

審査報告（2）

平成13年2月19日作成

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）

1. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等について

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、この値自体がはずれ値である可能性を含め、水分の規格設定の妥当性について申請者に再度説明を求めた。

水分量 %については、本剤が原液をバイアルに分注し、凍結乾燥する製剤であること、他のロットでもばらつきの大きいロットが認められること及び本剤の容器が密封容器（バイアル）であることから、保存中に外部の湿度の影響を受けにくいと考えられることから、はずれ値ではなく、バイアル間の水分量のばらつきであると考えられる。このバイアル間の水分量のばらつきは、長期安定性試験で他の試験項目に影響を与えるような傾向が認められず、また、ばらつきの大きいロットと小さいロットで安定性に差は認められない。これらのことから、 %以下であれば安定性に影響がないと判断する。

審査センターは、この回答を妥当と考え、了承した。

毒性について

イヌ単回静脈内投与試験の致死量(1~2mg/kg)を上回る臨床用量(2~3mg/kg)が、ヒトで安全であることを裏付ける動物試験の成績が必要と考えられる。即ち、ヒトの臨床では致死的な骨髄抑制が、造血幹細胞の移植で造血回復が認められるという予測を動物試験で確認することが望まれることから、これを必要としない理由について申請者の見解を求めた。

L-PAMを臨床応用するに当たっては、①最も強い毒性が骨髄細胞への殺作用であり、それ以外の副作用が少ないこと、②致死的な骨髄抑制が造血幹細胞の移植により造血回復することが必須となる。従って、これらの予測を動物試験で確認するには、L-PAMの高用量を短期間投与し、その際に発現する毒性が①を満たしていること、また、動物への造血幹細胞移植後は、骨髄の生着、移植された造血幹細胞への影響、さらに投与時にみられた毒性所見の回復性等のデータを収集し、造血回復を確認することが必要と考える。

イヌ単回静脈内投与試験を含む一連の一般毒性試験では、臨床用量(2~3mg/kg)を下回る用量(0.2mg/kg以上)の投与により死亡が発現している。死因は骨髄毒性によるものであり、骨髄及びこれに関連した所見がみられ、骨髄毒性以外では生殖器系への影響がみられた。

これらの所見は他のアルキル化剤においても同様にみられており、L-PAM に特異的な所見ではない。また、これらの所見は休薬期間中に回復傾向を示し、回復期間中に新たな毒性所見は認められていない。

一方、悪性腫瘍に対する大量化学療法の用量規制因子は骨髄抑制であるため、薬剤の投与量の増量を目的とした骨髄移植の併用が実験的に検討されている。アルキル化剤であるシクロホスファミド(CY)及びニムスチン(ACNU)の致死量(CY：400mg/kg、ACNU：40mg/kg)をラットに投与し、同系骨髄移植を行うことにより、平均生存日数及び生存率の有意な向上が認められ、骨髄抑制死を有意に防いだこと（癌と化学療法、16(1): 59, 1989）、ACNU をラットに大量投与(20～30mg/kg)し、同系骨髄移植を行うことにより、有意な末梢白血球数の早期回復及び生存期間の延長が認められたこと（金沢大学十全医学雑誌、99(5): 756, 1990）が報告されている。また、マイトマイシンCをマウスに投与し同系骨髄移植を行うことにより、最大耐量は5mg/kg から7mg/kg までに増量でき、骨髄抑制死が救命され、致死量以上の投与が可能となり、さらに骨髄抑制の程度は有意に軽減し、速やかな回復がみられた（日本癌治療学会誌、26(7):1389, 1991）と報告されている。従って、アルキル化剤であるL-PAMの臨床使用においても、造血幹細胞移植により、致命的な骨髄抑制の回復が期待されることから、大量投与が可能であり、造血幹細胞移植の前処置剤として有効であることが示唆されている。

また、本邦において臨床試験を開始する以前に、国内臨床研究報告（69例）及び海外臨床研究報告（約500例）があり、L-PAMの造血幹細胞移植時の前処置剤としての高用量投与によって、骨髄細胞に対する除去作用、移植造血幹細胞の生着が示唆されている。

以上のことから、L-PAMの動物での造血幹細胞の移植に関する成績はないが、大量化学療法に骨髄移植を併用することにより、致命的な骨髄抑制の回復が示され、骨髄移植の有用性を裏付ける動物試験報告があること、また、既に国内外の臨床試験及び研究報告において良好な臨床成績が得られていることから、現時点で造血幹細胞の移植による造血回復を動物において確認する意義は低いものと考えたと申請者は回答した。

審査センター及び専門委員は、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ないと考える。しかしながら、L-PAMの臨床適用は毒性試験で示された骨髄毒性により骨髄細胞及び腫瘍細胞を死滅させ、その後造血幹細胞を移植し、造血機能を救済することを目的としており、リスク／ベネフィットを勘案し、患者の状態を十分観察し、慎重に投与することを前提に、これらの回答を了承した。

造血幹細胞移植の前処置として本剤を投与した場合の有効性について

①造血幹細胞移植を用いた治療の有効性は短期で評価することは困難であるため、生存期間を含めた長期成績で評価する必要があるとあり、現時点で国内でこのような臨床試験を行うことは困難であると考えられること、②今回申請された効能（多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病、小児固形腫瘍）は多種類であることより、今回申請の国内第II相試験の成績

のみから本剤の有効性を判断することは困難であり、このため、海外の臨床試験も評価し、今回申請の効能に対する造血幹細胞移植の前処置として本剤を用いた際の有効性は認められるとの意見が専門委員より出され、本剤の有効性に関する審査センターの判断は支持された。

造血幹細胞移植の前処置の際の本剤の用法・用量について

本剤を前処置に用いた造血幹細胞移植に関する海外及び国内臨床試験成績、国内第 II 相試験成績より、今回申請の本剤の用法・用量の設定は妥当であるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。

造血幹細胞移植の前処置の際の本剤の安全性について

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、本剤を前処置に用いた造血幹細胞移植の安全性は担保できるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。有効性及び安全性の観点から本剤が市販後に適切な施設で適切な対象に投与されるための申請者の対応について審査センターは尋ねた。

本剤の市販後の情報提供は、造血幹細胞移植の実績のある医療施設に限定し、それ以外の施設より依頼があった場合には、初回発注の際に薬剤納入前に情報提供を行う予定である。また、市販後調査については、希少疾病用医薬品に指定されていることを考慮し、10年間で原則として全症例について調査を予定している。症例の観察期間は移植後 3 カ月を予定している。さらに、本剤を用いた造血幹細胞移植を施行した症例の生存期間に関する調査を行う予定である。調査期間は、本剤の販売後 10 年間、症例の観察期間として移植後 5 年間で予定していると申請者は回答した。審査センターは、本剤の市販後の方針は妥当であると判断した。

添付文書の記載について

専門委員より出された意見をもとに審査センターは、本剤の添付文書について、記載内容の検討を申請者に求め、記載の変更を行った。

1) 警告及び禁忌について

警告及び禁忌の記載内容に重複が認められたため、以下のように変更した。

【警告】

- (1) 本剤の投与は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。
- (2) 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。
- (3) 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行後、骨髄抑制作用の結果、感染症を発現し死亡した例が認められている。本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結果致命的な感染症及び出血等を引き起こすことがあるので、下記につき十分注意すること。

- 1) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
 - 2) 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
 - 3) 本剤の投与後は輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。
- (4) 本剤を前処置剤として用いた造血幹細胞移植の施行にあたっては、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。
- 本剤の使用にあたっては製品添付文書を熟読のこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重症感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となることがある。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2) 相互作用の項について

本剤による前処置後にタクロリムスを投与した際に腎障害を来した症例が報告されているため(臨床血液 41: 430, 2000)、本剤の使用上の注意、相互作用の項の「併用注意」にシクロスポリンに加えて、タクロリムスを追加した。

3) 薬物動態の項について

薬物動態の項の「腎機能低下患者における薬物動態」の記載内容については、腎機能による投与量の調節の必要性を明確にするために、以下のように変更した。

「28 例の悪性腫瘍患者にメルファランを 70~200mg/m² 静脈内投与したとき、患者の EDTA クリアランス (CL_{EDTA}) と総クリアランスの間に相関性 (CL=217.7+3.68×CL_{EDTA}, r=0.5326, p=0.0035) が認められた。また、造血幹細胞移植患者、卵巣癌患者、多発性骨髄腫患者等において、腎機能 (クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) もしくは CL_{EDTA}) と薬物動態パラメータの間に相関性が認められている。なお、CL_{CR} と CL 及び腎クリアランスの相関を認めなかったとの報告や、CL_{EDTA} と AUC 及び MRT の相関は認めたものの、消失半減期との相関は認めなかったとの報告もある。また、多発性骨髄腫に関しては、腎障害を有する患者に対して 1 日 1 回 100mg/m² を 2 日間投与後に自家末梢血幹細胞移植を実施した結果、移植関連死亡は認められず、移植した幹細胞の生着、生存期間の延長、腎障害の改善等の良好な成績が得られた例も報告されている。これらの報告では水分補給や利尿薬投与等による尿量確保の管理に関しては不明確であるが、腎障害を有する患者では十分な尿量確保の管理が特に重要である。」

審査報告 (1) について

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

審査センターは、遺伝毒性試験及びがん原性試験に関する事項として以下に示す文章を追記することとした。

「遺伝毒性に関しては文献的考察が成されている。L-PAM は 1970 年代より数多くの遺伝毒性試験が実施されており、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた

染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びマウスリンフォーマ TK 試験等において陽性結果を示していることから、L-PAM は明らかな遺伝毒性物質である。

がん原性試験についてもマウス及びラットを用いて多くの試験が実施されており、L-PAM はマウス及びラットに対し発がん性を有することが示された。さらに L-PAM のヒトに対する発がん性の評価として、がん治療に L-PAM が投与された患者の疫学的調査結果より、卵巣がん患者、多発性骨髄腫あるいは乳腺腫瘍の患者において急性の非リンパ性白血病を誘発することが示されている。

以上のように、動物及びヒトでの結果、さらに遺伝毒性試験の結果から、L-PAM は IARC (国際癌研究機関)において、そのがん原性(IARC Monograph, Suppl., 7: 239, 1987)及び遺伝毒性(IARC Monograph, Suppl., 6: 363, 1987)が指摘され、Group 1 (ヒト発がん物質)に分類されている。」

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

資料 の総括の項の患者における薬物動態について、「悪性腫瘍患者 9 例に L-PAM $5\text{mg}/\text{m}^2$ 又は $220\text{mg}/\text{m}^2$ 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。」との表現は、L-PAM $5\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与したときの総クリアランス (CL) は $66\sim 272\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ と被験者間で差が認められていることを踏まえ、「悪性腫瘍患者 9 例に L-PAM $5\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与したとき、総クリアランス (CL) は $66\sim 272\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ (平均 $180\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$) であり、4 例の悪性腫瘍患者に L-PAM $220\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与した場合には、 $137\sim 295\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ (平均 $205\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$) であった。一方、尿中未変化体排泄率は、 $5\text{mg}/\text{m}^2$ 及び $220\text{mg}/\text{m}^2$ 投与で各 2.5～92.8% (平均 34.2%) 及び 3.8～41.8% (平均 21.3%) と、被験者間で約 40 倍の差が認められた。」と、記載を変更する。

また、大量療法時での骨髄抑制作用と AUC の相関について、「… $140\text{mg}/\text{m}^2$ 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…」との表現をより明確にするため、関連部分を以下のように記載変更する。

「…投与量と AUC との間に相関性が認められるにも関わらず、 $140\text{mg}/\text{m}^2$ から $220\text{mg}/\text{m}^2$ 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認められなかった。低用量においては AUC に相関した骨髄抑制が観察されていること、 $140\text{mg}/\text{m}^2$ 以上の大量療法時においては骨髄抑制作用と AUC の間に相関性はないと考えられることから推察すると、 $140\text{mg}/\text{m}^2\sim 220\text{mg}/\text{m}^2$ という高用量は L-PAM の骨髄抑制作用が既に最大値に達している領域であり、その作用によって骨髄を枯渇させるために十分な投与量範囲であ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。」

新添加物について

本剤に含有されるポビドン K12 については、新添加物に関する専門協議において専門に関わる委員から、提出された資料からみて、本剤への使用を認めても差し支えないとされ

た。

販売名等の変更について

本剤の販売名について、申請時の名称は「注射用アルケラン」であったが、販売名に含量を含めることが検討され、「アルケラン静注用50mg」と名称を変更するとの見解が申請者より示されたことから、審査センターはこれを了承した。なお、グラクソ・ウエルカム株式会社は、平成13年1月9日付けで社名をグラクソ・スミスクライン株式会社に変更している。

2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、新たな臨床試験実施後に提出された用法・用量を一部変更（審査報告（1）総合評価の項参照）の上、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが適当であると判断した。

3. 再審査期間等

本剤は、希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は10年、また、毒薬及び劇薬の指定の要否については、急性毒性試験成績等から、製剤は毒薬に該当すると判断した。