

衛研発第3741号
平成13年11月6日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

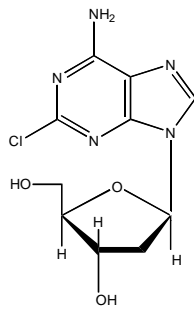
審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 ロイスタチン注 8mg
一般名 クラドリビン
申請者名 ヤンセン協和株式会社
申請年月日 平成 12 年 8 月 22 日
薬効分類名 その他の腫瘍用薬(429)
申請区分 1 - (1) 新有効成分含有医薬品

化学構造



(C₁₀H₁₂ClN₅O₃ ; 分子量 : 285.69)

化学名

英 名 : 2-chloro-2'-deoxyadenosine

日本名 : 2-クロロ-2'-デオキシアデノシン

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 13 年 11 月 5 日作成

販 売 名	ロイスタチン注 8mg
一 般 名	クラドリピン
申 請 者	ヤンセン協和株式会社
申請年月日	平成 12 年 8 月 22 日

審査結果

ヘアリーセル白血病の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に上程することとした。

効能・効果： ヘアリーセル白血病

用法・用量： 通常、成人にはクラドリピンとして、1 日量 0.09mg/kg の 7 日間持続点滴静注を 1 コースとする。

審査報告（１）

平成 13 年 8 月 31 日作成

1．品目の概要

[販 売 名] ロイスタチン注 8mg

[一 般 名] クラドリピン

[申 請 者] ヤンセン協和株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 8 月 22 日

[剤形・含量] 注射剤・1 バイアル中クラドリピン 8mg (1mg/mL) を含有

[申請時の効能・効果]

ヘアリーセル白血病

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはクラドリピンとして、1 日量 0.09mg/kg の 7 日間持続点滴静注を 1 コースとする。

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定日：平成 7 年 4 月 1 日）

2．提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ．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

クラドリピンは、プリン環の 2 位の水素が塩素に置換されたアデニンヌクレオシド誘導体である。本薬は、細胞内の adenosine deaminase で代謝されない性質を有しており、増殖細胞においては DNA 合成を阻害し、静止細胞においては細胞死を誘発し、殺細胞効果を発揮すると考えられている。

クラドリピンの開発は、本薬の特徴を見出した米国 Scripps Clinic and Research Foundation (Scripps : 米国カリフォルニア州 La Jolla) により製薬企業のサポートなしに開始された。その後、製薬企業である R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute (RWJPRI) が Scripps より IND の委譲を受け、ヘアリーセル白血病（以下、HCL と記す）患者を対象とし Scripps 及び University of Texas M. D. Anderson Cancer Center (MDACC : 米国テキサス州 Houston) で独立に実施された第 Ⅰ 相臨床試験成績をまとめ、FDA に承認申請を行った（RWJPRI 自身は臨床試験を実施しておらず、既存のデータをレトロスペクティブに解析したのみである）。米国では 1993 年に承認を取得し、現在米国、ドイツ、英国など 38 カ国でヘアリーセル白血病を適応として承認されている。また、慢性リンパ性白血病の効能が英国をはじめ 10 カ国で承認されている。

本邦における HCL 患者数はわずかであるが、米国での臨床試験成績において本薬が HCL に対して特効的な効果を示しているとして、申請者は本薬が本邦においても医療上意

義が高いものと考え、1994年11月22日に「ヘアリーセル白血病」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品の指定申請を行い、1995年4月1日に指定を受けた。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるクラドリピンは、アデノシンのプリン環の2位の水素を塩素に置換することにより、細胞内のアデノシンデアミナーゼで代謝されない性質を付与した分子量285.69のアデニンヌクレオチド誘導体であり、その化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、質量スペクトル及びX線結晶構造解析により支持されている。

原薬の規格及び試験方法としては、性状（色及び形状）、確認試験（UV、IR）、純度試験（、残留溶媒、重金属、類縁物質）、エンドトキシン、水分、強熱残分及び定量法〔高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法〕が設定されている。

製剤は、生理食塩液に希釈して持続点滴静注することを目的としたもので、製剤の規格及び試験方法として、性状（色及び形状、浸透圧比）、確認試験（TLC）、pH、純度試験（類縁物質）、製剤試験（実容量、無菌試験、不溶性微粒子試験、エンドトキシン、）及び定量法（HPLC法）が設定されている。

規格値の設定は、有効性及び安全性が担保された品質（規格）を基本とし、分析法バリデーションにより分析方法がその規格値を担保できる方法であることを示す必要があることから、医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、申請者に対し、こうした観点から規格設定を行うよう求めた。これに対し申請者は、規格及び試験方法について全面的に見直しを行い、規格値の設定根拠等の説明を改めた。審査センターはこれらの回答に関して概ね問題はないと考えるが、（純度試験）の規格設定に関して、安全性を示す判断根拠をを用いて説明したことは適切とは考えていない。

また、審査センターは、製剤の類縁物質のうち原薬の副生成物であるものについて、製剤化工程及び保存期間中に増加することがないにもかかわらず、許容限度規格値を原薬より大きく設定した根拠を説明するよう求めた。これに対し、申請者は類縁物質の規格を原薬の副生成物と製剤の分解物を区別して規定すると回答した。また、原薬と製剤のHPLC条件が異なることに関して、申請者は含量及び評価すべき類縁物質の検出に関して両者の試験法に差はないため、類縁物質の検出に問題はないと考えたと説明し、審査センターはこれらを了承した。なお、原薬及び製剤の類縁物質の限度値の設定根拠については、実測値や安定性試験結果を踏まえ再度説明するよう求めているところである。

さらに、審査センターは、標準品の規格を別紙規格として規定するよう求めたところ、申請者より提出された標準品の規格及び試験方法が原薬の規格とほとんど同じであったことから、標準品として適切な規格設定をするよう再度求めている。また、重金属の規格値の妥当性についても科学的根拠に基づいた回答を求めているところである。この他、

HPLC 法を用いた試験法において、システム適合性について理論段数のみでシステムの性能が担保できるか説明を求めており、併せて室内再現精度についても検討を求めているところである。

一方、クラドリピンの NMR、溶解性、吸湿性、融点等について説明を求めたところ、いずれについても適切な対応がなされたことから、審査センターはこれらを了承している。

八．安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験（25℃/60%RH/24 カ月）、加速試験（40℃/75%RH/6 カ月）及び苛酷試験（温度：50℃/暗所/1 カ月、湿度：25℃/93%RH/3 カ月、光：100Foot Candle/3 ヶ月）が実施された（いずれも高密度ポリエチレン製本体/ポリプロピレン製キャップの気密容器）。長期保存試験において水分量の増加が、加速試験において経時的な含量低下が認められたものの、いずれも規格の範囲内であり、その他の測定項目に変化を認められなかった。また、苛酷試験（光）において経時的な含量低下が認められたことから、遮光保存とされた。

製剤については、長期保存試験（5℃/正立及び倒立/24 カ月）、加速試験（25℃/正立及び倒立/6 カ月）及び苛酷試験（温度：40℃/正立、倒立、横倒/45 日、光：D65 ランプ/5℃/横倒/47 日、凍結融解：-15℃、5℃ 各 1 週間を 1 サイクルとして 6 サイクル/正立）が実施された。長期保存試験及び加速試験において、pH のわずかな上昇と分解物である

の経時的な増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であり、その他の測定項目に変化は認められなかった。長期保存試験において、正立と倒立による安定性の差異は認められていない。以上より、申請者は製剤の保存条件及び有効期間を 2~8 年、遮光保存で 2 年間とした。また、凍結融解することで浮遊物の生成を認めたことから、凍結を避けて保存することを貯法の注意に加えることとなった。

審査センターは申請者に対し、配合に関するデータがあれば示すよう求めたところ、本剤を希釈する場合 5%ブドウ糖注射液は不適當であり、希釈液として使用できるものは生理食塩水のみであること、及び pH の低下により安定性が低下することが説明された。また、海外の添付文書では「配合変化試験を実施していないため、他の静注用薬剤または添加物との配合または同じ静注ラインでの同時注入は避けること」とされている旨の説明があり、これらについては添付文書の適用上の注意に記載し注意喚起することとなった。

さらに、審査センターは、本剤は海外での使用経験が長い薬剤であることから、24 カ月よりも長期間保存した際のデータがないか尋ねた。また、長期保存試験の不溶性微粒子試験において数値のバラツキが見られた理由についても説明を求めたところ、いずれについても適切な回答がなされたので、これらを了承した。

二．急性（単回投与）毒性、亜急性毒性、慢性（反復投与）毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

単回投与試験は、マウス、ラット及びイヌで検討されている。静脈内投与における最小致死量は、マウスで雌雄とも 120 mg/kg、ラットでは雄 96 mg/kg、雌 96 mg/kg 以上であった。イヌでは雌雄ともに 25 mg/kg までの用量で死亡例は認められなかった。

反復投与毒性試験は、マウス及びカニクイザル（以下、サルと記す）で検討されている。

マウスにおける 1 ヶ月間静脈内投与及び 1 ヶ月間回復試験（5、10 及び 20 mg/kg/日）では全用量群に白血球数及びリンパ球数に軽度で可逆的な減少並びに肝機能に軽度の影響が認められた。

サルにおける 2 週間静脈内持続投与及び 6 週間回復試験（0.1、0.3 及び 0.6 mg/kg/日）において 0.3 mg/kg で体重の減少及び白血球（リンパ球）数の減少が認められた。0.6 mg/kg では体重の減少、血液学的検査において白血球（リンパ球及び単球）数、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少、代償性赤血球生成の欠如が認められた。病理組織学的検査では舌、小腸（Lieberkuhn 陰窩）、骨髓、唾液腺、皮膚、脾臓及びリンパ節に変化が認められた。これらの変化は 6 週間の回復期間終了時には消失もしくは回復傾向を示した。

サルにおける 1 年間間歇皮下投与（投与期 7 日間 + 非投与期 21 日間を 1 サイクルとして、計 14 サイクル; 0.15、0.3 及び 1.0 mg/kg/日）及び 3 ヶ月間回復試験では、対照群を含む全群で皮膚鱗屑が認められた。0.3 mg/kg 群では薬物投与に関連した死亡例はなかった。血液学的検査では白血球数、赤血球数、血小板数及びヘモグロビン量の減少が認められ、リンパ系、造血系組織及び副腎に病理組織学的変化が認められた。1.0 mg/kg 群では、薬物投与関連性の死亡例、体重及び体重増加量の減少並びに血液毒性が認められたほか、リンパ系及び造血系組織、上皮組織、精細管並びに副腎に病理組織学的変化が認められた。これらの所見のほとんどは、本薬の薬理作用から予想されるものであった。3 ヶ月の回復期間終了後、0.3 mg/kg 群の病理組織学的変化は、リンパ系及び造血系組織で完全に回復、副腎では回復傾向が認められた。

生殖発生毒性試験は、マウス及びウサギで検討されている。

雄マウスにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（1、5、10 及び 30 mg/kg/日；皮下投与）では、10 mg/kg 以上で精巣重量減少、30 mg/kg で交尾率及び受胎率に影響は認められなかったが、体重減少、精巣上体重量減少並びに非運動性精子数増加がみられ、雄受胎能に影響を及ぼす可能性を否定できない。雌マウスにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（1、2、4 及び 8 mg/kg/日）では、直接的な母動物への毒性は認められず、性周期及び受胎率に影響を及ぼさなかったが、8 mg/kg で胚致死作用を示した。

マウスにおける出生前及び出生後の発育並びに母体機能に関する試験（0.5、1.5 及び 3.0 mg/kg/日; 静脈内投与）では、母動物に影響はみられなかったが、出生児において 1.5 mg/kg 以上で骨格変異増加、3.0 mg/kg で出生率低下、出生時生存児数の減少及び骨格異常の増加がみられた。

マウスにおける胚・胎児発生に関する試験（0.5、1.5 及び 3.0 mg/kg/日；静脈内投与）では胎児で 1.5 mg/kg 以上に骨格変異増加、3.0 mg/kg で吸収胚数増加、生存胎児数減少並びに外表、内臓及び骨格異常の増加が認められた。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/日；静脈内投与）においても 3.0 mg/kg で生存胎児の体重減少並びに外表及び骨格異常の増加が認められた。

これらの結果より、本薬は親動物への毒性用量よりも低用量で胎児の発生に影響を与え、催奇形性を有することが示された。

抗原性試験はモルモットで検討されている。

ASA 及び PCA 反応はいずれも陰性であり、本薬に抗原性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、5 試験で検討されている。

細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 法）、哺乳類の培養細胞(CHO-K₁-BH₄)を用いる遺伝子突然変異試験（CHO/HGPRT assay）及びラット肝初代培養細胞を用いた DNA 修復試験で遺伝毒性は認められなかった。一方、哺乳類の培養細胞（CHO-WBL）を用いる染色体異常試験においては、代謝活性化（S-9 mix）の有無にかかわらず染色体異常の誘発がみられた。マウス骨髄小核試験（10、30 及び 90 mg/kg）では、全群において小核を有する多染色性赤血球の増加が認められた。

血管刺激性試験はウサギで検討されている。

ウサギに臨床製剤[1.0 mg/mL]を 0.1 mg/kg の用量で静脈内及び静脈傍へ単回投与したところ、軽微から軽度の刺激性が認められた。

類縁物質、分解生成物及び代謝物の単回投与毒性試験はマウスで検討されている。

本薬の分解生成物及び代謝物である 2-chloroadenine(2 mg/kg)を本薬（25 mg/kg）に添加し、マウスに単回静脈内投与したとき、特記すべき所見は認められなかった。

審査センターは、「本邦での臨床試験計画時期までに得られていたマウス並びにウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験及びサルを用いた 14 日間持続静脈内投与における反復投与毒性試験を含む毒性試験成績及び海外における種々のリンパ系腫瘍に対しての臨床使用経験を勘案し、臨床試験を開始するに当たり、安全性上、問題がないと判断した。」と申請者が述べていることに対して、具体的な説明を求めた。

それに対し申請者より、サルを用いた 14 日間持続静脈内投与における反復投与毒性試験では 0.1 mg/kg/日までの用量では毒性は認められなかった。マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では催奇形性が認められた。海外臨床試験では発現する毒性の種類（主に血液毒性）が確認されていた。以上のことから、臨床試験は、発現する副作用が予測可能である米国の推奨用量の 2/3(0.06 mg/kg/日 × 7 日間)と設定し、対象症例は妊娠中及び妊娠している可能性のある症例を除外し、重篤な合併症を認めず、正常な臓器機能を有する症例とした、との回答を得た。

これに対し審査センターはこの内容を了承し資料概要に反映させた。しかしながら、審査センターは、サルにおける 14 日間静脈内持続投与及び 6 週間回復試験で得られた無毒

性量 (0.1 mg/kg) とヒト臨床用量(0.09 mg/kg、7日間持続点滴静注が1コース)が近接していることから本薬のヒトにおける安全性についての考察を申請者に求めた。

それに対し申請者は、本薬の臨床における用法・用量は1日投与量としてはサルを用いた反復投与毒性試験における無毒性量に近いが、7日間1コースと投与期間も短いことより、ヒトにおいて重篤な副作用が生じる可能性は低いと推察される。しかしながら、本邦及び海外で実施された臨床試験においてサルを用いた反復投与毒性試験成績と同様、可逆性の骨髄抑制、血液毒性等が認められていることから添付文書(案)の【警告】及び【使用上の注意】にその旨追記すると回答した。

審査センターは、この回答を了承した。

以上、審査センターでは、臨床適用にあたり、毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

1．効力を裏付ける薬理試験

***in vitro* における細胞増殖抑制効果** 造血系培養細胞に対する作用をヒト由来培養がん細胞株9種類[急性リンパ性白血病由来4株(CEM、MOLT-3、MOLT-4：T-リンパ芽球細胞、SB：B-リンパ芽球細胞)、パーキットリンパ腫由来1株(RAJI：B-リンパ芽球由来)、急性骨髄性白血病由来1株(HL60：骨髄性細胞)、単球性白血病由来2株(THP-1、U937：骨髄性細胞)、慢性骨髄性白血病由来1株(K-562：骨髄前駆細胞)]及び線維芽細胞(WI-38)について、本薬を添加後培養6日間の増殖阻害がMTT法で検討された。その結果、SB細胞及びWI-38細胞に対しては増殖阻害作用が認められず[50%増殖阻害濃度(IC₅₀)：得られず]、また、K-562細胞では作用が弱かった(IC₅₀：256nmol/L)が、他のがん細胞については細胞増殖阻害作用を示した(IC₅₀：14～55nmol/L)。本薬のヒト培養がん細胞38系に対する感受性を検討した結果、造血系細胞株に対する作用に比べて低い(IC₅₀：69～880nmol/L)、胃がん1系、肺がん2系、卵巣がん1系、大腸がん1系の計5種類の細胞株に対して増殖阻害作用を示した。

***in vivo* における抗腫瘍効果** マウス白血病細胞P388又はL1210を腹腔内に移植したマウスに本薬を静脈内投与し、抗腫瘍効果(対照群及び薬物投与群の生存日数より生存率を算出して判定)が検討された。その結果、移植後1日目に単回投与(60、72、87、104、125、150mg/kg/日)した場合はいずれのマウスにおいても延命効果が見られず、移植後1、5、9日目の間歇投与(43、52、63、75、90mg/kg/日)では、P388細胞移植マウスのすべての投与群の延命効果は122～149%であったが、L1210細胞移植マウスでは明確な延命効果はみられなかった。移植後6日間の連日投与(29、35、42、50、60mg/kg/日)においては全用量群でP388細胞移植マウスでは160～164%、L1210細胞移植マウスでは129～138%の延命効果を示したが、用量依存性は見られなかった。P388細胞をマウス静脈内に移植後6日間、本薬(29、42、60、87mg/kg/日)を1日1回あるいは2回分割(6時間

間隔)で静脈内投与したところ、分割投与では全投与群で152~175%と1回投与に比べて約20%高い延命効果が認められた。また、L1210細胞を腹腔内に移植したマウスについて、移植後隔日投与(1、5、9日目に3時間毎に1日8回投与)、移植後1日目から6日目まで1日1回連日投与、移植後1日目と2日目のみ1日1回投与の場合の本薬の腹腔内投与による抗腫瘍効果を検討した。その結果、本薬の最大耐量である50mg/kg/日の6日間連続投与では、181%の延命効果を示し、隔日投与(32、48、及び72mg/kg)では用量依存的な延命効果がみられ(それぞれ125%、150%及び175%)、72mg/kg/日投与群では毒性所見もなく10例中2例が60日以上生存した。以上の結果から、本薬の抗腫瘍効果発現には有効血中濃度の持続的な暴露が必要であることが示されたとしている。

ヒト造血系腫瘍細胞株[成人T細胞リンパ腫瘍由来株LM-1、T細胞リンパ腫瘍由来細胞株LM-2及びB細胞リンパ腫瘍由来株LM-3]をヌードマウス(BALB/cA-nu雌)皮下に移植後、本薬を15、30及び60mg/kg/日の用量で1日2回、6日間静脈内投与し抗腫瘍効果が検討された。その結果、各群の平均腫瘍増殖率[腫瘍増殖率(V_n/V_0 、 V_0 ;投与開始日の腫瘍サイズ、 V_n ;投与開始日以降の測定日における腫瘍サイズ)]を指標として評価した場合、LM-2及びLM-3については、すべての用量群で対照と比較して腫瘍増殖率に有意な抑制が認められ、かつ、薬物投与群の腫瘍増殖率/対照群の腫瘍増殖率(%)が50%以下であったため「有効」と判断されたが、用量依存性は見られなかった。また、LM-2、LM-3とも投与終了後腫瘍が再増殖しており、完全な殺細胞効果は見られなかった。一方、LM-1ではいずれの投与群においても有効性は認められなかった。LM-3細胞に対する本薬2サイクル目投与の抗腫瘍効果を、LM-3細胞を移植したヌードマウスについて本薬(3、10、30mg/kg/日)を1日2回、6日間静脈内投与し(1サイクル目)高用量群での腫瘍の再増殖を投与開始後9日目に確認した後(4日間休薬)、2サイクル目を投与した。この結果、1サイクル目で効果が認められた10、30mg/kg/日群は再増殖後においても、同用量で腫瘍サイズの縮小効果が認められたとしている。この結果から、1サイクル投与後の再増殖において、薬物耐性クローンの増殖はなかったと考察されている。

審査センターは、マウス白血病細胞L1210を腹腔内に移植したマウスにおける抗腫瘍効果の検討において、181%の延命効果が得られた50mg/kg/日の連日投与群及び175%の延命効果が得られた隔日投与の72mg/kg/日投与群において、60日間の生存動物数がそれぞれ0/6匹、2/10匹であったことから、60日間の生存が延命効果に反映されていないことについて、照会中である。

また、ヒト造血系腫瘍細胞株LM-3を移植したヌードマウスにおける本薬のLM-3細胞に対する再増殖抑制効果の検討において、本薬の2サイクル目の投与終了後にも腫瘍の再増殖が観察されていることから、審査センターは投与サイクルを繰り返すことにより腫瘍細胞が減少するかどうかについて照会中である。

2. 作用機序に関する試験

増殖細胞に対する作用 ヒト由来培養癌細胞（T-リンパ芽球細胞由来細胞CCRF-CEM、B-リンパ芽球由来細胞WI-L2）及びWI-L2のリン酸化酵素欠損株[WI-L2のadenosine kinase(AKase)欠損変異株、deoxycytidine kinase(dCKase)欠損変異株、AKase及びdCKaseの二重欠損変異株]に対する本薬の細胞増殖阻害作用が検討された。その結果、dCKase欠損株及び二重欠損変異株については、本薬の細胞増殖阻害作用が認められなかったが、それ以外の細胞では、nmol/L濃度オーダーのIC₅₀値で細胞増殖阻害作用が示された。さらに、dCKaseの基質であり、本薬のリン酸化の競合的阻害剤であるdeoxycytidine 100 µmol/L存在下でCCRF-CEM細胞を培養した場合に、本薬の細胞増殖阻害効果は阻害された。以上の結果から、本薬の効果発現には、dCKaseによる本薬のリン酸化が必須であることが示されたとしている。DNA及びRNA合成阻害作用について、CCRF-CEM細胞に本薬を添加し、16時間培養後の[6-³H]thymidine及び[5-³H]uridine取り込み量を測定することにより本薬のDNA及びRNA合成阻害作用が検討された。その結果、本薬は1 µmol/LでもRNA合成をほとんど阻害しなかったが、DNA合成は0.1 µmol/Lでほぼ100%阻害することが示された。また、マウスに本薬100mg/kgを腹腔内投与し、投与1時間後及び5時間後に10 µCiの[6-³H]thymidineを投与後の胸腺、脾臓、小腸上皮における取り込み量を測定した結果、本薬投与1時間後における[6-³H]thymidine取り込み量を90%以上抑制したが、投与5時間後では50%未満の取り込み量の抑制であったとしている。

静止細胞に対する作用 正常新鮮ヒト末梢血より単離したリンパ球及び単球に本薬を添加して5日間培養した場合の細胞の生存率が検討された。その結果、本薬はリンパ球及び単球に対して濃度依存的な細胞傷害性を示し（IC₅₀：27nmol/L）更に単球に対する本薬の細胞傷害作用はdeoxycytidineにより抑制されたため、本薬は静止細胞においても細胞内でdCKaseによりリン酸化され、その作用を示すことが示唆されたとしている。線維芽細胞株GM01380に対しては本薬の作用が認められなかった。

細胞選択性 各種細胞株における細胞内 dCKase 活性と脱リン酸化酵素 5'-nucleotidase(5'-NT)活性の比([dCKase/5'-NT])と、本薬の当該細胞の増殖抑制の IC₅₀ 値との関係が検討された。その結果、[dCKase/5'-NT]が高い細胞株（CCRF-CEM、HPB-ALL、NALL-1、Loucks 及び HL-60 の計 5 株）は高感受性（IC₅₀：100nmol/L 以下）を示したが、[dCKase/5'-NT]が低い細胞株[非腫瘍由来の Epstein-Barr viral transformed B-リンパ芽球細胞株 4 種及び K562（慢性骨髄性白血病細胞）の計 5 株]は本薬に対して低感受性（IC₅₀：200nmol/L 以上）であった。以上のことから、本薬の細胞選択性は、細胞内リン酸化/脱リン酸化酵素の比である[dCKase/5'-NT]によって推測が可能であることが示唆されたとしている。

審査センターは、効力を裏付ける *in vitro* 試験において造血系培養細胞に対する本薬の作用を検討した際に、検討した濃度(1~256nmol/L)では B-リンパ芽球細胞の1つである SB 細胞では効果が見られず（IC₅₀：得られず）また、K562 細胞では効果が弱かったことから、これらの細胞で効果が見られなかった若しくは効果が弱かった原因について説明

を求めた。申請者は、以下のように説明した。K562 細胞は他の細胞株に比して [dCKase/5'-NT] が低値であった。また、本薬に抵抗性を示す WI-L2 細胞は本薬に感受性のある親株に比べ dCKase 活性の低下が認められ (Clin Cancer Res 1: 391-398, 1995)、deoxyadenosine の毒性に抵抗性を有した T リンパ芽球由来細胞株では本薬に感受性を持つ親株に比べ、5'-NT 活性の上昇が認められたとの報告がある (Biochem Biophys Acta 1091: 22-28, 1991)。このため、SB 細胞についても、効果が得られる他の細胞株と比較して [dCKase/5'-NT] が低値であったことが予想される。また、本薬の効果発現には、dCKase 活性、5'-NT 活性、あるいは、[dCKase/5'-NT] が重要な役割を担っていることを臨床的に裏付ける次のような報告がある。本薬に対する responder では non-responder と比較して腫瘍細胞内の dCKase 濃度が高く、また、5'-NT 活性が低かった (Blood 81:597-601, 1993)。白血病患者の末梢血単球抽出液を用いて検討した本薬のリン酸化の程度と白血病患者に本薬を投与した場合の反応性から、本薬のリン酸化の度合いが高いほど本薬に対する反応性が高いことが示唆されている (Br J Haematol 87: 715-718, 1994)。なお、各種造血系腫瘍細胞株に対する本薬の抗腫瘍効果において、ヒト造血系腫瘍細胞 LM-1 については本薬の抗腫瘍効果がみられなかったが、この場合についても dCKase 活性の低下、5'-NT 活性の上昇あるいは、[dCKase/5'-NT] が低値であったことが予想される。本薬の効果がみられなかった静止細胞である GM01380 (胎児肺線維芽細胞株) について、これらの酵素活性を測定した報告はないが、ヒト各種組織における deoxyadenosine リン酸化量は、胸腺 (0.78pmol/min/mg protein) に比べ肺では低かった (0.06pmol/min/mg protein) (J Immunol 124: 8-12, 1980)。deoxyadenosine のリン酸化は deoxycytidine 存在下で阻害されることから、dCKase が関与していると推察されている。このため、GM01380 細胞においても dCKase 活性もしくは [dCKase/5'-NT] が低値であったことが示唆される。また、*in vitro* 癌細胞増殖抑制効果の検討に用いた線維芽細胞 (WI-38) について本薬による増殖抑制作用が認められなかったことについても、WI-38 細胞がヒト胚の肺由来の線維芽細胞株であることから、GM01380 細胞と同様な理由によると考えられる。

審査センターは以上の回答を妥当と判断した。

他剤との比較 本薬とその他の代謝拮抗薬 (Cytosine arabinoside、6-Thioguanine、5-Fluorouracil 及び Hydroxyurea) について、静止細胞 (ヒト末梢血リンパ球) 及び増殖細胞 (T-リンパ芽球細胞株) に対する作用が検討された。その結果から、本薬以外の代謝拮抗薬では増殖期における細胞障害及び細胞増殖阻害作用は強いが静止細胞についてはあまり作用しなかった。一方、本薬の場合は静止細胞及び増殖細胞に対してほぼ同濃度で細胞障害及び増殖阻害作用を示したとしている。

静止細胞及び増殖細胞における本薬の代謝 静止細胞 (ヒト末梢血リンパ球) 及び増殖細胞 (CCRF-CEM細胞株及びそのdCKase欠損株) に本薬を作用させ、本薬のリン酸化体の量、及び、本薬のDNA及びRNAへの取り込み量が測定された。その結果、本薬は細胞内に入り本薬は速やかにリン酸化されることが示された。さらに、増殖細胞ではリン酸化

された本薬がDNAに取り込まれるが、増殖細胞のdCKase欠損株ではリン酸化体は認められず、DNAへの取り込みは認められなかったことから、DNAに取り込まれたリン酸化された本薬はdCKaseによりリン酸化されたものであることが明らかになったとしている。

ヒト静止細胞における本薬の作用 ヒト末梢血リンパ球（静止細胞）について、線誘発性DNA strand break (DNA開裂)に対する本薬の効果、生存率、DNA strand break 及びRNA合成作用に及ぼす作用、細胞内NAD及びATP濃度に対する効果が検討された。本薬（0.1、1、10 μ mol/L）は500rad及び3000radの線を照射したリンパ球のDNA修復合成を濃度依存的に抑制したことから、本薬がDNA鎖再結合を阻害すると考えられたとしている。また、リンパ球に本薬を添加して4日間培養したところ、培養2日目から細胞致死作用が認められ、4日目では本薬非存在下での細胞数に比べ、1 μ mol/Lで約30%、10 μ mol/Lで約20%の生存率であった。本薬のDNAの再結合阻害作用によると考えられるDNA strand break の蓄積は培養2時間後から観察され、その作用は2時間以降24時間まで用量依存的であったとしている。RNA生合成については、培養4時間以降から用量依存的な抑制作用を示したとしている。また、本薬（1、10 μ mol/L）はリンパ球内のNADプールを培養8時間で低下させ始め、24時間後には対照に対して30～40%、48時間では約10%程度にまで低下させた。細胞内ATP濃度は24時間後には対照に対して60%程度に低下し、48時間までに細胞死が誘導された。以上の結果から、本薬はDNA鎖再結合を阻害し、DNA strand break が蓄積することによりpoly(ADP-ribose)polymeraseを活性化して細胞内NAD及びATPを枯渇させ、細胞内代謝を崩壊させることにより細胞致死作用を示す可能性が示唆されたとしている。poly(ADP-ribose)合成を阻害するnicotinamide（NADプレカーサー、5mmol/L）及び強力なpoly(ADP-ribose)synthetase阻害剤である3-aminobenzamide(5mmol/L)をヒト末梢血リンパ球に添加したところ、両阻害剤により本薬（1 μ mol/L）のヒト末梢血リンパ球に対する細胞致死作用が阻害された。以上の結果により、poly(ADP-ribose)生合成、またその後のpoly(ADP-ribose)polymeraseの活性化によるNAD及びATPの細胞内枯渇が静止細胞における細胞死を誘発することが示唆されたとしている。

審査センターは、hairy cellの細胞生物学的特性を明確にした上で、作用機序に関する試験（増殖細胞及び静止細胞に対する作用）の結果と併せ、HCLに対する本薬の効果について説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。HCLは慢性型B細胞性リンパ性白血病であり、腫瘍細胞であるhairy cellはB細胞特異抗原やSigの存在、Ig遺伝子再構成などから、B細胞に属する細胞と考えられている。末梢血のhairy cellは、細胞周期でS期にある割合は低く、ほとんどが静止期にある。本薬は細胞に取り込まれるとdCKaseによってリン酸化され、活性化体2-chloro-2'-deoxy- α -D-adenosine triphosphate (2-CdATP)となる。リンパ球、単球及び白血病細胞ではdCKase活性が高く、5'-NT活性が低いいため、これらの細胞に取り込まれた本薬はリン酸化され、2-CdATPとして細胞内に蓄積する。2-CdATPが高濃度に蓄積した場合に、増殖細胞においては分裂期に作用し、DNA合成時に

DNA鎖に取り込まれたり、あるいは、ribonucleotide reductase及びDNA-polymeraseを抑制すること等により、DNA合成を阻害する。静止細胞においては、本薬はDNA鎖再結合を阻害し、DNA鎖のstrand breakが蓄積することにより、poly(ADP-ribose)polymeraseの活性化を引き起こし、ATP及びNADが細胞内で枯渇することにより細胞死を引き起こす。本薬はほとんどのリンパ球及び単球（高いdCKase及び低い5'-NT活性を有する）を起源とする細胞に対して選択毒性を示すこと、また、骨髄及び他の細胞に影響を及ぼさない濃度で、悪性T、nonT、nonB-リンパ球由来細胞に対する殺細胞効果を有することも示されている。更に静止期のリンパ球に対して本薬が毒性を示すことから、増殖が極めて遅いhairy cellにおいても本薬が殺細胞効果を示すと考えられる。

審査センターは、「ribonucleotide reductase及びDNA-polymerase を抑制することにより、DNA合成を阻害している」としているが、ribonucleotide reductase及びDNA-polymerase を抑制するという成績は示されていないことから、根拠となる成績又は文献を示すことを求めた。申請者は、公表文献として、ribonucleotide reductase については、Cancer Res 49:915-919, 1989、ibid 49:6923-6928,1989、DNA-polymerase の抑制に関しては、Mol Pharmacol 34:485-491, 1988及びJ Biol Chem 265:4033-4040, 1990があることを報告し、当該部分に引用した。

審査センターは以上の回答を了解した。

3. 代謝物 (2-chloroadenine) の作用

造血系培養細胞に対する作用の検討と同様の試験方法を用い、代謝物並びに不純物でもある2-chloroadenine (2-CAD) の作用を検討し、0.001 ~ 20 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲では、いずれの細胞株 (CEM, HL-60, THP-1, K562, WI-38 及び SB) に対しても影響は認められなかった。また、ヒト末梢血単球及びリンパ球に対しても細胞毒性は認められなかったとしている。

審査センターは、薬理作用の検討で用いた投与量の妥当性について、臨床試験データと比較した上での説明を求め、さらに、効力を裏付ける薬理試験において、*in vitro*試験と*in vivo*試験で薬物濃度に大きな差があることの妥当性について、申請者の説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。日本人のリンパ系腫瘍患者を対象とした第I相試験において、本薬0.09mg/kg/日を7日間持続点滴静脈内投与した場合のC_{max}（平均値）は6.0ng/mL（21.0nmol/L）、定常状態における血漿中未変化体濃度（平均値）は5.3ng/mL（18.6nmol/L）、AUC(0- ∞)は893.7ng・hr/mL、t_{1/2}は30.3 \pm 9.5時間であった。効力を裏付ける*in vitro*薬理試験で用いられた本薬の濃度はいずれの試験においても数nmol/L ~ 数 $\mu\text{mol/L}$ の範囲であり、臨床用量におけるC_{max}及び定常状態における血漿中未変化体濃度の範囲が含まれているため、適切な用量範囲で試験が実施されたと考える。

*in vivo*試験については、遅延型過敏症反応(DHT)の試験においてモルモットを用いた以外は、マウスを用いて静脈内あるいは腹腔内投与で実施した。本薬の殺細胞効果には薬物濃度のみならず薬物への暴露時間が大きく影響することが*in vitro*試験で示されていたことから、L1210白血病細胞移植マウスモデルを用いて本薬の分割投与により抗腫瘍効果を検討している。分割投与に関しては、マウスの本薬の消失半減期が0.3時間であり、ヒトの場合(30.3±9.5時間)と比較して極めて短いことから、適切な方法と考えている。抗腫瘍効果がみられた投与量は、単回投与では60mg/kg以上(静脈内投与)、反復投与では最小量で29 mg/kgを6日間静脈内投与及び32mg/kgを3日間(隔日投与)静脈内投与であり、本薬を1mg/kg静脈内投与した場合のAUC₍₀₋₂₄₎は約300ng eq.・hr/mLであったことから、ヒトに比べて高い暴露量であったと考えられる。*in vivo*試験でマウスに投与した用量と*in vitro*試験で得られた有効性を示す薬物濃度(ヒトで本薬を臨床用量投与した場合の血中濃度に近い)の乖離については、マウスにおける血漿中deoxycytidineの存在、リン酸化酵素dCKaseの種差、及び本薬の血漿中薬物濃度推移に起因することを以下のように説明した。

ア) 本薬のがん細胞の増殖細胞及び静止細胞に対する効果発現については、dCKaseによるリン酸化が必要である。本薬のリン酸化及び殺細胞効果を阻害するdeoxycytidineの血漿中の濃度を各種哺乳類で測定した結果、マウスにおいては0.31 ± 0.03 µg/mLであったが、ヒト及びサルでは定量限界未満であった。また、培養液中にはdeoxycytidineは存在しない。このため、マウスを用いた試験ではより高濃度の本薬が必要となる。イ) マウスのdCKaseはヒト由来のものと比較して本薬との親和性が低い(Cancer Chemother Pharmacol 36: 524-529, 1995)、マウスを用いた場合にはより高濃度(高用量)が必要となる。ウ) 本薬は濃度依存的かつ時間依存的に細胞致死作用を示すが、マウスにおける本薬の投与は静脈内投与又は腹腔内投与であり、 $t_{1/2}$ (静脈内あるいは皮下)は0.3時間と短く、暴露が短時間であったため、マウスにおいて本薬の抗腫瘍効果あるいは延命効果を得るためには、より高濃度(高い用量)が必要であった。

審査センターはこれらの説明を妥当と判断した。

4. 一般薬理試験

一般薬理試験は、静脈内投与では臨床用量(0.09mg/kg/日)の約100倍の10mg/kgまで、*in vitro*試験ではヒト推定最高血中濃度(6.0 ng/mL)の約17,000倍濃度(100 µg/mL)まで実施したが、呼吸・循環器系に対する作用以外は特記すべき作用は認められていない。その他の作用として、アデノシン受容体及びアデノシン取り込み結合部位に対する作用、脾細胞増殖に対する影響及び感作モルモットのDHTに対する影響が検討されている。

麻酔イヌにおいて、本薬0.5mg/kg以上で呼吸数及び呼吸量の増加、5mg/kg以上で肺動脈楔入圧、心拍数及び心拍出量の増加が認められ、10.0mg/kgでは大腿動脈圧の軽度低下が見られた。5~10mg/kgの高用量投与において心拍数および心拍出量増加を伴う動脈圧の軽度低下が認められた。この際の心拍数の変化は動脈圧の低下(末梢血管拡張)に対す

る自律神経反射反応を介したものと考えられ、陰性変力作用及び徐脈作用は認められなかったことから、心臓のアデノシン受容体 A1 への影響ではなく、アデノシン受容体 A2 を介した作用であると推察されている。アデノシン受容体(ラット大脳皮質；A1、ラット線状体；A2、ヒト遺伝子組換；A3)及びアデノシン取り込み部位(モルモット大脳皮質)に対する本薬(0.1、1、10 µg/mL)の親和性を *in vitro* で検討した結果、A1 受容体及び A2 受容体に対して本薬 10 µg/mL において、それぞれ 59%及び 75%の阻害作用が認められたとしている。

脾細胞増殖に対する影響についてマウス(BDF1 雌)脾臓細胞で検討した結果、*in vitro*(IC₅₀: 1.5 µmol/L)及び *in vivo* 試験(10mg/kg/日)において、増殖を抑制したとしている。

感作モルモットに対する本薬(1mg/kg)の作用を DTH 皮膚試験モデルにおいて検討した結果、対照薬 dexamethasone より多少弱いが、DTH 反応を 24 時間で約 40%、48 時間では約 50%抑制したとしている。

審査センターは、本薬が高濃度ではあるがA2受容体を介する末梢血管拡張作用を示すことから、ヒトでのA1、A2、A3受容体の局在及び生理機能、A2受容体を介したヒト循環器系に対する影響について説明を求めた。申請者は、文献調査(Trends Pharmacol Sci 20:79-83,1999、idib 14:360-366,1993、Pharmacol Rev 50:413-492,1998、Neuropharmacology 34:683-694,1995)による結果を提示し、以下のように説明した。アデノシン受容体は中枢及び末梢に広く存在し、さまざまな生理機能に關与している。ヒトにおいてもA1受容体は、心血管系において血管収縮、心拍数の減少(洞性徐脈、房室ブロックをそれぞれ誘導)心臓に対する抑制作用(負の変時性、変導性及び変力の作用)に關与し、A2a、A2b、A3受容体は血管拡張に關与する。循環器系におけるA2受容体は冠血管拡張作用及びその他の末梢血管拡張作用に關与する受容体であり、心臓への直接作用への關与については報告されていない。*in vitro*受容体結合実験では本薬はヒト推定最高血中濃度(6.0 ng/mL)の約1,700倍濃度の10 µg/mLにおいて、A1及びA2受容体に対し結合阻害作用が觀察されている。イヌを用いた非臨床試験では5mg/kgでA2受容体への關与が示唆されているが、その際の推定血中濃度は推奨臨床用量0.09mg/kg/日をヒトに7日間持続投与した場合のC_{max} 6.0ng/mLの約830倍に相当すると推定されるため、本薬の臨床使用においては、A2受容体を介してヒト循環器系に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられる。

審査センターは、これを了承した。

また、審査センターは、本薬の脾細胞増殖抑制作用及びDTH抑制等の免疫抑制作用が臨床的に問題になる可能性について説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。DHT抑制作用は1mg/kgで觀察されており、脾細胞増殖抑制作用については、*in vitro*でのIC₅₀値は1.5 µmol/L(428.5ng/mL)、*in vivo*で増殖抑制を示した用量は5及び10mg/kg(推定最大暴露濃度はそれぞれ約4.6及び9.2 µg/mL)である。これらは、第 相臨床試験(0.09mg/kg/日、1日24時間7日間持続投与)の薬物動態の検討で得られた平均C_{max}値

6.0ng/mLと比べかなり高濃度であった。一方、本薬がリンパ球及び単球に対して選択毒性を有することが示されており、また、マウス及びサルを用いた反復投与毒性試験成績では骨髄抑制並びに末梢血白血球、リンパ球及び単球の減少が観察されていた。しかし、提出された国内臨床試験においては、重篤な日和見感染は報告されていない(ト項参照)。

審査センターは以上の回答を了解した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

雌雄マウスに³H 標識した本薬 1 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与すると、血漿中放射能濃度は、両用量とも、投与 2 時間後まで約 0.3 時間の消失半減期 ($t_{1/2}$) で速やかに低下した後、緩徐な消失を示した。また³H 標識した本薬 1 及び 10 mg/kg を皮下投与すると、血漿中放射能濃度は、両用量とも、投与後 0.25 時間以内に C_{max} に達した後、静脈内投与時と同様の経過をたどった。両投与経路における放射能の AUC_{0-24hr} 及び皮下投与時の C_{max} は用量にほぼ比例して増加した。AUC 値から求めた皮下投与における絶対的生物学的利用率はほぼ 100 %であった。なお、いずれの投与経路、投与量においても、血漿中放射能濃度推移に性差は認められなかった。

雌カニクイザル(以下、サルと記す)に本薬 1 mg/kg を 15 分間持続静脈注射すると、 $t_{1/2}$ は 1.2 時間であり、全身クリアランス (CL) 及び定常状態における分布容積 (V_{ss}) はそれぞれ 25.4 mL/min/kg 及び 1.62 L/kg であった。また、同用量を皮下投与すると、投与 0.4 時間後に 352.2 ng/mL (C_{max}) を示し、 $t_{1/2}$ は 1.4 時間であった。AUC に基づいて算出した皮下投与時の絶対的生物学的利用率は 80.5 %であった。

雌雄マウスに本薬 5、10 及び 20 mg/kg/日を 1 日 1 回、1 ヶ月間反復静脈内投与した時の初回投与日 (Day 1) 及び最終投与日 (Day 28) の投与 5 分後の血漿中未変化体濃度について検討した結果、投与量によらず、最終投与日において蓄積は認められなかった。また、雌雄マウスに本薬 1、10 及び 30 mg/kg/日を 1 日 1 回、3 ヶ月間反復皮下投与した時の初回投与日及び 85 日目の血漿中未変化体濃度推移について検討した結果、初回投与日同様、最終投与日においても、本薬の血漿中濃度は皮下投与後 30 分以内に C_{max} に達した後、投与 2 時間後には C_{max} の 6 %未満まで低下した。両投与日の C_{max} 及び AUC_{0-7hr} の比較からは、3 ヶ月間の反復投与における蓄積はないものと考えられた。また、両投与日の C_{max} 及び AUC_{0-7hr} には 1~30 mg/kg/日の用量範囲において用量依存的な増加が認められ、性差も認められなかった。

雌雄マウスに³H 標識した本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 5、30 分、2、24 及び 72 時間後の摘出臓器・組織内放射能濃度を測定した結果、膀胱尿以外の臓器・組織において投与 5 分後に最高値を示した後低下した。尿路(膀胱尿及び腎臓)に高い濃度の放射能が分布し、次いで脾臓及び肝臓に比較的高い濃度の放射能分布がみられたが、脳及び脂肪では低濃度であった。臓器・組織内放射能の消失は血漿からの消失よりも緩徐であり、特に腺組織及び造血系組織からの消失は他の臓器に比べて遅かった。放射能濃度及び

その推移に性差は認められず、生殖器に特異的な分布も認められなかった。ただし、いずれの臓器においても投与 72 時間後においても放射能の残存が認められた。雄マウスに ^3H 標識した本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与した後、投与 5、30 分、2、4、8、24、48 及び 72 時間後に定量的全身オートラジオグラフィーにより臓器・組織内分布を検討した結果は臓器・組織を摘出して測定した臓器・組織内放射能濃度より得られた所見と類似していた。なお、投与 30 分後に胆嚢内胆汁に高い放射能濃度が認められたこと及び大腸内容物の放射能濃度推移より、本薬が一部胆汁排泄を受けた後腸肝循環されている可能性が示唆された。

雄サルに麻酔下で本薬 1 mg/kg を単回皮下投与した時の血漿及び脳脊髄液中の未変化体濃度推移を検討した結果、投与後速やかに脳脊髄液中へ移行し、血漿（投与 0.5 時間後に C_{max} ; 242 ~ 463 ng/mL）より遅れて、投与 1 ~ 2 時間後に最高濃度（26.8 ~ 45.8 ng/mL）に達した。脳脊髄液中濃度は血漿中濃度よりも低値であったが、消失は血漿中よりも緩徐であった。脳脊髄液 / 血漿中濃度比は投与後 4 時間にわたり経時的に増大した。投与 4 時間後までの未変化体濃度推移より算出した血漿及び脳脊髄液における本薬の $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 1.16 時間及び 1.83 時間であった。

妊娠 17 日目の雌マウスに ^3H 標識した本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 5、30 分、2 及び 24 時間後の胎盤・胎児移行について検討した結果、胎盤及び胎児中放射能濃度は投与 30 分後に最高値に達したが、その濃度は母動物の血液と同程度であった。羊水では投与 2 時間後に低濃度であるが最高値を示し、胎児の排泄物によるものではないかと申請者は考察している。胎児 1 匹あたりの放射能分布は、最高値を示した投与 30 分後においても投与量の 0.47 %であったことより、胎児への移行性は低いことが示唆された。

^3H 標識した本薬 6.1 ng/mL（ヒトに本薬 0.09 mg/kg/日を 7 日間持続点滴静注した時の平均血漿中濃度）、61.1 ng/mL 及び 6.1 $\mu\text{g/mL}$ における血漿及び血清蛋白結合率を平衡透析法により検討した結果、本薬のラット、イヌ、サル及びヒト血漿及びヒト血清蛋白との結合率は約 10 ~ 20 %と低値であり、種差は認められず、血漿と血清による違いも認められなかった。また、本薬の濃度を変えても大きな変化は認められなかった。また、本薬の血漿蛋白結合率を健常成人 5 名及び血液腫瘍患者 11 名の血漿及び精製蛋白溶液（アルブミン及び 1-酸性糖蛋白溶液）を用い限外ろ過法により検討した結果（Eur J Clin Pharmacol 46: 563-564, 1994）主結合蛋白はアルブミンであり、程度は低いが 1-酸性糖蛋白にも結合するものと推察された。

雌雄マウスに ^3H 標識した本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与し、経時的に血漿及び血液中放射能濃度並びにヘマトクリット値を測定して血球への移行率を算出した結果、血球移行率の経時的な増加が認められ、血漿中に比べて血球中放射能の消失が遅いことが示唆された。

マウス、サル及びヒトに本薬を皮下あるいは静脈内投与し、尿中に排泄された代謝物を分析した結果、本薬の代謝経路は各動物種において類似しており、adenine-2'-

deoxyribose の酸化的開裂 [2-chroloadenine; 2-CAD, M1] , adenine あるいは 2'-deoxyribose の酸化 [adenine の水酸化; M2 , 2'-deoxyribose のカルボニル化; M3]、 + [M7] 及び これらの抱合化 [M4, M5, M6, M8, M9, M10] であると推定された。雌雄のマウス及びサルに本薬 60 及び 10 mg/kg をそれぞれ単回皮下投与した時の投与 1 時間後の血漿及び赤血球中代謝物を分析した結果、両動物種とも 56 %以上が未変化体であり、検出された主代謝物は M1 であった。雌雄のマウス及びサルに本薬 60 及び 10 mg/kg をそれぞれ単回皮下投与した時の投与 24 時間後までの尿及び糞中の代謝物、並びに男性血液系腫瘍患者に本薬 21.9 ~ 45.0 mg を 1 時間かけて静脈内持続投与した時の投与直前から投与終了 24 時間後までに採取した尿中の代謝物を分析した結果、いずれの動物種においても、尿中には未変化体が最も高い割合で検出され、総計 10 種類の代謝物の存在が推定された。なお、糞中の代謝物は微量であった。雌雄マウスに ³H 標識した本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与した時の尿中の代謝物を分析した結果、放射能の大部分は未変化体であったことから、静脈内投与した本薬の大部分は代謝を受けずに尿中に排泄されたと考えられた。

ヒト肝ミクロソーム及びホモジネート上清画分 (S9) に本薬 100 ng/mL 及び 100 µg/mL を添加後、インキュベートし、本薬の *in vitro* における代謝経路の検討、及び代謝物の同定を行った結果、100 ng/mL では代謝物は認められなかったが、100 µg/mL では、未変化体 (試料中 92 ~ 94 %) と代謝物 (< 4%) 3 種 (M1、M2 及び M3) が検出された。M1 については酵素を含まない対照群においても分解生成物として検出されたため、本薬から M1 への代謝に関与する CYP 分子種を特定することはできなかった。本薬から M2 への酸化反応は CYP1A2 を除く検討した各 CYP 分子種を発現させたミクロソームにおいて認められた。また、M3 は CYP2D6、CYP1A2 及び CYP3A4 発現系において生成された。一方、ヒト CYP 分子種 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4) を発現させた酵母から調製したミクロソームを用い ³H 標識した本薬 100 ng/mL の代謝に関与する CYP 分子種の同定を行った結果、M1 の生成には CYP1A1 及び CYP1A2 が関与することが明らかになった。以上の結果より、本薬の大部分が未変化体であること及び代謝物の生成にも種々の CYP 分子種が関与することから、本薬の代謝阻害に基づく薬物相互作用が生じる可能性はかなり低いのではないかと考察されている。

雌雄マウスに ³H 標識した本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 168 時間後までの尿及び糞中への総放射能排泄率は、雄において尿 ; 87.02 %及び糞 ; 9.18 %、雌において尿 ; 86.67 %及び糞 ; 9.38 %であり、性差は認められなかった。一方、同用量を単回皮下投与した時、投与 168 時間後までの尿及び糞中への総放射能排泄率は、雄において尿 ; 87.37 %及び糞 ; 9.31 %、雌において尿 ; 85.72 %及び糞 ; 10.05 %であり、性差は認められなかった。両投与経路の投与 6 時間後までの尿中排泄率は雌雄とも投与量の 75 % 以上であり、投与 168 時間後の体内残存率は約 1.5 %であった。また、非揮発性放射能 (NVR)排泄率についても検討した結果、両投与経路の初回採取時の尿糞中 NVR 排泄率は

雌雄とも尿糞中総放射能排泄率と同程度であったが、投与後の経過時間に伴い揮発性成分の割合が増加した。このことより、投与した放射能の約 15 %が生体内において徐々にトリチウム水等の揮発性成分に変換され、NVR に比し緩徐に排泄されることが示唆された。胆汁中排泄及び乳汁移行に関する試験は実施されていない。

本薬 0.06 mg/kg/日を 7 日間持続点滴静注した患者 3 例より得られた血漿中未変化体濃度推移を検討 (LC/MS/MS 法) した結果、Cmax は 5.3 ng/mL、定常状態における血漿中未変化体濃度 (Css) は 4.5 ng/mL、AUC は 760.3 ng·hr/mL、 $t_{1/2}$ は 22.5 時間であった。また、本薬 0.09 mg/kg/日を 7 日間持続点滴静注した患者 6 例において、Cmax は 6.0 ng/mL、Css は 5.3 ng/mL、AUC は 893.7 ng·hr/mL、 $t_{1/2}$ は 30.3 時間であった (Jpn J Clin Oncol 27:146-153, 1997 ; 但し、当該論文の Table 4 では ng/mL ではなく nM 表示)。腫瘍細胞中の本薬のリン酸化体濃度が血漿中未変化体濃度の 320 倍高値を示すことが報告されており (Clin Cancer Res 1: 385-390, 1995)、また 0.09 mg/kg/日投与群における白血球数 (血中腫瘍細胞含む) と薬物動態パラメータ (Cmax、Css 及び AUC) の関連性を検討した結果、6 症例と例数は少ないものの、白血球数と各薬物動態パラメータ間に有意な負の相関性が認められ、血中腫瘍細胞を含む白血球数が増加するに伴い Cmax、Css 及び AUC が低下する傾向が認められたことより本薬の血中腫瘍細胞への移行性が示唆された。すなわち、血中に腫瘍細胞が多数存在すると、本薬の血漿中濃度が低下する可能性が考えられた。0.09 mg/kg/日を 7 日間持続点滴静注したデータから、腫瘍細胞が血中に多数存在する 2 例を除いた 4 例で再度検討を行った結果、Cmax は 6.5 ng/mL、Css は 5.8 ng/mL、AUC は 974.6 ng·hr/mL 及び $t_{1/2}$ は 32.1 時間であり、0.06 mg/kg/日投与群より得られた薬物動態パラメータとの間に用量依存的な増加が確認された。本薬 0.06 あるいは 0.09 mg/kg/日の持続静注終了 48 時間後 (投与開始 216 時間後)までの未変化体及び代謝物 M1 の尿中排泄率について検討した結果、未変化体、M1 及び未変化体 + M1 のいずれの尿中排泄量も投与開始 24 ~ 168 時間においてほぼ一定であった。総投与量に対する尿中累積排泄率は未変化体が 23.0 ~ 56.5 %、M1 が 0.4 ~ 5.6 %及び未変化体 + M1 が 25.7 ~ 57.2 %であり、総投与量の約 38 %が代謝を受けずに尿中に排泄されることが示唆された。また、尿中累積排泄率は症例によりばらつきが認められたが投与量による差は認められなかった。海外で行われた臨床試験 (添付資料へ - 13) において、患者 17 例に対して本薬 0.09 mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注を行い血清中未変化体濃度を測定 (RIA 法) した結果、Css は約 5.7 ng/mL であった。

審査センターは、本薬の活性化、不活性化に関わる酵素を阻害する薬物との薬物相互作用の可能性について考察を求めた。これに対し、本薬をリン酸化し活性化に関与するデオキシチジンキナーゼ (dCKase) については、非競合的阻害薬の情報は得られていないこと、また競合的に阻害する可能性のある薬物として、本酵素の基質となり得るシタラビン、塩酸ゲムシタピン、ザルシタピン、ラミブジン及びリン酸フルダラピンが挙げられるが、本薬のリン酸化にはデオキシグアノシンキナーゼも関与するとの報告 (J Biol Chem,

268:22847-22852, 1993) があること、抗腫瘍効果の本態であるリン酸化体のリボヌクレオチドレダクターゼ阻害によりデオキシチジン三リン酸を減少させることによってネガティブフィードバックがかかり逆に dCKase 活性を増強させる可能性があること (Mol Pharmacol 42:518-524, 1992 ; Biochem Pharmacol 56:1175-1179, 1998 ; Eur J Cancer 35:1862-1867, 1999) 及び dCKase の基質となり得る薬物間で相互作用が報告されていないことから競合的阻害の可能性は低いと考えられる旨の説明がなされた。また、脱リン酸化することにより不活性化に關与する 5' - ヌクレオチダーゼについても、非競合的阻害薬の情報は得られていないこと、また本酵素の基質となり得る薬物についても、リン酸化を受けるものはあるが、本薬と同様に脱リン酸化を受けるものは見つかっていないことから、本酵素によるリン酸化及び脱リン酸化機構を考慮した場合、薬物相互作用の可能性は低いと考えられる旨の回答がなされた。

また、審査センターは核酸と類似の骨格を有するアシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、ラミブジン、5-FU または併用される可能性のある腎排泄型薬物との薬物相互作用の有無について考察を求めた。これに対し、ラミブジンについては前述の理由から、5-FU については作用過程で共通点がないことから、アシクロビル、バラシクロビル及びガンシクロビルは活性化酵素が異なっていることから、またアシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル及びラミブジンを含め腎排泄型薬物については本薬の腎排泄機構への影響について検討していないため可能性は否定できないものの、本薬と同様に腎排泄型のプリン誘導体で血液系腫瘍患者に使用されているペントスタチンやリン酸フルダラビンにおいて、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬との併用による薬物相互作用が報告されていないことより薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる旨の回答がなされた。

さらに、審査センターは血球に移行した本薬の動態について説明を求めた。これに対し、詳細な分析はなされていないものの、マウス赤血球については、投与 1 時間後の赤血球中の未変化体比率 (約 56%) が血漿中 (約 90%) よりも低いこと、dCKase 活性が認められないこと及び未変化体濃度が認められない投与 24 時間後において、血液中非揮発性放射能濃度が血漿中非揮発性放射能濃度より高いことより、未変化体、代謝物 M1 ~ M10 及びリン酸化体以外の形態で存在している可能性が高いと考えられるとの説明がなされた。また、ヒト赤血球については、dCKase 活性がほとんど認められないことを示唆する報告 (J Immunol 124:8-12, 1980) があること及び dCKase 欠損 CEM 細胞株抽出液中においてはリン酸化体以外の代謝物も認められていないことから、大部分が未変化体として受動拡散により移行していると考えられ、ヒト白血球については dCKase が存在することと CEM 細胞抽出液の分析結果からリン酸化体が主として存在し、一リン酸化体、三リン酸化体、二リン酸化体の順に多いと考えられる旨の説明がなされた。

以上の回答を審査センターは了承した。

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

1-1. 国内臨床成績

(1)国内第 相試験 (JK-6251-1、
、公表論文は Jpn J Clin Oncol 27:146-153, 1997)

本邦での第 相臨床試験には、非ホジキンリンパ腫 (NHL) 6例、皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) 2例、B細胞型慢性リンパ性白血病 (B-CLL) 1例、成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 1例の計10例が登録された。本薬の7日間持続点滴静注で初回投与量を 0.06mg/kg/日、以後0.09(米国における標準用量)、0.12並びに0.15mg/kg/日を設定し、耐容性並びに薬物動態 (へ項参照) が検討された。

0.06 mg/kg/日投与群 3 例において用量規定毒性 (DLT) は認められず、次の投与量 (0.09 mg/kg/日) に移行した。0.09 mg/kg/日投与群に最初に登録された 3 例の第 1 コース終了時点での効果・安全性評価委員会 (平成 年 月 日開催) において、同用量では重篤な副作用は 3 例とも認められなかったが、海外の同用量での長期反復投与に伴い日和見感染症の頻度が増加するとの文献報告があること (J Clin Oncol 14 : 788-792, 1994) 神経毒性の観点から purine nucleoside 誘導体での推奨用量以上の投与に対する米国 NCI の警告が出されていること (J Clin Oncol 12:2216-2228, 1994) などを参考にし、海外における標準用量である 0.09 mg/kg/日を超える増量は実施すべきではなく、本用量群において適格例が 6 例となるまで症例を集積し、反復投与に伴う蓄積毒性についても慎重に検討を要するとの結論に達している。最終的に 0.09 mg/kg/日投与群において 7 例が登録され、1 例 (B-CLL、症例番号) で第 1 コース終了後 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の副作用判定基準(Jpn J Clin Oncol 23:250-257, 1993)で grade 4 の好中球数減少、及び 1 例 (CTCL、症例番号) で第 3 コース投与中に grade3 の間質性肺炎 (PaO₂ としては grade4) 投与終了後に遷延性の grade 4 の血小板数減少が認められた (この CTCL の症例は選択基準の「化学療法(steroid の単剤療法は除く)に無効又は再発」に違反し、前治療が放射線療法のみであった為、不適格例として有効性の評価から除外され、安全性の評価のみ採用された)。

有効性の評価は各疾患別に以下に示す効果判定基準を用いて行われた [NHL、CTCL : WHO 癌治療結果報告規準(公表論文 WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, Geneva, 1979、日本語版は「WHO 癌治療結果報告規準,金原出版,東京,1981)、ATL : JCOG-LSG 独自の判定基準(LSG プロトコル(LSG-15)に記載された抗腫瘍効果判定基準)(公表論文なし)、CLL : NCI-sponsored Working Group の判定基準(公表論文 Am J Hematology 29:152-163,1988)] 0.06mg/kg/日投与群 3 例は全例 NC であったが、0.09mg/kg/日投与群では適格例 6 例中 3 例 (NHL、ATL、B-CLL 各 1 例) に PR を認めた。PR 到達に要した投与コース数は、1 例が 1 コース、2 例が 3 コースであり、いずれも最終投与終了後に PR が確認された。

上記のごとく、0.09 mg/kg/日の投与量で7例中2例に重篤な副作用を認めたこと、適格例

6例中3例(50%)が奏効したことから、本試験において厳密な最大耐容量(Maximum Tolerated Dose ; MTD)は確認されなかったものの、本投与量において十分な効果が期待できるものと判断され、海外臨床試験データも参考にして0.12及び0.15 mg/kg/日への増量は行わず、0.09 mg/kg/日が第 相試験の推奨用量と設定された。

(2) HCL に対する第 相臨床試験 (JK-6251-2、)

HCL 患者を対象にした第 相臨床試験の目標症例数は、対象疾患が本邦において極めて希な疾患であることから 10 例とされ、登録された 10 例全例に本薬が投与された(1 例が副作用のため投与 5 日間で中止した)。完了例 9 例中 7 例は投与第 1 コースで終了し、第 2 コースを施行した症例は 2 例であった。適格例 10 例のうち、第 2 コース開始の条件を満たさずに [第 1 コース抗腫瘍効果が不応 (NR)]、第 2 コースが施行された 2 例(症例番号 、)については、第 2 コースのデータについて有効性の解析対象から除外された。本試験に登録された患者背景は、年齢の中央値は 59.5 歳 (範囲 : 28 歳 ~ 76 歳)、病理診断別では欧米型典型例が 7 例、prolymphocytic variant が 3 例であった。臨床病期 (Jansen 臨床病期分類、公表論文 Blood 60:571-577, 1982)は 、 、 が各 3 例であり、脾臓摘出術を施行された 1 例については Jansen 臨床病期分類における摘脾症例に対する扱いに準じ、Stage C に分類した。治療前の血液学的検査値は、本試験の効果判定基準として用いられている Consensus Resolution(公表論文は Consensus Resolution : Proposed criteria for evaluation of response to treatment in hairy cell leukemia、 Leukemia 1:405,1987)の CR 判定基準である 好中球数 1500/ μ L 以上、 血小板数 10×10^4 / μ L 以上、 ヘモグロビン量 12g/dL 以上の 3 項目のうち、全症例で 1 項目以上の異常を認めた(好中球数異常 5 例、血小板数異常 7 例、ヘモグロビン量異常 8 例)。

主要評価項目である抗腫瘍効果の結果は、有効率 70%(7/10)、CR 率 50%(5/10)で、各々の 90%信頼区間は 39.3% ~ 91.3%、22.2% ~ 77.8%であった。診断別では欧米型典型例は 7 例中 6 例(85.7%)に奏効し、prolymphocytic variant は 3 例中 1 例(33.3%)に奏効し、奏効例はいずれも 1 コース投与で寛解に到達した。前治療に IFN- 製剤が施行された 2 例中 1 例に CR が得られ、ペントスタチン (DCF) による治療歴を有する 1 例では抗腫瘍効果はみられなかった。臨床病期分類別では Stage ~ 、StageC(摘脾症例)のいずれにおいても本薬の抗腫瘍効果が確認された。

本薬投与開始前に HCL に特徴的に認められる汎血球減少症の所見を有した症例では、投与開始後 4 ヶ月時点までに好中球数については異常低値を認めた 5 例全例(100%)、血小板数については 7 例中 5 例(71.4%)、ヘモグロビン量については 8 例中 6 例(75%) が前述の Consensus Resolution の CR 基準値に到達した。

有効性評価可能例 10 例中 9 例で、末梢血腫瘍細胞数の推移を経時的に追跡可能であったが(1 例は、実施施設における検査データ上、形態的に腫瘍細胞と認識されたデータが存在せず、異常に増加したリンパ球数の推移から末梢血 hairy cell の評価が行われた)、末

梢血腫瘍細胞の消失は 9 例中 7 例(77.8%)に認められ、いずれも有効例(CR5 例、PR2 例)で、末梢血腫瘍細胞が消失するまでの期間(中央値)は 15 日(8 日~29 日)であった。

有効例において、データカットオフ(年11月30日)時点で臨床的再発を認めた症例はなく、寛解持続期間(中央値)は350日+(1日+~757日+)であり、そのうちCR例5例におけるCR持続期間(中央値)は659日+(149日+~757日+)であった。

2000 年 12 月 6 日までの集積では、AML(M3)を発症し死亡した 1 例(5 才、女性、症例番号)を除いた 9 例についての生存が確認された(1 例は 2000 年 2 月 14 日以降、転帰不明)。

全10症例における有害事象及び副作用 [JCOG副作用判定基準(Jpn J Clin Oncol 23:250-257,1993)で判定された] では、grade3以上に該当する副作用としては感染症を2例 [grade 4の敗血症(症例番号)、grade 3の咽頭炎(症例番号)] に認め、敗血症を発現した症例は同時期にgrade4の呼吸器系障害(呼吸困難、PaO₂低下、PaCO₂低下)及び grade 3の発熱、PS悪化を併発した。その他、grade 2の上気道感染発現時期にgrade 3のPS悪化を認めた症例が1例(症例番号)報告された。第1コース投与後に確認された感染症(尿路感染を除く)及び発熱はいずれも開始後1ヶ月以内に発現を認め、胸膜炎を発症した1例(症例番号)を除き、2ヶ月目には消失し、第2コース施行例においては、当該コースにおける感染症、発熱は認めなかった。

血液学的検査では、全 10 症例に異常変動 [grade 1 (JCOG)以上] が認められ、好中球数減少、白血球数減少が各 8 例、ヘマトクリット値減少が 4 例、ヘモグロビン量減少、赤血球数減少、血小板数減少が各 3 例に認められた。また、grade3 又は 4 の副作用としては、白血球数減少を 7 例、好中球数減少を 6 例に認め、ヘモグロビン量減少及び血小板数減少を各 2 例、赤血球数減少及びヘマトクリット値減少を各 1 例に認めた。骨髄抑制を認めた全例で投与開始後 1 ヶ月以内に nadir への到達が確認され、これらはいずれも可逆的であった。

第 1 コースにおける G-CSF 製剤については開始後 1 ヶ月以内に 7 例の症例で使用されたが、その後、月毎に減少し、4 ヶ月目に使用された症例は 1 例であった。また、血小板輸血は投与開始後 1 ヶ月以内に 1 例に施行されたが、翌月からは施行されず、赤血球輸血は開始後 1 ヶ月以内に 4 例に施行されたが、2 ヶ月目の第 2 週以降は施行されなかった。第 2 コース施行例においては、輸血又は G-CSF 製剤の使用はなかった。

検査値異常に関する副作用では、代謝・栄養障害に分類される副作用 [血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 上昇、血清アルブミン低下、血清カリウム低下、血清総蛋白減少、BUN 上昇、尿糖、血中ナトリウム低下、血清カリウム上昇：重複例あり] が 7 例、肝臓・胆管系障害に分類される副作用 [血清 GOT (AST) 上昇、 γ -GTP 上昇、血清 GPT (ALT) 上昇：重複例あり] が 4 例に認められたが、grade3 以上のものは感染症発現時期に grade4 の PaO₂ 低下及び PaCO₂ 低下を認めた 1 例(4 才、男性、症例番号)のみで、他はいずれも grade2 以下であった(治験薬との関連性「なし」と判断された grade3

の血清 GPT 上昇(症例番号)については、治験担当医師より併用した抗生剤の影響によるものとの見解を得ている。

リンパ球、単球、リンパ球サブセット並びに CD4/CD8 比について、投与開始前と投与後の各時期(第1日目、4日目、8日目、15日目、29日目、2ヶ月目、3ヶ月目、4ヶ月目)の時点との差について、投与前値に比し統計学的に有意な減少を認めた項目は、第1コースにおける第8日目から3ヶ月目までのリンパ球数、第29日目から3ヶ月目までのCD3陽性細胞(T細胞)、第15日目から第29日目までのCD8陽性細胞、第15日目から4ヶ月目までのCD4陽性細胞、第15日目から第29日目までのCD19陽性細胞(B細胞)であった(Wilcoxon符号付き順位検定)。CD8陽性細胞の減少に有意差がみられたのは第29日目までだったが、CD4陽性細胞のそれは4ヶ月目の時点においても継続していた。

なお、前述したように本薬投与終了後、約2年の無治療経過観察中に急性骨髄性白血病(AML)(M3)を発症した症例(5才、女性、症例番号)が1例報告され、ATRA療法による処置が施行されたが、約半年後に死亡している。

1 - 2 . 海外臨床成績

(1) 米国における第 相臨床試験 () の公表論文は、Leukemia and Lymphoma 5:1-8, 1991、 の公表論文は、Proc Natl Acad Sci USA, 81:2232-2236, 1984。なお、本PNAS論文の原体の含量に誤りがあったことが判明している；Lancet 340 : 952-956, 1992；Clin Pharmacokinet 39 : 5-26, 2000)

本薬の第 相臨床試験は、1981年2月より既存の治療法に無効となった各種進行性造血器腫瘍患者9例を対象にScrippsで実施された。本試験の初回投与量はマウスの5日間腹腔内投与におけるLD₅₀の約1/100量である0.87mg/kg/日に設定され、5~14日間投与が計画された。第1例目のacute nonlymphocytic leukemiaでは、投与前に18800/ μ L(約80%の芽球を含む)であった白血球数が、投与開始4日目には5500/ μ Lに低下したため投与が中止され、その後白血球数は最低値130/ μ Lに低下後、徐々に回復した。このことから、2例目以降は0.09mg/kg/日から投与を開始し、主に0.26mg/kg/日まで増量したところ、0.09mg/kg/日の投与量では、強い抗腫瘍効果が示され、骨髄抑制(特に血小板減少)が軽度であり、耐受性に優れていた。0.13-0.26mg/kg/日の用量ではより強い骨髄抑制が見られ、特に7日を超えて持続静注した際により重度の骨髄抑制が観察された。腎・肝・心・中枢神経系の機能障害は認められず、0.26 mg/kg/日でも悪心・嘔吐はみられなかった。

抗腫瘍効果では、0.09-0.26mg/kg/日のいずれの投与量においても反応が認められ、投与をうけた9例中6例で芽球の減少や腫瘍の消失が認められた。

(2) 米国における HCL に対する第 相臨床試験 ()

1986年4月~1990年9月にかけて、HCL患者を対象とした第 相臨床試験がScripps及びMDACCでそれぞれ実施され(用法用量は0.09mg/kg/日を7日間連日点滴静注)のちに2施設での臨床試験成績がまとめられた。本試験に登録された症例数はScripps 89例、

MDACC 35 例の計 124 例で、18 例が有効性評価から除外され、106 例で本薬の有効性が検討された。106 例中 36 例(34.0%)に前治療歴(化学療法)があり、そのほとんどはインターフェロン 製剤又は DCF であった。また、非摘脾症例は 72 例で、その 76.4%に脾腫が認められた。

有効性評価対象例 106 例における CR 率は 66.0% (70/106 例)、有効率 [CR、GPR(Good Partial Response)又は PR] は 87.7% (93/106 例)、95%信頼区間はそれぞれ 56.1%-74.8%、79.6%-93.0%であり、CR 到達期間(中央値)は 134 日、データカットオフ時点(年 9 月 30 日)での CR 持続期間(中央値)は 225 日+ (以下、データカットオフ時点における打ち切りを+で示す)、最長期間は 751 日+ (25 ヶ月+)で、CR 症例での再発は認められなかった。化学療法既治療例 36 例及び未治療例 70 例で抗腫瘍効果を比較すると CR 率はそれぞれ 63.9%、67.1%、有効率は 80.6%、91.4%であり、CR 到達期間(中央値)はそれぞれ 151 日、128 日、CR 持続期間(中央値)はそれぞれ 213 日+、228 日+であった。さらに IFN- 製剤に対する不応/不耐例 17 例及び初回反応例 18 例に対する本薬の効果について比較すると、CR 率はそれぞれ 64.7%、61.1%、有効率は 76.5%、83.3%であった。CR 症例での末梢血からの hairy cell 消失期間(中央値)は 10 日、骨髄からの hairy cell 消失期間(中央値)は 134 日であった。有効例において、ヘモグロビン量 12.0g/dL、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 、好中球数 $1500 \times 10^6/L$ へと正常化するまでの期間(中央値)は投与後 65 日 (2 ヶ月)であった。

赤血球又は血小板の輸血を要した症例数は投与前と比較して投与 1 ヶ月目に明らかに増加したが、投与 2 ヶ月目以降では投与前と比較し減少する傾向がみられ [投与前 1 ヶ月間 : 23.6% (25/106) 投与後 1 ヶ月間 : 43.4% (46/106) 投与後 1 ヶ月~2 ヶ月 : 7.6% (8/105)]、有効例 93 例のうち、投与 1 ヶ月目以降に血小板、2 ヶ月目以降に赤血球の輸血を受けた症例はなかった。一方、無効であった 13 例のうち 4 例が投与 2 ヶ月目以降に赤血球輸血を必要とし、うち 3 例は試験期間中に死亡した。また同様に無効例のうち 3 例が投与 2 ヶ月目以降に血小板輸血を受け、その全 3 例は試験期間中に死亡した(うち 2 例は赤血球輸血を受けた死亡例と同一)。

投与後 2 週間に 124 例中 110 例(88.7%)で少なくとも 1 件の有害事象が発現し、110 例のうち軽度のみが 60%、中等度を含むものが 30%、少なくとも 1 件の重度の有害事象が認められた症例は 10%であった (なお、重症度の判定基準は RWJPRI 独自のものであり、公表論文等はない)。また、10%以上の症例に発現した有害事象は、疲労(49.2%)、発疹(30.6%)、悪心(29.0%)、頭痛(23.4%)、食欲低下(22.6%)、注射部位の皮膚反応(15.3%)、便秘(13.7%)、悪寒(12.9%)、嘔吐(13.7%)、呼吸音異常(13.7%)、咳嗽(12.1%)、胸部音異常(12.1%)、下痢(12.1%)、めまい(12.9%)、紫斑(12.1%)、発汗(11.3%)及び無力症(10.5%)であった。2 週以降では、124 例中 80 例(64.5%)で少なくとも 1 件の有害事象が発現し、発現率が 10%以上の有害事象は疲労(13.7%)のみであった。

心血管系の事象としては、17 症例に浮腫がみられたが、それらの大部分は四肢のみの軽

度ないし中等度の症状で処置は必要としなかった。7 症例に軽度ないし中等度の低血圧がみられた。また頻脈がみられた 12 例中 10 例は軽度ないし中等度であり、1 例は脱水が原因と思われる重度の心室性頻脈でヴァルサルヴァ手技により回復し、1 例は本薬投与の約 1 年後に中等度の頻脈を示した。

発熱は 124 例中 89 例(71.8%)に認められ、大部分は感染を伴わず、原因不明であった。発熱件数全体の 121 件中 106 件(87.6%)は投与後 1 ヶ月以内に生じ、軽度 53 件(50.0%)、中等度 39 件(36.8%)、重度(40)は 14 件(13.2%)であった。

感染は投与開始直前の 1 ヶ月間では 11.3%(14/124 例)の症例にみられ、投与後 1 ヶ月間には 30.6%の症例で少なくとも 1 件の感染が発現したが、投与 2 ヶ月目には 8.1%となり、重度の全身感染はみられなかった。また、本薬の投与開始後 4 週間以内に 119 例(96.0%)の症例で、重度のリンパ球数減少(リンパ球数 500/ μ L 未満)が認められたものの、免疫抑制患者に特徴的な重篤な日和見感染(カリニ肺炎、鳥型結核菌など)は伴わなかった。CD4 陽性細胞数及び CD8 陽性細胞数は投与後 9 ヶ月間低下したが、その後回復傾向を認めた。

2 . 審査センターにおける審査内容

【HCL の治療における本薬の臨床的位置づけについて】

審査センターは、HCL の治療における本薬の臨床的位置づけについて以下のように考えている。

HCL は B リンパ球分化の後期に位置する細胞を起原とする白血病で、形態的に hairy appearance と形容される多数の毛髪状の突起を有する特異な腫瘍細胞 hairy cell の出現を認める (Blood 13:609-630, 1958)。HCL は比較的まれな白血病とされているが、それでも欧米では全白血病の約 2 %を占め、年間 500 ~ 600 例が発症している (Ann Med 106:871-878, 1987)。その特徴として、男性に多く、貧血に伴う愁訴や脾腫による腹部症状、感染症などのほか、多くの症例において赤血球、白血球、血小板の 2 又は 3 系統の減少が認められる。本邦での報告例はこれまで 200 例を超えていないと推定されており(最新内科学大系第 19 巻,中山書店,東京,1992)、欧米との比率が異なる原因は人種間による発生率の差によるものであると推定されている。また、本邦においては、前述した欧米型の HCL と異なり、性差がほとんどなく、血球減少よりむしろ白血球増多症を呈することが多い、Japanese variant と呼ばれる亜型の存在が知られている(Leukemia 7:181-186, 1993)が、それらの予後は欧米型と同様で、共通の細胞生物学的特性を備えているとされている。

HCL は緩徐に進行し治療を必要としない場合もあるが、汎血球減少や脾腫による腹部症状を来す場合は治療の対象となる。HCL の死因の多くは、汎血球減少に起因する感染症や出血であり、治療法としては古くは摘脾が行われてきたが、欧米では 1984 年頃から IFN- α とヌクレオシド類を初回治療に選択することが標準となっている (Blood 79:1111-1120, 1992)。本邦では 1991 年に天然型 IFN- α が当該効能に承認され、1994 年にヌクレオチド

系化合物である DCF がやはり当該効能に承認されている。

本薬は、1970 年代に米国 Scripps で研究がすすめられ、リンパ系腫瘍に対する高い増殖阻害活性が明らかとなり、その殺細胞効果が細胞周期に依存しないことから、緩慢な細胞増殖を行う慢性リンパ性白血病 (CLL) や HCL の治療薬として有用である可能性が示唆された (Proc Natl Acad Sci USA 77:6865-6869, 1980)。HCL に対する海外臨床試験

において、87.7%(93/106 例)の有効率が示され、前治療(IFN-、DCF)のある症例においてもそれぞれ 62.9%(22/35 例)、75%(3/4 例)の完全寛解が得られたことから、本薬は 1993 年 2 月に米国において HCL を適応として承認され、現在では 38 ヶ国で HCL に対する適応を得ている。米国がん研究所 (National Cancer Institute) PDQ Treatment Health Professionals (http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq_treatment.shtml、Hairy Cell Leukemia) によると、HCL に対する標準的治療法として、第一選択薬として本薬(0.09mg/kg/日を 7 日間連日点滴静注)もしくは DCF の使用が推奨されている。

審査センターは HCL に対する本薬の有効性について、本邦では HCL が極めてまれな疾患であるため海外における臨床試験並みの症例数での検討ではないものの、現時点で同疾患の治療薬として本邦で承認されているインターフェロンアルファ (NAMALWA) (平成 3 年 6 月 4 日承認) 及び DCF (平成 6 年 4 月 1 日承認) の各々の承認時の第 Ⅰ 相試験 (それぞれ臨床血液 29:2029-2036, 1988、Jpn J Clin Oncol 22:406-410, 1992) と比べても、対象となった症例数に大きな差はなく、効果についても少なくとも同程度の有効性は推察されると判断している。

【用法用量およびその設定根拠について】

本薬の推奨用量 0.09mg/kg/日と、その用法を 7 日間持続点滴静注と設定したことについての根拠を、審査センターは申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本薬は海外での非臨床試験において、リンパ球系細胞に対する殺細胞効果が、濃度だけでなく暴露時間に大きく影響をうけることが示唆された(Blood 62:737-743, 1983)ため、海外での第 Ⅰ 相臨床試験では初めから 5~14 日の持続点滴静注が採用された。初回投与量はマウスの 5 日間腹腔内投与における LD₅₀ の約 1/100 量である 0.87mg/kg/日に設定され第 1 例目に投与されたが、投与開始 4 日目には白血球数が投与前の 18800/ μ L から 5500/ μ L に低下したため投与を中止し、白血球数はさらに 130/ μ L まで低下した後徐々に回復した。このことより 2 例目以降はさらに 1/10 量まで減量した 0.09mg/kg/日から投与を開始し、初回コースで治療効果も毒性も認められない場合は、2 コース目以降は増量してよいこととして試験を進め、0.26mg/kg/日まで増量した。その結果、本薬の DLT である骨髄抑制は 0.09mg/kg/日の用量では軽度であったが、0.13-0.26mg/kg/日の用量では増強が認められ、骨髄抑制の程度は投与濃度のみならず、累積投与量の増加にも関連することが示唆された(Proc Natl Acad Sci USA 81:2232-2236, 1984)。一方、抗腫瘍効果の面では 0.09~0.26mg/kg/日のいずれの投与量でも反応が認められた。本薬の 0.09mg/kg/日 7 日間持続点滴静注による第 Ⅰ 相臨床試験の結果()をふまえ、米国を含めた 38 ヶ国で

同用法用量が承認されている。

本邦での第 相臨床試験は海外での承認用量 0.09mg/kg/日の 2/3 量である 0.06mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注から開始され、0.03mg/kg/日ずつの増量が行われたが、0.09mg/kg/日の症例の血漿中未変化体濃度が同用量の米国 HCL のそれとの比較で差を認めなかったことから、さらなる増量は行わず同用量で症例を追加集積した。その結果、有効性評価が可能な 6 例中 3 例に奏効例を認め、重篤な有害事象は 7 例(前出の 6 例と不適格例 1 例)中 2 例のみであったことから同用量を第 相臨床試験の推奨用量とした。引き続き行われた第 相臨床試験において、HCL 症例に対する有効性と安全性が検討され、前出のとおり高い奏効率が得られ、いくつか重篤な有害事象を認めたものの支持療法により管理可能であった。

また、本薬、フルダラビン、DCF などのプリンアナログに伴う神経毒性にはいくつか類似点があり、総説 (J Clin Oncol 12:2216-2228, 1994) によると重度の毒性は遅発性 (薬剤投与数ヶ月後) で一般に不可逆性である。本薬では 0.3-0.5mg/kg/日の投与量を、骨髄移植前処置として高用量シクロフォスファミド、全身放射線照射と併用した第 相臨床試験 (Leuk Lymphoma 5:1-8, 1991) において、11 例の不全対麻痺と 1 例の四肢不全麻痺を生じている。同総説によると、推奨用量 (0.09mg/kg/日) での神経毒性発現率は 15%でその 85%は軽度から中等度で可逆性であるが、全症例に対して 1%は重度および致命的な神経毒性が発現しており、推奨用量以上への増量は薦められず、中等度以上の神経毒性が発現した場合には、薬剤投与を中止すべきとされている。

以上より、今回申請した本薬の用法用量は妥当であると申請者は回答した。

審査センターは、これを了承した。

【国内第 相臨床試験の対象について】

審査センターは、HCL に対する国内第 相臨床試験において初回治療例を登録可能とした妥当性を申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本薬の HCL に対する有効性は海外臨床試験()での有効率 87.7% (93/106 例) から既に明らかになっており、HCL は本邦では非常にまれな疾患であるため、第 相試験を通常のように前期と後期に分けることなく (実質的には後期第 相臨床試験として) 集積可能な症例数を設定した。本邦での HCL に対する承認薬である IFN-、DCF の国内臨床試験によるとその有効率 (症例数) はそれぞれ 40.0% (6/15 例)、100% (11/11 例) であるが、どちらも 10 例程度の症例数での評価であることを考慮すると、本薬の有効性を示すデータをもとに、本薬を既承認薬にかわる第一選択薬として初回治療例を対象とすることは倫理的に問題ないと判断する。

審査センターはこれを了承した。

【本薬によって生じる骨髄抑制について】

審査センターは、本薬の副作用として重要な骨髄抑制についての詳細な検討を申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

HCL を対象とした国内第 Ⅲ 相臨床試験における重要な骨髄抑制として白血球系、血小板系、赤血球系の 3 系統に着目し、副作用と判断された grade 1(JCOG)以上の好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン量減少の最低値に到達するまでの期間及び最低値から回復・軽快までの期間を輸血、G-CSF 製剤の使用状況の詳細とともに解析した。

好中球数減少は第 1 コースが施行された 10 例中 8 例に発現し、最低値到達迄の期間の中央値は 15 日(範囲 8-30 日)であり、第 1 コース開始前値 1,655/ μ L(中央値)(範囲 270-5,276/ μ L)から最低値 652/ μ L(中央値)(範囲 39-1,484/ μ L)まで減少した後、75%の症例が回復(開始前値と同じ grade まで改善)し、100%の症例が軽快(grade1 以上の値まで改善)した。回復迄の期間の中央値は 8 日(範囲 8-50 日)であり、軽快迄の期間は 8 日(中央値)(範囲 8-36 日)であった。G-CSF 製剤は 7 例に使用され、全例が本薬投与開始後 1 ヶ月以内に使用を開始されている。その後、月毎に使用頻度は減少し、第 1 コースにおける G-CSF の使用日数は 14 日(中央値)(範囲 6-93 日)であった。第 2 コースが施行された 2 例において、grade1 以上の好中球数減少は認められなかった。

血小板数減少は第 1 コースが施行された 10 例中 2 例に発現し、最低値到達迄の期間はいずれも 8 日であった。第 1 コース開始前値の 5.7×10^4 / μ L(中央値)(範囲 $5.4 \times 10^4 \sim 6.0 \times 10^4$ / μ L)から最低値 3.75×10^4 / μ L(中央値)(範囲 $3.7 \times 10^4 \sim 3.8 \times 10^4$ / μ L)まで減少した後、100%の症例が回復・軽快した。回復・軽快迄の期間の中央値は 11.5 日(範囲 8~15 日)であった。血小板輸血は 1 例に施行され、本薬投与開始後 1 ヶ月以内に 5 日間使用された。第 2 コースが施行された 2 例において、grade1 以上の血小板数減少は認められなかった。

ヘモグロビン量減少は第 1 コースが施行された 10 例中 2 例に発現し、最低値到達迄の期間の中央値はいずれも 15 日であった。第 1 コース開始前値の 8.55g/dL(中央値)(範囲 8.1-9.0g/dL)から最低値 6.4g/dL(中央値)(6.1-6.7g/dL)まで減少した後、2 例ともに回復・軽快した。回復・軽快迄の期間の中央値は 29.5 日(6-53 日)であった。赤血球輸血は原疾患に伴う汎血球数減少に対する処置を含め 4 例に施行され、全例が本薬投与開始後 1 ヶ月以内に処置を受けた。その後、月毎に使用頻度は減少し、第 1 コースにおける赤血球輸血の使用日数は 1.5 日(1 日-2 日)であった。第 2 コースが施行された 2 例において、grade1 以上のヘモグロビン量減少は認められなかった。

HCL は病態として多くの症例で汎血球減少を呈しており、本薬投与により全ての血球系で一時的に更なる減少・低下を示し、抗腫瘍効果発現とともに回復・軽快を示すものと考えられ、「効能・効果、用法・用量、使用上の注意及びその設定根拠」の重要な基本的注意に記載したように、投与後 4~8 週間は定期的に血液検査を行うなどの患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行う必要があると考えられた。骨髄抑制に対する解析結果から考察すると、HCL 患者に対し本薬の再投与を施行する際は少なくとも 3 週間以上の休薬期間が必要と考えられる。一方、抗腫瘍効果面から考察すると、本薬投与により末梢血の HCL 細胞が消失するまでには 8 日~29 日の期間が必要であり(国内第 Ⅲ 相試験)末梢血 HCL 細胞の減少が認められた症例については、少なくとも 30 日目

までは末梢血における消失が得られるか否かを観察する必要がある。以上、効果・副作用の両面から考察した結果、HCL に対して本薬の 2 コース目投与（再投与）は、1 コース目投与で奏効が得られた症例に再発、再燃が認められた場合に限り施行することとし、施行する場合の休薬期間としては、骨髄抑制（副作用）からの回復が認められ、末梢血 HCL 細胞に対する効果も見極められる 30 日（1 ヶ月）以降が好ましいと考え、添付文書【用法・用量】用法用量に関する使用上の注意 に「4.2 コース目投与は、1 コース目投与で奏効が得られた症例に再発、再燃が認められた場合に限り、少なくとも 1 ヶ月以上の間隔をおき行うこと。」を追記することにした。

さらにリンパ球サブセットの変動についても、海外のデータとの異同を考察した。国内 HCL 試験において、CD4 陽性細胞数の統計学的に有意な減少は 15 日目から出現し、2 ヶ月後に最低値に到達し、プロトコール規定の最終検査日である 4 ヶ月目の時点においても減少は持続していた。また、CD8 陽性細胞数の有意な減少は 15 日目から出現し、29 日目に最低値に到達し、2 ヶ月目には回復が認められた。海外の試験では、CD4 陽性細胞数、CD8 陽性細胞数とも有意な減少は 3 ヶ月後から出現し、最終的に 9 ヶ月間は低値で推移していることと比べると、CD8 陽性細胞の減少期間に差が認められる。これは CD4 の回復に比べ CD8 の回復が早い可能性もあるが、追跡調査が実施された個々の症例の推移（国内第 Ⅲ 相試験）も参考にすると、国内症例数が少ないために有意な減少が検出できていないことが考えられ、「CD4 陽性細胞数、CD8 陽性細胞数の減少は 15 日目～3 ヶ月の間に出現し、投与後 9 ヶ月程度は低値で推移する」としている海外データと差はないものと考えられた。

審査センターは上記の考察について、2 コース目投与にあたっての休薬期間の記載を含めて、本薬によって生じる骨髄抑制作用に対する申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。添付文書の「使用上の注意 2. 重要な基本的注意」の「遷延性のリンパ球減少」の記載については、本薬については国内症例での検討が十分になされている事項ではないが、類薬のフルダラビンにおいて CD4 陽性リンパ球数を減少（あるいは T 細胞機能を低下）させる報告（Ann Intern Med 129:559-566, 1998 ; J Clin Oncol 13:2431-2448, 1995 ; Blood 82:1695-1703, 1993 ; Ann Oncol 4:371-375, 1993 ; Eur J Hematol 50:292-296, 1993）がみられることから、この記載は妥当と判断し、今後も十分な情報収集に努める必要があると考えている。

【二次発癌と G-CSF 製剤との関連について】

審査センターは、国内第 Ⅲ 相試験において AML を発症した症例（症例番号 ）における G-CSF 製剤の使用状況と、他にも本薬による治療後に二次癌を発症した症例がみられないかを申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験において申請時まで報告された二次発癌〔骨髄異形成症候群（MDS）/AML〕は、HCL を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験で全 10 例中 1 例（症例番号 : AML(M3)）、NHL を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験

で全 45 例中 4

例（症例番号 , , : いずれも MDS）であった。

HCL を対象とした第 相臨床試験においては、10 例中 7 例に G-CSF 製剤が使用されたが、M3 を発症した 1 例において G-CSF 製剤の使用はなかった。NHL を対象とした第 相臨床試験においては、第 1 コースが施行された 45 例中 16 例、第 2 コースが施行された 35 例中 19 例、第 3 コースが施行された 22 例中 10 例、第 4 コースが施行された 8 例中 7 例、第 5 コースが施行された 4 例中 3 例、第 6 コースが施行された 1 例において G-CSF 製剤が使用された。MDS を発症した 4 例中 3 例で G-CSF 製剤が使用されたが、本薬と G-CSF 製剤の投与時期が重複していた症例は 1 例(症例番号 : 3 コース、5 コース)のみであった。G-CSF 製剤が使用された 3 例を含め、二次発癌(MDS/AML)を認めた 5 例はいずれも（二次発癌のリスクがある）アルキル化剤を含む併用化学療法の治療歴を有する患者であったため、二次発癌の要因を本薬又は本薬と G-CSF 製剤の併用に特定することは困難と考えられた。

審査センターは、上記の回答を了承した。

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) 適合性書面結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して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。

(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、国内臨床試験は「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、以下の点より申請の用法・用量、効能・効果を変更することなく、本薬を承認することは可能と判断した。

未治療のヘアリーセル白血病に対する国内第 相臨床試験における本薬の奏効率は 70.0% (7/10 例) であり、同じ用法・用量による米国での治療成績（奏効率 87.7%）を考慮すると、本薬のヘアリーセル白血病に対する単剤での抗腫瘍効果は認められると判断されること。

ヘアリーセル白血病に対する国内の臨床試験の結果より、主に血液毒性に対する十分な処置が行われるのであれば、今回申請された用法・用量での本薬の安全性は担保可能であると判断されること。

審査報告(2)

平成13年11月5日作成

[販売名] ロイスタチン注8mg
[一般名] クラドリピン
[申請者] ヤンセン協和株式会社
[申請年月日] 平成12年8月22日(製剤の輸入承認申請)

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。

物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料について

審査センターは、(純度試験)の規格設定に関して、安全性を示す判断根拠を「」を用いて説明しているが、のの混在量は安全性を担保できる一定レベル以下であるはずで、許容濃度を各の限度値の上限の総和で考えることは適切でないので、規格設定の根拠について再度説明するよう求めた。これに対し、申請者は、日本産業衛生学会により設定されているの許容濃度(J Occup Health 42; 213-228, 2000)から残留溶媒ガイドライン(平成10年3月30日、医薬審第307号)に準じて評価し、安全性上の問題はないと判断したと回答した。また、原薬及び製剤の類縁物質の限度値の設定根拠については、実測値や安定性試験結果を踏まえ説明がなされ、クラドリピン標準品についても適切な規格設定がなされた。審査センターはこれらを了承した。

重金属については、日局第4法を試験方法として採用し、実測値等を踏まえ規格の設定がなされたことから、審査センターはこれを了承した。

さらに、HPLC法を用いた試験法におけるシステムの性能については、シンメトリー係数による規定がなされ、室内再現精度についても適切な検討がなされたことから、審査センターはこれらの回答を了承した。

安定性に関する資料について

原薬について、長期保存試験(25/66カ月)結果が追加提出され、すべての測定項目について安定であることが示された。

また、製剤について長期保存試験(5/正立及び倒立/36カ月)結果が追加提出され、pHのわずかな上昇と分解物であるの経時的な増加が認められたが、いずれも

規格の範囲内であり、その他の測定項目に変化は認められなかったことから、申請者は製剤の有効期間を 2~8 、凍結を避け、遮光冷所保存で 3 年間とし、審査センターはこれを了承した。

急性（単回投与）毒性、亜急性毒性、慢性（反復投与）毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

がん原性は、マウスで検討されている。22 ヶ月間間歇皮下投与（投与期 7 日間 + 非投与期 21 日間を 1 サイクルとして、計 25 サイクル；0.1、1.0 及び 10mg/kg/日）では、10mg/kg 日群の雌雄に良性ハーダー腺腫の発生率上昇が認められたものの、ヒトはハーダー腺に相当する臓器を有していないことより、本腫瘍の発生は臨床的に問題ないと考えられた。その他、腫瘍発生率の上昇は認められなかった。

薬理作用に関する資料について

審査センターは、ヒト造血系腫瘍細胞株 LM-3 を移植したヌードマウスにおける本薬の LM-3 細胞に対する再増殖抑制効果の検討において、本薬の 2 サイクル目の投与終了後にも腫瘍の再増殖が観察されていることから、本薬の用法・用量に関連して、マウスにおいて投与サイクルを繰り返すことにより腫瘍細胞が減少するかどうか尋ねた。申請者は以下のように説明した。1 サイクル目投与（6 日間）終了後に観察された再増殖した腫瘍に対する 2 サイクル目投与（6 日間）の抗腫瘍効果（腫瘍サイズの縮小効果）を 1 サイクル目の効果と比較したところ、30mg/kg/日投与群において、1 及び 2 サイクル目の薬物投与前の腫瘍サイズをそれぞれ 100%としたときの、各サイクルの薬物投与終了 2 日目の腫瘍サイズはそれぞれ 77.2%及び 48%であったことから、再増殖した腫瘍に対して 2 サイクル目でも効果があると考えられる。

審査センターは、以上の回答を了承した。

また、審査センターは、マウス白血病細胞 L1210 を腹腔内に移植したマウスにおける抗腫瘍効果の検討において、181%の延命効果が得られた 50mg/kg/日の連日投与群及び 175%の延命効果が得られた隔日投与の 72mg/kg/日投与群において、60 日間の生存動物数がそれぞれ 0/6 匹、2/10 匹であったことから、60 日間の生存が延命効果に反映されていないことについて、説明を求めた。申請者は、当該試験における延命効果(%)は 60 日間の観察期間における対照群の死亡日の中央値(8.0 日)に対する薬物投与群の死亡日の中央値の延長の割合を示したものであること、72mg/kg/日投与群においては 2 例が 60 日以上生存していたがその 2 例を除外して計算したため生存例があるにもかかわらず延命効果が低く計算されたこと、当該 2 例を打ち切りとして扱った全 10 例の死亡日の中央値は 15 日であり 72mg/kg/日投与群の延命効果は 188%であることを説明し、その内容を申請資料中に反映させたと回答した。

審査センターは、以上の回答を了承した。

また、効力を裏付ける薬理試験で用いた投与量及び薬物濃度の妥当性に関する回答〔審査報告(1)ホ項参照〕について、申請者は新たに「効力を裏付ける薬理試験で用いた投与量及び薬物濃度についての考察」の項を設けて申請資料に反映した。

臨床に関する資料について

(1)本剤の有効性について

海外及び国内臨床試験の成績より、ヘアリーセル白血病(HCL)に対する本薬の有効性は認められるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。国内臨床試験での症例数は10例と少ないが、本疾患が本邦における非常に稀な疾患であり、既承認薬であるインターフェロンアルファ(NAMALWA)(平成3年6月4日承認)及びペントスタチン(平成6年4月1日承認)における、国内臨床試験の症例数もそれぞれ15例、11例(公表論文はそれぞれ臨床血液 29:2029-2036, 1988、Jpn J Clin Oncol 22:406-410,1992)であったことから、この症例数で許容可能であるとの判断も専門委員より支持された。

(2)本薬の用法・用量の妥当性について

海外臨床試験成績及び国内臨床試験で、本薬 0.09mg/kg/日の7日間連続持続点滴静注投与における忍容性は認められており、本薬の用法・用量は妥当であるとの判断は専門委員より支持された。

(3)効能・効果の設定について

既に他の薬剤による治療を受けた HCL に対する本薬の有効性は担保されているかとの意見が専門委員より出された。

審査センターは、国内臨床試験における既治療例(3例)のみでの判断は困難であるが、海外臨床試験()では IFN- α 製剤既治療例に対し 80%(28/35例)の有効率(Partial Response 以上の抗腫瘍効果)が得られていることから、既治療の HCL に対する本薬の有効性も担保されていると判断していると回答し、専門委員より支持された。

(4)市販後の特別調査について

本薬の国内臨床試験において登録された HCL の組織型は、欧米型典型例 7 例及び Prolymphocytic variant 3 例であり、本邦で多いとされる Japanese variant が含まれていないため、審査センターは、市販後の特別調査において同亜型に対しても本薬が有効であることを可能な限り確認すべきであると考えている。

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、「申請時の効能・効果及び用法・用量」を変更することなく、本薬を承認して差し支えないと判断した。

3. 審査報告(1)の修正

- ・ **ホ. 薬理作用に関する資料、1. 効力を裏付ける薬理試験**における「この結果から、1サイクル投与後の再増殖において、薬物耐性クローンの増殖はなかったと考察されている。」は削除する。申請者は、1サイクル投与後に再増殖した腫瘍に対して2サイクル目の投与を行い腫瘍サイズの縮小効果が認められたことからこの様に考察したが、2サイクル目の投与による増殖抑制効果は一部分の腫瘍細胞にのみ認められ、増殖が抑制されなかった腫瘍細胞が薬物耐性を獲得している可能性は否定できず、審査センターはこの記載を削除することが適当と判断した。
- ・ **ホ. 薬理作用に関する資料、4. 一般薬理試験**における「しかし、提出された国内臨床試験においては、重篤な日和見感染は報告されていない(ト項参照)。」は「(ト項参照)」に変更する。削除した記載内容は事実であるが、申請者の回答中には含まれていないため。
- ・ **ト. 臨床試験の試験成績に関する資料、1. - 1 国内臨床試験(2) HCL に対する第相臨床試験**における「全10症例に異常変動[grade 1(JCOG)以上]が認められ、好中球数減少、」を、「全10症例に異常変動[grade 1(JCOG)以上]が認められ、本薬との関連性を否定できないと判断された主な副作用は好中球数減少、」に修正する。
- ・ **ト. 臨床試験の試験成績に関する資料、1. - 2 海外臨床試験(2)米国における HCL に対する第相臨床試験**における「CR 症例での末梢血からの hairy cell 消失期間(中央値)は」を、「末梢血から腫瘍細胞が消失した症例における末梢血からの hairy cell 消失期間(中央値)は」に修正する。

また、「有効例において、ヘモグロビン量 12.0 g/dL、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 、好中球数 $1500 \times 10^6/L$ へと正常化するまでの期間」を、「末梢血の値が、ヘモグロビン量 12.0g/dL、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 、好中球 $1500 \times 10^6/L$ へと正常化した症例(全106例中97例)において、それらの正常化が認められるまでの期間」に修正する。
- ・ **ト. 臨床試験の試験成績に関する資料、2. 審査センターにおける審査内容の【HCLの治療における本薬の臨床的位置づけについて】**における「75%(3/4例)の完全寛解」を、「40%(2/5例)の完全寛解」に修正する。
- ・ **ト. 臨床試験の試験成績に関する資料、2. 審査センターにおける審査内容の【本薬によって生じる骨髄抑制について】**における「100%の症例が軽快(grade 1以上の値まで改善)」を、「100%の症例が軽快(最低値から1grade以上改善)」に修正する。