

## 審査報告書

平成 20 年 4 月 22 日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

### 記

[ 販 売 名 ] フルダラ静注用 50mg

[ 一 般 名 ] リン酸フルダラビン

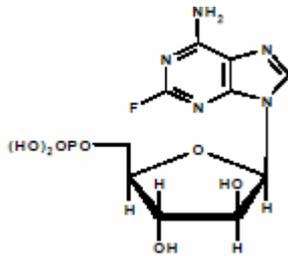
[ 申 請 者 ] 日本シエーリング株式会社 ( 現 バイエル薬品株式会社 )

[ 申請年月日 ] 平成 18 年 4 月 5 日

[ 剤型・含量 ] 注射剤・1 バイアル中リン酸フルダラビン 50mg を含有する

[ 申請区分 ] 医療用医薬品 ( 4 ) 新効能医薬品  
医療用医薬品 ( 6 ) 新用量医薬品

[ 化学構造 ]



分子式 :  $C_{10}H_{13}FN_5O_7P$

分子量 : 365.21

化学名 : ( + ) -2-Fluoro-9- ( 5-O-phosphono- $\beta$ -D-arabinofuranosyl ) -9H-purin-6-amine

[ 特記事項 ] 平成11年2月1日付研第4号・医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく承認申請

[ 審査担当部 ] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成20年4月22日作成

- [ 販 売 名 ] フルダラ静注用 50mg
- [ 一 般 名 ] リン酸フルダラピン
- [ 申 請 者 ] 日本シエーリング株式会社（現 バイエル薬品株式会社）
- [ 申請年月日 ] 平成 18 年 4 月 5 日
- [ 剤型・含量 ] 注射剤・1 バイアル中リン酸フルダラピン 50mg を含有する

### 審査結果

提出された資料から、「下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

#### [ 効能・効果 ](追加部分のみ記載)

下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療

急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫

#### [ 用法・用量 ](追加部分のみ記載)

リン酸フルダラピンとして、1日量 $30\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を6日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

## 審査報告(1)

平成 20 年 3 月 28 日作成

### ・品目の概要

- [販売名] フルダラ静注用 50mg  
[一般名] リン酸フルダラビン  
[申請者] 日本シエーリング株式会社(現 バイエル薬品株式会社)  
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 5 日  
[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中リン酸フルダラビン 50mg を含有する  
[申請時の効能・効果](下線部追加部分)

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

下記疾患における造血幹細胞移植の前処置

急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、成人 T 細胞白血病、多発性骨髄腫及び再生不良性貧血で、同種造血幹細胞移植の適応となる疾患

- [申請時の用法・用量](下線部追加部分)

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

通常、成人にはリン酸フルダラビンとして、1 日量  $20\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を 5 日間連日点滴静注(約 30 分)し、23 日間休薬する。これを 1クールとし、投薬を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜増減する。

造血幹細胞移植の前処置

通常、成人にはリン酸フルダラビンとして、1 日量 25 又は  $30\text{mg}/\text{m}^2$  (体表面積) を、造血幹細胞移植前に 4~6 日間(総投与量  $120\sim 180\text{mg}/\text{m}^2$ ) 連日点滴静注(約 30 分)する。

アルキル化剤あるいは全身放射線照射(TBI)などと組み合わせて使用する。投与量は患者の状態、併用する薬剤、TBI 併用により、総投与量  $90\text{mg}/\text{m}^2$  ( $30\text{mg}/\text{m}^2$  を 3 日間)まで適宜減量する。

- [特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく承認申請

### ・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 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

##### 1.1 本薬の概要

リン酸フルダラビン(以下、本薬)はアデニンヌクレオシド誘導体の抗悪性腫瘍剤であり、血漿中で 2-fluoro-9-β-D-arabinofuranosyl-adenine(2F-ara-A)に代謝された後に DNA 及び RNA 合成を阻害することにより細胞増殖を抑制すると考えられている。

##### 1.2 開発の経緯等

本邦では、本薬を有効成分とする注射剤(以下、本剤)が 1999 年 9 月に「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」を効能・効果として、また経口剤が 2007 年 1 月に「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を効能・効果として各々承認されている。

従来の同種造血幹細胞移植では、前治療(申請者は「前処置」という表現を用いているが、造血幹細胞移植治療の一部として抗悪性腫瘍剤投与が含まれていることから、以下の記載においては「前治療」と記載する。)として、大量の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射(total body irradiation: TBI)による骨髄破壊的な前治療が臨床応用されていた。しかしながら、1990年後半からは、本剤を含む移植前治療が、骨髄破壊的な前治療の適応とならない高齢患者等にも移植機会を提供する治療法として注目され、移植前治療の副作用軽減を目指す骨髄非破壊的な前治療が臨床応用されてきている。

本剤の移植前治療薬としての臨床開発について、申請者は、将来的な収益上の問題、造血幹細胞移植領域の臨床開発費が入院費を含め高額になること、移植前治療薬として本剤と併用される他の抗悪性腫瘍剤の承認取得会社の協力を得ることが極めて困難であること等の理由から、当該効能の取得を目的とした臨床試験に着手しないことを決定した。一方、平成13年度より厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業(再生医療研究分野)として「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植の開発」(<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>、平成13年度 文献番号200100473A 総括研究報告書、及び平成14年度 文献番号200200462A 総括研究報告書)が実施され、当該研究より得られた臨床データ、英国 Schering Health Care Limited が2000年11月～2001年11月に海外で実施した造血幹細胞移植患者を対象とした第Ⅰ相試験成績(機構注:承認申請を目的とした試験ではない。)、日本造血細胞移植学会(以下、JSHCT)による本剤の使用調査結果、及び教科書・総説・公表論文を基に、申請者は、本剤の同種造血幹細胞移植の前治療薬としての有用性は期待し得ると判断し、平成11年2月1日付研第4号・医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、新たな臨床試験を実施することなく承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本薬の同種造血幹細胞移植の前治療の効能拡大承認の要望書が日本血液学会及びJSHCTより、2004年12月24日付で厚生労働大臣宛に提出されている。

2008年1月時点、海外では、本剤は「少なくとも1種の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性のB細胞性慢性リンパ性白血病」を適応として米国等102カ国で承認されているが、注射剤及び経口剤ともに「同種造血幹細胞移植の前治療」に関する適応が承認されている国・地域はない。

## 2. 品質に関する資料

本一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### 3.1 薬理試験に関する資料

#### <提出された資料の概略>

本一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。効力を裏付ける試験成績として下記の公表論文が参考資料として提出された。申請者は、本薬の造血幹細胞移植の前治療薬としての有効性及びその作用機序は下記の公表論文の知見(*in vitro* 及び *in vivo*)によって裏付けられていると説明している。

Transplantation 2003; 75: 909-915、Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 182-189、Transplantation 2005; 80: 1145-1152、Blood 2001; 98: 3456-3464、Transplantation 2003; 76: 216-224、Blood 2000; 96: 3537-3543、Clin Cancer Res 1996; 2: 1731-1741、Clin Cancer Res 2003; 9: 3204-3212、Clin Cancer Res 2001; 7: 3580-3589、Br J Haematol 1999; 105: 986-988、J Biol Chem 2000; 275: 29-34

#### <機構における審査の概略>

機構は、評価資料が提出されていないため評価は実施していない。なお、提出された公表論文について、本薬の造血幹細胞移植における前治療薬としての有効性を否定するものはなかった。

### 3.2 薬物動態に関する資料

#### <提出された資料の概略>

本一部変更承認申請において、新たな資料として、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝及び CYP 分子種の阻害作用に関する試験成績が提出されたが、当該試験成績は、申請時に審査中であった本薬の経口剤（販売名：フルダラ錠 10mg）の承認申請資料として添付された内容と同一であるため（<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070116/index.html>）、結果等の記載は省略する。

#### <機構における審査の概略>

機構は、新たな評価資料の検討内容は、経口剤の審査報告書（平成 18 年 10 月 11 日 フルダラ錠 10mg 審査報告書）に記載した内容と同一であるため、記載は省略する。

### 3.3 毒性試験に関する資料

#### <提出された資料の概略>

本剤の毒性プロファイルは、本剤の初回承認申請時（平成 11 年 8 月 9 日 フルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）審査報告書）に評価がなされているが、同種造血幹細胞移植の前治療では本剤は既承認投与量を超えて使用されることから、本剤の初回承認申請時に提出された毒性試験成績に基づいて、同種造血幹細胞移植の前治療としての臨床使用時の安全性が考察されている。

ラットの 4 週間及び 13 週間反復投与試験では、無毒性量がヒトにおける予定臨床投与量を上回っていることが確認されている。イヌの 13 週間反復投与試験では、無毒性量がヒトにおける予定臨床投与量を下回っているが（体表面積換算の場合）、最小の毒性発現量（予定臨床投与量の 7 倍（体表面積換算の場合））で認められた所見は胸腺のリンパ球枯渇であり、本剤の適応を考えた場合、問題になるものではないと判断されている。

また、本剤と併用される可能性が高いブスルファン（BU）との併用毒性を検討することを目的として、BU との併用単回毒性試験が新たに実施されている。

#### (1) BU との単回併用投与試験

ラット（1 群あたり雌雄各 5 匹）を用い、単独投与群には本薬 100 又は 200mg/kg が単回静脈内投与、又は BU 3 若しくは 6mg/kg が単回経口投与され、また併用投与群には本薬 100mg/kg と BU 3mg/kg、若しくは本薬 200mg/kg と BU 6mg/kg が各々併用単回投与された。

本薬 100mg/kg と BU 3mg/kg の併用群の雄 1 匹において、腎不全によるものと考えられる死亡が投与後 10 日に認められたが、他の投与群では死亡は認められなかった。併用群では、用量依存的な血小板数減少、MCV 及び MCH の増加、白血球数減少、好中球・好酸球・単球比率の減少とそれに伴うリンパ球比率の増加が認められたが、これらの所見は各投与量の BU 単独群で認められたものとほぼ同様の変化であった。また、本薬 200mg/kg と BU 6mg/kg の併用群では、骨髓球系細胞数/赤芽球系細胞数比の低下が認められたが、本薬と BU はともに骨髓抑制作用を有することから、併用により生じた新たな毒性所見とは判断されないと申請者は説明している。

#### (2) 本薬に含まれる類縁物質の安全性についての考察

同種造血幹細胞移植の前治療では、本薬の 1 日最大投与量は 45mg（0.9mg/kg）であると想定される。平成 14 年 12 月 16 日付医薬審発第 1216001 号「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」及び平成 15 年 6 月 24 日付医薬審発第 0624001 号「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」より、原薬に含まれる類縁物質のうち、規格値が安全性確認の必要な 0.15%を超えるものは A、B、C、5'-ヒドロキシ体及び D であり、製剤に含まれる類縁物質のうち、規格値が安全性確認の必要な

0.4%を超えるものは、A である。

これらの類縁物質の中で、5'-ヒドロキシ体 (2F-ara-A) はラット、イヌ及びヒトに共通した本薬の主代謝物であり、その安全性は本薬を用いた毒性試験において既に評価されていると考えられる。また、A、B 及び D のヒトにおける推定 1 日総摂取量は、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験の無毒性量中に含まれていた各々の類縁物質量を下回っていた。C のヒト推定 1 日総摂取量は、イヌにおける無毒性量中の含有量を上回るものであったが、本類縁物質は本薬と同様に 2F-ara-A に代謝されると考えられることから、その毒性学的影響は本薬と同様であると推察された。以上より、原薬及び製剤に含まれる類縁物質が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられると申請者は説明している。

#### <機構における審査の概略>

機構は、本薬と BU の併用投与では、各薬剤の単独投与で認められないような新規の毒性所見が発現する可能性は低いと考える。しかし、併用薬剤と毒性プロファイルが重複する所見 (骨髄抑制等) については、毒性が増強するものと考えている。

### 4. 臨床試験成績に関する資料

#### 4.1 生物薬剤学に関する資料

本一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

#### 4.2 臨床薬理に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。臨床薬理に関する試験成績として、本剤の初回承認申請時及び経口剤の承認申請時に添付された資料の一部 ([http://164.46.226.166/shinyaku/99092214/53024200\\_21100AMY00243\\_260\\_1.pdf](http://164.46.226.166/shinyaku/99092214/53024200_21100AMY00243_260_1.pdf)、<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070116/index.html> 参照) 並びに下記の国内臨床研究及び公表論文が参考資料として提出された。

国内臨床研究：厚生科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植に関する研究～骨髄非破壊的前処置療法の有用性、ならびに急性 GVHD の予防方法に関する検討～」(中間総括報告書 HE0101)

公表論文：Blood 2003; 102: 820-826、Cancer Research 1984; 44: 4183-4186、Cancer Research 1984; 44: 4661-4666、Cancer Research 1990; 50: 7226-7231

#### BU 併用時の本剤の PK に関する申請者の考察

国内臨床研究において、本剤と BU 経口投与を併用した際の血漿中 2F-ara-A の薬物動態 (PK) パラメータが検討された。本剤単独投与時 [リン酸フルダラビン 25mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 5 日間連日持続静注した国内第 Ⅰ 相試験 (試験番号 615) の投与 5 日目の成績 (初回承認申請時資料参照、<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070116/index.html>) ] と、BU 併用時の PK パラメータを比較した結果 (下表)、 $t_{1/2}$  及び  $CL_{ss}$  は本剤単独投与時と BU 併用時で差は認められず、また、用量補正した定常状態における AUC は本剤単独投与時と BU 併用時でほぼ同じであった。以上より、2F-ara-A の PK に BU 併用投与は影響しないと申請者は考察している。

	$t_{1/2}$ (h)	$CL_{ss}$ (mL/min/m <sup>2</sup> )	$C_{max}$ (nmol/mL)	AUC (nmol·h/mL)
単独投与時 (25mg/m <sup>2</sup> /day)	8.35±2.68*	89.7±36.5	2.26±1.10	17.7±9.36
BU 併用時 (30mg/m <sup>2</sup> /day)	8.59±1.67	78.9±13.1	3.12±1.08	20.5±3.87

平均値±標準偏差 (6 例)、\*：解析方法を統一し、再解析された (4 例)。

また、上記の国内臨床研究における 2F-ara-A 及び BU の PK パラメータは、海外公表論文 (Blood 2003; 102: 820-826) と同程度の値を示した、と申請者は考察している。

#### <機構における審査の概略>

##### 薬物動態学的相互作用について

今回の申請用法・用量では、本剤はアルキル化剤や TBI と組み合わせて使用する設定とされている。

機構は、本剤と併用が想定される抗悪性腫瘍剤との薬物動態学的相互作用の可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤との併用が想定される代表的なアルキル化剤は、BU (経口剤、注射剤)、メルファラン (L-PAM) 及びシクロホスファミド (CY) である。BU については、国内臨床研究 (「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照) や公表論文 (Bone Marrow Transplantation 2007; 39: 201-206) において、経口 BU 製剤の併用前後で血漿中 2F-ara-A の PK パラメータに相違は認められなかったと報告されている。また、L-PAM 又は CY は下記の理由から、本剤との併用時に薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

分布：本薬の血漿中主代謝物 2F-ara-A の血漿タンパク結合率は 19.3 ~ 29.4% と低い。

L-PAM は L-アミノ酸トランスポーターの基質であり、CY とその活性代謝物のトランスポーターを介した能動輸送に関する知見は得られていない。アルキル化剤は本薬の細胞内取り込みに関与するヌクレオシドトランスポーターの基質ではないことから、各薬剤が互いの組織移行性に影響する可能性は低いと考える。

代謝：本薬は血液中のホスファターゼ及びアデノシンデアミナーゼにより代謝され、2F-ara-A は細胞内移行後にデオキシシチジンキナーゼによりリン酸化される。

L-PAM はモノヒドロキシ体及びジヒドロキシ体に加水分解されるが、その過程に代謝酵素は関与していない (Clin Pharmacol Ther 1979; 26: 73-80)。CY は CYP2B6、2C8、2C9、3A4 及び 2A6 により活性代謝物 4-ヒドロキシ体等に代謝されるが (Cancer Res 1993; 53: 5629-5637)、本薬及び 2F-ara-A は CYP により代謝されず、また、CYP 阻害作用も示さない。

排泄：腎機能正常者における 2F-ara-A の尿中排泄率は約 60% であり、腎系球体通過が主排泄経路と考えられ (初回承認時申請時資料参照、[http://164.46.226.166/shinyaku/99092214/53024200\\_21100AMY00243\\_260\\_1.pdf](http://164.46.226.166/shinyaku/99092214/53024200_21100AMY00243_260_1.pdf))、腎におけるトランスポーターを介した相互作用の可能性は低いと考えられる。また、2F-ara-A の血漿タンパク結合率は低く、血漿タンパク結合の変動により薬物の排泄速度が変化する可能性も低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

提出された公表論文等については、試験の信頼性を含めて評価には限界があるものの、BU 併用により本剤の PK が著しく変動することは示唆されていないことから、本剤の PK に及ぼす BU の影響は大きいものではないと考える。一方、本剤との併用が想定される L-PAM 又は CY については、併用時の PK に関する試験成績は提出されておらず、薬物動態学的相互作用の生じる可能性は否定できないと考える。したがって、本剤と併用される抗悪性腫瘍剤との薬物動態学的相互作用については、今後も文献調査等の情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

なお、国内の臨床研究と海外公表論文の間に認められた血漿中 2F-ara-A の CL 値 (国内:  $78.9 \pm 13.1 \text{ mL/min/m}^2$ 、海外:  $105 \pm 40 \text{ mL/min/m}^2$ ) の差異について、申請者は CL 値の算出方法の違いによる可能性が高いと考察している。しかし、公表論文における CL 値の算出方法は申請者の推察であること、血漿中 2F-ara-A の PK パラメータは、国内臨床研究では BU 併用時の値であるのに対して、公表論文は本剤単独投与の値であることから、機構は、国内

臨床研究と海外試験の間に認められた血漿中2F-ara-AのCL値の差異を考察することには限界があると考える。

#### 4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本申請においては、参考資料として国内及び海外で各々実施された臨床試験成績1試験ずつ、JSHCTによる本剤の使用調査結果、教科書等を用いたエビデンス調査結果、及び製造販売後調査で得られた有害事象情報が提出された。

以下の記載では、特段の断りのない限り、造血幹細胞移植の施行日を day 0 として、記載する。また、申請者は、申請資料中で用いられている「ミニ移植」との表現は通称であり、その前治療レジメンの骨髄抑制の強度により、骨髄非破壊的造血幹細胞移植 (non-myeloablative stem cell transplantation: NST) と前治療減弱レジメンによる造血幹細胞移植 (reduced intensity stem cell transplantation: RIST) に分類され (Br J Haematol 2000; 111: 18-29) 従来 of 骨髄破壊的前治療による副作用に不耐容のため、移植の対象ではなかった高齢者又は臓器障害を有する患者に対する移植法として施行される治療法であると説明している。

##### 1) 教科書等を用いたエビデンス調査

同種造血幹細胞移植の前治療薬としての本剤の有効性が医学薬学上公知であることを示すために、申請者は教科書、診療ガイドライン、2003年12月までに公表された国内外の総説38報(国内19報、海外19報)、学術雑誌に2005年7月までに掲載された公表論文より抽出した75報の内容について各々調査を行っている。なお、本エビデンス調査では、申請者は、本薬の移植前治療薬としての公知性を評価する上で、NSTとRISTの明確な区分の必要性はないと判断し、両者を区別せず「ミニ移植」の表記として取り扱っている。

##### 教科書：

同種造血幹細胞移植の前治療薬として、本薬を含むレジメンの記載がなされている。

- ・ Principles and Practice of Oncology 7th Edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 2423-2442
- ・ Cancer Medicine 5th edition, Hamilton, Ontario, B. C. Decker Inc, 2000; 911-942
- ・ Thomas' Hematopoietic cell transplantation 3rd edition, Blackwell Publishing Ltd, 2003; 1164-1176
- ・ Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation, 3rd edition, Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2003; 357-368, 783-798, 814-831, 844-859, 860-871
- ・ Blood: Principles and Practice of Hematology, 2nd edition, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 2133-2190
- ・ Wintrobe's Clinical Hematology, 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2003; 883-909
- ・ 臨床腫瘍学 第3版 日本臨床腫瘍学会編 2003; 954-961
- ・ Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition, McGraw-Hill Medical Publishing, 2004; 668-673

##### 診療ガイドライン：

骨髄非破壊的前治療による同種造血幹細胞移植に関する海外診療ガイドラインは存在しない。国内の「造血幹細胞移植の適応ガイドライン」(JSHCT、2002年)では、骨髄非破壊的な同種造血幹細胞移植の適応に関する記載はない。ただし、本薬を用いた骨髄非破壊的な同種造血幹細胞移植については、ヨーロッパ血液・骨髄移植グループ委員会の集計及び合意事項として報告され、また米国血液学会の教育プログラムに記載が見られる。

##### 総説：

MEDLINE を用いて 1991 年 1 月 ~ 2003 年 12 月に出版された海外での総説で、「Fludarabine

phosphate」又は移植関連用語のいずれか一つを表題に含み、「ミニ移植」について記述されている 19 報を選定した後、2004 年 1 月～2005 年 7 月までに公表された 5 報が追加された。また、JMEDPlus を用いて 1991 年 1 月～2003 年 12 月に出版された国内での総説で、「リン酸フルダラビン」又は移植関連用語のいずれか一つを表題に含み、「ミニ移植」について記述されている 19 報が選定された。計 43 報の総説の中から、化学療法の総説、個別疾患に関する総説、特定の施設における症例報告が除かれ、最終的に 5 報 (The Oncologist 2000; 5: 487-496, Curr Haematol Rep 2003; 2: 277-286, Oncology 2003; 17:94-107, Ann Hematol 2003; 82: 463-468, The Hematology Journal 2004; 5, Suppl 1: S68-S75) が抽出された。

上記総説において「ミニ移植」は、従来施行されてきた骨髄破壊的な同種造血幹細胞移植の適応とならなかつた高齢者及び臓器障害を有する血液腫瘍患者で速やかな生着を可能とし、治療関連死のリスクを軽減する移植法として有望な治療法であることが記載されていた。ただし、「ミニ移植」の利点は、毒性の軽減及び移植片対腫瘍 (graft-versus-tumor: GVT) 効果であり、GVHD の発現頻度は骨髄破壊的な移植前治療と差はなく、GVHD のコントロールは依然として問題であるとされていた。また、「ミニ移植」での治療レジメンでは、本薬が最も重要な薬剤であり、免疫抑制作用を有する本薬を代表とするプリンアナログとアルキル化剤との併用、又は本薬と低線量 TBI (骨髄破壊的移植で使用される 12Gy 程度から 2Gy 程度まで線量を下げた TBI) の組合せが主な組合せとして記載されていた。

学術雑誌：

申請者は、本剤を骨髄非破壊的前治療薬として使用した臨床成績について、1991 年 1 月から 2005 年 7 月を対象に、MEDLINE で検索し、Blood 及び Journal of Clinical Oncology の 2 雑誌に掲載された、70 例以上対象、単一疾患対象、骨髄破壊的前治療との比較検討が行われている等のいずれかの条件に合致する 75 報を抽出した。当該 75 報の論文において、前治療後に同種造血幹細胞移植が施行された総患者数は 4,510 例 (機構注：本剤を使用していない 390 例 (TBI: 278 例、クラドリビン: 48 例、BCNU/VP: 21 例、不明: 43 例) を含む。) であった。また、移植が施行された疾患の内訳は、下表のとおりであり、造血幹細胞移植の適用となり得る幅広い疾患に適用されていた。

疾患の内訳 (公表論文計 75 報)

	症例数 (例)		症例数 (例)
全症例	4,510	T 細胞性前リンパ性白血病	1
急性骨髄性白血病 (AML)	866	慢性骨髄単球性リンパ腫	15
骨髄異形成症候群 (MDS)	399	好酸球増多症候群	1
慢性骨髄性白血病 (CML)	352	成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL)	16
急性リンパ性白血病 (ALL)	113	再生不良性貧血 (AA)	12
慢性リンパ性白血病 (CLL)	292	ファンコーニ貧血	4
ホジキンリンパ腫 (HL)	201	リンパ腫	16
非ホジキンリンパ腫 (NHL)	801	リンパ腫/白血病	183
マンツル細胞リンパ腫 (MCL)	57	急性/慢性骨髄性白血病	55
多発性骨髄腫 (MM)	823	慢性白血病	12
骨髄増殖性疾患	23	急性骨髄性白血病/骨髄異形成症候群	19
骨髄線維症	23	ホジキンリンパ腫/非ホジキンリンパ腫	37
ヴァルデンストロームマクログロブリン血症	9	多発性骨髄腫/非ホジキンリンパ腫	42
発作性夜間血色素血症	2	固形癌	67
形質細胞性リンパ腫	3	その他	66

選択された学術論文から、申請者は以下のように情報を整理している。

患者年齢が集計可能であった 71 報において、年齢中央値の平均は 49 歳 (中央値の範囲：

13～61歳、年齢範囲1～75歳)であった。

本剤の用法・用量は、投与量の情報が記載されていた2,866例において、リン酸フルダラピンの1日用量として25～50mg/m<sup>2</sup>の範囲で用いられており、30mg/m<sup>2</sup>が84.5%を占めていた。総投与量としては、60～250mg/m<sup>2</sup>の範囲で用いられており、90～180mg/m<sup>2</sup>が88.3%を占めていた。

本剤と併用される抗悪性腫瘍剤は、BU、CY、L-PAM等のアルキル化剤が多く用いられていた。TBIとの併用も行われ、本剤の総投与量が90mg/m<sup>2</sup>(30mg/m<sup>2</sup>/日を3日間)の場合では、その90%が低線量TBIと併用されていた。

有効性については、本剤の総投与量60～250mg/m<sup>2</sup>の範囲で、平均生着率は91.2～100%を示し(機構注:文献により異なる定義が用いられている。)、好中球及び血小板の生着までの期間平均値は、各々11.3～16.1日、4～16.3日であった。ドナー型完全キメラ達成率(7報)は、移植後40日までのキメラ解析で80%以上が完全キメラを達成していた(移植後30日で50%及び60%の報告もされている。)。全生存率がKaplan-Meier法により評価されていた論文(35報)から、移植後1年、2年及び3年の全生存率は各39～76%、28～84%、30～84%であった。

安全性については、本剤の総投与量は90～250mg/m<sup>2</sup>の範囲で、100日時点での治療関連死亡率は、0～20%であった(高リスク及び生命の危険がある代謝異常を有する患者並びに高齢又は臓器障害があり、通常移植が適応でない患者(EF<50%、開始1秒の努力呼気肺活量、強制肺活量又はCO拡散能が<50%、肝機能検査異常、低PS、高度治療の既往)を対象とした報告においては、各々55%及び37%であった。)。Grade～の急性及び慢性GVHD(機構注:文献により異なる定義が用いられている。)の発現頻度は、各々0～77%、0～80%と論文により異なっていた。

## 2) 学会使用調査報告書(JSHCT、2006年2月10日作成)

本調査は、JSHCTにより、2000～2003年までの4年間に当該学会データベースに登録された同種造血幹細胞移植症例(3,695例)のうち、本剤が移植前治療として用いられた1,181例を対象に実施された全国調査である。本調査では975/1,181例(82.6%)の調査票が回収され、自家移植例(3例)及び誤登録(3例)を除く969例が評価対象とされた。

本調査では、患者背景や主要な前治療レジメン、本剤の投与量等を明らかとするとともに、主要な前治療レジメンを解析因子として、有効性(生着及び生存率)及び安全性(急性及び慢性GVHD)が解析された。調査結果の概略を以下に示す。

疾患別患者背景 例数(%)

	本薬が前治療として使用された造血幹細胞移植例数	同種造血幹細胞移植全体例数
総移植例数	969	3,695
AML	247 (25.5)	1,142 (30.9)
ALL	84 (8.7)	578 (15.6)
CML	49 (5.1)	419 (11.3)
MDS	110 (11.4)	338 (9.2)
ATLL	33 (3.4)	97 (2.6)
その他の白血病	16 (1.7)	77 (2.1)
悪性リンパ腫	255 (26.3)	615 (16.6)
MM	72 (7.4)	130 (3.5)
AA	29 (3.0)	147 (4.0)
固形癌	62 (6.4)	110 (3.0)
その他の悪性腫瘍	6 (0.6)	23 (0.6)
不明・未記入	6 (0.6)	19 (0.5)

**移植種別患者背景 例数 (%)**

	本薬が前治療として使用された造血幹細胞移植例数	同種造血幹細胞移植全体例数
総移植者数	969	3695
血縁者間骨髄移植	110 (11.4)	942 (25.5)
血縁者間末梢血幹細胞移植	665 (68.6)	2,040 (55.2)
臍帯血移植	164 (16.9)	466 (12.6)
その他 (不明含む)	30 (3.1)	247 (6.7)

本剤の投与量は、1日あたり25又は30mg/m<sup>2</sup>のいずれかが主に用いられており、この2用量が全体の96.1%を占めた。25mg/m<sup>2</sup>が用いられた場合は5日間投与(総投与量125mg/m<sup>2</sup>)が88.0%、30mg/m<sup>2</sup>の場合は4~6日間投与(総投与量120~180mg/m<sup>2</sup>)が92.8%であった。

また、本剤との併用薬剤については、BU、CY、L-PAMの3剤が主要な薬剤であり、これらのいずれかの薬剤と組み合わせたレジメンが90.7%を占めていた。

**本薬と組み合わせられた前治療薬 (969例)**

前治療薬	例数 (%)								
+CY	204 (21.1)								
<table border="1"> <tr><td>CY alone</td><td align="center">74 (7.6)</td></tr> <tr><td>+CY+other</td><td align="center">59 (6.1)</td></tr> <tr><td>+CY+TBI</td><td align="center">61 (6.3)</td></tr> <tr><td>+CY+TBI+other</td><td align="center">10 (1.0)</td></tr> </table>	CY alone	74 (7.6)	+CY+other	59 (6.1)	+CY+TBI	61 (6.3)	+CY+TBI+other	10 (1.0)	
	CY alone	74 (7.6)							
	+CY+other	59 (6.1)							
	+CY+TBI	61 (6.3)							
+CY+TBI+other	10 (1.0)								
+BU	420 (43.3)								
<table border="1"> <tr><td>+BU alone</td><td align="center">288 (29.7)</td></tr> <tr><td>+BU+other</td><td align="center">51 (5.3)</td></tr> <tr><td>+BU+TBI</td><td align="center">81 (8.4)</td></tr> <tr><td>+BU+TBI+other</td><td align="center">0</td></tr> </table>	+BU alone	288 (29.7)	+BU+other	51 (5.3)	+BU+TBI	81 (8.4)	+BU+TBI+other	0	
	+BU alone	288 (29.7)							
	+BU+other	51 (5.3)							
	+BU+TBI	81 (8.4)							
+BU+TBI+other	0								
+L-PAM	255 (26.3)								
<table border="1"> <tr><td>+L-PAM alone</td><td align="center">134 (13.8)</td></tr> <tr><td>+L-PAM+other</td><td align="center">44 (4.5)</td></tr> <tr><td>+L-PAM+TBI</td><td align="center">77 (7.9)</td></tr> <tr><td>+L-PAM+TBI+other</td><td align="center">0</td></tr> </table>	+L-PAM alone	134 (13.8)	+L-PAM+other	44 (4.5)	+L-PAM+TBI	77 (7.9)	+L-PAM+TBI+other	0	
	+L-PAM alone	134 (13.8)							
	+L-PAM+other	44 (4.5)							
	+L-PAM+TBI	77 (7.9)							
+L-PAM+TBI+other	0								
+TBI	50 (5.2)								
<table border="1"> <tr><td>+TBI alone</td><td align="center">43 (4.4)</td></tr> <tr><td>+TBI+other</td><td align="center">7 (0.7)</td></tr> </table>	+TBI alone	43 (4.4)	+TBI+other	7 (0.7)					
	+TBI alone	43 (4.4)							
+TBI+other	7 (0.7)								
+other	40 (4.1)								

有効性について、本剤が前治療として用いられた同種造血幹細胞移植例での生着率は86.1%(834/969例)であった。なお、本剤の総投与量別の生着率は、150~180mg/m<sup>2</sup>で77.0%とやや低い傾向がみられたが、その他の用量間では大きな差はみられなかったと申請者は説明している。

**本剤総投与量別の生着**

生着の有無 例数 (%)	本剤総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )							本剤を用いた移植	同種移植 全体
	<60	60-90	90-120	120-150	150-180 <sup>2</sup>	180-210	210		
生着	1 (100)	8 (80.0)	47 (83.9)	342 (86.8)	87 (77.0)	345 (88.2)	4 (100)	834 (86.1)	3259 (88.2)
未生着	0	2 (20.0)	5 (8.9)	38 (9.6)	23 (20.4)	32 (8.2)	0	100 (10.3)	301 (6.1)
不明&未記入	0	0	4 (7.1)	14 (3.6)	3 (2.7)	14 (3.6)	0	35 (3.6)	135 (3.7)
合計	1 (100)	10 (100)	56 (100)	394 (100)	113 (100)	391 (100)	4 (100)	969 (100)	3695 (100)

安全性について、急性GVHDは49.8%(482/969例)に認められ、Grade ~ は各々130例(13.4%)、186例(19.2%)、114例(11.8%)、52例(5.4%)であった。慢性GVHDは、286/969例(29.5%)に認められ、重症度は限局型及び全身型が各々89例(9.2%)及び197例(20.3%)であった。

**3) 厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植に関する研究～骨髄非破壊的前処置療法の有用性、ならび**

に急性 GVHD 予防方法に関する検討～」2005 年 10 月 31 日付け中間総括報告書（試験番号 HE0101、試験期間：2001 年 12 月～2007 年 12 月（データカットオフ日：2005 年 10 月 31 日）公表論文：Am J Hematol 2007; 82: 873-880）

（機構注：本研究は平成 13 年度（2001 年度）の厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業（再生医療研究分野）「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植の開発」（<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>、平成 13 年度 文献番号 200100473A 総括研究報告書、及び平成 14 年度 文献番号 200200462A 総括研究報告書）のうちの分担研究課題である。なお、当該研究の中間報告として、研究分担者等がまとめたものである。）

本試験は、50 歳以上 70 歳未満の高齢造血器悪性腫瘍患者（目標症例数：各群 30 例、計 60 例）を対象に、移植後の GVHD の予防を目的としたシクロスポリン（CsA）単独投与と CsA とメトトレキサート（MTX）の併用投与との有効性及び安全性の検討、骨髄非破壊的な前治療を用いた同種造血幹細胞移植の前治療として本剤と BU の併用時の有効性及び安全性の検討を目的として、非盲検ランダム化試験が国内 36 施設（症例登録があった施設は 9 施設）で実施された。

対象患者は、HLA 一致血縁ドナーからの同種末梢血幹細胞移植施行予定の AML 及び ALL の第一・第二寛解期、CML の第一・第二慢性期、MDS の FAB 分類での不応性貧血（RA）、不応性鉄芽球性貧血（RARS）、芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）、移行期にある芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB-t）とされた。

用法・用量は、前治療として本剤 30mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回、6 日間（day - 8 ~ - 3）静脈内投与、BU は 1mg/kg を 1 日 4 回（4mg/kg/日）2 日間（day - 6 及び - 5）経口投与することとされた。前治療終了後、試験群と対照群にランダム化され、HLA 一致血縁ドナーから採取された末梢血幹細胞の移植が day 0 に施行された。なお、GVHD 予防として、対照群には CsA 3mg/kg 単独投与（day - 1 から静脈内投与を開始し、血中濃度 250 ~ 400ng/mL を目安に用量調節し、経口摂取が可能となった後は経口剤へ切り替え血中濃度 150 ~ 250ng/mL を目安に用量調節）が、試験群には CsA 3mg/kg と MTX 10mg/m<sup>2</sup>（day 1）及び 7mg/m<sup>2</sup>（day 3 及び 6）の併用投与が行われた。

本試験の開始当初は中間評価の実施は計画されていなかったが、目標症例数 60 例の半数例に対し、治療が安全に実施されているか否かを評価する目的で、day 100 までの主要評価項目の成績及び day 180 までの副次評価項目の成績に関する中間評価を行うことが効果安全性評価委員により採択された。登録完了 30 例の day 180 までの観察が終了した時点で、本試験の試験総括責任医師らで構成された検討委員会において中間評価が実施された（2004 年 10 月 25 日）。また、本中間評価では、本剤を含む薬剤による移植前治療の安全性に重点を置き、GVHD 予防に関する群間比較は行わない方針とされた。

有効性の主要評価項目は、成功率（定義：「day 100 時点の生存」かつ「ドナー型完全キメラの達成（day 90±5 の時点でドナー由来細胞が 90%以上）」を同時に満たした場合）と設定された。好中球の生着の基準は 2 ポイント（機構注：異なる日に行われた 2 回の検査）連続して 500/μL 以上となった時点、血小板の生着は 7 日間以内に血小板輸血を行わずに 2 ポイント連続して 20,000/μL を上回った時点とされた。しかし、中間評価の実施決定時に、day 120、180 のデータを新たに追加、検討すること、及びキメリズム検査のデータの補完の範囲は day 90±7（day 100 までのデータについては±7、day 101 以降のデータについては±14）と変更することが決定された。また、併せて、副次評価項目も変更されている。

本試験には、2004 年 1 月までに 38 例が登録され、中間評価では造血幹細胞移植とその前治療が実施された 30 例が、最大の解析対象（FAS: full analysis set）とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた成功率 [95%信頼区間 (CI)] は 73.3% (22/30 例) [54.1, 87.7%] であった。造血幹細胞移植が施行された全 30 例について、前治療後、各血

球分画が好中球数 500/ $\mu$ L 及び血小板数 20,000/ $\mu$ L の各値を下回らなかった症例は、各々1例及び4例認められたが、これらの症例を除く全例で生着を認め、拒絶は認めなかった。移植日から好中球数 500/ $\mu$ L 以上への回復期間中央値は 13 日、血小板数 20,000/ $\mu$ L 以上への回復期間中央値は 18 日であった。全例において 75%以上のドナー優位の混合キメラあるいは完全キメラに到達していることが少なくとも移植後半年まで確認され、移植後造血回復がドナー由来の正常造血に基づいていることが確認された。

安全性について、移植後 1 年以内に 6 例が死亡し (day 100 以内の死亡は 0 例)、内訳は疾患の再発 1 例、GVHD/感染症 5 例であった。前治療開始から day 100 までの短期観察期間中に計 683 件の有害事象が認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 30 例全例に 276 件認められた。Bearman 基準評価 (J Clin Oncol 1988; 6: 1562-1568) による移植後 20 日以内の移植関連毒性は、下表のとおりであり、Grade 3 以上の毒性は認められなかった。

移植関連毒性	移植関連毒性 例数 (%)				
	Grade				
	0	1	2	3	4
心毒性	29 (96.7)	1 (3.3)	0	0	0
膀胱毒性	29 (96.7)	0	1 (3.3)	0	0
腎毒性	24 (80.0)	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0
肺毒性	28 (93.3)	2 (6.7)	0	0	0
肝毒性	22 (73.3)	8 (26.7)	0	0	0
中枢神経毒性	29 (96.7)	1 (3.3)	0	0	0
口腔粘膜毒性	13 (43.3)	9 (30.0)	8 (26.7)	0	0
消化管毒性	25 (83.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	0	0

急性 GVHD は 76.7%( 23/30 例)に認められ、Grade ~ は各々5例 (16.7%)、15例 (50%)、3例 (10%) 及び0例 (0%) であった。慢性 GVHD は 86.7% ( 26/30 例)に認められ、重症度は限局型及び全身型が各々4例 (13.3%) 及び22例 (73.3%) であった。

#### 4) 英国第 相試験 (試験番号 302085、試験期間：3年9カ月)、公表論文： Br J Haematol 2003; 121(suppl 1); 83 abst#248 他)

年齢又は臨床上的理由から従来施行されてきた骨髓破壊的な前治療が適用できない造血器腫瘍患者 (AML、MDS、MM 及び低悪性度 NHL) を対象 (目標症例数 30 例) に、HLA 一致同胞間同種末梢血幹細胞移植の前治療における本剤と L-PAM 投与の安全性及び有効性を探索する目的の非盲検非対照試験が、英国 4 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 30mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 5 日間 (day - 7 ~ - 3) と L-PAM 140mg/m<sup>2</sup> を 1 回 (day - 2) 静脈内投与することとされた。

本試験には、18 例が登録され、同種末梢血幹細胞移植とその前治療が実施された 13 例が Intent-to-treat (ITT) とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である生着率 (定義：移植後 100 日までに血球数が回復 (好中球数が少なくとも連続 3 回の検査で 1,000/ $\mu$ L 及び血小板数が 50,000/ $\mu$ L に到達) した症例の割合) [95%CI] は 84.6% (11/13 例) [55, 98%] であった。

安全性について、day 100 までに 2 例 (急性 GVHD、急性 GVHD 及び口タウウイルス各 1 例)、移植後 180 日以降に 2 例 (胸部感染及び敗血症各 1 例) が死亡した。急性 GVHD は 53.8% (7/13 例) に認められ、Grade ~ は各々3例 (23.1%)、2例 (15.4%)、0例、2例 (15.4%) であった。慢性 GVHD は、day 100 以降に生存していた 63.6% (7/11 例) に認められ、重症度は限局型及び全身型が各々2例 (18.2%) 及び5例 (45.5%) であった。

#### 5) 有害事象調査報告書

ドイツ Schering AG 社が所有する本剤の安全性データベースを利用し、1995 年 1 月 ~ 2005 年 8 月に報告された、本剤が移植前治療薬として使用された後に発現した有害事象に関して

調査が行われた。

有害事象は、660 例に 2,004 件認められた。有害事象の器官分類は「感染症および寄生虫症」又は「免疫障害」が多く、「免疫障害」の殆どは GVHD であり、その他、「心臓障害」、「神経障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」の器官分類で有害事象が認められた。また、サイトメガロウイルス感染、敗血症、多臓器不全、呼吸不全等の発現が多く認められた。

#### < 機構における審査の概要 >

機構は、以下の検討を行った結果、国内外の教科書、公表論文、国内外の使用実績の内容より、国内外において本剤は同種造血幹細胞における前治療としての使用実績が蓄積されており、有効性及び安全性については一定の評価がなされているものと判断した。

#### 1) 本剤の有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、従来施行されてきた骨髄破壊的前治療と骨髄非破壊的前治療は、造血幹細胞移植に関する国際的な教科書である「Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 3<sup>rd</sup> ed」(Blackwell Science Inc, 2004) に下記のように記載されていることを確認した。

骨髄破壊的前治療とは、腫瘍細胞を減少、理想的には根絶すること、さらに同種造血幹細胞移植の場合には移植片の拒絶を防ぎ得るほど十分な免疫抑制をかけること、を目的として施行され、TBI/CY を代表とする高線量の TBI・大量化学療法等を組み合わせた前治療が用いられる。一方、骨髄非破壊的前治療のうち、non-myeloablative レジメン及び RIC (reduced-intensity conditioning) レジメンはいずれも、前治療関連毒性を抑えつつ、基本的な抗腫瘍効果は GVT に期待するコンセプトに基づいている。RIC レジメンは標的とする腫瘍に対して抗腫瘍効果を有しており、GVT 効果発現まで病勢をコントロールすることが可能であるものの、前治療関連毒性が依然として発現する。一方、non-myeloablative レジメンは、骨髄抑制作用が弱く、強力な免疫抑制作用を有する薬剤を用いており、移植後の免疫抑制作用によって安定した生着を可能とし GVHD を適切にコントロールする。このような特徴の相違から non-myeloablative レジメンと RIC レジメンでは、移植に伴う前治療関連毒性及び骨髄抑制(骨髄障害)の程度並びに完全キメラ達成の速度に相違がみられる。RIC レジメンでは、ある程度前治療関連毒性が発現する上に、移植片が機能するまでの間、ホストの骨髄は重度の低形成となるが、その後、急速なドナー細胞の生着に伴って速やかに完全キメラ状態に達する。これに対して non-myeloablative レジメンでは、前治療関連毒性は弱く骨髄抑制作用も弱いために、末梢血細胞数の減少も穏やかである。ドナー細胞の生着後、ドナー細胞とホスト細胞の混合キメラ状態がまず認められ、その後 6~12 カ月かけて完全ドナー型キメラに移行するため、その GVT 効果はゆっくりと発現する。RIC レジメンと non-myeloablative レジメンの有用性は、原疾患、病期又は臨床状態により異なる。CML、CLL や低悪性度 NHL のように、腫瘍増殖速度が遅く、GVT 効果が期待できる疾患には免疫抑制作用の強い non-myeloablative レジメンが適しており、GVT 効果に感受性は低い、抗悪性腫瘍剤に対する感受性が高く腫瘍増殖速度が速い高悪性度 NHL、ホジキン病、MM 又は第一寛解期の AML 等の疾患では、レジメン自体がある程度の腫瘍縮小効果を有する RIC レジメンが必要である。本剤は non-myeloablative レジメン及び RIC レジメンに含まれる代表的薬剤であり、他のアルキル化剤や代謝拮抗剤、放射線との様々な組み合わせの前治療レジメンで用いられる。

また、「Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation 3<sup>rd</sup> ed」(Cambridge University Press, 2004)や、国内において当該領域の医師に汎用されている教科書である「造血細胞移植マニュアル第三版改訂新版」(名古屋 BMT グループ 日本医学館 2004)においても、同様の記載がなされていることを機構は確認した。

さらに、機構は、上記の国内外の教科書及び提出された参考資料から、申請者の定義する「ミニ移植」は主要な造血幹細胞移植法の一つとして位置付けられていること、本剤は、骨髄非破壊的な前治療レジメンに使用される抗悪性腫瘍剤として、アルキル化剤（CY、L-PAM、BU）やペントスタチン、クラドリピンとともに挙げられている（Hematology (American Society of Hematology), Education Program 2001: 375-391) こと、医療現場では前治療の毒性の強度を踏まえ、種々の前治療レジメンが選択されると考えるが、主要なレジメンには、毒性の強度にかかわらず本剤が主要な薬剤として含まれていること、を確認した。

また、提出された学会使用調査報告書から、国内臨床現場においても本剤の使用実態が相当数あり、有効性及び安全性について一定の評価がなされ、使用されているものとする。

以上の検討から、機構は、本剤を用いた骨髄非破壊的な同種造血幹細胞移植そのものは、現時点で検討段階の部分はあるが、国内医療現場では、患者状況等により複数の骨髄非破壊的な前治療レジメンが使用されており、主要なレジメンには、毒性の強度にかかわらず本剤が主要な薬剤として含まれていると考える。したがって本剤が同種造血幹細胞移植の前治療薬として使用される薬剤の一つとして臨床的に位置付けられており、有用性について一定の評価がなされていると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

機構は、国内で得られている情報として、本申請では厚生労働科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事業より得られた研究結果（中間報告）が提出されていることから、本臨床研究の進捗状況及び今後の更なる情報の総括予定について確認し、申請者は、以下の旨を回答した。

2005年10月31日付で中間総括報告書が作成され、中間報告の対象となった30例の症例の移植後1年までの成績が評価されている。30例目の症例が本登録された2004年1月29日以降も登録実施が継続されたが、それ以降最終的に本登録適格例として登録されたのは10例であった（最終症例の本登録日：2005年7月4日）。

当該臨床研究については、当該班研究の試験統括責任者より、2007年1月31日付にて、

試験期間を延長しても試験の完遂（目標登録症例60例の評価）が困難であること、当該班研究の中間総括報告書を用いて、本適応拡大承認申請が行われたこと、及び当該班研究に対する厚生科学研究費の補助金の指定期間が終了してしまうこと、等を理由に、2005年12月末を以て終了する旨が試験参加施設に通知された。上記の中間総括報告書作成以降に評価された10例については、CRFの回収は終了しているが、最終の40例についての解析は現時点では特に行われていない。なお、中間総括報告書作成以降に評価された10例の安全性については、申請者に確認中である。

機構は、申請者より、当該中間報告を以て、本臨床研究の検討は、終了したとする情報を得たが、被験者より協力を得ていることや国内での本剤の有効性及び安全性の情報等を踏まえ、最終的な情報を集約し、詳細を公開できるよう検討することが望ましいと考える。

## 2) 効能・効果について

機構は、以下の検討を行った結果、効能・効果は下記（本一部変更承認申請の内容のみ記載）のように設定することが適切であると判断した。

下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療  
急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫

ただし、本剤の使用にあたっては、移植の適応判断を含めて造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師による慎重な薬剤使用が必須であると判断し、添付文書において当該内容を記載し注意喚起する必要があると考える。

機構は、申請効能・効果である「急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、成人 T 細胞白血病、多発性骨髄腫及び再生不良性貧血」に対する、本剤の同種造血幹細胞移植の前治療薬としての使用について、以下の検討を行った。

JSHCT による本剤の移植前治療薬としての使用成績調査では、調査対象 969 例の疾患の内訳は AML 247 例( 25.5% )、ALL 84 例( 8.7% )、CML 49 例( 5.1% )、MDS 110 例( 11.4% )、ATLL 33 ( 3.4% )、悪性リンパ腫 255 例( 26.3% )、MM 72 例( 7.4% )、AA 29 例( 3.0% )、固形癌 62 例( 6.4% )、CLL/その他 28 例( 2.9% )であった。

「Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 3<sup>rd</sup> ed」( Blackwell Science Inc, 2004 ) では、同種造血幹細胞移植が実施される疾患として AML、MDS、CML、ALL、CLL、悪性リンパ腫、MM、AA 等について記載があり、ALL、ATLL、AA 以外の各疾患では本剤を用いた前治療が用いられる場合があることが記載されていた。「Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation 3<sup>rd</sup> ed」( Cambridge University Press, 2004 )、2006 年に公表された European Group for Blood and Marrow Transplantation のガイドライン( Bone Marrow Transplant 2006; 37: 439-449 )でも同様の記載であった。「造血細胞移植マニュアル第三版改訂新版」( 名古屋 BMT グループ 日本医学館 2004 )では、AA でも本剤を用いた前治療が検討されている旨の記載、ALL、ATLL に関しては明確な記載はなく、他の各疾患については上記教科書等と同様の記載があった。

以上より、申請効能・効果として申請された対象疾患のうち、AML、MDS、CML、CLL、悪性リンパ腫及び MM に対しては、本剤が同種造血幹細胞移植の前治療に用いられる薬剤として教科書等に記載されており、適応症とすることは差し支えないと考える。一方、ALL、ATLL、AA に対して同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を使用することは、依然として研究段階であると考えられることから、ALL、ATLL 及び AA を効能・効果において適応疾患に含めることは適切ではないと考える。

機構は、申請効能・効果以外に本剤が移植前治療薬として使用される疾患について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

申請効能・効果以外の疾患に対して、本剤が移植前治療薬として使用されるケースについて、「学会使用調査報告書」、「エビデンス調査結果報告書」で引用した公表論文、国際的教科書及びガイドライン、更には最近の公表論文を基に調査した結果、固形腫瘍、骨髄増殖性疾患、骨髄線維症、遺伝性疾患、肉芽腫性疾患等に対して、本剤を前治療として用いた移植が実施されていた。これらは、救済治療又は根治を目指した治療として「同種造血幹細胞移植」が試みられる疾患であり、申請効能・効果に設定した疾患と同様に、従来施行されている骨髄破壊的な同種造血幹細胞移植の適応とならない患者、前治療関連毒性や移植後短期・長期にみられる合併症の軽減を期待して検討が行われている。

機構は、固形腫瘍、骨髄増殖性疾患、骨髄線維症、遺伝性疾患、肉芽腫性疾患に対しても同種造血幹細胞移植の前治療として本剤が使用されている実態はあるが、申請者自らが研究段階であると判断していることを踏まえ、承認申請されていない固形腫瘍、骨髄増殖性疾患、骨髄線維症、遺伝性疾患、肉芽腫性疾患を効能・効果における適応疾患に含めることは適切ではないと考える。

機構は、同種造血幹細胞移植では、腫瘍細胞の根絶 ( total cell kill ) と、移植片の生着に必要な強力な免疫抑制を行うために抗悪性腫瘍剤の大量投与等の強力な骨髄破壊的前治療が行われてきたが、近年、超大量の化学療法により total cell kill を目的にするのではなく、

移植前治療の強度を弱くして骨髄毒性を含む治療毒性を軽減しつつドナー造血幹細胞の生着を図る移植に本剤を含むレジメンが用いられるものと理解している。本剤は、*in vitro*において免疫抑制効果が示されており（Transplant Proc 1995; 27: 3293-3294、Immunopharmacology 1993; 26: 197-202）、年齢や病態によって骨髄破壊的前治療レジメンに不適と考えられるレシピエントに対する同種造血幹細胞移植において、本剤含有レジメンが、ドナーの造血幹細胞が生着し得る程度の免疫抑制を示すことが報告されている（Blood 1997; 89: 4531-4536）。したがって、本剤は、幅広い範囲の造血器悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を有している（Pharmacol Ther 1991; 49: 239-268、Hematology (American Society of Hematology), Education Program 2001: 375-391)ものの、抗腫瘍作用よりも免疫抑制作用を主に期待されて同種造血幹細胞移植の前治療レジメンとして使用されるものと機構は考える。なお、機構は、抗腫瘍効果はGVT効果に期待する部分が大きいため、腫瘍量や腫瘍の増殖速度、原疾患のGVT効果感受性を考慮し、適応疾患を個別にする必要があるものと判断した。

以上の検討から、機構は、本剤は免疫抑制を主に期待して、種々の疾患で同種造血幹細胞移植の前治療として用いられる可能性があると考え、本申請が医学薬学上公知とされ承認申請された経緯を踏まえ、教科書等の情報から、広く使用され一定の評価を受けている疾患に限り効能・効果を設定することが適切であり、申請された疾患の範囲で「急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫及び多発性骨髄腫」を本剤の同種造血幹細胞移植の前治療の対象疾患として設定することが妥当であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

### 3) 用法・用量について

機構は、以下の検討を行った結果、用法・用量は以下のように設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、同種造血幹細胞移植の前治療においては他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用することの旨を注意喚起することが適切であると判断した。

リン酸フルダラビンとして、1日量 30mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を6日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

#### (1) 1日投与量及び投与期間について

提出された参考資料である学会使用調査報告書の結果から、国内では様々な用法・用量、併用薬・放射線の組合せで本剤が用いられているものの、最も汎用されている用法・用量は1日 30mg/m<sup>2</sup>、6日間投与であり、次に1日 25mg/m<sup>2</sup>、5日間であった（下表）。

1日あたりの本剤の投与量と投与期間 例数 (%)

投与量 (mg/m <sup>2</sup> /日)	< 20	20	25	30	30<
総移植例数	4 (100)	14 (100)	342 (100)	589 (100)	20 (100)
2日間	0	0	0	2 (0.3)	0
3日間	0	1 (7.1)	2 (0.6)	40 (6.8)	2 (10.0)
4日間	0	2 (14.3)	14 (4.1)	81 (13.8)	2 (10.0)
5日間	4 (100)	2 (14.3)	301 (88.0)	84 (14.3)	15 (75.0)
6日間	0	9 (64.3)	25 (7.3)	381 (64.7)	1 (5.0)
7日間	0	0	0	1 (0.2)	0

機構は、造血幹細胞移植の前治療における本剤の学会使用調査結果では、1日 30mg/m<sup>2</sup>の6日間投与と1日 25mg/m<sup>2</sup>の5日間投与の使い分けについて明確な基準は見出せなかったこと、及び本剤の投与量及び投与期間は併用する他の治療法（抗悪性腫瘍剤、TBI、免

疫抑制剤等)を総合的に勘案する必要があると考えることから、本剤の用法・用量は1日30mg/m<sup>2</sup>の6日間投与と設定し、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずることを明記することが適切であると判断した。

なお、申請者は、本剤の最低用量90mg/m<sup>2</sup>(30mg/m<sup>2</sup>を3日間)の設定根拠として、エビデンス調査及び学会使用調査の結果、低線量TBIとの併用で当該用法・用量が用いられていたことを挙げている。しかし、機構は、本剤の最低用量の設定にあたっては、前治療として併用する抗悪性腫瘍剤、放射線照射、免疫抑制剤等を総合的に勘案する必要があり、移植前治療として本剤を使用する場合の至適曝露量は、総投与量として90~180mg/m<sup>2</sup>の用量範囲であるとする申請者の考察は概ね妥当と考えられることから、明確な最低用量の設定を行う必要性は少ないと考える。

## (2) 併用治療について

機構は、本剤が単独で移植前治療で使用される可能性について尋ねたところ、申請者は、エビデンス調査結果報告書では本剤を移植前治療として用いる場合には、原則、本剤と他の抗悪性腫瘍剤や免疫抑制剤との併用(放射線照射等も含め)により使用されることが示されており、本剤が単独で移植前治療薬として使用されることはない、と回答した。

機構は、回答を了承した。また、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用することの旨を用法・用量の使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。

## (3) 小児の用法・用量について

提出された参考資料である学会使用調査報告書の結果では、本剤が使用された同種造血幹細胞移植患者969例のうち年齢が0~10歳は0例、11~20歳は30例(3.1%)である。エビデンス調査結果報告書中に小児での使用を示す文献が含まれているものの、今回の承認申請では小児における用法・用量は設定されていない。

申請者は、小児における用量について以下のように説明した。

総説においては、本薬の総投与量は、小児非悪性腫瘍疾患では90~180mg/m<sup>2</sup>、小児悪性腫瘍では150~180mg/m<sup>2</sup>で、いずれも成人と同様の用量範囲(90~180mg/m<sup>2</sup>)が使用されると記載されていた(Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 1-8)。また、日本小児血液学会による「学会使用調査報告書(案)」では、2000年から2004年までの5年間で、移植時年齢が16歳未満の小児患者を対象として、本薬の移植前治療薬としての調査が行われ、解析対象症例257例中、本薬の総投与量は、90mg/m<sup>2</sup>以上~120mg/m<sup>2</sup>未満が31例(12.1%)、120mg/m<sup>2</sup>以上~150mg/m<sup>2</sup>未満が111例(43.2%)、150mg/m<sup>2</sup>以上~180mg/m<sup>2</sup>未満が37例(14.4%)及び180mg/m<sup>2</sup>以上が51例(19.8%)と、成人で一般的に使用されている用量範囲(90~180mg/m<sup>2</sup>)が全体の約90%を占めた。さらに、本薬の1日あたりの投与量については、国内の医学・薬学予稿集全文データベース(独立行政法人 科学技術振興機構)を用いた学会発表の解析から、成人と同様に25又は30mg/m<sup>2</sup>が汎用されていると推定されている。

機構は以下のように考える。

TBIや大量CYが移植前治療に用いられた小児患者の20~70%に成長ホルモンの分泌障害が起こるとの報告(Bone Marrow Transplant 2005; 35 Suppl 1: S77)や、TBIの使用の有無にかかわらず、性腺機能障害は移植前治療により出現し、小児期に造血幹細胞移植が施行されたALL患者の80%に出現したという報告(Pediatr Transplant 1999; 3: 38)もあることから、小児では、成長障害、生殖障害、二次性発癌等の晩期障害への配慮も必要であり、本剤を用いた骨髄非破壊的な同種造血幹細胞移植が、晩期障害を低減する目的で実施される状況は理解できる。また、少数例とはいえ、JSHCTにより行われた学会使用調査結果から、小児の同種造血幹細胞移植に本剤が前治療で使用される実態があることを踏まえると、本剤が同種造血幹細胞移植の前治療薬として使用される可能性はあると考える。

上記検討から、機構は、本剤が小児で使用される可能性はあると考えるが、極めて情報は

乏しい現状であることより、現時点において本剤を小児に投与することを積極的に推奨することはできず、添付文書において小児での用法・用量に関する情報が殆どない旨の注意喚起が必要であると考えます。

小児における本剤の使用に関する今後の検討として、申請者は、製造販売後調査計画案中で、「使用成績調査の中から15歳未満の小児について該当症例の層別解析を行い、安全性及び有効性を検討する。なお、問題点が認められた場合は、特定使用成績調査の必要性を検討する。」と説明している。機構は、使用成績調査の中から得られた情報について行われた層別解析等の解釈には限界があり、得られる情報から用法・用量等の適正使用に結びつく結論を得ることは困難と考える。適切な臨床試験等の必要性について申請者は検討することが望ましいと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

#### 4) 同種造血幹細胞移植における本剤の安全性について

機構は、提出された参考資料及び公表論文、国内外の教科書記載を基に、本剤の安全性について考察した。

##### (1) 有害事象について

国内臨床研究(HE0101)において、本剤を用いた移植前治療が行われた全30例が安全性解析対象とされ、移植前治療開始からday100までの短期観察期間中に計683件の有害事象が発現した。これらの有害事象についてNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria(NCI-CTC)を用いて読み替えを行って集計された結果、10件以上の発現が認められた事象は、下表のとおりである。

主な有害事象(10件以上、HE0101)

有害事象名	件数	例数
代謝、検査 - その他	79	28
リンパ球減少	36	29
血小板	34	29
好中球、顆粒球	33	30
悪心	33	25
白血球(総白血球)	32	30
ヘモグロビン	31	25
血液、骨髄 - その他	25	16
SGOT	21	19
SGPT	21	19
口内炎、咽頭炎(口腔、咽頭粘膜炎)	19	19
GTP	17	17
GVHD	15	15
発熱	15	14
ビリルビン - GVHD 関連	12	12
静脈炎(表在性)	12	9
感染、低アルブミン血症	11	10
不眠症	10	10
頭痛	11	9
発熱性好中球減少 - その他	8	8
アルカリフォスファターゼ	7	6

また、5件以上の発現が認められたGrade3以上の有害事象は下表のとおりであった。

主なGrade3以上の有害事象(5件以上、HE0101)

有害事象名	件数	例数
リンパ球減少	35	29
好中球、顆粒球	31	30
血小板	29	26

白血球（総白血球）	27	27
ヘモグロビン	18	17
GTP	11	11
SGPT	11	10
低ナトリウム血症	8	8
SGOT	8	7
悪心	6	6
口内炎咽頭炎（口腔咽頭粘膜炎）	5	5
代謝検査 - その他	5	5

参考資料として提出された有害事象調査報告書において、本剤を移植前治療薬として投与した際に発現した 2,004 件の有害事象のうち、1%以上の発現率であった有害事象は、発現率の高い順に GVHD 247 件（12.3%）、発熱 45 件（2.2%）、サイトメガロウイルス感染 43 件（2.1%）、敗血症 41 件（2.0%）、多臓器不全 38 件（1.9%）、呼吸不全 34 件（1.7%）、好中球減少症 30 件（1.5%）、血小板減少症 29 件（1.4%）、疾患進行 29 件（1.4%）、精巣損傷 26 件（1.3%）、粘膜の炎症 25 件（1.2%）、感染 25 件（1.2%）、精巣障害 24 件（1.2%）、肺炎 23 件（1.1%）及び血栓性微小血管症 22 件（1.1%）であった。

## （2）重篤な有害事象及び死亡について

国内臨床研究（HE0101）では、day 100 までの短期追跡調査期間中に死亡例はなかった。なお、day 101 以降 day 180 までに 3 例、day 180 以降 1 年以内に 3 例の死亡が認められた。さらに、移植後 1 年以上経過した症例のうち、中間報告書作成時点（2005 年 10 月 31 日）までに、7 例の死亡が報告されている。以下に、移植後から死亡日までの日数及び死因を示す。

移植後から死亡日までの日数	死因
149	感染症
151	GVHD・感染症・合併症の悪化
169	合併症の悪化
187	GVHD・感染症・合併症の悪化
306	現疾患の再発（増悪）
354	GVHD
652	肺炎、MDS 再発
757	慢性 GVHD による漿膜炎
517	慢性 GVHD による閉塞性細気管支炎（BO）
593	Bronchiolitis obliterance organizing pneumonia（BOOP）による呼吸不全
825	AML 再発
401	MDS 再発
412	原疾患再発によるくも膜下出血

上記死因は、いずれも同種造血幹細胞移植に伴う合併症、又は原疾患の悪化であり、前治療で用いた薬剤に直接起因したと考えられる死亡例は認められなかったと申請者は説明している。当該研究において 16 例 32 件の重篤な有害事象が報告された。報告された有害事象名及び対応する NCI-CTC の事象名とその Grade は下表のとおりである。

報告された有害事象名	NCI-CTC	NCI-CTC Grade	転帰
高カリウム血症	高カリウム血症	3	消失
高カリウム血症、血中クレアチニン上昇（軽微）	高カリウム血症 クレアチニン	3 2	消失 消失
間質性肺炎、低酸素症	肺臓炎/肺浸潤	4	死亡
ARDS	成人呼吸促進症候群（ARDS）	4	消失
BO（閉塞性細気管支炎）疑いによる低酸素血症	低酸素症	4	悪化
血尿	血尿（腔出血がない場合）	3	消失
好中球減少を伴わない感染	好中球減少を伴わない感染	4	消失
アシドーシス（代謝性又は呼吸性）	アシドーシス（代謝性又は呼吸性）	3	消失
ARDS	成人呼吸促進症候群（ARDS）	4	消失

菌血症（好中球減少を伴わない感染）	好中球減少を伴わない感染	4	消失
BO 急性増悪、低酸素血症	低酸素血症	4	悪化
3度 A-V block	伝導異常/房室ブロック	3	軽快
消化管出血	メレナ/消化管出血	4	悪化
全身性アデノウイルス感染症	好中球減少を伴わない感染	4	悪化
全身性アデノウイルス感染症（好中球減少を伴わない感染）	好中球減少を伴わない感染	4	死亡
ステロイドによる糖尿病性ケトアシドーシス	アシドーシス（代謝性又は呼吸性）	3	消失
全身痙攣	痙攣発作	3	消失
汎血球減少症	白血球（総白血球）	3	軽快
	ヘモグロビン	4	軽快
	血小板	4	軽快
腎機能障害	クレアチニン	4	軽快
	低ナトリウム血症	3	消失
	高ナトリウム血症	4	軽快
意識レベル低下	意識レベル低下	4	悪化
細菌性肺炎疑い、BOの増悪	好中球減少を伴わない感染	4	死亡
	肺臓炎/肺浸潤	4	死亡
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染	好中球減少を伴う感染	4	死亡
低酸素血症、一秒量の低下、BO 疑い	低酸素血症	3	軽快
	一秒量	3	軽快
血小板減少	血小板	4	消失
GVHD	移植片対宿主病（GVHD）	3	悪化
真菌肺炎疑い	好中球減少を伴わない感染	3	消失
敗血症、多臓器不全	好中球減少を伴わない感染	4	死亡
心膜液/心膜炎	心膜液/心膜炎	4	消失
帯状疱疹	皮膚その他	1	軽快
白血病による死亡	-	4	死亡
GVHDによる食欲不振	移植片対宿主病（GVHD）	3	軽快
脳出血	中枢神経系の出血	3	軽快
癌発症（結腸癌）	二次性悪性腫瘍	4	死亡

参考資料として提出された有害事象調査報告書では、本剤を移植前治療として用いた 660 例に発現した有害事象 2,004 件のうち、重篤な事象は 1,044 件であり、5 件以上の発現を認めたものは、GVHD 139 件、発熱 11 件、サイトメガロウイルス感染 27 件、敗血症 32 件、多臓器不全 28 件、呼吸不全 19 件、好中球減少症 6 件、血小板減少症 5 件、疾患進行 26 件、感染 12 件、肺炎 15 件、血栓性微小血管症 20 件、下痢 5 件、リンパ増殖性障害 16 件、呼吸困難 8 件、急性骨髄性白血病 11 件、腎不全 12 件、出血性膀胱炎 5 件、肝不全 9 件、敗血症性ショック 11 件、肺臓炎 10 件、神経毒性 8 件、静脈閉塞性肝疾患 9 件、汎血球減少症 8 件、急性腎不全 9 件、痙攣 8 件、アスペルギルス症 10 件、代謝性脳症 10 件、心不全 7 件、昏睡 5 件、脳出血 7 件、パラインフルエンザウイルス感染 8 件、骨髄抑制 6 件、帯状疱疹 5 件、肺胞出血 6 件、咳嗽 5 件、間質性肺疾患 7 件、赤芽球癆 7 件、悪性新生物進行 7 件、低酸素症 5 件、急性呼吸窮迫症候群 6 件、心停止 7 件、死亡 6 件、真菌性肺炎 5 件、肝障害 5 件、アデノウイルス性胃腸炎 5 件、再発 NHL 5 件であった。

機構は、上記参考資料で認められた有害事象について確認した結果、本剤を移植前治療薬として用いた同種造血幹細胞移植後の有害事象は多様ではあるものの、従来施行されている骨髄破壊的な前治療と同様のプロファイルであり、本剤を移植前治療薬として使用することによる注意すべき特有の有害事象は、現時点において認められないものと判断した。しかしながら、移植の適応判断を含めて造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師による慎重な薬剤使用は必須であり、急性及び慢性 GVHD、感染症や出血等の汎血球減少症に起因する有害事象、生着不全、二次性悪性腫瘍等の重大な副作用に関しては適切に情報提供がなされるべきと判断した。

なお、今般の申請用法・用量である 1 日量 30mg/m<sup>2</sup> (体表面積) の 6 日間投与は、既承認用法・用量の 1 日量 20mg/m<sup>2</sup> (体表面積) の 5 日間投与よりも高用量になっていることから、本剤の投与量の増加により、新たに発現する有害事象の内容及び必要な注意喚起については、現在申請者に確認中である。

## 5) 製造販売後の調査について

申請者は、製造販売後調査計画について以下のように説明している。

今回の承認申請は平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審第 104 号「適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、新たな臨床試験を実施することなく承認申請を行ったため、本剤の適応対象や用法・用量のすべては臨床試験成績に基づいて設定されたものではない。したがって、承認後は適応疾患のすべてについて症例を集積し、本剤の有効性及び安全性を確認する必要があると考え、関係学会との連携を図りながら、本剤の製造販売後調査は全例調査方式(登録期間 2 年間)で実施することとした。

機構は、本剤は、医学薬学上公知であるものとして承認申請され、提出された申請資料からも国内での一定の有効性の評価及び使用実績は蓄積されていると考える。したがって、製造販売後は通常的安全監視体制下で本剤の安全性情報を収集し、調査又は臨床試験の必要性について検討していくことが適切であると考え。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

### ・資料適合性調査結果及び機構の判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された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機構は判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本剤については、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審第 104 号「適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

### ・総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本剤の有効性及び臨床的位置付けの判断について
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の調査について

## 審査報告(2)

平成 20 年 4 月 22 日

### ・申請品目

[販売名] フルダラ静注用 50mg  
[一般名] リン酸フルダラピン  
[申請者] 日本シエーリング株式会社(現 バイエル薬品株式会社)  
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 5 日

### ・審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は、審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### 1) 本剤の有効性及び臨床的位置付けについて

機構は、同種造血幹細胞移植の前治療薬としての本剤の有効性及び臨床的位置付けが医学薬学上公知であるか教科書等の情報から評価を行った結果、現時点で検討段階の部分はあるものの、国内外の医療現場では、患者状況等により複数の骨髄非破壊的な前治療レジメンが使用されており、主要レジメンの中には、骨髄抑制の強度にかかわらず本剤が主要な薬剤の一つとして含まれていることを確認した。したがって、機構は、本剤が同種造血幹細胞移植の前治療薬として使用される薬剤の一つとして臨床的に位置付けられており、有用性について一定の評価がなされていると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員より支持された。

#### 2) 効能・効果について

機構は、本剤は免疫抑制作用を主に期待して、種々の疾患における同種造血幹細胞移植の前治療薬として用いられる可能性はあると考える。しかし、本申請が平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、医学薬学上公知であるとして承認申請された経緯を踏まえ、教科書等の情報から広く使用され一定の評価を受けている疾患に限り、効能・効果を設定することが適切であると考え、下記の効能・効果を設定することが妥当であると判断した。

下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療

急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫

また、「同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。」の旨を添付文書に記載し注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員から概ね支持されたが、下記の意見が示された。

- ・ 承認申請された適応疾患のうち ALL、ATLL 及び AA では、同種造血幹細胞移植の前治療薬としての本剤の使用は検討段階であり、臨床試験において今後エビデンスを集積していく必要がある。
- ・ 申請資料では 2000～2003 年の本剤の国内使用状況調査結果が示されているが、2003 年以降、本剤を用いた移植件数は急増しており、ALL、ATLL 及び AA に対する移植件

数も CML と同程度と考えられ、教科書等の記載内容に最新情報が十分反映されていない可能性も考えられる。

- ・ AA に関しては、MDS の不応性貧血や初回移植後の生着不全と同様の病態に対する前治療として本剤が用いられる場合があると考ええる。
- ・ ALL に関しては、ある程度の移植件数があると考ええる。しかし、ALL では本剤を用いた同種造血幹細胞移植の治療成績は不良であるため教科書等で推奨されていないと考えられる。今回の適応疾患とされる AML や CML でも、治療抵抗性 AML や CML 急性転化等は ALL と同様に治療成績は不良であり、推奨されていないと考ええる。
- ・ 同種造血幹細胞移植の適応疾患に関する評価と、前治療薬としての薬剤の有効性評価は分けて考える必要があり、前者は前治療薬や TBI、さらに生着後の GVT 効果を総合した抗腫瘍効果として有効性評価を行うが、後者は移植片の生着を指標として有効性評価が行われると考える。したがって、効能・効果は、「同種造血幹細胞移植の前治療」と設定することも一案と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

AA や ALL に関しては、臨床研究報告や使用実績がある程度蓄積されていることは理解するが、AA や ALL における本剤の前治療薬としての使用は、現時点で得られる知見からは未だ検討段階であると考ええる。また、治療抵抗性 AML や CML 急性転化等、本剤の適応疾患に含まれている疾患であっても病期によって治療成績が大きく異なるが、同種造血幹細胞移植の適応患者の決定に際しては、適応疾患、病期、幹細胞源、移植細胞数、HLA 適合度、レシピエントの年齢・臓器機能等が同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師によって総合的に勘案されるものであり、治療抵抗性 AML や CML 急性転化等の個別の病期を効能・効果に設定することは適切でないと考ええる。同種造血幹細胞移植の前治療薬としての薬剤の有効性評価は、移植片の生着であるとする専門委員の指摘は、一面理解できるが、今般の申請資料により本剤の生着に関する有効性評価は困難である。機構は、教科書等によって、前治療レジメンに含まれる薬剤の一つとして本剤を使用した際の治療効果が医学薬学上公知と判断できる対象に関し、効能・効果を設定することが本申請においては適切と考える。

したがって、本剤が同種造血幹細胞移植の前治療薬として使用され一定の評価を受けている疾患である AML、MDS、CML、CLL、悪性リンパ腫、MM を今般の適応疾患とすることが適切と考える。ただし、同種造血幹細胞移植の適応患者の決定に際しては、適応疾患、病期、幹細胞源、移植細胞数、HLA 適合度、レシピエントの年齢・臓器機能等を総合的に勘案する必要があることから、「同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること」の旨を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。

以上より、機構は、効能・効果は「下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」と設定するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。一方で、機構は、専門委員の意見のとおり、臨床現場においては、本剤の適応にならなかった他の疾患に対しても、前治療薬の一つとして本剤が期待されることは、容易に予想できる。したがって、本剤の製造販売後には、臨床現場のニーズによっては、本剤が前治療薬として使用された際の生着を評価する等、他の疾患に対する治験の実施が望ましいと考える。機構は、今回、本剤の適応とならない疾患での適切な臨床試験等の実施について検討するよう申請者を指導した。

### 3) 用法・用量について

機構は、JSHCTが実施した学会使用調査では、1日30mg/m<sup>2</sup>の6日間投与と1日25mg/m<sup>2</sup>

の5日間投与が汎用されていたが、その使分けについて明確な基準は見出せなかったこと、本剤の投与量及び投与期間は、併用する他の治療法（抗悪性腫瘍剤、TBI、免疫抑制剤等）を総合的に勘案する必要があると考えることから、本剤の用法・用量は1日30mg/m<sup>2</sup>の6日間投与と設定し、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずることを明記することが適切であると判断した。

また、機構は、参考資料として提出されたエビデンス調査結果報告書において、本剤は他の抗悪性腫瘍剤や TBI、免疫抑制剤との併用により使用されることが示されており、本剤が単独で移植前治療薬として使用されることはないと判断し、他の抗悪性腫瘍剤や TBI と併用する旨を用法・用量の使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。

さらに、機構は、本剤の小児における同種造血幹細胞移植の前治療薬としての使用について、今回の承認申請では小児の用法・用量は申請されていないが、小児の同種造血幹細胞移植における晩期障害を低減できる可能性があること、JSHCT が実施した学会使用調査における小児の同種造血幹細胞移植の前治療薬としての本剤の使用実態が少数例あることより、本剤が小児の同種造血幹細胞移植に使用される可能性はあると考えた。しかし、小児において、本剤の用法・用量を含めて情報は極めて乏しく、小児への投与を積極的に推奨することはできないと考え、添付文書において小児での用法・用量に関する情報が殆どない旨の注意喚起が必要であると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、「リン酸フルダラピンとして、1日量 30mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 6 日間連日点滴静注（約 30 分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項に「同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。」及び「小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性及び安全性は確立していない（使用経験が限られている）」旨の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は了承した。

#### 4) 製造販売後の調査について

申請者から提出された製造販売後調査計画案は、全例調査方式での製造販売後調査が計画されており、小児への使用については、「使用成績調査の中から 15 歳未満の小児について該当症例の層別解析を行い、安全性及び有効性を検討する。なお、問題点が認められた場合は、特定使用成績調査の必要性を検討する。」ことが計画されている。

機構は、本剤は、医学薬学上公知であるものとして承認申請され、提出された申請資料からも国内での一定の有効性の評価及び使用実績は蓄積されていると考え、製造販売後は通常の安全監視体制下で本剤の安全性情報を収集し、更なる調査の必要性について検討していくことが適切であると判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員より、エビデンスの乏しい小児領域での適切な臨床試験の実施を検討する必要があるとの意見が示された。

機構は、申請者から提出された資料では小児に関する情報は極めて乏しく、小児と成人の間で PK、有効性及び安全性の差異を考察することも困難な状況と考える。一方、本剤が小児患者で使用される可能性があることを考慮し、機構は、小児での適切な臨床試験等の実施について検討するよう申請者を指導した。

#### ・総合評価

機構は、提出された申請内容については、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する

情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療及び同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、本承認事項一部変更承認申請については下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は平成 21 年 9 月 28 日まで（残余期間）とする。

[ 効能・効果 ](下線部追加部分)

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療

急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫

[ 用法・用量 ](下線部追加部分)

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

通常、成人にはリン酸フルダラピンとして、1 日量 20mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 5 日間連日点滴静注（約 30 分）し、23 日間休薬する。これを 1 コールとし、投薬を繰り返す。

なお、投与量は症状により適宜増減する。

同種造血幹細胞移植の前治療

リン酸フルダラピンとして、1 日量 30mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 6 日間連日点滴静注（約 30 分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

[ 警 告 ](下線部変更部分)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を投与する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。
2. 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
3. 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
4. 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の兆候について綿密な検査を行うこと。
5. 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。
6. ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。[「禁忌」、「相互作用」の項参照]

なお、本剤使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること（「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）。

[ 禁 忌 ](下線部追加部分)

1. 重篤な腎障害のある患者（クレアチンクリアランス < 24 時間蓄尿により測定 > が 30mL/分未満の患者）[ 本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある ]
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [ 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照 ]
3. ペントスタチンを投与中の患者 [ 「警告」、「相互作用」の項参照 ]
4. リン酸フルダラピンにより溶血性貧血を起こしたことがある患者 [ 重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある ]
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
6. 重症感染症を合併している患者 [ 特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある ]

[ 効能・効果に関連する使用上の注意 ](下線部追加部分)

慢性リンパ性白血病において、本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai分類でハイリスク群又はBinet分類でB又はC期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。

[ 用法・用量に関連する使用上の注意 ](下線部追加部分)

1. 慢性リンパ性白血病において、腎機能が低下している患者（クレアチンクリアランスが30～70mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。[ 「薬物動態」の項参照 ]  
< 減量の目安 >

クレアチンクリアランス (mL/分)	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )
70	18
50	14
30	12

2. 慢性リンパ性白血病への本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大25mg/m<sup>2</sup>/日）を考慮する。
3. 同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。
4. 小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性及び安全性は確立していない（使用経験が限られている）。
5. 本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し（リン酸フルダラピン20mg/mL）、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。

・ 審査報告（1）の追記

審査報告（1）の作成時点で申請者に確認中であった事項等について以下に記載する。

1) 国内臨床研究について

機構は、国内臨床研究（HE0101）について、2005年10月31日付の中間総括報告書作成以降に評価された10例の安全性情報について申請者に確認し、申請者は以下の旨を回答した。

中間総括報告書作成以降、登録された11例のうち2例（不適格例1例、CRF未回収1例）

を除く 9 例の安全性情報は以下のとおりであった。

Day 365 までに、合計 213 件の有害事象が発現し、5 件以上認められた有害事象は、感染症 6 例 17 件、嘔気 5 例 7 件、口内炎・口内痛 3 例 6 件であった。また、臨床検査に関する有害事象として、リンパ球数減少 9 例 15 件、好中球数減少 7 例 12 件、白血球数減少 8 例 11 件、血小板数減少 7 例 11 件、ヘモグロビン減少 8 例 12 件、 $\gamma$ -GTP 上昇 5 例 9 件、GOT (AST) 上昇 5 例 10 件、GPT (ALT) 上昇 6 例 12 件、LDH 上昇 4 例 5 件、ALP 上昇 3 例 5 件、C-反応性蛋白 (CRP) 上昇 4 例 8 件が認められた。

Grade 3 以上の有害事象は、血液毒性、感染症、感染症に伴う発熱、敗血症及び菌血症、急性心外膜炎、並びに GVHD による GOT (AST)、GPT (ALT)、 $\gamma$ -GTP の変動及び血清電解質の変動等が認められた。

Day 100 までの短期追跡期間中に死亡例はなかった。なお、day 292 に 1 例、day 128 に 1 例の原疾患再発による死亡が認められた。

機構は、承認申請時に提出されていなかった国内臨床研究 (HE0101) に追加登録された 10 例の安全性情報について、これまでに得られているデータと異なる有害事象等は認められていないことを確認した。

## 2) 本剤の 1 日量 30mg/m<sup>2</sup>での安全性について

機構は、今般の申請用法・用量である 1 日 30mg/m<sup>2</sup> (体表面積) の 6 日間投与は、既承認用法・用量の 1 日 20mg/m<sup>2</sup> (体表面積) の 5 日間投与の投与量を上回ることから、本剤の投与量増加により、新たに発現する有害事象の内容及び必要な注意喚起について申請者に確認し、申請者は以下の旨を回答した。

移植前治療以外の目的で本剤を 1 日 30mg/m<sup>2</sup> の 6 日間 (総投与量 180mg/m<sup>2</sup>) で単独投与した場合の安全性情報は得られていないため、既承認用法・用量 (1 日 20mg/m<sup>2</sup> の 5 日間投与) での安全性と直接比較することはできないが、提出した国内臨床研究 (HE0101) において報告された副作用は、移植治療で十分に予期される範囲の内容であると考える。

なお、申請者より、本剤の投与量増加により必要とされる注意喚起は特に示されなかった。

機構は、同種造血幹細胞移植では、本剤以外に併用される前治療薬や TBI、免疫抑制剤があるため、本剤の 30mg/m<sup>2</sup> と 20mg/m<sup>2</sup> 投与時の安全性情報を直接比較することはできないとする申請者の説明は理解できる。本剤の投与量増加により新たに発現する有害事象を同定することは困難であるが、同種造血幹細胞移植における前治療として忍容可能と判断し (審査報告 (1) 4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 「4) 同種造血幹細胞移植における本剤の安全性について」の項参照) 本剤を 30mg/m<sup>2</sup> の用量で移植前治療薬として使用することに直接起因する注意すべき特有の有害事象は、現時点において認められないものと機構は判断している。

### ・審査報告 (1) の改訂

頁	行等	改訂前	改訂後
10	16	治療関連死亡率は、0~20%	治療関連死亡率は、0~22%
16	20	AA でも本剤を用いた前治療が検討されている旨の記載、ALL、ATLL に関しては明確な記載はなく、	AA、ALL でも本剤を用いた前治療が検討されている旨の記載、ATLL に関しては明確な記載はなく、
20	表中	移植後から死亡日までの日数 412	移植後から死亡日までの日数 410

なお、本改訂後の審査報告 (1) に記載した機構の判断に変更はない。