

再審査報告書

平成 26 年 4 月 30 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アルケラン静注用 50mg
有効成分名	メルファラン
申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の 効能・効果	下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置 白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍
承認の 用法・用量	造血幹細胞移植時の前処置として下記のとおり静脈内投与する。 ただし、移植は本剤の投与終了から 24 時間以上あけて行うこととする。 成人（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫） メルファランとして 1 日 1 回 60mg/m ² を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量 180mg/m ² ）する。 多発性骨髄腫に対してはメルファランとして 1 日 1 回 100mg/m ² を 2 日間投与（メルファラン 2 日間総量 200mg/m ² ）も可とする。 小児（白血病、小児固形腫瘍） メルファランとして 1 日 1 回 70mg/m ² を 3 日間投与（メルファラン 3 日間総量 210mg/m ² ）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。
承認年月日	平成 13 年 4 月 4 日
再審査期間	10 年（平成 13 年 4 月 4 日～平成 23 年 4 月 3 日）
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

アルケラン注射用 50mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、主に造血幹細胞移植の前処置として本剤の投与を受けた患者を対象に使用成績調査 1 件、特定使用成績調査 1 件が実施された。

2. 製造販売後調査

2-1. 使用成績調査

造血幹細胞移植の前処置として本剤の投与を受けた患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性等を調査することを目的とした使用成績調査が平成 13 年 6 月から平成 23 年 4 月までに、全国 214 施設で実施された。実施計画書において、本使用成績調査は、調査協力の得られた医療機関を対象とし、原則として、造血幹細胞移植の前処置として本剤が投与された全症例とし、観察期間は、移植後 3 カ月と設定された。なお、実施計画書において調査予定症例数は設定されなかった。

2-1-1. 安全性

調査票が収集された 2,612 例のうち、9 例（再調査不能 7 例、未投与 2 例）を除外した 2,603 例が安全性解析対象とされた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、1,643 例 4,683 件に認められた。このうち、発現率が 10%以上の副作用は、下痢 23.6%（615 例）、悪心 18.1%（471 例）、発熱性好中球減少症 11.4%（297 例）、嘔吐 10.1%（264 例）であった。

安全性に影響を及ぼす因子として、性別、年齢、原疾患（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍）、合併症（腎機能障害、肝機能障害、心機能障害）の有無、薬物アレルギー等の既往歴の有無、移植回数、移植細胞に対する処理の有無、移植実施時期（初

回寛解不能、寛解期、再発期、その他)、移植に使用した細胞の種類(骨髄、末梢血、臍帯血)、ドナーとの関係(自家、自家以外)、総投与日数、総投与量、成人及び小児における平均1日投与量、放射線照射の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無が副作用発現に及ぼす影響について検討された。その結果、副作用発現率に統計学的に有意差が認められたのは、原疾患、合併症の有無、合併症(腎機能障害)の有無、合併症(肝機能障害)の有無、移植回数、移植実施時期、移植細胞の種類、ドナーとの関係、成人における平均1日投与量、併用薬剤の有無、並びに併用療法の有無であった(χ^2 検定又はFisher直接確率検定、有意水準:両側5%)。

申請者は、使用成績調査で得られた本剤の安全性について、以下のように説明している。

本剤の承認時までに実施された成人の造血器腫瘍及び小児がんに対する造血幹細胞移植時の前処置としての使用に関する2つの国内第Ⅱ相試験(以下、それぞれ「成人に対する試験」及び「小児に対する試験」)における副作用の発現率はいずれも100%(それぞれ26/26例及び15/15例)であり、これらの試験と比較して、使用成績調査で発現した副作用の種類及び頻度に明らかな差異は認められなかった。

また、副作用発現率に有意差が認められた原疾患、合併症(腎機能障害及び肝機能障害)等の要因について、それぞれの要因の各群別に副作用の種類、重篤性等を検討した結果、特定の因子を有する患者で、特定の事象の発現率等が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、新たな対応の必要性は低いと考えられた。

医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)は、使用成績調査の結果に基づく新たな注意喚起は不要と判断した。なお、重篤な副作用及び使用上の注意から予測できない(以下、「未知」)の副作用については、「4. 副作用及び感染症」の項に記載する。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例2,603例のうち、222例(適応外使用175例、有効性判定不能例38例、移植未実施3例、その他6例)を除外した2,381例が有効性解析対象とされた。

有効性について、移植細胞の生着^{*1}の有無等を指標として評価され、観察期間中(移植後90日以内)の生着率は97.2%(2,315例)であった。成人に対する試験及び小児に対する試験における生着率(いずれも100%、それぞれ26/26例及び14/14例^{*2})と同様であった。

*1: 生着日は移植後に白血球数が $1,000/\text{mm}^3$ 超かつ好中球数が $500/\text{mm}^3$ 超と測定された日と定義された。

*2: 安全性解析対象から、本剤投与開始1日に疼痛コントロール不良のため治療中止となった1例を除く。

機構は、得られた情報に基づき、新たな措置を講じる必要はないと判断した。

2-1-3. 特別な背景を有する患者

安全性解析対象集団2,603例のうち、特別な背景を有する患者として小児(15歳未満)、高齢者(65歳以上)、並びに腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び心機能障害を有する患者について検討が行われた。なお、妊産婦は使用成績調査に登録されなかった。

小児、成人(15歳以上65歳未満)及び高齢者での副作用発現率は、それぞれ65.6%(345/526例)、61.4%(1,113/1,812例)及び66.2%(149/225例)であり、小児と成人、成人と高齢者との間で副作用発現率に有意差は認められなかった。腎機能障害の有無別の副作用発現率は合併例及び非合併例でそれぞれ71.9%(123/171例)及び62.5%(1,520/2,432例)、また肝機能障害の有無別の副作用発現率は合併例及び非合併例でそれぞれ75.0%(114/152例)及び62.4%(1,529/2,451例)であり、腎及び肝機能障害合併例で有意に高かったが、副作用の種類、重篤度及び転帰について、腎及び肝機能障害を有する患者に特有の傾向は認められ

なかった。心機能障害の有無別の副作用発現率は合併例及び非合併例でそれぞれ 72.7% (56/77 例) 及び 62.8% (1,587/2,526 例) であり、有意な差は認められなかった。以上より、これらの患者集団において、副作用発現率及び副作用の発現内容に特異な傾向は認められず、現行の添付文書における注意喚起の内容に加えて新たな対応は不要である旨を申請者は説明している。

機構は、得られた情報に基づき、新たな措置を講じる必要はないと判断した。

なお、申請者は、原則として本剤が投与された全症例を対象として実施することとされた本使用成績調査における症例集積状況について、以下のように説明している。

実施計画書の作成時点において、全例調査を 10 年間実施した場合の本剤の使用患者数は約 3,000 例となると予測していたが、本剤の使用量に基づき算出した、使用成績調査期間中の全納入施設における本剤の推定使用患者数は約 8,900 例であった。一方、登録症例数及び調査票回収症例数はそれぞれ 2,864 及び 2,612 例に留まった。

登録症例数及び調査票回収症例数が推定使用患者数 (約 8,900 例) を大きく下回った理由としては、下記の点等が考えられる。

- 使用成績調査期間中における本剤の納入施設総数は 460 施設であったが、医師の業務多忙等の理由により、246 施設では調査協力が得られなかったこと。
- 本剤の推定使用患者数は、調査協力が得られた 214 施設のみでさえも、実施計画書の作成時点において予測した本剤の使用患者数 (3,000 例) を大きく上回る約 5,100 例に上ったため、担当医師に対する使用成績調査に関する説明や合意取得に時間を要し、調査の開始が遅れたこと。

機構は、申請者が使用成績調査の進捗状況を随時把握し、調査目標症例数を確保するための更なる方策を講じるべきであったと考えることから、今後、製造販売後調査等を実施する際には適切な対応が可能な社内体制を構築するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

2-2. 特定使用成績調査

使用成績調査に登録された患者のうち、2006 年 3 月までに造血幹細胞移植が実施された患者*を対象として、移植後 5 年間の原疾患の再燃・再発の有無等を確認することを目的とした特定使用成績調査が平成 13 年 9 月から平成 23 年 4 月までに、全国 81 施設で実施された。なお、安全性についての情報の収集はされていない。

*：再審査期間終了 (2011 年 4 月) までに、観察期間 5 年間が確保可能な患者とされた。

特定使用成績調査では、①移植後初回の疾患の再発・再燃の有無及び②予後を指標として本剤の有効性が調査された。使用成績調査での有効性解析対象 2,381 例から 537 例が登録され、上記①では 116 例 (回収不能 36 例、特定使用成績の調査票に記載されたが使用成績調査の観察期間中に死亡した症例 48 例、有効性判定不能例 16 例、不明又は未記載 10 例、登録違反 6 例) を除外した 421 例、及び上記②では 56 例 (回収不能 36 例、生存日数不明 14 例、登録違反 6 例) を除外した 481 例が解析対象とされた。

申請者は、特定使用成績調査において以下のとおりであったことから、本剤の有効性について新たな問題点及び疑問点は認められなかったと説明している。

上記①について、3 年及び 5 年再発・再燃率はそれぞれ 42.8% (180/421 例) 及び 54.9% (231/421 例) であり、移植後 3 年及び 5 年までに再発・再燃が確認されるまでの日数はそれぞれ 309 日 (14~1055 日) 及び 345.5 日 (14~1805 日) であった (中央値 (最短~最長))。成人に対する試験及び小児に対する試験における 3 年再発・再燃率はそれぞれ 37.4% 及び 31.9% であり、移植後 3 年までに再発・再燃が確認されるまでの日数は成人に対する試験及

び小児に対する試験でそれぞれ 320.5 日（98～848 日）及び 291.5 日（92～330 日）であった。特定使用成績調査とこれら両試験では、再発・再燃率については評価方法が異なる*ことから比較検討には限界があるが、特定使用成績調査で得られた結果と明らかな差異は認められなかった。

また、上記②について、全体集団、成人及び小児における 3 年生存率はそれぞれ 65.2%、68.4%及び 60.2%であった。なお、成人に対する試験及び小児に対する試験における 3 年生存率はそれぞれ 64.9%及び 60.9%であり、特定使用成績調査で得られた結果と明らかな差異は認められなかった。

*：特定使用成績調査では解析対象症例数に対する比率であったのに対して、成人に対する試験及び小児に対する試験では Kaplan-Meier 法に基づく推定結果であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後に臨床試験は実施されていない。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、614 例 1,165 件（使用成績調査 481 例 899 件、自発報告等 133 例 266 件）であった。

重篤な副作用は 597 例 1,132 件（使用成績調査 471 例 876 件、自発報告 126 例 256 件）であり、このうち、未知の重篤な副作用は 203 例 302 件（使用成績調査 141 例 219 件、自発報告 62 例 83 件）であった。なお、使用成績調査における重篤な副作用のうち、発現率が 1%以上の事象は、発熱性好中球減少症 3.3%（85/2,603 例）、下痢 2.4%（63/2,603 例）、敗血症 2.4%（62/2,603 例）、発熱 1.6%（41/2,603 例）、口内炎 1.4%（37/2,603 例）、C-反応性タンパク増加 1.0%（27/2,603 例）であった。死亡に至った副作用は、105 例 142 件であった。このうち、未知の副作用は 54 例 63 件であり、3 件以上集積された事象は、心不全、静脈閉塞性肝疾患各 8 件、急性骨髄性白血病 5 件、肝不全 4 件、腎不全 3 件であった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 26 年 2 月 28 日までに報告された未知の重篤な副作用のうち、3 件以上集積された事象は、心不全 26 件、急性腎不全 16 件、血栓性微小血管症 14 件、腎機能障害、静脈閉塞性肝疾患各 12 件、腎不全 10 件、腎障害、痙攣各 9 件、発熱、食食細胞性組織球症各 7 件、肝不全 6 件、急性骨髄性白血病、急性膵炎各 5 件、急性移植片対宿主病、血尿、骨肉腫、出血性膀胱炎、振戦、播種性血管内凝固、肺水腫各 4 件、C-反応性タンパク増加、うっ血性心不全、ファンコニー症候群、ミオクローヌス、ミオクローヌス性てんかん、意識消失、急性心不全、胸水、筋痙縮、呼吸不全、高アミラーゼ血症、高血圧、糸球体硬化症、成長ホルモン欠乏症、低カリウム血症、脳症、白質脳症、皮膚剥脱、溶血性尿毒症症候群各 3 件であった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 26 年 2 月 28 日までに、感染症に関する報告はなかった。

申請者は、副作用等報告について、以下のように説明している。

再審査申請時に未知の重篤な副作用であった腎障害及び痙攣に関連する事象（腎機能障害、乏尿及び痙攣）については、平成 24 年 2 月に「その他の副作用」の項に注意喚起を追記した。腎障害及び痙攣以外の未知の重篤な副作用が認められた患者については、併用薬、原疾患等の本剤以外の要因との関連が疑われ、本剤との因果関係を明確にすることが困難であり、新たな対策を講じる必要性は乏しいと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用の報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、1963年に英国において、四肢の限局性悪性黒色腫・軟部組織腫瘍の効能・効果で承認されて以降、多発性骨髄腫、小児神経芽腫等を効能・効果として61カ国において承認されている。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成26年2月28日までに、国内において、安全性及び有効性に関する措置報告はなかった。

また、再審査期間中に報告された外国措置報告は4件であり、このうち2件は国内で流通していない製剤の品質に係る報告であった。また、他の2件は、米国における本剤の臨床試験において重篤な胃腸障害4例が認められ、このうち2例で死亡に至ったとの報告、及び英国 National Health Service の National Patient Safety Agency が本剤に関する医療事故12件を集積したとの報告であった。それぞれの外国措置報告について、本邦で承認されている用法と異なる事例であったこと、及び個々の医療事故の重篤性、原因等の詳細が不明であり、本邦で本剤の過量投与、有効性の欠如等の報告はなかった。以上より、本報告をもって新たな対応は不要である旨を申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に報告された研究報告は3件であり、本剤を含む併用レジメンにおける二次発がんのリスクが増大に関する報告2件（Hematology 2008; 13: 195-202、Leuk Lymphoma 2009; 50: 380-6）、及び多発性骨髄腫に対する高用量メルファラン投与後の重度の粘膜炎の発現と関連する可能性がある遺伝子（*BRCA1*、*CDKN1A* 及び *XRCC1*）の多型に関する報告1件（Bone Marrow Transplant 2010; 45: 1316-24）であった。

本剤投与後における二次発がん、及び粘膜炎の発現については、使用上の注意に関連する注意を記載し注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要である。なお、粘膜炎の発現と関連する可能性がある遺伝子多型に関する探索的な検討結果については、本剤の適正使用のための重要な情報であり、引き続き同様の情報収集を行う旨を申請者は説明している。

また、再審査期間終了以降から平成26年2月28日までに、安全性に関する海外の研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上