新薬紹介総説

骨髄異形成症候群 (MDS) 治療薬 アザシチジン (ビダーザ® 注射用 100 mg) の 薬理作用と臨床試験成績

高橋ゆかり¹⁾, 木村 幸恵²⁾, 岡野 昌彦³⁾

要約: ビダーザ® 注射用 100 mg (有効成分: アザシチジン) は, 「骨髄異形成症候群」の効能・効果, 「75 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 7 日間皮下投与または 10 分かけて点滴静注し, 3 週間休薬する. これを 1 サイクルとし, 投与を繰り返す. なお, 患者の状態により適宜減量する.」を用法・用量として 2011 年 1 月に承認された. アザシチジンは, シチジンと同じ核酸輸送系で速やかに細胞内に取り込まれた後, RNA および DNA に組み込まれ, 殺細胞作用ならびに DNA メチル化阻害作用により骨髄の異常造血細胞に対して抗腫瘍効果を発揮すると考えられている. 一方, 臨床においては, 骨髄異形成症候群 (MDS) 患者に対する海外臨床試験として, 薬物動態試験 (AZA-002 試験), 第 II 相試験 (CALGB8421 試験, CALGB8921 試験), 第 III 相試験 (CALGB9221 試験, AZA-001 試験) が実施されている. 特に高リスクの MDS 患者を対象とした AZA-001 試験において, アザシチジン投与群の生存期間 (中央値) は 24.5 ヶ月であり, 通常治療群の 15.0 ヶ月と比較して有意に延長させた. また, アザシチジン投与群の 2 年生存率 (50.8%) は通常治療群 (26.2%) の約 2 倍であった. 国内で実施した臨床第 I / II 相試験において, 日本人被験者の AUC_{0-∞} から算出した皮下投与時のバイオアベイラビリティは 91.1% であり, 海外データと同様の結果が得られた. 有効性においては, 血液学的改善は 54.9%, 血液学的寛解は 28.3% に認められた. また, ベースライン時に赤血球輸血依存であった被験者のうち, 治験期間中に輸血非依存となった被験者の割合は全体で 55.6%, 低リスク患者では 66.7% であった. 投与経路別の比較では, 皮下投与と点滴静注で同等の成績が得られ, アザシチジンの有効性に投与経路による差異はなかった. 安全性について,

好中球減少症や血小板減少症などの血液障害に関する有害事象が最も多く, そのほかに便秘, 下痢などの胃腸障害, 注射部位紅斑, 倦怠感などが認められた. いずれも予想される事象であり, 対症療法やアザシチジンの休薬, 減量, 中止等により管理可能であった. 以上のことから, ビダーザ® 注射用 100 mg は, MDS の高リスク患者においては生存期間の延長, 低リスク患者においては輸血依存からの脱却を目的として, 治療上の新たな選択肢の一つになることが期待される.

はじめに

骨髄異形成症候群 (MDS) は, 原因不明の血球減少症と前白血病状態を呈する疾患群の総称である. 造血系の異常を示す不均質な疾患群で, 造血障害による末梢血中の血球減少と進行性の骨髄機能不全を特徴とする (1). 臨床症状・所見は非特異的であるが, 初期には血球減少に起因する症状・所見を呈することが多い. MDS 患者に広く認められる臨床症状・所見は, 貧血 (貧血による疲労), 脱力感, 顔面蒼白, 呼吸困難などである. とくに皮下出血傾向, 斑状出血, 鼻出血, 歯肉出血, 点状出血および感染症 (特に呼吸器および皮膚感染症) などとも認められる (2). 最終的には高率に急性骨髄性白血病 (AML) に移行する予後不良かつ難治性の疾患であり, 国内では難治性疾患克服研究事業臨床調査研究分野対象疾患に指定されている. MDS は小児から成人まですべての年齢層で発生するが, 高齢者に多く発生し, 国内での有病率は, 特発性造血障害に関する調査研究班の調査 (1991 年) では人口 10 万人あたり 2.7 人である (3). また, 厚生労働省大臣官房統計情報部による調査では, 患者調査による総患者数は 2008 年で約 9,000 人, 人口動態統計による死亡者

キーワード: アザシチジン, ビダーザ®, 骨髄異形成症候群, MDS

日本新薬株式会社¹⁾ 臨床開発部, ²⁾ 創薬研究所, ³⁾ 研開企画部 (〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14)

E-mail: m.okano@po.nippon-shinyaku.co.jp 原稿受領日: 2012 年 8 月 10 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological profiles and clinical roles of 5-azacitidine (Vidaza® for injection 100 mg) for the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS). Author: Yukari Takahashi, Sachie Kimura, Masahiko Okano

数は2008年で約2,800人であった。有病率が高いのは60歳を超える年齢であることから、高齢化社会に向けてMDS患者の増加が予想される。

MDSの病型分類には、末梢血と骨髓の芽球比率によるFrench-American-British (FAB) 分類（不応性貧血：RA, 環状鉄芽球を伴う不応性貧血：RARS, 芽球増加を伴う不応性貧血：RAEB, 移行期の芽球増加を伴う不応性貧血：RAEB-T, 慢性骨髓単球性白血病：CMMLの5病型）が従来より用いられている(4)。一方、WHOにより提唱されたWHO分類（2008年第4版）では、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症（RCUD）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（RCMD）、芽球増加を伴う不応性貧血1（RAEB-1）、芽球増加を伴う不応性貧血2（RAEB-2）、分類不能型MDS（MDS-U）および染色体異常isolated del（5q）を伴うMDS（MDS with isolated del（5q））に分類している(5)。

MDSは多様性に富む疾患であり、治療法を選択には患者のリスク（予後）に基づく層別化が必須であり、現在、繁用されているのは国際予後スコアリングシステム（International Prognostic Scoring System: IPSS）(6)によるリスク分類である。IPSSでは、血球減少の系統数、骨髓での芽球比率、染色体異常様式によりスコアを加算し、スコアに応じてLow, Intermediate-1 (Int-1), Intermediate-2 (Int-2), Highの4つのリスク群に分類し（表1）、Low/Intermediate-1（低リスク群）とIntermediate-2/High（高リスク群）に層別化することが治療法の決定に有用であるとされている。

治療には、輸血等による支持療法、免疫抑制療法、少量または通常量化学療法、同種造血幹細胞移植があ

る。同種造血幹細胞移植が唯一の根治的治療法であるが、治療関連の合併症・死亡率が高く、高齢者が多いMDSでは移植が可能な患者は限られている。少量または通常量化学療法についても同様であり、臨床上満足できる効果（延命効果）も得られていない。また、国内では薬剤のほとんどが保険適応外であり、治療薬の選択肢は限られているため、輸血等の支持療法を行いつながり経過観察を行うだけの患者も少なくない。

アザシチジンはシチジンのピリミジン環5位の炭素原子を窒素原子に変換したヌクレオシドアナログである（図1）。1960年代に合成され、当初はシタラビン類似薬として急性白血病および各種悪性疾患を治療するための殺細胞作用薬として研究されてきた。アザシチジンがDNAのメチル化を阻害し細胞分化を誘導すること、がんとDNAのメチル化との関連性も示唆されるに伴い、MDSに対する治療薬として開発され、米国ではFAB分類による5つのサブタイプ全てを適応症として、皮下投与（SC）が2004年に、点滴静注（IV）が2007年に承認された。欧州では高リスクMDS

図1 アザシチジンの構造式

表1 MDSの国際予後スコアリングシステム（IPSS）（文献6より改変）

予後因子	配点				
	0	0.5	1	1.5	2
骨髓での芽球（％）	<5	5～10	—	11～20	21～30
核型	良好	中間	不良		
血球減少	0/1 系統	2/3 系統			
リスク群	点数	生存期間中央値（年）		25%AML 移行（年）	
Low	0	5.7		9.4	
Int-1	0.5～1.0	3.5		3.3	
Int-2	1.5～2.0	1.2		1.1	
High	≥2.5	0.4		0.2	

核型：良好：正常, del（20q）, -Y, del（5q）
中間：その他
不良：複雑（3種類以上の異常）, 7番染色体の異常
血球減少：好中球<1,800/mm³, ヘモグロビン<10 g/dL, 血小板<10 万/mm³
Int-1：Intermediate-1, Int-2：Intermediate-2

(IPSSでInt-2/HighのMDS、一部のAMLおよび一部のCMML)を適応症として、SCが2008年末に承認された。2012年3月現在、本剤は世界40ヵ国以上で使用されている。国内においては、日本新薬株式会社が日本人MDS患者における薬物動態と有効性及び安全性を確認する目的で、アザシチジン注射用製剤を海外と同様75 mg/m² (体表面積)でSCまたはIVする臨床試験を実施した。本試験の結果と海外臨床試験結果を合わせて「ビダーザ®注射用100 mg」の販売名で医薬品製造販売の承認申請を行い、2011年1月に「骨髄異形成症候群」を効能・効果として承認され、同年3月より販売を開始した。

本稿では、アザシチジンの薬理学的特徴として、RNAおよびDNAへの取り込み、DNAメチル化阻害作用、細胞増殖抑制作用について紹介する。さらに、海外で実施された臨床第Ⅲ相試験(CALGB9221試験, AZA-001試験)および国内で実施された臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験の成績から有効性と安全性に関する本剤の特徴を概説する。

1. アザシチジンの薬理学的特徴

遺伝子の後成的修飾(エピジェネティック)の1つであるDNAメチル化は、シトシンとグアニンが連続する領域(CpGアイランド)のシトシンの5位がメチル化される現象である(7)。DNAメチル化が遺伝子のプロモーター領域で起ると、その遺伝子の発現が抑制されることが知られている(8)。近年、がん抑制遺伝子のプロモーター領域ががん患者において高度にDNAメチル化されている事が報告され(9-11)、乳がん、大腸がん、MDSなどいくつかのがんとDNAメチル化の関連が示唆されている(12)。

アザシチジンはシチジンと同じ核酸輸送系で速やかに細胞内に取り込まれた後、シチジンと同様の逐次的なリン酸化過程を経てアザシチジン3リン酸(Aza-CTP)となりRNAへ取り込まれる(図2)。また、アザシチジンの一部はリボヌクレオチドリダクターゼによるデオキシ体への変換反応を経てアザデオキシシチジン3リン酸(Aza-dCTP)となり、DNAへ取り込まれる。新たに合成されるDNAに取り込まれたアザシチジンは、DNAメチルトランスフェラーゼと不可逆的な複合体を形成して非競合的な酵素阻害作用を示し、遊離DNAメチルトランスフェラーゼを枯渇させる(13,14)。その結果、アザシチジンの取り込まれていないDNA鎖のメチル化をも阻害し、細胞の分化誘導作用や増殖抑制作用を示す。また、新たに合成されるRNAに取り込まれたアザシチジンは、タンパク質合成

図2 アザシチジンの代謝経路とRNAおよびDNAへの取り込み

阻害を引き起こし殺細胞作用を示す。

1) アザシチジンのRNAおよびDNAへの取り込み

Liらはマウス白血病細胞株L1210を用いてアザシチジンのRNAおよびDNAへの取り込みを検討した(15)。L1210細胞に¹⁴C標識したアザシチジンを15分から60分間作用させRNAおよびDNAを抽出し、抽出物中の放射活性を測定することによりアザシチジンのRNAおよびDNAへの取り込みを評価した。その結果、アザシチジンの約80%がRNAに、約20%がDNAに取り込まれた。

2) DNAメチル化阻害作用

マウス胎児線維芽細胞株C3H/10T1/2CL8に対するアザシチジンの分化誘導作用およびメチル化阻害作用についてのJonesらの検討では、アザシチジンは2~5 μmol/Lの濃度で顕著に筋管細胞への分化を誘導し、2 μmol/Lの濃度でDNAメチル化を減少させた(16)。これらのアザシチジンの作用は、シチジン、シタラビン、6-アザシチジンでは認められなかった。

KhanらのMDS患者由来骨髄球系細胞株P39を用いた実験では、アザシチジンを0.5, 1, 1.5, 2, 3 μmol/Lで24~72時間作用させると、0.5 μmol/L以上の濃度でE-カドヘリン遺伝子、エストロゲン受容体遺伝子、hypermethylated in cancer 遺伝子のプロモーター領域を低メチル化し、24~72時間にかけてメチル化阻害作用が増強した(17)。このことは、作用時間が延びることによってS期を通過する細胞数が増加したことによると考えられた。

ヒトMDS由来AML細胞株SKM-1を用いた我々の実験では、アザシチジンを0.1, 0.5, 1 μmol/Lで3日間作用させると、0.1 μmol/Lの濃度からcyclin-dependent kinase inhibitor 2B (CDKN2B) 遺伝子プロモーター領域の低メチル化がみられ、0.5 μmol/L以上の濃度で顕著なメチル化阻害作用を示した。デオキシ

シチジンアナログのDNAメチル化阻害薬であるデシタビンを同じ濃度で作用させると、全ての濃度でCDKN2Bの低メチル化が見られた。低メチル化の程度は、0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度のアザシチジンと0.1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度のデシタビンで同程度であった。このメチル化阻害作用はシタラビンでは認められなかった(図3)(18)。

さらに、アザシチジン投与を受けたMDS患者およびMDSから移行した急性骨髄性白血病患者の骨髄細胞に関するGoreらの検討では、CDKN2B遺伝子プロモーター領域で広範な低メチル化が認められた(19)。

3) 細胞増殖抑制作用

ヒトMDS由来AML細胞株SKM-1に対するアザシチジンの細胞増殖抑制作用を調べたところ、その IC_{50} 値は0.52 $\mu\text{mol/L}$ (95%信頼区間: 0.47~0.57 $\mu\text{mol/L}$)であり、デシタビンの IC_{50} 値は2.0 $\mu\text{mol/L}$ (95%信頼区間: 0.92~4.4 $\mu\text{mol/L}$)、シタラビンの IC_{50} 値は1.3 $\mu\text{mol/L}$ (95%信頼区間: 1.0~1.6 $\mu\text{mol/L}$)であった。デシタビンは30 $\mu\text{mol/L}$ 以上の高濃度でも細胞の40%以上が生存していたが、アザシチジンとシタラビンは高濃度ではほぼ完全に細胞増殖を抑制していた(図4)(18)。また、Hollenbachらの検討ではアザシチジンはAML細胞株KG-1aで $2.3 \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$ 、THP-1で $1.0 \pm 0.1 \mu\text{mol/L}$ 、OCI-AML3で $0.8 \pm 0.1 \mu\text{mol/L}$ 、HL-60で $3.5 \pm 0.4 \mu\text{mol/L}$ の IC_{50} 値(平均値 $\pm$ 標準誤差)で細胞増殖抑制作用を示した(20)。以上の結果から、アザシチジンはMDS由来のAML細胞株および一般的なAML細胞株に対して1 $\mu\text{mol/L}$ 前後の IC_{50} 値で細胞増殖抑制作用を示すと考えられた。

マウス白血病細胞株L1210を用いたMomparkerらの実験において、アザシチジンは200 nmol/Lの50%阻害濃度(IC_{50})値で細胞増殖抑制作用を示し、1 $\mu\text{mol/L}$ でDNAメチル化を阻害したが、100 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度でのみDNA合成を阻害した(21)。このことから、アザシチジンの細胞増殖抑制作用におけるDNA合成阻害の寄与は小さいと考えられた。

図4 SKM-1に対する細胞増殖抑制作用(文献18より改変)

また、Cortvrindtらの実験では、マウスメラノーマ細胞株B16においてアザシチジンの細胞増殖抑制作用の機序を検討するため、シチジンもしくはデオキシシチジンを同時添加した(22)。アザシチジンの細胞増殖抑制作用はシチジンにより阻害されたが、デオキシシチジンでは阻害されなかったことから、アザシチジンの細胞増殖抑制作用発現にはRNAへの取り込みが重要であることが示唆された。

我々はヒトMDS由来AML細胞株SKM-1を皮下移植したマウスを用いて、アザシチジンの抗腫瘍作用を検討した。SKM-1細胞をNOD/SCIDマウスに皮下移植し、移植後7日目から7日間連続でアザシチジンを2.5 mg/kgおよび5 mg/kgで1日1回静脈内投与した。その結果、アザシチジン2.5 mg/kg群および5 mg/kg群はvehicle群と比較して有意な腫瘍体積の減少が認められたことから、アザシチジンはSKM-1を皮下移植したマウスに対して抗腫瘍作用を示すと考えられた(図5)(18)。

4) 薬理学的特徴のまとめ

アザシチジンはデシタビンと同程度の最大メチル化阻害作用を示し、シタラビンと同様にほぼ完全な細胞増殖抑制作用も示した。MDSではCDKN2Bを含む

図3 SKM-1におけるCDKN2B遺伝子プロモーター領域のメチル化阻害作用(文献18より引用)

ゲノムDNAをバイサルファイト処理後、非メチル化配列特異的プライマーを用いてMS-PCRを行いCDKN2Bプロモーターの非メチル化領域を増幅した。PCR産物を電気泳動後、Quantity One image analysis software (Bio-Rad Laboratories)を用いて非メチル化特異的バンドを定量化した。CDKN2Bは細胞周期調節因子であるINK4Bをコードする遺伝子。

図5 SKM-1皮下移植マウスにおけるアザシチジンの抗腫瘍作用 (文献18より引用)

Day 0に群分け、Day 1～7に7日間連続で1日1回静脈内投与。
** $P < 0.01$ (Dunnett 多重比較検定, vehicle 群との比較)。腫瘍体積は平均値±標準誤差 (n=14, ただしアザシチジン 5 mg/kg 群 Day 14のみ n=11)。

様々な遺伝子のプロモーター領域が高メチル化しており、アザシチジンやデシタピンはこれらのサイレンスされた遺伝子を再発現させることで、異常な細胞の増殖を抑制したり分化を誘導している可能性がある。デシタピンはデオキシリボース体であり、DNAに特異的に取り込まれDNAメチル化を阻害する一方、アザシチジンはリボース体であり、約80%がRNAに取り込まれタンパク質合成を阻害し、約20%はデオキシリ

ボース体となりDNAに取り込まれ、デシタピンと同様にDNAメチル化を阻害する。デシタピンの細胞増殖抑制作用は部分的であったことから、DNAメチル化阻害作用の細胞増殖抑制作用への寄与は限定的であると考えられる。

MDSではDNAメチル化と芽球増加および病態進展との関連性が示唆されており(11)、アザシチジンを投与されたMDS患者の骨髓細胞におけるDNAメチル化の減少も認められている(19)。MDSの治療効果とメチル化阻害作用に関しては、相関するという報告(19)としないという報告(23, 24)が混在しており、MDSにおけるアザシチジンの治療効果に対するメチル化阻害作用の寄与度は必ずしも明確ではない。しかしながら、AZA-001試験において一般的な殺細胞薬である少量シタラビン群に対しアザシチジン群は有意な生存期間の延長を示したことから、MDS治療においては、殺細胞作用だけではなくメチル化阻害作用を併せ持つことが重要であり、アザシチジンは従来の殺細胞薬とは異なった多面的なメカニズムでMDSに対する臨床効果を示していると考えられる。

2. 臨床試験成績

MDSを対象としたアザシチジンの主な臨床試験について表2に示すとともに、海外臨床第Ⅲ相試験(CALGB 9221試験およびAZA-001試験)、国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験について以下に記載する。

表2 臨床試験一覧表

	海外					国内
試験番号	AZA-002	CALGB 8421	CALGB 8921	CALGB 9221	AZA-001	NS17-P1/2
相	I	II	II	III	III	I / II
対照	—	—	—	BSC	CCR	—
対象 MDS 病型 (FAB 分類)	RA RAEB	RAEB RAEB-T	RAEB RAEB-T CMML	RA ^a RARS ^a RAEB RAEB-T CMML	RAEB ^b RAEB-T ^b modified CMML ^{b, c}	RA ^a RARS ^a RAEB RAEB-T
投与経路	皮下/10分点滴	24時間持続点滴	皮下	皮下	皮下	皮下/10分点滴
症例数	6例	48例	72例	AZA 群: 99例 BSC 群: 92例	AZA 群: 179例 CCR 群: 179例	53例
主要評価項目	薬物動態	血液学的寛解	血液学的寛解	血液学的寛解	生存期間	血液学的改善
効果判定基準	—	CALGB 判定基準	CALGB 判定基準	CALGB 判定基準	IWG 判定基準 (2000年版)	IWG 判定基準 (2006年改訂版)
文献	25	25	25	25	25, 26	27

アザシチジンの投与スケジュールはいずれも75 mg/m²/日を7日間投与した後、3週間休薬(1サイクル)。ただし、AZA-002試験は単回投与。

BSC: best supportive care (支持療法), CCR: conventional care regimen (標準化学療法(シタラビン+アントラサイクリン)、少量シタラビン療法、BSCから選択)、CALGB: Cancer and Leukemia Group B (米国がん・白血病グループB)、IWG: international working group (国際ワーキンググループ)。

^a: 好中球減少または血小板減少を伴う、あるいは輸血を要する被験者に限る。^b: IPSSでIntermediate-2またはHigh。^c: 末梢血単球数 $>1 \times 10^9/L$ 、骨髓細胞の1系統以上の異形成、骨髓芽球10~29%、白血球数 $13 \times 10^9/L$ 未満。

1) CALGB 9221 試験(25)

CALGB9221 試験では、アザシチジン (AZA) 群と支持療法 (best supportive care: BSC) 群との比較を行った。登録された 191 例を FAB 分類の 5 つのサブタイプで層別化し、ブロックランダム化法により 99 例が AZA 群に、92 例が BSC 群に割り付けられた。BSC 群の被験者は、治療開始 56 日目以降に疾患増悪を認めた場合は AZA 群へのクロスオーバーを可能とし、92 例中 51 例 (55%) が AZA 群にクロスオーバーされた。アザシチジンの用法・用量は、75 mg/m²/日を 7 日間 SC、これを 28 日ごと (1 サイクル) に繰り返した。

有効性の評価は CALGB の判定基準で行われ、血液学的寛解率 (CR+PR) は AZA 群 16.2% (16/99 例)、BSC 群 0% で有意差を認めた ($P<0.0001$, フィッシャーの正確検定)。完全寛解 (CR) は 8~15 サイクルで、部分寛解 (PR) は 2~19 サイクルで認められた。寛解例 16 例の 75% (12 例) が 4 サイクルまでに、94% (15 例) が 6 サイクルまでに最初の positive effect を示した。

生存期間 (中央値) は、AZA 群 (20.1 ヶ月) が BSC 群 (15.4 ヶ月) より延長したが、有意差は認められなかった ($P=0.6064$, ログランク検定)。しかしながら、クロスオーバーによる交絡を除いた追加解析において、AZA 群にクロスオーバーしていない BSC 単独群 (10.5 ヶ月) より、AZA 群 (19.9 ヶ月) が有意に延長していた ($P=0.0059$, ログランク検定)。

高頻度に認められた有害事象は血液障害 (貧血, 血小板減少症, 白血球減少症, 好中球減少症) および胃腸障害 (悪心, 嘔吐, 下痢) に関する事象であった。

2) AZA-001 試験(25, 26)

AZA-001 試験は、高リスク MDS 患者 (IPSS で Int-2 または High かつ FAB 分類で RAEB, RAEB-T または modified CMMoL (末梢血中の単球数 $>1 \times 10^9/L$, 骨髓細胞の 1 系統以上の異形成, 骨髓芽球 10~29%, 白血球数 $13 \times 10^9/L$ 未満のすべてを満たす CMMoL)) を対象に AZA 群と通常治療 (conventional care regimen: CCR) 群を比較した。CCR は、ランダム化前に試験責任医師が 3 つの選択肢 (標準化学療法 (シタラビン + アントラサイクリン), 少量シタラビン療法, BSC) から被験者ごとに最適な治療を選択し、治療群ごとに AZA 群と CCR 群に割り付けた。アザシチジンの用法・用量は CALGB 9221 試験と同様であり、許容できない毒性が認められない限り 6 サイクル以上の投与を推奨し、疾患増悪が認められない限り治療を継続した。AZA 群の投与サイクル中央値は 9 サイクル, 24 サイクル (2 年以上) 時点で 5.7% (10/175 例) が治療を継続しており, 1 例は 39 サイクルまで投与を行った。主要評価項目である生存期間 (中央値) は AZA 群 24.5 ヶ月, CCR 群 15.0 ヶ月であり, AZA 群で有意な延長が認められた ($P=0.0001$, ログランク検定) (図 6)。AZA 群の 2 年生存率 (50.8%) は CCR 群 (26.2%) の約 2 倍であった (95%CI: 13.1~36.1, $P<0.0001$)。また, AML 移行または死亡までの期間 (中央値) は, AZA 群 13.0 ヶ月, CCR 群 7.6 ヶ月であった ($P=0.0025$, 層別ログランク検定)。MDS に対し延命効果を示した薬剤はそれまでになかったことから, AZA-001 試験成績は重要視され, アザシチジンが高リスク MDS の自

図 6 生存期間 (AZA-001 試験) (文献 25 より改変)

然経過を改善する (altering natural history of MDS) ことができる薬剤であることが示された。

グレード3以上の有害事象の多くは血液障害であった。AZA群では、グレード3以上の好中球減少症および血小板減少症の発現率が最も高かった（それぞれ61.1%および58.3%）。

3) 国内臨床試験 (27)

日本人MDS患者を対象に、アザシチジンの薬物動態、安全性、および有効性の確認を目的とした臨床第I/II相試験を実施した。アザシチジンは1日1回75 mg/m²を7日間SCまたは10分かけてIVした後、3週間休薬し、これを1サイクルとした。

第I相部分では10例の被験者にアザシチジンを2サイクル投与（投与経路をサイクルごとにクロスオーバー）し、薬物動態を検討した。AUC_{0-∞}の比較により

算出したSCのバイオアベイラビリティは91.1%であった。薬物動態パラメータを表3に示す。

第II相部分では、第I相部分に登録された10例を含む53例の被験者に、アザシチジンを4サイクル投与し、安全性および有効性を検討した。なお、4サイクルまでに血液学的改善以上の改善が認められた被験者は、最大18サイクルまで投与を継続できることとした。投与サイクルの中央値は7サイクルであり、4サイクル以上投与した被験者の割合は81.1%（43/53例）、6サイクル以上投与した被験者の割合は60.4%（32/53例）、18サイクルまで投与を行った被験者は8例（15.1%）であった。

有効性に関する評価はIWG判定基準（2006年改訂版）に従った。結果（最良総合効果）を表4に示す。血液学的改善は54.9%（28/51例）に認められ、各系

表3 皮下投与および10分点滴静注後の薬物動態パラメータ（国内試験）（文献27より改変）

	N	Dose (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2, β} (h)	BA ^{*a} (%)
Subcutaneous	9	75	1120 ± 210	0.361 ± 0.253	1180 ± 250	1.05 ± 0.61	91.1
Intravenous	9	75	4170 ± 1850	0.158 ± 0.028	1440 ± 520	0.441 ± 0.041	—

平均値 ± 標準偏差, ^{*a}: n = 8, —: 算出せず, C_{max}: 最高血漿中濃度, t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間, AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積, t_{1/2, β}: 消失半減期, BA: バイオアベイラビリティ。

表4 最良総合効果（国内試験）（文献27より改変）

Response	% (n/N)									
	All subjects	FAB classification				IPSS			Route of administration ^{*a}	
		RA	RARS	RAEB	RAEB-T	Int-1	Int-2	High	SC	IV
Any HI	54.9 (28/51)	50.0 (8/16)	100 (3/3)	57.9 (11/19)	46.2 (6/13)	60.9 (14/23)	46.2 (6/13)	53.3 (8/15)	53.8 (14/26)	56.0 (14/25)
HI-E	45.7 (21/46)	40.0 (6/15)	100 (3/3)	50.0 (9/18)	30.0 (3/10)	47.6 (10/21)	41.7 (5/12)	46.2 (6/13)	54.5 (12/22)	37.5 (9/24)
HI-P	66.7 (22/33)	46.2 (6/13)	50.0 (1/2)	100 (9/9)	66.7 (6/9)	62.5 (10/16)	71.4 (5/7)	70.0 (7/10)	68.8 (11/16)	64.7 (11/17)
HI-N	48.3 (14/29)	60.0 (3/5)	0 (0/1)	50.0 (8/16)	42.9 (3/7)	30.0 (3/10)	55.6 (5/9)	60.0 (6/10)	40.0 (6/15)	57.1 (8/14)
Any HR	28.3 (15/53)	18.8 (3/16)	33.3 (1/3)	35.0 (7/20)	28.6 (4/14)	21.7 (5/23)	33.3 (5/15)	33.3 (5/15)	26.9 (7/26)	29.6 (8/27)
CR	15.1 (8/53)	18.8 (3/16)	33.3 (1/3)	15.0 (3/20)	7.1 (1/14)	17.4 (4/23)	13.3 (2/15)	13.3 (2/15)	11.5 (3/26)	18.5 (5/27)
PR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
mCR	13.2 (7/53)	0 (0/16)	0 (0/3)	20.0 (4/20)	21.4 (3/14)	4.3 (1/23)	20.0 (3/15)	20.0 (3/15)	15.4 (4/26)	11.1 (3/27)
RBC transfusion independent ^{*b}	55.6 (15/27)	55.6 (5/9)	100 (3/3)	46.2 (6/13)	50.0 (1/2)	66.7 (10/15)	33.3 (2/6)	50.0 (3/6)	60.0 (9/15)	50.0 (6/12)

^{*a}: 投与経路を変更している症例については、総投与サイクル数の多い経路で集計した。 ^{*b}: 投与開始前56日間に輸血をしていない被験者を「輸血非依存」、それ以外の被験者は全て「輸血依存」とし、治験期間中連続して56日以上輸血をしていない被験者を「輸血非依存」、それ以外の被験者は全て「輸血依存」とした。

HI: 血液学的改善, -E: 赤血球系, -P: 血小板系, -N: 好中球系, HR: 血液学的寛解, CR: 完全寛解, PR: 部分寛解, mCR: 骨髓寛解, FAB: French-American-British, RA: 不応性貧血, RARS: 環状鉄芽球を伴う不応性貧血, RAEB: 芽球増加を伴う不応性貧血, RAEB-T: 移行期の芽球増加を伴う不応性貧血, IPSS: 国際予後スコアリングシステム, Int-1: Intermediate-1, Int-2: Intermediate-2, SC: 皮下投与, IV: 点滴静注。

統別では赤血球系改善率が45.7% (21/46例), 血小板系改善率が66.7% (22/33例), 好中球系改善率が48.3% (14/29例)であった。血液学的寛解は28.3% (15/53例)に認められ, 完全寛解率15.1% (8/53例), 骨髄寛解率13.2% (7/53例)であった。血液学的改善の基準到達までの期間(中央値)は53.5日, 血液学的寛解の基準到達までの期間(中央値)は113日であった。また, ベースライン時に赤血球輸血依存であった被験者のうち, 治験期間中に輸血非依存となった被験者の割合は55.6% (15/27例)であった。

投与経路別の解析では, 血液学的改善率はSCで53.8% (14/26例), IVで56.0% (14/25例)であり, 血液学的寛解率はSCで26.9% (7/26例), IVで29.6% (8/27例)といずれもSCとIVで同等の成績が得られ, 本剤の有効性に投与経路による差異は認められなかった。

本剤のSCに際しては1回当たりの投与量が多く(最大4mL), 有害事象として注射部位反応が高頻度に発現し, 一部の患者ではSCが困難となる。また, 血小板数が少なく皮下出血のリスクのある患者ではSCが困難であり, 一方で血管が細くルート確保が困難な患者や血管障害のある患者ではIVが困難である。本試験では53例中, 投与経路を変更した症例が7例認められている。投与経路の変更理由は, SC→IVの場合, 注射部位反応(3例)と出血症状(1例), IV→SCの場合, ルート確保困難(2例)と血管外漏出(1例)であった。こうした投与経路の変更により, 注射部位反応などの有害事象により, 治療継続が不可能となった症例はいなかった。

また, FAB分類によるサブタイプ別, IPSS分類によるリスク別の解析においても大きな差異は認められなかった。

米国総合がんセンターネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)の腫瘍学臨床実践ガイドライン__MDS(2012年第1版)(1)では, IPSSのLow/Int-1(低リスク群), Int-2/High(高リスク群)に層別化した治療体系が設定されており, 高リスクMDS患者の治療目的は疾患の自然経過の改善(生存期間の延長), 低リスクMDS患者の治療目的は骨髄不全の改善(血液学的改善)とされている。

高リスクMDS患者(FAB分類でRAEBまたはRAEB-TかつIPSS分類でInt-2またはHigh)を対象とし, 生存期間を主要評価項目とした外国第Ⅲ相比較試験(AZA-001試験)で, 本剤は通常治療と比較して, 生存期間が有意に延長することが示されている。国内臨床試験では生存期間の確認は行っていないが, 高リスクMDS患者の血液学的寛解率はInt-2患者, High患者ともに33.3% (5/15例)と良好な成績が得られた。さらに, FAB分類での高リスクMDSに相当するRAEBおよびRAEB-T患者の血液学的寛解率はそれぞれ35.0% (7/20例), 28.6% (4/14例)であった。高リスクMDS患者において, 骨髄芽球の減少は生存期間やAML移行までの期間の延長につながることから, 高リスクMDS患者において本剤による骨髄芽球の減少が認められたことは, 日本人の高リスクMDS患者においても外国と同様な効果(生存期間の延長)が期待できることが強く示唆された。

一方, 低リスクMDS(IPSS分類: Int-1)患者での

表5 高頻度(20%以上)に認められた血液障害の有害事象(国内試験)(文献27より改変)

Preferred term (PT) ^{*a}	N (%)						
	Grade ^{*b}			Route of administration			
				SC		IV	
	1~4	3	4	Cycle 1 (N=27)	Cycle 4 (N=21)	Cycle 1 (N=26)	Cycle 4 (N=22)
Hematologic							
Thrombocytopenia	46 (86.8)	9 (17.0)	25 (47.2)	20 (74.1)	11 (52.4)	21 (80.8)	7 (31.8)
Leukopenia	45 (84.9)	19 (35.8)	22 (41.5)	16 (59.3)	12 (57.1)	18 (69.2)	12 (54.5)
Neutropenia	44 (83.0)	3 (5.7)	40 (75.5)	20 (74.1)	14 (66.7)	19 (73.1)	12 (54.5)
Hemoglobin decreased	39 (73.6)	7 (13.2)	31 (58.5)	17 (63.0)	8 (38.1)	14 (53.8)	9 (40.9)
Erythropenia	36 (67.9)	7 (13.2)	18 (34.0)	16 (59.3)	8 (38.1)	12 (46.2)	8 (36.4)
Hematocrit decreased	32 (60.4)	5 (9.4)	15 (28.3)	14 (51.9)	6 (28.6)	9 (34.6)	8 (36.4)
Lymphopenia	29 (54.7)	12 (22.6)	5 (9.4)	10 (37.0)	9 (42.9)	8 (30.8)	6 (27.3)
Febrile neutropenia	16 (30.2)	16 (30.2)	0	5 (18.5)	0	4 (15.4)	0

^{*a}: MedDRA/J version 12.0, ^{*b}: CTCAEv3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版。1名の被験者で同一の事象が複数回認められた場合, 最も程度の重い事象で1件として集計した。

血液学的改善率は60.9% (14/23例)であり、赤血球輸血依存から非依存となった被験者の割合も66.7% (10/15例)と良好な成績が得られた。さらに、FAB分類での低リスクMDSに相当するRAおよびRARS患者での血液学的改善率はそれぞれ50.0% (8/16例)、100% (3/3例)であり、赤血球輸血依存から非依存となった被験者の割合もそれぞれ55.6% (5/9例)、100% (3/3例)であった。低リスクMDS患者に血液学的改善が得られることは、血球減少に伴う感染や出血のリスクを低減させるだけでなく、輸血依存からの脱却により、患者のQOLの改善につながることから、日本人の低リスクMDS患者に対する本剤の臨床的意義は大きいと考えられた。

有害事象は好中球減少症や血小板減少症などの血液障害に関する事象が最も多く、グレード3以上で発現率50%以上の有害事象は、好中球減少症 (81.1% ; 43/53例)、白血球減少症 (77.4% ; 41/53例)、ヘモグロビン減少 (71.7% ; 38/53例) および血小板減少症 (64.2% ; 34/53例)と、いずれも血液障害に関する事象であった。高頻度 (20%以上) に認められた有害事象のうち、血液障害に関する事象の要約を表5に示す。血液障害については、血液学的検査を定期的実施し、前サイクルの最低値およびその回復期間に基づき、次サイクルの開始延期または減量を行うことで、管理することが可能であった。

そのほかに、便秘、下痢などの胃腸障害、注射部位紅斑、倦怠感などが認められた。多くの有害事象の初回発現日は1~2サイクルの割合が高く、サイクルが進行するに伴い減少する傾向であった。また、投与経路別の比較では、投与部位に関する事象を除き明らかな差は認められなかった。

以上より、日本人MDS患者でのアザシチジンの薬物動態、安全性および有効性は、海外における報告と類似しており、日本人MDS患者に対しても、アザシチジンは有用な治療薬となると考えられた。

おわりに

本剤は国内外のMDS治療ガイドライン(1,3)において、高リスクMDS患者に対し、根治的治療としての同種造血幹細胞移植が実施できない場合に、まず考慮されるべき第一選択薬として位置づけられている。また、低リスクMDS患者に対しても本剤は一定の効果を示し、血小板減少や好中球減少症例、種々の治療に反応しない貧血症例に対する治療選択肢の一つとされている。ただし、一方で低リスクMDS患者に対する本剤の生存期間延長効果は明らかでなく、本剤投与により一過性に血球減少が悪化することが想定されるため、適応を慎重に考慮する必要があるとともに、使用に際しては支持療法等の十分な対応が必要である。

文 献

- 1) NCCN clinical practice guidelines in oncology™. Myelodysplastic syndromes (v.1.2012). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf
- 2) Silverman LR. Holland-Frei Cancer Medicine. 5th ed. BC Decker; 2000. p. 1931-1946.
- 3) 小澤敬也. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド(平成22年度改訂版). 2011. p. 57-98.
- 4) Bennett JM, et al. Br J Haematol. 1982;51:189-199.
- 5) Brunning RD, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition. IARC Press; 2008. p. 88-103.
- 6) Greenberg P, et al. Blood. 1997;89:2079-2088.
- 7) Cooper DN, et al. Hum Genet. 1983;64:315-333.
- 8) Jones PA, et al. Nat Genet. 1999;21:163-167.
- 9) Bird AP. Cancer Surv. 1996;28:87-101.
- 10) Herman JG, et al. Cancer Res. 1996;56:722-727.
- 11) Uchida T, et al. Blood. 1997;90:1403-1409.
- 12) Robertson KD, et al. Carcinogenesis. 2000;21:461-467.
- 13) Gabbara S, et al. Biochem J. 1995;307:87-92.
- 14) Jüttemann R, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:11797-11801.
- 15) Li LH, et al. Cancer Res. 1970;30:2760-2769.
- 16) Jones PA, et al. Cell. 1980;20:85-93.
- 17) Khan R, et al. Exp Hematol. 2006;34:35-43.
- 18) Kimura S, et al. Anticancer Res. 2012;32:795-798.
- 19) Gore SD, et al. Cancer Res. 2006;66:6361-6369.
- 20) Hollenbach PW, et al. PLoS One. 2010;5:e9001.
- 21) Momparler RL, et al. Leukemia Res. 1984;8:1043-1049.
- 22) Cortvrindt R, et al. Br J Cancer. 1987;56:261-265.
- 23) Stresmann C, et al. Mol Cancer Ther. 2008;7:2998-3005.
- 24) Raj K, et al. Leukemia. 2007;21:1937-1944.
- 25) ビダーザ注射用100mg申請資料概要. 平成23年1月承認分.
- 26) Fenaux P, et al. Lancet Oncol. 2009;10:223-232.
- 27) Uchida T, et al. Cancer Sci. 2011;102:1680-1686.