

衛研発 第 2173 号  
平成 13 年 2 月 22 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 アルケラン静注用 50mg

一般名 メルファラン

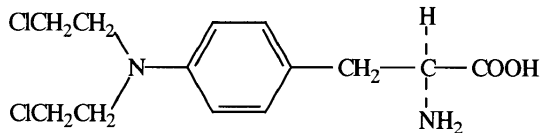
申請者名 日本ウエルカム株式会社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）

申請年月日 平成 6 年 12 月 8 日（製剤 輸入承認申請）

剤型・含量 1 バイアル中に日局メルファラン 50mg を含有する用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥品）

申請区分 1 - (3)、(4) 新投与経路・新効能医薬品

化学構造



( $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$  ; 分子量 305.20)

化学名

(日本名)

4-ビス(2-クロロエチル)アミノ-L-フェニルアラニン

(英名)

4-bis(2-chloroethyl)amino-L-phenylalanine

特記事項 希少疾病用医薬品（指定日：平成 5 年 11 月 15 日）

審査担当部 審査第一部

## 審査結果

平成 13 年 2 月 19 日作成

販 売 名           アルケラン静注用 50 mg  
一 般 名           メルファラン  
申 請 者           日本ウエルカム株式会社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）  
申請年月日       平成 6 年 12 月 8 日（製剤 輸入承認申請）

### 審査結果

有効性については、国内の臨床試験成績及び海外における通常の化学療法とメルファラン（L-PAM）を前処置に用いた造血幹細胞移植との無作為化比較試験((N Engl J Med 335:91, 1996、N Engl J Med 341:1165, 1999))の結果より、適切な対象症例を選択すれば、本剤を造血幹細胞移植の前処置に用いた治療の有効性は認められると判断できる。

安全性については、造血幹細胞移植の適切な経験を有する医師及び施設により治療が行われ、かつ適切な支持療法が行われるのであれば、本剤を造血幹細胞移植の前処置に用いた治療の安全性は担保できると判断できる。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### 効能・効果

下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置

白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍

### 用法・用量

造血幹細胞移植時の前処置として下記のとおり静脈内投与する。

ただし、移植は本剤の投与終了から 24 時間以上あけて行うこととする。

成人（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫）：

メルファランとして 1 日 1 回 60mg/m<sup>2</sup>を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量 180mg/m<sup>2</sup>）する。

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

小児（白血病、小児固形腫瘍）：

メルファランとして 1 日 1 回 70mg/m<sup>2</sup>を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量

210mg/m<sup>2</sup>）する。

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

## 審査報告（1）

平成12年12月7日作成

### 1. 申請品目

〔販売名〕 注射用アルケラン

〔一般名〕 メルファラン

〔申請者〕 日本ウエルカム株式会社（現グラクソ・ウエルカム株式会社）

〔申請年月日〕 平成6年12月8日（製剤 輸入承認申請）

〔効能・効果（申請時）〕

1. 多発性骨髄腫

2. 下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置

多発性骨髄腫、小児固形腫瘍、小児急性白血病

〔用法・用量（申請時）〕

通常、下記用量を静脈内投与又は点滴静注する。

1. 多発性骨髄腫

メルファランとして16～80mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1回投与し、休業して骨髄機能の回復を待つ（通常4週間）。これを1クールとし、投与を繰り返す。

2. 造血幹細胞移植時の前処置

造血幹細胞移植の1～5日前に、メルファランとして総量100～240mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1回又は連日2～3回に分けて投与する。

なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

〔特記事項〕 希少疾病用医薬品（指定日：平成5年11月15日）

### 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

メルファラン（L-PAM）は、英国のウエルカムファウンデーション（現グラクソ・ウエルカム）社と Chester Beatty 研究所との共同研究の結果、合成されたアルキル化剤であり、DNA 鎖間、DNA 鎖内架橋形成あるいは DNA タンパク架橋形成を通して抗腫瘍作用を示すとされている。

国内での L-PAM の開発は、既に錠剤「アルケラン錠」がより低用量（通常用量）で「下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の寛解 多発性骨髄腫」を効能・効果として昭和54年3月13日に承認されている。

今回申請された注射剤については、当初個人輸入の煩雑さ及び金銭的負担等の状況を考慮して、本剤の承認申請を行うことは意義があるものと考え、主として血液内科の骨髄腫の専門家及び小児科の骨髄移植の研究グループによる臨床研究からレトロスペクティブな調査・検討を行うことにより、臨床試験を実施することなく、本剤の開発がなされ、新投与経路・新効能医薬品としての輸入承認申請がなされた。承認申請後、本剤は平成 年 月 日に開催された抗悪性腫瘍剤調査会において初回審議がなされた。その結果、「多発性骨髄腫に対する造血幹細胞移植症例報告」及び「多発性骨髄腫に対するメルファランを前処置とする自家末梢血幹細胞移植」に関する研究（申請時の申請資料、 ）は、GCP に準拠しておらず、症例数も少ないこと、また GCP 施行前に実施された試験である「多発性骨髄腫に対するメルファラン静注療法（薬理と治療 23:199, 1995）及び多発性骨髄腫に対するメルファラン注射剤の臨床研究（申請時の申請資料）」についても症例選択基準等の治験実施計画書の記載において不備な点があり、科学的にみてもこれらの臨床試験データは申請資料として不相当であるとされ、各臨床試験の分野毎に GCP を遵守した臨床試験を再度実施し、そのデータに基づいた申請資料を提出することが妥当と判断された。これらを踏まえ、申請者は造血器腫瘍及び小児がんに対する新たな臨床試験を実施し、その成績を追加した申請資料を再提出した。なお、この再提出の際に申請効能の再検討がなされ、以下に示すとおり「多発性骨髄腫」を削除し、「造血幹細胞移植時の前処置」のみの効能・効果に変更がなされている。

[新たな臨床試験実施後の効能・効果（再提出時）]

下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置

白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍

[新たな臨床試験実施後の用法・用量（再提出時）]

造血幹細胞移植時の前処置として下記のとおり静脈内投与する。

ただし、移植は本剤の投与終了から 24 時間以上あけて行うこととする。

成人（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫）：

メルファランとして 1 日 1 回 60mg/m<sup>2</sup>を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量 180mg/m<sup>2</sup>）する。

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

小児（白血病、小児固形腫瘍）：

メルファランとして 1 日 1 回 70mg/m<sup>2</sup>を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量 210mg/m<sup>2</sup>）する。

なお、メルファラン総量は患者の状態に応じ、適宜減量する。

なお、L-PAM は、平成 5 年 11 月 15 日に「多発性骨髄腫（通常用量）」、「骨髄移植前処置（高用量）」及び「網膜芽細胞腫（通常用量）」を予定効能として、希少疾病用医薬品の指定を受けている（指定番号；（5 薬 A）第 3 7 号）。

また、海外において、本剤は 2000 年 10 月現在世界 53 カ国で承認・販売されており、造血幹細胞移植併用下で高用量投与する治療薬としては、英国、ドイツ及びフランスをはじめ 9 カ国で承認されている。

製剤は、1 バイアル中に日局メルファラン 50mg を含有する用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥品）である。また、ポビドン K12 については、本邦における使用前例がないことから新添加物として取り扱うこととされた。

#### 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

製剤の規格としては含量、性状（外観）、確認試験（紫外吸収スペクトル）、pH、純度試験（溶状、類縁物質）、水分、重量偏差試験、不溶性異物検査、無菌試験及び定量（液体クロマトグラフ法）が設定されている。

添付溶解液の規格及び試験方法としては性状 [外観（色・形状）、におい]、確認試験（ナトリウム塩及びクエン酸塩の定性反応並びにエタノール及びプロピレングリコールのガスクロマトグラフィー）、pH、実容量試験、不溶性異物検査及び無菌試験が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下、「審査センター」という。）は規格設定にあたり、有効性及び安全性が担保された品質を基本とし、分析法バリデーションによりその分析法が、その規格値を担保できる方法であることを示すこと及び具体的な実測値の提出を求めた。これに対し申請者から、類縁物質、水分、重量偏差試験及び定量における実測値等が提出された。審査センターは定量において検討した室内再現精度について具体的な検討項目を尋ねたところ、ヒト（2 名）及び機器（2 台）での検討を行ったとの回答が申請者より提出された。審査センターは変動要因としてカラムの種類が考え得るがこれについて検討しなかった理由について回答を求めた。これに対し、申請者は、ヒト（2 名）、機器（2 台）及びカラム（2 本）の計 8 日の試験を行い、その結果を再提出した。この回答について審査センターは妥当な評価がなされたと考え、了承した。

審査センターは、確認試験において化学構造をより厳密に確認できる試験方法の追加設定を求めた。これに対し申請者は現在設定されている確認試験及び定量法から L-PAM の確認は可能であり、新たな試験の追加は不要であると判断すると回答した。審査センターは再度設定を考えるように促した。申請者は、抽出によって赤外吸収スペクトルに対する添加物ポビドン K12 の影響を除くことは難しいと考えられることから確認試験として参照ス

ペクトルを用いた赤外吸収スペクトルを設定するのは難しいと回答した。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、類縁物質 L-MOH の安全性についての考察を求めた。申請者は L-MOH(monohydroxymelphalan)が L-PAM の代謝物であり、ヒト及び動物の両者に存在することが確認されていることから、臨床使用において問題がないと判断したと回答した。審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは、水分含量に関し、実測値に基づいた規格値の設定を求めた。申請者は長期安定性試験において最大 %の水分が検出されていることから規格値は妥当であると回答した。これに対し審査センターはこの値自体がはずれ値である可能性を含め、再度検討するように指示している。

審査センターは、定量用メルファランをメルファラン標準品と改め、規格及び試験方法について化学構造をより厳密に同定・確認できる項目の設定、類縁物質（L-MOH、二量体及びメルファラン以外の物質の総量）及び含量規格並びに注射用メルファラン及び添付溶解液の処方について質した。これらに関して申請者から適切な回答が得られたため、審査センターは了承した。

#### ハ. 安定性に関する資料

製剤の安定性試験に関しては、苛酷試験として加温条件（40℃、24 ヶ月及び 50℃、12 ヶ月）、光照射条件（白色蛍光灯 3000Lux、1 ヶ月）における安定性試験及び長期保存試験（30℃、36 ヶ月、暗所）が実施された。なお、製剤はバイアル密封包装製剤であることから、苛酷試験の加湿条件下での検討は行われていない。その結果、苛酷試験では光照射条件下で性状の変色に伴い分解物の増加及び含量の低下が認められたが、長期保存試験ではわずかな含量の低下がみられたものの、分解物の顕著な増加は認められなかった。製剤は室温で 36 ヶ月間安定であった。

審査センターは、申請資料 類縁物質の経時変化データについて HPLC クロマトグラムを提示し、経時変化をグラフ化すること及び 6 ヶ月以降で試験開始時より含量が低下している理由について説明を求めた。申請者は、「5℃での安定性試験で保存 6 ヶ月以降含量が低下していることについて、30℃での長期保存試験と同じく、含量低下に伴う分解物の増加が認められなかったこと及び 5℃での安定性試験においてロット番号 2715 の 6 ヶ月保存時の測定結果が ~ %とばらつきが認められることから、日間偏差又はバイアル間差によるものと判断する。ロット番号 2733 の 24 ヶ月保存時及び 36 ヶ月保存時の測定結果（平均 %及び %）に差が認められず、ロット番号 2755 の試験開始時、12 ヶ月保存時及び 24 ヶ月保存時の測定結果（平均 %、 %及び %）に差が認められておらず、ロット間で一定した低下傾向を示していないことから判断される。なお、本試験は、苛酷試験成績として申請時の資料 に記載していたが、本来コントロール試験であったことから、苛酷試験として評価を行う意義はないと判断し削除する。」との



回答が提出された。この回答を審査センターは妥当と考え、了承した。

審査センターは、申請資料 及び の安定性結果を製剤と溶解後の結果に分けて示すとともに、申請資料 及び に総類縁物質量の記載を求めた。これらに対し申請者から適切な対応がなされた回答が提出されたため、審査センターはこれらの回答を了承した。

## 二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖毒性、その他の毒性に関する資料

L-PAM の毒性に関しては、剤型変更のため局所刺激性試験以外、新たな毒性試験は実施されていない。

単回投与毒性試験に関しては、ラット(錠剤申請時資料)及びイヌ(参考資料)の試験成績が提出されている。ラットでの概略の致死量は静脈内投与で 5.1~6.6mg/kg、経口投与で 13.0~16.0mg/kg、腹腔内投与で 5.4~6.1mg/kg、イヌでの概略の致死量は静脈内投与で 1.0~2.0mg/kg と判断されている。

反復投与毒性試験に関しては、ラットを用いた 1 ヶ月間経口投与試験(錠剤申請時資料)、イヌを用いた 5 日間、10 日間静脈内投与試験(参考資料)及び 14~18 日間静脈内投与試験(錠剤申請時資料)、さらにサルを用いた 14~17 日間静脈内投与試験(錠剤申請時資料)が提出されている。1 ヶ月間経口投与試験において 0.5mg/kg 以上で死亡、骨髄抑制、精子形成不全及び消化管出血等が認められ無毒性量は 0.5mg/kg 未満と判断されている。イヌを用いた 5~18 日間及びサルを用いた 14~17 日間静脈内投与試験ではラットとほぼ同様な毒性所見が認められ、無毒性量はイヌで 0.025mg/kg、サルで 0.0128mg/kg と判断されている。なお、げっ歯類を用いた静脈内投与による反復毒性試験を実施しなかった理由として経口投与試験において毒性学的曝露が十分であり、静脈内によって新たな毒性所見が発現する可能性は低いこと、また経口時の無毒性量が臨床用量より低く、静脈内投与によりさらに低くなる可能性が考えられるため実施する意義は低いと判断されている。また、非げっ歯類を用いた反復投与試験の投与期間は 5~18 日間であるが、これらの試験で認められた毒性所見はアルキル化剤に特徴的な毒性のみであり、無毒性量及び死亡が認められる用量は臨床用量より低い。ラット、イヌ、サルにおける致死量は、ヒトの臨床用量より低いか、又は同等であるが、これらの動物における死因は骨髄毒性によるものであり、長期の試験を実施する意義は低いと判断されている。

生殖発生毒性試験に関しては、ラットを用いた経口投与による胎児器官形成期試験(錠剤申請時資料)及び文献考察を行っている。経口投与による胎児器官形成期試験の結果、親動物の生殖能に影響を及ぼさないが、胎児での催奇形性作用、出生児での発育阻害作用が認められている。L-PAM の dl-体である dl-メルファランにおける胚・胎児致死及び催奇形性、さらに他のアルキル化剤の生殖発生毒性について文献による考察を行った結果、L-PAM による黄体数・着床数の減少、胎児の致死作用・子宮内発育抑制・催奇形性作用、出生児の生存率の低下・発育抑制・雌雄性腺に対する作用等の出現する可能性が考えられて

いる。

局所刺激性試験はイヌを用いた静脈周囲及び筋肉内への投与により、L-PAM が血管から漏出した場合、刺激性が認められている。

不純物及び代謝物の毒性試験は実施されていない。

審査センターでは、新投与経路医薬品の申請に際しては、臨床投与経路にて動物試験を行うことが原則であり、ラット静脈内反復投与試験を実施しない根拠が不十分であること、更に静脈内反復投与による新たな毒性発現の可能性について申請者に説明を求めた。経口投与による試験において、0.5mg/kg 以上の群で骨髄抑制とこれに起因した血小板の減少による出血、免疫系組織の萎縮等が認められた。これらの所見はアルキル化剤に特徴的な毒性であることから、L-PAM の直接作用によるものと考えられる。また骨髄毒性により多数の動物が死亡していることから極めて大量の L-PAM による曝露がなされたものと判断され、反復投与時の毒性に関する情報は十分に得られていると考えられた。更に、静脈内及び経口投与時の血漿中薬物濃度、単回投与毒性試験における静脈内及び経口投与時の毒性所見を考慮すると、静脈内反復投与試験では、臨床用量より極めて低い用量で全例が死亡する可能性が考えられ、L-PAM の毒性を把握することは困難であると考えられたとの回答が得られ、これを了承した。

審査センターは、イヌ単回静脈内投与試験の概略の致死量(1~2mg/kg)がヒト（小児を含む）の臨床用量(2~3mg/kg)を下回っていることから、ヒトでの安全性について説明を求めた。L-PAM は造血幹細胞移植時の前処置として、骨髄細胞への殺作用及び腫瘍細胞の根絶を目的として、抗悪性腫瘍剤としての通常量の数倍を投与するもので、骨髄細胞が全て死滅しても、移植された造血幹細胞による造血回復が期待できる。L-PAM を用いた一連の一般毒性試験における致死量は臨床用量を下回っているが、これらの試験にほぼ共通してみられた所見は骨髄及び生殖器への影響であり、死因は骨髄毒性によるものである。従って、致死量を動物に投与した場合には、造血回復が出来ないため死に至るが、ヒトにおいては造血幹細胞を移植するため、造血回復が期待できるとの回答が得られ、これを了承した。

審査センターは単回投与毒性試験の概略の致死量及び反復投与毒性試験の無毒性量から考え、毒性試験からヒトへの安全性を担保するデータは得られているとは考えにくいことからヒトの臨床試験に入る際、どのような考察を行い、治験に入ったのか説明することを求めた。申請者は毒性試験における致死量及び無毒性量から考え、臨床用量を考慮すると、ヒトへの安全性を担保することは難しいと考える。しかしながら臨床試験を開始した 1995 年当時、海外の臨床研究報告(約 500 例)、また国内においても研究班による臨床試験報告(69 例)があり、これまでの国内外の使用経験の範囲を超えない用量での臨床試験を開始することに問題はないと判断したとの回答が得られ、これを了承すると共に、ヒトへの安全性についてと題する新たな項目を設け資料に記載させた。

審査センターは、錠剤申請時に Seg. I 及び Seg. III を行っていないことへの妥当性について、更に、アルキル化剤の文献引用により考察しているが、再度詳細に考察することを求

めた。申請者は錠剤申請当時においても、アルキル化剤は胚・胎児致死作用、発育抑制作用、催奇形性作用を示すことが知られており、他のアルキル化剤と同様の生殖発生毒性が予想されており、この様な状況から催奇形性作用を重視した 1965 年の指針に基づいて、ラット Seg. II のみを実施したものと推察された。ラット胎児器官形成期経口投与試験において、6/36 例が死亡する程の大量が投与され、胎児では胚・胎児死亡、催奇形性、出生児では発育障害が認められた。一方、L-PAM の光学異性体である dl-メルファランの試験では胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている。更に、反復経口投与毒性試験においては、卵巣、精巣重量の減少、精子形成不全等が認められた。以上のことから、L-PAM は動物試験において生殖能、胎児、出生児への影響があるものと考えられた。従って、使用上の注意に妊婦等への注意喚起のための記載を行っているとの回答が得られ、これを了承した。

なお、新たに実施した試験資料、錠剤申請時の提出資料、文献的考察に関する資料に区分させ、全面的に資料を修正させた。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

新たな薬理試験は実施されていない。

薬理作用に関する資料としては、文献報告及び錠剤申請時（効能・効果；多発性骨髄腫）の提出資料から、L-PAM の抗腫瘍作用及び骨髄抑制作用について、以下の説明がなされた。

L-PAM の抗腫瘍作用は、既承認の錠剤申請時に抗腫瘍スペクトル及び他のアルキル化剤との効力比較に関する資料を提出しており、これらの試験成績より、L-PAM はラット固形腫瘍（Flexner-Jobling 癌、Jensen 肉腫等）、マウス固形腫瘍（Carcinoma1025、Ridgway 骨肉腫）等の各種可移植腫瘍に対して抗腫瘍効果を示し、アルキル化剤の中ではシクロホスファミドと並んで多種の腫瘍に有効性を示した。錠剤の申請時以降に米国の National Cancer Institute (NCI) で実施されたスクリーニング試験の成績では、L-PAM はシクロホスファミド（CPA）又はダカルバジン等の他のアルキル化剤あるいは臨床的に抗腫瘍作用の認められている代謝拮抗剤又は抗腫瘍性抗生物質製剤等の他の抗悪性腫瘍剤と比較しても広い抗腫瘍スペクトルを有することが認められた。

また、L-PAM の小児固形腫瘍に対する有効性の検討として実施されたヌードマウス移植ヒト神経芽腫及びヒト骨肉腫、免疫抑制マウス移植ヒト横紋筋肉腫並びにヌードラット移植ヒト神経膠腫に対する抗腫瘍作用の試験では、L-PAM はヌードマウス移植ヒト神経芽腫（TNB9）に対して、CPA と同程度の抗腫瘍作用が認められ、またヒト骨肉腫に対しても抗腫瘍作用が認められた。さらに、免疫抑制マウスに移植した治療歴のない横紋筋肉腫の増殖を用量に依存して抑制し、L-PAM 13mg/kg の腹腔内投与では腫瘍を完全に退縮させ、CPA、ビンクリスチン、アクチノマイシン D 及びドキシソルビシン(DOX)による治療に対して抵抗性を示した患者より摘出した横紋筋肉腫株に対しても抗腫瘍作用が認められた。また、L-PAM はヒト神経膠腫を移植したヌードラットの生存期間を対照群に比べ延長した。

骨髄抑制作用に関して、イヌ単回投与毒性試験において L-PAM 0.5mg/kg 以上の経口投

与で白血球数の減少、1.0mg/kg以上の経口投与でリンパ球数、血小板数及び網状赤血球の減少が認められたのをはじめ、全ての一般毒性試験で骨髄抑制が認められた。

一般薬理作用に関しては、錠剤申請時の提出資料及び文献報告から、以下の説明がなされた。

L-PAMの高用量投与で発現した自発運動量の低下、脳波の変化、体温下降、血圧及び心拍数の変化、尿電解質の排泄抑制は、他のアルキル化剤（イホスファミド(IFM)、CPA、ラニムスチン、ダカルバジン）でもみられる作用であった。また、ヒト血液を用いた溶血性に関する試験において高用量でみられた溶血作用については、L-PAMに特有の作用である可能性があるが、L-PAMの濃度が1~5mg/mLと高く、臨床使用（通常ヒトへの高用量投与時のCmaxは10μg/mL前後である）で発現する可能性は低いものと考えられる。毒性試験の血液学的検査で溶血性を疑わせるような所見（網状赤血球上昇、ビリルビン値上昇等）はみられず、臨床使用においても同様な所見は認められていない。これらの作用は、本剤の用法・用量の用量域では軽度又は一過性のものであり、十分に把握し対処することにより、本剤の臨床使用において特に問題になる変化ではないと考えられる。

審査センターは、白血病、悪性リンパ腫及び多発性骨髄腫に対する効力を裏付ける試験として、ヒト腫瘍細胞を用いた*in vivo*試験の成績が示されていないことから、その理由について申請者に説明を求めた。

白血病、悪性リンパ腫及び多発性骨髄腫に関して、資料中にヒト腫瘍細胞を用いた*in vivo*試験成績は示していないが、このうち多発性骨髄腫については、既に承認されているアルケラン錠の効能・効果であり、その有用性は認められているものと考えられる。一方、白血病及び悪性リンパ腫については薬理試験においてヒト腫瘍細胞に対する有効性を確認していないが、国内第II相臨床試験開始当時（1995年12月）、海外で多発性骨髄腫、白血病、悪性リンパ腫、小児固形腫瘍などにおける造血幹細胞移植の前処置に本剤が用いられており、国内でも1980年代から個人輸入により同様の目的で本剤が使用され、その成績に関する報告も多数出されている。従って、これら本剤の臨床使用における報告より白血病、悪性リンパ腫に対する効力は裏付けられているものと判断し、国内第II相臨床試験を開始したと回答し、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、L-PAMの大量療法による薬理作用としての特徴を、腫瘍組織中への移行性にもふれ、作用機序の面から説明するとともに、ヒト腫瘍移植動物モデルでの抗腫瘍作用の検討において用いた薬物の投与量及び投与方法の妥当性を臨床用量と比較し、考察するよう申請者に求めた。

L-PAMは、他のアルキル化剤と同様、細胞内に取り込まれた後、分子内の2個の塩化エチル基を介してDNA鎖間、DNA鎖内架橋形成あるいはDNAタンパク架橋形成を通して、抗腫瘍作用、免疫細胞及び骨髄細胞などに対する細胞障害性を発現する。ヒトリンパ芽球細胞(RPMI6410)を用いた検討では、L-PAMとDNAの架橋形成は濃度及び時間に依存することが報告(Cancer Res 40:1169, 1980)されている。また、L1210マウス白血病細

胞を用いた *in vitro* における検討により、L-PAM の細胞内濃度及び細胞傷害性が、L-PAM の培地濃度に依存することが認められている (Biochem Pharmacol 27:2865, 1978)。なお、L 1210 マウス白血病細胞を用いた検討で、L-PAM の腫瘍細胞内への取り込みは 2 つのタイプの異なる L-ロイシン輸送系を介して能動的に行われる (Biochem Biophys Acta 550:309, 1979) こと、これらの輸送系は LPC-1 マウス形質細胞腫細胞 (J Biol Chem 254:1057, 1979)、L5178Y リンパ芽球 (Cancer Res 39:353, 1979) 及び MCF-7 ヒト乳癌細胞 (Cancer Letters 10:243, 1980) にも存在すること、さらに受動輸送による取り込みも存在することが示唆されており (Eur J Cancer 35:1403, 1999)、L-PAM の大量投与により細胞内移行性が向上するものと考えられると申請者は回答した。

また、ヒト腫瘍移植動物モデルにおける抗腫瘍作用の検討では、4~10 mg/kg 程度の L-PAM を皮下あるいは腹腔内に投与し、抗腫瘍作用が認められている。また、各試験において、L-PAM 投与による動物の死亡は認められていない。抗腫瘍作用を示す投与量における血中濃度等の情報がないため、明らかではないが、動物における致死量と臨床用量の関係 (毒性の項「L-PAM の毒性と総投与量との関係」)、及び抗腫瘍作用が認められた用量で動物の死亡がみられていないことより、本試験において L-PAM は臨床用量より低い用量で抗腫瘍作用が認められているものと考えられる。一方、臨床では L-PAM は造血幹細胞移植時の移植前に、骨髄致死量の数倍もの高用量を投与し、骨髄機能の抑制及び腫瘍細胞の根絶を目的とした前処置に応用することが検討されてきた。骨髄抑制作用についての比較では、ヒトでは L-PAM 140mg/m<sup>2</sup> で骨髄枯渇作用がみられ、マウスでは 26mg/kg (腹腔内投与) により顕著な骨髄抑制作用 (末梢血のリンパ球、単核球及び顆粒球並びに骨髄中のリンパ球、赤芽球及び骨髄球数の減少) が認められている (Int J Cancer 72:801, 1997)。さらに、L-PAM の動物における致死量と臨床用量の関係については、毒性の項「L-PAM の毒性と総投与量との関係」で考察しているように、L-PAM による動物の死因は骨髄毒性であり、その致死量は臨床用量と比べて低いか、もしくは同等であった。これらのことから、臨床使用における本剤の有効性を期待し得るものと判断したと申請者は回答した。

さらに、審査センターは、L-PAM の骨髄抑制の発現に必要な濃度及び作用持続時間等が不明であったことから、宿主の成熟リンパ細胞の *in vitro* での細胞増殖に対する L-PAM の抑制濃度について申請者に説明を求めた。

L-PAM のリンパ細胞及び骨髄細胞への細胞障害性について、CD2F1 マウス (体重 20±1g) に L-PAM 10mg/kg 及び 26mg/kg を腹腔内投与し、経時的に末梢血及び骨髄を採取 (1群 3 匹) し、末梢血については、リンパ球・単核球・顆粒球の数、骨髄細胞についてはリンパ球・赤芽球・骨髄球の数を各々フローサイトメトリーにより測定した結果 (Int J Cancer 72:801, 1997)、L-PAM が末梢血リンパ球に与える影響は高用量群 (26mg/kg) の方が顕著であり、投与 3 日後ではリンパ球数が 25% 以下に減少し、投与 7 日以降には回復し始め 21 日後では 75% 程度に回復している。一方、骨髄のリンパ球は L-PAM 投与 3 日後にはほぼ 0 になり、14 日後には正常値にまで回復し、他の血液細胞でも同様の推移が認められた。ま

た、マウスあるいはヒトから分離した血液前駆細胞 (CFU-gm、BFU-e、CFU-e、CFU-meg (マウスのみ)) に L-PAM 0.31、3.1、31 $\mu$ M を 1 時間作用させた時の細胞傷害性の検討 (Cancer Res 50:4038, 1990) では、L-PAM の用量に依存してコロニー形成が抑制され、マウス及びヒトの何れの血液前駆細胞でも L-PAM 31 $\mu$ M により 96~100% の抑制が認められている。L-PAM の AUC は投与量にほぼ比例し、220mg/m<sup>2</sup> までの投与量で線形の薬物動態を示すと考えられる。ことより、140 及び 200 mg/m<sup>2</sup> 投与時の Cmax から L-PAM のヒトでの 1 日投与量 (60~100mg/m<sup>2</sup>) における Cmax は約 6~10  $\mu$ g/mL と推測される。また、サルにおける骨髓中の濃度と血中濃度の関係 (Cancer Treat Rep 64:559, 1980) より、ヒトに 1 日投与量である 60~100mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与した時の骨髓中の L-PAM 濃度は 3~5  $\mu$ g/mL 程度と推測される。この値はマウス及びヒトの血液前駆細胞に対する細胞傷害性の IC<sub>70</sub> 値 (7.2 $\mu$ M : 2.2  $\mu$ g/mL) を上回り、血液前駆細胞のコロニー形成を 96~100% 抑制する L-PAM の濃度である 31 $\mu$ M (約 9.5  $\mu$ g/mL) の 1/3~1/2 程度である。しかしながら、*in vivo* における骨髓抑制作用の試験において、L-PAM による骨髓リンパ球の減少は投与直後よりも投与 3 日後に顕著に認められることを考慮すると、本剤の投与により骨髓抑制作用を期待し得るものと考えられる。なお、L-PAM の静脈内投与については、古くより臨床研究が主体となった検討が進められており、1978 年 Ross らが比較的低用量 (16mg/m<sup>2</sup>) を用いてから、中等量 (25~50mg/m<sup>2</sup> あるいは 80mg/m<sup>2</sup> 以下) へと増量され、さらに大量の投与が 1980 年代前半より検討されている (日常診療と血液 5:29, 1995)。本薬の投与量及び投与方法に関しては、これら長年にわたる臨床研究や実地医療の中で、造血幹細胞移植の前処置剤として腫瘍細胞の根絶並びに骨髓細胞や免疫細胞の除去に対して有効かつ安全性の高い投与量及び投与方法が確立されていると考えられた。従って、国内での治験においては、治験開始当時、既に実際に医療現場で用いられている標準的な regimen をもとに用法・用量を設定したものであり、本薬の動物における薬理試験の情報からその妥当性を改めて検討したものではないと申請者は回答した。

審査センターは、本剤の申請効能が白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髓腫、小児固形腫瘍における造血幹細胞移植時の前処置であることを踏まえ、抗腫瘍効果のみならず、骨髓抑制作用の観点からも本剤の薬理作用についてまとめるよう指導し、これら回答を了承した。

また、審査センターは、効力を裏付ける試験として、本薬の投与を腹腔内投与とした理由及び投与経路の相違による効果への影響について申請者に尋ねた。効力を裏付ける試験として提出した報告は、いずれも申請者とは関係なく実施された試験の成績でありこれらの試験に用いられた動物種 (マウス、ラット) における静脈内投与と腹腔内投与による AUC や血中濃度推移を比較したデータはなく、AUC や薬物動態パラメータの観点より各試験における投与経路や用量の妥当性を論じることはできなかった。しかし、急性毒性試験において、静脈内投与と腹腔内投与で概略の致死量はほぼ同じであり、発現した症状及び回復時期もほぼ同様であった。また、少数の腫瘍での比較ではあるが、資料 の薬理作用の

項「各腫瘍に高い効果を示したアルキル化剤」に示した Yoshida Hepatoma 及び Dunning IRC-741 Lukemia に対する抗腫瘍作用において、静脈内投与と腹腔内投与に顕著な効果の差は認められなかった。これらのことより、本剤の静脈投与における動物試験での抗腫瘍作用は、腹腔内投与による試験結果より類推し得るものと考えられると回答し、審査センターはこれを了承した。

さらに、審査センターは、薬理作用の項では L-PAM の単回又は 4-7 日毎に 3-4 回投与のデータのみであったことから、臨床における用法（投与方法）を 2 又は 3 回連日投与とした根拠について、L-PAM の薬理作用の観点から考察するよう申請者に求めた。

通常、毒性、薬理及び薬物動態試験成績に基づき、適切と考えられる開発薬物の投与スケジュール及び投与量を設定し、臨床試験において改めてそれらを検証することが必要と考えられる。本剤については、国内第Ⅱ相臨床試験の開始以前に、海外で既に多発性骨髄腫、白血病、悪性リンパ腫、小児固形腫瘍などにおける造血幹細胞移植の前処置に用いられており、さらに国内でも 1980 年代から厚生省がん研究助成金による班研究や個人輸入により同様の目的で本剤が使用されていた。これら臨床での実使用の成績を重視して、本剤の用法は 2 又は 3 回連日投与することとした。なお、国内第Ⅱ相臨床試験開始にあたり、本剤の用法・用量は、本邦での 10 年間（1985～1995 年）における本剤を用いた臨床研究報告を基に治験担当医師との協議により設定した。このため、今回申請した本剤の効能・効果に対する用法・用量の設定にあたっては、特に薬理試験の結果を参考にしていない。しかしながら、本剤などナイトロジェンマスタード系のアルキル化剤は、細胞周期の G1 後期～S 期において感受性が高く、抗腫瘍作用及び骨髄抑制作用などは S 期に入った時に現れ、細胞増殖のサイクルの進行は G2 期で阻止され、細胞死が生じる。従って、効率的に L-PAM の作用を発揮させるためには、感受性が高い時期に L-PAM を作用させることが望ましく、これには 4～7 日毎に間歇的に投与するよりも、連日投与する方が適していると考えられると回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、L-PAM の一般薬理作用に関する資料として既承認時の錠剤の成績が提出されていたことから、今回申請の用法・用量を考慮し、これらのデータで担保しようと考えた理由を考察するよう申請者に求めた。

L-PAM の既承認時に提出した一般薬理試験の中樞、腸管輸送能並びに水及び電解質代謝に対する作用については、経口投与で実施したが、この試験において自発運動量の低下、脳波の変化、体温低下、腸管輸送の抑制や水及び電解質の排泄抑制作用が既に認められた。これらの作用は他のアルキル化剤にも認められる作用であること、さらに高用量の L-PAM を静脈内投与した場合においても発現することが予想されたため、改めて静脈内投与による試験は実施しなかった。また、呼吸・循環器系に対する作用は、静脈内投与により最高投与量 100mg/kg まで試験している。ヒトに対する 1 日投与量である 100mg/m<sup>2</sup> は約 2.8mg/kg に相当するので、それから換算すると、臨床用量に相当する投与量において呼吸数の増加、一過性の血圧低下並びに心拍数増加などが認められている。なお、自律神経系