

3. 臨床試験成績のまとめ

(1) 有効性のまとめ

ヘアリーセル白血病 (HCL)患者 10 例を対象に実施された本邦第 相臨床試験における本剤の有効率は 70%(7/10, 90%信頼区間 39.3% ~ 91.3%), CR 率は 50%(5/10, 90%信頼区間 22.2% ~ 77.8%)であり,いずれも本剤の 7 日間持続点滴静注 1 コースのみの投与で寛解が得られた。CR に到達した症例は, データカットオフ時点で臨床的再発を認めず, その持続期間は最大 2 年以上維持された。対象例数は 10 例と少数例であったが, 米国で実施された第 相臨床試験同様, 良好な抗腫瘍効果が得られることが確認された。更に, いずれの臨床病期においても抗腫瘍効果が得られること, IFN- の治療歴を有する患者についても抗腫瘍効果が得られることが確認された。本邦における臨床試験では DCF による治療歴を有する患者は 1 例のみで, 寛解を得るには至らなかった。米国第 相臨床試験においては DCF の治療歴を有する患者は 5 例と少数であったが, 3 例に奏効し, そのうち 2 例は CR に到達しており, 本剤と類似のプリンヌクレオシドアナログに不応となった症例についても, 寛解導入を期待できることが示唆された。また, 末梢血液中の病的細胞が消失するまでの期間(中央値)は本邦第 相臨床試験(CR 例)において 15 日(8 日 ~ 29 日)であり, 米国第 相臨床試験の 10 日(3 日 ~ 604 日)と同様, 早期に病的細胞の消失が確認された。

詳細については資料 p248, p309 に記載した。

(2) 安全性のまとめ (定期的安全性最新報告を含む)

1) 本邦の臨床試験における副作用 (自他覚症状, 臨床検査値異常)

本邦における第 相臨床試験, HCL を対象とした第 相臨床試験並びに併行して実施した非ホジキンリンパ腫(NHL)及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)を対象とした第 相臨床試験における全 81 症例(第 相臨床試験: 10 例, 第 相臨床試験: HCL 10 例, NHL: 45 例, ATL: 16 例)で確認された副作用(自他覚症状, 臨床検査値異常)を各試験毎及び全試験について集計した結果を表ト - 68 及び表ト - 69 に示した。自他覚症状において, 全試験を通じ 5%以上の頻度で認められた副作用は, 感染症が 34.6% (28/81) と最も高頻度に発現し, 次いで悪心が 22.2%(18/81), 発疹が 17.3%(14/81), 頭痛が 16.0% (13/81), 体重減少が 15.6%(12/77), 発熱が 14.8%(12/81), 嘔吐, 倦怠感が各々 7.4%(6/81), PS 悪化, 血管痛(注射部)が各々 6.2%(5/81)の症例で確認された。臨床検査値異常において最も一般的なものは骨髄抑制であり, 好中球減少が 76.5%(62/81), 白血球減少が 74.1% (60/81), 血小板減少が 53.1%(43/81), ヘモグロビン減少, 赤血球減少, ヘマトクリット値減少が各々 45.7%(37/81)と, 高頻度に認められた。発現した副作用・臨床検査値異常の種類は米国第 相臨床試験と同様のものであった。なお, 本邦第 相臨床試験において HCL 患者は登録されておらず, 厳密に MTD も確認されなかったが, 推奨用量とされた 0.09mg/kg/日の 7 日間持続点滴静注で実施された HCL 患者を対象とした第 相臨床試験においても, 高頻度に認められた副作用・臨床検査値異常は骨髄抑制並びに感染症であった。特に第 相臨床試験において critical toxicity と規定した grade 4 の血液毒性が 10 例中 4 例(, ,)に認められ, 二次発癌を除く grade 3 以上の非血液毒性(いずれも感染症又は感染症発現時期に認められた副作用)が 10 例中 3 例(, ,)

、)に認められた。これら重度の副作用・臨床検査値異常は、いずれも適切な処置又は経過観察により管理可能であった。本結果から、本投与量が本邦における HCL 患者の MTD であると考えられた。

本邦で実施された HCL 以外の第 相臨床試験において、本剤による治療終了後に発現した骨髄抑制に端を発し、感染症を合併した結果、死亡に至った症例が NHL を対象とした第 相臨床試験において 2 例、ATL を対象とした第 相臨床試験において 1 例報告された(資料 p270 表ト - 39, p272 表ト - 41 参照)。1 例(NHL)は本剤複数コース投与終了後、遅発性かつ遷延性の汎血球減少を認め、その後、間質性肺炎を合併し死亡した。1 例(NHL)は本剤による治療効果を PD と判定した上で、腫瘍増悪を抑える目的で多剤併用療法が実施された際、全身ヘルペス感染症に伴う消化管出血を合併して死亡に至った。1 例(ATL)は本剤による治療効果を PD と判定し、早期に多剤併用療法を施行した際、骨髄抑制並びに肺炎を合併し死亡した。本剤投与による留意すべき副作用が、遅発性で遷延性の骨髄抑制及び免疫抑制であることが確認された。投与終了後の慎重な経過観察が必要であり、後治療施行の際には合併症の観察に十分な配慮が必要と考えられた。

2) HCL 患者に対し、本剤を再投与する際の休薬期間についての考察

HCL を対象とした第 相臨床試験を含め、本邦において実施した臨床試験全 81 例において、第 1 コース観察期間中に認められた骨髄抑制に係わる解析結果(資料 p283 表ト - 61, 表ト - 62, p284 表ト - 63)では、本剤投与開始後、各血液学的検査値の最低値到達までの期間(中央値)は好中球数が 15.5 日、血小板数が 13 日、ヘモグロビン量が 17 日であり、最低値から回復までの期間(中央値)は各々 8 日、13.5 日、9 日であった。

HCL 患者に対し本剤の再投与を施行する際の休薬期間については、本解析結果から考察すると、少なくとも 3 週間以上の休薬期間が必要と考えられた。一方、抗腫瘍効果から考察すると、本剤投与後、末梢血腫瘍細胞の消失には、8 日～29 日の期間が必要であり(資料 p251 表ト - 27)、少なくとも 30 日目までは末梢血における腫瘍細胞の消失が得られるか否かを観察する必要がある。HCL の死因の多くが、病態としての汎血球減少に由来する易感染性による感染と出血であることを考慮すると、本剤投与により末梢血腫瘍細胞が消失し、正常造血の回復が見込める症例に本剤を再投与すべきではなく、またその必要もない。なお、病態にともなった好中球、赤血球、血小板低値が本剤投与により一般的に正常とされる CR 基準値(好中球 1,500/ μ L, 血小板 10×10^4 / μ L, ヘモグロビン量 12g/dL) に到達までに要する期間を血液学的検査値の時間的推移(資料 p250 図ト - 5)から推定すると、好中球及び血小板は 30 日前後であるが、ヘモグロピンは約 80 日を要するものと予測される。この間に再投与が施行された場合、本剤の副作用としての骨髄抑制により、正常造血の回復は一時的に阻害されるものと考えられる。また、HCL 患者に対し、1 コース目で反応が認められなかった症例に再投与しても効果が得られる可能性はなく、2 コース目投与については 1 コース目で奏効が得られた症例で、消失した腫瘍細胞の再出現(再発)、減少した腫瘍細胞の明らかな再増加(再燃)が認められた場合に限り、施行すべきであると考えられる。

表ト - 68 本邦における試験別副作用(自他覚症状)発現例

本邦における臨床試験		第Ⅰ相臨床試験			第Ⅱ相臨床試験 (HCL)			第Ⅱ相臨床試験 (NHL)			第Ⅱ相臨床試験 (ATL)			全試験		
器官別分類	副作用(自他覚症状)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹(計)	10	2	20.0	10	2	20.0	45	9	20.0	16	1	6.3	81	14	17.3
	発疹	10	2	20.0	10	2	20.0	45	8	17.8	16	1	6.3	81	13	16.0
	多形滲出性紅斑	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	薬疹	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
筋・骨格系障害	関節痛	10			10			45	2	4.4	16			81	2	2.5
中枢・末梢神経系障害	肩こり	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	頭痛	10			10	3	30.0	45	9	20.0	16	1	6.3	81	13	16.0
	しびれ(感)(手指)	10			10	1	10.0	45	1	2.2	16			81	2	2.5
	めまい	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
視覚障害	飛蚊症	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
消化管障害	悪心	10	2	20.0	10	3	30.0	45	11	24.4	16	2	12.5	81	18	22.2
	嘔吐	10			10	4	40.0	45	1	2.2	16	1	6.3	81	6	7.4
	下痢	10			10	1	10.0	45	3	6.7	16			81	4	4.9
	口内炎	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	食欲不振	10			10			45	3	6.7	16			81	3	3.7
	胃鈍痛	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	不快感(胃)	10			10	1	10.0	45			16	1	6.3	81	2	2.5
	下腹部痛	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	下腹部異和感	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	便秘	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	代謝・栄養障害	体重減少	9			10	3	30.0	44	7	15.9	14	2	14.3	77	12
	体重増加	9			10			44	1	2.3	14			77	1	1.3
心・血管障害(一般)	血圧上昇	10			10			45	1	2.2	15			80	1	1.3
心拍数・心リズム障害	頻脈	9	1	11.1				35			7			51	1	2.0
	不整脈	9						35	1	2.9	7			51	1	2.0
呼吸器系障害	呼吸困難	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	間質性肺炎(薬物アレルギー)	10	1	10.0	10			45			16			81	1	1.2
血小板・出血凝血障害	出血(消化管)	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
泌尿器系障害	頻尿	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
一般的全身障害	疼痛(季肋部)	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	発熱	10	2	20.0	10	6	60.0	45	4	8.9	16			81	12	14.8
	倦怠(感)	10			10	1	10.0	45	5	11.1	16			81	6	7.4
	P S悪化	10			10	2	20.0	45	2	4.4	16			81	4	4.9
適用部位障害	血管炎	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	血管痛(注射部)	10	1	10.0	10			45	4	8.9	16			81	5	6.2
	そう痒感(注射部)	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	発赤(注射部)	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
抵抗機構障害	感染症(計)	10	2	20.0	10	7	70.0	45	16	35.6	16	3	18.8	81	28	34.6
	咽頭炎	10			10	1	10.0	45	1	2.2	16			81	2	2.5
	咽頭痛	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	ヘルペスウイルス感染症	10	1	10.0	10	1	10.0	45	9	20.0	16			81	11	13.6
	感染	10	1	10.0	10	1	10.0	45	1	2.2	16			81	3	3.7
	肺炎	10			10			45			16	1	6.3	81	1	1.2
	間質性肺炎	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	胸膜炎	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	上気道感染	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	真菌感染(症)	10			10			45			16	1	6.3	81	1	1.2
	感染(尿路)	10			10	1	10.0	45	2	4.4	16			81	3	3.7
	敗血症	10			10	2	20.0	45	3	6.7	16	1	6.3	81	6	7.4
	膀胱炎	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	サイトメガロウイルス感染	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	水痘	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	消化器感染	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	アデノウイルス感染	10			10			45			16	1	6.3	81	1	1.2
	出血性膀胱炎 ¹	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	腎盂炎 ¹	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	前額痛 ²	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2
	水疱性発疹 ³	10			10			45	1	2.2	16			81	1	1.2

※1 尿路感染に伴う出血性膀胱炎および腎盂炎(同一患者)

※2 水痘に伴う皮疹部の前額痛

※3 感染に伴う水疱性発疹

表ト - 69 本邦における試験別副作用(臨床検査値異常)発現例

本邦における臨床試験		第 I 相臨床試験			第 II 相臨床試験 (HCL)			第 II 相臨床試験 (NHL)			第 II 相臨床試験 (ATL)			全試験		
器官別分類	副作用 (臨床検査値異常)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
肝臓・胆管系障害	血清 GOT 上昇	10			10	3	30.0	44	8	18.2	16	2	12.5	80	13	16.3
	血清 GPT 上昇	10			10	2	20.0	44	11	25.0	16	1	6.3	80	14	17.5
	血清ビリルビン上昇	10			10			44	2	4.5	16	1	6.3	80	3	3.8
	ウロビリノーゲン陽性	10			10			43	7	16.3	13			76	7	9.2
	GTP 上昇	10			10	3	30.0	43	3	7.0	15			78	6	7.7
代謝・栄養障害	血清アルカリリンターゼ上昇	10			10	3	30.0	44	5	11.4	16	1	6.3	80	9	11.3
	LDH 上昇	10			10			45	7	15.6	16			81	7	8.6
	血清カリウム上昇	10			10	1	10.0	45			16	1	6.3	81	2	2.5
	血清カルシウム上昇	10			10			44			16	1	6.3	80	1	1.3
	血清カリウム低下	10			10	2	20.0	45			16			81	2	2.5
	血清カルシウム低下	10			10			44	2	4.5	16			80	2	2.5
	血清総蛋白減少	10			10	1	10.0	45	9	20.0	16	3	18.8	81	13	16.0
	血中ナトリウム低下	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	尿糖	10			10	1	10.0	43	2	4.7	13			76	3	3.9
	BUN 上昇	10			10	1	10.0	45			16	1	6.3	81	2	2.5
	血清アルブミン低下	10			10	1	10.0	44	5	11.4	14	3	21.4	78	9	11.5
	BUN 低下	10			10			45	1	2.2	16	1	6.3	81	2	2.5
	血清クロール上昇	10			10			45			16	1	6.3	81	1	1.2
	心・血管障害(一般)	心電図異常	9	1	11.1				35			7			51	1
呼吸器系障害	胸部 X 線像異常	8	1	12.5				36			11	1	9.1	55	2	3.6
	PaO2 低下				2	1	50.0	35	1	2.9	8			45	2	4.4
	PaCO2 低下				2	1	50.0	34			8			44	1	2.3
赤血球障害	ヘマトクリット値減少	10	6	60.0	10	4	40.0	45	21	46.7	16	6	37.5	81	37	45.7
	ヘモグロビン減少	10	6	60.0	10	3	30.0	45	22	48.9	16	6	37.5	81	37	45.7
	赤血球減少(症)	10	6	60.0	10	3	30.0	45	23	51.1	16	5	31.3	81	37	45.7
	ヘマトクリット値増加	10	1	10.0	10			45			16			81	1	1.2
白血球・網内系障害	好酸球減少	10			10			45			16	1	6.3	81	1	1.2
	好中球減少	10	9	90.0	10	8	80.0	45	35	77.8	16	10	62.5	81	62	76.5
	好酸球増多(症)	10			10	2	20.0	45	10	22.2	16	2	12.5	81	14	17.3
	単球増多(症)	10			10	1	10.0	45			16			81	1	1.2
	白血球減少(症)	10	7	70.0	10	8	80.0	45	36	80.0	16	9	56.3	81	60	74.1
	好塩基球増多(症)	10			10	1	10.0	45	2	4.4	16	1	6.3	81	4	4.9
	IgG 増加	10			10			42	1	2.4	5			57	1	1.8
	IgA 減少	10			10			42	6	14.3	5			57	6	10.5
	IgG 減少	10	1	10.0	10			42	7	16.7	5			57	8	14.0
	IgM 減少	10	3	30.0	10			42	7	16.7	5			57	10	17.5
	CD3陽性細胞相対的増加	9			10			37	1	2.7	5			61	1	1.6
	CD4陽性細胞相対的増加	9			10			37	1	2.7	5			61	1	1.6
	HLA-DR陽性細胞増加	9			6			33	1	3.0	3			51	1	2.0
血小板・出血凝血障害	血小板増加	10	2	20.0	10			45	1	2.2	16			81	3	3.7
	血小板減少(症)	10	4	40.0	10	3	30.0	45	29	64.4	16	7	43.8	81	43	53.1
泌尿器系障害	血尿	10			10	2	20.0	43	3	7.0	13			76	5	6.6
	蛋白尿	10			10	1	10.0	43	11	25.6	13	1	7.7	76	13	17.1
	尿沈渣異常(白血球)	10			10	2	20.0	43	4	9.3	13			76	6	7.9
	尿沈渣異常(赤血球)	10	1	10.0	10	2	20.0	43	1	2.3	13			76	4	5.3
	尿沈渣異常(上皮)	10			10	2	20.0	43	2	4.7	13			76	4	5.3
	尿沈渣異常(円柱)	10			10			43	1	2.3	13			76	1	1.3

3) 免疫抑制作用に関する米国第 相臨床試験成績(参考)との異同の考察

リンパ球数, CD4 陽性細胞数, CD8 陽性細胞数, CD4/CD8 比の変動について, 本邦における第 相臨床試験と米国第 相臨床試験との異同を考察する。各試験毎の第 1 コース観察期間における検査データと投与前値との差について Wilcoxon 符号付き順位検定を行い, 中央値の推移とともに有意($p < 0.05$)な減少の有無について時期別に示した(表ト - 70, 表ト - 71)。なお, 各試験毎に検査時期が異なること, NHL 及び ATL を対象とした本邦第 相臨床試験においては 4 週毎に繰り返し投与が施行されていたことから, 厳密な比較は困難であるが, 共通して経時データが存在するリンパ球減少の時期別解析結果については本邦(HCL, NHL, ATL)及び米国第 相臨床試験の結果を示し, CD4 及び CD8 陽性細胞数減少の時期別解析結果については本邦 HCL 及び米国第 相臨床試験の結果を示した。

表ト - 70 リンパ球減少の時期別解析結果 (本邦及び米国第 相臨床試験)

投与後経過日数	開始前	4 日目	8 日目	15 日目	29 日目	2 カ月目	3 カ月目	4 カ月目
HCL (国内)	2,237 (n=10)	1,132 (n=10)	322 * (n=10)	464 * (n=10)	275 * (n=10)	408 * (n=9)	789 * (n=9)	1,103 (n=10)
NHL (国内)	1,115 (n=44)		204 * (n=43)	442 * (n=43)	580 * (n=38)			
ATL (国内)	1,260 (n=16)		383 (n=16)	833 (n=10)	930 (n=5)			
HCL (米国)	1,724 (n=124)			441 * (n=116)	468 * (n=109)	651 * (n=105)	814 * (n=83)	918 * (n=105)

各疾患における 1 コース目の解析結果 (測定単位: μL)

* $p < 0.05$

表ト - 71 CD4 陽性細胞減少及び CD8 陽性細胞減少の時期別解析結果
(本邦 HCL 及び米国第 相臨床試験)

投与後経過日数		開始前	15 日目	29 日目	2 カ月目	3 カ月目	4 カ月目
HCL (国内)	CD4	957 (n=8)	263 * (n=8)	183 * (n=7)	121 * (n=6)	171 * (n=7)	276 * (n=8)
	CD8	898 (n=8)	259 * (n=8)	98 * (n=7)	158 (n=6)	240 (n=7)	337 (n=8)
	CD4/CD8	1.36 (n=9)	1.26 (n=9)	1.18 (n=8)	0.63 (n=7)	0.71 (n=8)	0.67 (n=9)
HCL (海外)	CD4	542 (n=62)		116 (n=1)	177 (n=2)	269 * (n=13)	200 * (n=30)
	CD8	417 (n=62)		47 (n=1)	70 (n=2)	158 * (n=13)	202 * (n=30)
	CD4/CD8	1.69 (n=71)		2.47 (n=1)	2.92 (n=2)	1.51 (n=14)	0.85 (n=38)

各疾患における 1 コース目の解析結果 (測定単位: μL)

* $p < 0.05$

リンパ球減少:

HCL を対象とした本邦第 相臨床試験において, リンパ球数は投与 8 日目から有意な減少を認め, 以降 3 カ月目まで継続した。NHL を対象とした本邦第 相臨床試験においても投与 8 日目から有意な減少を認め, 第 1 コース観察終了時(次コース開始前)ま

で継続した。ATLを対象とした本邦第 相臨床試験においては、リンパ球数の有意な減少を認めてはいないが、中央値の推移からリンパ球数の最低値は他の試験と同様、投与 1 週目に確認された(資料 p288 表ト - 66)。米国における第 相臨床試験において、リンパ球数は投与 15 日目時点で有意な減少が確認され、投与 4 ヶ月目時点においても継続した。追跡調査された症例においては投与 4 ヶ月目以降も引き続き有意に低値で推移し 13~18 ヶ月時点まで継続した(資料 p325 表ト - 98)。

過半数が第 1 コース経過観察中に末梢血腫瘍細胞数の著増を認め、PD となった国内 ATL 試験については、病勢に伴い白血球分画が大きく変動したため、厳密にリンパ球減少に対する時期別解析結果を考察することは困難であったが、その他の臨床試験については、米国第 相臨床試験を含め、本剤投与開始後早期にリンパ球数の有意な減少が確認され、7 日間持続点滴静注終了後も引き続き本剤の免疫抑制作用が遷延することが確認された。また、中央値の推移において最低値到達時期は、HCL を対象とした本邦第 相臨床試験において投与 29 日目、米国第 相臨床試験において投与 15 日目であり、本邦並びに米国における HCL 患者で同様の結果であると考えられた。

CD4 陽性細胞数、CD8 陽性細胞数、CD4/CD8 比：

HCL を対象とした本邦第 相臨床試験において、CD4 陽性細胞数の有意な減少は 15 日目の時点で確認され、4 ヶ月目の時点においても継続した。一方、CD8 陽性細胞数の有意な減少は 15 日目から出現し、2 ヶ月には回復傾向を認めた。但し、いずれの観察時期においても CD4/CD8 比の有意な差は認められていない。

米国における第 相臨床試験において、CD4 陽性細胞数、CD8 陽性細胞数の有意な減少は、いずれも 4 ヶ月時点においても継続し(資料 p324 表ト - 97)、最終的に投与後 9 ヶ月間は低値で推移した(資料 p324 表ト - 96)。CD4/CD8 比は本邦第 相臨床試験と同様、いずれの観察時期においても有意な差は認められなかった。なお、発現時期については、29 日目及び 2 ヶ月目の時点でリンパ球サブセット検査が実施された症例数が極めて少数例であるため、言及しない。

CD4 陽性細胞数、CD8 陽性細胞数の変動については、対象症例数の差により国内・海外で有意な低下を認めている期間に相違が生じているが、本邦において追跡調査が実施された個々の症例の推移(資料 p264~p266 図ト - 7~図ト - 9)を参考にすると、「CD4 陽性細胞数、CD8 陽性細胞数は投与後 9 ヶ月程度は低値で推移する」としている米国第 相臨床試験と差はないものと思われた。

4) 定期的安全性最新報告

定期的安全性最新報告における海外の有害事象を表ト - 72 に示す。主な有害事象は発熱，感染症，及びこれらの一因と考えられる骨髄抑制であり，本邦の臨床試験で確認された有害事象・副作用の種類と類似するものであると考えられた。

表ト - 72 定期的安全性最新報告 (2001 年 7 月 31 日現在)

項目	件数	項目	件数	項目	件数
合計	1,165	中枢・末梢神経系障害 (計)	98	消化管障害 (計)	62
皮膚・皮膚付属器障害 (計)	63	寡動 (症)	1	胃炎	2
クインケ浮腫	1	アタキシア	1	胃潰瘍	2
紅斑性発疹	6	片側不全麻痺	2	胃腸出血	2
紅斑	3	協調運動障害	1	嚥下障害	3
紅皮症	1	固縮	1	嘔気	8
真菌性皮膚炎	1	緊張亢進	2	悪心	1
蕁麻疹	2	脳性発作	3	嘔吐	5
じんま疹	1	激越	1	口内潰瘍形成	1
水疱性皮膚疹	1	言語障害	3	下痢	8
水疱	1	昏睡 (状態)	6	食道潰瘍形成	1
そう痒 (症)	4	意識喪失	3	食欲不振	2
かゆみ	2	昏迷	1	肺炎	2
そう痒感	1	異常感覚	1	大腸炎	1
斑状丘疹性皮膚疹	7	皮膚刺痛 (感)	1	胃粘膜病変	1
丘疹小疱性皮膚疹	1	錯乱	6	直腸障害	1
斑状皮膚疹	2	弛緩性麻痺	1	腹痛	8
発疹	18	四肢麻痺	1	腹部不快感	1
皮膚潰瘍形成	2	失語症	1	右上腹部痛	1
皮膚疾患	2	脳幹梗塞	1	心窩部痛 (心窩部の疼痛)	1
表皮壊死 (症)	1	焦点性発作 (左半身)	1	腹膜炎	1
中毒性表皮壊死症 (ライム型)	1	錯感覚	1	便秘	2
バイロニダール・シスト	1	神経炎	1	メレナ	1
皮膚剥離	1	ギラン・バレー症候群	1	歯痛	1
毛包炎 (毛嚢炎)	2	ニューロバシー	3	憩室炎	1
丘疹性皮膚疹	1	頭痛	7	直腸出血	2
筋・骨格系障害 (計)	16	横断脊髄炎	1	加ストリジ ム・デ ィイ ヌ性下痢 (症)	2
関節炎	1	尿閉	1	粘膜炎	1
関節症	1	脳症	5	肝臓・胆管系障害 (計)	36
関節痛	1	偏頭痛	1	黄疸	2
ジストニア (筋緊張異常)	1	歩行異常	1	肝壊死	1
筋 (肉) 痛	2	歩行困難	3	肝炎	4
脱力 (右脚)	1	顔面神経麻痺	1	劇症肝炎	1
背 (部) 痛	3	めまい	1	中毒性肝炎	1
骨折	2	頭のふらつき	1	C型肝炎	1
ミオバシー	1	脳浮腫	1	B型肝炎	1
筋脱力	2	髄膜炎	2	肝機能異常	3
骨痛	1	細菌性髄膜炎	1	肝機能障害の増悪	1
膠原病 (計)	3	多発性硬化症悪化	26	肝腫	2
結節性多発性動脈炎	2	末梢神経障害	1	肝不全	2
自己免疫障害	1	手根管症候群	1	G O T 上昇	1
自律神経系障害 (計)	2	精神障害 (計)	21	G P T 上昇	1
失神	1	傾眠	4	胆石症	3
瞳孔反射障害	1	嗜眠	4	胆嚢炎	3
視覚障害 (計)	10	幻覚	1	肝機能検査値上昇	1
角結膜炎	1	記憶喪失	1	肝臓紫斑病	1
結膜炎	2	精神錯乱	1	ビリルビン血症	2
眼の炎症	1	自殺	1	ビリルビン増加	4
視力異常	2	精神変調	1	G T P 上昇	1
半盲	1	痴呆	1	適用部位障害 (計)	18
盲	3	精神荒廃	1	外耳炎	1
聴覚・前庭障害 (計)	3	不安	3	注射部炎症	1
前庭障害	1	睡眠障害	1	注射部反応	1
メニエル症候群	1	アルツハイマー病	1	注射部硬結	1
聴力低下	1	不安発作	1	手術	5
				ドレナージ	1
				フグ モーネ (蜂巣炎, 蜂窩織炎) (注射部)	8

表ト - 72 定期的安全性最新報告 (2001年7月31日現在)(つづき)

項目	件数	項目	件数	項目	件数
代謝・栄養障害 (計)	26	血管(心臓外)障害 (計)	38	赤血球障害 (計)	47
代謝性アシドーシス	2	壊疽	1	直接クームス試験陽性	3
アルカリホスファターゼ上昇	1	血管炎	1	再生不良性貧血	5
血中クレアチニン上昇	3	血管痙攣	1	大球性貧血	1
L D H上昇	2	血栓 (症)	1	鉄欠乏性貧血	1
ルチンホスファターゼ上昇	1	紫斑 (病)	2	貧血	15
高コレステロール血症	1	挫傷	1	ヘマトクリット値減少	1
二次性浮腫	1	出血性疾患	1	ヘモグロビン減少	3
全身浮腫	1	静脈炎	3	溶血	1
脱水 (症)	5	静脈瘤	1	溶血性貧血	12
低カリウム血症	1	深在性血栓性静脈炎	1	自己免疫性溶血性貧血	3
低血糖	2	深在性静脈血栓症	2	赤芽球癆	2
低ナトリウム血症	1	下腿血栓性静脈炎	1	白血球・網内系障害 (計)	125
糖尿病	2	動脈炎	1	顆粒球減少 (症)	14
末梢性浮腫	1	脳梗塞	1	好中球減少	25
四肢浮腫	1	脳出血	4	好酸球増多 (症)	2
血清アルブミン低下	1	肺梗塞	1	骨髓抑制	7
内分泌障害 (計)	1	肺塞栓症	7	骨髓増殖性疾患	2
A D H分泌不適合症候群	1	上肢血栓性静脈炎	2	骨髓異形成症候群	1
心・血管障害(一般) (計)	20	うっ血	1	白血球減少 (症)	17
高血圧	1	出血性梗塞	1	白血球増多 (症)	2
循環不全	1	頭蓋内出血	3	汎血球減少 (症)	27
ショック (状態)	2	一過性 (脳) 虚血発作	1	脾腫	4
心不全	2	呼吸器系障害 (計)	125	脾肥大	1
心筋代償不全	1	咽頭炎	1	無顆粒球症	1
心原性ショック	1	咽頭痛	1	リンパ管炎	1
低血圧	8	気管支炎	2	リンパ球減少	3
高血圧悪化	1	胸膜炎	1	リンパ節症	1
心肥大	2	胸水	7	リンパ球増多 (症)	1
うっ血性心不全	1	呼吸困難	22	C D 4 リンパ球減少	4
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害 (計)	15	成人呼吸窮迫症候群	2	発熱性好中球減少	1
狭心症	4	頻呼吸	1	骨髓形成不全	7
心筋虚血	1	多呼吸	1	低 - グロブリン血症	1
心筋梗塞	5	呼吸不全	6	巨核球増多	1
冠不全	2	上気道感染	5	骨髓異形成	1
狭心痛	1	咳	13	好中球減少増悪	1
心膜滲出液	2	低酸素 (症)	2	血小板・出血凝血障害 (計)	41
心拍数・心リズム障害 (計)	15	低酸素血 (症)	1	血小板減少 (症)	34
A Vブロック	1	肺炎	34	血栓性静脈炎	3
期外収縮	1	細気管支炎	1	出血	1
上室性頻脈	1	肺線維症	1	血栓性微小血管症	1
心室細動	1	肺水腫	1	播種性血管内凝固症候群	1
心停止	4	鼻出血	1	血小板減少性紫斑病	1
心房細動	2	副鼻腔炎	2	男性生殖(器)障害 (計)	2
頻脈	3	肺浸潤	10	陰囊水腫	1
不整脈	2	間質性肺炎	4	睾丸炎	1
		喘息	1	女性生殖(器)障害 (計)	3
		肺臓炎	3	膣出血	2
		呼吸機能不全	2	卵巣嚢胞	1
				胎児障害 (計)	1
				臍帯ヘルニア	1

表ト - 72 定期的安全性最新報告 (2001年7月31日現在) (つづき)

項目	件数	項目	件数	項目	件数
泌尿器系障害 (計)	26	一般的全身障害 (計)	181	抵抗機構障害 (計)	115
NPN上昇	1	アナフィラキシー反応	1	ウイルス感染	6
急性腎不全	7	アレルギー反応	4	感染	7
血尿	3	悪寒	1	細菌感染	7
腎盂腎炎	1	さむけ	10	真菌感染 (症)	7
腎機能異常	2	眼瞼浮腫	1	帯状疱疹	13
腎機能悪化	1	胸痛	3	単純疱疹	6
腎不全	2	死亡	2	尿路感染	20
尿細管壊死	1	体重減少	1	敗血症	27
尿異常	1	薬効過多	2	敗血症性ショック	2
尿失禁	1	疼痛	7	カンジダ症	3
慢性腎不全	1	寝汗	1	膿瘍	1
BUN上昇	1	発熱	73	アスペルギルス症	4
膀胱結石	1	体温上昇	2	二次感染	1
乏尿	2	疲労	10	ウイルス性症状	1
無尿	1	倦怠 (感)	3	免疫抑制	1
新生物 (腫瘍) (計)	47	腹水	1	ニューモシス・カニ感染	4
胃癌	1	浮腫	2	腫瘍崩解症候群	4
癌	1	無力症	6	モニリア症	1
子宮頸部癌	1	筋力低下	1	二次用語 (計)	5
直腸癌	1	全身脱力 (感)	1	サイトメガロウイルス感染	1
肺癌	1	脱力 (感)	4	熱射病	1
膀胱癌	3	効果不良	1	天疱瘡	1
腎癌	2	多臓器不全	4	前立腺特異抗原増加	1
前立腺癌	3	移植片宿主相関病	1	水痘	1
消化管悪性腫瘍	1	手指疼痛	1		
脳悪性腫瘍	1	圧迫感 (左側頭骨)	1		
悪性リンパ腫	2	脾臓痛	1		
睾丸悪性腫瘍	1	事故	3		
神経芽 (細胞) 腫	1	輸血	1		
基底細胞癌	6	外傷	2		
腫瘍	1	脱力 (右側)	1		
大腸癌	1	脱力 (首・肩・手指)	1		
悪性腫瘍増悪	19	臨床検査値異常	1		
癌	1	有害事象	5		
		虚血性壊死	1		
		状態悪化	14		
		アレルギー	1		
		インフルエンザ様症候群	1		
		突然死	3		
		下肢痛	1		
		顔面浮腫	1		

5) 厚生省へ報告した重篤な副作用症例報告

重篤な副作用発現症例として、2001年7月31日現在までに厚生省に報告された37症例の一覧を表ト-73に示す。症例番号1は本邦第 相臨床試験におけるCTCL症例、症例番号2,3は本邦においてNHLを対象に実施された第 相臨床試験における報告、症例番号4は本邦においてATLを対象に実施された第 相臨床試験における報告である。また、外国ではHCL以外にNHL, CLL, PLL, マクログロブリン血症, ALL, CML, 菌状息肉症(mycosis fungoides)などに使用された症例が報告された。副作用の多くは、骨髄抑制及び感染症の重篤症例であった。

表ト-73 厚生省へ報告した重篤な副作用症例報告一覧 (2001年7月31日現在)

症例番号 (報告国)	報告症例 (性別・年齢)	本剤の用法・用量	発現した事象	発現時期	転帰	備考
1 (日本)	CTCL (女7歳)	0.09mg/kg (i.v.)×7日連日 ×3コース	間質性肺炎	第3コース投与開始6日目	発現後8日目に胸部X線所見にて陰影の消失を確認。10日目にroom airにて間質性肺炎の回復を確認。	
2 (日本)	NHL (男6歳)	0.09mg/kg (i.v.)×7日連日 ×5コース	汎血球減少に起因する間質性肺炎、白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少	投与終了4ヶ月後	死亡	
3 (日本)	NHL (男3歳)	0.09mg/kg (i.v.)×7日連日 ×1コース	感染、消化管出血、白血球減少、血小板減少、GOT上昇、GPT上昇	投与終了4日後	死亡	本剤投与後、CHOP療法施行
4 (日本)	ATL (女5歳)	0.09mg/kg (i.v.)×7日連日 ×1コース	肺炎、白血球減少、血小板減少	投与終了10日後	死亡	本剤投与後、CPA+THP+VP-16+PDNの4剤併用療法施行
5 (オーストラリア)	NHL (女5歳)	5mg (i.v.)×5日連日 ×3コース	呼吸不全、細気管支炎、呼吸困難、不安	投与終了8ヶ月後	投与終了8ヶ月に死亡	
6 (ベトナム)	HCL (女6歳)	0.1mg/kg (i.v.)×7日連日	脳出血、昏睡(状態)、敗血症、汎血球減少(症)、心筋代償不全、血尿、腹痛、肺炎	投与終了27日後	発現後2日目に死亡	
7 (オーストラリア)	NHL (男7歳)	9.8mg (i.v.)×5日連日 8.75mg (i.v.)×5日連日 8.75mg (i.v.)×5日連日	深在性静脈血栓症、発熱、好中球減少	1サイクル終了36日後	不明	
8 (イタリ)	HCL (男5歳)	7.5mg (i.v.)×5日連日	腎不全、多臓器不全、真菌感染(症)	投与開始4日目	発現後21日目に死亡	
9 (ドイツ)	HCL (男6歳)	5.8mg (i.v.)×7日連日	骨髄形成不全、汎血球減少症、敗血症	投与終了後	1サイクル終了53日目に死亡	
10 (フィリ)	ALL (男7歳)	9.1mg×5日連日	フレグモナー(蜂巣炎、蜂窩織炎)(注部)、肺炎、顆粒球減少症	投与終了17日後	発現後42日目に死亡	
11 (イタリ)	HCL (男5歳)	0.1mg/kg×7日連日	前庭障害、紅斑性皮疹	投与終了2日後	後遺症	
12 (フィリ)	HCL (男/不明)	用量不明 (i.v.)×7日連日	骨髄形成不全、敗血症	投与終了17日後	死亡	
13 (フィリ)	PLL (男6歳)	0.1mg/kg (i.v.)×7日連日	幻覚、傾眠、胸水	投与開始6日目	不明	追加報告により因果関係は否定された
14 (フィリ)	CML (男6歳)	8mg (i.v.)×5日連日 ×6コース	顆粒球減少(症)、発熱	6サイクル終了10日後	不明	
15 (オランダ)	NHL (女/不明)	0.12mg/kg (i.v.)×5日連日 ×6コース	皮膚疾患、肺塞栓症	2サイクル終了約1ヶ月後	投与終了8ヶ月後死亡	
16 (オランダ)	CLL (女/不明)	10mg (i.v.)×3日連日	悪性腫瘍増悪	投与終了約2ヶ月後	投与終了約2ヶ月後死亡	
17 (ニュージーランド)	HCL (男6歳)	0.14mg/kg (i.v.)×6日連日	再生不良性貧血、顆粒球減少症	投与終了後	不明	
18 (スウェ)	HCL (女4歳)	7mg (i.v.)×8日連日	多臓器不全、肝炎	投与終了16ヶ月後	投与終了16ヶ月後死亡	
19 (フィリ)	リンパ球減少症 (女6歳)	用量不明(i.v.) ×2コース	リンパ球減少、ウイルス感染	投与終了5ヶ月後	死亡	
20 (ニュージーランド)	HCL (男5歳)	0.1mg/kg (i.v.)×7日連日	細菌感染	投与終了3週間後	回復	

表ト - 73 厚生省へ報告した重篤な副作用症例報告一覧 (2001年7月31日現在)
(つづき)

症例番号 (報告国)	報告症例 (性別/年齢)	本剤の用法・用量	発現した事象	発現時期	転帰	備考
21 (オーストラリア)	CLL (女/7歳)	7mg (i.v.)×5日連日 ×3コース	心停止, ミオパシー, 肺浸潤, 呼吸不全	投与終了1.5ヶ月後	死亡	
22 (アメリカ)	AML (男/6歳)	16mg/m ² (i.v.)×3日連日	敗血症, 急性腎不全, 呼吸不全, 顆粒球減少(症)	投与終了15日後	死亡	塩酸ゲムシタピン併用
23 (アメリカ)	HCL (男/8歳)	0.09mg/kg (i.v.)×7日連日	聴力低下	投与終了直後	未回復	塩酸バラシクロピル併用
24 (フランス)	HCL (女/5□歳)	10mg (i.v.)×5日連日	骨痛, 大球性貧血	投与終了約1ヶ月後	軽快	
25 (アメリカ)	HCL (女/4歳)	用量不明 (i.v.)×7日連日	異常感覚, 臨床検査値異常	投与終了3日後	不明	
26 (アメリカ)	HCL (女/40歳代)	用量不明 (i.v.)×4日連日	肺炎	不明	死亡	
27 (アメリカ)	HCL (男/7歳)	6mg (i.v.)×7日連日	無尿, 頻呼吸, 出血, 汎血球減少(症)	投与終了日	死亡	
28 (アメリカ)	NHL (女/5歳)	用量不明 (i.v.)×3日連日	死亡	投与終了6日後	死亡	塩酸ゲムシタピン併用
29 (ドイツ)	HCL (男/6歳)	18mg (i.v.)×5日連日	動脈炎	投与終了16日後	不明	
30 (アメリカ)	不明 (男/不明)	不明	死亡(原因不明)	不明	死亡	患者援助プログラムからの報告
31 (アメリカ)	不明 (男/不明)	不明	死亡(原因不明)	不明	死亡	患者援助プログラムからの報告
32 (カナダ)	マダグロブリン血症 (女/5歳)	0.1mg/kg (i.v.)×1日	突然死	投与開始24時間以内	死亡	MSコンチン併用
33 (アメリカ)	HCL (女/7歳)	0.1mg/kg (i.v.)×7日連日	肝臓紫斑病	投与終了6ヶ月後	不明	
34 (スペイン)	白血病 (男/6歳)	10mg (i.v.)×7日連日	顆粒球減少(症)	投与終了日	回復	スルファトキサゾール
35 (アメリカ)	HCL (男/7歳)	0.1mg/kg (i.v.)×7日連日	うっ血性心不全	不明	不明	
36 (チェコ)	菌状息肉症 (女/4□歳)	7.5mg (i.v.)×6日連日	冠不全, 心膜滲出液, 呼吸機能不全, 突然死	投与終了日	死亡	
37 (チェコ)	菌状息肉症 (男/2□歳)	7.5mg (i.v.)×6日連日	冠不全, 心膜滲出液, 呼吸機能不全	投与開始5日後	回復したが後遺症有	

上記以外に1例(報告国: アメリカ), 塩酸イリノテカン投与症例に関する有害事象報告あり。審査センター報告後に薬剤名が特定され、追加報告した。

6) 早期死亡例 (投与終了後 30 日以内に死亡した症例)

本邦で実施した臨床試験における早期死亡例として、本剤投与終了後 30 日以内に死亡した 8 症例を表ト - 74 に示す。

表ト - 74 早期死亡例一覧

通し 番号	症例番号	最終コース 投与終了日	死亡日	投与 コース	投与量 (mg/kg/日)	死亡の原因	本剤との 関連性
本邦第 相臨床試験：該当なし							
本邦第 相臨床試験 (HCL)：該当なし							
本邦第 相臨床試験 (NHL)							
	1	/ /	/ /	1	0.09	後治療(CHOP)施行後の免疫抑制に伴う全身性ヘルペス感染症の合併による消化管出血	可能性は否定できない
本邦第 相臨床試験 (ATL)							
	2	/ /	/ /	1	0.09	原疾患の進行に伴う乳酸アシドーシスの合併症	無
	3	/ /	/ /	1	0.09	原疾患の進行に伴い肺炎を合併	無
	4	/ /	/ /	1	0.09	原疾患の進行	無
	5	/ /	/ /	1	0.09	腫瘍量増加に伴う DIC による頭蓋内出血	無
	6	/ /	/ /	1	0.09	後治療(CPA+THP+VP-16+PDN)施行後に合併した肺炎，肺出血	可能性は低い
	7	/ /	/ /	1	0.09	原疾患の増悪	無
	8	/ /	/ /	1	0.09	原疾患の増悪	無

最終処方日を記載

7) 二次発癌

抗悪性腫瘍剤、特にアルキル化剤における二次発癌に関する報告はよく知られているが、本剤を含むヌクレオシドアナログ療法による二次発癌の危険性については1999年8月にChesonら⁴⁾によりNCIグループCプロトコールでフルダラビンによるCLLの治療が施行された患者及びDCF、クラドリピンによるHCLの治療が施行された計2,014症例に関する長期追跡調査データが報告された。調査期間の中央値はDCFが6.9年、フルダラビンが7.4年、クラドリピンが5.1年であった。1994年のNCIの疫学調査結果であるSEER (Surveillance and Epidemiology End-Results)データと比較し、フルダラビンまたはクラドリピンによる治療が施行された患者における観察/予想比(observed-to-expected ratio)は各々1.65(95%信頼区間, 1.04~2.47)及び1.50(95%信頼区間, 1.14~1.93)となり、危険率が有意(P=0.05)に上昇することが示唆された。しかし、この結果はヌクレオシドアナログが開発される以前における悪性腫瘍に伴う既存の危険率上昇と類似したものであり、これらの薬剤が免疫抑制作用を有する一方で、CLLまたはHCL患者に対し二次発癌の危険性を有意に上昇させることなく安全に投与することが可能と結論付けられている。

本邦におけるHCLを対象とした第Ⅲ相臨床試験において、全10症例中、本剤投与終了後約2年の無治療経過観察中に発症したAML(M3)に伴い死亡した症例が1例報告された。AML(M3)の発症機序については不明であり、原疾患による免疫不全と併せ化学療法の影響が推察されるが、前治療にアルキル化剤を含む併用化学療法が施行されていたことから、本剤に伴うものか否かの判断は困難である。また、NHLを対象とした第Ⅲ相臨床試験においてデータカットオフ(平成 年 月 日)以降に骨髄異形成症候群(MDS)の疑いありと報告された1例及びMDSと確定診断された1例^{注)}を含め、本剤が投与された45例中4例についてMDS発症の報告があった。2例は投与終了後、約2年が経過した時点で発症し、データカットオフ以降に報告された2例は、各々本剤投与終了後、約1年1ヵ月、約1年8ヵ月が経過した時点で発症した。但し、いずれも前治療としてアルキル化剤を含む併用化学療法が施行されていたこと、3例については前治療又は後治療で放射線治療が施行されていたことなどから、要因を本剤に特定することは困難と思われた。

4) Cheson B.D., et al. : Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. J.Clin.Oncol.17 (8) : 2454-2460, 1999

注) 初回面接審査指摘事項に伴い、実施した予後調査で確認された。

4. 海外臨床成績 [参考資料]

(1) 米国における第 相臨床試験

本剤の第 相臨床試験は、 年 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を対象にScripps Clinic and Research Foundation(Scripps：米国カリフォルニア州La Jolla)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18,800/ 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5,500/ μ Lに低下したため投与を中止した。その後白血球数は2,3日以内に最低値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。0.09mg/kg/日は、強い抗腫瘍効果を示し、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を示し、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。

表ト - 75 第 相臨床試験での本剤の成績

疾患名	1日投与量* (mg/kg)	反応性	安全性
Acute nonlymphocytic leukemia	0.87	芽球減少(50%以上)	骨髄抑制**
Plasma cell leukemia	0.09	芽球減少(50%以上)	骨髄抑制**
Immunoblastic sarcoma	0.09	変化なし	問題なし
Diffuse histiocytic lymphoma	0.09-0.44	変化なし	骨髄抑制
Lymphocytic lymphoma	0.09-0.26	溶血性貧血の軽減	骨髄抑制
Chronic lymphocytic leukemia	0.09-0.26	リンパ球減少	骨髄抑制**
T-lymphocyte leukemia-lymphoma	0.09-0.26	腫瘍消失	骨髄抑制**
Chronic myelogenous leukemia in blast crisis	0.09	芽球減少(50%以上)	問題なし
Chronic myelogenous leukemia in blast crisis	0.09-0.13	検出可能な腫瘍の消失	骨髄抑制

* 本試験におけるクラドリピン原体の含量に誤りがあることが報告されており、上記投与量は正確な値に換算し直したものである。

** 赤血球及び血小板の輸血を投与開始前に施行し、骨髄抑制の評価が困難となった症例

(2) 米国におけるヘアリーセル白血病に対する第 相臨床試験

年 月～ 年 月にかけて、ヘアリーセル白血病(HCL)患者を対象とした第 相臨床試験が Scripps Clinic and Research Foundation(Scripps：米国カリフォルニア州 La Jolla)及び M.D. Anderson Cancer Center(MDACC：米国テキサス州 Houston)で独立して実施された。

試験開始当初、Scripps と MDACC では本疾患に対する別々の効果判定基準を採用していたが、Scripps より IND の委譲を受けた R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute(RWJPRI)が 2 施設で実施された臨床試験成績をまとめるにあたり米国食品医薬品局(FDA)及び HCL の分野で評価の高い医学専門家と協議し、効果判定基準を作成した(表ト - 76)。本基準は Scripps 及び MDACC で使用された基準とはわずかに異なるが臨床現場に即していることから、集積された全症例に適用された。RWJPRI はその成績を FDA に提出し承認申請を行なった。

HCL 患者を対象として実施された米国第 相臨床試験の方法を表ト - 76 に示す。データカットオフを 年 月 日に設定し、結果として 14 ヶ月までの追跡症例数が 118 例で、その後は減少し 24 ヶ月目では 18 例であり、追跡期間(中央値)は 466(19～2,006)日であった。

表ト - 76 試験方法

項目	内容
治験の目的	HCL に対しクラドリピンを 1 コース施行時の抗腫瘍効果及び安全性について検討する
治験の種類	オープン試験
対象(選択基準)	1)骨髄検査で HCL の診断が確定されている症例 2)好中球減少, 血小板減少, 貧血, 症候性のリンパ節腫脹又は巨脾, 反復感染で実証されるような活動性疾患を有する症例 3)十分な肝・腎機能を有する症例 4)試験参加前 4 週間以内に HCL に対する全身療法を受けていない症例 5)説明の上文書による同意が得られた症例
例数	124 例* (Scripps：89 例, MDACC：35 例)
治験薬剤	クラドリピン
用法・用量	0.09mg/kg/日又は 3.6mg/m ² /日**, 7 日間持続静注 (1 コース)
検査・観察項目	理学検査, 臨床検査, 骨髄検査・血液スミア検査, CT スキャン, 胸部 X 線検査, 心電図検査
検査・観察時期	理学検査：投与前, 投与後 4 週間：必要に応じ実施 その後：1 ヶ月毎 臨床検査：投与前, 投与後 1,2 週間：連日又は 2,3 回, その後：毎週又は 1 ヶ月毎 骨髄検査・血液スミア検査：投与前, 血液学的検査値の正常化後又は投与後 3 ヶ月以内 CT スキャン：投与前, 血液学的検査値の正常化後又は投与後 3 ヶ月以内のいずれか 胸部 X 線検査, 心電図検査：投与前のみ

*：レトロスペクティブにデータ収集を行ったため、症例数設定根拠は存在しない。

**：平均体重 70kg と平均体表面積 1.7m² を基準に算出した結果、0.09mg/kg/日は 3.6mg/m²/日に相当。

表ト - 76 試験方法 (つづき)

項 目	内 容
支持・併用療法	<p>(1)有効性評価に影響を及ぼす HCL に対する治療剤・治療法の併用は行わないこととした。</p> <p>(2)腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)の予防として投与開始後 2 週間, allopurinol 300 mg を 1 日 1 回投与することとした。</p> <p>(3)治験責任医師の判断により, 赤血球輸血, 血小板輸血及び抗菌薬の投与を実施可能とした。</p>
評価方法及び評価基準	<p>臨床病期： Jansen 臨床病期分類⁵⁾に従い, 分類した。</p> <p>1. 非摘脾患者</p> <p>Stage : ヘモグロビン>12.0g/dL+脾臓 10cmLCM*又は ヘモグロビン>8.5g/dL+脾臓<4cmLCM</p> <p>Stage : ヘモグロビン>12.0g/dL+脾臓>10cmLCM 又は ヘモグロビン 8.5-12.0g/dL+脾臓 4-10cmLCM 又は ヘモグロビン<8.5g/dL+脾臓<4cmLCM</p> <p>Stage : ヘモグロビン 8.5-12.0g/dL+脾臓>10cmLCM 又は ヘモグロビン<8.5g/dL+脾臓 4cmLCM</p> <p>*LCM(distance below left costal margin)：左季肋下からの距離</p> <p>2. 摘脾患者</p> <p>Stage A : ヘモグロビン>12.0g/dL+好中球>500 × 10⁶/L</p> <p>Stage B : ヘモグロビン>12.0g/dL+好中球 500 × 10⁶/L 又は ヘモグロビン 8.5-12.0g/dL+好中球>500 × 10⁶/L</p> <p>Stage C : ヘモグロビン 8.5-12.0g/dL+好中球 500 × 10⁶/L 又は ヘモグロビン<8.5g/dL</p> <p>効果判定基準：</p> <p>CR : 1. 骨髄 穿孔あるいは生検にて形態学的に同定可能な hairy cell の消失</p> <p>2. 末梢血 hairy cell の消失, 好中球数 1500 × 10⁶/L , 血小板数 100 × 10⁹/L , ヘモグロビン 12 g/dL</p> <p>GPR : 1. 骨髄 hairy cell 数 5%</p> <p>2. 末梢血 CR と同様</p> <p>PR : 1. 骨髄 hairy cell 数 50%の減少</p> <p>2. 末梢血 CR と同様</p> <p>NR : 上記に該当せず</p> <p>(CR の判定後に骨髄検査で投与前値の 25%未満の hairy cell が確認された症例は CR から PR 又は GPR の該当する判定に再分類した)</p> <p>安全性評価： 有害事象の重症度は軽度, 中等度, 重度の 3 段階で評価した。</p>

表ト - 76 試験方法 (つづき)

項目	内容
評価項目	寛解到達期間,寛解持続期間,ヘモグロビン,好中球数又は血小板数の正常化までの期間,全血液検査値(ヘモグロビン・血小板数・好中球数)の正常化までの期間,末梢血から hairy cell が消失するまでの期間 副次評価項目:投与開始前から治験期間中まで赤血球又は血小板を輸血した月毎の症例割合の変化,投与開始前から治験期間中までの月毎の感染症例の割合の変化
治験総括医師	Ernest Beutler, M.D. , Lawrence Piro, M.D.(Scripps) Elihu Estey, M.D.(MDACC)
実施施設	Scripps Clinic and Research Foundation (Scripps) M.D. Anderson Cancer Center (MDACC)
治験期間	年 月 (1 症例目登録) ~ 年 月(最終症例登録) データカットオフ: 年 月 日

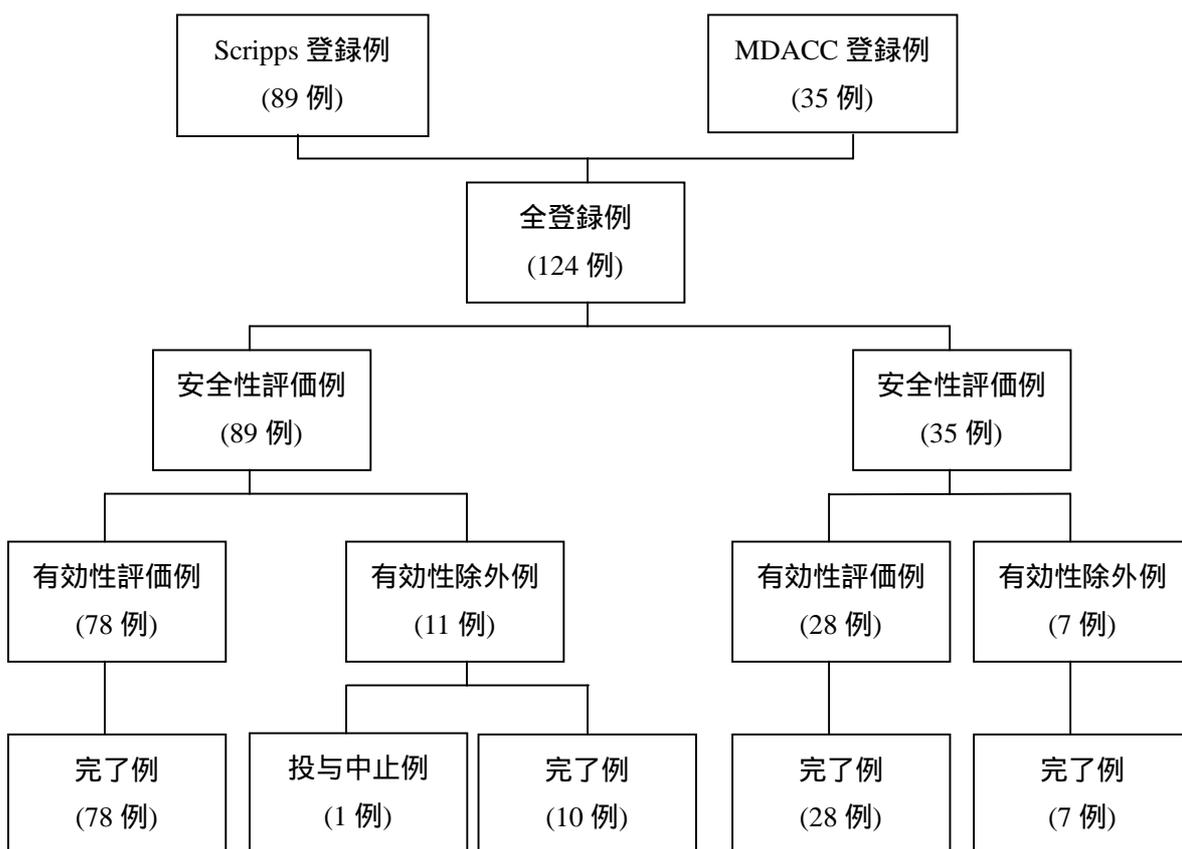
5) Jansen J et al.: Clinical staging system for hairy-cell leukemia. Blood 60:571-577,1982

試験成績

1) 患者背景

本試験に登録された症例数は Scripps が 89 例，MDACC が 35 例，計 124 例であった。表ト - 77 にあげた 18 例が有効性評価から除外され，106 例で本剤の有効性が検討された。投与 4 日目に脾臓破裂のため投与を中止し，投与 5 日目に摘脾が施行された 1 例以外は，中には一時中断した症例があったが全例が完了例であった(図ト - 10)。登録例 124 例の患者背景を表ト - 78 に，また有効性評価対象例 106 例の患者背景を表ト - 79 に示す。登録例の男女比は 17 : 3 と男性で高かった。

有効性評価可能症例 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 IFN- α または DCF であった。IFN- α 既治療例 35 例のうち 7 例は不応例，10 例は有害事象による投与中止例で，残りの 18 例は CR 又は PR が得られた後の再発例であった。DCF 既治療例 5 例のうち，4 例は DCF 不応例，1 例は DCF の複数コースに対して多様な反応(PR から無効まで)がみられた症例であった。また，非摘脾症例は 72 例で，その 76.4%に脾腫が認められた。



図ト - 10 患者の内訳

表ト - 77 有効性評価除外例の内訳

理由	症例数
HCL 病理組織学的診断の不確定*	5
非活動性 HCL**	7
登録 2 ヶ月前に IFN- α 投与歴があり，病態の進行なし	2
骨髄の追跡データなし	3
HCL に対する他治療施行***	1
計	18

*：投与前の骨髄が中央診断不能であった 3 例を含む

**：汎血球減少を認めない非活動性 HCL7 例中，白血球数が $10,000 \times 10^6/L$ 以上の高値 ($20,700, 37,400 \times 10^6/L$)を示した症例が 2 例存在し，これら共に CR であった

***：投与 4 日目に脾臓破裂発現のため投与を中止し，投与 5 日目に摘脾を施行

表ト - 78 全登録症例における患者背景

項目		Scripps(89 例)	MDACC(35 例)	計(124 例)
性別(男性 / 女性)		75(84.3%)/14(15.7%)	30(85.7%)/5(14.3%)	105(84.7%)/19(15.3%)
人種	白人	86(96.6%)	35(100%)	121(97.6%)
	ヒスパニック	2(2.2%)	0(0%)	2(1.6%)
	その他	1(1.1%)	0(0%)	1(0.8%)
年齢(中央値・範囲)		53(29 ~ 88)	49(29 ~ 74)	50.5(29 ~ 88)
体重 kg(中央値・範囲)		81.3(41.5 ~ 124.5) 〔 86 例 〕	80(56.5 ~ 101.0) 〔 35 例 〕	81(41.5 ~ 124.5) 〔 121 例 〕

表ト - 79 有効性評価対象例における患者背景

項目		Scripps(78 例)	MDACC(28 例)	計(106 例)
診断から投与開始までの期間 (中央値)		16.4 カ月 (0.4 ~ 171.1)	6.6 カ月 (0.6 ~ 234.2)	12.6 カ月 (0.4 ~ 234.2)
病 期 分 類	摘脾	29(37.2%)	5(17.9%)	34(32.1%)
	stage A	5(6.4%)	2(7.1%)	7(6.6%)
	stage B	12(15.4%)	3(10.7%)	15(14.2%)
	stage C	12(15.4%)	0(0.0%)	12(11.3%)
	非摘脾	49(62.8%)	23(82.1%)	72(67.9%)
	stage	23(29.5%)	15(53.6%)	38(35.9%)
	stage	17(21.8%)	4(14.3%)	21(19.8%)
	stage	9(11.5%)	4(14.3%)	13(12.3%)
	脾腫あり	38(77.6%)	17(73.9%)	55(76.4%)
不明	1(2.0%)	3(13.0%)	4(5.6%)	
肝腫		14(18.0%)	1(3.6%)	15(14.2%)
[不明]		[10(12.8%)]	[11(39.3%)]	[21(19.8%)]
リンパ節腫脹		16(20.5%)	3(10.7%)	19(17.9%)
[不明]		[7(9.0%)]	[9(32.1%)]	[16(15.1%)]
化学療法 未治療		52(66.7%)	18(64.3%)	70(66.0%)
	なし	34(43.6%)	16(57.1%)	50(47.2%)
	摘脾のみ	18(23.1%)	2(7.1%)	20(18.9%)
化学療法 既治療		26(33.3%)	10(35.7%)	36(34.0%)
IFN- のみ		13(16.7%)	5(17.9%)	18(17.0%)
IFN- 以外のみ		0(0.0%)	1(3.6%)	1(0.9%)
IFN- +DCF		2(2.6%)	0(0.0%)	2(1.9%)
IFN- +他剤		0(0.0%)	1(3.6%)	1(0.9%)
IFN- +摘脾		8(10.3%)	1(3.6%)	9(8.5%)
IFN- +DCF+摘脾		0(0.0%)	1(3.6%)	1(0.9%)
IFN- +摘脾+他剤		2(2.6%)	0(0.0%)	2(1.9%)
IFN- +DCF+摘脾+他剤		1(1.3%)	1(3.6%)	2(1.9%)

2) 有効性

有効性評価対象例 106 例における抗腫瘍効果の総合評価を表ト - 80 に示す。評価可能症例における CR 率は 66.0% , 有効率(CR , GPR 又は PR)は 87.7%であった。95%信頼区間はそれぞれ 56.1%-74.8% , 79.6%-93.0%であった。

臨床病期別に抗腫瘍効果を検討した結果 , CR 率及び有効率がそれぞれ , 非摘脾症例の Stage I 症例で 68.4% , 92.1% , Stage II 症例で 81.0% , 100% , Stage III 症例で 69.2% , 84.6% , 摘脾症例での Stage A 症例で 85.7% , 100% , Stage B 症例で 40.0% , 66.7% , Stage C 症例で 50.0% , 75.0%であり , 非摘脾症例全体ではそれぞれ 72.2% , 93.1% , 摘脾症例全体でそれぞれ 52.9% , 76.5%であった(表ト - 81)。以上より , 疾患の進行度及び前治療としての摘脾の有無にかかわらず本剤の有効性が確認された。

CR 例における CR 持続期間の中央値は 225 日以上で , 最長 CR 持続期間は 751 日+ (25 ヶ月+)であった。摘脾の有無で比較すると , 非摘脾症例(192 日+)に比べて摘脾症例(274 日+)で長期間持続した(表ト - 82)。

表ト - 80 抗腫瘍効果の総合評価

効果	Scripps (78 例)			MDACC (28 例)			合計 (106 例)		
	例数	%	95% 信頼区間	例数	%	95% 信頼区間	例数	%	95% 信頼区間
CR	51	65.4	53.7 ~ 75.6	19	67.9	47.6 ~ 83.4	70	66.0	56.1 ~ 74.8
GPR	10	12.8	6.7 ~ 22.8	3	10.7	2.8 ~ 29.4	13	12.3	7.0 ~ 20.4
PR	8	10.3	4.8 ~ 19.7	2	7.1	1.2 ~ 25.0	10	9.4	4.9 ~ 17.1
CR+GPR+PR	69	88.5	78.7 ~ 94.3	24	85.7	66.4 ~ 95.3	93	87.7	79.6 ~ 93.0
NR	9	11.5		4	14.3		13	12.3	

表卜 - 81 臨床病期別抗腫瘍効果

臨床病期		効果	Scripps(78 例)		MDACC (28 例)		合計(106 例)	
			症例数(%)		症例数(%)		症例数(%)	
非 摘 脾	Stage	CR	15(65.2)	22	11(73.3)	13	26(68.4)	35
		GPR	5(21.7)	(95.7)	1(6.7)	(86.7)	6(15.8)	(92.1)
		PR	2(8.7)		1(6.7)		3(7.9)	
		NR	1(4.3)		2(13.3)		3(7.9)	
	Stage	CR	14(82.4)	17	3(75.0)	4	17(81.0)	21
		GPR	2(11.8)	(100.0)	1(25.0)	(100.0)	3(14.3)	(100.0)
		PR	1(5.9)		0(0.0)		1(4.8)	
		NR	0(0.0)		0(0.0)		0(0.0)	
	Stage	CR	6(66.7)	8	3(75.0)	3	9(69.2)	11
		GPR	0(0.0)	(88.9)	0(0.0)	(75.0)	0(0.0)	(84.6)
		PR	2(22.2)		0(0.0)		2(15.4)	
		NR	1(11.1)		1(25.0)		2(15.4)	
小計	CR	35(71.4)	47	17(73.9)	20	52(72.2)	67	
	GPR	7(14.3)	(95.9)	2(8.7)	(87.0)	9(12.5)	(93.1)	
	PR	5(10.2)		1(4.3)		6(8.3)		
	NR	2(4.1)		3(13.0)		5(6.9)		
摘 脾	StageA	CR	5(100.0)	5	1(50.0)	2	6(85.7)	7
		GPR	0(0.0)	(100.0)	0(0.0)	(100.0)	0(0.0)	(100.0)
		PR	0(0.0)		1(50.0)		1(14.3)	
		NR	0(0.0)		0(0.0)		0(0.0)	
	StageB	CR	5(41.7)	8	1(33.3)	2	6(40.0)	10
		GPR	1(8.3)	(66.7)	1(33.3)	(66.7)	2(13.3)	(66.7)
		PR	2(16.7)		0(0.0)		2(13.3)	
		NR	4(33.3)		1(33.3)		5(33.3)	
	StageC	CR	6(50.0)	9	-	-	6(50.0)	9
		GPR	2(16.7)	(75.0)	-	-	2(16.7)	(75.0)
		PR	1(8.3)		-		1(8.3)	
		NR	3(25.0)		-		3(25.0)	
小計	CR	16(55.2)	22	2(40.0)	4	18(52.9)	26	
	GPR	3(10.3)	(75.9)	1(20.0)	(80.0)	4(11.8)	(76.5)	
	PR	3(10.3)		1(20.0)		4(11.8)		
	NR	7(24.1)		1(20.0)		8(23.5)		
合計	CR	51(65.4)	69	19(67.9)	24	70(66.0)	93	
	GPR	10(12.8)	(88.5)	3(10.7)	(85.7)	13(12.3)	(87.7)	
	PR	8(10.3)		2(7.1)		10(9.4)		
	NR	9(11.5)		4(14.3)		13(12.3)		

表卜 - 82 臨床病期別寛解到達期間・寛解持続期間

臨床病期		有効性評価可能例			Scrpps 78 例	MDACC 28 例	合計 106 例	
		効果	例数	期間(日)	中央値(範囲)	中央値(範囲)	中央値(範囲)	
非 摘 脾	Stage	CR	26	到達期間 持続期間	211 (104 ~ 801) 155+(0+ ~ 356+)	128 (41 ~ 297) 282+(0+ ~ 516+)	198 (41 ~ 801) 171+(0+ ~ 516+)	
		GPR	6	到達期間 持続期間	193(79 ~ 273) 102+(0+ ~ 448+)	187(187 ~ 187) 385 (385 ~ 385)	190(79 ~ 273) 190+(0+ ~ 448+)	
		PR	3	到達期間 持続期間	145(118 ~ 171) 672+(402 ~ 942+)	291(291 ~ 291) 252(252 ~ 252)	171(118 ~ 291) 402+(252 ~ 942+)	
	Stage	CR	17	到達期間 持続期間	134 (69 ~ 329) 240+(0+ ~ 751+)	117 (55 ~ 142) 196+(189+ ~ 197+)	120 (55 ~ 329) 197+(0+ ~ 751+)	
		GPR	3	到達期間 持続期間	116(97 ~ 134) 169+(105+ ~ 232+)	94(94 ~ 94) 280+(280+ ~ 280+)	97(94 ~ 134) 232+(105+ ~ 280+)	
		PR	1	到達期間 持続期間	142(142 ~ 142) 276+(276+ ~ 276+)	- -	142(142 ~ 142) 276+(276+ ~ 276+)	
	Stage	CR	9	到達期間 持続期間	217 (119 ~ 286) 166+(0+ ~ 365+)	175 (93 ~ 182) 179+(164+ ~ 209+)	182 (93 ~ 286) 176+(0+ ~ 365+)	
		GPR	0	到達期間 持続期間	- -	- -	- -	
		PR	2	到達期間 持続期間	243(219 ~ 267) 325+(313+ ~ 336)	- -	243(219 ~ 267) 325+(313+ ~ 336)	
	小計	CR	52	到達期間 持続期間			152(41 ~ 801) 192+(0+ ~ 751+)	
		GPR	9	到達期間 持続期間			134(79 ~ 273) 232+(0+ ~ 448+)	
		PR	6	到達期間 持続期間			195(118 ~ 291) 325+(252 ~ 942+)	
	摘 脾	Stage A	CR	6	到達期間 持続期間	119 (114 ~ 149) 264+(222+ ~ 316+)	55 (55 ~ 55) 213+(213+ ~ 213+)	119 (55 ~ 149) 246+(213+ ~ 316+)
			GPR	0	到達期間 持続期間	- -	- -	- -
			PR	1	到達期間 持続期間	- -	188(188 ~ 188) 182(182 ~ 182)	188(188 ~ 188) 182 (182 ~ 182)
Stage B		CR	6	到達期間 持続期間	151 (98 ~ 386) 244+(68+ ~ 290+)	65 (65 ~ 65) 379+(379+ ~ 379+)	138 (65 ~ 386) 265+(68+ ~ 379+)	
		GPR	2	到達期間 持続期間	113(113 ~ 113) 210+(210+ ~ 210+)	145(145 ~ 145) 284+(284+ ~ 284+)	129(113 ~ 145) 247+(210+ ~ 284+)	
		PR	2	到達期間 持続期間	122(118 ~ 125) 987+(585+ ~ 1388+)	- -	122(118 ~ 125) 987+(585+ ~ 1388+)	
Stage C		CR	26	到達期間 持続期間	114 (87 ~ 174) 292+(239+ ~ 386+)	- -	114 (87 ~ 174) 292+(239+ ~ 386+)	
		GPR	2	到達期間 持続期間	161(126 ~ 196) 541+(212+ ~ 870+)	- -	161(126 ~ 196) 541+(212+ ~ 870+)	
		PR	1	到達期間 持続期間	123(123 ~ 123) 1827+(1827+ ~ 1827+)	- -	123(123 ~ 123) 1827+(1827+ ~ 1827+)	
小計		CR	18	到達期間 持続期間			119(55 ~ 386) 274+(68+ ~ 386+)	
		GPR	4	到達期間 持続期間			136(113 ~ 196) 248+(210+ ~ 870+)	
		PR	4	到達期間 持続期間			124(118 ~ 188) 987+(182 ~ 1827+)	
合計		CR	70	到達期間 持続期間	147(69 ~ 801) 237+(0+ ~ 751+)	117(41 ~ 297) 204+(0+ ~ 516+)	134(41 ~ 801) 225+(0+ ~ 751+)	
			13	到達期間 持続期間	130 (79 ~ 273) 211+(0+ ~ 870+)	145(94 ~ 187) 284+(280+ ~ 385)	134(79 ~ 273) 232+(0+ ~ 870+)	
		GPR	10	到達期間 持続期間	134(118 ~ 267) 494+(276+ ~ 1827+)	240(188 ~ 291) 217+(182 ~ 252)	157(118 ~ 291) 369+(182 ~ 1827+)	
	13		到達期間 持続期間					

化学療法既治療例及び未治療例で抗腫瘍効果を比較すると(表ト - 83), CR 率はそれぞれ 63.9%, 67.1%, 有効率は 80.6%, 91.4%であった。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+であり, 前化学療法の有無にかかわらず速やかかつ持続的な効果が得られた。

DCF 既治療例の内訳は, 5 例中 4 例が DCF 不応例, 1 例は DCF の複数コースに対して多様な反応を示した症例(PR ~ NR)であった。DCF 既治療例 5 例中 DCF に対して不応であった 3 例は, 本剤に対して CR 又は PR を示した。DCF 既治療例における CR 到達期間(中央値)は 244 日であった。

なお, 評価可能症例 106 例での CR 到達期間(中央値)は 134 日, データカットオフ時点での CR 持続期間(中央値)は 225 日+で, 最長 751 日+(25 カ月+)であった。

IFN- 既治療例及び未治療例で比較すると, CR 率はそれぞれ 62.9%, 67.6%, 有効率は 80.0%, 91.5%であった。CR 到達期間(中央値)はそれぞれ 138 日, 134 日, CR 持続期間(中央値)は 218 日+, 228 日+であり, 前治療の有無にかかわらず同様であった。

表ト - 83 前治療の有無別抗腫瘍効果, 寛解到達期間, 寛解持続期間

前治療		効果	症例数(%)		寛解到達期間(日) 中央値(範囲)	寛解持続期間(日) 中央値(範囲)
化学療法	既治療	CR	23(63.9)	29 (80.6)	151(41 ~ 801)	213+(0+ ~ 751+)
		GPR	3(8.3)		113(100 ~ 193)	210+(0+ ~ 277+)
		PR	3(8.3)		188(118 ~ 291)	252+(182 ~ 585+)
		NR	7(19.4)			
	未治療	CR	47(67.1)	64 (91.4)	128(55 ~ 611)	228+(0+ ~ 750+)
		GPR	10(14.3)		140(79 ~ 273)	256+(92 ~ 870+)
		PR	7(10.0)		142(118 ~ 267)	402+(276+ ~ 1827+)
		NR	6(8.6)			
DCF	既治療	CR	2(40.0)	3 (60.0)	244(210 ~ 278)	127+(70+ ~ 183+)
		GPR	0(0.0)		-	-
		PR	1(20.0)		188(188 ~ 188)	182(182 ~ 182)
		NR	2(40.0)			
	未治療	CR	68(67.3)	90 (89.1)	126(41 ~ 801)	228+(0+ ~ 751+)
		GPR	13(12.9)		134(79 ~ 273)	232+(0+ ~ 870+)
		PR	9(8.9)		142(118 ~ 291)	402+(252 ~ 1827+)
		NR	11(10.9)			
IFN-	既治療	CR	22(62.9)	28 (80.0)	138(41 ~ 801)	218+(0+ ~ 751+)
		GPR	3(8.6)		113(100 ~ 193)	210+(0+ ~ 277+)
		PR	3(8.6)		188(118 ~ 291)	252+(182 ~ 585+)
		NR	7(20.0)			
	未治療	CR	48(67.6)	65 (91.5)	134(55 ~ 611)	228+(0+ ~ 750+)
		GPR	10(14.1)		140(79 ~ 273)	256+(92 ~ 870+)
		PR	7(9.9)		142(118 ~ 267)	402+(276+ ~ 1827+)
		NR	6(8.5)			
全例		CR	70(66.0)	93 (87.7)	134(41 ~ 801)	225+(0+ ~ 751+)
		GPR	13(12.3)		134(79 ~ 273)	232+(0+ ~ 870+)
		PR	10(9.4)		157(118 ~ 291)	369+(182 ~ 1827+)
		NR	13(12.3)			

さらに IFN- に対する不応/不耐例 17 例及び初回反応例 18 例に対する本剤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%で同様であった。寛解到達期間は、初回反応例に比べて不応/不耐例で若干長かったものの、CR 持続期間(中央値)は、不応/不耐例で 244 日+、初回反応例で 213 日+であった(表ト - 84)。

表ト - 84 IFN- 既治療例における効果

症例	有効性	症例数(%)		寛解到達期間(日)	寛解持続期間(日)
				中央値(範囲)	中央値(範囲)
IFN- 不応/不耐	CR	11(64.7)	13	151(88 ~ 415)	244+(0+ ~ 751+)
	GPR	0(0.0)	(76.5)		
	PR	2(11.8)		240(188 ~ 291)	217+(182 ~ 252)
	NR	4(23.5)			
IFN- 初回反応	CR	11(61.1)	15	120(41 ~ 801)	213+(0+ ~ 407+)
	GPR	3(16.7)	(83.3)	113(100 ~ 193)	210+(0+ ~ 277+)
	PR	1(5.6)		118(118 ~ 118)	585+(585+ ~ 585+)
	NR	3(16.7)			
全例	CR	22(62.9)	28	138(41 ~ 801)	218+(0+ ~ 751+)
	GPR	3(8.6)	(80.0)	113(100 ~ 193)	210+(0+ ~ 277+)
	PR	3(8.6)		188(118 ~ 291)	252+(182 ~ 585+)
	NR	7(20.0)			

末梢血 hairy cell が血中から消失するのに要した期間(中央値)は 10 日、骨髄中 hairy cell が消失するのに要した期間(中央値)は 134 日であった(表ト - 85)。

なお、血液学的検査値が正常化した後しばらくして骨髄穿刺及び生検を行うことが多かったため、CR 到達期間及び骨髄中 hairy cell 消失に要する期間は実際よりも長く評価されている可能性がある。

表ト - 85 末梢血及び骨髄中の hairy cell 消失期間(日)

	症例数及び消失期間(中央値；範囲)					
	Scripps		MDACC		合計	
末梢血 hairy cell	65 例	9(3 ~ 342)	7 例	13(6 ~ 604)	72 例	10(3 ~ 604)
骨髄中 hairy cell	51 例	147(69 ~ 801)	19 例	117(41 ~ 297)	70 例	134(41 ~ 801)

表ト - 86 に血液学的検査値の正常化に要した期間を示し，図ト - 11 ~ 図ト - 16 に血小板数，好中球数，ヘモグロビンの時間的推移を示す。投与前に低下を示していた血液学的検査値は，本剤投与後一旦低下した後に正常化し，評価可能症例 106 例中 97 例 (91.5%) で血小板数，好中球数，ヘモグロビンが正常化するまでの期間(中央値)は 65 日であった。

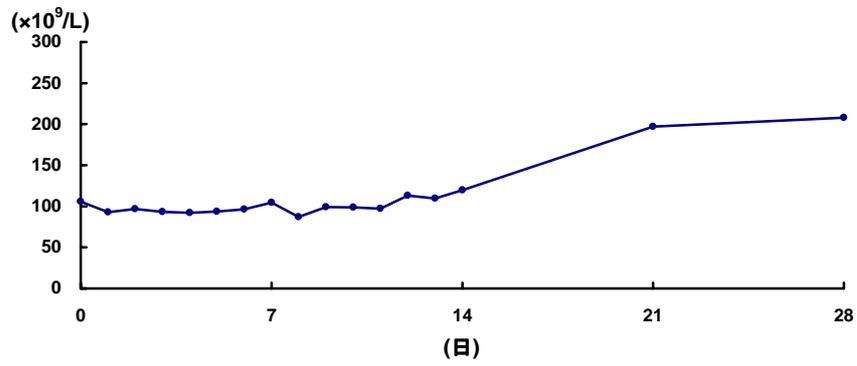
血小板数の投与前値は平均 $106 \times 10^9/L$ (n=124) で 投与 8 日目に最低値 $87 \times 10^9/L$ (n=62) に至ったが，12 日目までには正常化 ($100 \times 10^9/L$) し，4 週目以降は $> 200 \times 10^9/L$ となった(図ト - 11，図ト - 14)。

好中球数の投与前値は平均 $1,290 \times 10^6/L$ (n=124) で，投与 14 日目に最低値 $493 \times 10^6/L$ (n=57) に至ったが，5 週目までに正常化 ($1,500 \times 10^6/L$) し，12 週目以降 $> 3,000 \times 10^6/L$ となった(図ト - 12，図ト - 15)。

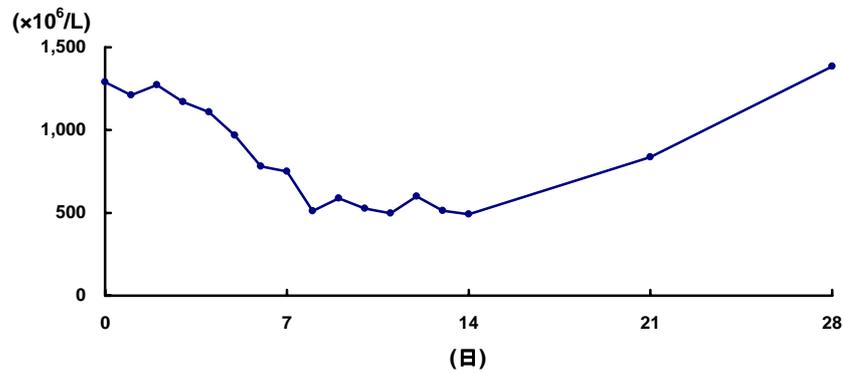
ヘモグロビンの投与前値は平均 $11.3g/dL$ (n=124) で，投与 13 日目に最低値 $9.9g/dL$ (n=59) に至ったが，8 週目までに正常化 ($12g/dL$) し，その後上昇して 12 ヶ月目には $15.0g/dL$ となった(図ト - 13，図ト - 16)。

表ト - 86 血液学的検査値の正常化に要した期間

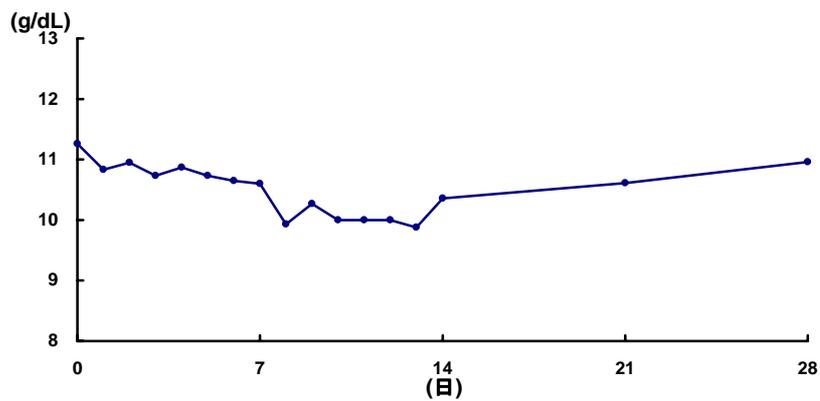
血液学的検査値 (基準値)	基準値を満たすまでの時間(日) 中央値(範囲)					
	Scripps	例数	MDACC	例数	合計	例数
血小板数 ($100 \times 10^9/L$)	16(3 ~ 278)	62	14(2 ~ 21)	15	15(2 ~ 278)	77
好中球数 ($1500 \times 10^6/L$)	39(12 ~ 210)	71	35(14 ~ 182)	24	37(12 ~ 210)	95
ヘモグロビン ($12.0g/dL$)	64(13 ~ 267)	66	48(14 ~ 501)	17	58(13 ~ 501)	83
血小板数，好中球，ヘモグロビン					65	97



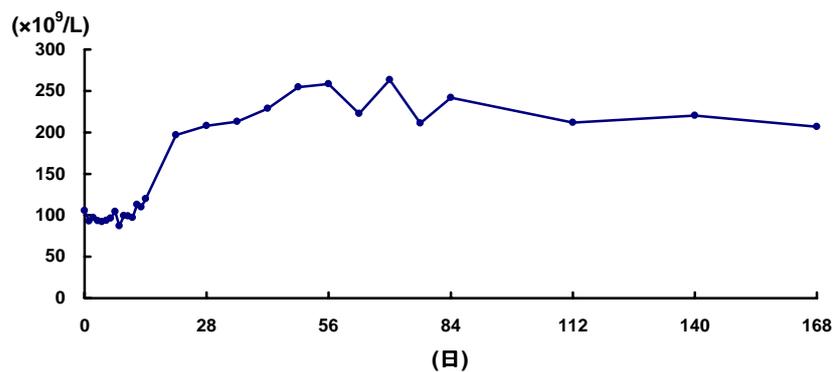
図ト-11 血小板数(中央値)の推移 - 投与後1ヵ月間 -



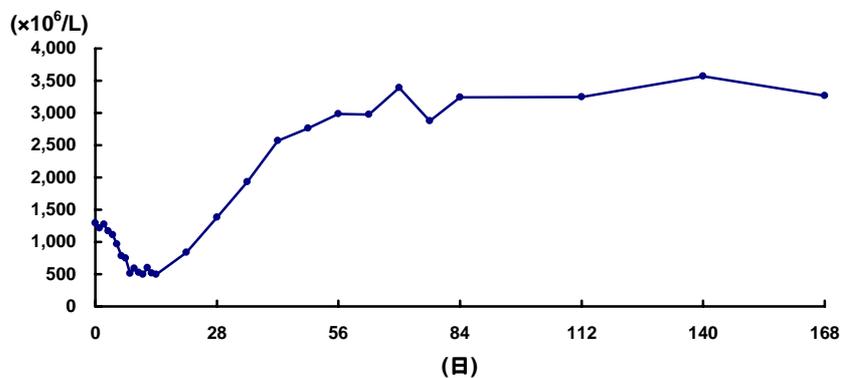
図ト-12 好中球数(中央値)の推移 - 投与後1ヵ月間 -



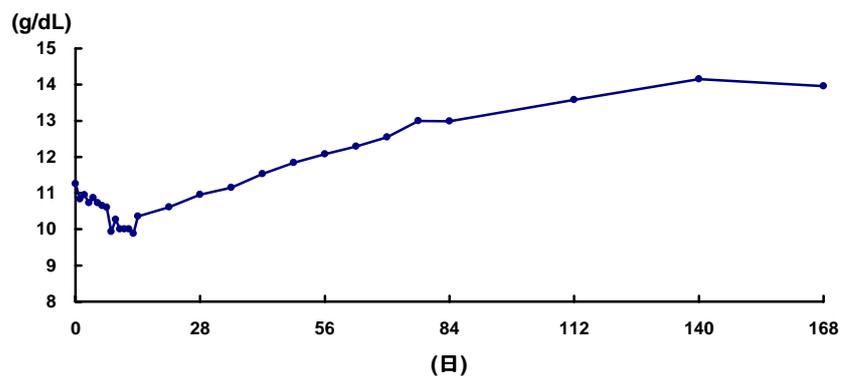
図ト-13 ヘモグロビン(中央値)の推移 - 投与後1ヵ月間 -



図ト-14 血小板数(中央値)の推移 - 投与後半年間 -



図ト-15 好中球数(中央値)の推移 - 投与後半年間 -



図ト-16 ヘモグロビン(中央値)の推移 - 投与後半年間 -

評価可能症例中、本剤投与前後に赤血球、血小板の輸血を要した症例数の推移を表ト - 87、表ト - 88 に示す。本剤投与開始後 2 週間に認められる貧血及び血小板減少の発現に一致して、赤血球又は血小板の輸血を要した症例数は投与 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た。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)。

表ト - 87 赤血球輸血を要した症例数の推移

期間		Scripps			MDACC			合計		
		全症例数	輸血症例	%	全症例数	輸血症例	%	全症例数	輸血症例	%
投与前	6ヵ月	78	6	7.69	28	1	3.57	106	7	6.60
	5ヵ月	78	3	3.85	28	1	3.57	106	4	3.77
	4ヵ月	78	6	7.69	28	1	3.57	106	7	6.60
	3ヵ月	78	8	10.26	28	1	3.57	106	9	8.49
	2ヵ月	78	9	11.54	28	1	3.57	106	10	9.43
	1ヵ月	78	23	29.49	28	2	7.14	106	25	23.58
	投与後	1ヵ月	78	38	48.72	28	8	28.57	106	46
2ヵ月		78	7	8.97	27	1	3.70	105	8	7.62
3ヵ月		77	1	1.30	27	1	3.70	104	2	1.92
4ヵ月		76	0	0.00	27	1	3.70	103	1	0.97
5ヵ月		76	2	2.63	27	1	3.70	103	3	2.91
6ヵ月		76	1	1.32	27	1	3.70	103	2	1.94
7ヵ月		76	2	2.63	27	1	3.70	103	3	2.91
8ヵ月		76	0	0.00	27	0	0.00	103	0	0.00
9ヵ月		75	1	1.33	26	0	0.00	101	1	0.99
10ヵ月		75	0	0.00	26	0	0.00	101	0	0.00
11ヵ月		75	0	0.00	26	0	0.00	101	0	0.00
12ヵ月		75	0	0.00	26	0	0.00	101	0	0.00
13ヵ月		75	0	0.00	26	0	0.00	101	0	0.00

表ト - 88 血小板輸血を要した症例数の推移

期間	Scripps			MDACC			合計			
	全症例数	輸血症例	%	全症例数	輸血症例	%	全症例数	輸血症例	%	
投与前	6ヵ月	78	0	0.00	28	1	3.57	106	1	0.94
	5ヵ月	78	1	1.28	28	1	3.57	106	2	1.89
	4ヵ月	78	0	0.00	28	1	3.57	106	1	0.94
	3ヵ月	78	0	0.00	28	1	3.57	106	1	0.94
	2ヵ月	78	1	1.28	28	1	3.57	106	2	1.89
	1ヵ月	78	4	5.13	28	1	3.57	106	5	4.72
投与後	1ヵ月	78	12	15.38	28	2	7.14	106	14	13.21
	2ヵ月	78	1	1.28	27	1	3.70	105	2	1.90
	3ヵ月	77	0	0.00	27	1	3.70	104	1	0.96
	4ヵ月	76	0	0.00	27	1	3.70	103	1	0.97
	5ヵ月	76	0	0.00	27	1	3.70	103	1	0.97
	6ヵ月	76	0	0.00	27	1	3.70	103	1	0.97
	7ヵ月	76	1	1.32	27	1	3.70	103	2	1.94
	8ヵ月	76	0	0.00	27	0	0.00	103	0	0.00
	9ヵ月	75	0	0.00	26	0	0.00	101	0	0.00
	10ヵ月	75	0	0.00	26	0	0.00	101	0	0.00
	11ヵ月	75	0	0.00	26	0	0.00	101	0	0.00
	12ヵ月	75	0	0.00	26	0	0.00	101	0	0.00
	13ヵ月	75	0	0.00	26	0	0.00	101	0	0.00

有効性評価可能症例 106 例中 7 例に 2 コース目, そのうちの 1 例にはさらに 3 コース目が投与された。本剤の初回コース投与で無効であった 5 例では, 2 コース目投与後も全体的に効果はみられなかった。一方, 初回コースで PR が認められた後に再発した 2 例に 2 コース目が投与された結果, 1 例で骨髄での PR を認めた(表ト - 89)。

表ト - 89 2 コース以上投与症例での反応

1 コース目の効果	2 コース目の効果
NR	末梢血の改善みられず, IFN- 治療開始
NR	投与後データ不足のため評価不能
NR	末梢血改善, 骨髄は改善せず
NR	病態進行による呼吸器疾患のため死亡
NR	骨髄の改善みられず (3 コース目投与 リンパ節腫脹・肝腫なし, 骨髄未検査)
PR 病理学的進行*	骨髄の PR
PR 臨床的進行**	情報が不十分のため評価不能

*: 骨髄中の hairy cell が投与前値の 25% にまで増加

** : 基準値(ヘモグロビン 12 g/dL, 好中球数 $1500 \times 10^6/L$, 血小板数 $100 \times 10^9/L$)よりヘモグロビン 2 g/dL 減少, 好中球数 25% 減少又は血小板数 $50 \times 10^9/L$ 減少

3) 安全性

5%以上の頻度で発現した有害事象を表ト - 90 に示した。また、投与 2 週以内及び 2 週以降別に、Scripps 又は MDACC のどちらかの施設で 5%以上の頻度で発現した有害事象を表ト - 91 に示した。なお、発熱、感染に関する情報は表ト - 92 ~ 表ト - 94 に別項としてまとめた。

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 60% 軽度又は中等度 30%、少なくとも 1 件の重度の有害事象は 10% の症例で認められた。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。

無力症、疲労及びめまいは基礎疾患、紫斑は血小板減少によるもので、悪寒及び発汗は発熱による二次性のものである可能性が考えられた。食欲低下、悪心、便秘及び下痢は本剤投与、注射部位の皮膚反応は薬剤の投与方法、咳嗽及び呼吸音異常・胸部音異常は併発感染、おそらく本剤の骨髄抑制作用に関連する可能性が考えられた。頭痛と本剤との関連は不明であるが、一部の患者では発熱を伴っていた。発疹の大部分は中等度ないし軽度であったが、2 例が重度であった。この 2 例では、発疹の原因となりうることから、本剤だけでなくこれらの薬物との関連の可能性も考えられた。悪心(29.0%)の大部分は軽度で、6 例が中等度、1 例が重度であった。悪心のほとんどは制吐剤による治療を必要としなかった。

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。

HCL は主として心血管疾患に罹りやすい高齢男性を冒す疾患であるため、心血管系の事象が報告された全症例に関して評価を行った。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、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、1 例は本剤投与の約 1 年後に中等度の頻脈を示した。以上より、本剤は基礎的な心血管疾患に対して特に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。

表卜 - 90 有害事象 (発現率5%以上)

有害事象		軽度	中等度	重度	合計 (N=124)	発現率
一般の全身障害	疲労	56	11	2	69	55.6%
	悪寒	16	2	0	18	14.5%
	倦怠感	13	2	1	16	12.9%
	無力症	16	2	0	18	14.5%
	疼痛(腹部)	9	4	2	15	12.1%
	疼痛(躯幹)	8	3	1	12	9.7%
	疼痛(四肢)	8	1	1	10	8.1%
	疼痛(全身)	5	2	1	8	6.5%
心・血管障害(一般)	浮腫	14	3	0	17	13.7%
	頻脈	10	1	1	12	9.7%
	心雑音	8	0	0	8	6.5%
	低血圧	6	1	0	7	5.6%
消化管障害	悪心	32	6	2	40	32.3%
	便秘	17	2	1	20	16.1%
	下痢	17	2	0	19	15.3%
	嘔吐	12	4	1	17	13.7%
	鼓腸放屁	10	0	0	10	8.1%
血管(心臓外)障害	紫斑	17	1	0	18	14.5%
	点状出血	10	1	0	11	8.9%
筋・骨格系障害	筋肉痛	10	4	0	14	11.3%
	関節痛	9	4	0	13	10.5%
中枢・末梢神経系障害	頭痛	32	3	1	36	29.0%
	めまい	16	1	0	17	13.7%
	不眠	12	3	0	15	12.1%
	不安	8	2	0	10	8.1%
	うつ病	6	2	0	8	6.5%
代謝・栄養障害	食欲低下	29	3	0	32	25.8%
呼吸器系障害	咳嗽	20	1	0	21	16.9%
	呼吸音異常	18	0	0	18	14.5%
	胸部音異常	15	0	0	15	12.1%
	息切れ	10	3	0	13	10.5%
	咽頭炎	10	0	0	10	8.1%
	上気道感染	7	0	0	7	5.6%
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	37	7	2	46	37.1%
	発汗	16	3	0	19	15.3%
	皮膚反応(注射部位)	18	1	0	19	15.3%
	疼痛(皮膚)	11	2	0	13	10.5%
	紅斑	11	1	0	12	9.7%
	そう痒	10	2	0	12	9.7%

表ト-91 投与2週以内及び2週以降にみられた有害事象

有害事象	投与2週以内						投与2週以降					
	Scrips(89例)		MDACC(35例)		合計(124例)		Scrips(89例)		MDACC(35例)		合計(124例)	
	発現 例数	発現 率(%)	発現 例数	発現 率(%)	発現 例数	発現 率(%)	発現 例数	発現 率(%)	発現 例数	発現 率(%)	発現 例数	発現 率(%)
全有害事象	83	93.3	27	77.1	110	88.7	56	62.9	24	68.6	80	64.5
一般的全身障害												
無力症	9	10.1	4	11.4	13	10.5	4	4.5	2	5.7	6	4.8
疲労	52	58.4	9	25.7	61	49.2	13	14.6	4	11.4	17	13.7
悪寒	15	16.9	1	2.9	16	12.9						
倦怠感	10	11.2	0	0.0	10	8.1	5	5.6	2	5.7	7	5.7
腹痛	9	10.1	1	2.9	10	8.1						
疼痛(躯幹)	8	9.0	0	0.0	8	6.5						
疼痛(四肢)	5	5.6	1	2.9	6	4.8	3	3.4	2	5.7	5	4.0
ウイルス感染							1	1.1	2	5.7	3	2.4
栄養・代謝障害												
食欲低下	27	30.3	1	2.9	28	22.6	5	5.6	0	0.0	5	4.0
血管(心臓外障害)												
紫斑	13	14.6	2	5.7	15	12.1	2	2.3	3	8.6	5	4.0
点状出血	10	11.2	1	2.9	11	8.9						
中枢・末梢神経系障害												
めまい	16	18.0	0	0.0	16	12.9						
頭痛	25	28.1	4	11.4	29	23.4	7	7.9	1	2.9	8	6.5
不安	7	7.9	1	2.9	8	6.5						
不眠	9	10.1	1	2.9	10	8.1						
うつ病							5	5.6	0	0.0	5	4.0
心・血管障害(一般)												
浮腫	7	7.9	3	8.6	10	8.1	8	9.0	0	0.0	8	6.5
頻脈	8	9.0	2	5.7	10	8.1						
心雑音	8	9.0	0	0.0	8	6.5						
鼻出血	6	6.7	0	0.0	6	4.8						
低血圧	4	4.5	2	5.7	6	4.8						
呼吸器系障害												
息切れ	8	9.0	1	2.9	9	7.3	5	5.6	1	2.9	6	4.8
呼吸音異常	16	18.0	1	2.9	17	13.7						
咳嗽	15	16.9	0	0.0	15	12.1	5	5.6	1	2.9	6	4.8
胸部音異常	15	16.9	0	0.0	15	12.1						
咽頭炎	3	3.4	2	5.7	5	4.0	5	5.6	0	0.0	5	4.0
上気道感染							3	3.4	3	8.6	6	4.8
消化管障害												
疼痛(胃腸部)	2	2.3	2	5.7	4	3.2						
鼓腸放屁	8	9.0	0	0.0	8	6.5						
悪心	29	32.6	7	20.0	36	29.0	7	7.9	1	2.9	8	6.5
嘔吐	15	16.9	2	5.7	17	13.7						
便秘	15	16.9	2	5.7	17	13.7	5	5.6	0	0.0	5	4.0
下痢	11	12.4	4	11.4	15	12.1						
皮膚・皮膚付属器障害												
疼痛(皮膚)	11	12.4	0	0.0	11	8.9						
そう痒	9	10.1	2	5.7	11	8.9	0	0.0	2	5.7	2	1.6
紅斑	10	11.2	0	0.0	10	8.1						
発疹	32	36.0	6	17.1	38	30.6	10	11.2	2	5.7	12	9.7
皮膚反応(注射部位)	14	15.7	5	14.3	19	15.3						
発汗	13	14.6	1	2.9	14	11.3	6	6.7	1	2.9	7	5.7
腫瘍(皮膚/皮下)							0	0.0	2	5.7	2	1.6
筋・骨格系障害												
筋肉痛	9	10.1	1	2.9	10	8.1						
関節痛							6	6.7	2	5.7	8	6.5
関節炎							0	0.0	3	8.6	3	2.4

発熱(37.8)の発現状況を表ト - 92 , 月別の発熱発現件数を表ト - 93 に示す。

124 例中 89 例に発熱を認め , 1 症例あたりの平均発熱発現件数は 1.4 件であった。発熱の過半数(53.7%)は軽度で , 11.6%は重度(40)と判定された。発熱の大部分は感染を伴わず , 原因不明であった(表ト - 92)。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%) , 重度は 14 件(13.2%)であった。

表ト - 92 発熱状況

	発現件数	発現率(%)
症例数(%)	89/124(発現例数)	71.8
発熱発現件数 (1 症例あたりの平均発熱件数)	121 (1.4)	
重症度		
軽度	65	53.7
中等度	42	34.7
重度	14	11.6
処置した症例		
解熱薬	71	58.7
抗生物質	85	70.2
入院を要した発熱件数	73	60.3
感染との関連性がある発熱件数*	36	29.8

* : 臨床所見 , 臨床検査又は放射線検査所見で感染を確認

表ト - 93 月別の発熱発現件数

観察時期及び重症度		Scripps		MDACC		合計	
		評価症例数	件数	評価症例数	件数	評価症例数	件数(%)
投与後 1ヵ月	全発熱件数	89	81	35	25	124	106(87.6)
	軽度		40		13		53(50.0)
	中等度		31		8		39(36.8)
	重度		10		4		14(13.2)
投与後 2ヵ月	全発熱件数	89	5	34	1	123	6(5.0)
	軽度		3		1		4(66.7)
	中等度		2		0		2(33.3)
	重度		0		0		0(0)
投与後 3ヵ月	全発熱件数	88	1	34	2	122	3(2.5)
	軽度		1		2		3(100)
	中等度		0		0		0(0)
	重度		0		0		0(0)

感染症例は , 総数を求めるため感染件数にかかわらず月毎に 1 症例 1 回として数えた。投与開始直前の 1 ヶ月間では 11.3%の症例で感染がみられたが , 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。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(表ト - 94)。投与後 1 ヶ月の明らかな感染率の上昇は , 治療の急性期における好中球減少による可能性が高い。一方 , 重度のリンパ球減少が認

められたものの、免疫抑制患者に特徴的な重度の日和見感染(カリニ肺炎，鳥型結核菌など)は伴わなかった。

表ト - 94 月別の感染発現件数

観察時期及び重症度*		評価症例数	件数
投与前 1 ヶ月	全感染症	124	16(14 例/124 例；11.3%)
	軽度		9
	中等度		6
	重度		0
	不明		1
投与後 1 ヶ月	全感染症	124	57(38 例/124 例；30.6%)
	軽度		34
	中等度		16
	重度		6
	不明		1
投与後 2 ヶ月	全感染症	123	14(10 例/123 例；8.1%)
	軽度		9
	中等度		5
	重度		0
	不明		0

*：重症度

「軽度」：局所治療だけを必要とするか治療を必要としない感染(口腔単純ヘルペス，粘膜カンジダ症，副鼻腔炎など)

「中等度」：抗生物質の全身投与を必要とし，しばしば入院を伴う(尿路感染，肺炎，抗生物質感受性微生物による敗血症，重度のフレグモネなど)

「重度」：入院を必要とする生命を脅かす感染で，しばしば ICU への入院及び抗生物質の全身投与を必要とする

感染率上昇の原因と考えられた好中球減少をはじめとするヘモグロビン減少，血小板減少は，投与後 4 週間でそれぞれ 68.5%，41.1%，14.5%の症例で認められたが(表ト - 95)，投与後 8 週目では好中球数，ヘモグロビン，血小板数は正常化し(表ト - 86)，リンパ球は減少を認めた。

T ヘルパー/インデューサー細胞の表面マーカーである CD4 陽性細胞数及び T キラー/サプレッサー細胞の表面マーカーである CD8 陽性細胞数並びに CD4/CD8 比について，各時点で測定された平均値の推移を表ト - 96 に示した。各時点で測定された平均値の推移から 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，その後回復傾向を認めた。投与前において 1.8 であった CD4/CD8 比は，0.9~2.1 で推移した。また，観察時点を可能な限り国内第 相臨床試験(HCL)と同一とし基本統計量を求め，投与前値との差について Wilcoxon 符号付き順位検定を行った結果を表ト - 97 に示し，経時的に測定されたリンパ球の推移並びに検定結果を表ト - 98 に示した。投与前値に比し有意な減少を認めた項目は，第 1 コースにおける第 15 日目から 13~18 ヶ月目までのリンパ球数，3 ヶ月目から 4 ヶ月目までの CD4 陽性細胞数，CD8 陽性細胞数であった。

表ト - 95 投与後 4 週間に著明な血球減少を認めた症例数

項目	期間	Scripps(89 例)	MDACC(35 例)	合計(124 例)
好中球 ($500 \times 10^6/L$ 未満の症例数)	投与前	26(29.2%)	5(14.3%)	31(25.0%)
	投与後 4 週間	65(73.0%)	20(57.1%)	85(68.5%)
ヘモグロビン (8.5g/dL 未満の症例数)	投与前	12(13.5%)	3(8.6%)	15(12.1%)
	投与後 4 週間	42(47.2%)	9(25.7%)	51(41.1%)
血小板 ($20 \times 10^9/L$ 未満の症例数)	投与前	5(5.6%)	1(2.9%)	6(4.8%)
	投与後 4 週間	16(18.0%)	2(5.7%)	18(14.5%)

表ト - 96 リンパ球サブセット(各時点における平均値)の推移

期間	全症例数	CD4	全症例数	CD8	全症例数	CD4/CD8	全症例数	リンパ球数
投与前	78	766.2	78	618.5	78	1.8	78	5062.7
1~3ヵ月	20	357.6	20	308.9	20	2.1	20	2252.0
4~6ヵ月	44	272.7	44	356.7	54	1.7	44	993.1
7~9ヵ月	36	282.4	36	314.8	44	1.4	37	1365.9
10~12ヵ月	9	344.7	9	516.8	12	0.9	9	1339.9
13~15ヵ月	16	306.7	16	330.1	22	1.6	16	1220.8
>15ヵ月	14	447.2	14	522.0	18	1.3	14	1632.9

CD4, CD8 数は, リンパ球数にそれぞれの百分率をかけ合わせて求めた。

CD4, CD8 の百分率のみでリンパ球数の測定値がない場合は, CD4/CD8 比のみを求めた。

表ト - 97 CD4 陽性細胞数, CD8 陽性細胞数, CD4/CD8 比の基本統計量

投与後経過日数		開始前	29日目	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
CD4	中央値	542	116	177	269	200
	最大値	3,109	116	229	1,437	874
	最小値	58	116	124	65	71
	平均値	698	116	177	395	288
	標準偏差	565	-	74	392	213
	有意確率	-	1.0000	0.5000	<u>0.0007*</u>	<u>0.0001*</u>
	症例数	62	1	2	13	30
CD8	中央値	417	47	70	158	202
	最大値	2,495	47	107	1,832	2,352
	最小値	48	47	34	5	28
	平均値	612	47	70	332	409
	標準偏差	600	-	52	484	525
	有意確率	-	1.0000	0.5000	<u>0.0215*</u>	<u>0.0179*</u>
	症例数	62	1	2	13	30
CD4 / CD8 比	中央値	1.69	2.47	2.92	1.51	0.85
	最大値	9.66	2.47	3.68	19.32	5.46
	最小値	0.24	2.47	2.15	0.20	0.18
	平均値	1.79	2.47	2.92	3.53	1.31
	標準偏差	1.39	-	1.09	5.49	1.32
	有意確率	-	1.0000	0.5000	0.6257	0.0515
	症例数	71	1	2	14	38

単位: μL

表ト - 98 リンパ球数の基本統計量

投与後日数	開始前	15日目	29日目	2ヵ月目	3ヵ月目	4ヵ月目	7-12ヵ月
リンパ球数	中央値	1,724	441	468	651	814	1,080
	最大値	36,720	32,200	5,600	6,272	5,166	12,232
	最小値	0	35	0	24	129	53
	平均値	3,341	1,179	600	906	1,035	1,218
	標準偏差	4,638	3,304	727	912	896	1,378
	有意確率		<u>0.0001*</u>	<u>0.0001*</u>	<u>0.0001*</u>	<u>0.0001*</u>	<u>0.0001*</u>
	例数	124	116	109	105	83	105

投与後日数	13-18ヵ月	19-24ヵ月	25-30ヵ月	31-36ヵ月	37-42ヵ月	55-60ヵ月	61-66ヵ月
リンパ球数	中央値	1,276	1,152	1,582	1,976	1,880	3,925
	最大値	4,272	4,080	3,528	3,913	3,240	4,108
	最小値	240	440	750	840	520	3,741
	平均値	1,534	1,395	1,966	2,264	1,880	3,925
	標準偏差	972	1,004	1,057	1,279	1,923	260
	有意確率	<u>0.0001*</u>	0.4457	0.4609	0.5625	0.5000	1.0000
	例数	71	15	8	6	2	2

単位： μL

4) まとめ

本剤は、0.09 mg/kg/日(3.6 mg/m²/日)の用量で7日間持続静脈内投与のみでHCLに高い有効性を示し、通常12ヵ月以上に渡る維持投与が必要なIFN- よりも有効性は高く、最大効果を得るのに数ヵ月の投与を必要とするDCFとほぼ同程度であった。

本剤1コース投与後の評価可能症例におけるCR率は66.0%、有効率は87.7%であり、有効例93例ではHCLに伴う汎血球減少が早期に改善し、投与1ヵ月以降に血小板、投与2ヵ月以降に赤血球の輸血を受けた症例はなかった。

本剤の有効性は前化学療法(IFN- , DCF)の有無に無関係であり、これらの薬剤と交叉耐性を示さなかった。また、Jansen臨床病期分類に基づく疾患の進行度による有効性の差はほとんどなかった。

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 12.0 g/dL、血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$ 、好中球 $1500 \times 10^6/\text{L}$ へと正常化するまでの期間(中央値)は投与後65日(2ヵ月)であった。

CR到達期間(中央値)は134日、データカットオフ時点でのCR持続期間(中央値)は225日+、最長期間は751日+(25ヵ月+)で、CR症例での再発は認められなかった。

本剤投与による耐容性は良好であり、投与後2週間に20%を超える症例で報告された有害事象には疲労(49.2%)、発疹(30.6%)、悪心(29.0%)、頭痛(23.4%)、食欲低下(22.6%)があった。さらに、15日目から追跡最終日までについても疲労(13.7%)、発疹(9.7%)及び悪心(6.5%)が最も高頻度に報告された有害事象であった。その他、多くの症例に骨髄抑制、発熱、感染がみられたが、それらは投与後1,2ヵ月目に特に多く、リンパ球及び白血球は投与後8週目まで有意な減少が認められた。一方、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、好中球などは投与8週間には有意な増加が認められた。CD4陽性細

胞数及び CD8 陽性細胞数は投与後 9 ヶ月間は低下し，その後回復傾向がみられた。また，CD4/CD8 比は 10～12 ヶ月目に最低値 0.9 を示したが，本剤の治験中，免疫抑制患者に特徴的な重篤な日和見感染は発現しなかった。以上より，HCL 患者における本剤 0.09 mg/kg/日(3.6 mg/m²/日)，7 日間持続静脈内投与の有効性と安全性が確認できたと考えられた。

(3) その他，HCL を対象とした海外臨床試験成績

FDA 申請データ中の症例に含まれない HCL 患者を対象とした本剤の海外臨床試験成績を表ト - 99 にまとめた。これらの 4 試験での CR 率は 75～86%，有効率 86～100%で，FDA 申請データとほぼ同様の成績であった。これらの試験成績により，HCL 患者における本剤 0.09 mg/kg/日，7 日間持続静脈内投与における有効性が広く確認されたと考えられる。

表ト - 99 HCL を対象とした海外臨床試験成績

報告者	評価 症例数	有効性(症例数；%)				有効率	実施施設名 (試験期間)
		CR	PR	MR	NR		
Juliusson ⁶⁾	14	12(86)	0	2(14)	0	86%	Huddinge Hospital, Sweden (. . - .)
Tallman ⁷⁾	50	40(80)	9(18)	-	1(2)	98%	Robert H. Lurie Cancer Center of Northwestern University, USA (. . - .)
Hoffman ⁸⁾	49	37(76)	12(24)	-	0	100%	Long Island Jewish Medical Center, USA (. . - .)
Lauria ⁹⁾	40	30(75)	10(25)	-	0	100%	Siena University, Italy (. . - .)

6) Juliusson G et al. Rapid recovery from cytopenia in hairy cell leukemia after treatment with 2-chloro-2'-deoxyadenosine (CdA): relation to opportunistic infections. Blood 79(4):888-894, 1992

7) Tallman MS et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 88(6):1954-1959, 1996

8) Hoffman MA et al. Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long-term follow-up. J Clin Oncol 15(3):1138-1142, 1997

9) Lauria F et al. Long-lasting complete remission in patients with hairy cell leukemia treated with 2-CdA: a 5-year survey. Leukemia 11(5):629-632, 1997