

小血会誌 13:8, 1999: L-PAM(総投与量 140 あるいは 210mg/m²)/ BU /TBI、急性リンパ芽球性白血病(7 例)、急性骨髄性白血病(6 例)、非ホジキンリンパ腫(2 例)、末梢 T 細胞性悪性リンパ腫(1 例)、対象年齢 1~14 歳、⑦Br J Haematol 105:799, 1999: L-PAM(総投与量 180mg/m²)/ BU/TBI、急性リンパ芽球性白血病(7 例)、急性骨髄性白血病(9 例)、慢性骨髄性白血病(3 例)、骨髄異形成症候群(1 例)、対象年齢 19~49 歳、3 年無病生存率 50%、⑧Eur J Cancer 36:368, 2000: L-PAM(総投与量 180、210mg/m²)/BU 又は TBI、自家骨髄移植 21 例を含む、急性骨髄性白血病の第 1 寛解期(52 例)、対象年齢 9 カ月~16 歳、5 年無病生存率(同種移植 84%、自家移植 81%)。

一方、今回の本剤による国内臨床試験 ⑦では、5 例の成人白血病患者に対して治療が行われた(前処置：本剤 60mg/m²/日 x3 日間、TBI 1 日照射量 6Gy(2 分割) x2 日間、急性骨髄性白血病 1 例(部分寛解にて自家骨髄移植、2□歳、移植後 169 日後に再発、497 日後に原病のため死亡)、急性リンパ芽球性白血病 3 例(3 例とも完全寛解にて同種骨髄移植、2□歳(移植 1092 日後無病生存)、2□歳(移植 1233 日後無病生存)、2□歳(移植 952 日後死亡))、骨髄異形成症候群 1 例(部分寛解にて同種骨髄移植、4□歳、移植 1038 日後無病生存))。また、小児に対する国内臨床試験 ⑧では、4 例の小児白血病に対して治療が行われた(前処置：本剤 70mg/m²/日 x3 日間、TBI 1 日照射量 2.4Gy(1 回照射) x5 日間、急性骨髄性白血病 2 例(完全寛解にて自家骨髄移植、□歳、移植 278 日後再発、再治療により移植後 1018 日後無病生存；完全寛解にて同種骨髄移植、1□歳、移植 1238 日後無病生存)、急性リンパ芽球性白血病 2 例(2 例とも完全寛解にて同種骨髄移植、□歳(移植 1265 日後無病生存)、□歳(移植 1167 日後無病生存))。

以上より、現時点では、慢性骨髄性白血病の慢性期に対する同種骨髄移植をはじめとする白血病の一部の症例に対して造血幹細胞移植は有効な治療の一つであること、②海外、及び国内の臨床試験の報告より、造血幹細胞移植の前処置に対して用いられる薬剤として本剤の有効性は認められると審査センターは判断した。

(4) 小児固形腫瘍

小児固形腫瘍のうち、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫等は化学療法の感受性が高い腫瘍であり、これらの腫瘍の進行例において通常量の化学療法に対する反応が良好な症例に対して造血幹細胞移植を併用した大量化学療法が試みられている(Hematopoietic Cell Transplantation. Section VI, Chapter 93 Hematopoietic Cell Transplantation for Pediatric Solid Tumors, p1092, 2nd ed, Blackwell Science Inc., 1999)。これらの疾患は罹患数が少ないため、造血幹細胞移植を併用した大量化学療法と通常量の化学療法の比較試験が行われた疾患は少ない。

1 歳以上の予後不良因子をもつ進行神経芽細胞腫に対する通常化学療法後の地固め療法において dose intensity を増強した化学療法を受ける群(190 例)と本剤と BU、TBI 併用による前処置を用いた自家骨髄移植を受ける群(189 例)の無作為化比較試験では、大量化学療法群の無病生存期間が優れていたことが報告されている(3 年生存率 34±4% vs 22±4%、

p=0.034, log-rank test, N Engl J Med 341:1165, 1999)。その他、神経芽細胞腫の進行例に対して自家あるいは同種骨髄移植、TBI、及び大量化学療法を併用した治療により良好な治療成績が得られる可能性を示唆する報告がなされている(J Clin Oncol 9:152, 1991、J Clin Oncol 9:1037, 1991、J Clin Oncol 12:2382, 1994、J Clin Oncol 13:2789, 1995)。ユーイング肉腫(Bone Marrow Transplant 21:795, 1998、J Clin Oncol 11:1911, 1993、J Clin Oncol 11:1482, 1993)、横紋筋肉腫(Bone Marrow Transplant 19:227, 1997、J Clin Oncol 11:1911, 1993、J Clin Oncol 16:1697, 1998、J Clin Oncol 17:2796, 1999)に対する造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の臨床試験が報告されているが、現時点ではこれらの腫瘍に対する造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の評価は定まっていない。

小児固形腫瘍に対して造血幹細胞移植を併用した L-PAM を含んだ大量化学療法の治療成績が報告されており、L-PAM は小児固形腫瘍に対する造血幹細胞移植を併用した大量化学療法に用いられる主要な薬剤の一つであると考えられる(神経芽細胞腫：①J Clin Oncol 12:2382, 1994: L-PAM(総投与量 210 mg/m²)/TBI/シスプラチン/VP-16、自家骨髄移植 36 例、同種骨髄移植 20 例、対象年齢 1～18 歳、4 年無増悪生存率 49%(自家移植)、25%(同種移植)、②Med Pediatr Oncol 23:323, 1994: L-PAM(総投与量 210 mg/m²)/TBI/DOX 等の併用、自家骨髄移植 30 例、同種骨髄移植 12 例、対象年齢 1.5～12 歳、4 年生存率 29%、③Cancer 74:972, 1994: L-PAM(総投与量 210 mg/m²)/TBI/DOX 等の併用、自家骨髄移植 22 例、対象年齢 11 カ月～9 歳、3 年無病生存率 72%、④Eur J Cancer 33:2126, 1997: L-PAM(総投与量 140 mg/m²)/TBI/BU/CPA、自家骨髄移植 25 例、対象年齢 1～12 歳、5 年無増悪生存率 34%、横紋筋肉腫：①J Clin Oncol 17:2796, 1999: L-PAM(総投与量 200 mg/m²)、自家骨髄移植及び末梢血幹細胞移植 52 例、対象年齢 3 カ月～18 歳、3 年生存率 29.7%、②J Clin Oncol 16:1697, 1998: L-PAM(総投与量 90 mg/m²)/VP-16、自家骨髄移植 19 例、ユーイング肉腫：J Clin Oncol 11:1482, 1993: L-PAM(総投与量 120～180mg/m²)/VP-16/カルボプラチン(CBDCA)、自家造血幹細胞移植 17 例、5 年無病生存率 45%)。

小児固形腫瘍に対する本剤の国内臨床試験では、10 例(骨肉腫 1 例は疼痛コントロール不良のため、本剤の単回投与のみで治療中止)が治療された。前処置として 4 例:本剤 70mg/m²/日 x3 日間、TBI 1 日照射量 2.4Gy(1 回照射)、5 例:本剤 70mg/m²/日 x3 日間であった。治療された 9 例の内訳は、ウイルス腫瘍 2 例：部分寛解にて自家末梢血幹細胞移植(□歳、移植 305 日後に再増悪、原病のため 641 日後に死亡)、部分寛解にて自家末梢血幹細胞移植(□歳、移植 1128 日後無病生存)。横紋筋肉腫 1 例：部分寛解に至らず自家末梢血幹細胞移植(□歳、原病のため移植 301 日後死亡)。神経芽細胞腫 5 例：完全寛解にて同種骨髄移植 2 例(□歳(移植 1462 日後無病生存)、□歳(移植 1330 日後無病生存))、部分寛解にて同種骨髄移植 2 例(□歳(移植 92 日後に再増悪、原病のため 170 日後に死亡)、□歳(移植 1069 日後無病生存))、及び末梢血幹細胞移植 1 例(□歳(移植 1331 日後有病生存))。膝芽腫 1 例：自家骨髄移植 1 例(□歳)部分寛解に至らず(移植 330 日後再増悪、1142 日後有病生存)。

国内では小児固形腫瘍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の臨床研究が、厚生省がん研究助成金による研究班「小児がんにおける自家骨髄移植並びに自家末梢血幹細胞移植に関する研究」によって行われた(厚生省がん研究助成金による研究報告集(平成四年度): p212, 1994)。26 例が治療を受けた(年齢中央値 5 歳(1~21))。大量化学療法の内容は、L-PAM 180 mg/m²/CBDCA/VP-16 であった。治療成績は、神経芽細胞腫 8 例(生存期間中央値 22 カ月(0~33))、横紋筋肉腫 7 例(生存期間中央値 21 カ月(10~43))、胚細胞腫瘍 5 例(25 カ月(14~39))、ユーイング肉腫 3 例(生存期間中央値 39 カ月(30~40))、未熟神経上皮腫 3 例(生存期間中央値 29 カ月(19~32))、ウイルムス腫瘍 1 例(生存期間 15 カ月)、及び脳腫瘍 1 例(生存期間 8 カ月)であった。

進行例の神経芽細胞腫で通常化学療法に対する反応性が良好な症例に対する造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の有効性が報告されている(N Engl J Med 341:1165, 1999)。このため、現時点では進行例の小児固形腫瘍で通常量の化学療法に対する反応が良好な症例に対する造血幹細胞移植を併用した大量化学療法は治療成績を向上させる可能性のある治療のうちの一つであると審査センターは判断した。また、海外、及び国内の臨床試験の報告より本剤は、小児固形腫瘍に対する造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の際に用いられる主要な薬剤の一つとなっていると判断した。なお、国内第Ⅱ相試験の成績については、添付文書の臨床成績の項に、成人及び小児の患者背景、自家・同種移植別の骨髄(幹細胞)生着日及び血球指標(白血球数、血小板数等)の回復日数、その他の有効性として生存期間及び無病生存期間並びに奏効率、有害事象及び副作用の発現頻度に関する情報を記載することとした。

【国内臨床試験における症例数について】

国内で実施された成人を対象とした試験

及び小児を対象とした試験

では、「収集可能な症例数で有効性・安全性を評価するために必要な例数」として目標症例数(予定症例数)がそれぞれ 30 例とされ、実際には成人 27 例、小児 15 例が登録された。これら二試験について、症例数設定の根拠、つまり収集可能な症例数の見積もりの経緯を申請者に説明するよう求めた。これに対し、臨床試験の実施を予定していた医療機関において、造血幹細胞移植は成人、小児とも年間で 1 施設あたり最大約 20 例程度であったこと、しかしながら当時、造血器腫瘍領域における造血幹細胞移植の前処置としては抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法が主流であったことから、本剤単独療法の条件で登録可能な患者はかなり限定されると予想され、実際に対象として組み入れ可能な患者は 1 施設あたり 2~3 症例と考えたこと、また、このような状況を鑑み仮に予定症例数 30 例に達しない場合でも 19 年 月末をもって試験を終了することを治験総括医師との間で決定していたことが回答され、審査センターではこの経緯についての説明を了解した。

【本剤の臨床推奨用量について】

造血幹細胞移植を併用した前処置に用いる本剤の申請用量を、成人(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫)：1日1回 60mg/m²、3日間投与(多発性骨髄腫に対しては、1日1回 100 mg/m²、2日間投与も可)、小児(白血病、小児固形腫瘍)：1日1回、70 mg/m²、3日間投与と設定した根拠について審査センターは申請者に尋ねた。

多発性骨髄腫に対する L-PAM の用量反応関係(造血幹細胞移植を併用しない)の検討では、L-PAM の1回投与量が 140 mg/m² で奏効例が多く認められ、L-PAM の用量増加による抗腫瘍効果の向上が示唆されていた(Lancet 2:822, 1983)。しかし、L-PAM140 mg/m² では、全例で骨髄抑制を来し、約 20%の症例が骨髄抑制による関連死亡を来していた。高用量の L-PAM 投与を行った際には、致命的な骨髄抑制が引き起こされるが、これに対して、造血幹細胞移植という支持療法の実施、及び血小板、赤血球輸血、無菌室等による感染症のコントロール、抗生物質、抗真菌剤の投与等を行うことにより、治療の安全性が確保されることが考えられる。

海外における造血幹細胞移植の前処置に用いる抗癌剤の用量設定試験の報告は少ない。一方、国内では L-PAM を含む前処置の用量設定試験の報告はなされておらず、海外の用量を参考に研究者の経験に基づいて国内の用量が決められてきた。また、対象疾患によってどの前処置が優れているか一定の見解が得られている疾患は少ない(急性骨髄性白血病: Blood 79:2578, 1992、慢性骨髄性白血病: Blood84:2036, 1994、Blood 85:2263, 1995、再発白血病: Blood 81:2187, 1993)。なお、造血幹細胞移植の前処置は高用量の薬剤を投与するため、重篤な有害事象の発生頻度が高く、用量設定試験を行う際にどの程度の毒性を許容するのか一定の基準は定まっておらず、主に認められた有害事象が可逆的か、また治療関連死亡(治療開始より移植後 100 日以内の死亡等)の頻度によってその治療の忍容性が判断されてきた。海外の報告によると自家造血幹細胞移植の早期死亡率(移植後 3 カ月以内)は 5～10%(Bone Marrow Transplant 22:1, 1998)、HLA 適合のドナーによる同種骨髄移植の早期死亡率(移植後 200 日以内)は 45%と報告されている(Blood 88:2794, 1994)。

今までに、海外、及び国内で報告された造血幹細胞移植の前処置に高用量の L-PAM を用いた臨床試験の L-PAM の総投与量、造血幹細胞移植の種類、症例数、治療関連死亡率(TRD)は次に示すとおりである。

(1) 多発性骨髄腫：

①Blood80:1666, 1992、単独 200mg/m² (自家骨髄移植 57 例、TRD0%) TBI 併用 140mg/m² (自家骨髄移植 3 例、TRD0%)、②J Clin Oncol 12:759, 1994、単独 200mg/m² (自家骨髄移植 53 例(年齢中央値 52 歳(30～69)、TRD1.9%(1/53 例))、③Bone Marrow Transplant 23:1003, 1999、単独 220mg/m² (自家末梢血幹細胞移植 27 例(年齢中央値 59 歳(45～65)、TRD0%)、④Blood 77:712, 1991、TBI 併用 140mg/m² (自家骨髄移植 11 例(年齢中央値 44 歳(36～57)、TRD9.1%(1/11 例))、⑤Bone Marrow Transplant 8:125, 1991、TBI 併用 140mg/m² (自家骨髄移植 20 例(年齢中央値 57 歳(35～65)、TRD0%)、⑥N Engl J Med 335:91, 1996、TBI 併用 140mg/m² (自家骨髄移植 74 例(平均年齢 57 歳、TRD2.7% (2/74

例)、⑦Bone Marrow Transplant 15:367, 1995、単独 200 mg/m²(自家骨髄、末梢血幹細胞移植 15 例(年齢中央値 48 歳(40~57)、TRD6.7%(1/15 例))

(2) 悪性リンパ腫 :

①Bone Marrow Transplant 4:425, 1989、単独 140~220 mg/m²(自家骨髄移植 20 例(年齢中央値 30 歳(19~45)、TRD0%)、②Lancet 341:1051, 1993、他剤併用 140mg/m²(自家骨髄移植 20 例(年齢中央値 26 歳(18~40)、TRD10%(2/20 例))、③Eur J Cancer 28A:1396, 1992、他剤併用 140、180~220mg/m²(自家骨髄移植 66 例(年齢中央値 29 歳(15~51)、TRD13.6%(9/66 例))、④Bone Marrow Transplant 8:465, 1991、他剤併用 140mg/m²(自家及び同種骨髄移植 24 例(年齢中央値 9 歳(3~18)、TRD0%)

(3) 白血病 :

①Bone Marrow Transplant 3:21, 1988、TBI 併用 110mg/m²(急性骨髄性白血病第 1 寛解期(年齢中央値 29 歳(10~42)、HLA 適合の血縁ドナーによる同種骨髄移植 27 例、TRD40.7%(11/27 例))、②Br J Haematol 105:799, 1999、TBI、他剤併用 180mg/m²(急性骨髄性白血病 9 例、急性リンパ芽球性白血病 7 例、その他 4 例、年齢中央値 26(19~49)、同種骨髄移植 20 例(血縁ドナー 8 例、非血縁ドナー 12 例)、TRD35.0%(7/20 例))、③Bone Marrow Transplant 12:449, 1993、TBI 併用 110mg/m²(急性リンパ芽球性白血病第 1 寛解期、年齢中央値 21 歳(3~41)、自家骨髄移植 38 例、TRD18.4%(7/38 例))、④Bone Marrow Transplant 16:499, 1995、TBI 併用 110、140mg/m²(急性骨髄性白血病第 1 寛解期、年齢中央値 31 歳(5~53)、自家骨髄移植 74 例、TRD18.9%(14/74 例))、⑤Bone Marrow Transplant 7:11, 1991、TBI 併用 110~140mg/m²(急性リンパ芽球性白血病、小児のみ、自家骨髄移植 24 例、TRD16.7%(4/24 例))、⑥Bone Marrow Transplant 3:105, 1988、TBI 併用 140mg/m²(急性非リンパ性白血病第 1 寛解期、年齢中央値 10 歳(1~16)、自家骨髄移植 11 例、TRD0%)、⑦Blood 82:3730, 1993、単独 140~180mg/m²(急性骨髄性白血病第 1 寛解期、小児のみ、自家骨髄移植 23 例、TRD0%)、⑧日小血会誌 11:186, 1997、他剤併用 140mg/m²(急性リンパ芽球性白血病 21 例、急性非リンパ球性白血病 6 例、その他 8 例、2~15 歳、同種骨髄移植 35 例(血縁ドナー 20 例(HLA 不一致 2 例を含む)、非血縁ドナー 15 例)、TRD34.3%(12/35 例))、⑨Bone Marrow Transplant 22:21, 1998、他剤併用 180~210mg/m²(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、年齢中央値 8.5 歳(0~15)、同種骨髄移植 30 例、TRD6.7%(2/30 例))、⑩日小血会誌 13:8, 1999、他剤及び TBI 併用 140 あるいは 210mg/m²(急性リンパ芽球性白血病 7 例、急性非リンパ性白血病 6 例、非ホジキンリンパ腫 3 例、年齢中央値 9 歳(1~14)、同種骨髄移植 16 例(血縁ドナー 13 例(HLA 不一致 4 例を含む)、非血縁 3 例)、TRD25.0%(4/16 例))

(4) 小児固形腫瘍 :

①J Clin Oncol 12:2382, 1994、他剤及び TBI 併用 210mg/m²(神経芽細胞腫、年齢中央値 3.9 歳、自家骨髄移植 36 例(TRD8.3%(3/36 例))、同種骨髄移植 20 例(TRD20%(4/20 例))、②Med Pediatr Oncol 23:323, 1994、他剤及び TBI 併用 210mg/m²(神経芽細胞腫、年齢中

中央値 4 歳(1.5~30)、自家骨髄移植 30 例、同種骨髄移植 12 例、TRD23.8%(10/42 例))、③ Cancer 74:972, 1994、他剤及び TBI 併用 210mg/m²(神経芽細胞腫、年齢中央値 3 歳(0~9)、自家骨髄移植 22 例、TRD4.5%(1/22 例))、④ Med Pediatr Oncol 24:181, 1995、他剤及び TBI 併用 180mg/m²(神経芽細胞腫、自家骨髄移植 30 例、同種骨髄移植 1 例、TRD9.7%(3/31 例))、⑤ Eur J Cancer 33:2126, 1997、他剤及び TBI 併用 140mg/m²(神経芽細胞腫、年齢中央値 3 歳(1~12)、自家骨髄移植 25 例、TRD8.0%(2/25 例))

以上に示したように、海外及び国内の報告より、造血幹細胞移植の際の前処置として高用量の L-PAM を投与する場合の総投与量は、それぞれ、多発性骨髄腫：単独 140~220mg/m²、TBI 併用 80~140mg/m²、悪性リンパ腫：単独 140~220mg/m²、TBI 併用 120~180mg/m²、他剤併用 140~220mg/m²、成人白血病：TBI 併用 110~140mg/m²、他剤併用 180mg/m²、小児白血病：TBI 併用 110~140mg/m²、他剤併用 140~210mg/m²、小児固形腫瘍：他剤及び TBI 併用 140~210mg/m² であり、これらの用量は 2~3 日に分割して投与されている。英国では、本剤は、自家骨髄移植による支持療法が必要な高用量として、多発性骨髄腫 140~200mg/m²、及び進行性神経芽腫 100~240mg/m² で承認されている(1993 年 5 月承認)。

造血幹細胞移植の際の前処置に本剤を用いた国内臨床試験 ①では、国内及び海外の報告並びに英国での本剤の承認用量を考慮し、成人に対しては TBI 併用下で、本剤 1 日 1 回 60mg/m²、3 日間投与、単独で 1 日 1 回 100 mg/m²、2 日間投与、小児に対しては、TBI 併用、及び単独で 1 日 1 回、70 mg/m²、3 日間投与と設定した。成人を対象とした国内臨床試験 ②では、TBI 併用 16 例、本剤単独 11 例(全例多発性骨髄腫、うち 3 例は 2 回登録例)、自家造血幹細胞移植 23 例、同種骨髄移植 4 例であり、1 例(本剤単独、自家移植)が肺炎にて移植後 69 日目に死亡した。小児を対象とした試験

③では、TBI 併用 8 例、本剤単独 6 例、自家造血幹細胞移植 7 例、同種骨髄移植 7 例で、移植後 100 日以内の死亡例は認められなかった。また、本剤の投与に伴って認められた有害事象で不可逆的な事象はなかった。また、成人、及び小児で同種骨髄移植を受けた 11 例中生着不全を来した症例は認められなかった。

国内臨床試験の症例数は少ないために、今回申請の本剤の用法・用量における有効性及び安全性について十分に検証されたと判断することは困難であると考えられる。しかし、海外及び国内の報告より、有効性が期待でき、また安全性も忍容できると考えられるため、今回申請の造血幹細胞移植の前処置における本剤の用法・用量は妥当であると考えられる。以上、本剤の用法・用量の妥当性について申請者は回答した。

①今までの海外の報告では、造血幹細胞移植の前処置の際の L-PAM の用量設定試験の報告は少なく、また国内では用量設定試験の報告はなく、海外と同一の用量を用いるか、あるいは医師の経験により海外の用量を減量して、国内の L-PAM の用量が決定されてきたと考えられること、②L-PAM を前処置に用いた造血幹細胞移植の治療関連死亡率は、対象疾患、移植される幹細胞の種類(自家、あるいは同種)等により異なるため、一様に比較することは困難であると考えられるが、今回申請の本剤の申請用法・用量での治療関連死亡率は

海外及び国内の報告と比較して特に高いとは判断できないことより、今回申請の本剤の用法・用量の設定は受け入れ可能であると審査センターは判断した。

造血幹細胞移植の前処置に本剤が用いられる際に、本剤単独で投与されることは少なく、他の抗癌剤との併用又は造血器腫瘍を中心に TBI との併用が行われることが多いと考えられる。このため、審査センターは、本剤の用法・用量を単独投与、他の抗癌剤との併用、及び TBI との併用別に設定する必要性について申請者に尋ねた。

国内臨床試験の結果より、成人における多発性骨髄腫、白血病及び悪性リンパ腫に対する本剤の申請用法・用量は TBI 併用、及び多発性骨髄腫における単剤の用法・用量を設定した。また、小児の白血病及び固形腫瘍に対しては単剤、及び TBI の併用に関わらず単一の用法・用量を設定した。海外及び国内の報告では、本剤と他剤を併用する場合や他剤併用に加え TBI を行う場合、本剤は種々の用量が設定されていたため、併用される薬剤及び患者の状態を考慮した有効性と安全性の観点から、担当医師の臨床的判断に基づいて、本剤の用量幅が決定されると考えられる。併用する薬剤、あるいは TBI、また患者の状態を考慮し、本剤の減量が行われるよう注意喚起を行うため、本剤の用法・用量の記載“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”を“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”へ変更すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

【本剤の安全性について】

1) 造血幹細胞移植の前処置における高用量の本剤による治療の忍容性について

国内臨床試験 と国内及び海外の造血幹細胞移植の前処置に高用量の L-PAM を用いた治療の有害事象を比較した際の高用量の本剤による治療の忍容性の検討を審査センターは申請者に求めた。

国内臨床試験 、及び今までの臨床試験報告(公表学術論文)における対象疾患別の血液毒性以外の有害事象の頻度、及び内容は以下のとおりである(ただし、有害事象に関する記述内容は各論文によって異なっている)。

多発性骨髄腫：

① 国内第 II 相試験 (: 11 例、年齢中央値 49 歳(45~65)、本剤 180mg/m² + TBI(1 例)、200 mg/m² (10 例)、自家骨髄あるいは末梢血幹細胞移植、有害事象 grade: WHO 副作用判定基準)

下痢 11 例(うち grade3:2 例)、口内炎・粘膜炎 10 例(うち grade3:3 例)、悪心・嘔吐 8 例(うち grade3:1 例)、直腸潰瘍 1 例(grade3)、GOT/GPT 上昇 3 例、ALP 上昇 1 例、咽頭炎 1 例、腎障害 2 例、心不全 1 例、浮腫 1 例、発疹 2 例、色素沈着 1 例、感染症 9 例

② Blood80:1666, 1992(60 例、年齢 28~69 歳、L-PAM200mg/m² (57 例)、140mg/m²+TBI(3 例)、自家骨髄移植、有害事象 grade:ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)

toxicity criteria)

Grade 3以上の有害事象: 下痢 4例、口内炎・粘膜炎 14例、悪心・嘔吐 5例、肝機能障害 5例、腎障害 2例

- ③ J Clin Oncol 12:759, 1994(53例、年齢中央値 52歳(30~69)、L-PAM200mg/m²、自家骨髄移植、有害事象 grade:WHO 副作用判定基準)
下痢 44例(grade III/IV:11例/1例)、口内炎・粘膜炎 51例(grade III/IV:27例/1例)、悪心・嘔吐 46例(grade III/IV:18例/2例)、食欲不振 52例(grade III/IV:33例/3例)
- ④ Bone Marrow Transplant 23:1003, 1999(27例、年齢中央値 59歳(45~65)、L-PAM220mg/m²、自家末梢血幹細胞移植、有害事象 grade:WHO 副作用判定基準)
口内炎・粘膜炎 17例(grade4)、悪心・嘔吐 27例(grade3:11例)、発作性心房細動 2例
- ⑤ Blood 93:55, 1999(195例、年齢 26~71歳、自家骨髄、又は末梢血幹細胞移植、grade 3以上の有害事象:副作用判定基準は不明)
L-PAM 単独 200 mg/m²(195例):下痢 13%、口内炎・粘膜炎 39%、悪心・嘔吐 26%、菌敗症/肺炎 25%、血栓症 2%

悪性リンパ腫：

- ① 国内第 II 相試験() : 10例、年齢中央値 36歳(21~46)、本剤 180mg/m²+TBI、自家骨髄あるいは末梢血幹細胞移植 9例、同種骨髄移植 1例、有害事象 grade:WHO 副作用判定基準)
下痢 10例(grade3:1例)、口内炎・粘膜炎 8例(grade4:4例)、悪心・嘔吐 7例(grade3/4:3/1例)、腹痛 1例、食欲不振 1例、GOT/GPT 上昇 8例(grade3/4:1/1例)、ビリルビン上昇 1例、LDH 上昇 2例、ALP 上昇 1例、発疹 1例、咽頭炎 3例、気管支炎 1例、蛋白尿 3例、血尿 3例、尿糖 1例、心筋症 1例(grade3)、心房細動 1例、振戦 1例、発熱 2例、感染症 10例
- ② N Engl J Med 336:1290, 1997 (48例、年齢中央値 34歳(18~59)、L-PAM120~140mg/m²+TBI(30例)、L-PAM180mg/m²+ミトキサントロン(18例)、自家骨髄あるいは末梢血幹細胞移植、有害事象の判定基準は不明)
下痢 33%、口内炎・粘膜炎 87%(grade III/IV:23%/10%)、悪心・嘔吐 91%(grade III 10%)、肝中心静脈塞栓症(VOD)6%(gradeV 4%)、肝機能異常 62%(grade III 10%)、肺機能障害 4%(grade III/IV:2%/2%)、血栓症 10%(grade III)、心毒性 8%、高血圧 6%、感染症 20%(grade IV/V:10%/4%)、尿路系障害 4%(gradeIII:2%)、神経系障害 16%(grade III/IV:2%/2%)、高血糖 6%

白血病：

- ① 成人に対する国内第 II 相試験() : 5例、年齢中央値 24歳(20~44)、本剤 180mg/m²+TBI、急性リンパ芽球性白血病 3例、急性骨髄性白血病 1例、骨髄異形成

症候群 1 例、同種骨髄移植 3 例、自家骨髄移植 1 例、末梢血幹細胞移植 1 例、有害事象 grade:WHO 副作用判定基準)

下痢 4 例、口内炎・粘膜炎 3 例(grade3/4:1 例/2 例)、悪心・嘔吐 4 例(grade3:1 例)、腹痛 1 例、GOT/GPT 上昇 3 例(grade3:1 例)、LDH 上昇 1 例、咽頭炎 3 例(grade3:1 例)、高 K 血症 1 例、不整脈 1 例、頻脈 1 例、倦怠感 1 例、頭痛 1 例、浮腫 1 例、感染症 3 例、急性 GVHD3 例、慢性 GVHD3 例

- ② 小児に対する国内第 II 相試験(: 5 例、年齢中央値 8 歳(7~13)、本剤 210mg/m²+TBI、急性リンパ芽球性白血病 2 例、急性骨髄性白血病 2 例、悪性リンパ腫 1 例、同種骨髄移植 3 例、自家骨髄移植 1 例、末梢血幹細胞移植 1 例、有害事象 grade:WHO 副作用判定基準)

下痢 5 例(grade4:1 例)、口内炎・粘膜炎 5 例(grade4:1 例)、悪心・嘔吐 2 例、GOT/GPT 上昇 4 例(grade3/4:1 例/2 例)、LDH 上昇 2 例、ALP 上昇 1 例、ビリルビン上昇 1 例、皮膚発赤 1 例、味覚異常 1 例、倦怠感 1 例、感染症 4 例、急性 GVHD2 例

- ③ Cancer Treat Rep 70:445, 1986(24 例、年齢中央値 26 歳(6~66)、L-PAM140 あるいは 180mg/m²、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、自家骨髄移植 22 例、HLA 適合の血縁ドナーによる同種骨髄移植 2 例) 中等症以上の有害事象: 下痢 4 例、口内炎・粘膜炎 9 例、悪心・嘔吐 7 例、感染症 20 例

- ④ 日小血会誌 11:186, 1997(35 例、2~15 歳、L-PAM140mg/m²+TEPA+TBI、急性リンパ芽球性白血病 21 例、急性非リンパ性白血病 6 例、骨髄異形成症候群等 8 例、同種骨髄移植(血縁ドナー 19 例(HLA 不一致 2 例を含む)、非血縁ドナー 16 例))

口内炎・粘膜炎 35 例(WHO の副作用判定基準で全例 gradeIII 以上)、肝機能異常 15 例、間質性肺炎 1 例、出血性膀胱炎 1 例、腎機能異常 13 例、HUS1 例、感染症 14 例(細菌性敗血症 2 例、真菌感染 7 例、CMV4 例)

- ⑤ 日小血会誌 13:8, 1999(16 例、1~14 歳、L-PAM140 あるいは 210mg/m²+BU+TBI、急性リンパ芽球性白血病 7 例、急性骨髄性白血病 6 例、悪性リンパ腫 3 例、同種骨髄移植 16 例(血縁ドナー 13 例(HLA 不一致 4 例を含む)、非血縁ドナー 3 例)

口内炎・粘膜炎 16 例、出血性膀胱炎 7 例、感染症 8 例(細菌性敗血症 2 例、真菌感染 3 例、CMV 感染 3 例)、VOD1 例

- ⑥ Bone Marrow Transplant 22:21, 1998(30 例、年齢中央値 8.5 歳(9 ヶ月~15 歳)、L-PAM180~210mg/m²+BU、急性リンパ芽球性白血病 8 例、急性骨髄性白血病 20 例、慢性骨髄性白血病 2 例、HLA 適合の血縁ドナーによる同種骨髄移植、有害事象 grade:WHO の副作用判定基準)

下痢(gradeIII/IV)2 例、口内炎・粘膜炎(gradeIII/IV)2 例、悪心・嘔吐 2 例、肝機能障害 21 例、出血性膀胱炎 5 例、心不全 1 例

- ⑦ Br J Haematol 105:799, 1999(20 例、年齢中央値 26 歳(19~49)、L-PAM180mg/m²

+BU+TBI、急性リンパ芽球性白血病 7 例、急性骨髄性白血病 9 例、慢性骨髄性白血病 3 例、骨髄異形成症候群 1 例、同種骨髄移植(血縁ドナー 8 例、非血縁ドナー 12 例)、有害事象 grade: Bearman らの基準(J Clin Oncol 6:1562, 1988))

口内炎・粘膜炎 20 例、VOD 3 例(1 例重篤)、肝障害 5 例、消化管障害 4 例、感染症 18 例

小児固形腫瘍：

- ① 小児に対する国内第 II 相試験() : 10 例、年齢中央値 3 歳(1~14)、神経芽細胞腫 5 例、ウィルムス腫瘍 2 例、横紋筋肉腫 1 例、膝芽腫 1 例、骨肉腫 1 例、本剤 210mg/m²+TBI(5 例)、本剤 210mg/m²(4 例)、1 例は本剤単回投与のみで中止、同種骨髄移植 4 例、自家骨髄移植 1 例、末梢血幹細胞移植 4 例、有害事象 grade: WHO 副作用判定基準)

下痢 8 例、口内炎・粘膜炎 7 例(grade 3: 4 例)、悪心・嘔吐 6 例(grade 3: 2 例)、GOT/GPT 上昇 8 例(grade 3/4: 1 例/2 例)、LDH 上昇 1 例、ビリルビン上昇 1 例、間質性肺炎 1 例、蛋白尿 1 例、血尿 1 例、頻脈 1 例、ウロビリノーゲン陽性 1 例、尿糖 1 例、下腿疼痛 1 例、鼻出血 1 例

- ② J Clin Oncol 12:2382, 1994(56 例、年齢中央値 4 歳(1~18)、神経芽細胞腫、L-PAM 210mg/m²+他剤+TBI、grade 3 以上の有害事象: NCI (common toxicity criteria) 自家骨髄移植(36 例): 消化管障害 28 例、肝機能障害 3 例、肺機能障害 6 例、腎障害 9 例、神経系障害 2 例、皮膚障害 4 例
同種骨髄移植(20 例): 消化管障害 10 例、肝機能障害 3 例、肺機能障害 2 例、腎障害 3 例、神経系障害 1 例、皮膚障害 1 例

- ③ Eur J Cancer 33:2126, 1997(25 例、年齢中央値 3 歳(1~12)、L-PAM 140mg/m²+他剤+TBI、自家骨髄移植)

下痢 9 例、口内炎・粘膜炎 18 例、消化管出血 2 例、肝機能障害 13 例、VOD 7 例、出血性膀胱炎 7 例、全身痙攣 4 例、菌血症 2 例

造血幹細胞移植の際の前処置に高用量の本剤を投与した場合、各対象疾患に共通して観察された有害事象は、下痢、口内炎・粘膜炎をはじめとする消化管障害であった。これらの有害事象の内容及び重篤度は対象疾患、前処置に併用される他の抗癌剤、TBI の有無、自家、あるいは同種移植によって異なっていた。

造血幹細胞移植後に発症する有害事象のうち感染症を除いた重篤なものは、VOD、間質性肺炎、出血性膀胱炎、HUS、心不全、及び心筋症であり、移植後早期の死亡につながる危険性があると考えられている。これらの有害事象も、前治療の影響、対象疾患、前処置の内容、及び自家、同種移植等により発症頻度や重篤度が異なると考えられる。今回の国内臨床試験

41 例中の重篤な有害事象は、間質性肺炎 1 例(小児)、HUS 1 例(小児、移植 4 カ月後に発症)、心筋症 1 例(成人)、心室性期外収縮 1 例(成人)であった。

感染症については、国内臨床試験での 38 度以上の発熱期間の中央値、及び抗生物質の投与期間の中央値は、それぞれ、成人に対する試験：多発性骨髄腫(11 例) 6 日(0~44)及び 30 日(0~82 日)、悪性リンパ腫(10 例)8 日(1~14)及び 18 日(12~132 日)、白血病(5 例)6 日(1~15)及び 8 日(0~52)、小児に対する試験：小児固形腫瘍(10 例)8 日(0~22)及び 17.5 日(0~41)、白血病(4 例)8.5 日(0~39)及び 24.5 日(3~43)であった。

以上述べたように造血幹細胞移植の際の前処置に高用量の本剤を投与した場合に認められる有害事象は、対象疾患、前治療の内容、TBI の併用、自家、あるいは同種移植等によって有害事象の内容及び重篤度が異なると考えられるため、今回国内臨床試験で認められた有害事象の内容及び程度を今まで報告された海外及び国内の臨床研究成績と比較することは困難であると考えられる。しかし、国内臨床試験で認められた消化管障害や感染症等の有害事象は適切な対症療法によって大半のものはコントロール可能であったことは事実である。ただし、造血幹細胞移植の十分な経験があり、これらの治療に伴って引き起こされる有害事象に対して適切な対処が可能な医療施設及び医師のもとで高用量の本剤を造血幹細胞移植の前処置に用いた治療が行われる場合にのみこれらの治療の安全性が確保されることが考えられる。このため、本剤の使用上の注意、警告の項で、造血幹細胞移植の前処置目的で本剤を高用量投与した際には粘膜障害、骨髄抑制に伴う感染症等の有害事象が高頻度に認められることから、緊急時に十分措置できる医療施設及び造血幹細胞移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで投与を行うこと及び骨髄抑制時の感染症等に対する支持療法の必要性に関する注意喚起を行った。

以上、造血幹細胞移植時の本剤による前処置の忍容性について申請者は回答した。

審査センターは、①適切な対象疾患、②本剤投与前の患者の臓器機能等の適切な評価、及び③造血幹細胞移植の経験を有する医療施設及び医師によって治療が行われ、治療に伴う有害事象に対する適切な対処がなされること、の条件が満たされた上で治療が行われるのであれば、造血幹細胞移植の前処置における高用量の本剤による治療の忍容性は許容できると判断し、申請者の回答を了承した。また、審査センターは、副作用のみならず、国内臨床試験で認められた有害事象についても情報提供し、注意喚起する必要があると判断し、使用上の注意の副作用の項に追記することとした。

2) 高用量の本剤を用いた治療が施行可能な年齢の範囲について

造血幹細胞移植の前処置に高用量の本剤を用いた治療可能な症例の年齢を設定する必要性について審査センターは申請者に尋ねた。

今回の国内臨床試験では、自家造血幹細胞移植は 1~65 歳、同種骨髄移植は 2~44 歳の年齢の症例が高用量の本剤の治療を受けた。1991~98 年の間に国内において造血幹細胞移植を受けた症例の年齢範囲は、自家造血幹細胞移植(4445 例)0~84 歳、同種骨髄移植(血縁者間(4073 例)0~69 歳、非血縁間(1897 例)0~54 歳)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編:22, 1999)。本剤を同種骨髄移植の前処置に用いた(TBI を併用せず)国内報告では、生後 9 ヶ月の白血病患者に対して治療が行われていた

(Bone Marrow Transplant 22:21, 1998、Eur J Cancer 36:368, 2000)。また、本剤を前処置に用いた自家造血幹細胞移植の海外報告では、71歳の多発性骨髄腫の患者が治療を受けていた(Blood 93:55, 1999)。高用量の本剤を造血幹細胞移植の前処置に用いる場合には、適用可能な年齢は、対象疾患、TBI併用の有無、移植される造血幹細胞の種類(自家、同種(血縁、非血縁))、患者の全身状態等を考慮して決定されるため、本剤を造血幹細胞移植の前処置に用いる際の症例の年齢の下限及び上限を特に規定する必要はないと考えられると申請者は回答した。審査センターはこれを了承した。

【使用上の注意の記載等に関する言及】

・警告に関する記載について

本剤の投与を開始する前には、有効性及び安全性の観点から十分な説明が必要であると判断されることから、“本剤の使用にあたっては、患者又はそれに代わる適切な者に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること”の記載を追加することとした。

・禁忌に関する記載について

重症感染症を合併している患者については、感染症が増悪し致命的となることがあるので、本剤の投与をしないことが適切であると審査センターは判断し、その旨の記載を追加することとした。

・本剤の投与量に関する注意喚起に関して

造血幹細胞移植の前処置の際には本剤は高用量投与されるため、肥満患者の用量に関する注意喚起を行うため、用法・用量に関連する使用上の注意の項に“肥満患者では投与量が過多にならないように、標準体重に基づいた体表面積から換算した投与量を考慮すること”の記載を申請者が行うことを審査センターは、了承した。

・本剤の投与後に必ず造血幹細胞移植が実施されるが、本剤の使用に際しては特に安全性確保のために、確立された造血幹細胞移植の手法のもとでの使用が必須であると判断されることから、審査センターは、重要な基本的注意の項に“本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植は、各医療施設において定められている造血幹細胞移植の手法に従って実施すること”の記載を行うこととした。

・高用量の本剤を安全に投与可能な症例の臓器機能(心臓、肺、肝臓、腎臓)について具体的に使用上の注意に提示する必要性について審査センターは、申請者に尋ねた。

一般的に、造血幹細胞移植の際の前処置として高用量の抗癌剤投与の適応となる症例における臨床検査値の目安は、GOT/GPTは施設正常値上限の3~4倍を超えない、血清クレアチニン 1.5mg/dL、クレアチニンクリアランス 50~60mL/min以上、ejection fraction(EF)50~60%以上とされており、原則的にこれらの基準からはずれた場合は、高用量の抗癌剤を投与する適応にならないと考えられている(Hematopoietic Cell Transplantation SectionII, Chapter 33 The Evaluation and Counseling fo Candidates

for Hematopoietic Cell Transplantation, p371, 2nd ed., Blackwell Science Inc., 1999)。
しかし、実際の医療現場では、これらの基準を満たさない場合でも、患者のリスク/ベネフィットを考慮し、造血幹細胞移植が行われることが予想される。このため、高用量の本剤投与の対象となる患者の具体的な臓器機能を使用上の注意において数値を設定して規定することは適切でないと考えられる。ただし、造血幹細胞移植実施可能と判断できる患者にのみ本剤を投与するように注意喚起を強調するため、重要な基本的注意の項“本剤の投与を受ける患者は、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、造血幹細胞移植に耐え得ることを確認した上で投与すること”を“本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植にあたっては、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること”へ変更すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。なお、以下の事項に関しては、本剤投与中又は投与後に特に注意又は考慮する必要があると考えられる項目として、心電図、血圧及び尿量等のモニター並びに定期的な臨床検査等の実施、致命的な感染症発現の抑制のための対応、輸血及び血液造血因子等の投与を考慮する旨の記載を行うこととした。

・本剤と腎障害について

用法又は用量に関連する使用上の注意に、“腎障害のある患者では本剤のクリアランスが減少するため、腎障害の程度により減量すること。減量の目安として、クレアチニンクリアランスが 30~50mL/min の患者には投与量を 50%減量すること。なお、クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の患者には本剤を投与すべきではない”ことが記載されている。L-PAM の薬物動態は腎障害の影響を受けるという報告(Eur J Cancer Clin Oncol 25:899, 1989)と受けないという報告(Clin Cancer Res 2:947, 1996)があり、現在のところ腎障害のある症例に対する L-PAM の減量基準について一定の見解は得られていない。このため、審査センターは使用上の注意において腎障害をもつ症例に対する本剤の減量基準について具体的な数値を提示することの妥当性について申請者に尋ねた。

高用量の L-PAM 投与の際の腎機能に関する海外の報告を検討すると L-PAM の薬物動態と腎機能については一定の見解が得られておらず、具体的にクレアチニンクリアランスに基づく減量の目安を掲げることは困難であると考えられる。また、腎機能に関して使用上の注意、重要な基本的注意の項で臓器機能に関する注意喚起を行っている。このため、用法・用量に関連する使用上の注意の腎機能に関する記載を“腎障害のある患者では本剤のクリアランスが低下するおそれがあるため、腎障害の程度に応じた減量を考慮すること(「薬物動態」の項参照)”へ変更すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

腎障害の発現等を防止するため、高用量の本剤を投与する際の補液量や確保すべき尿量について使用上の注意に具体的に提示する必要性について申請者に尋ねた。

本剤投与に伴う腎障害の発現等を予防するための注意喚起を行うために、用法又は用量に関連する使用上の注意に“本剤の投与前日から投与終了後 24 時間は、水分補給及び利尿剤の投与を行い十分な尿量を確保すること。なお、補液量は 2,000mL/日以上、確保すべき尿量は 100mL/h 以上を目安とし、患者の年齢及び状態を勘案し調整すること”及び、重要な基本的注意の項に“本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、水分補給や利尿剤の投与により十分な尿量を確保すること”の記載を追加する。なお、本剤を高用量投与する際の補液量及び確保すべき尿量については、海外の造血幹細胞移植の前処置に L-PAM を用いた報告に基づいて設定した(Br J Cancer 40:72, 1979、Cancer 63:1296, 1989、Bone Marrow Transplant 1:159, 1986、Semin Oncol 9:75, 1982)と申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

造血幹細胞移植の際に L-PAM を含む前処置後に CyA 投与により腎障害を来した症例が報告されている(Lancet 2:1342, 1982、Bone Marrow Transplant 3:21, 1988)ため、本剤の投与量、本剤投与終了日から CyA 投与開始までの期間、及び投与量について、注意喚起を行う必要性について審査センターは申請者に尋ねた。

現時点では、造血幹細胞移植の前処置に高用量の本剤投与後に、CyA やタクロリムスなどの腎障害を引き起こす可能性のある免疫抑制剤を投与する場合に、それらの免疫抑制剤の投与開始時期や投与量の変更の必要性に関して定まった見解は存在しない。本剤の国内臨床試験では、同種骨髄移植の 6 例は、本剤の投与終了 2～22 日目に CyA を投与されており、これらの症例では重篤な腎障害は発現していない。従って、使用上の注意、相互作用の項に“本剤の投与終了から数日(3～5 日)後にシクロスポリンの投与を開始する又はシクロスポリンの減量を考慮することが望ましい”の記載は具体的な根拠がないため、削除し、“本剤投与後に GVHD 予防のためシクロスポリンを投与した骨髄移植患者において、腎不全が発現したとの報告がある”という記載のみに変更すると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

・本剤の過量投与について

審査センターは、本剤の過量投与例の有無について申請者に尋ね、報告症例があることが示されたことから、その症例報告の内容を記載するとともに、併せて本剤の高用量を急速に静脈内投与した場合に認められた徴候及び症状、本剤は造血幹細胞移植時の前処置として骨髄細胞等の除去及び腫瘍細胞を根絶させることを目的に高用量を投与される薬剤であることから、用法・用量に定められている投与量を超えて投与しない旨の記載を追加することとした。

【資料 〃の整備に関する言及】

国内第 II 相試験 〃の以下の点について資料 〃を整備させた。

- ・対象疾患、自家と同種骨髄移植、TBI 併用の有無のそれぞれについて副作用と有害事象を重症度別に併記させた。

- ・ 症例毎に 38 度以上の発熱の持続期間、抗生物質の投与期間、感染症の内容を記載させた。
- ・ 症例毎に G-CSF の投与開始時期、投与期間、1 回投与量を記載させた。
- ・ 輸注された造血幹細胞数を、自家移植(骨髄と末梢血幹細胞)及び同種骨髄移植、それぞれの中央値(範囲)の形式で記載させた。
- ・ 造血幹細胞移植の種類、対象疾患別に、それぞれ移植後から造血回復までの日数中央値(白血球数、好中球数、血小板数)を記載させた。
- ・ 症例毎に移植後から造血回復までに必要とした赤血球、血小板輸血単位数、無菌室退室までの日数を記載させた。
- ・ 同種骨髄移植を受けた症例において認められた GVHD(急性及び慢性)の重症度、疾患、ドナー、HLA 適合の状況、GVHD に対する治療内容、転帰について記載させた。
- ・ 移植後の造血回復が遅延した症例毎に疾患、移植された造血幹細胞の種類及び輸注された造血幹細胞数、TBI 併用の有無等を記載させた。

【治験の質について】

本申請に用いられた臨床試験の質については、若干の問題があったが、本剤の有効性・安全性評価には耐えうるものと審査センターは判断している。なお、そのうち主たる問題点は下記のとおりである。

① 同意・登録の不備

成人に対する国内臨床試験 の 27 例(うち 3 例が重複登録例)中の 3 例、
小児に対する国内臨床試験 の 15 例中 3 例で以下に示す臨床試験の同意・登録の不備を認めた。

・ 成人に対する臨床試験

重複登録例で、2 回目の治療の際、同意なしに試験へ登録：1 例(GCP 違反として、申請者により完全除外例と判定)、本剤投与前に文書同意を取得していたが、本剤投与後に試験へ登録：1 例、口頭同意のみで前処置の TBI を開始、その後、文書同意を取得して本剤投与：1 例

・ 小児に対する臨床試験

文書同意取得後、本剤による前処置を開始し、その後試験へ登録：3 例

② 治験薬管理の不備

治験薬が臨床試験へ登録されていない症例へ使用された。未登録例へは造血幹細胞移植の前処置の目的で本剤が投与された。小児に対する国内臨床試験の参加 7 施設中 2 施設 4 例

③ プロトコールの規定に関わらず、経過中に全く臨床検査が行われていない項目が認められた

クレアチニンクリアランスが経過中に全く測定されていない症例：成人に対する試

験 27 例中 14 例、小児に対する臨床試験 15 例中 3 例

④ 症例選択に問題のあると考えられる症例

成人に対する臨床試験 27 例中 3 例で以下に示す臨床試験の症例選択の問題があると考えられる症例を認めた。

- ・ 症例 No. (多発性骨髄腫)：本剤投与前より腎機能障害を有しており(血清クレアチニン値は 1.8 ～ 2.1mg/dL)、腎障害時の減量を検討する必要があったにもかかわらず、全量を投与され最終的に感染により死亡(移植後 69 日目)。
- ・ 症例 No. (多発性骨髄腫)：治験外にて本剤による末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法を受けた後、治験にて本剤による治療を受けた。その後、治験外にて再度 L-PAM による末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法及び TBI を受け、その半月後に肺水腫にて死亡。肺水腫の原因は TBI によるものと判断された。
- ・ 症例 No. (非ホジキンリンパ腫)：前治療で末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法を施行され、今回治験開始前の EF が 51%と低下していたにもかかわらず、本剤及び TBI による治療を受け、本剤投与開始半月後に心筋症を発症。

審査センターは、申請者に(1)試験実施計画書の作成段階での対応、(2)社内体制(申請者の治験モニタリングの不備、治験実施施設の選定及び治験責任、及び分担医師への説明等)について今後の対応について回答を求め、適切な臨床試験が行われるように指導を行った。

【本剤を造血幹細胞移植の前処置に用いた治療の有効性に対する審査センターの見解】

造血幹細胞移植を用いた治療は現時点で対象疾患によっては確立されるまでに至っていないと考えられるが、本剤を造血幹細胞移植の前処置に用いた治療について、①今回提出された成人及び小児に対する国内第 II 相試験 ②では、対象となった疾患それぞれにおいて、長期無病生存の症例が認められること、②海外の臨床試験では、多発性骨髄腫、及び小児の神経芽細胞腫における通常量の化学療法と L-PAM を前処置に用いた造血幹細胞移植併用大量化学療法との無作為化比較試験において、大量化学療法群の方が無病生存期間が統計学的に有意に優れていることが示されていたこと(N Engl J Med 335:91, 1996, N Engl J Med 341:1165, 1999)、③国内及び海外の臨床試験報告より、L-PAM は造血器腫瘍及び小児固形腫瘍に対する造血幹細胞移植の前処置に用いられる主要な薬剤の一つであると考えられることより、対象疾患等を適切に選択すれば、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審査センターは判断した。

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

本品目に係る適合性書面調査は実施されていない。(平成6年12月8日申請)

(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、以下の点より再提出時の用法・用量を一部変更した上で、本剤を承認して差し支えないと判断した。

- ① 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 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。
- ② 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。

用法・用量（下線部変更部分）

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/m² を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量 180mg/m²）する。

多発性骨髄腫に対してはメルファランとして 1 日 1 回 100mg/m² を 2 日間投与（メルファラン 2 日間総量 200mg/m²）も可とする。

小児（白血病、小児固形腫瘍）：

メルファランとして 1 日 1 回 70mg/m² を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量 210mg/m²）する。

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