸アムルピシンとして 45mg(力価) / m²(体表面積) を 20mL の日局生理食塩液あるいは 5%ブドウ糖注射液に溶解し、1 日 1 回 3 日間連日静脈内に投与し、3~4 週間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。

表在性膀胱癌の場合

塩酸アムルピシンとして 120mg(力価) を 30mL の日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 3 日間連日膀胱腔内に注入し、4 日間休薬する。これを 1クールとして、通常 2~4 クール反復する。注入に関しては、ネラトンカテーテルで導入し、十分に膀胱腔内を空にした後、同カテーテルより塩酸アムルピシン溶液を注入し、1~2 時間膀胱腔内に保持する。

[特記事項] なし

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

塩酸アムルピシンは、住友製薬株式会社により、塩酸ドキソルピシンの効果増強を目的として開発されたアントラサイクリン系化合物である。本薬は、全合成品であり、塩酸ドキソルピシンの 9 位の水酸基の代わりにアミノ基を有し、アミノ糖の代わりに簡単な糖部分を有している。

本薬の臨床開発については、静脈内投与による第 Ⅰ 相試験の後、肺癌(非小細胞肺癌及び小細胞肺癌)を対象に前期第 Ⅰ 相試験を実施した。このうち、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌については十分な有効性が得られなかったため、また、小細胞肺癌については評価に足る症例数を集積することができなかったため、開発を中止した。肺癌(非小細胞肺癌及び小細胞肺癌)については前期第 Ⅰ 相試験で本薬の有用性が示唆されたため、更に第 Ⅱ 相臨床試験を実施し、今般申請された。また、表在性膀胱癌に対する膀胱内投与試験について、第 Ⅰ 相臨床試験、

前期第 相臨床試験 2 試験、後期第 相臨床試験 1 試験を実施し、今般申請された。

なお、本薬は、平成 11 年 8 月現在、外国における開発は行われていない。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬、塩酸アムルピシンは

を出発原料に数段階の反応を経て、合成される。原薬の化学構造は元素分析、紫外・可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルより決定された。

原薬の規格として、性状（色及び形状並びに溶解性）、確認試験（紫外・可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び塩化物の定性反応）、力価（液体クロマトグラフ法）、pH、旋光度、エンドトキシン、水分、重金属、純度試験〔類縁物質 {液体クロマトグラフ法} 及び残留溶媒〕及び強熱残分が設定されていた。

製剤の規格として、力価（液体クロマトグラフ法）、pH、無菌試験、エンドトキシン、水分、重量偏差試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、性状、確認試験、浸透圧比、純度試験〔溶状及び類縁物質 {液体クロマトグラフ法}〕が設定されていた。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は出発原料である

について

て品質が保証されているかについて尋ねた。申請者は

に至るまでの合成経

路を示した上で、製造の出発原料として他社より購入しており、品質規格を

について設定して品質管理を行っている」と回答した。

審査センターはこの回答を妥当と考え、了承した。

審査センターは液体クロマトグラフ法における室内再現精度の評価にあたり、変動要因とその組み合わせについて質問した。申請者は、試験者（2 名）、装置（2 台）及びカラム（2 本）を変動要因とした「完全繰り返し型の枝分かれ実験」（一元配置）を行い、その結果を提出してきた。審査センターはこれらの回答を妥当と考え、了承した。

審査センターはガスクロマトグラフ法のカラムの特定ができるように指導したほか、原薬における pH 及び水分並びに製剤における力価、pH 及び浸透圧比等について規格値を変更するよう求めた。また、残留溶媒

については規格を追加設定するよう求めた。これらに対し、申請者からは適切な回答が提出されたので、審査センターはこれを了承した。

5w/v%ブドウ糖注射液又は生理食塩水を溶解液とし、力価(液体クロマトグラフ法)、pH、純度試験(溶状及び類縁物質)を試験項目として検討(25、24時間)が行われた。その結果、溶解後、3時間までは力価、pH及び純度試験はいずれも規格範囲内であったが、4.5時間以降では 量の量が規格を超えるものも認められた。以上より「溶解後はできるだけ速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合には、3時間以内に使用すること。」と添付文書の「適用上の注意」に記載され、注意喚起されることとなった。

製剤を使用するにあたり臨床上混合して使用される可能性のある医薬品との配合変化試験が行なわれた。輸液としては大塚生食注、大塚糖液5%、リンゲル液、メイロン(以上(株)大塚製薬工場)、テルモ生食(テルモ(株))10%EL-3号、強力モリアミンS(以上ルセル森下(株)、現味の素ファルマ(株))ソリタ-T3号(清水製薬(株))ハルトマン液pH:8ミドリ(現ハルトマン液pH:8注)、フィジオゾール・3号F(販売中止)(以上(株)ミドリ十字、現三菱ウェルファーマ(株))及びプロテアミン12X注射液(田辺製薬(株))が用いられた。これらの輸液10mLに製剤20mgを溶解し、25℃で24時間保存し、外観、pH及び力価を試験項目として検討が行われた。その結果、大塚生食注、大塚糖液5%、テルモ生食及びリンゲル液との配合において溶解後6時間まで濁り及び著しいpHの変動は認められず、残存力価も対表示力価の%以上であったが、その他については2時間以内に濁りを生じたことから、添付文書の「適用上の注意」に「他の薬剤との混注を避け、日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶解して投与すること」と記載され、注意喚起されることとなった。

審査センターは上記の安定性試験が適切に設定されていると判断している。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて行われている。LD₅₀値はマウスで雄雌ともに42 mg/kg、ラットでは雄15.0 mg/kg、雌13.9 mg/kgであり、イヌにおける概略の致死量は4 mg/kgであった。イヌにおいて遅延毒性は認められなかった。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて2週間から6ヶ月の期間で8試験行われており、さらに、5日間雄ラットにおける塩酸ドキシソルピシン(以下、DXR)との比較毒性試験が行われている。これらの試験で発現した毒性は、動物種に共通して細胞増殖抑制作用に起因すると考えられる消化管、造血器系及びリンパ系組織、生殖器系並びに皮膚への影響と、さらには全身性の衰弱によると考えられる変化であった。なお、消化管粘膜に認められた異型上皮細胞は、本薬の連続投与により胃小窩あるいは腸陰窩の増殖細胞が変性/壊死などの障害を受け、その再生過程で正常な分裂あるいは分化(成熟)を阻害された未成熟な上皮細胞(異型上皮細胞)と考えられ、休薬による回復性が認められた。また、ラットにおける6ヶ月間反復投与試験において、休薬2ヶ月頃から皮膚において皮脂腺癌等の悪性腫瘍が多発した。これらの腫瘍発生について申請者は本薬あるいは代謝物がラットの皮膚に高濃度に分布することが原因と考察している。なお、腫瘍発生メカニズムは他のアントラサイクリン系薬剤と同様のDNA障害に起因するものと考えられた。6ヶ月間反復投与試験における無毒性量は、雌雄ともラットで0.02 mg/kg、イヌで0.01 mg/kgと考えられた。DXRとの毒性比較において、DXRでは心臓、肝臓及び腎臓に遅延性の影響が認められたが、本

葉では認められなかった。胸腺に対する影響は本薬の方が強かったが、精巣に対する影響は本薬の方が弱かった。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて行われている。ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、無毒性量は雄投与で生殖および次世代の発生に対して 0.3 mg/kg、雌投与では生殖に対して 0.15mg/kg、次世代の発生に対して 0.05 mg/kg であった。ラット胎児の器官形成期投与試験では、母動物の生殖に対する無毒性量は 0.5 mg/kg、胎児および出生児に対する無毒性量は各々0.15 mg/kg および 0.05mg/kg であった。ウサギにおける無毒性量は、母動物の生殖、胎児とも 0.15 mg/kg であった。なお、ラット、ウサギともに、胎児の器官形成期投与において、発育抑制作用、胚・胎児致死作用及び催奇形性が認められた。ラットにおける周産期及び授乳期投与試験における無毒性量は、母動物の生殖、出生児ともに 0.25 mg/kg であった。

依存性は、一般薬理試験及び反復投与毒性試験において中枢作用を疑わせる所見が認められなかったため検討されていない。

抗原性は、モルモットを用いて検討されたが、抗原性はないものと考えられた。

遺伝毒性は、復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及びマウスの小核試験のいずれの検討においても陽性であった。

がん原性は、反復投与試験及び遺伝毒性試験の結果から、本薬にがん原性があることは明らかであるため、検討されていない。

局所刺激は、ウサギにおける血管刺激性試験で 1.0 %の濃度で DXR より弱い刺激性を示した。

膀胱内投与による影響は、イヌを用いて検討され、0.8 %溶液の 6 時間保持でも刺激性変化は認められなかった。また、2 週間反復投与膀胱内投与試験(2 時間保持)では濃度 0.06 %から粘膜等への局所刺激性障害が認められた。

心毒性は、イヌを用いて検討され、本薬(2.5mg/kg、3 週毎に 1 回の間歇静脈内投与、9 回)の投与では心毒性がほとんどないと考えられた。

活性代謝物の毒性は、ラット及びイヌを用いて検討され、活性代謝物である塩酸アムルビシノールは親化合物である塩酸アルムビシンと同様の細胞増殖抑制作用に基づく毒性をより低用量で示す他、ラットの腎臓(2.5mg/kg 以上、単回静脈内投与)及び心臓(4.0mg/kg 以上、単回静脈内投与)に DXR と類似の障害をもたらすことが認められた。

類縁物質の毒性は、特段の問題がなかったが、いずれの類縁物質も遺伝毒性を示した。

併用毒性は、臨床で併用投与が高頻度に予想される抗悪性腫瘍薬(シクロフォスファミド、ビンクリスチン、シスプラチン、塩酸イリノテカン、エトポシド、カルボプラチン、マイトマイシン C)、副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン)、解熱鎮痛剤(インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム)及び制吐剤(塩酸グラニセトロン)を用いてラットで検討されたが、いずれの薬物との併用でも、急性的な毒性の発現または増強は認められなかった。

ヒトでの安全性について、シスプラチン等他の抗悪性腫瘍剤との併用投与で、大腿骨骨髓腔の骨増生が認められたが、申請者は、反復投与による毒性の増強はなく、可逆的な変化であり、臨床使用を妨げるほどの毒性学的意義はないと判断している。

審査センターは、ラット 6 ヶ月間反復投与試験において観察された皮脂腺由来の腫瘍がヒトにおいて発生する可能性について申請者に考察を求めた。申請者より、皮脂腺癌の発生パターンがヒトに類似するイヌの 6 ヶ月間反復投与試験で皮脂腺癌が発生しなかったこと、ヒトにおいては 1 日 1 回 3 日間連日投与後 3~4 週間の休薬という投与スケジュールであり、休薬期間中に本薬あるいは代謝物の組織中濃度は低減することが推察されることから、ヒトにおける皮膚発癌の可能性は低いと考えるとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

以上、審査センターでは、毒性試験の内容については、全容が明らかにされていることから、代謝物による心毒性は完全に否定できないものの、本薬のリスク・ベネフィットから考えて臨床使用を妨げるほどの毒性学的な問題点はないと判断している。

ホ．薬理作用に関する資料

1．効力を裏付ける試験

(1) *in vitro* における細胞増殖抑制効果

本薬、本薬の代謝物(グリコシド代謝物であるアムルピシノール、アグリコンである Met A、Met C、Met B、Met E 及び脱アミノ体 Met D) 及び DXR の培養ヒト腫瘍株 4 種 (CCRF-CEM、U937、PC-8 及び A549 細胞) に対する細胞増殖抑制効果を検討したところ、塩酸アムルピシノールはいずれの腫瘍株においても本薬より強い増殖抑制効果を示し(8~68 倍)、その IC₅₀ 値は 0.0071~0.021 μ M (平均値、以下同じ) で、DXR(IC₅₀ 値は 0.0057~0.034 μ M)と同程度の増殖抑制活性であったとされている。その他の代謝物は本薬に比べ 4/5~1/35 程度の抑制効果を示したとされている。

培養ヒト腫瘍株 17 種類[肺癌由来株 3 種(Calu-1、A549 及び QG-56 細胞)、骨肉腫由来株 2 種(MG-63 及び Saos-2 細胞)、膀胱癌由来株 2 種(T24 及び RT-4 細胞)、腎癌由来株 2 種(KU-2、G-401 細胞)、結腸癌由来株 2 種(COLO-205 及び WiDr 細胞)、血球系腫瘍由来株 6 種(K562、CCRF-CEM、CCRF-HSB-2、U937、MOLT-4 及び P3HR-1 細胞)]に対する本薬、塩酸アムルピシノール及び DXR の細胞増殖抑制効果を検討した結果、3 日間培養後において本薬は DXR の約 1/130~1/2 の増殖抑制効果を示し、3 日間薬剤処理後の塩酸アムルピシノール(IC₅₀ 値は 0.005~0.04 μ M)は DXR と同程度の増殖抑制効果を示したとされている。1 時間薬剤接触後においては、塩酸アムルピシノール(IC₅₀ 値は 0.01~0.3 μ M)は本薬の 20~220 倍程度、DXR の約 1/3~10 倍程度の増殖抑制効果を示した。特に肺癌由来株 3 種及び膀胱癌由来株 2 種に対しては、塩酸アムルピシノールは DXR に対し、3 日間薬剤接触では同程度、1 時間薬剤接触では同等以上の増殖抑制効果を示したとされている。DXR 感受性のマウス白血病株 P388 細胞及びその DXR 耐性の P388/ADR 細胞に対する本薬、塩酸アムルピシノール及び DXR の細胞増殖抑制効果が *in vitro* で検討されている。その結果、塩酸アムルピシノールと DXR の IC₅₀ 値は、P388 細胞に対してそれぞれ 0.028 及び 0.06 μ M、P388/ADR 細胞に対してはそれぞれ 3.4 及び 3.9 μ M であり、同程度の増殖抑制効果を示したが、本薬の IC₅₀ 値は P388 に対して 2.3 μ M、P388/ADR 細胞に対しては 12 μ M であり、

塩酸アムルピシノール及び DXR に比べ増殖抑制効果は弱かったとされている。また、P388/ADR 細胞は本薬に対して 5 倍、塩酸アムルピシノールに対して 121 倍、DXR に対して 65 倍の耐性を示したことから、DXR 耐性株は本薬及び塩酸アムルピシノールと交差耐性を持つとされた。

本薬、塩酸アムルピシノール及び DXR の細胞内動態を検討するため、P388 細胞に薬剤 (10 μ g/ml) を添加し、その取り込み及び 120 分後に薬剤を除去した後の濃度 (排泄量) が調べられた。その結果、本薬の塩基アムルピシン[以下、本薬 (F)] の細胞内濃度は添加後 30 分でプラトーに達し (1nmol/10⁶cells 未満) 本薬除去後 30 分以内でほとんどが放出されていた。塩酸アムルピシノール添加後 30 分ではアムルピシノールの細胞内濃度は 3 nmol/10⁶cells 程度、120 分後には 5 nmol/10⁶cells 程度となり、除去 2 時間後には約 1/4 が残存たとされている。DXR の細胞内濃度は DXR 添加後 30 分で 1nmol/10⁶cells 程度、120 分後には 2nmol/10⁶cells 程度であったが、DXR 除去 2 時間後にも約 62% が細胞内に残存したとされている。なお、この実験条件では、P388 細胞中には本薬投与によるアムルピシノールの生成は認められなかったとしている。

P388 細胞と P388/ADR 細胞における薬剤の取り込み量 (1 時間処理後) を比較したところ、P388 細胞及び P388/ADR 細胞において本薬を投与した場合、本薬(F)の取り込み量は両細胞で同程度であったが (約 0.5 nmol/10⁶cells) 塩酸アムルピシノールを投与した場合は、P388 細胞では P388/ADR 細胞に比べて 3 倍以上のアムルピシノールの取り込み量 (約 3 nmol/10⁶cells) であり、DXR については P388 細胞は P388/ADR 細胞に比べ約 2.5 倍の取り込み量 (約 1.2 nmol/10⁶cells) であったとされている。P388/ADR 細胞における DXR やアムルピシノールの細胞内濃度が低下していることから、DXR 及び塩酸アムルピシノールの耐性機序は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を含めた抗悪性腫瘍薬耐性機序として報告されている P 糖蛋白等が関与する膜変異による薬剤の細胞内濃度低下 (Jpn J Cancer Res 79: 285-296, 1988) が要因の一つであり、本薬については本薬(F)の細胞内濃度に大きな変化がないことから、膜変異以外の耐性機序が関与していると申請者は推察している。

ヒト血球系腫瘍由来株 (CCRF-CEM 及び U937 細胞)、ヒト肺癌由来株 (QC-56 細胞) 及びヒト腎癌由来株 (G-401 細胞) を培養し、各種濃度の本薬及び塩酸アムルピシノールを添加し、50% の細胞増殖抑制効果を示す時の細胞内薬剤濃度 (IC₅₀ 値) が測定された。その結果、検討した 4 細胞株において塩酸アムルピシノールの IC₅₀ 値は本薬の約 1/3 ~ 1/8 であった。塩酸アムルピシノールの IC₅₀ 値の平均値 (nmol/10⁶cells) [() 内は培地中濃度から求めた IC₅₀ 値 (μM)] は、それぞれの細胞について 0.042 (0.042)、0.12(0.093)、0.41(0.24) 及び 0.077 (0.068) であり、本薬ではそれぞれの細胞について、0.3(2.8)、0.55(6.0)、3.1 (9.4) 及び 0.23 (1.8) であったとされている。

以上から、本薬に比べ塩酸アムルピシノールが強い細胞増殖抑制効果を *in vivo* で示す原因は、アムルピシノールの細胞内への取り込み量が多いことのみではなく、細胞内で強い細胞増殖抑制作用を示すことにもよると申請者は考察し、更に本薬の細胞増殖抑制作用は細胞内で本薬(F)がアムルピシノールに変化することにより増強されていることを示唆すると考察している。

ヒト肺癌由来株 (A549 及び Calu-1 細胞)、ヒト結腸癌由来株 (COLO205 及び WiDr 細胞)、ヒト腎癌由来株 (KU-2 及び G-410 細胞) 及び血液系腫瘍由来株 (CCRF-CEM 及び U937 細胞) を培養し、本薬を添加 (10 μ g/mL) して経時的に本薬(F)及びアムルピシノールの細胞内濃度が計測された。その結果、本薬(F)の取り込み量は細胞により異なり、A-549、COLO205、WiDr、KU-2 及び CCRF-CEM 細胞の 5 株では細胞内にアムルピシノールが検出された。特に A549 細胞では本薬(F)の取り込み量が他の細胞に比べ多く (2 及び 5 時間後において約 4 nmol/10⁶cells)、アムルピシノール生成量も多かった (2 及び 5 時間後においてそれぞれ約 1 及び 2 nmol/10⁶cells) が、Calu-1 細胞及び U937 細胞では本薬(F)の取り込みが少なく (2 及び 5 時間後において、それぞれ約 2 及び約 1 nmol/10⁶cells) また、アムルピシノールは検出されなかったとしている。また、CCRF-CEM 細胞は本薬(F)の取り込み量は少ないが (約 1.2 nmol/10⁶cells) アムルピシノールは極微量検出されたことから、細胞により代謝活性に違いがあることが明らかになったとしている。

(2) *in vivo* における本薬の抗腫瘍効果

最大耐量(MTD)をマウスの体重減少が 3g 未満で 14 日以内に死亡例がない最大の投与量と定義し、本薬及び DXR の単回投与における MTD が 4 系統のマウス(BALB/c、CDF1、BDF1 及び ICR)で検討され、それぞれ 25 及び 12.5mg/kg であったとされている。*in vivo* 試験では、主に MTD 及び 1/2MTD の投与量で検討が行われている。

代表的なマウス実験腫瘍株 6 種 (P388、Ehrlich carcinoma、Sarcoma180、Lewis lung carcinoma、B16 melanoma、及び colon adenocarcinoma 38 細胞)をマウス(CDF1、ICR、BDF1)腹腔、筋肉又は側腹部皮下に移植し、その翌日に本薬又は DXR を尾静脈内に単回投与し、腫瘍移植後一定期間後(細胞により 12、13、15、16 日目と異なる)に抗腫瘍効果(延命率、腫瘍重量又は容積から求めた腫瘍増殖抑制率)が検討されている。その結果、本薬は P388、Lewis lung carcinoma 及び colon adenocarcinoma 38 細胞それぞれを移植したマウスにおいて DXR と同程度の効果、Ehrlich carcinoma 及び Sarcoma180 細胞それぞれを移植したマウスでは DXR より強い効果、B16 melanoma 細胞を移植したマウスでは DXR より弱い効果を示したとされている。

次に、ヒト腫瘍株移植 BALB/c ノードマウスに対する本薬及び DXR の抗腫瘍効果が、薬剤投与一定期間後(細胞により 13 あるいは 14 日目と異なる)の腫瘍増殖抑制率を指標として検討された。本薬及び DXR とともに、胃癌由来株 ST-15 及び SC-7 細胞に対しては有意な抗腫瘍効果を示さず、本薬は非小細胞肺癌由来株 QG-56 細胞に対しては有意な抗腫瘍効果を示さなかったとされている。乳癌由来株 MX-1 細胞、小細胞肺癌由来株 LX-1 細胞、胃癌由来株 SC-6、SC-9 及び 4-1ST 細胞の 5 株に対しては、本薬は DXR より強い抗腫瘍効果を示し、胃癌由来株 St-4、St-15 及び SC-7 細胞および肺癌株 QG-56 細胞に対しては本薬の抗腫瘍効果は DXR の抗腫瘍効果と有意な差がなかったとされている。また、本薬は、小細胞肺癌由来株である Lu-24 及び Lu-134 細胞、非小細胞肺癌由来株 Lu-99、LC-6 及び L-27 細胞に対しては抗腫瘍効果を示したが、非小細胞肺癌由来株 Lu-116 細胞に対しては抗腫瘍効果を示さなかったとされている。本薬又は DXR (MTD 及び 1/2MTD) を BALB/c マウス尾静脈内に単回投与し、投与 1、2、3、5、8 及び 11 日目に摘出した大腿骨中の骨髓細胞

数を測定したところ、本薬(MTD)では投与後 2~3 日目に、DXR(MTD)では投与後 5 日目に最低値を示し、それぞれ 8 日目と 11 日目で回復したとされている。1/2MTD 投与群でも同様な傾向であったが、本薬 1/2MTD 投与群における骨髓細胞の最低値が DXR の MTD 投与群と同程度であったことから、本薬は DXR よりも強い骨髓抑制作用と示すとされたが、骨髓細胞の減少の回復は本薬の方が速やかであったとされている。

(3) 投与スケジュールの検討

1 回 25mg/kg (単回投与における MTD) を 10 日間毎に 3 回間歇反復投与した場合の抗腫瘍効果について、本薬が静脈内単回投与で強い抗腫瘍効果を示したヒト胃癌由来株(4-1ST 及び SC-6 細胞)及びヒト乳癌由来株(MX-1 細胞)、また、ほとんど効果を示さなかったヒト胃癌由来株(St-15 細胞)を移植した BALB/c ヌードマウスを用いて検討されている。その結果、いずれの細胞株においても単回投与に比べ効果が強く現れ、特に 4-1ST 細胞株における腫瘍容積は対照に比べ(平均値で比較)単回投与では 1/50 程度であったのに対し間歇投与では 1/500 程度であり、腫瘍が消失した場合もあったとされている。一方、体重は単回投与と間歇反復投与では差がみられず、死亡例もいずれの投与群でもなかったとされている。DXR(MTD)の間歇反復投与の場合は、体重減少が激しく、投与後 20 日までに 6 匹中 1 匹、35 日目までに 3 匹が死亡した。以上のことから、本薬は、静脈内単回投与における MTD の間歇反復投与が可能であり、かつ間歇反復投与は単回投与の場合より強い抗腫瘍効果が得られたと申請者は考察している。

静脈内 5 日間連日投与について検討するため、まず本薬の静脈内 5 日間連日投与における MTD が BALB/c マウスで検討され、37.5mg/kg (7.5mg/kg/日×5) とされた。ヒト小細胞肺癌株(LX-1 細胞) ヒト非小細胞肺癌株(QG-56 細胞) ヒト胃癌株(SC-2、SC-7、SC-9、St-4、St-15 及び 4-1ST 細胞)を移植した BALB/c ヌードマウスについて、静脈内単回投与(25mg/kg)又は静脈内 5 日間連日投与(総投与量 37.5mg/kg)し、抗腫瘍効果が比較され、St-15 及び LX-1 細胞については 5 日間連続投与により単回投与よりも有意な抗腫瘍効果がみられたが、単回投与で強い抗腫瘍効果がみられた 4-1ST 細胞やその他の細胞では有意差はみられなかったとされている。

また、上記細胞について 10mg/kg/日の静脈内隔日 3 回投与も検討され、St-15 細胞の場合のみ 5 日間連日投与と同程度に抗腫瘍効果の増強がみられたが、LX-1 細胞では抗腫瘍効果が減弱し、その他の腫瘍細胞での抗腫瘍効果は同程度又は有意差はないが減弱したとされている。

胃癌由来株 SC-9 細胞を移植した BALB/c ヌードマウスに、総投与量 37.5mg(7.5mg/kg/日)、25mg(5mg/kg/日)又は 16.5mg(3.3mg/kg/日)の静脈内 5 日間連日投与を行い、25mg/kg 静脈内単回投与の場合と抗腫瘍効果(腫瘍増殖率)が比較されている。その結果、総投与量 37.5mg(7.5mg/kg/日)群のみが単回投与群に比べ強い抗腫瘍効果を示し、単回投与群と総投与量が同じ 25mg (5mg/kg/日)群は単回投与群と同程度の抗腫瘍効果を示したが、16.5mg(3.3mg/kg/日)群は効果が弱かったことから、総投与量が同じ場合は、単回投与と 5 日連日投与で同程度の抗腫瘍効果を示すとしている。骨髓抑制作用については、25mg/kg 単回投与群と 5mg/kg/日 5 日間投与群で同程度の骨髓細胞の減少が観察され、連日投与群

の場合は単回投与群の場合より骨髄抑制作用を示す期間が長かったとされている。

以上の結果から、静脈内単回投与の投与量(25mg/kg)群に比べ、静脈内5日間連日投与(7.5mg/kg/日×5)群では総投与量は1.5倍の37.5mgであり、骨髄抑制は増強されるが、抗腫瘍作用も増強されることが示されたとしている。また、単回投与のMTDと等しい用量(25mg/kg)を5日間連日投与の投総与量とした場合は、抗腫瘍作用は減弱せず、骨髄抑制作用は同程度であり、体重減少や死亡の原因となる副作用は軽減されたと申請者は考察している。

次に、同様にSC-9細胞を移植したBALB/cヌードマウスを用いて3日間連日投与について検討した結果、10mg/kg/日3日間連日投与は単回投与(25mg/kg)に比べ、強い抗腫瘍効果を示し、総投与量が同じ場合(8mg/kg/日、3日間)は、単回投与より強い抗腫瘍効果を示したが有意差はなかったとされている。

審査センターは、分割投与の妥当性に関して総投与量が等しい場合の5日間連日投与では、骨髄抑制作用は同程度であっても、その持続時間が長くなっていること、本薬の感受性は細胞毎に異なるとしているにもかかわらず申請効能癌腫細胞株で投与スケジュールが検討されていないこと、3日間連日投与と5日間連日投与について同時に比較がなされていないこと、さらに、単回投与のMTDを10日間毎に3回間歇反復投与した場合にも体重減少はみられず抗腫瘍効果は単回投与に比べて増強されていたにもかかわらず間歇反復投与を投与方法として選択しなかった理由が明示されていないことから、臨床投与において薬理試験結果より3日連日投与スケジュールを選択したとの根拠について照会中である。

(4) *in vivo*における活性代謝物の抗腫瘍効果

抗腫瘍効果発現における活性代謝物の役割について明らかにするために、ヒト腫瘍株(LX-1、St-15、St-4、QG-56、SC-7、SC-6及び4-IST細胞)を移植したBALB/cヌードマウスに本薬25mg/kgを静脈内投与し、未変化体[本薬(F)]及び活性代謝物アムルピシノールの体内動態を検討した結果、骨髄を除く血漿、肝臓、腎臓、小腸、心臓及び肺でアムルピシノールの産生が認められ、腫瘍細胞ではアムルピシノールの濃度が未変化体や本薬のアグリコン代謝物の濃度より高かったとされている。特に、*in vivo*で本薬の作用が明らかであったLX-1、4-IST及びSC-6細胞においては、アムルピシノールの濃度がその他の組織細胞に比べて高かったとされている。

一方、DXR(MTD)を投与した場合は、腫瘍細胞に比べ心臓を除いたその他の組織内でDXRの濃度が高かったとされている。*in vitro*において、本薬の腫瘍細胞増殖抑制効果は塩酸アムルピシノールの1/10程度であり、*in vivo*における本薬の抗腫瘍効果はアムルピシノールによると考えられることから、本薬はDXRより腫瘍選択性が高いと申請者は考察している。

各種腫瘍株を移植したマウスに本薬を静脈内単回投与し、各種腫瘍株に対する抗腫瘍効果と腫瘍細胞中のアムルピシノール及び本薬(F)の濃度の関係を検討した結果、アムルピシノールのAUCと抗腫瘍効果には高い相関性が認められた($R^2=0.91717$ 、 R は相関係数)が、本薬(F)では相関性は明らかではなかったとしている。一方、ヒト胃癌細胞株SC-9細胞を移植したマウス(n=3)に本薬7.5mg/kg/日を5日間連日静脈内投与した場合は、経時的

に腫瘍細胞株内のアムルピシノール濃度が上昇し、5日目には初回投与時の濃度の約3倍と25mg/kg 単回投与の場合のCmaxと同程度の濃度となったが、4-1ST又はSC-9細胞を移植した場合には漸増したが明確なアムルピシノールの上昇は認められていない

本薬を静脈内単回投与した場合のアムルピシノールの腫瘍内濃度は腫瘍株により異なり、細胞内のアムルピシノール濃度と抗腫瘍効果が相関すると考えられることから、ヒト腫瘍細胞を移植したマウスから腫瘍組織を摘出し、腫瘍組織のホモジネートを用いて、各種腫瘍組織における代謝活性[本薬(F)からアムルピシノールへの変換率]が検討された。その結果、各種腫瘍組織とも未変化体[本薬(F)]からアムルピシノールへの代謝活性を有しているが、SC-6及び4-1ST細胞では特に高い活性を有しており、これらの細胞は*in vivo*で本薬に対する感受性が高く、腫瘍内アムルピシノール濃度の高い腫瘍細胞であったことから、高い代謝活性が腫瘍内アムルピシノール濃度上昇に寄与していることが示唆されたとされている。

本薬及び塩酸アムルピシノール(6.3、8、10、12.5、16、20及び25mg/kg 静脈内単回投与)の延命率を指標とした抗腫瘍効果が、P388細胞を腹腔内投与したCDF1マウスで検討された。その結果、本薬では用量依存的に効果が増加し、単回静脈内投与の場合のMTDである25mg/kgで最大+80%の延命率となったが、塩酸アムルピシノールの場合は12.5mg/kgまで用量依存的に抗腫瘍効果は上昇し+80%の延命率を示したが、15mg/kgでは0~マイナスとなったことから、塩酸アムルピシノールのMTD及び至適投与量は12.5mg/kgと推定されている。

また、BALB/cヌードマウス皮下に移植したヒト腫瘍細胞株(4-1ST、MX-1及びSC-6細胞)に対する抗腫瘍効果(腫瘍増殖率)が検討されたが、塩酸アムルピシノール投与群では毒性発現が強く死亡例があり、さらに抗腫瘍効果は本薬より弱かったとされている。塩酸アムルピシノールは*in vitro*では本薬より5~200倍強い作用を示すにもかかわらず、*in vivo*では本薬より強い効果を示さなかったことから、塩酸アムルピシノールを静脈内投与した場合と本薬を静脈内投与した場合のアムルピシノールの体内動態が、4-1ST、MX-1又はSC-6細胞を皮下に移植したBALB/cヌードマウスにおいて検討された。その結果、塩酸アムルピシノールを投与した場合は、アムルピシノールは腫瘍細胞よりも腎臓、心臓へ多く分布しており、本薬を投与した場合は、アムルピシノールは腫瘍細胞へ多く分布していたとされている。以上の結果から、本薬を投与した場合に腫瘍にアムルピシノールが多く分布する理由は、腫瘍組織内で本薬(F)がアムルピシノールに代謝されるためであり、腫瘍以外の部位で本薬(F)が代謝されて生成したアムルピシノールが腫瘍に分布することは少ないと申請者は考察している。

(5)作用機序

アントラサイクリン系薬剤の作用機序として、DNAインターカレーション、DNAトポイソメラーゼ(Topo) 阻害作用、ラジカル産生が知られている。本薬の作用機序を明らかにするために、本薬及び塩酸アムルピシノールを投与した場合の本薬及びアムルピシノールの細胞内分布及び作用機序について、アントラサイクリン系薬剤が対照薬とされて検討されている。

P388 細胞において、DXR は 80%が核画分に分布していたが、本薬及び塩酸アムルピシノールを投与した場合は本薬(F)及びアムルピシノールは細胞質により多く分布していたとされている。また、ウシ胸腺由来 type DNA との結合が *in vitro* で検討され、結合部位数は 3 剤とも同じと考えられたが、結合定数を比較すると本薬及び塩酸アムルピシノールは DXR の 1/7 ~ 1/6 程度であったとされている。

DNA インターカレーション活性については、制限酵素で切断したプラスミド DNA pBR322 に DXR、本薬又は塩酸アムルピシノールを混合し、T4DNA ligase で環状 DNA を形成させ、これをアガロース電気泳動し、薬剤が DNA にインターカレートした場合形成される supercoiled DNA とインターカレートしていない relaxed DNA を測定し検討されている。その結果、supercoiled DNA を形成させる最低薬剤濃度は、DXR、本薬及び塩酸アムルピシノールでそれぞれ、5、40、35 μ M であり、本薬及び塩酸アムルピシノールの DNA インターカレーション活性は DXR の 1/8 及び 1/7 程度の弱いものであるとしている。

本薬の Topo 活性への作用については、Topo 及び 型に対して検討され、一般のアントラサイクリンと同様に 型にのみ阻害活性があったことから、Topo に対する作用機序が詳細に検討されている。精製ヒト由来 Topo に対する本薬、塩酸アムルピシノール及び DXR の阻害作用が、Topo に特異的な反応である decatenation 反応[kinetoplast DNA(小環状 2 本鎖 DNA が連結した DNA が連鎖した構造を持つ)を基質として個々の小環状 DNA (minicircle DNA) が分離する反応]を指標として検討された結果、minicircle DNA 生成が阻害される薬剤の最低濃度は、本薬、塩酸アムルピシノール及び DXR とも 25 μ M であり、VP-16 (エトポシド) では 125 μ M であったことから、3 剤とも VP-16 より強い Topo 阻害作用を示したとされている。

Topo 阻害剤の細胞毒性発現には、酵素活性阻害作用のみではなく、酵素反応過程において DNA と Topo が共有結合し、DNA が切断された状態で安定化されること(Cleavable Complex の安定化)も重要であり、安定化により細胞死が誘導されると考えられている (Cancer Therapeutics: Experimental and Clinical Agents B.Teicher ed, Humana Press, New Jersey, 1997)。このため、本薬、塩酸アムルピシノールの Cleavable Complex の安定化作用について、DXR 及び安定化作用の強い VP-16 を対照に、基質として制限酵素で切断し直線化した pBR322 プラスミド DNA、ヒト由来 Topo 及び ATP を加え、37 で 30 分間反応させ、その際に形成された DNA 断片を指標として検討された。その結果、DNA インターカレーション活性の強い DXR では DNA 切断が検出されなかったが、本薬、塩酸アムルピシノール及び VP-16 では 5 μ M から DNA 切断が認められ、本薬及び塩酸アムルピシノールでは 25 及び 125 μ M では切断量が減少したとされている。この結果は、DNA インターカレーション活性が強い化合物は Cleavable Complex 安定化作用が減弱するという報告 (Biochemistry 29:562-569, 1990) と一致していると申請者は考察している。

次に、本薬、塩酸アムルピシノール、DXR 及び陽性対照 VP-16(それぞれ 0.01、0.1、1、10 あるいは 100 μ M)の Topo に対する作用について、ヒト白血病細胞株 CCRF-CEM 細胞及び固型癌細胞であるヒト腎癌由来株 KU-2 細胞を用いて、Cleavable Complex の指標となる DNA-蛋白複合体形成量(Jpn J Cancer Res 81: 842-849, 1990)が測定され検討されて

いる。その結果、いずれの薬剤も濃度の増加に伴い複合体形成量は増加したが、その作用は塩酸アムルピシノールが最も強く、続いて本薬と VP-16 が同程度であったとされている。DXR では作用が弱く 10 μ M においても他の薬剤に比べ DNA-蛋白複合体形成量増加は軽度であったとされている。以上から、本薬及び塩酸アムルピシノールは VP-16 と同様に Cleavable Complex 安定化作用があるとしている。

また、薬剤によって安定化された Cleavable Complex 中の DNA が切断されていることを確認するために、細胞増殖を約 50%抑制する濃度及びその 10 倍の濃度の本薬、塩酸アムルピシノール、DXR 又は VP-16 で 1 時間処理した CCRF-CEM 及び KU-2 細胞の Cleavable Complex を界面活性剤（ザルコシル）と蛋白質分解酵素 proteinase K 処理を行った後、パルスフィールド電気泳動を行い、complex 中の高分子量（約 2000kb）の DNA 断片の量の検討がなされている。その結果、DXR 以外では高分子量 DNA 断片が検出されたとされている。

Cleavable Complex 安定化作用を示さない Topo 阻害剤（bisdioxopiperazine 誘導体 ICRF-193、アクラルピシン）で前処理することにより、VP-16 の Cleavable Complex 安定化作用が阻害されることが報告されているため（Cancer Res 51: 4903-4908, 1991）、前述の 2 種類の細胞について、ICRF-193 前処理を行い、本薬、塩酸アムルピシノール及び VP-16（陽性対照）による Cleavable Complex 安定化作用への影響が検討された。その結果、いずれの薬剤の安定化作用も ICRF-193 で阻害され、さらに染色体 DNA 切断作用についても阻害されたとされている。

次に、本薬、塩酸アムルピシノール、DXR 及び VP-16（それぞれ 5、0.1、1、5 μ M 及び 2、0.1、1、20 μ M）による CCRM-CEM 及び KU-2 細胞の細胞増殖抑制効果に及ぼす ICRF-193 の影響が検討された。その結果、ICRF-193 による前処理により、DXR 以外の薬剤の細胞増殖抑制効果は同程度阻害されたが、DXR では阻害されなかったとされている。

ICRF-193 は同様な濃度範囲において、本薬、塩酸アムルピシノール及び VP-16 の Cleavable Complex 安定化作用及び細胞増殖抑制作用をそれぞれ阻害したことから、本薬、塩酸アムルピシノール及び VP-16 の細胞増殖抑制効果は Cleavable Complex の安定化作用を介していると申請者は推察している。

本薬、塩酸アムルピシノール及び DXR のラジカル産生作用について、マウス白血病株 P388 細胞にこれらの薬剤を作用させ、細胞中の過酸化脂質を測定することにより検討されている。その結果、3 剤ともそれぞれの細胞増殖抑制効果を示す濃度付近で過酸化脂質を生成したとされている。

以上の結果から、本薬及び塩酸アムルピシノールは、DXR と同様にラジカル産生作用を有するが、DXR の作用機序は、強い DNA インターカレーション作用による DNA 合成阻害と考えられるのに対し、本薬及び塩酸アムルピシノールの作用機序としては、Topo 阻害作用を介した Cleavable Complex 安定化作用であると申請者は推察し、本薬と DXR は作用機序が異なるとしている。

審査センターは、i) 本剤及び塩酸アムルピシノールは、DXR より作用は弱いとされてい

るが DNA インターカレーション作用を有すること、ii) 本薬及び塩酸アムルピシノールは細胞増殖抑制作用を示す濃度で、DXR と同程度のラジカル産生作用があること、iii)DXR についても、Topo 阻害作用を有し、Cleavable complex の安定化作用があるとの報告 (Anu Rev Biochem 58, 351-375, 1989) もあること、iv)腫瘍細胞の種類、増殖の程度、細胞周期等によって細胞増殖抑制作用の程度が異なり更にその際の作用機序が異なる可能性があること、v)本薬が DXR に比べて著効を表す細胞や申請効能癌腫の細胞株について本薬及び塩酸アムルピシノールの作用機序を解析していないこと、vi) 本薬及び塩酸アムルピシノールは濃度が高い場合は、DNA インターカレーション作用が強くなるため、Cleavable Complex 安定化作用が減弱するとされており、表在性膀胱癌に対しては 120mg/30mL/日 (8mM) を膀胱内に 2 時間保持される用法・用量となっていることから、この際の抗腫瘍作用への Cleavable Complex 安定化作用が寄与しているかどうか明らかでないこと等から、本剤及び塩酸アムルピシノールは DXR と異なる作用機序で抗腫瘍作用を示すとすることは妥当ではないと考える。すなわち、本剤及び塩酸アムルピシノールは DXR と同様な作用機序を有し、抗腫瘍効果発現において各作用の強さが異なっている可能性があり、また、Cleavable Complex 安定化作用は作用機序の 1 つにすぎないと判断している。

(6) 本薬の投与量の妥当性

薬理試験における本薬の投与量の妥当性について、以下のように申請者は考察している。

非小細胞肺癌及び小細胞肺癌については、非臨床試験を臨床と同じ投与経路の静脈内投与で実施した。また、本薬と同様のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬 DXR や Topo 阻害剤である TOP-53 は AUC 依存性の殺細胞性抗悪性腫瘍薬であり (J Pharm Sci 60:892-895, 1971) また、薬理作用の試験成績から本薬も AUC 依存性と考えられたことから、*in vivo* での薬効評価時の AUC と臨床評価時の AUC を比較した。ヒトに静脈内単回投与の MTD (130mg/m²) を投与した場合の血漿中の本薬の AUC_{0-24hr} は 8~13µg·hr/mL (塩酸塩) であり、マウスで抗腫瘍効果を示した単回静脈内投与 (MTD、25mg/kg) の場合の本薬の AUC は 15µg·hr/mL (塩酸塩) であり、同程度であった。本薬の *in vivo* 抗腫瘍効果に関与していると考えられる活性代謝物アムルピシノールのマウスに移植されたヒト腫瘍組織中の濃度は、2~20µM (1~10µg/g) (本薬 25mg/kg をマウスに静脈内投与後 2~5 時間後) であり、この濃度は *in vitro* 試験におけるアムルピシノールのヒト肺癌由来腫瘍細胞の増殖抑制作用の IC₅₀ 値 (0.01~0.1µM) よりも十分高かった。以上から、*in vivo* 試験で用いた用量は、臨床用量と比較しても妥当と考えられる。

表在性膀胱癌に対する効果は、*in vitro* 試験ではヒト膀胱癌由来株 (T-24 及び RT-4 細胞) を用いて検討され、本薬 1 時間処理では IC₅₀ 値は 1~4µM でその他のヒト腫瘍由来株の場合と同程度 (IC₅₀ 0.6~15µM) であった。*in vivo* 試験系については、表在性膀胱癌は膀胱内に注入して検討することが適切と考えられたが、現時点では適切な *in vivo* 試験系が見いだせなかったため実施しなかった。しかし、膀胱内注入療法では投与薬剤濃度がそのままの濃度で表在性膀胱癌細胞に直接作用すると考えられることから、本薬の腫瘍に対する障害性は *in vitro* 試験の結果が反映されると考えられた。イヌを用いた本薬の膀胱内注入による単回投与毒性試験 (最大 6 時間保持、10mL/匹) において検討した 8mg/mL (約 16mM) は、

in vitro 試験で得られた IC₅₀ 値(1~4μM)に比べ高用量であるが、膀胱粘膜に障害は観察されなかったことから、表在性膀胱癌細胞の増殖抑制に十分な量の投与が可能であると考えられた。臨床では推奨用量 120mg/30mL/日(8mM)を膀胱内に2時間保持することから、本薬の細胞増殖抑制効果を発現するのに十分な量が投与されていると考えられる。

審査センターは、以上の回答を了承した。

2. 一般薬理作用

本薬の一般薬理作用として、一般症状(マウス)、中枢神経系(マウス又はウサギ)、呼吸・循環器系(イヌ、摘出心房はモルモットを使用)、体性神経系(ラット又はモルモット)、自律神経系(ネコ)、平滑筋(モルモット又はラット)、消化器系(マウス)、泌尿器系(ラット)及び血液系(ラット又はウサギ)に及ぼす影響が静脈内投与で検討されている。

中枢神経系に対する作用では、4mg/kg及び8mg/kgをウサギに投与した場合に発熱作用が認められ、6時間後には回復し、インドメタシンにより発熱作用が抑制されたことから、プロスタグランジン類の産生を介した作用と申請者は推測している。

呼吸・循環器系に対する作用では、イヌに最大投与量(10mg/kg)を投与した場合に軽度の血圧低下が観察された以外に影響は認められず、心電図についても異常は認められなかったとしている。モルモット摘出心房については、検討した最高濃度(10μg/mL)では収縮力及び心拍数に影響はみられなかったとしている。一方、DXRは0.3mg/kgでは作用はみられなかったが、1mg/kgから呼吸回数及び心拍数の増加、血圧下降、血流の減少を示し、3mg/kg(最高用量)ではさらにT波の上昇や逆転あるいはS-Tの分節の低下を示した(いずれも1/3例)。EPI(塩酸エピルピシン)についても3mg/kgでT波の上昇、10mg/kgではT波の逆転も観察されたとしている(いずれも1/3例)。

塩酸アムルピシノールの一般薬理作用として、本薬で影響が認められた発熱作用及び呼吸・循環器系に対する作用、さらに本薬では作用が認められなかった体性神経系、平滑筋、血液系に対する作用が同様の方法で検討されている。塩酸アムルピシノール2及び4mg/kgでは発熱作用が認められず、呼吸・循環器系に対しても10mg/kgまで影響はみられなかったとされている。塩酸アムルピシノールはコラーゲン(10μg/mL)誘発ウサギ血小板凝集を0.0025%濃度で17%、0.0075%濃度で94%抑制したが、ADP(10μg/mL)誘発ウサギ血小板凝集を抑制しなかったとされている。コラーゲン誘発血小板凝集を抑制した濃度0.0025%は、ヒトに臨床用量を投与した場合のC_{max}と比較して約300倍であることから、臨床使用上に血小板凝集作用が発現する可能性は低いと申請者は考察している。

塩酸アムルピシンの類縁物質であるID-8910 について、発熱作用及び血液系に対する作用が検討されている。検討用量は

0.24及び0.3mg/kg(ID-8910に換算)としたが、それらの用量ではウサギの正常体温への影響、血液系(血液凝固系)への影響は認められなかったとされている。

審査センターは、本薬及び塩酸アムルピシノールが10mg/kgで心臓への影響がみられな

いと申請者が説明していることに関して、本薬及び塩酸アムルピシノールは DXR と同程度のラジカル産生作用を有しており、ラジカル産生作用が DXR の心毒性の要因の一つと考られていること (Pharmacol Ther 47: 219-231, 1990)、ラットの毒性試験で塩酸アムルピシノールが 4mg/kg 単回静脈内投与後 28 日間の観察期間中に心毒性作用を示していることを勘案すると、一般薬理試験の結果のみから本薬及び塩酸アムルピシノールが心臓へ影響がないとは判断できないと考える。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1．提出された資料の概要

(1) 血中濃度推移

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時、血漿中放射能濃度は三相性の推移を示し、各相の半減期は 1.8 分、44 分、45 時間であった。血球中放射能濃度は、血漿中濃度の約 1/2 ~ 1/3 であった。一方、血漿中の未変化体濃度においては、各相の半減期は 1.8 分、29 分、1.9 時間であり、定常状態の分布容積は 1.08L/kg、投与 24 時間後までの AUC(AUC_{0-24hr})は 15.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。また、血球中未変化体濃度は血漿中濃度の約 1/2 であった。活性代謝物である 13-OH 体 (アムルピシノール) の血漿中濃度及び血球中濃度は、いずれも投与直後が最も高く、C_{max} はそれぞれ 0.86 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ 及び 5.16 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ 、半減期は 7.12 時間及び 8.20 時間並びに AUC_{0-24hr} は 0.86 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び 3.86 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、血球中アムルピシノール濃度は血漿中濃度の 3 倍以上で推移した。雄ラットに ^{14}C 標識した本薬を単回静脈内投与した時、0.1 ~ 10 mg/kg の投与量範囲において、血漿中の放射能濃度推移及び投与 168 時間後までの AUC は投与量に比例し、線形性が認められた。また、雌雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時、血漿及び血球中の放射能濃度推移に性差は認められなかった。

雄イヌに ^{14}C 標識した本薬 1.5mg/kg を単回静脈内投与した時、血漿中放射能濃度は三相性の推移を示し、相及び相の半減期はそれぞれ 24 分及び 13.5 時間であったが、相の半減期は 80 時間を超えると推測された。血球中放射能濃度は、血漿中濃度の約 1/2 ~ 1/3 であった。一方、血漿中未変化体濃度は、二相性の推移を示し、各相の半減期は 20 分、3.8 時間であり、定常状態の分布容積は 6.73L/kg、AUC_{0-24hr} は 0.58 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。また、血球中未変化体濃度は血漿中濃度の約 2 倍であった。アムルピシノールの血漿中濃度及び血球中濃度はそれぞれ投与 18 分及び 27 分後に最大となり、C_{max} はそれぞれ 0.049 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ 及び 0.18 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ 、半減期は 33.7 時間及び 69.9 時間並びに AUC_{0-24hr} は 0.46 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び 1.6 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、血球中アムルピシノール濃度は血漿中濃度の 3 ~ 5 倍で推移した。

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg/日を 14 日間反復静脈内投与した時の各回投与 24 時間後における血漿及び血球中の放射能濃度は、投与回数と共に増加し、14 回投与 24 時間後において単回投与時の濃度のそれぞれ 6 及び 8 倍であった。

雄ラットに ^{14}C 標識した塩酸アムルピシノール 5 mg/kg を単回静脈内投与した時の血漿及び血球中の放射能濃度は、投与直後から投与 1 時間後まで速やかに減少した後再上昇し、

投与 24 時間後にピークを示した後、緩やかに減少した。血漿中及び血球中のアムルピシノール濃度はいずれも三相性の推移を示し、血漿における各相の半減期は 0.36 分、9.6 分、3.9 時間であった。血球中アムルピシノール濃度は血漿中濃度よりも 8 倍以上で推移し、消失も緩やかであった。血漿中濃度及び血球中濃度とヘマトクリット値 (46.0%) を用いて求めた血液中濃度から血液中薬物動態パラメータを算出したところ、ラットに塩酸アムルピシノールを投与した時のアムルピシノールの血漿クリアランスと血液クリアランスとは大きく異なり、約 7 倍の差があった。従って、申請者は、血球移行性の高いアムルピシノールにおいては、血漿クリアランスよりも血液クリアランスの方がより生理学的な意味を持つと考えている。

(2) 分布

雌雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時、放射能は投与直後から全身に分布し、投与 1~4 時間後において骨髄、消化管壁、皮膚、副腎、脾臓、肺、ハーダー腺、顎下腺、腎臓及び肝臓に高く分布した。ハーダー腺、顎下腺、胸腺、副腎、精巣(雄)、及び被毛における消失は遅かった。中枢神経系への移行は血漿と同レベルかそれ以下であった。心臓への分布は副腎、骨髄等と比較して低濃度であった。

雄イヌに ^{14}C 標識した本薬 1.5mg/kg を単回静脈内投与した時、組織中放射能濃度は全ての組織において投与 1~4 時間後に最高となり、投与 1 時間後には肝臓及び胆嚢に特に高く分布し、腎臓、肺、脾臓、膵臓及び前立腺でも高濃度であった。肝臓、腎臓(皮質)、眼、皮膚(有色部)及び精巣では消失は遅かった。心臓中の放射能濃度は、肝臓等と比較して低かった。

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 1mg/kg/日を 14 日間反復静脈内投与した時の組織中放射能は、顎下腺、ハーダー腺、肝臓、腎臓、副腎、脳下垂体で高く、単回投与時と同様の分布を示した。多くの組織において放射能の消失は遅かったが、特に顎下腺、精巣、被毛で顕著であった。反復投与による放射能濃度の上昇率は、顎下腺、精巣、被毛で高かった。また、14 回反復投与 24 時間後において、皮膚への放射能の分布が認められ、高濃度の放射能が認められた部位は、毛包上部の皮脂腺付近と推定された。

雄ラットに ^{14}C 標識した塩酸アムルピシノール 5 mg/kg を単回静脈内投与した時の組織中放射能濃度は、骨髄、脾臓、腎臓、膵臓、肝臓、顎下腺、ハーダー腺及び脳下垂体で高く、顎下腺、精巣、被毛では放射能の消失は遅かった。

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時、放射能は胎児全体及び胎児組織で母体血漿と同程度またはそれ以上の濃度で認められた。母獣の放射能分布は、非妊娠雌ラットと同様であった。

ラット血漿、ヒト血漿及び 4%ヒト血清アルブミン溶液における *in vitro* での本薬の蛋白結合率はそれぞれ 92~95%、97%及び 94~95%であり、活性代謝物アムルピシノールの蛋白結合率はそれぞれ 84~85%、89~93%及び 78~87%であった。また、雄ラットに本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時の血漿中の蛋白結合率は、未変化体では 93~96%、アムルピシノールでは 82~89% であった。本薬 (2 $\mu\text{g/mL}$) にインドメタシン (2~20 $\mu\text{g/mL}$)、ピנקリスチン (0.2~2 $\mu\text{g/mL}$) 及びシスプラチン (2~20 $\mu\text{g/mL}$) を共存させた時、本薬の *in vitro*

ヒト血漿中蛋白結合率に影響は認められなかった。また、インドメタシン (2 µg/mL)、ピンクリスチン (0.2 µg/mL) 及びシスプラチン (5 µg/mL) に本薬 (2~20 µg/mL) を共存させた時、インドメタシンの蛋白結合率には影響は認められず、ピンクリスチン及びシスプラチンの蛋白結合率は減少させる傾向があるものの動態に大きく影響するような変化ではないと申請者は考えている。

(3) 代謝

¹⁴C 標識した本薬を単回静脈内投与 (雄ラット: 10 mg/kg、雄イヌ: 1.5 mg/kg) した時のラット及びイヌの血中、尿中及び胆汁中には、未変化体、活性代謝産物アムルピシノール、アグリコン体 (Met A、Met B 及び Met C)、及び脱アミノ体 (Met D) 等が認められた。その他に高極性の代謝物 (M-1 ~ M-7、構造未知) が認められ、その中にはアムルピシノールのグルクロン酸抱合体 (M-4、M-6) も存在した。ラット及びヒトの肝ミクロソーム及びサイトゾルを用いた ¹⁴C 標識した本薬の *in vitro* 代謝試験においても、同様にアムルピシノール、Met A、Met B、Met C 及び Met D 等が認められた。また、ラット肝ミクロソーム及びサイトゾルにおいては、アグリコン体も検出された。

¹⁴C 標識した本薬を雄ラット (10mg/kg) に単回静脈内投与した場合の血漿及び血球中の主要成分の割合を AUC_{0-24hr} で比較すると、未変化体、アムルピシノール、Met A、Met B 及び Met C は血漿中においてはそれぞれ 43.1%、2.3%、1.2%、1.0% 及び 0.6% であり、血球中においてはそれぞれ 31.7%、20.4%、0.1%、9.8% 及び 4.9% であった。雄イヌ (1.5mg/kg) に単回静脈内投与した場合の血漿および血球中の主要成分はラットと同様であった。また、雄ラットに ¹⁴C 標識した本薬 1 mg/kg/日を 14 日間反復投与した場合、血漿中未変化体及び代謝物 (アムルピシノール、Met A 及び Met C) の濃度は単回投与時とほぼ同様であった。

雄ラットに ¹⁴C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時の組織中の主要成分は Met B、未変化体及びアムルピシノールであり、それ以外に、Met A、Met C 等が認められた。雄イヌに ¹⁴C 標識した本薬 1.5mg/kg を単回静脈内投与した時の組織中の主要成分は Met B 及びアムルピシノールであり、その他にラットと同種の代謝物も確認された。なお、ラットの脾臓、胸腺、骨髄、イヌの肝臓及び骨髄では有機溶媒に抽出されない高極性の代謝物の割合が高かった。

雄ラットに ¹⁴C 標識した塩酸アムルピシノール 5 mg/kg を単回静脈内投与した時の組織中の成分については、肝臓、腎臓、副腎では代謝物 Met B の割合が高く、その他の組織ではアムルピシノールの割合が高かった。

雄ラットに ¹⁴C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時の尿中にはアムルピシノールや未変化体が多く、雄イヌに ¹⁴C 標識した本薬 1.5mg/kg を単回静脈内投与した時の尿中には M-2 や Met B が多く認められた。なお、胆汁中には、ラット、イヌとも、多くの高極性代謝物が認められた。

本薬投与時のラット血漿中において、酸加水分解によって得られるアグリコン体の立体異性体比を HPLC を用いて分析することにより、アムルピシンの生体内における立体異性体変換の可能性について検討した結果、アントラサイクリン骨格 7 位、及び 9 位の不斉炭素

上での異性化は2%以下であった。また、ラット及びイヌに本薬を投与した場合並びにラット、イヌ及びヒトの肝サイトゾルを用いた *in vitro* 代謝試験において、本薬の側鎖 13 位カルボニル基の還元により生成するアムルピシノール両異性体の生成比率について、HPLC を用いて分析した結果、立体配置は 13*S* 体が主であり、ラット血漿、尿及び組織中で 90% 以上、イヌ血漿及び尿中で 91% 以上、ラット、イヌ及びヒトの肝サイトゾルを用いた *in vitro* 代謝試験では 97% 以上が 13*S* 体であった。

雄ラットに本薬 2 及び 10mg/kg を単回静脈内投与した時、用量依存性に肝重量及びミクロソーム蛋白量に増加が認められ、アニリン水酸化酵素活性及びアミノピリン *N*-脱メチル化酵素活性にも増加傾向が認められた。

ラット及びヒト肝ミクロソーム及びサイトゾルを用いた *in vitro* 代謝試験において、本薬は肝ミクロソーム中では主に還元的脱糖反応により、肝サイトゾル中では主にアムルピシノールへの還元反応及び還元的脱糖反応により代謝された。ヒト肝ミクロソームにおける未変化体の代謝には P-450 の関与は少なく、NADPH-P450 還元酵素が主に関与していることが示唆された。また、ヒト肝サイトゾルにおける未変化体の代謝には、NAD(P)H-キノン還元酵素及びケトン還元酵素が主に関与しており、特にアムルピシノールへの還元にはケトン還元酵素が関与していることが示唆された。塩酸アムルピシノールは、ラット及びヒトの肝ミクロソーム及び肝サイトゾル中で主に還元的脱糖反応により代謝された。ヒト肝ミクロソームにおけるアムルピシノールの代謝には未変化体の場合と同様に P-450 の関与は少なく、NADPH-P450 還元酵素が主に関与していることが示唆された。また、ヒト肝サイトゾルにおけるアムルピシノールの代謝には、NAD(P)H-キノン還元酵素が主に関与していることが示唆された。以上の結果より、申請者は、ヒトにおける未変化体及びアムルピシノールの代謝には複数の酵素が関与しており、P-450 の関与も少ないと考えられるため、遺伝多型や薬物相互作用により未変化体及びアムルピシノールの濃度が大きく変動する可能性は低いと考えている。

(4) 排泄

雌雄ラットに ¹⁴C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 168 時間までに、雄ラットでは投与放射能の 13% が尿中に、76% が糞中に、雌ラットでは 16% が尿中に、78% が糞中に排泄された。雄ラットに ¹⁴C 標識した本薬 1mg/kg/日を 14 日間反復静脈内投与した時、最終投与 168 時間後までに投与放射能の合計の 14% が尿中に、80% が糞中にそれぞれ累積で排泄され、単回投与時とほぼ同様の排泄率であった。雄イヌに ¹⁴C 標識した本薬 1.5mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 168 時間後までに投与放射能の 8% が尿中に、74% が糞中に排泄された。また、雄ラットに ¹⁴C 標識した塩酸アムルピシノール 5 mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 168 時間後までに投与放射能の 27% が尿中に、69% が糞中に排泄された。

胆管カニューレを施した雄ラットに ¹⁴C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 72 時間後までに投与放射能の 58% が胆汁中に排泄された。体外に排泄された胆汁を別のラットの十二指腸内に注入した場合、注入放射能の 31% (尿・胆汁中排泄量と消化管内容物を除く体内残存量の合計より算出) が再吸収され、腸肝循環の存在が示唆さ

れた。

分娩後 10～12 日の授乳ラットに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した時、放射能の乳汁中濃度 / 血漿中濃度比は、投与 30 分から 4 時間後までは約 2.6～3.8 であり、投与 24 時間から 96 時間後までは乳汁中と血漿中の放射能濃度はほぼ同じであったことから、本薬は乳汁に移行しやすいことが示唆された。

(5) 膀胱内投与時の体内動態

雌イヌに本薬 2、4 及び 8mg/kg を単回膀胱内投与し 2 時間保持した場合、未変化体及び代謝物の血漿中濃度はほとんど定量下限 (5ng/mL) 以下であった。また、この場合、膀胱組織中の未変化体及び代謝物濃度は他の組織と比較して高く、膀胱以外では腎臓等でも低いながら検出された。膀胱組織中未変化体濃度は投与開始後 2 時間から 72 時間までに減少した。一方、膀胱組織中のアムルピシノール濃度は投与開始後 6 及び 24 時間に高かった。膀胱三角部(粘膜)において、未変化体濃度は投与量に比例して増加したが、膀胱三角部(筋層)及び側壁においては投与量相関性は認められず、また、膀胱組織中の代謝物濃度に関しても投与量相関性は認められなかった。膀胱内尿中においては、投与開始後 2 時間で未変化体、アムルピシノール及び Met C の順に高濃度であり、いずれもほぼ投与量に比例した増加がみられた。雌イヌに本薬 4mg/kg を単回膀胱内投与した時の投与開始後 4 時間までの未変化体の尿中排泄率は 44.3～74.5% であり、未変化体と代謝物の合計排泄率は 45.2%～75.3% であった。また、最終採取時点(投与開始後 6～72 時間)までの未変化体と代謝物の合計排泄率は 46.0～75.6% であった。

(6) ヒトにおける薬物動態

第 相試験において、各種悪性腫瘍の症例 17 例に本薬 10～130mg/m² を単回静脈内投与し、未変化体及びアムルピシノールの血漿及び血球中濃度推移を検討している

。未変化体の濃度推移は血漿及び血球中で類似し、消失は二相性であった。血漿中での未変化体濃度の半減期は投与量に依存せず、相は 0.00～8.46 分、相は 1.43～2.81 時間であった。未変化体の血漿及び血球中濃度の AUC_{0-24hr} は投与量に比例して増加した。一方、アムルピシノールの血漿及び血球中濃度の半減期は、本薬の投与量に依存せず、血漿と血球中で明らかな差は認められなかったが、未変化体に比べると消失は緩やかであった(2.61～28.51 時間)。アムルピシノールの血漿中及び血球中における AUC_{0-24hr} は投与量に比例して増加したが、血漿中に比べて血球中で大きく、45mg/m² 以上の投与量では 4.8～33.1 倍であった。

また、第 相試験において、各種悪性腫瘍の症例に本薬 20mg/m² (3 症例) 及び 25 mg/m² (2 症例) を 5 日間連日静脈内投与し、未変化体及びアムルピシノールの血漿及び血球中濃度推移並びに尿中排泄を検討している

。未変化体の濃度推移は、単回投与試験での結果と同様であったが、血漿中の AUC_{0-24hr} については、第 1 日目に比べて 5 日目が小さい傾向にあった。一方、アムルピシノール濃度は、症例によるばらつきが見られたものの、第 1 日目、5 日目とも血漿中に比べて血球中で高く、AUC_{0-24hr} は第 1 日目より 5 日目の方が大きかった。第 5 日目における血球中の AUC_{0-24hr} は第 1 日目の 1.2～2.0 倍であった。また、アムルピシノールの血球中濃度の半減期は、第 1 日目 6.05～28.6

時間、5日目 5.66～42.3時間であったが、第1日目と5日目の間での差には一定の傾向は認められなかった。未変化体及びアムルピシノールを併せた尿中排泄率は2.7～19.6%と個人差が大きかったが、症例毎の第1日目から第5日目までの排泄率は比較的一定していた。また、1症例を除いては、各症例毎の未変化体とアムルピシノールの尿中排泄量はほぼ一定の比率を示し、未変化体よりもアムルピシノールが約10倍(6.9～13.6倍)多く排泄された。1症例のみ、第1日目においてアムルピシノールよりも未変化体の方が4.0倍多く排泄されたが、2日目以降は未変化体よりもアムルピシノールが3.1～5.4倍多く排泄された。1日投与量当たりのアムルピシノールの排泄率が経時的に増加する傾向は認められなかった。

非小細胞肺癌に対する第 相 - 第 相臨床試験 において、本薬 40、45 及び 50mg/m²/日を3日間連日静脈内投与した10例について薬物動態を検討しているが、4例の検体が - 80 での保存安定性の確認された期間である6カ月を越えて保存され、データの信頼性の保証が不十分であったためこれらを除き、45mg/m²/日を投与された2例と50mg/m²/日を投与された4例の計6例の検体についての結果を評価資料としている。未変化体は、いずれの投与量においても血漿、血球中でよく類似した濃度推移を示し、投与第1日目と3日目で明確な差は認められなかった。未変化体の血漿中濃度の AUC_{0-24hr} は、45 mg/m²/日投与の第1日目で 2720～3490ng·hr/mL、3日目で 2336～10379ng·hr/mL、50mg/m²/日投与の第1日目で 1794～5734ng·hr/mL、3日目で 3396～7130ng·hr/mL であった。未変化体の血漿中濃度の半減期は、45mg/m²/日投与の第1日目で 0.057～0.11時間(相)及び 1.78～2.15時間(相)、第3日目で 0.050～0.92時間(相)及び 0.92～1.88時間(相)、50 mg/m²/日投与の第1日目で 0.039～0.27時間(相)及び 1.40～8.78時間(相)、第3日目で 0.001～1.69時間(相)及び 0.87～6.41時間(相)であった。アムルピシノール濃度は、血漿中に比べて血球中で高かった。アムルピシノールの血球中濃度の AUC_{0-24hr} は、45mg/m²/日投与の第1日目で 1030～1287ng·hr/mL、第3日目で 1836～2136ng·hr/mL、50mg/m²/日投与の第1日目で 1707～2171ng·hr/mL、第3日目で 2611～3516ng·hr/mL で、投与量に応じて増加し、投与第1日目よりも第3日目の方が1.2～2.1倍大きかった。アムルピシノールの血球中濃度の半減期は、投与第1日目 16.1～33.9時間、3日目 10.9～24.6時間であったが、第1日目と3日目の間の差に一定の傾向は認められなかった。

非小細胞肺癌に対する後期第 相臨床試験 - 1 及び試験 - 2 における12症例並びに進展型小細胞肺癌に対する第 相臨床試験 における4症例について、本薬 45mg/m²/日の3日間連日静脈内投与における薬物動態を検討しているが、そのうち13例の検体が - 80 での保存安定性が確認された期間6カ月を越えて保存され、データの信頼性の保証が不十分であったため、非小細胞肺癌の症例3例(試験-1における2例と試験-2における1例)の結果を評価資料としている。未変化体濃度は、血漿、血球中いずれにおいても類似の推移を示し、投与第1日目と第3日目で明確な差は認められなかった。未変化体の血漿中濃度の AUC_{0-24hr} は投与第1日目が 3296～4520ng·hr/mL、第3日目が 3017～5132ng·hr/mL であり、投与日による差は認められなかった。未変化体の血漿中濃度の半減期は、

第1日目で0.059~0.075時間(相)及び1.76~2.30時間(相)、3日目では0.048~0.064時間(相)及び1.70~2.48時間(相)であり、第1日目と第3日目で差は認められなかった。一方、アムルピシノール濃度は血漿に比べて血球中で高く、第1日目に比べ第3日目で高い傾向が認められた。血漿中AUC_{0-24hr}は投与第1日目が22~850ng·hr/mL、第3日目が132~992ng·hr/mLで、血球中AUC_{0-24hr}は投与第1日目が1273~2117ng·hr/mL、第3日目が1895~2584ng·hr/mLであった。AUC_{0-24hr}は血漿に比べて血球中で高く投与第1日目で2.5~57.9倍、3日目で2.6~14.3倍であり、また、血漿及び血球中とも投与後第1日目と比べて3日目で高く、血漿中で1.2~6.0倍、血球中1.2~1.7倍であった。アムルピシノールの血球中濃度の半減期は、第1日目10.8~16.7時間、3日目13.0~18.1時間であり、第1日目と3日目の間に明確な差は認められなかった。なお、参考データではあるが、データの信頼性の保証が不十分であるとされた13症例を含め計16症例での結果も示されている。それによると、未変化体濃度は、血漿、血球中いずれにおいても類似の推移を示し、AUC_{0-24hr}は投与後第1日目及び3日目でほぼ同じであり、また、血漿、血球中でも差が認められなかった。血漿中濃度の半減期は、第1日目で0.10±0.08時間(相)及び2.03±0.49時間(相)、3日目では0.12±0.18時間(相)及び2.16±0.70時間(相)であり、第1日目と3日目で差は認められなかった。一方、アムルピシノール濃度のAUC_{0-24hr}は、血漿に比べて血球中で有意に大きく、投与第1日目で1.5~75.7倍、3日目で1.6~14.3倍であった。また、アムルピシノール濃度は、血漿、血球中とも投与第1日目と比べて3日目で高く、AUC_{0-24hr}は血漿中1.1~24.2倍、血球中1.1~1.7倍であり、血漿及び血球中ともに有意差を認めた。また、アムルピシノールの血球中濃度の半減期は、第1日目27.2±42.3時間、3日目18.6±5.3時間であり、第1日目と3日目の間に差は認められなかった。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、本薬の代謝及び排泄には肝臓の寄与が大きいと考えられることから、肝機能障害時における本薬の体内動態への影響及び添付文書上の注意記載の妥当性について説明を求めた。これに対し、申請者は、肝機能障害時における本薬の体内動態への影響については検討していないが、肝機能障害により肝臓での代謝及び胆汁排泄が阻害された場合、血中からの消失が遅延して未変化体のAUCが増加することが予想され、活性代謝物であるアムルピシノールについても、未変化体からの代謝による生成が低下することにより血中濃度が低下することも考えられるが、未変化体と同様にアムルピシノール自身の消失も遅延する可能性もあると考えられるため、血中濃度が上昇する可能性も否定できないと説明した。また、添付文書における使用上の注意の慎重投与の項には、他のアントラサイクリン系の類薬に倣い、「本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。」と記載してあるが、更に重要な基本的注意の項に「肝障害又は腎障害のある患者に投与する場合は、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、頻回に肝機能検査、腎機能検査を行うこと。」との記載を追加し、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する市販後臨床試験を国内で実施する予定である旨回答した。

審査センターは、本薬の分布を検討した試験において、組織中放射能濃度の消失が遅かったことから、定量下限以下あるいは安全性に問題ないとされる濃度まで減少するのにどのくらいの期間を要するのか考察を求めた。これに対し申請者は、組織中放射能濃度対数値 - 時間曲線の終末相部分の直線回帰により外挿し算出すると、ラットにおいてはほとんどの組織において投与後 10~30 日間であるが、消失に 30 日間以上を要する組織はハーダー腺、顎下腺、胸腺、副腎、精巣及び被毛であること、イヌにおいてはほとんどの組織において投与後 20 日間以下であるが、20 日間以上を要する組織は肝臓、腎臓(皮質)、皮膚(有色部)、精巣及び眼であることを説明した。また、急性毒性試験、亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

の結果より、ラットの顎下腺並びにイヌの肝臓、腎臓、皮膚及び眼では毒性は認められていないこと、ラットのハーダー腺、胸腺、副腎及び被毛並びにイヌの精巣では毒性的な変化が観察されるものの休薬により回復性が認められること、ラットの精巣では細胞増殖抑制に起因すると考えられる重量減少が発現し休薬による回復性が認められないことを説明した。

審査センターは、ヒトの体内において本薬と同じ還元酵素で代謝される薬物について、薬物相互作用の可能性について考察を求めた。これに対し申請者は、NADPH-P450 還元酵素で代謝される薬物としてマイトマイシン C 及びドキシソルピシン、NAD(P)H-キノン還元酵素で代謝される薬物としてマイトマイシン C 及びビタミン K、ケトン還元酵素で代謝される薬物としてダウノルピシン、ハロペリドール、ワルファリン、アラニジピン、プロムペリドール、ナロキソン及びメチラポンを挙げ、マイトマイシン C についてはラットにおける 5 日間反復併用投与試験で検討した結果、急性的な毒性の発現及び増強は認められなかったこと、ハロペリドール、ワルファリン、アラニジピン及びプロムペリドールについては他の P450 代謝酵素も代謝に関与していることから本薬との併用により薬物相互作用が問題となる可能性は低いこと、ドキシソルピシン、ビタミン K、ダウノルピシン、ナロキソン及びメチラポンについては併用される可能性が低いことを説明した。

審査センターは以上の回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1．提出された資料の概略

1-1．非小細胞肺癌(NSCLC)及び小細胞肺癌(SCLC)に対する臨床試験

(1)第 相臨床試験(単回投与)

本薬単回投与の第 相臨床試験が、 年 月 ~ 年 月の間に行われ、既存の化学療法及びホルモン療法で効果が認められなくなった進行癌 19 例(乳癌 13 例、肺癌 3 例、胃がん 2 例、直腸がん 1 例)を対象に、本薬の投与量規制因子(DLF)、最大耐用量(MTD)、治療効果、及び体内動態(へ項参照)が検討された。延べ 30 コース(11 例は複数回投与)がおこなわれ、29 コースが評価可能であった。30mg/m²の用量に登録された 1 例 1 コースは経過中に脳転移の増悪を認め、ステロイド剤が投与されたため評価不能とされている。

Grade3 以上(副作用は日本癌治療学会の「副作用の記載様式」(日本癌治療学会誌

21:943,1986)による)の血液学的副作用は、好中球減少 20.7%(6/29 コース)、白血球減少 20.7%(6/29 コース)、ヘモグロビン減少 17.2%(5/29 コース)、血小板減少 3.4%(1/29 コース)が認められた。白血球減少は 80mg/m² より Grade3 以上が発現し、130mg/m² では 4 コース中 2 コースに Grade4 の白血球減少が認められた。80mg/m² 以上の投与群 14 コース中 13 コースで 3500/mm³ 未満への減少が認められ、その 13 例における投与開始時から最低値までの日数の中央値(範囲)は 12 日(8~19 日)であり、3,500/mm³ 以上に回復するのに要する日数の中央値(範囲)は、12 日(4~21 日)であった。その他の自他覚症状としては、悪心・嘔吐 65.5%(19/29 コース)、食欲不振 13.8%(4/29 コース)、口内炎 10.3%(3/29 コース)などを認めたが、Grade3 以上のものは 130mg/m² の悪心・嘔吐 1 例(Grade3)のみであった。また、投与部位の血管痛が高頻度に認められた(80mg/m² の 5 例目までの 20 コース中 11 コース(55.0%))ため、製剤処方の変更(緩衝剤としてリン酸水素二ナトリウム-クエン酸塩を用いた製剤から緩衝能をより軽減させた L-システイン塩酸塩と乳糖を含有する現製剤に変更)が行われ、変更後の血管痛は 9 コース中 1 コース(11.1%)のみに認められた。

上記の副作用の発現頻度及びその程度(Grade)から、投与量規制因子は白血球減少を主とする骨髄抑制であり、130mg/m² が最大耐量(MTD)、第 相臨床試験のための推奨用量は MTD の 1 段階下の用量レベルである 100mg/m² と決定された。

このほかに本薬 5 日間連日投与の第 相臨床試験 が、評価資料として提出されている。

(2)前期第 相臨床試験(1 日 1 回、3 週間毎投与)

本薬の肺癌に対する前期第 相臨床試験が、初回治療の NSCLC 及び前治療としてアントラサイクリン系薬剤の投与がされていない既治療 SCLC を対象として行われ、 年 月 ~ 年 月 の間に NSCLC42 例、SCLC11 例が登録された。当初、単回静脈内投与の第 相臨床試験で決定した推奨用法・用量 100mg/m²、3 週間毎の静脈内投与で開始されたが、NSCLC16 例、SCLC4 例が登録された時点で、Grade 4 の白血球減少及び好中球減少各 1 例、Grade3 の好中球減少 2 例以外に Grade3 以上の副作用を認めなかったため、投与量が 120mg/m² に増量された(変更日: 年 月 日)(化学療法既治療例の SCLC に対しては 100mg/m² も可とされた)。NSCLC では、未治療例 42 例(100mg 群 16 例、120mg 群 26 例)が登録され、100mg 群の 2 例、120mg 群の 3 例が不適格(化学療法による前治療 2 例、放射線療法の前治療、全身状態不良(Performance Status(PS)3)、化学療法による前治療及び PS3 が各 1 例)となり、120mg 群の適格例 23 例のうち 1 例が脳転移に対し放射線治療が併用されたため安全性評価から除外され、また 3 例が治療と直接関係のない理由(1 コース終了後、被験者の希望で中止(症例番号)、1 コース終了後、治療法を手術に変更(症例番号)、1 コース終了後、治療法を放射線治療に変更(症例番号))により 1 コースで治療を中止されたため脱落例とされ、有効性の評価から除外された。SCLC では 11 例(100mg 群 7 例、120mg 群 4 例)が登録され、11 例全例が適格例であり、安全性評価も可能であったが、1 例(100mg 群)が副作用のため 1 コースで投与中止となり、有効性の評価から

除外された。なお、抗腫瘍効果の判定は、日本癌治療学会「固型がん化学療法直接効果判定基準」(日本癌治療学会誌 21:929,1986)及び日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」の効果判定基準(肺癌取扱い規約改訂第3版:119, 金原出版, 東京, 1987)に従い、副作用については、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」(日本癌治療学会誌 21:943,1986)に従い評価されている。

NSCLC では、100mg 群適格例 14 例中では PR1 例を認め、奏効率は 7.1%(95%信頼区間(CI);0.2 ~ 33.9)、120mg 群では適格例 23 例中 PR 5 例を認め、奏効率は 21.7% (95%CI ; 7.5 ~ 43.7)であった。120mg 群 23 例における組織型別の奏効率は、腺癌で 33.3%(5/15 例)であったが、扁平上皮癌 7 例、大細胞癌 1 例に対しては有効例が認められなかった。

SCLC では、適格例 11 例中 PR 2 例、奏効率 18.2%の成績を示した。無効例 9 例は何れも化学療法の前治療があった。有効例 2 例はいずれも 100mg 群であり、1 例は未治療例、他の 1 例は既治療例(CAV-PVP 療法)であった。

100mg 群全 21 例における Grade3 以上の副作用・臨床検査値異常は、好中球減少 42.9%(9/21 例)、白血球減少 33.3%(7/21 例)、血小板減少 19.0%(4/21 例)、ヘモグロビン減少 14.3%(3/21 例)、食欲不振 4.8%(1/21 例)が認められ、好中球減少 3 例と白血球減少 1 例以外は、いずれも前化学療法歴のある SCLC 症例で発現した。120mg 群全 26 例における Grade 3 以上の副作用・臨床検査値異常は、好中球減少 84.6%(22/26 例)、白血球減少 46.2%(12/26 例)、ヘモグロビン減少 15.4%(4/26 例)、血小板減少 7.7%(2/26 例)を認めたが、非血液毒性(食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛など)では Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

(3)NSCLC に対する後期第 相臨床試験(1 日 1 回、3 週間毎投与)

未治療 NSCLC を対象に、本薬 120mg/m²、1 日 1 回、3 週間毎静脈内投与の有効性と安全性を検討する後期第 相臨床試験が行われ、 年 月 ~ 年 月の間に 64 例が登録され、2 例が不適格(狭心症の合併及び前化学療法有り)となり、62 例の適格例全例が有効性及び安全性の評価対象となった。

抗腫瘍効果(日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」の効果判定基準(肺癌取扱い規約改訂第3版:119, 金原出版, 東京, 1987)による)は、適格例 62 例中 PR 6 例を認め、奏効率は 9.7% (95%CI;3.6 ~ 19.9)であった。

有害事象(日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」の副作用記載様式(肺癌取扱い規約改訂第3版:119, 金原出版, 東京, 1987)による)については、Grade3 以上の血液毒性として、好中球減少 53.2%(33/62 例)、白血球減少 29.0%(18/62 例)、ヘモグロビン減少 16.1%(10/62 例)、血小板減少 4.8%(3/62 例)が認められた。非血液毒性としては、食欲不振 79.0%(49/62 例)、脱毛 60.7%(37/評価可能 61 例)、悪心・嘔吐 50.0%(31/62 例)、発熱 25.8%(16/62 例)、心電図異常 19.2%(10/評価可能 52 例)などを認めたが、Grade3 以上のものは食欲不振 9.7%(6/62 例)、悪心・嘔吐 4.8%(3/62 例)、心電図異常 3.8%(2/62 例)などであった。Grade3 の心電図異常 2 例のうち 1 例(7 才、男性、症例番号)は、3 コース目投与後当日の多源性心室

性期外収縮で、本薬との関連性が疑われ以後の治療が中止された(本事象は塩酸メキシレチン投与により1週間後に消失したとされている)。もう1例(心室性期外収縮)は、治療前から同じ不整脈症状が認められており、「本薬との関連性は否定された」とされている。臨床検査値異常としては、GPT(ALT)上昇32.3%(20/62例)、ALP上昇27.4%(17/62例)、GOT(AST)上昇17.7%(11/62例)などが認められたが、Grade3以上のものは見られなかった。本薬の投与期間中に2例、投与終了後2ヶ月以内に4例の死亡を認めた。治療期間中の死亡2例のうち1例(5才、男性、症例番号)は、本薬1コース目投与後8日目に急性心筋梗塞を発症し、急性心不全のため死亡した。本症例は、狭心症の既往歴(投与1年前に冠動脈狭窄を指摘されている)のため不適格例と判断され、「死亡と本薬との関連性は否定された」とされている。もう1例(6才、男性、症例番号)は、本薬2コース目投与後28日目に自宅で急死したが、検察官により脳出血の診断がなされ、「死亡と本薬との関連性は否定された」とされている。その他の死亡例4例も全て腫瘍死とされ、「本薬との関連性は否定された」とされている。

(4)NSCLCに対する第 相 - 第 相臨床試験(3日間連日、3週間毎投与)

本薬の反復投与による第 相試験 は5日間連日投与で既に実施され、単回投与に比べ抗腫瘍効果の増強がみられない結果が示されていたが、同試験では既存の治療法に無効になった症例を対象に1コースしか本薬が投与されておらず、有効性の評価を適切に行うことができなかつた可能性も考えられた。本薬の薬効薬理試験において単回投与に比べて反復投与(5日間連日投与)でより強い抗腫瘍効果が示されたこと、及び本薬と同じアントラサイクリン系抗癌剤である塩酸エピルピシン(EPI)のNSCLCに対する3日間連日投与により強い抗腫瘍効果が得られたという臨床成績(J Clin Oncol 10:297,1992)が出たことから、3日間連日反復投与による効果増強についての再検討が、未治療NSCLCを対象に行われた(試験期間 年 月~ 年 月)。

用量設定試験(第 相試験)では40、45、50mg/m²の各レベルにそれぞれ4例、4例、5例が登録された(不適格例なし)。Grade3以上の有害事象(重症度分類は、日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」の副作用記載様式(肺癌取扱い規約改訂第3版:119,金原出版,東京,1987)による)は、第1用量レベル(40mg/m²)では白血球減少、好中球減少各2/4例、及びヘモグロビン減少1/4例、第2用量レベル(45mg/m²)では白血球減少、好中球減少各3/4例、及びヘモグロビン減少、血小板減少各1/4例、第3用量レベル(50mg/m²)では、白血球減少、好中球減少各5/5例、ヘモグロビン減少、血小板減少各2/5例、及び食欲不振、下血、吐血、ALP上昇各1/5例が認められた。下血(6才、男性、症例番号)及び吐血(7才、男性、症例番号)は、ともに消化管障害の発生頻度が高いとされる経口非ステロイド性抗炎症剤を長期連用しており、これらの影響も考慮されたが、「本薬との関連性も疑われた」とされている。以上のように、第3用量レベルにおいて、Grade3以上の有害事象が高頻度に認められたため、同レベルが最大耐容量(MTD)と決定し、第2用量レベル(45mg/m²)が第 相試験の推奨用量となった。

第 相臨床試験には 17 例が登録され、肺炎合併の 1 例と登録前に治療が開始された 1 例の計 2 例を除く 15 例が適格例となり、15 例全例が安全性、有効性の評価対象となった。適格例 15 例中 PR 4 例を認め、奏効率は 26.7%(95%CI;7.8~55.1)であった(なお、抗腫瘍効果は日本肺癌学会の「肺癌取扱い規約(原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法及び放射線療法の抗腫瘍効果判定基準)」による)。有害事象では、Grade3 以上の血液毒性の発生頻度は好中球減少 73.3%(11/15 例)、白血球減少 53.3%(8/15 例)、ヘモグロビン減少、血小板減少各 26.7%(4/15 例)であった。非血液毒性としては、食欲不振、悪心・嘔吐各 73.3%(11/15 例)、脱毛 60.0%(9/15 例)、心電図異常 50.0%(6/12 例)、発熱 33.3%(5/15 例)、口内炎、下痢各 20.0%(3/15 例)などを認めたが、Grade3 以上は発熱 6.7%(1/15 例)のみであった。心電図異常 6 例中 4 例は本薬との関連性が疑われたが、ST の変化を伴わない非特異的な T 波の低下であった(その他、心室性期外収縮 1 例、心房細動 1 例)。心臓に対する影響としては、その他に頻脈、動悸、不整脈が各 1 例に認められた。臨床検査値異常では、GOT(AST)上昇、GPT(ALT)上昇、総ビリルビン上昇を各 26.7%(4/15 例)などを認めたが、Grade3 以上は ALP 上昇 6.7%(1/15 例)のみであった。本試験中に死亡した 1 例(6 才、女性、症例番号)は、1 コース目投与開始 40 日目の腫瘍死であり、本薬との因果関係は否定されたとされている。

(5)NSCLC に対する後期第 相臨床試験 1 及び 2(3 日間連日、3 週間毎投与)

本薬の 3 日間連日、3 週間毎投与による NSCLC に対する有効性と安全性を確認するために、前治療のない症例を対象に、全く同一のプロトコルで 2 つの後期第 相臨床試験が行われた(期間は、試験 1: 年 月~ 年 月、試験 2: 年 月~ 年 月)。試験 1 では 61 例が登録され、全例が適格例で、有効性及び安全性の評価が行われた。試験 2 では 62 例が登録され、適格例は 60 例、不適格例は 2 例(甲状腺癌疑いと判断された 1 例、及び前治療歴があった 1 例)であった。患者希望で早期(投与 8 日後)退院した 1 例は、安全性の評価が不可能とされ、安全性評価症例は 59 例、有効性については適格例 60 例全例が評価症例となった。なお、登録なく本薬が投与された 1 例(非登録例)は、試験成績から除外されている(本症例は本薬 3 コースの投与をうけ効果は不変(NC)であり、主な有害事象として Grade3 の血小板減少が認められている)。

有効性(日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」の効果判定基準(肺癌取扱い規約改訂第 3 版:119, 金原出版,東京,1987)による)については、試験 1 では、適格例 61 例中 CR 1 例、PR 16 例を認め、奏効率は 27.9%(17/61 例)(95%CI;17.1~40.8)であった。また、生存期間中央値は 11.3 ヶ月(95%CI;8.5~16.5)であった。試験 2 では、適格例 60 例中 PR11 例を認め、奏効率は 18.3%(11/60)(95%CI;9.5~30.4)であった。また、生存期間中央値は 8.2 ヶ月(95%CI;6.7-10.4)であった。

安全性(有害事象判定基準は、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」(日本癌治療学会誌 21:943,1986)による)については、試験 1 では、Grade3 以上の血液毒性の発生頻度は、好中球減少 72.1%(44/61 例)、白血球減少 52.5%(32/61 例)、ヘモグロビン減少 23.0%(14/61 例)、

血小板減少 16.4 % (10/61 例)であった。非血液毒性としては、食欲不振 73.8%(45/61 例)、脱毛 71.7%(43/評価可能 60 例)、悪心・嘔吐 57.4%(35/61 例)、発熱 44.3%(27/61 例)、下痢 13.1%(8/61 例)などを認め、Grade3 以上は食欲不振、悪心・嘔吐各 4.9%(3/61 例)、脱毛 1.7%(1/60 例)、下痢、呼吸困難、血圧低下各 1.6%(1/61 例)が認められた。臨床検査値異常では、GPT(ALT)上昇 34.4%(21/61 例)、GOT(AST) 上昇 26.2%(16/61 例)、ALP 上昇 18.0%(11/61 例)、総ビリルビン上昇 11.5%(7/61 例)などが認められ、Grade3 以上は GOT(AST)上昇 3.3%(2/61 例)、GPT(ALT)上昇、ALP 上昇、BUN 上昇 1.6%(1/61 例)などであった。本薬投与開始後 2 ヶ月以内の死亡は 4 例であり、腫瘍死の 2 例及び肺炎による死亡 1 例は、「本薬との関連性は否定された」とされている。特発性間質性肺炎増悪の 1 例 (6 才、男性、症例番号)は、本薬の 5 コース目投与終了後 2 日目に呼吸困難を訴え、投与前からの合併症である特発性間質性肺炎の増悪と判断され、ステロイド投与が開始されたが、本薬投与終了後 29 日目に死亡した。本症例では、「死亡と本薬との関連性は否定できない」とされている。

試験 2 では、Grade3 以上の血液毒性の発生頻度は、好中球減少 78.0%(46/59 例)、白血球減少 54.2%(32/59 例)、ヘモグロビン減少 30.5%(18/59 例)、血小板減少 28.8%(17/59 例)であった。非血液毒性としては、脱毛 75.9%(44/58 例)、食欲不振 72.9%(43/59 例)、悪心・嘔吐 55.9%(35/59 例)、発熱 42.4%(25/59 例)、口内炎 16.9%(10/59 例)などを認めたが、Grade3 以上は食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛各 1.7%(1/59 例)のみであった。臨床検査値異常では、GPT(ALT)上昇 33.9%(20/59 例)、GOT(AST)上昇 28.8%(17/59 例)、ALP 上昇 25.4%(15/59 例)、BUN 上昇 15.3%(9/59 例)などが認められたが、Grade3 以上は ALP 上昇、BUN 上昇 1.7%(1/59 例)のみであった。本薬投与開始後 2 ヶ月以内の死亡は 5 例であり、腫瘍死の 4 例及び誤嚥性肺炎による死亡 1 例(6 才、男性、症例番号)のいずれも、「本薬との関連性は否定された」とされている。

(6)SCLC に対する第 相試験(45mg/m²/日 3 日間連日、3 週間毎投与)

本薬の SCLC に対する有効性と安全性を確認するために、前治療のない進展型 SCLC を対象に第 相臨床試験が行われた。 年 月 ~ 年 月 の間に 35 例が登録され、2 例が不適格(急性心不全及び急性肝炎(いずれも本薬投与前))となり、33 例の適格例全例が有効性及び安全性の評価対象となった。

有効性(日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」の効果判定基準(肺癌取扱い規約改訂第 3 版:119, 金原出版,東京,1987)による)については、適格例 33 例中 CR3 例(15.2%)、PR 22 例を認め、奏効率は 75.8%(25/33 例)(95%CI:57.7-88.9)であった。また、生存期間中央値は 11.7 ヶ月 (95%CI:9.9-15.3)であった。

安全性(有害事象判定基準は、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」(日本癌治療学会誌 21:943,1986)に従った)については、Grade3 以上の血液毒性の発生頻度は、好中球減少 84.8%(28/33 例)、白血球減少 51.5%(17/33 例)、ヘモグロビン減少、血小板減少各 21.2%(7/33 例)であった非血液毒性としては、脱毛 60.6%(20/33 例)、悪心・嘔吐 57.6%(19/33 例)、食欲

不振 54.5%(18/33 例)、発熱 48.5%(16/33 例)、下痢 18.2%(6/33 例)などが認められたが、Grade3 以上は食欲不振 9.1%(3/33 例)、脱毛 3.0%(1/33 例)のみであった。臨床検査値異常では、GPT(ALT)上昇 51.5%(17/33 例)、GOT(AST)上昇 39.4%(13/33 例)、ALP 上昇 12.1%(4/33 例)などが認められたが、Grade3 以上は ALP 上昇 3.0%(1/33 例)のみであった。本薬投与開始後 2 ヶ月以内の死亡及び投与終了後 1 ヶ月以内の死亡認められなかったとされている。

1-2 . 表在性膀胱癌に対する臨床試験(膀胱内投与)

(1)第 相試験 、公表論文は、癌と化学療法 28:475 , 2001)

本薬の表在性膀胱癌に対する膀胱内注入療法の第 相臨床試験は、1 日 1 回、6 日間連日投与のスケジュールで行われた。1988 年 9 月～1989 年 3 月の期間に表在性膀胱癌患者 15 例(60mg 群 3 例、90mg 群 3 例、120mg 群 6 例、150mg 群 3 例)が登録され、治験期間外に投与が行われた 120mg 群の 1 例(本症例は本薬の 6 日間連続投与をうけ効果は増悪(PD)であり、副作用としては Grade1 の膀胱刺激症状が認められている)を除く 14 例が適格例となった。14 例全例が安全性評価症例で、副作用のために膀胱鏡による有効性の判定ができなかった 150mg 群の 1 例を除く 13 例が有効性評価症例であった。なお、有害事象の判定は、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」(日本癌治療学会誌 21:943,1986)により(頻尿と排尿痛については独自の基準を参考に判定)、抗腫瘍効果の判定は、日本癌治療学会「固型がん化学療法直接効果判定基準」(日本癌治療学会誌 21:929,1986)によっている。

本薬投与により発現した副作用は、60mg 群では認められず、90mg 群では排尿痛及び膀胱部不快感各 1 例、120mg 群では、排尿痛 4 例、頻尿 3 例、及び血尿、排尿困難、尿道痛各 1 例、150mg 群では排尿痛 3 例、頻尿、血尿各 2 例、及び膀胱部痛 1 例が認められた。そのうち Grade3 のものは、150mg 群の頻尿及び排尿痛各 1 例であった。また、薬剤の膀胱内 2 時間保持ができなかった症例は、90mg 群 1/3 例(33.3%)、120mg 群 3/5 例(60.0%)、150mg 群 3/3 例(100.0%)であり、6 回投与が完遂できなかった症例は、全 14 例中 1 例(120mg 群)のみであった。全身的な副作用については重篤なものは認められなかったとされている。

有効性については、60mg 群と 90mg 群でそれぞれ 3 例中 1 例に PR、120mg 群で 5 例中 2 例に PR、150mg 群で 2 例中 1 例に CR が得られ、全体の奏効率は 38.5%(5/13 例)であった。

以上の結果より、本薬の投与量規制因子(DLF)は頻尿及び排尿痛であり、150mg 群で 3 例全例が膀胱内に注入した薬剤を 2 時間保持できなかったことも考慮して、MTD は 150mg/日と判断された。

(2)前期第 相試験(用量設定試験) 、公表論文は、癌と化学療法 28:483 , 2001)

前述の第 相試験において、60～150mg の用量で有効例が認められたことから、30、60、90、及び 120mg/日群の 4 群による、6 日間連日膀胱内投与の無作為化割り付けによる用量設定試験が行われた。1989 年 6 月～1991 年 6 月の期間に、表在性膀胱癌患者 65 例(30mg

群 14 例、60mg 群 19 例、90mg 群 15 例、120mg 群 17 例)が登録され、肺癌合併の 1 例(60mg 群)と腎癌合併の 1 例(120mg 群)を除く 63 例が適格例となった。なお、抗腫瘍効果の判定は、日本癌治療学会「固型がん化学療法直接効果判定基準」(日本癌治療学会誌 21:929,1986)により、有害事象の判定は、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」(日本癌治療学会誌 21:943,1986)(頻尿と排尿痛については独自の基準を参考に判定)によっている。

適格例 63 例全体での抗腫瘍効果は CR4 例、PR28 例、奏効率 50.8%(32/63 例)であり、各投与量別の奏効率は、30mg 群 50.0%(7/14 例)、60mg 群 44.4%(8/18 例)、90mg 群 53.3%(8/15 例)、120mg 群 56.3%(9/16 例)であった。なお、副作用による中止例 1 例(60mg 群)、治療不遵守例(薬剤の膀胱内保持時間不足)4 例(60mg 群 2 例、及び 90mg 群、120mg 群各 1 例)、観測不備例(効果判定ができなかったか、判定時期が不適切であった症例)3 例(90mg 群 1 例、120mg 群 2 例)を除いた有効性評価症例 55 例における奏効率は、各群それぞれ 50.0%(7/14 例)、53.3%(8/15 例)、61.5%(8/13 例)、69.2%(9/13 例)であったとされている。

本薬投与により発現した副作用は、全 63 例で排尿痛 44.4%(28/63 例)、頻尿 36.5%(23/63 例)、排尿困難 6.3%(4/63 例)、血尿 4.8%(3/63 例)などであり、各投与量別では、30mg 群で頻尿 3 件、排尿痛 2 件など 3 例 8 件、60mg 群で排尿痛 9 件、頻尿 7 件、血尿 2 件など 10 例 20 件、90mg 群で排尿痛 7 件、頻尿 5 件など 7 例 14 件、120mg 群で排尿痛 10 件、頻尿 8 件、排尿困難 2 件など 10 例 23 件が認められた。そのうち Grade3 のものは、排尿痛が 30mg 群、60mg 群、90mg 群で各 1 例、頻尿が 30mg 群、90mg 各 1 例及び 60mg 群で 3 例、血尿が 60mg で 1 例であり、全身的な副作用については重篤なものは認められなかったとされている。

(3)前期第 相試験(用法比較試験)

本邦において表在性膀胱癌に対して既に承認されている、本薬の類薬である EPI などのアントラサイクリン系薬剤の投与スケジュールは、3 日間連日投与 4 日休薬を繰り返すものであるため、同投与法における本薬の有効性と安全性についても評価しておく必要があるとの考えから、本薬 90mg の 6 日間連日投与と 3 日間連日投与 4 日間休薬(計 6 回投与)との無作為化比較試験が行われた(なお無作為化にあたっては、腫瘍の大きさ(1cm 以上または 1cm 未満)、アントラサイクリン系抗癌剤による前化学療法の有無、で層別割り付けされた)。

年 月 ~ 年 月の期間に表在性膀胱癌患者 39 例(6 連投群 20 例、3 連投群 19 例)が登録され、登録後病理学的診断の誤りが判明した 1 例(6 連投群)、及び GCP 実地調査にて原資料の確認ができなかった 3 例(6 連投群、症例番号、)を除く 35 例が適格例となった。なお、抗腫瘍効果の判定は、日本泌尿器科学会・日本病理学会の効果判定基準(膀胱癌取扱い規約第 2 版:56,金原出版,東京,1993)により、有害事象の判定は、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」(日本癌治療学会誌 21:943,1986)によっている。

各群の抗腫瘍効果は、6 連投群 19 例(GCP 違反の 3 例も含む)において CR3 例、PR9 例、3 連投群 19 例において CR3 例、PR7 例が認められ、奏効率はそれぞれ 63.2%(12/19 例)、52.6%(10/19 例)であった。奏効率の差の点推定値は - 10.5%(95%CI; - 41.7 ~ 20.7)で

あり、2群間に統計学的な有意差は認められなかった。

本薬投与により発現した有害事象は、6連投群 19例では頻尿 47.4%(9/19例)、排尿痛 42.1%(8/19例)、血尿 36.8%(7/19例)、排尿困難、腹部不快感 5.3%(1/19例)が認められ、3連投群 19例では、頻尿 47.4%(9/19例)、排尿痛 26.3%(5/19例)、血尿 21.1%(4/19例)、排尿困難、残尿感、悪心・嘔吐、食欲不振、発熱各 5.3%(1/19例)が認められた。そのうち Grade3のものは、6連投群で頻尿 1例、3連投群では頻尿、排尿痛、血尿各 1例が認められた。Grade3以上の臨床検査値異常は、3連投群に Grade3のヘモグロビン減少 1例を認められた。両群とも死亡及び重篤な有害事象は認められなかったとされている。

上記の結果より、本薬の6日間連続投与と3日間連続投与4日間休薬では、同様の有効性及び安全性が得られると考えられたとされている。

(4)後期第 相試験(EPI との比較試験)

表在性膀胱癌に対する有効性と安全性(膀胱刺激症状)について、本薬とEPIとの非盲検無作為化比較試験が行われた。本試験は、両剤の溶解時の色調が異なることから厳密には二重盲検ではないが、治験薬の包装等可能な限り盲検性を保つよう工夫したとされている。用法比較試験(前述)の結果、6日間連日投与と4日間隔3日間連日投与との間で有効性と安全性について差がないと考えられたため、本臨床試験では、投与スケジュールとしてEPIの標準的な投与方法である4日間隔3日間連日投与が採用された。また、投与量については、用量設定試験で最も高い奏効率が得られた120mg/日が選択された。なお、無作為化にあたっては、施設、腫瘍の大きさ、アントラサイクリン系薬剤による前治療の有無を要因とした動的割り付けが行われた。本試験は 年 月より開始されたが、試験途中で膀胱刺激症状が高頻度に発現したために、「効果・安全性評価委員会」の勧告により、56症例が登録された時点で薬剤の膀胱内保持時間が2時間から1時間に変更された(変更日: 年 月 日)。なお、本試験は104例を集積した時点で中間解析が行われ(年 月 日)、最終的に129例まで症例を集積した。目標症例数は各群80例、計160例であったが、効果・安全性評価委員会における非公開での検討の結果、さらに試験を継続し、症例数を追加しても結果は変わらないとの判断を得て、申請者は 年 月に試験を終了している。登録された129症例(本薬群64例、EPI群65例)のうち上部尿路上皮癌の既往があった2例、前立腺癌を合併していた1例、及びGCP実地調査にて原資料の確認ができなかった1例(症例番号)が除外され、適格例及び安全性評価対象例は、本薬群が63例、EPI群が62例となった。なお、適格例の内EPI群3例は観測不備のため有効性評価対象例から除外されている。なお、抗腫瘍効果の判定は、日本泌尿器科学会・日本病理学会の効果判定基準(膀胱癌取扱い規約第2版:56,金原出版,東京,1993)により、有害事象の判定は、日本癌治療学会の「副作用の記載様式」(日本癌治療学会誌 21:943,1986)(頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状については独自の基準を参考に判定)によっている。

適格例における有効性は、本薬群63例中CR 11例、PR 25例で、奏効率は57.1%(95%CI; 44.0~69.5)、EPI群62例中CR 8例、PR 28例で、奏効率は58.1%(95%CI;44.8~70.5)であった。有効性(奏効率)について非劣性検定(非劣性の = 10%)を行ったが、本薬群が

EPI 群に対して劣らないという結論は得られなかった($p=0.151$ 、最終解析時の有意水準は片側 4.4155%; Lan-DeMets 流の調整)。本薬群と EPI 群との奏効率の差の点推定は - 0.9% で、その 90%CI は - 15.5% ~ 13.6%であった。なお、膀胱内保持時間毎の有効性では、2 時間保持での奏効率は本薬群で 65.5%(19/29 例)、EPI 群で 55.2%(16/29 例)であった。一方、1 時間保持での奏効率は本薬群で 50.0%(17/34 例)、EPI 群で 60.6%(20/33 例)であった。保持時間で調整した奏効率の非劣性検定を行ったが、本薬群が EPI 群に対して劣らないという結論は得られなかった。また保持時間のサブグループ解析では、本薬群と EPI 群での奏効率の差の点推定とその 90%CI は、1 時間保持で - 10.6% (- 30.5 ~ 9.3)、2 時間保持で 10.3% (- 10.7 ~ 31.4)であった。

各群における有害事象は、本薬群(GCP 違反の 1 例も含む)で排尿痛 65.6%(42/64 例)、頻尿 54.7%(35/64 例)、血尿 50.0%(32/64 例)、膀胱刺激症状(頻尿、排尿痛、血尿とは異なる膀胱部不快感、尿意切迫感など)、残尿感、下腹部痛、発熱各 3.1%(2/64 例)など、EPI 群で頻尿 85.5%(53/62 例)、排尿痛 75.8%(47/62 例)、血尿 72.6%(45/62 例)、残尿感 6.5%(4/62 例)、膀胱刺激症状 3.2%(2/62 例)などであり、そのうち Grade3 のものは、本薬群で頻尿 9.4%(6/64 例)、排尿痛 4.7%(3/64 例)、血尿 3.1%(2/64 例)、及び腰痛、悪寒各 1.6%(1/62 例)、EPI 群で頻尿 37.1%(23/62 例)、排尿痛 32.3%(20/62 例)、血尿 14.5%(9/62 例)、及び膀胱刺激症状、下腹部痛各 1.6%(1/62 例)であった(両群において Grade4 の有害事象及び死亡は認められなかった)。Grade3 以上の臨床検査値異常は、本薬群では認められず、EPI 群においては血小板減少、BUN 上昇が各 1 例(ともに Grade3)に認められた。安全性の主要評価項目である膀胱刺激症状の総合指標(頻尿、排尿痛、血尿の各重症度の最大値の和)について、拡張 Mantel 検定を用いて膀胱内保持時間について調整し、本薬群と EPI 群との比較を行ったところ、本薬群は統計学的に有意に EPI 群に優っていた($p<0.001$ 、最終解析時の有意水準は両側 4.5%; Bonferroni 流の調整)とされている。なお、本試験では、抗腫瘍効果における非劣性、及び膀胱刺激症状における優越性の両方を(同時に)検討することが目的とされていた。そのため(仮説構造が積命題であることから)、評価項目が複数存在することに伴う検定の多重性調整は行われていない。また、頻尿、排尿痛及び血尿の各膀胱刺激症状についても同様に比較を行い、本薬群が EPI 群と比べ統計学的有意($p<0.001$)に、各症状が軽度であったとされている。また、膀胱刺激症状のため 6 回の注入を施行し得なかった症例は、EPI 群の 2 時間保持で 27.6%(8/29 例)、1 時間保持で 21.2%(7/33 例)であったが、本薬群の 2 時間保持及び 1 時間保持ではそれぞれ 3.4%(1/29 例)、8.8%(3/34 例)と EPI 群に比べると少なかったとされている。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【NSCLC の治療における本薬の臨床的位置付けについて】

NSCLC の治療における本薬の臨床的位置付けについて、審査センターは申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

NSCLC に対して有効とされる(単剤で 15%以上の奏効率をもつ)抗癌剤は 1990 年以前では、シスプラチン(CDDP)、ビンデシン(VDS)、ビンブラスチン(VLB)、マイトマイシン C(MMC)、イホスファミド(IFO)の 5 剤であり、中でも CDDP はメタアナリシスによっても予後を有意に改善させることが示され、併用化学療法の Key drug として用いられてきた(臨床腫瘍学第 2 版:941,癌と化学療法社,東京,1999)。抗癌剤による治療が主となる進展型 NSCLC に対する主な治療法は、CDDP と同薬剤との相乗効果が知られているエトボシド(ETP)を併用した PE 療法や、MMC、VDS、CDDP を併用した MVP 療法(または VP 療法)などであったが、その奏効率は 15~35%、生存期間中央値(MST)は 8 ヶ月前後と満足できる成績とはいえなかった。近年パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタピン、ピノレルビン、イリノテカン(CPT)などの新しい抗癌剤が開発され、主に CDDP との併用療法により従来の治療法に優る治療成績が示されている(Clin Cancer Res 5:1087,1998)が、いまだ MST は 10 ヶ月前後に過ぎず、今後さらなる治療の開発が望まれている。

塩酸ドキシソルピシン(DXR)は 1960 年代の登場以来、多くの悪性疾患に対して治療成績の向上をもたらし、悪性リンパ腫や乳がんにおいては現時点でも標準的治療における重要な薬剤であるが、その治療効果はやはり満足できるものではなく、累積用量依存性に生じる心毒性が治療の妨げとなることが多い。よって、さらに抗腫瘍効果が強くより安全な誘導体の開発が世界的になされ、1980 年代に本薬が開発された。

本薬の国内前期第 相臨床試験 は、 年より前治療のない NSCLC を対象に行われた。単回投与(3 週間隔)における第 相試験 での MTD が 130mg/m² であったことをふまえて、当初は 100mg/m² が 16 例に投与されたが、奏効率 7.1%(1/14 例)と不十分であったことから投与量の見直しが行われ、120mg/m² が投与された 26 例では奏効率が 21.7%(5/23 例)と良好であった。しかし、同用量による後期第 相臨床試験 では、奏効率が 9.7%(6/62 例)と不十分であったため、3 日間連続投与方法についての第 / 相試験 が行われ、50mg/m²/日が MTD、45mg/m²/日が同用法での第 相部分での推奨用量となり、2 つの後期第 相臨床試験 では、それぞれ 27.9%(17/61 例)、18.3%(11/60 例)、合計では 23.1%(95%CI;16.0-31.7)の奏効率が得られた。主な副作用は血液毒性、悪心・嘔吐などであり、その他の Grade3 以上の有害事象は 5%以下と低い頻度であった。

以上の結果より、本薬は NSCLC に対して他の既承認薬に匹敵する腫瘍縮小効果を認めている。

審査センターは、後述するように本薬の臨床開発における経緯については、一度国内臨床試験で無効と判断された本薬の連日投与方法が、その後の海外臨床試験結果を参照して再検討したところ有用と判断されるなど、その計画性に少なからず問題があったと判断している。しかし、複数の第 相試験において NSCLC に対する既承認薬と同程度の腫瘍縮小効果のあることが示されていることから、現段階で化学療法の治療効果がまだ不十分と考えられる NSCLC において、有用性が期待できると判断し、これを了承した。

【SCLC の治療における本薬の臨床的位置付けについて】

SCLC の治療における本薬の臨床的位置付けについて、審査センターは申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

これまで SCLC に対して単剤で有効とされている主な抗癌剤はシクロフォスファミド (CPA)、DXR、ビンクリスチン(VCR)、カルボプラチン(CBDCA)、CDDP、ETP であり、CPA、DXR と VCR を併用する CAV 療法や PE 療法が広く用いられてきた。近年は PE 療法が標準的治療法として認識されており、進展型 SCLC における PE 療法の成績は、奏効率で 60~80%、MST で 9~10 ヶ月とされている(臨床腫瘍学第 2 版,916,癌と化学療法社,東京,1999、J Natl Cancer Inst 83:855,1991、J Clin Oncol 10:282,1992)。最近本邦で行われた CPT と CDDP の併用療法と PE 療法の無作為化比較試験において、CDDP/CPT 併用療法は、1 年生存率が 58.4%と PE 療法の 37.2%に比べ有意に優れ、今後新たな標準的治療法となる可能性がある(Pro Am Soc Clin Oncol 36:1887,2000)。しかし、SCLC は再発率が高く、また再発後の 2nd line 化学療法においては確固たる治療法が定まっていないなど、有用性の高い薬剤が今後とも必要とされる疾患である。

SCLC に対する本薬の国内臨床試験は、当初第 Ⅰ 相試験 において 100~120mg/m² の単回投与法で 18.2%(2/11 例)の奏効率を得られたが、前述の NSCLC における 3 日間連続投与法の第 Ⅰ 相試験 の状況と、海外において本薬の類薬である EPI の 3 日間連続投与法が NSCLC に有効であったという報告(J Clin Oncol 10:297,1992)などを根拠に、SCLC においても 3 日間連続投与法における第 Ⅰ 相試験 が行われ、45mg/m²/日の投与量で奏効率 75.8%(25/33 例)、MST11.7 ヶ月と良好な成績が得られた。主な有害事象は血液毒性であり、その他の Grade3 以上の有害事象は食欲不振と脱毛のみであった。

以上の結果より、本薬は単剤においても従来の SCLC に対する標準的治療法に匹敵する優れた抗腫瘍効果を示したことから、今後の新たな併用療法において重要な薬剤になる可能性があると考えられた。

審査センターは、本薬が SCLC に対して単剤使用で併用化学療法で得られる腫瘍縮小効果と同程度の結果を示したことから、本薬は SCLC において有用性が期待できると判断し、これを了承した。

【臨床試験における抗腫瘍効果の判定について】

審査センターは、申請者に NSCLC、SCLC の各後期第 Ⅰ 相試験の効果判定に用いたフィルムの提出を求め、その中で効果判定に疑問がもたれる症例について、申請者に評価の妥当性を指摘した。

申請者は、それに対し効果判定委員会を再度開催し、審査センターの指摘事項の各項目について検討を行い、その結果以下のような評価の変更がなされた。

NSCLC における後期第 Ⅰ 相試験

症例 No. : PR から NC へ変更。

NSCLC における後期第 Ⅰ 相試験

症例 No. : PR から NC へ変更。

SCLCにおける後期第 相試験

症例 No. : PR から NC へ変更。

症例 No. : CR から PR へ変更。

症例 No. : CR から PR へ変更。

審査センターはこの回答を了承した。

【肺癌における本薬の用法用量について】

審査センターは、本薬の臨床開発の経過が 15 年にも及ぶ長期間にわたっており、何度か用法用量の設定の見直しがなされていることについて、申請者の開発方針の妥当性を以下の項目について尋ねた。これに対し申請者は以下のように回答した。

(1)単回投与の第 相試験 で決定された推奨投与量が前期第 相試験
で増量されていることについて

年より行われた単回投与の第 相試験の治験実施計画書においては、その目的として「DLF、MTD を決定する」と規定されているが、DLF の基準や次期試験の推奨用量に関する具体的な記載がされていなかった。当時の文献(癌化学療法 of 進歩:47,メジカルビュー社,東京,1986)には、「MTD の定義は研究者間で異なる。血液毒性の場合は WHO 基準の grade3 が適当と思われ、その他の臓器毒性は WHO 基準の grade3、4 が参考になると思われる」「推奨用量として WHO 毒性基準で grade2 の副作用を 2/3 の症例が経験する投与量を妥当とする研究者もあり、通常 MTD の 20~30%減量した量とその量となっている」との記載がある。本試験の毒性基準は WHO のそれとほぼ同等である日本癌治療学会の「副作用の記載様式」(日本癌治療学会誌 21:943,1986)を用いており、130mg/m²では 4 例中 3 例に grade3 の骨髄抑制を認めため同用量が MTD、その 1 段階下のレベルである 100mg/m² が推奨用量と決定された。この経緯については治験依頼者としては妥当な判断であったと考える。

(2)5 日間連続投与の第 相試験 において十分な効果が得られず、以後は同用法での検討はしないことにしたにもかかわらず、海外臨床試験の報告をもとに 3 日間連続投与法の臨床試験 を行ったことについて。

本薬は前臨床の薬効薬理試験において、単回投与に比較して反復投与(5 日間連日投与)により非血液毒性が軽減され MTD が増加し、より強い抗腫瘍効果が得られることが示されたが、総投与量の増加により骨髄抑制は増強した。総投与量を一定にすると反復投与と単回投与では骨髄抑制作用は同程度であったが、反復投与では本薬の活性代謝物であるアムルピシノールの腫瘍内濃度の増加が認められた。それらの結果より本薬の反復投与により効果の増強が期待され 5 日間連日投与の第 相試験が行われたが、結果として単回投与と比べて効果の増強は確認できなかった。しかし、その後の考察により、同試験では前治療無効の症例を対象に 1 コースしか本薬が投与されなかったことにより、有効性の評価が適切にできなかった可能性が考えられたこと、さらには海外において類薬である EPI が 3 日間連日投与により NSCLC に対して高い抗腫瘍効果を示したとの報告(J Clin Oncol 10:297,1992)がなされたことなどから、本薬の反復投与についての臨床試験を再度実施することとした。その

際には、ヒト腫瘍移植ヌードマウスの5日間連日投与試験において3日目の時点でもアムルピシノールの腫瘍内濃度の増加が認められたこと、5日間連日投与よりも3日間連日投与の方が患者の負担が少ないことも考慮し、3日間連日投与法を選択した。

審査センターは、申請者が(1)で述べているように「臨床試験の認識」が変わるほどの長期にわたって本薬の臨床試験が継続されたことは、本薬の開発に際しての計画性に少なからず問題があったものと判断している。しかし最終的に NSCLC、SCLC における後期第 Ⅲ 相試験では、本薬の3日間連続投与法によりそれぞれ 23.1%、75.8%の奏効率が得られ、各疾患における単剤での効果としては許容できる成績を示していることより、申請者の回答を了承した。

【本薬の心毒性について】

本薬の類薬である DXR には用量依存性の心毒性があることが知られているが、本薬の各種臨床試験において心電図異常が3~19%認められたことについて、審査センターは心電図異常の詳細や心機能検査の結果をもとに、本薬の心毒性についての考察を申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬の心電図異常頻度は、添付文書による DXR(12.1%)や塩酸ダウノルピシン(5%以上または頻度不明)の頻度と同程度である。アントラサイクリン系薬剤による心毒性は急性毒性と慢性毒性に分けられ、前者は主に投与後数時間~数日以内に発症する一過性の ST 低下や頻脈などの心電図異常として認められ、心不全症状はきたさない。慢性毒性の一つである特徴的な心筋症については、本薬の前臨床試験において、DXR で生じた心筋障害を有するイヌに本薬を投与しても心不全症状が増悪しないことを確認しているが、臨床的には十分な検討が行われたとは言えず、今後の検討課題である。しかし、本薬の臨床試験においてみられた心電図異常については、循環器の専門医 による中央判定の結果、「特に臨床上問題となる所見は認めず、病的意味は少ない」とのことであった。また、総投与量と心電図異常には明らかな関係は認めず、他の有害事象と心電図異常との関連も認めなかった。

審査センターは、本試験のみで本薬による心毒性が十分に検証されたと判断するのは尚早であり、今後も市販後調査として適切な症例数での検討を行うことが望ましいと考えている。

【表在性膀胱癌の治療における本薬の臨床的位置付けと有用性について】

早期の表在性膀胱癌に対する抗癌剤の膀胱内注入療法的位置付けについて、審査センターは、以下のように考えている。すなわち、表在性膀胱癌でも早期にあたる Ta、T1 期においては、確実性では膀胱摘出術が優れているものの、QOL を大きく損なってまで同療法を選択する意義は少ないとするのが一般的であり、経尿道的腫瘍切除術(TUR-Bt)が広く行われているが、同治療法は局所再発率が高いことが問題とされている。再発の機序とされる、TUR-Bt による腫瘍細胞の散布、不完全な TUR-Bt による腫瘍の残存、他の前癌病変の成長などへの対策として、術後補助療法による再発予防が重要とされており、これら TUR-Bt 後補助療法に対して、もしくは再発例や初回の多発例などに対して、従来から DXR、

EPI、MMC などの抗癌剤の膀胱内注入療法が広く行われているが、近年は、BCG 製剤の膀胱内注入療法も表在性膀胱癌の治療及び TUR-Bt 後の再発予防に有用とされている(NCI PDQ:Bladder Cancer,<http://cancernet.nci.nih.gov/pdq.html>)。表在性膀胱癌の再発例及び膀胱上皮内癌(CIS)に対して DXR と BCG 製剤の膀胱内注入療法を比較した試験では、後者は奏効率及び Time to Treatment Failure(TTF)などの点では明らかに優れているとの結果が示されている(TaT1 症例における 5 年無病生存率及び TTF(中央値)は、それぞれ DOX 群で 17%、10.4 ヶ月、BCG 群で 37%、22.5 ヶ月、CIS 症例における CR 率及び TTF(中央値)は、それぞれ DOX 群で 34%、5.1 ヶ月、BCG 群で 70%、39 ヶ月)(N Engl J Med 325:1205,1991)が、同様に MMC と BCG 製剤を比較した試験では、BCG 群が無病生存期間においては優れていたものの、全生存期間では両群に差がなかったとされている(J Urol 161:1124,1999)。また、TUR-Bt 後の再発予防効果については、BCG 製剤においてその有用性が示されている(J Clin Oncol 13:1404 , 1995)ほか、抗癌剤に関しては DXR や MMC などの膀胱内注入療法が早期の再発率抑制に寄与しているとの報告がある(Cancer 86:1818 , 1999)一方で、EPI の膀胱内注入療法は効果がなかったとする報告もみられる(Br J Urol 77:358 , 1996)。一般に BCG 製剤では膀胱炎など局所の有害事象が高頻度に認められ、全身性 BCG 感染などの重篤なものも散見されることから、低中悪性度の表在性膀胱癌に対しては抗癌剤の膀胱内注入療法の有用性は支持されている(Eur Urol 31(Suppl 1):2,1995)。

以上のように審査センターは、前述のとおり表在性膀胱癌に対して抗癌剤の膀胱内注入療法が有用であることは了承しているが、本薬の表在性膀胱癌に対する有用性については、以下の点より、現時点で提出されている臨床試験成績から判断することは困難であると考えている。

すなわち、国内後期第 Ⅲ 相試験で本薬が表在性膀胱癌に対する既承認薬である EPI に対する非劣性を証明できなかったこと、同試験の計画段階で本薬の膀胱内 2 時間保持を本薬の至適用法とした根拠及び試験途中で EPI と同じ膀胱内 1 時間保持としても本薬の有用性を示し得ると判断した根拠が不十分であること、本薬は膀胱刺激作用が少なく長時間の膀胱内保持が可能とされているが、実際は各臨床試験での膀胱内 2 時間保持が出来ていない症例が多いこと、本薬の TUR-Bt 後の膀胱癌再発予防効果は推測であり、実際には検証されていないこと、についてである。

これらに対して申請者は以下のような見解を示した(平成 年 月 日付回答原文をそのまま掲載)。

塩酸アムルピシンの表在性膀胱癌に対する有用性について

塩酸アムルピシンの表在性膀胱癌に対する臨床試験としては、まず、第 Ⅲ 相試験において膀胱内投与による最大耐量を求めた上で、二つの前期第 Ⅲ 相試験(用量設定試験及び用法比較試験)を実施し、本薬の用法・用量の検討を行った。

これらの試験成績に基づいて、塩酸エピルピシンを対照薬とした後期第 Ⅲ 相臨床試験を計画した。試験の目的は、本薬が対照薬に比較して、(1) 有効性において同等以上であること、及び (2) 安全性(膀胱刺激作用)において優れていることを検証す

ることであった。

その結果、有効性については本薬の対照薬に対する非劣性を検証できなかったが、安全性(膀胱刺激作用)については両薬剤間に明確な差が認められ、本薬の膀胱刺激作用は対照薬に比べて有意に軽度であることが示された($p < 0.001$)。

本臨床試験では、膀胱刺激作用が強く発現したために、「第 2 回効果・安全性評価委員会」(非公開)の勧告に従い、試験途中(登録症例 57 例目)で薬剤溶液の膀胱内保持時間を 2 時間から 1 時間に変更した。開鍵後に、対照薬 2 時間保持群において本薬 2 時間保持群よりも膀胱刺激作用が強く発現し、保持時間を 1 時間に変更せざるを得なかったことが明らかになったが、本薬の膀胱刺激作用は 2 時間保持した場合であっても対照薬 1 時間保持群に比べて明らかに軽度であり、2 時間保持が十分に可能であった。

一方、有効性については本薬の対照薬に対する非劣性を検証することができなかった。しかし、本薬は対照薬で実施が困難な 2 時間保持が十分可能であったことから、有効性の比較は本薬 2 時間保持群と対照薬 1 時間保持群の間で行うことが妥当と考えられた。本薬は 2 時間保持では 65.5% (19/29) [95%信頼区間; 45.7 82.1] の奏効率を示し、対照薬 1 時間保持の奏効率 59.4% (19/32) [95%信頼区間; 40.6 76.3] に劣らなかった。また、本薬の表在性膀胱癌に対する臨床試験 3 試験〔前期第 相臨床試験(用量設定試験) 前期第 相臨床試験(用法設定試験) 後期第 相臨床試験〕においても、本薬は 90~120 mg/日の投与量において 59.7% (74/124) の奏効率を示している。以上から、後期第 相臨床試験において、対照薬に対する非劣性を検証できなかったものの、本薬は対照薬に劣らない有効性を有する薬剤と考えている。

本薬の対照薬に対する非劣性を検証できなかった理由は、試験の途中で保持時間を 2 時間から 1 時間へ変更したことにより対照薬の奏効率がほとんど影響を受けなかったのに対し (59.3% 59.4%)、本薬が大きく影響を受けた (65.5% 50.0%) ことによると考えられた。本薬は 1 時間保持でも 50.0% (17/34) [95%信頼区間; 32.4 67.6] と一定の奏効率を示したが、対照薬の 1 時間保持の奏効率 59.4% に比べると低く、本薬の 1 時間保持の有効性が対照薬に比べて不十分である可能性も考えられた。

薬剤溶液の膀胱内保持時間の設定と変更の経緯

本臨床試験において、試験途中で薬剤溶液の膀胱内保持時間を 2 時間から 1 時間に変更したことは極めて重大な試験計画の変更で、試験結果に大きな影響をもたらしたと考えられるため、その経緯を以下にまとめた。

〔試験計画時の本薬群、対照群それぞれの保持時間の設定根拠〕

一般的に、試験薬剤の膀胱内保持時間は長いほど強い効果が得られると考えられるため、副作用がなければ保持時間は長い方が良いと考えた。しかし、臨床試験実施に当たっては、副作用との兼ね合いと患者が保持可能な時間を考慮した場合、塩酸ドキソルピシンや塩酸エピルピシンで通常用いられている 2 時間が保持時間の限度であると考えられ、本薬についても第 相臨床試験から保持時間は 2 時間と設定してい

た。

後期第 相臨床試験（塩酸エピルピシンの比較試験）計画時、塩酸エピルピシンの承認取得の用法・用量の保持時間は1～2時間となっており、また、公表論文では臨床試験は2時間で実施されていたため、2時間の保持時間を選択した。なお、公表論文から判断する限り、塩酸エピルピシンの2時間保持は安全性上特に問題ないと考えた。

〔保持時間の変更〕

第1回効果判定委員会（ 年 月 日開催）で33例について症例検討が行われた。同日に開催された第2回効果・安全性評価委員会（ 年 月 日開催）において、これらの症例の検討が非公開で行われ、その結果、以下の勧告が示された。この勧告を受けて、登録症例57例目から保持時間を2時間から1時間に変更することとした。

勧告：以下について、治験実施計画書の一部変更を検討すること。

1. 安全性の面から、保持時間を120分から60分に変更すること。また、時間が短縮されても十分な効果が得られている。
2. 一定の症例数（後日、コントローラーと相談し、約100例とした）で、中間の効果・安全性評価委員会を開催し、中間解析を行う。

勧告後に、治験総括医師、コントローラーと治験依頼者が相談して中間解析の条件を取り決め、治験実施計画書（ 年 月 日改訂）に明記した。中間解析の結果をもとに治験総括医師に勧告する際の基本方針は下記の通りとした。

1. 安全性（頻尿、排尿痛、血尿の各重症度の最大値の和）において塩酸アムルピシン群が有意に優れ、かつ抗腫瘍効果（効果判定委員会による判定）で同等性が検証された場合には、治験を終了する。
2. 安全性において塩酸アムルピシン群が有意に優れ、かつ抗腫瘍効果については症例追加により同等性が証明できる可能性がある場合には、その後は全例塩酸アムルピシンのみの投与とし、さらに30例以上追加する。
3. 安全性で群間に有意差が認められなかった場合、また、抗腫瘍効果において塩酸アムルピシンが著しく対照薬に劣っていない場合には、治験を継続する。

〔中間解析（ 年 月 日実施）の結果をもとに効果・安全性評価委員会から勧告された3案に対して、治験総括医師及び治験依頼者間で行われた協議の論点〕

104例について中間解析を実施し、効果・安全性評価委員会から、「プロトコールに定められた中間解析の基準に従えば今回の中間解析の結果は試験を継続するという決定がなされるべき状況にある。しかし、少し複雑な状況があり、抗癌剤の場合、安全性が許容できる範囲で薬の有効性を十分に引き出すという試験を行うべきであるという立場に立つと以下の三つの選択肢がある。」として以下の勧告がなされた。

1. 治験をそのまま継続
2. 薬剤毎に保持時間を変えて治験を継続（完全に非盲検とする）（理由：最大の抗腫瘍効果が発揮され、かつ安全な条件で比較することが望ましいため）

3. この治験を止め、新たなデザインの治験を開始（第 2 案の選択が極めて大きなデザインの変更に当たり、途中でそのような変更を行うことが困難と判断される場合）

本薬の有効性を適切に評価するためには第 2 案が最も好ましいと考えた。しかし、完全に非盲検にすると評価にバイアスが入る可能性があり、それまでの試験と同じ質を確保できなくなる。また、極めて大きな試験デザインの変更に当たるとも考えられるため第 3 案を選択して試験を中止し、新たなデザインの治験を開始するというとも考慮したが、実施可能性を考えると極めて困難であり、最終的に第 1 案を選択し、プロトコールに定められた中間解析の基準に従い、治験を継続することにした。

表在性膀胱癌の治療における抗癌剤等の膀胱内注入療法の意義並びに本薬の位置付け

表在性膀胱癌は、生命の危機に直面している他の多くの進行癌とは異なり、何年間にも亘って再発を繰り返す慢性疾患としての特徴を有し、多くの場合その予後は良好である。従って、治療における“リスク アンド ベネフィット”の捉え方も表在性膀胱癌と他の進行癌の場合とでは大きく異なっている。進行癌の治療においては有効性が優先され、副作用は管理可能であればある程度強くても止むを得ないとの考え方もある。一方、表在性膀胱癌の場合、膀胱に限局した癌であれば、その浸潤度がどうであれ膀胱を摘出すれば治癒可能である。しかし、多くの表在性膀胱癌の場合、QOL を大きく損ねてまで腫瘍細胞の根絶を狙う必要はなく、再発のたびに適切な治療を行い、癌細胞との共存を図るという治療戦略が取られている。従って、長期間に亘る表在性膀胱癌の治療においては、治療に伴う苦痛、即ち、カテーテル操作、膀胱鏡による経過観察や抗癌剤等の膀胱内注入療法の副作用（頻尿、排尿痛、血尿等の膀胱刺激作用）をできるだけ軽減することが重要な課題となっている。そのためには、再発までの期間を延ばして治療回数を減らすことや膀胱内注入療法における膀胱刺激作用の軽減された薬剤の開発が必要である。

予後の良い表在性膀胱癌（異型度 G1、G2）の治療の主体は TUR-Bt であるが、この場合、術後再発が 50～60%と高頻度に起こることが問題であり、抗癌剤の膀胱内注入療法の最も大きな臨床的意義は TUR-Bt 後の術後補助療法として再発を抑制することにある。

TUR-Bt 後の腫瘍の膀胱内再発の様式としては、腫瘍細胞の他部位上皮への移植（散布）、微小病変あるいは前癌病変の成長、不完全な TUR-Bt による腫瘍の残存、及び新たな腫瘍の発生が考えられ、この考え方については世界の臨床医の間にコンセンサスがある。～については TUR-Bt 時に顕微鏡的な微小病変として既に存在するものであるため、理論的には表在性膀胱癌に対して直接的な腫瘍縮小効果を有する抗癌剤の膀胱内注入療法が有効で、再発リスクを下げると考えられている。一方、は TUR-Bt 後、一定期間後に発生するものと規定されるため、抗癌剤の膀胱内注入療法の効果はあまり期待できない。

TUR-Bt 後の再発については、本邦において塩酸ドキシソルピシン又は塩酸エピルビ

シンの膀胱内注入療法の無作為化比較試験 5 試験、1732 例の 'combined analysis' が行われ、以下のことが報告されている。

- ・ TUR-Bt のみの群では、再発リスクを示すハザードのピークが術後 3~6 ヶ月頃（早期）と術後 2 年以降（晩期）の二峰性に認められる。

- ・ 塩酸ドキシソルピシン又は塩酸エピルピシンの膀胱内注入療法は晩期の再発リスクには無効であるが、早期の再発リスクを明確に抑制する。

すなわち、上述の膀胱内再発様式の内、 ~ によるものが早期再発、 ~ によるものが晩期再発に関係していると考えられるが、本報告は、直接的な腫瘍縮小効果を有する塩酸ドキシソルピシンや塩酸エピルピシンの膀胱内注入療法が ~ を抑制し、TUR-Bt 後の早期の再発リスクを抑制することを示している。即ち、抗癌剤の膀胱内注入療法は、TUR-Bt 後の表在性膀胱癌の再発を抑制し、再発までの期間を延長することにより、長期間に亘る表在性膀胱癌の治療において結果的に治療回数を減らし、患者の QOL の向上に貢献すると考えられている。

しかし、既存の抗癌剤の膀胱内注入療法は膀胱刺激作用が発現するために患者にとっては大きな負担となっている。本薬の後期第 相臨床試験の対照薬として用いた塩酸エピルピシンも塩酸ドキシソルピシンよりも膀胱刺激作用を軽減した薬剤として開発されたが、その軽減の程度は必ずしも十分ではない。一方、本薬は、表在性膀胱癌に対する膀胱内注入療法剤として対照薬に比べて膀胱刺激作用が明らかに軽度で、かつ、匹敵する腫瘍縮小効果を有しており、表在性膀胱癌の治療における患者の QOL に貢献する薬剤として高い有用性を有すると考える。

以上のような回答をうけて、審査センターは以下のように判断した。

後期第 相試験において申請者は、効果・安全性評価委員会(年 月 日開催)の勧告のもとに試験途中で両薬剤の膀胱内保持時間を短縮しても予定した目的は検証できると判断し、さらに 104 例登録時点での中間解析(年 月 日実施)の結果をもとに効果・安全性評価委員会から試験変更案についても勧告されたうえで、そのまま試験を継続することを妥当と判断した以上、最終的な結果として本薬群のみが有効性の評価に不利な影響を受けたとの申請者の解釈は妥当ではないと審査センターは考えている。2 時間保持のみでの比較においては本薬の奏効率は実測値では対照薬を上回っており、既承認薬と比べても同程度の成績を示してはいるものの、これらはあくまでも事後的な解析であり、本薬の有用性の判断に十分な資料とはいえない。

また、審査センターは申請者の主張する「本薬のコンプライアンスの良さ」にも疑問をもっている。例えば、前期第 相試験と後期第 相試験において、本薬を 2 時間膀胱内に保持できなかった症例が相当数(前期第 相試験では、各群の 50~67%)認められるが、それに対し申請者は、本薬では膀胱内保持が困難であった症例の大部分は、重篤な有害事象(Grade3 の膀胱刺激症状)以外の事象(カテーテルによる刺激、不注意など)によるものであり、用法指示の徹底によりそれらは改善できると主張している(平成 年 月 日付回答)。しかし、当該臨床試験においても計画書に定められた治療を行う原則は(日常診療において求

められているもの以上に)周知されていたはずであり、そこで認められた事象は日常診療の場でも当然認められるものとするのが妥当である。そして、膀胱内保持時間は申請者も認めるとおり、本薬の有効性を大きく左右するものである以上、十分な膀胱内保持が行えない状態では本薬の治療効果を期待することは困難であると思われる。なお、投与 1 回あたりの平均保持時間(±標準偏差)は、本剤群 77.4 ± 27.8 分 (n=63) 対照群 81.1 ± 31.3 分 (n=62) このうち 2 時間保持症例に限った集計を行うと、本剤群 98.9 ± 27.2 分 (n=29) 対照群 105.8 ± 23.9 分 (n=29) 1 時間保持症例に限った集計では、本剤群 59.1 ± 8.5 分 (n=34) 対照群 $59.4 \pm 18.117.8$ 分 (n=33) である。

加えて、近年では表在性膀胱癌に対する膀胱内注入療法の重要な適応の一つとして、TUR-Bt 後の補助療法としての腫瘍の膀胱内再発予防が挙げられるが、本薬では TUR-Bt 後の再発予防効果が検証されていないことにより、本薬の表在性膀胱癌に対する位置付けはさらに不明瞭になっていると審査センターは考えている。申請者は、「本薬が類薬に劣らない直接的な抗腫瘍効果を示したことから、再発予防においてもこれらの薬剤に匹敵する効果を有すると考えられる」と主張しているが、前述のように、現段階では本薬が類薬と同程度の有効性をもつことは検証されておらず、よってその論証は成り立たないと審査センターは判断している。

以上の結論として、申請者の提出した資料からは本薬の表在性膀胱癌に対する有効性及び安全性を判断することは困難であると審査センターは考えている。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など)があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下のように判断した。

(1) 非小細胞肺癌に対する申請について

未治療の非小細胞肺癌に対する 2 つの後期第 相試験における本薬の奏効率は 23.1%(28/121 例)であり、現在用いられている他剤と比べ遜色ない成績が示され、本薬は非小細胞肺癌の治療において有用性が期待できると考えられた。よって、申請の用法・用量を変更することなく、本薬を承認することは可能と判断した。

(2)小細胞肺癌に対する申請について

未治療の小細胞肺癌に対する後期第 Ⅲ相試験における本薬の奏効率は 75.8%(25/33 例)であり、現在用いられている他剤と比べ遜色ない成績が示され、本薬は小細胞肺癌の治療において有用性が期待できると考えられた。よって、申請の用法・用量を変更することなく、本薬を承認することは可能と判断した。

(3)表在性膀胱癌に対する申請について

本薬は後期第 Ⅲ相試験において既承認薬である塩酸エピルピシンとの非劣性を有効性について証明できなかった。今回提出された申請資料は、本薬の有効性・安全性を評価するには不十分であり、本薬の表在性膀胱癌を効能・効果とした承認は困難であると判断した。