

及び平滑筋に対する作用などの *in vitro* 試験は、ヒトに 100mg/m² を静脈内投与したときの推定 C_{max} である約 10 μg/mL の 3 倍以上に相当する 30.5mg/L で試験を実施し特に影響は認められなかった。しかしながら、本剤の臨床使用における安全性は、L-PAM の錠剤承認時に提出した一般薬理試験結果により十分に担保できるものではなく、国内臨床試験及び臨床研究報告の結果なども考え併せる必要があるものと考えられた。そこで、臨床試験結果の副作用について検討したところ、一般薬理試験の結果から本剤の臨床使用により自発運動量の低下、脳波の変化、体温低下、腸管輸送の抑制、水及び電解質の排泄抑制作用、呼吸数の増加、一過性の血圧低下並びに心拍数増加などの発現が予測されたものの、国内で実施した第Ⅱ相臨床試験（総計 42 例； ）及び国内臨床研究（総計 69 例）における主な副作用は、悪心・嘔吐、下痢及び口内炎・粘膜炎などであり、特に一般薬理の結果を反映するものではなかった。臨床試験では基礎疾患として心疾患を有していた患者において心筋症、心房細動、不整脈が認められたことより、添付文書の使用上の注意に心機能障害のある患者に対する慎重投与等を明記し、注意喚起することとした。一般薬理試験で認められた作用は患者の状態を十分に把握し用いることにより対応できるものと考えられることから、本剤の臨床使用を妨げるものではないと考えられる旨を回答し、審査センターはこれを了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料としては、L-PAM の薬物動態を検討した文献報告及び錠剤申請時（効能・効果；多発性骨髄腫）の提出資料等から、以下の説明がなされた。

イヌに L-PAM の ¹⁴C 標識体 ([¹⁴C]L-PAM) 0.45mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中未変化体はα相（分布相）における消失半減期 (t_{1/2α}) 0.24 時間、β相（消失相）における消失半減期 (t_{1/2β}) 1.1 時間で速やかに二相性に消失した。また、血清中総放射能は三相性に消失し、γ相（消失相）における消失半減期 (t_{1/2γ}) は 180 時間であった。ラット及びサルに [¹⁴C]L-PAM を各々 1.6mg/kg 及び 0.75mg/kg 単回静脈内投与したとき、血清中未変化体はいずれも一相性に消失し、消失半減期 (t_{1/2}) は各々 0.87 時間及び 1.9 時間であった。

イヌ、ラット及びサルに [¹⁴C]L-PAM を単回静脈内投与し、臓器・組織中放射能を測定した。いずれの動物種においても放射能は投与後速やかに全身に分布し、大部分の臓器・組織中濃度は血清中濃度と同程度となった。比較的高濃度の放射能が認められた臓器は、腎臓、肝臓、膀胱、膵臓及び胆嚢であった。投与後 2 時間では胆汁又は腸管に高い放射能が認められ、胆汁排泄が示唆された。ラットに [¹⁴C]L-PAM を単回静脈内及び経口投与し、全身オートラジオグラフィにより、放射能の分布を検討した結果、胃を除く臓器・組織への分布は静脈内投与と経口投与と同様であり、膵臓、腎髄質及び肝臓に高い放射能が認められた。放射能分布から、L-PAM の排泄経路として消化管、腎臓及び唾液への排泄が示唆さ

れた。

ヒト血漿蛋白又は血清蛋白への結合率は、0.09～500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で約55～90%の範囲であった。L-PAM 5 mg/m^2 及び220 mg/m^2 を悪性腫瘍患者に静脈内投与した後の血漿中未変化体の遊離型分率 (fu) は0.0598～0.460 (投与後10又は15分の平均値)と被験者によって大きく異なったが、投与量による違いは認められなかった。また、ラットにおける血球移行率は0.018～10.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で約37%であった。

イヌ、ラット、サル及びマウスの尿並びにサルの血清及び胆汁中からL-PAMの代謝物として、L-MOH(monohydroxymelphalan)及びL-DOH(dihydroxymelphalan)が同定された。サルに $[^{14}\text{C}]\text{L-PAM}$ 0.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与2時間後の血清中放射能の32%が未変化体、52%がL-DOHであった。胆汁中放射能のうち未変化体の占める割合は、イヌでは72%～86%、サルでは8～9%と種差が認められた。一方、尿中放射能のクロマトグラムでは顕著な種差は認められなかった。

イヌに $[^{14}\text{C}]\text{L-PAM}$ 0.45 mg/kg を単回静脈内及び経口投与したとき、放射能の尿中排泄率は投与後11日間で各々45%及び43%で、糞中排泄率は各々24%及び26%であった。排泄経路に投与経路による違いは認められず、経口投与での生物学的利用率が高いこと及び胆汁への排泄が示唆されている。サルに $[^{14}\text{C}]\text{L-PAM}$ 0.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能の尿及び糞中排泄率は投与後13日間で各々52%及び8%であり、主排泄経路は尿中であつた。

悪性腫瘍患者にL-PAM 200 mg/m^2 もしくは140 mg/m^2 を2～20分間で静脈内投与したとき、血漿中未変化体は $t_{1/2\alpha}$ 約8.9分、 $t_{1/2\beta}$ 約73.3分で二相性に消失した。L-PAMを多発性骨髄腫又はその他の悪性腫瘍患者に140～220 mg/m^2 静脈内投与したとき、いずれもL-PAMの薬物動態パラメータはほぼ同様の値であり、未変化体は血漿中から $t_{1/2\alpha}$ 6.5～16分、 $t_{1/2\beta}$ 41～83分で速やかに二相性に消失した。また、投与後24時間には血漿中未変化体濃度は定量限界 (20 ng/mL) 以下になった。

悪性腫瘍患者における $[^{14}\text{C}]\text{L-PAM}$ 又はL-PAM静脈内投与後の血漿及び尿中には、未変化体、L-MOH及びL-DOHが認められた。悪性腫瘍患者8例にL-PAM 0.5 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中には大部分が未変化体として存在した。悪性腫瘍患者9例にL-PAM 5 mg/m^2 又は220 mg/m^2 を静脈内投与したとき、尿中未変化体排泄率は2.5～92.8% (平均34.2%及び21.3%)であり、被験者によって大きく異なったが、総クリアランス (CL) には被験者間で大きな違いは認められなかった。

小児患者15例及び成人患者11例にL-PAM 140 mg/m^2 を静脈内投与したとき、 $t_{1/2\beta}$ 、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、CL及び分布容積 (Vd) は、小児と成人とではほぼ同様の値であった。

悪性腫瘍患者28例にL-PAMを70～200 mg/m^2 静脈内投与したとき、患者のEDTAクリアランス (CL_{EDTA}) とCLの相関性が認められた。また、9例の卵巣癌患者にL-PAMを12 mg/m^2 静脈内投与したとき、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) と消失速度定数 (β)

の間に相関性が認められた。一方、 CL_{EDTA} あるいは CL_{CR} と薬物動態パラメータとの間に相関性を見出せなかったとする報告 (Eur J Cancer Clin Oncol 25:899, 1989, Anticancer Res 14:2379, 1994) も認められた。

進行卵巣腺癌患者 7 例に、L-PAM の総量 7.9~30.2mg を 1 回ないし 2 回 (2 日連続) で静脈内投与したとき、未変化体の AUC が $47\text{mg}\cdot\text{分/L}$ 以下では血液毒性は認められなかった。それ以上の AUC で骨髄抑制が認められ、グレード 3 及び 4 (WHO 副作用基準) の白血球減少及び好中球減少が $86\sim 111.8\text{mg}\cdot\text{分/L}$ で認められた。

審査センターは、国内での臨床用量における L-PAM の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータについて欧米人データと比較し、その相違について考察するとともに、国内における L-PAM の投与量と血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータと有効性及び安全性との関連、また今後の L-PAM の国内臨床用量における血漿中濃度推移などの検討の有無について説明するよう申請者に求めた。

国内臨床用量における L-PAM の薬物動態に関して、本邦においては臨床用量での薬物動態を検討した成績はこれまでに報告されていない。本邦における臨床用量は、本邦での 10 年間 (1985~1995 年) にわたる臨床研究報告を調査し、さらに本剤の使用経験が豊富な医師と検討した結果、最大の効果が期待でき、かつ忍容性が確保できる用法・用量として設定された。これらの用法・用量は総投与量としては英国承認用量の範囲ではあるが、単回投与ではなく 2 ないし 3 日に分けて投与する方法については、海外においては厳密に規定されていない。従って、海外で高用量投与後の薬物動態を検討した報告 (

Invest New Drugs 1:331, 1983, Cancer Chemother Pharmacol 16:300, 1986, Cancer Chemother Pharmacol 22:348, 1988, Bri J Heamatology 95:527, 1996, Anticancer Res 17:605, 1997, Cancer Chemother Pharmacol 16:184, 1986, Anticancer Res 14:2379, 1994) では、いずれも総量を bolus 又は点滴静注で単回投与した時の成績であり、国内の用法・用量に相当する投与方法での成績は得られていない。以上のことから、国内での臨床用量における L-PAM の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータについて欧米人との相違について検討することはできなかった。また、L-PAM の薬物動態と有効性及び安全性との関連に関しては、上記の海外における種々の投与量での薬物動態の結果から、血漿中未変化体は $t_{1/2\alpha}$ 6.5~16.3 分、 $t_{1/2\beta}$ 41~83 分で速やかに消失し、投与 24 時間後には定量限界以下 (20ng/mL) となることが示され、反復投与による蓄積はないものと考えられる。さらに種々の報告 (Clin Pharmacol Ther 26:73, 1979, Eur J Cancer 28:1311, 1992) を併せて検討した結果、投与量と AUC に相関性が認められた。また、L-PAM の加水分解速度は pH に依存することから、尿中での半減期が被験者間でばらついた原因は尿の pH が被験者によって異なったためと推察され、L-PAM の代謝には代謝酵素の関与は認められておらず、非酵素的に分解するものと考えられる。これらの薬物動態プロファイルから推察して、L-PAM の薬物動態が反復投与によって変化することは考えにくいと思われる。従って、2 ないし 3 日に分けて投与した場合でも、トータルでみた AUC は、総量をまとめて単回投

与した場合と同程度であると考えられる。薬物動態の人種差が生じる要因として、蛋白結合率、代謝酵素活性及び腎排泄過程の違い等が考えられるが、このうち代謝酵素活性の違いが原因になるものが多く報告され、薬物動態の人種差が最も一般的な原因とされている (Int J Clin Pharmacol Ther 38: 53, 2000)。しかしながら、L-PAM に関しては、代謝酵素の関与は認められておらず、代謝過程が原因となる人種差の可能性は小さいものと考えられる。造血幹細胞移植時の前処置として L-PAM を使用した多発性骨髄腫における臨床成績では、140~220mg/m² の投与量範囲において骨髄生着、移植関連死亡率及び奏効率に用量間の差は認められなかった。これらの成績から、140mg/m² 以上の投与量で十分な有効性が得られるものと考えられる。一方、安全性に関しては、投与量の増加に伴って副作用の増加が懸念されるが、これらの臨床成績では移植関連死亡率に用量間の差はなく、L-PAM 投与後の患者の状態の違いはないと考えられた。さらに、国内で実施した臨床試験においても 180~210mg/m² の投与量で、総じて良好な忍容性が認められている。以上のことから、140~220mg/m² の投与量範囲では、薬物動態パラメータと有効性及び安全性の間に関連性はないものと推察され、造血幹細胞移植時の前処置として L-PAM を国内臨床用量 (180~210mg/m²) で使用する際に、投与量の相違に伴う Cmax や AUC の違いによる有効性や安全性の違いを考慮する必要はないものと考えられる。さらに、今後の日本人での薬物動態の検討に関して、日本人での薬物動態に関する情報は治療上重要であるものの、L-PAM 投与後、造血幹細胞移植実施前に 2 ないし 3 日間にわたって経時的な採血を行うことに対する患者の負担を考慮すると、実際に日本人での血漿中濃度推移等の検討を実施することは困難であり、さらに治験審査委員会の承認や患者の同意を得るのは容易ではないと考えられたことから、本薬の承認申請に際しては新たに実施した臨床試験において国内での臨床研究報告等をもとに設定された用法・用量の妥当性を評価するとともに、薬物動態の成績として欧米人での成績を提出した。その結果、造血幹細胞移植の前処置として有効性及び安全性が認められたことから、用法・用量の妥当性が確認され、欧米人での薬物動態の成績は国内においても参考にできることが示唆されたものと判断した。従って、今後日本人患者を対象に、臨床用量での血漿中濃度推移等の薬物動態に関する検討を行うことは、特に計画していない旨を申請者は回答し、審査センターはこれらを了承した。

さらに、審査センターは、骨髄抑制作用と AUC の相関性の検討に関して、今回申請の用法・用量である大量化学療法時の AUC と骨髄抑制作用との関連について説明するよう申請者に求めた。

L-PAM のヒトにおける薬物動態に関する試験成績()、 (Cancer Chemother Pharmacol 16: 300, 1986)、 (Anticancer Res 17: 605, 1997)、 (Cancer Chemother Pharmacol 16: 184, 1986)、 (Clin Pharmacol Ther 26: 73, 1979)、 (Anticancer Res 14: 2379, 1994)、 (Eur J Cancer 28: 1311, 1992) ; n=146 (上記の) 集計総数)) を集計して解析した結果、L-PAM の投与量と AUC の間に相関性が認められ、大量化学療法時においても L-PAM の AUC は

投与量にほぼ比例して増加するものと考えられた。大量化学療法時での骨髄抑制作用について直接検討した成績はないが、骨髄移植の前処置においては移植された骨髄の生着のために骨髄細胞を完全に除去することが必要と考えられる。そこで、骨髄移植の前処置として L-PAM が投与された報告 (Hematol Oncol 6: 167, 1988、Blood 80(7): 1666, 1992、J Clin Oncol 12(4): 759, 1994、Blood 84: 950, 1994、Bone Marrow Transplantation 15: 367, 1995、N Engl J Med 335: 91, 1996、Recent Results in Cancer Research 144: 27, 1998、Bone Marrow Transplantation 23: 1003, 1999、Blood 93: 55, 1999) について、移植の成否の指標となる移植関連死亡率を見ると、140mg/m² 投与で 15%、200mg/m² 投与で 0~6.7%、220mg/m² 投与で 0%を示した。ここで、140mg/m² 投与時の成績は大部分が全身放射線照射 (TBI) を併用した場合の成績であったことから、本剤単独での成績が含まれる報告のみを引用して 15% (27 例) としたが、TBI 併用時の成績を検討した他の報告も併せると 0~15% (全 206 例) となる。また、220mg/m² 投与時の成績については 27 例での成績が報告されているのみであった。さらに、140mg/m² 投与時と 200mg/m² 投与時の成績を直接比較した報告 (Blood 84: 950, 1994、Bone Marrow Transplantation 15: 367, 1995、Blood 93: 55, 1999) では、移植関連死亡率の大小に一定の傾向は認められなかった。以上のことから、140mg/m² から 220mg/m² の用量範囲では移植関連死亡率に用量相関性はなく、骨髄細胞を枯渇させた後の患者の状態は同程度であることが示唆された。一方、これらの報告ではいずれも移植した骨髄の生着が認められていることから、この用量範囲で移植の前処置として十分な骨髄抑制が認められたものと考えられる。以上のように、大量療法時での骨髄抑制作用と AUC の相関性について直接検討したデータを示すことはできないが、投与量と AUC との間に相関性が認められるにも関わらず、140mg/m² から 220mg/m² の高用量では骨髄抑制作用を反映する臨床効果に用量依存性はないことから、140mg/m² 以上の大量療法時においては骨髄抑制作用と AUC の間に相関性はみられないものと推察されると回答し、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、造血悪性腫瘍患者に L-PAM を静脈内投与したときのクリアランスと血漿蛋白結合の関連について検討した結果において、被験者間で尿中排泄率に相違がみられた原因を明確にするよう申請者に求めた。

患者背景については、被験者の年齢は 21~78 歳、クレアチンクリアランス (CL_{CR}) は 40~170mL/min と、いずれも大きなばらつきが見られた。血清アルブミン濃度は 26 及び 47g/L を示した被験者以外は 34~39g/L の間であり、大きなばらつきは認められなかった。また、L-PAM の血漿中での遊離型分率 (fu) と血清アルブミン濃度の相関は認められなかった。次に、L-PAM の消失には腎排泄、非酵素的な分解及びアルキル化による血漿成分への不可逆的な結合が寄与すると考えられることから、これらの要因について検討した。腎排泄速度については、糸球体濾過による腎排泄の程度には糸球体濾過速度 (GFR) と fu が関連することから、クレアチンクリアランス CL_{CR} (≒GFR) × fu と尿中未変化体排泄率の関連を検討したところ、相関は認められなかった。また、尿中未変化体排泄率は fu と

も直接相関しておらず、未変化体排泄率のばらつきは、GFR や蛋白結合率のばらつきに起因するものでもないと考えられる。一方、L-PAM の尿細管分泌に関する検討は実施されていないが、9 例中 7 例の CL_R (腎クリアランス) は $CL_{CR} \times fu$ の値を超えており、L-PAM の腎排泄には能動的な尿細管分泌の関与が示唆された。従って、尿中未変化体排泄率のばらつきの一因として、尿細管分泌過程における被験者間の変動が関与する可能性も考えられる。しかしながら、本試験では被験者間で AUC や総クリアランス (CL) の被験者間の相違は 4~4.5 倍であり、尿中未変化体排泄率との関連性も認められていない。腎機能の低下によって尿中排泄速度が遅延する場合には AUC や CL にも影響を及ぼすと考えられることから、本試験での尿中未変化体排泄率のばらつきが腎機能の違いによるとは考えにくいと思われる。また、本試験ではアルキル化による不可逆的結合に関する検討はされていないが、血漿成分へ不可逆的に結合した薬物は見かけ上血漿中からは消失するものの尿中には排泄されないことから、尿中未変化体排泄率のばらつきの一因になると考えられる。しかし、本要因に関しても腎機能の影響と同様に AUC や総クリアランスにも影響すると考えられることから、本試験で認められた尿中未変化体排泄率のばらつきの原因とは考えにくいと思われる。一方、L-PAM の安定性は pH に依存し、pH が低くなるに従い安定性が増すことが知られており (Cancer Treat Rep 64:559, 1980)、ヒト血漿中及び尿中での消失半減期を検討した試験 (Clin Pharmacol Ther 26:73, 1979) では、*in vitro* での $t_{1/2}$ は各々 1.3~2.5 時間及び 1.5~31.5 時間と被験者によって大きく異なる結果が得られている。従って、本試験において尿中未変化体排泄率がばらついた原因として、本薬の血漿中又は尿中における安定性が異なったことによる可能性が考えられる。このうち、前述のように尿中未変化体排泄率は AUC や CL と関連しなかったことから、血漿中での安定性の違いは、尿中未変化体排泄率にほとんど影響しないと推察された。一般に、尿の pH は 4.8~7.6 の間で変動することが知られており (生化学データブック、日本生化学会編、東京化学同人、p1598, 1979)、尿の pH によっては尿中での非酵素的な分解は無視できないと考えられる。本試験においては、投与後短い間隔 (0~0.5、0.5~1、1~2、2~4、4~6 時間) で尿サンプルを採取し直ちに凍結保存することによって、尿中での非酵素的な分解を最小限にとどめる方が採られた。しかしながら、この場合でも膀胱内での分解は避けられないことから、尿中未変化体排泄率のばらつきには被験者の尿の pH や貯留等の状態の違いによって膀胱内での分解の程度が異なったことが一因として考えられる。以上のとおり、本試験においては AUC や総クリアランスは尿中未変化体排泄率と関連しなかったことから、尿中排泄率のばらつきの原因として血漿中からの消失速度に直接影響を及ぼすような要因は考えづらく、膀胱内における非酵素的な分解の程度の個人差によるところが大きいと推察した。また、薬物動態に影響を及ぼすその他の要因として、併用薬、水分補給、食事摂取等が考えられるが、十分な知見は得られていないと回答し、審査センターはこれらを了承した。なお、 CL_{EDTA} と CL_{CR} を同一と扱うことの妥当性について申請者に説明を求め、両者は厳密に言えば同値ではなく、 CL_{EDTA} を用いる方が GFR をより正確に把握できると考えられるが、通常、

両者の測定値の差は臨床上大きな問題にはならないと考えられること、 CL_{EDTA} は一般に利用することが手技的に困難であり、使用上の注意に記載する上で適切な情報とは言い難いと考えられたこと、及び一般に良く利用される CL_{CR} をその限界をよく認識した上で投与量調節の目安として用いることは妥当であると考えられたことから、使用上の注意では CL_{CR} を指標とした投与量調節を記載する旨の回答を審査センターは了承している。

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) 成人に対する国内第 II 相試験

造血器腫瘍(白血病、悪性リンパ腫、及び多発性骨髄腫)に対する造血幹細胞移植時の前処置として本剤を投与した場合の造血幹細胞生着日、副作用並びに移植関連合併症、抗腫瘍効果、再発・再燃率、生存率等を検討する臨床試験を 19 年 月～19 年 月まで行った。

対象は、①疾患：急性白血病の寛解期及び慢性白血病の慢性期、ホジキン病の初回治療不応例及び再発期症例、非ホジキンリンパ腫は Working Formulation 分類(Cancer 49:2112, 1982)による high grade(初回治療後の寛解又は部分寛解症例、再発症例)、intermediate grade(international prognostic index(N Engl J Med 329:987, 1993)の high/high-intermediate risk group 初回治療後寛解症例、再発期症例)、low grade(初回治療後部分寛解症例、再発症例)、多発性骨髄腫、②15 歳以上 50 歳以下(ただし、自家骨髄、末梢血幹細胞移植の場合は 70 歳以下)、③Performance Status が 0～2、④血清クレアチニン \leq 1.5mg/dL、⑤同種骨髄移植では、同胞又は親に HLA(主要組織適合抗原)一致のドナーが存在する症例、の条件を満たす症例とした。本臨床試験では、症例の選択基準であらかじめ採取されている必要造血幹細胞数を規定していなかったが、造血幹細胞移植を安全に施行するために一般的に必要なと考えられていた幹細胞数(同種骨髄移植：有核細胞数 3×10^8 /kg(レシipient体重)以上、自家骨髄移植：有核細胞数 3×10^8 /kg(患者体重)以上、自家末梢血幹細胞移植：CD34 陽性細胞数 2×10^6 /kg(患者体重))に基づいて(造血細胞移植マニュアル:260, 第 2 版, 日本医学館, 1999)、担当医が試験への登録の可否を判断した。前処置に用いる本剤の用法・用量は、TBI との併用：本剤 $60\text{mg}/\text{m}^2$ (day -5, -4, -3)、TBI 1 回照射線量 $3\text{Gy} \times 2$ 回/日(day -2, -1)、多発性骨髄腫に対しては本剤単独：本剤 $100\text{mg}/\text{m}^2$ (day -3, -2)も可能とし、day 0 に造血幹細胞移植を行った。同種骨髄移植では原則として短期メトトレキサート(MTX)+シクロスポリン(CyA)にて免疫抑制を行った。造血幹細胞生着日の定義は、移植後、白血球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上となった日とした。副作用は WHO 副作用基準に準じて判定し、抗腫瘍効果は固形がん化学療法効果判定基準(日本癌治療学会編)に基づいて判定した。

試験に登録された症例は 27 例(年齢中央値 44 歳(20～65))で、うち 3 例が本剤を前処置に用いた造血幹細胞移植を 2 回受けた重複登録例であった。2 回目の登録を受けた 1 例は文書

同意が未取得のため GCP 不適合と申請者により判断され、除外例となった。試験実施計画書の規定を逸脱した症例の内訳は、症例選択基準違反 2 例(血清クレアチニン値、対象疾患外(骨髄異形成症候群))、除外基準違反 3 例(各 1 例ずつ合併症として脂肪肝、心筋症、不整脈あり)、用法・用量違反 1 例(本剤の総投与量が規定量より少ない(規定では $180\text{mg}/\text{m}^2$ を実際には $159\text{mg}/\text{m}^2$))、併用禁止薬違反 8 例、臨床検査関連の違反 20 例 32 件(網状赤血球 3 件、 β_2 -ミクログロブリン 13 件、クレアチニンクリアランス 14 件、尿検査 2 件)、同意・登録関連の違反 5 例(文書同意前に登録 3 例、本剤投与後に登録 1 例、TBI 開始後に文書同意 1 例)であった。

対象疾患は、多発性骨髄腫 12 例(うち 3 例は重複登録例、及び完全寛解 3 例)、非ホジキンリンパ腫 9 例(うち完全寛解 3 例)、ホジキンリンパ腫 1 例(部分寛解)、急性骨髄性白血病 1 例(部分寛解)、急性リンパ芽球性白血病 3 例(全て完全寛解)、骨髄異形成症候群 1 例(部分寛解)であった。前処置の内容は、TBI 併用 16 例(白血病 5 例、悪性リンパ腫 10 例、多発性骨髄腫 1 例)、本剤単独 11 例(全て多発性骨髄腫、うち 3 例は重複登録例)であった。

登録例 27 例(うち重複登録 3 例)中の造血幹細胞移植の種類は、自家骨髄移植 2 例、自家末梢血幹細胞移植 20 例、自家骨髄と末梢血幹細胞移植併用 1 例、及び同種骨髄移植 4 例であった。適格例 26 例(うち重複登録 2 例)中の輸注された幹細胞数の中央値(範囲)は、自家末梢血幹細胞移植(19 例)：CD34 陽性細胞数(5 例) $2.50 \times 10^6/\text{kg}$ (1.73~9.15)、有核細胞数(14 例) $6.70 \times 10^7/\text{kg}$ (0.16~50.0)、自家骨髄移植(3 例)：有核細胞数(3 例) $6.80 \times 10^7/\text{kg}$ (6.80~7.10)、同種骨髄移植(4 例)：有核細胞数(4 例) $2.74 \times 10^8/\text{kg}$ (2.15~3.05、レシピエント体重あたり)であった。適格例 26 例における移植後より造血回復までの日数中央値(範囲)は、白血球数($> 1,000/\text{mm}^3$)、好中球数($> 500/\text{mm}^3$)、血小板数($> 3 \times 10^4/\text{mm}^3$)及び血小板数($> 5 \times 10^4/\text{mm}^3$)についてそれぞれ、自家骨髄移植(3 例、うち 1 例は末梢血幹細胞移植と併用)：14 日(13~22)、16 日(15~22)、42 日(38~62)、及び 62 日(38~86)、自家末梢血幹細胞移植(19 例)：10 日(8~13)、10 日(8~13)、18 日(9~90)、及び 18 日(9~90)、同種骨髄移植(4 例)：12.5 日(11~15)、12.5 日(11~15)、22 日(18~24)、及び 23 日(18~27)であった。適格例 26 例において移植後に輸血された赤血球の総輸血量、血小板輸血の総単位数、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の総投与日数の中央値(範囲)は、それぞれ、自家骨髄移植(3 例、うち 1 例は末梢血幹細胞移植と併用)：2,000mL(400~2,400)、220 単位(180~360)、及び 21 日(16~26)、自家末梢血幹細胞移植(19 例)：800mL(0~13,600)、80 単位(20~1,305)、及び 11 日(0~40)、同種骨髄移植(4 例)：0mL(0~400)、87.5 単位(60~170)、及び 17.5 日(15~27)であった。

移植後に、抗腫瘍効果の評価が可能な悪性リンパ腫 5 例中 2 例が完全寛解及び 3 例が不変、多発性骨髄腫 8 例中 4 例が完全寛解、及び 4 例が不変であった。

GVHD(宿主対移植片病)については、同種骨髄移植を受けた 4 例中全てに急性 GVHD 及び慢性 GVHD が出現した(①急性リンパ芽球性白血病(2 歳)：急性 GVHD grade I(皮疹；移植後 11~36 日目)、慢性 GVHD へ移行(肝障害、口腔内)、②非ホジキンリンパ腫(2 歳)：

急性 GVHD grade I(皮疹;移植後 14~114 日目)、慢性 GVHD へ移行(肝障害、口腔内)、③ 骨髓異形成症候群(4□歳):急性 GVHD grade II(下痢、皮疹(移植後 27~61 日目)、慢性 GVHD へ移行(唾液分泌減少、下痢)、④急性リンパ芽球性白血病(2□歳):急性 GVHD grade I (肝障害、移植後 18 日目~)慢性 GVHD へ移行(肝障害)、なお急性 GVHD の grade は Transplant 18:295, 1974 に基づいて判定した)。

適格例 26 例における有害事象は、自家骨髓移植(2 例):下痢 2 例、口内炎・粘膜炎 1 例、悪心・嘔吐 2 例、GOT/GPT 上昇 1 例(grade 3)及び咽頭炎 1 例、自家末梢血幹細胞移植(19 例):下痢 19 例(grade 3:3 例)、口内炎・粘膜炎 16 例(grade 3/4:3 例/3 例)、悪心・嘔吐 12 例(grade 3:4 例)、直腸潰瘍 1 例(grade 3)、食欲不振 1 例、GOT/GPT 上昇 10 例(grade 3/4:1 例/1 例)、LDH 上昇 2 例、ALP 上昇 1 例、ビリルビン上昇 1 例、咽頭炎 4 例(grade 3:1 例)、気管支炎 1 例、蛋白尿 2 例、血尿 2 例、腎障害 2 例、尿糖 1 例、発疹 1 例、心筋症 1 例(grade 3)、心不全 1 例(grade 3)、頻脈 1 例、浮腫 1 例、発熱(非感染性)2 例及び感染症 18 例、自家骨髓/末梢血幹細胞移植併用(1 例):下痢、口内炎・粘膜炎(grade 3)、悪心・嘔吐、GOT/GPT 上昇、ALP 上昇、発疹及び感染症、同種骨髓移植(4 例):下痢 3 例、口内炎・粘膜炎 3 例(grade 4)、悪心・嘔吐 4 例(grade 3/4:1 例/1 例)、腹痛 2 例、GOT/GPT 上昇 2 例(grade 4:1 例)、LDH 上昇 1 例、咽頭炎 2 例、蛋白尿 1 例、血尿 1 例、心房細動 1 例、心室性期外収縮 1 例、振戦 1 例、倦怠感 1 例、頭痛 1 例及び顔面浮腫 1 例であった。多発性骨髓腫の 1 症例(4□歳)が造血細胞移植後 69 日目に肺炎にて死亡した。また、多発性骨髓腫の 1 症例(6□歳)が自家末梢血幹細胞移植後 72 日目で心不全を発症し、移植後 143 日目にジギタリス中毒による心室細動にて死亡した。多発性骨髓腫の 1 症例(4□歳)が移植後 184 日後に肺水腫で死亡したが、本症例は原病再発後に治験外で再度 TBI/本剤による造血幹細胞移植を受けており、肺水腫は TBI によるものと判断された。その他の重篤な有害事象は、以下の通り。非ホジキンリンパ腫(3□歳):移植 5 日後(前処置:本剤と TBI 併用)に grade 4 の心筋症を発症したが、心筋症の回復は認められず、本剤との因果関係は否定できないと判断された。非ホジキンリンパ腫:(2□歳)は、同種骨髓移植日(前処置:本剤と TBI 併用)より 1 日前に発作性心房細動を発症し、ジギタリスの投与により 3 日間で軽快したが、本剤との因果関係はたぶんありと判断された。骨髓異形成症候群(4□歳):前処置として TBI 開始 1 日目(TBI は 4 日間)より心室性期外収縮が出現、その後本剤の投与を開始したところ、心室性期外収縮は頻回となり、二段脈も認められた。この症例にはメキシチールの投与を行ったが、同種骨髓移植後も不整脈は残存し、本剤との因果関係はたぶんありと判断された。原病の悪化による死亡は、急性骨髓性白血病 1 例(2□歳、移植後 497 日)、非ホジキンリンパ腫 2 例(4□歳:移植後 375 日、3□歳:移植後 148 日)、多発性骨髓腫 1 例(4□歳、移植後 392 日)に認められた。

2) 小児に対する国内第 II 相試験

小児白血病、及び小児固形腫瘍に対する造血幹細胞移植時の前処置として本剤を投与した場合の造血幹細胞生着日、副作用並びに移植関連合併症、抗腫瘍効果、再発・再燃率、

生存率等を検討する臨床試験を 19 年 月～19 年 月まで行った。

対象は、①疾患：小児白血病(第 2 寛解期、あるいは第 1 寛解期の予後不良因子をもつ症例(急性リンパ芽球性白血病のうち、初診時の白血球数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上、Ph¹(フィラデルフィア)染色体陽性、あるいは t(4;11)転座等の染色体異常を有した症例)、悪性リンパ腫(第 2 寛解期、あるいは第 1 寛解期の予後不良因子をもつ症例(バーキットリンパ腫、縦隔原発 T 細胞等)、神経芽細胞腫の臨床病期 III 及び IV 期(IV s は除く)で初回寛解期症例、小児固形腫瘍の初回寛解導入不能、あるいは再発例で評価可能病変を有するもの、②年齢 20 歳未満、③血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$ 、④同種骨髄移植では、同胞、又は親に HLA 一致ドナーをもつ症例、⑤同種骨髄移植では、有核細胞数 $5 \times 10^8/\text{kg}$ (レシピエント体重)以上、自家骨髄移植では、有核細胞数 $5 \times 10^7/\text{kg}$ (患者体重)以上、自家末梢血幹細胞移植では、CFU-GM 数 $1 \times 10^5/\text{kg}$ (患者体重)以上の移植を行うのに安全と考えられる造血幹細胞が確保されている症例、を適格条件とした。また、①重症感染症に罹患している症例、②HBs 抗原、あるいは HIV 抗体陽性の症例、③肝機能(GOT、あるいは GPT>正常値の 4 倍、総ビリルビン>正常値の 1.5 倍)、腎機能(クレアチニン> 1.5mg/dL 、クレアチニンクリアランス< 60mL/min)、心肺機能(動脈血酸素分圧< 70mmHg 、心駆出率(EF)<50%)、④Karnofsky score が 70%以下、のいずれかを満たす症例は除外した。前処置に用いる本剤の用法・用量は、TBI(全身放射線照射)との併用：本剤 70mg/m^2 (day -7, -6, -5)、TBI 1 回照射線量 $2.4\text{Gy} \times 1$ 回/日(day -4, -3, -2, -1, 0)、神経芽細胞腫以外的小児固形腫瘍に対しては本剤単独：本剤 70mg/m^2 (day -3, -2, -1)も可能とし、day 0 に造血幹細胞移植を行った。同種骨髄移植では原則として MTX 単独、あるいは MTX+CyA にて免疫抑制を行った。小児固形腫瘍に対して残存腫瘍が存在した場合には、腫瘍摘出術、局所放射線照射等の後治療を行うことも可能とされていた。造血幹細胞生着日の定義は、移植後、白血球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上かつ好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上となった日とした。副作用は WHO 副作用基準に準じて判定し、抗腫瘍効果は小児固形悪性腫瘍治療効果判定基準(日本小児科学会血液腫瘍委員会及び日本小児外科学会悪性腫瘍委員会編)に基づいて判定した。

試験に登録された症例は 15 例(年齢中央値 7 歳(1～14))であったが、うち 1 例(骨肉腫 10 歳)は、本剤投与開始 1 日で疼痛コントロール不良のため治療を中止した。試験実施計画書の規定を逸脱した症例の内訳は、選択基準違反 5 例(移植に必要な造血幹細胞数が確保されておらず：同種骨髄移植 4 例、自家末梢血幹細胞移植 1 例)、用法・用量違反 1 例(本剤を 1 日目 140mg/m^2 、2 日目 70mg/m^2 投与)、臨床検査関連の違反 10 例 17 件(網状赤血球 1 件、尿酸 2 件、 β_2 -ミクログロブリン 10 件、クレアチニンクリアランス 3 件、尿検査 1 件)、同意・登録関連の違反 6 例(文書同意前に登録 3 例、本剤投与後に登録 3 例)であった。

評価対象例 14 例中の対象疾患は、神経芽細胞腫 5 例(完全寛解 2 例、部分寛解 2 例、寛解不能 1 例)、ウイルス腫瘍 2 例(部分寛解)、横紋筋肉腫 1 例(寛解不能)、腭芽腫 1 例(寛解不能)、非ホジキンリンパ腫 1 例(寛解不能)、急性骨髄性白血病 2 例(完全寛解)、急性リンパ芽球性白血病 2 例(完全寛解)であった。前処置の内容は、TBI 併用 8 例(白血病 4 例、神

経芽細胞腫 4 例)、本剤単独 6 例(小児固形腫瘍 5 例、非ホジキンリンパ腫 1 例)であった。

適格例 14 例中の造血幹細胞移植の種類は、同種骨髄移植 7 例、自家骨髄移植 2 例及び自家末梢血幹細胞移植 5 例であった。

適格例 14 例中の輸注された幹細胞数の中央値(範囲)は、自家末梢血幹細胞移植(5 例) : CD34 陽性細胞数(1 例) $2.30 \times 10^6/\text{kg}$ 、CFU-GM 数(5 例) $2.0 \times 10^5/\text{kg}$ (0.34~970)、自家骨髄移植(2 例) : 有核細胞数(2 例) 6.50、 $10.4 \times 10^7/\text{kg}$ 、同種骨髄移植(7 例) : 有核細胞数(7 例) $4.50 \times 10^8/\text{kg}$ (2.40~7.90、レシピエント体重あたり)であった。適格例 14 例における移植後より造血回復までの日数中央値(範囲)は、白血球数($> 1,000 /\text{mm}^3$)、好中球数($> 500 /\text{mm}^3$)、血小板数($> 2 \times 10^4 /\text{mm}^3$)、及び血小板数($> 5 \times 10^4 /\text{mm}^3$)についてそれぞれ、自家骨髄移植(2 例) : 15 と 38 日、19 と 67 日、69 と 73 日、及び 69 と 90 日、自家末梢血幹細胞移植(5 例) : 11 日(10~15)、11 日(11~15)、42 日(15~47)、及び 15 と 27 日(3 例は評価不能)、同種骨髄移植(7 例) : 18 日(12~24)、17 日(12~24)、28 日(23~45)、及び 28 日(23~45)であった。適格例 14 例において移植後に輸血された赤血球の総輸血量、血小板輸血の総単位数、G-CSF の総投与日数の中央値(範囲)は、それぞれ、自家骨髄移植(2 例) : 727 と 1,210mL、105 と 140 単位、及び 0 と 21 日、自家末梢血幹細胞移植(5 例) : 1,200mL(0~2,400)、100 単位(70~140)、及び 8 日(0~25)、同種骨髄移植(7 例) : 440mL(0~1,200)、85 単位(60~180)、及び 19 日(0~22)であった。

登録 15 例における有害事象は、自家骨髄移植(2 例) : 下痢 2 例、口内炎・粘膜炎 2 例、悪心・嘔吐 1 例、GOT/GPT 上昇 2 例(grade 4:1 例)、LDH 上昇 1 例、倦怠感 1 例、下腿疼痛 1 例及び感染症 2 例、自家末梢血幹細胞移植(5 例) : 下痢 3 例、口内炎・粘膜炎 2 例(grade 3:1 例)、悪心・嘔吐 4 例(grade 3:1 例)、GOT/GPT 上昇 3 例、ビリルビン上昇 1 例、間質性肺炎 1 例、血尿 1 例、及び感染症 4 例、同種骨髄移植(7 例) : 下痢 7 例(grade 4:1 例)、口内炎・粘膜炎 7 例(grade 3/4:3 例/1 例)、悪心・嘔吐 2 例(grade 3:1 例)、GOT/GPT 上昇 7 例(grade 3/4:2 例/3 例)、LDH 上昇 2 例、ALP 上昇 1 例、ビリルビン上昇 1 例、尿中ウロビリノーゲン陽性 1 例、尿糖 1 例、蛋白尿 1 例、頻脈 1 例、味覚異常 1 例、発赤 1 例、鼻出血 1 例及び感染症 7 例、不適格 1 例(1 日のみで本剤投与中止、移植未施行) : 下痢、口内炎・粘膜炎、及び悪心・嘔吐であった。

小児固形腫瘍のうち抗腫瘍効果の評価可能な 5 症例の効果は、神経芽細胞腫 1 例 NC、ウイルムス腫瘍 1 例 CR 及び 1 例 PR、腭芽腫 1 例 PR、横紋筋肉腫 1 例 NC であった。小児固形腫瘍のうち移植後の後治療が行われた症例は 3 例であった(①横紋筋肉腫 : 残存腫瘍に放射線照射、②ウイルムス腫瘍 : L-PAM による前処置後の自家末梢血幹細胞移植、転移巣の切除、③腭芽腫 : 再増悪後の転移巣切除、及び放射線照射、L-PAM を含む前処置後の自家骨髄移植)。

GVHD については、同種骨髄移植を受けた 7 例中 3 例に急性 GVHD(grade I)が認められたが、慢性 GVHD は認められなかった(急性 GVHD は全て皮疹 : 神経芽細胞腫(口歳)移植後 17~24 日目、急性リンパ芽球性白血病(口歳)移植後 19~25 日目、急性骨髄性白血病

(1□歳)移植後 23~27 日目)。

本剤単剤による前処置を受けた神経芽細胞腫 1 例(□歳)は、自家末梢血幹細胞移植後 12 日目に間質性肺炎を発症したが、抗生物質投与のみで 7 日間で軽快した。本剤との因果関係は否定できないと判断された。また、本剤と TBI による前処置後同種骨髄移植を受けた神経芽細胞腫 1 例(□歳)は移植後 175 日目に HUS(溶血性尿毒症症候群)を発症したが、回復した。本剤との因果関係は不明と判断された。

死亡は、試験期間中(4 例は治験期間中の死亡)には認められず、3 回目追跡調査時点までに 15 例中 5 例に認められ、3 例は移植後の原病の悪化によるものであった(横紋筋肉腫(□歳)：移植 301 日目に死亡、ウイルス腫瘍(□歳)：移植 641 日目に死亡、神経芽細胞腫(□歳)：移植 170 日目に死亡)。その他、非ホジキンリンパ腫の 1 例(□歳)は、再発後に造血幹細胞移植を併用した化学療法を受け、敗血症と播種性血管内凝固症候群(DIC)のため、本剤による前処置を用いた移植 180 日目に死亡、及び骨肉腫の 1 例(1□歳)は、本剤を 1 回投与後、疼痛コントロール不良のため治療中止、原病の悪化のため本剤投与より 101 日目に死亡した。

(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。

【造血幹細胞移植を併用した大量化学療法における本剤の位置づけについて】

造血幹細胞移植とは、自己複製能と多分化能を有する正常な造血幹細胞の移植により造血機能の正常化を図る治療である。造血幹細胞の移植は、1) 白血病をはじめとする造血器腫瘍に対する造血細胞の replacement(ドナーからの同種移植(血縁間、非血縁間))、2) 固形腫瘍に対する大量化学療法施行によって引き起こされる血液毒性の軽減(自家移植)、を目的に施行される。造血幹細胞移植時には、残存した腫瘍細胞の根絶と同種移植では recipient のリンパ球や骨髄細胞を除去し移植後の拒絶反応を防ぐことを目的とした前処置として抗癌剤の大量投与、あるいは TBI との併用が行われる(Hematopoietic Cell Transplantation, Chapter 13 Preparative Regimens, p123, 2nd ed, Blackwell Science Inc., 1999)。造血幹細胞移植の前処置の際に高用量投与に用いられる抗癌剤としてアルキル化剤が汎用されている(J Clin Oncol 7:515, 1989)。① 通常量のアルキル化剤は様々ながん腫に対して抗腫瘍活性を有していること、② *in vitro* の検討で、アルキル化剤の抗腫瘍効果は用量依存的に増強されること(Cancer Res 48:6417, 1988)、③高用量のアルキル化剤の主な毒性は血液毒性であること、等が前処置に汎用される理由として挙げられる。

日本造血細胞移植学会に登録された 1999 年度の国内における 1 回目の造血幹細胞移植件数は、1,818 件(同種移植 1,072 件、自家移植 740 件、不明 6 件)であった(平成 11 年度 全国調査報告書 日本造血細胞移植学会 全国データ集計事務局編)。その対象疾患は成人の固形腫瘍では乳がん、卵巣がん及び軟部肉腫、造血器腫瘍では悪性リンパ腫、白血病及び多発性骨髄腫、小児の固形腫瘍では神経芽細胞腫、ウイルス腫瘍、横紋筋肉腫、及びユー

イング肉腫と広い範囲にわたっている。従って、造血幹細胞移植は、既に国内では広く行われている治療法であると審査センターは判断している。造血幹細胞移植の有効性の評価はそれぞれ対象となった疾患の長期生存率で評価すべきであると考えられる。しかし、大量化学療法の対象となる症例は、症例選択、治療を行う施設の医療水準等の理由により、症例は必然的に限られたものとなる。造血幹細胞移植の前処置に本剤を用いた治療において申請された効能の対象疾患毎に長期生存率の評価が十分可能な症例数を国内において集積するにはかなりの期間を有すると考えられる。今回申請のために提出された国内臨床試験における申請効能の疾患毎の症例数から本剤を造血幹細胞移植の前処置に用いた治療の有効性を十分に評価することは困難であると審査センターは判断した。このため、海外で公表学術論文として報告されている本剤を造血幹細胞移植の前処置に用いた治療成績を含め対象となった疾患毎に詳細に検討した。

以下、国内臨床試験、海外臨床試験報告、及び審査センターでの評価を疾患毎に示す。

本剤の申請効能である多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病及び小児固形腫瘍に対する本剤を前処置に用いた造血幹細胞移植の有用性について審査センターは、以下のように判断した。

(1)多発性骨髄腫

多発性骨髄腫に対する化学療法は、L-PAM/プレドニゾロン(MP)療法が標準的治療法とみなされており、奏効率は50%程度、生存期間中央値は29カ月と報告されている。その他アルキル化抗癌剤を中心とした多剤併用化学療法も行われているが、生存期間についてMP療法と比較して統計学的に有意差がないことが示されている(J Clin Oncol 16:3832, 1998)。

通常量の化学療法では、多発性骨髄腫を治癒に結びつけることが不可能なため、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が行われるようになった。65歳以下の症例(臨床病期II及びIII)を対象にアルキル化抗癌剤を中心とした多剤併用療法を18サイクル行う通常量化学療法群(100例)と通常化学療法6サイクル施行後、前処置にL-PAM(140mg/m²単回投与)とTBIを行い、自家骨髄移植を併用した治療を行う大量化学療法群(100例登録されたが大量化学療法を受けたのは74例)の無作為化比較試験が行われた(N Engl J Med 335:91, 1996)。奏効率は、通常化学療法群57%(100例)、及び大量化学療法群81%(74例)であった。5年無増悪生存率、及び5年生存率は、それぞれ通常化学療法群10%、及び12%、大量化学療法群28%、及び52%であり、5年生存率は通常化学療法群と比較して大量化学療法群が統計学的に有意に優れていた(p=0.03, log-rank test)。しかし、治癒例は認められず大量化学療法群により明らかに治癒が得られるという兆候は認められなかった。

自家造血幹細胞移植を併用し本剤を前処置に用いた国内臨床試験では、多発性骨髄腫9例(年齢中央値49歳(45~65)、用法・用量(本剤1回100mg/m²2日間投与:8例(うち3例は本剤による治療を2回受けた)、本剤1回60mg/m²3日間投与/TBI(1回3Gy x 4回):1例)、(移植法;自家末梢血幹細胞移植:8例、自家骨髄移植:1例))が治療を受けた。標準量の化学療法を終了時、抗腫瘍効果はCR1例、PR8例であり、本剤による治療後、

治療前 PR の 4 例が CR となった。8 例中再発・再燃が確認されたのは 3 例(それぞれ、本剤による治療開始 299 日、342 日、及び 552 日後)で、6 例の死亡を認めた(それぞれ、本剤による治療開始 69 日、143 日、184 日、392 日、508 日、805 日後)。有病生存は 3 例(それぞれ、本剤による治療開始 1062 日、1154 日、1358 日の時点)。国内臨床試験では、多発性骨髄腫に対して、前処置に本剤による大量化学療法を用いた自家造血幹細胞移植による治療により長期生存例も認められている。

多発性骨髄腫に対する造血幹細胞移植を併用した本剤による大量化学療法に関して、現時点では、①L-PAM を前処置に用いた自家造血幹細胞移植により、治癒が得られていないが、通常量の化学療法と比較して生存期間を延長する可能性のある治療であること(N Engl J Med 335:91, 1996)、②多発性骨髄腫に対する造血幹細胞移植を併用した治療の前処置として L-PAM が多く用いられていること(Blood 92:3131, 1998、Blood 93:55, 1999、J Clin Oncol 18:2273, 2000)より、多発性骨髄腫に対する L-PAM を前処置に用いた造血幹細胞移植の有用性は認められると審査センターは判断した。

(2) 悪性リンパ腫

進行ホジキン病(Cotswolds の病期分類でⅢ、Ⅳ期(J Clin Oncol 7:1630, 1989)に対するアルキル化抗癌剤を中心とした多剤併用化学療法による治療成績は 5 年無病生存率で 50～60%である(N Engl J Med 327:1478, 1992)。初回寛解後、1 年以内の早期再発及び初回治療不応例には種々の救援化学療法が行われているが、長期生存は 11～28%で不良である(J Clin Oncol 15:528, 1997、J Clin Oncol 10:210, 1992)。早期再発及び初回治療不応例に対して自家造血幹細胞移植を併用した L-PAM を含む大量化学療法(カルムスチン/シタラビン(Ara-C)/エトポシド(VP-16)/L-PAM, (BEAM))が行われている(Blood 73:340, 1989)。早期再発及び初回治療不応例に対して自家骨髄移植を併用した BEAM 療法を行う群と通常量の BEAM 療法を行う群(各 20 例)の無作為化比較試験が行われており(Lancet 341: 1051, 1993)。フォローアップ期間中央値が 34 週の時点での死亡例は、大量化学療法群 5 例(2 例:治療関連死亡、3 例:原病の進行)、通常化学療法群 9 例(全て原病の進行)であった。なお、通常化学療法群の生存例 11 例中 4 例は通常化学療法後の再発時に自家骨髄移植を併用した大量化学療法を受けていた。生存期間は両群で差がなかったが、無増悪生存期間は大量化学療法群が統計学的に有意に優れていた(3 年無増悪生存率 53% vs 10%($p=0.025$, log-rank test))。この試験結果より、自家造血幹細胞移植を併用し、前処置に L-PAM を含む大量化学療法は初回治療不応及び早期再発例のホジキン病に対して有効な治療の一つであると考えられている。

非ホジキンリンパ腫のうち中高悪性度症例に対する多剤併用化学療法の治療成績は 5 年生存率で 50%程度である(N Engl J Med 327:1342, 1992、N Engl J Med 328:1002, 1993、J Clin Oncol 12:769, 1994、Br J Cancer 74:318, 1996)。しかし、これらの症例の約半数は初回治療で治癒に至らずに再発し、救援療法として多剤併用化学療法が行われているが長期生存は得られていない(J Clin Oncol 12:1169, 1994、J Clin Oncol 11:1573, 1993)。中高

悪性度非ホジキンリンパ腫(60歳以下、中枢神経浸潤を有しない)で、初回、あるいは2回目の再発後の215例中、通常量の化学療法が奏効した109症例に対して自家骨髄移植を併用した大量化学療法(アルキル化抗癌剤を含む併用療法)を行う群55例と通常量の併用化学療法を行う群54例の無作為化比較試験が行われた(N Engl J Med 333:1540, 1995)。両群では化学療法後に病巣に対して放射線照射が行われた。フォローアップ期間中央値5年の時点で、無増悪生存期間及び生存期間は大量化学療法群が通常化学療法群と比較して統計学的に有意に優れていた(それぞれ、46% vs 12%、 $p=0.001$ 、及び53% vs 32%、 $p=0.038$ 、log-rank test)。この試験結果より、治療抵抗性あるいは早期再発の中高悪性度の非ホジキンリンパ腫に対して自家造血幹細胞移植を併用し、前処置にアルキル化抗癌剤を含む大量化学療法は有効な治療であると考えられている(J Clin Oncol 17:423, 1999)。

国内第II相試験 において、10例の悪性リンパ腫症例(1例ホジキン病、9例非ホジキンリンパ腫；年齢中央値36歳(21~46歳)；9例自家末梢血幹細胞移植、1例同種骨髄移植)が本剤とTBI併用(本剤1回投与量 $60\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日、TBI1回線量3Gy1日2回、2日間)の前処置を用いた造血幹細胞移植を受けた。ホジキン病の1例は造血幹細胞移植後の抗腫瘍効果はMRであったが、国内第II相試験開始1246日の時点で有病生存が確認されている。非ホジキンリンパ腫7例の無病生存が確認され(第II相試験開始から無病生存期間中央値1180日(1012~1225日)、2例は死亡が確認された(それぞれ、148日、375日後)。一方、現時点では予後不良因子をもつ中高度悪性非ホジキンリンパ腫の初回治療における自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の意義については不明である(通常量の化学療法との比較試験において大量化学療法の治療成績向上が検証できなかったもの：N Engl J Med 332:1045, 1995、大量化学療法による治療成績向上が検証できたもの：N Engl J Med 336:1290, 1997)。

審査センターは、①自家造血幹細胞移植を併用し、前処置にアルキル化抗癌剤を含む大量化学療法を行う治療は、治療抵抗性あるいは早期再発のホジキン病及び中高悪性度の非ホジキンリンパ腫に対して有効な治療の一つであると考えられること、②悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の海外試験報告の多くは、前処置にL-PAMが用いられていることより、悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植を併用した本剤による大量化学療法の有用性は認められると判断した。

(3) 白血病

日本造血細胞移植学会の集計によれば、1991年~98年の国内におけるHLA適合の血縁ドナーによる同種造血幹細胞移植の治療成績(3年生存率)は、急性骨髄性白血病：初回寛解例：小児(142例)80.5%、成人(395例)69.6%、再発後2回目の寛解例：小児(28例)74.8%、成人(129例)66.1%、急性リンパ芽球性白血病：初回寛解例：小児(115例)74.2%、成人(300例)55.5%、再発後の2回目寛解例：小児(107例)79.0%、成人(80例)31.0%、慢性骨髄性白血病(初回の慢性期)：小児(36例)79.3%、成人(434例)75.3%であると報告されている(平成11年度 全国調査報告書 日本造血細胞移植学会:p29, 全国データ集計事務局編, 1999)。

・急性骨髄性白血病

現時点では、初回寛解後症例に対する同種骨髄移植の適応は、HLA 適合の血縁ドナーが存在する症例と考えられている。初回寛解後で予後不良因子(5q、7q の欠損等の染色体異常、骨髄異形成症候群からの発症、先行する血液疾患等)をもつ症例に対する同種骨髄移植の適応が示唆されている(J Clin Oncol 10:41, 1992)。自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の有効性については、初回寛解後の症例に対する Ara-C の大量投与による地固め療法との無作為化比較試験では、自家骨髄移植の有効性は検証できなかった(N Engl J Med 334:1428, 1996)。再発後 2 度目の寛解症例に対する自家骨髄移植での有効性を示唆する結果が報告されている(Blood 75:2282, 1990、J Clin Oncol 9:2282, 1991、Leukemia 5:896, 1991)。しかしながら、再発後 2 度目の完全寛解が得られた 50 歳未満の症例に対する HLA 適合の血縁ドナーによる同種造血幹細胞移植と種々の地固め化学療法とのレトロスペクティブな比較検討では、30 歳以上で初回の寛解期間が 1 年未満の症例、及び 30 歳以上で初回寛解期間が 1 年以上の症例で、同種造血幹細胞移植の治療成績が優れていたことが示されている(Leukemia 10:13, 1996)。初回寛解後の早期再発、あるいは再発後に 2 度目の寛解が得られた症例に対する HLA 適合の血縁ドナーによる同種骨髄移植の長期生存率は 30%程度である(Bone Marrow Transplant 2:243, 1987)。

小児急性骨髄性白血病の初回寛解症例に対して HLA 適合の血縁ドナーからの同種骨髄移植の治療成績が良好であることが示唆されている (Bone Marrow Transplant 12:65, 1993、J Clin Oncol 11:1046, 1993、J Clin Oncol 12:127, 1994)。小児の初回寛解症例に対して、intensive な地固め療法と比較した際の自家骨髄移植の意義は現在のところ検証されていない(N Engl J Med 334:1428, 1996)。

・急性リンパ芽球性白血病

成人急性リンパ芽球性白血病の初回寛解症例に対して地固め療法として通常の化学療法を行う群と HLA 適合の血縁ドナーによる同種骨髄移植を行う群のレトロスペクティブな検討(1980 年～87 年に治療を受けた 15～45 歳の症例を対象、通常化学療法群 48 例、同種骨髄移植群 251 例)では両群の治療成績には差が認められなかった(Ann Intern Med 115:13, 1991)。初回寛解後症例に対して 40 歳以下で HLA 適合の血縁ドナーが存在する場合には同種骨髄移植を受ける群(116 例)とそれ以外の症例は地固め療法として通常の化学療法、あるいは自家骨髄移植を併用した大量化学療法を受ける群(141 例)の比較では、両群間の 5 年無病生存率は差がなかった(31% vs 45%、 $p=0.1$ 、log-rank test)。しかし、予後不良因子(Ph¹ 染色体陽性等)をもつ high risk 症例間では、同種骨髄移植群(41 例)が通常化学療法群(55 例)より 5 年無病生存率が有意に優れていた(39% vs 14%、 $p=0.01$ 、log-rank test、J Clin Oncol 12:2580, 1994)。初回寛解症例に対して地固め療法として通常の化学療法を行う群と自家骨髄移植を併用した大量化学療法を行う群の無作為化比較試験では、両群の生存率に差は認められなかった(J Clin Oncol 11:1990, 1993)。従って、現在のところ、成人の急性リンパ芽球性白血病に対して同種骨髄移植の適応となると考えられているのは、HLA 適合の血縁ド

ナーが存在する予後不良因子をもつ初回寛解症例、再発後の 2 次寛解症例と考えられる (Blood 80:1090, 1992、N Engl J Med 331:1253, 1994)。

小児症例については、Ph¹ 染色体陽性、1 歳以上の小児急性リンパ芽球性白血病の初回寛解症例に対して HLA 適合血縁ドナーが存在する場合には同種骨髄移植により治療成績を向上させる可能性が示唆されている (Leukemia 13:2053, 1999、N Engl J Med 342:998, 2000)。

・ 慢性骨髄性白血病

慢性骨髄性白血病の慢性期に対して同種骨髄移植は現時点では治癒の得られる可能性の高い治療と位置づけられている。特に診断後、1 年以内に移植を受けた症例の治療成績が良好である傾向が示されている (Blood 82:2235, 1993、Blood 82:1954, 1993、N Engl J Med 338:962, 1998)。海外では、50 歳以下で HLA 適合の血縁ドナーが存在する場合には同種骨髄移植の適応であると考えられている (N engl J Med 340:1530, 1999)。移行期、あるいは急性転化症例に対する同種骨髄移植の意義は今のところ不明である (Br J Haematol 71:487, 1989、Blood 72:1978, 1988)。

審査センターは、白血病に対して L-PAM を含む前処置により、造血幹細胞移植を行った臨床試験成績の報告について申請者に尋ねたところ、以下の試験報告が提示された。

自家骨髄移植：① Cancer Treat Rep 70:445, 1986:L-PAM(総投与量 140 又は 180mg/m²)/TBI(同種骨髄移植 2 例を含む)、急性非リンパ性白血病(15 例)、急性リンパ芽球性白血病(7 例)、慢性骨髄性白血病(2 例)、対象年齢 6～66 歳、② Bone Marrow Transplant 3:105, 1988:L-PAM(総投与量 140mg/m²)/TBI、急性非リンパ性白血病(11 例)、対象年齢 1～16 歳、③ Bone Marrow Transplant 7:11, 1991:L-PAM(総投与量 110～140mg/m²)/TBI、急性リンパ芽球性白血病(24 例)、対象年齢 16 歳以下、5 年生存率 45%、④ Blood 82:3730, 1993:L-PAM(総投与量 140 又は 180mg/m²)/TBI、急性骨髄性白血病(23 例)、対象年齢 0.3～14.2 歳、5 年無病生存率 87%、⑤ Bone Marrow Transplant 12:449, 1993: L-PAM(総投与量 110mg/m²)/TBI、急性リンパ芽球性白血病(38 例)、対象年齢 3～41 歳、5 年生存率 49%、⑥ Bone Marrow Transplant 16:499, 1995: L-PAM(総投与量 110、140mg/m²)/TBI、急性骨髄性白血病(74 例)、対象年齢 5～53 歳、5 年無病生存率 34.2%。

同種骨髄移植(大半が HLA 適合の血縁ドナーによる)：① Bone Marrow Transplant 3:21, 1988: L-PAM(総投与量 110mg/m²)/TBI、急性骨髄性白血病(27 例)、対象年齢 10～42 歳、観察期間約 1 年での寛解生存率 55%、② Bone Marrow Transplant 15:943, 1995:L-PAM(総投与量 140mg/m²)/Ara-C/TBI、急性リンパ芽球性白血病第 2 寛解期(20 例)、対象年齢 2～15 歳、③ 日小血会誌 11:186, 1997: L-PAM(総投与量 140mg/m²)/チオテパ/TBI、急性リンパ芽球性白血病(21 例)、急性骨髄性白血病(6 例)、骨髄異形成症候群等(8 例)、対象年齢 2～15 歳、④ Blood 91:3481, 1998: L-PAM(総投与量 110mg/m²)/TBI、急性骨髄性白血病第 1 寛解期(114 例)、対象年齢 1～51 歳、⑤ Bone Marrow Transplant 22:21, 1998:L-PAM(総投与量 180～210mg/m²)/ブスルファン(BU)、急性骨髄性白血病(20 例)、急性リンパ芽球性白血病(8 例)、慢性骨髄性白血病(2 例)、対象年齢 9 カ月～15 歳、5 年無病生存率 90%、⑥ 日