菌状糸肉症

菌状糸肉症に対する OH-6000 後期臨床第 II 相試験

石原 和之*

Summary

A late phase II study of OH-6000 consisting of two phases, one to find the optimal dosage and regimen and the other to evaluate the clinical efficacy at the optimal dosage and regimen, was performed in patients with mycosis fungoides. This study was a multicenter study including 42 medical institutions nationwide. The drug was administered by the intramuscular route at a daily dose of 1×10^6 or 2×10^6 IU, 3 times a week on alternating days or 5 consecutive days a week.

The optimal dosage and regimen was determined to be 1×10^6 or 2×10^6 IU, adjusted for adverse reactions and severity of symptoms, administered at least 5 consecutive days a week, for 8 or more successive weeks. Therefore, the latter phase of the study was performed with this dosage and regimen.

Of a combined total of 38 completed cases in both study phases, complete response (CR) was observed in 3 and partial response (PR) in 19, for an overall response rate of 57.9%. The response rates in the individual study phases were 41.2% (7/17) in the dosage and regimen-finding phase and 71.4% (15/21) in the efficacy-evaluation phase.

Adverse reactions were those commonly observed with other IFN- γ ; none were serious and all were reversible.

In conclusion, OH-6000 was considered to be a highly useful drug in the treatment of mycosis fungoides.

はじめに

インターフェロン（以後 IFN）はウイルス感染に対して干渉する物質として 1957 年に発見¹⁾されて以来多くの研究がなされてきた。すなわち、IFN は抗原性の違いにより 3 つのタイプ α , β , γ が存在し²⁾, γ は α , β とは異なるレセプ

ターを介すること³⁾, γ は抗ウイルス効果や抗腫瘍効果において α , β と異なったスペクトラムや強さを有することが知られており⁴⁾, その臨床応用が期待されている。既に、遺伝子組換え型 IFN- γ ではいくつかの臨床試験が行われているが⁵⁾⁶⁾, 天然型 IFN- γ については大量生産の障壁により十分な検討がなされていないのが現状である。

OH-6000 は、榊林原生物化学研究所により開発された *in vivo* 培養法を用いて大量に培養されたヒトミエロモノサイト細胞株（HBL-38 細

* Kazuyuki ISHIHARA: 国立がんセンター中央病院皮膚科 (OH-6000 皮膚悪性腫瘍部会代表)

胞)に、誘発剤としてリポポリサッカライドを刺激することで大量に産生された後精製して得られた天然型 IFN- γ である⁷⁾⁸⁾。既に各種悪性腫瘍患者を対象とした前期臨床第II相試験を実施し⁹⁾、本剤が菌状息肉症に対して効果を有することが示唆されている。

菌状息肉症は、皮膚 T 細胞リンパ腫の代表的なもので慢性の経過をたどるが最終的な予後は不良である。治療法としてステロイド外用、PUVA、放射線および化学療法により一時的軽快は得られるものの、再発は避けられず治癒は期待できないため、新たな治療法が望まれている。

そこで今回、OH-6000の菌状息肉症患者に対する適切な用法用量を設定し、更にその用法用量での臨床効果の検討を目的とした後期臨床第II相試験を行ったので、その結果を報告する。

対象および方法

1. 組織および期間

全国42施設による OH-6000研究会皮膚悪性腫瘍部会および効果・安全性評価委員会を組織し(表1 施設 総括医師 判定委員 コントローラー 効果安全性評価委員), 1990年12月より1993年9月まで実施した。

2. 対象症例

対象は菌状息肉症の患者であり、以下に対象症例の条件を示した。

(1)原則として、組織学的、細胞学的に悪性腫瘍であることが確認されている者

(2)測定可能または評価可能病変を有する者

(3)主要臓器(心、肺、肝、腎、骨髄など)の機能が十分保持されている者。ただし、下記の条件に合致することを原則とする

- ・白血球数 $\geq 4000/\text{mm}^3$
- ・GOT, GPT $\leq$ 正常値の2倍
- ・血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dl}$

(4)活動性の重複癌のない者

(5)重篤な合併症のない者

(6)一般状態(Performance Status)が0~3の者

(7)少なくとも3ヵ月以上生存可能と判断される者

(8)前治療による効果および副作用の影響が持ち越されていない者(原則として前治療が4週間以上前に終了している者)

(9)性別不問、原則として年齢が16歳以上、75歳未満の者

また、下記の条件に該当する症例は対象より除外した。

(1)妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある者

(2)アレルギー性素因を有する者

(3)ワクチン等生物学的製剤に対し、過敏な反応を示した経験を有する者

(4)ブリック試験陽性の者

(5)その他、試験担当医師が不適格と判断した者

なお、試験担当医師は試験に先立ち患者もしくは代理人に適切な説明を行い、文書または口頭での同意を得た。

3. 試験薬剤

1 バイアル当たりヒト IFN- γ (治験薬コード: OH-6000) として100万 IU を含有する凍結乾燥製剤を用いた。なお、製剤は大塚製薬株式会社より提供された。

4. 試験方法

1) 用法用量の検討

原則として、100万 IU あるいは200万 IU を1日1回連日8週間以上の筋肉内投与とした。なお、症例登録および投与量の指示方法は電話登録法を用いた。すなわち、試験担当医師が本試験に該当する患者と判断した場合に登録センター(株)ベルシステム24)に電話連絡し、症例の適格性の確認をしたのち、登録センターはコントローラーにより予め作成された「割付け表」に従い登録順に投与量の指定を行った。

2) 臨床効果の検討

1) の試験にて設定された本剤の適切な臨床

表1-1 OH-6000研究会皮膚悪性腫瘍部会（順不同）

施 設 名	科 名	代 表 医 師 名
北海道大学医学部	皮 膚 科	大河原 章
札幌医科大学	皮 膚 科	高橋 誠
市立室蘭総合病院	皮 膚 科	石田 修
東北大学医学部	皮 膚 科	田上 八朗
埼玉医科大学	皮 膚 科	池田 重雄 ☆
埼玉医科大学総合医療センター	皮 膚 科	北村 啓次郎
東京大学医学部	皮 膚 科	石橋 康正
国立がんセンター中央病院	皮 膚 科	石原 和之 ★☆
虎の門病院	皮 膚 科	大原 国章
横浜市立大学医学部（浦舟）	皮 膚 科	池澤 善郎
横浜市立大学医学部	皮 膚 科	中嶋 弘 ☆
聖マリアンナ医科大学	皮 膚 科	溝口 昌子
北里大学	皮 膚 科	西山 茂夫
横浜栄共済病院	皮 膚 科	毛利 忍 （現 杉山 朝美）
信州大学医学部	皮 膚 科	斎田 俊明
北信総合病院	皮 膚 科	土肥 庄二郎
新潟大学医学部	皮 膚 科	伊藤 雅章
浜松医科大学	皮 膚 科	瀧川 雅浩
名古屋大学医学部分院	皮 膚 科	早川 律子
岐阜大学医学部	皮 膚 科	森 俊二 ☆
三重大学医学部	皮 膚 科	清水 正之
京都大学医学部	皮膚病学微生物学	今村 貞夫
大阪市立大学医学部	皮 膚 科	濱田 稔夫
大阪大学医学部	皮 膚 科	吉川 邦彦
北野病院	皮 膚 科	河村 甚郎
大阪赤十字病院	皮 膚 科	早川 實
近畿大学医学部	皮 膚 科	手塚 正
近畿大学農学部		米虫 節夫 ◎
和歌山県立医科大学	皮 膚 科	青木 和夫 （現 松中 成浩）
天理よろづ相談所	皮 膚 科	宮地 良樹 （現 佐山 重敏）
神戸市立中央市民病院	皮 膚 科	土井 顕
岡山大学医学部	皮 膚 科	荒田 次郎
倉敷中央病院	皮 膚 科	宮内 束光
広島大学医学部	皮 膚 科	山本 昇壯
香川医科大学	皮 膚 科	高岩 堯
九州大学医学部	皮 膚 科	堀 嘉昭
国立福岡中央病院	皮 膚 科	安田 勝
福岡赤十字病院	皮 膚 科	武石 正昭
長崎大学医学部	皮 膚 科	吉田 彦太郎
熊本大学医学部	皮 膚 科	小野 友道
宮崎医科大学	皮 膚 科	井上 勝平
鹿児島大学医学部	皮 膚 科	田代 正昭 （現 神崎 保）
琉球大学医学部	皮 膚 科	名嘉真 武男（故）（現 野中 薫雄）

★：試験総括医師（皮膚悪性腫瘍部会世話人） ☆：判定委員 ◎：コントローラー

表1-2 効果・安全性評価委員会（順不同）

東京都駒込赤十字血液センター	副所長	中尾 功
浜松医科大学	病院長	山田 瑞穂
熊本大学医学部	病院長	高月 清

用法用量にて行った。なお、症例の登録は本研究会事務局にて電話登録により行い、症例の適格性の確認をした。

3) 併用禁止

試験薬剤投与中および投与終了後の経過観察中は、他の癌化学療法剤、免疫療法剤およびホルモン療法剤等の抗腫瘍剤の併用や、放射線療法や手術等の抗腫瘍療法の併用を禁止した。なお、解熱剤については予防投与および治療投与は差し支えないこととした。

5. 観察・検査項目および時期

以下の項目について投与前、投与中、投与終了後に観察・検査を実施した。

- (1)皮膚の測定可能または評価可能病変
- (2)皮膚以外の病変の有無および病変の推移(肺, 肝, リンパ節, 骨等を全身シンチ, X 線, CT, エコーなどにより検査・観察)
- (3)自他覚的症狀
- (4)臨床検査
- (5)抗 IFN- γ 抗体価および抗異種蛋白抗体価
- (6)血中濃度および免疫学的検査は可能な場合のみ実施

6. 症例の取扱いおよび効果判定

症例の取扱いは「固形がん化学療法直接効果

判定基準」¹⁰⁾の症例の取扱いに準じ、効果の判定は「皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準」¹¹⁾に準じて判定委員会で決定した。なお、副作用の重篤度の判定は「固形がん化学療法効果増強の判定基準」¹²⁾の副作用の記載様式に従った。

7. 試験の進行

中間検討を行った際に、有効性と安全性の見地から試験の継続の可否について効果安全性評価委員会の助言を受けて試験を進めた。

成 績

1. 対象症例

試験の登録例は44例で、その内訳は用法用量の検討で20例、臨床効果の検討で24例であった。44例中、対象外疾患である ATL の1例と前治療終了から試験開始までの期間が4週間未満の症例2例を不適格例とした。適格例41例のうち、副作用のため4週間未満で投与を中止した3例を中止例とし、その内容は1例が倦怠感のため、1例が白血球減少と GOT, GPT 上昇のため、残りの1例は白血球減少のためであった。なお、病変が増大したため4週間未満で投与を終了し

表 2. 症例の取扱い

- 注：1) 前治療の影響あり 2 例
対象外疾患(ATL) 1 例
2) 副作用による投与中止 3 例

た1例と、副作用によりいったん休薬としたが病変が消失しつつあったためその後再投薬せずにそのまま4週間未満で投与を終了し、かつ、その後の経過観察が十分に行われた1例は完全例とした。以上の症例の取扱い結果を表2に示す。

すなわち、適格例41例を安全性の評価対象とし、完全例の38例を有効性の評価対象とした。完全例38例の内訳は、用法用量の検討で17例、臨床効果の検討で21例であった。更に用法用量の検討例17例のうち、100万IU投与例は8例、200万IU投与例は9例であったが、200万IU投与例のうち2例は副作用（白血球減少）のため4週間未満（8日、16日）で100万IUに減量したため、200万IUの有効性評価対象からは除いた。従って、用量別の有効性評価対象例は100万IU 8例、200万IU 7例として集計した。完全例および用量別有効性評価対象例の患者背景を表3に示す。

2. 用法用量の検討

1) 用量別検討

患者背景では、ステージで100万IU群の方が200万IU群に比べて進行した症例がやや多かったが、それ以外の背景には偏りは認められなかった。投与量別抗腫瘍効果を表4に示す。奏効率は100万IU 37.5% (3/8)、200万IU 42.9% (3/7) と、投与量による大きな差は認められなかった。なお、100万IUを8週間投与したが効果MRでPRに達しなかったため、4週間の休薬後200万IUを投与し効果PRとなった症例が1例あり、この症例の取扱いは用量別有効性解析では100万IU群、MR例として、有効性解析ではPR例として集計した。用量別の自他覚症状、臨床検査値異常を表5に示す。自他覚症状では用量間に特に差はなかったが、臨床検査値異常ではGOT、GPT、LDH、CPKの上昇で200万IU群の方が100万IU群に比べて発現頻度がやや高かった。副作用による中止例は2例で、1例は100万IU群、残りの1例は200万IU群であった。中止理由は、1例が全身倦怠感、

1例が白血球減少およびGOT・GPT上昇によるものであった。

2) 投与頻度別検討

投与頻度別抗腫瘍効果を表4に示す。奏効率は、連日投与（週5日以上投与）では45.5% (5/11)、隔日投与（週3～4日投与）では33.3% (2/6) と、連日投与でやや高かった。

3) 効果発現までの期間とPR奏効期間

奏効例におけるPR開始時点までの期間は、100万IU群の奏効例でそれぞれ20日、33日、34日で、200万IU群の奏効例でそれぞれ28日、35日、42日であった。なお、100万IU投与後200万IUに増量してPRとなった1例では、119日であった。PR奏効期間は、100万IU群の奏効例でそれぞれ36日(+)、73日(+)、81日(+)で、200万IU群の奏効例でそれぞれ29日(+)、36日(+)、182日(+)であった。なお、100万IU投与後200万IUに増量してPRとなった1例では、119日(+)であった。

4) 判定委員会の結論

以上のことから、本剤の臨床効果を検討するための適切な用法用量として、以下のように判定委員会で結論された。すなわち、1日1回100万IUあるいは200万IUを副作用、病勢により適宜増減しながら原則として連日筋肉内投与する。投与期間は原則として8週間以上とする。

5) 効果安全性評価委員会の助言

用法用量の検討を終了した時点で、効果安全性評価委員会に有効性と安全性の見地から試験の継続の可否について助言を受けた。その結果、更に試験を継続することは妥当であると判断された。

3. 臨床効果の検討

用法用量として「1日1回100万IUあるいは200万IUを副作用、病勢により適宜増減しながら原則として連日筋肉内投与する。投与期間は原則として8週間以上とする。」により、更に本剤の臨床効果を検討した。

抗腫瘍効果は、完全例21例中CR 3例、PR 12例に認められ、奏効率は71.4%であった(表6)。

表 3. 完全例および用量別有効性評価対象例患者背景

項 目		計	用法用量の検討				臨床効果 の検討
			100	200	検定方法および 検定結果	完全例	
合 計		38	8	7		17 ^(注1,2)	21
性	男	19	2	3	Fisher p=0.608	5	14
	女	19	6	4		12 ^(注1,2)	7
年 齢 (歳)	～40	5	1	2	U 検定 p=0.636	5 ^(注1,2)	0
	40～49	10	2	1		3	7
	50～59	6	2	2		4	2
	60～69	8	1	1		2	6
	70以上	9	2	1		3	6
PS	0	34	7	7	U 検定 p=0.423	16 ^(注1,2)	18
	1	4	1	0		1	3
ステージ	IA	4	0	0	U 検定 p=0.0807	0	4
	IB	21	2	5		9 ^(注1,2)	12
	IIA	2	0	0		0	2
	IIB	8	5	2		7	1
	III	2	1	0		1	1
	IVA	0	0	0		0	0
	IVB	1	0	0		0	1
臨床病期	紅斑期	4	0	0	U 検定 p=0.229	0	4
	扁平浸潤期	25	3	5		10 ^(注1,2)	15
	腫瘤期	9	5	2		7	2
合 併 症	なし	25	5	6	Fisher p=0.569	13 ^(注1,2)	12
	あり	13	3	1		4	9
前 治 療	無	22	4	4	Fisher p=1.000	8	14
	有	16	4	3		9 ^(注1,2)	7
	ステロイド	7	3	2		5	2
	PUVA	7	2	1		4 ^(注1)	3
	放射線	11	3	2		6 ^(注1)	5
	BRM	6	2	1		5 ^(注1,2)	1
併 用 薬	無	8	2	1	Fisher p=1.000	3	5
	有	30	6	6		14 ^(注1,2)	16
投与期間 (週)	≤6	9	2 ^(注3)	1	U 検定 p=0.950	2	7
	6< ≤8	13	3 ^(注4)	4		9 ^(注1,2,3)	4
	8< ≤10	4	0	0		0	4
	10< ≤12	1	0	0		0	1
	12<	11	3	2		6 ^(注4)	5
用 量	100	12	6	0		6	6
	100, 200	12	2 ^(注3,4)	0		4 ^(注1,2)	8
	200	14	0	7		7	7
用 法	5～7日/週	28	7 ^(注4)	5	U 検定 p=0.505	11	17
	3～4日/週	9	1	2		6 ^(注1,2,4)	3
	1～2日/週	1	0	0		0	1

注 1) 短期間 (8日) で用量変更のため用量別比較からは除外した 1 例を含む。

注 2) 短期間 (16日) で用量変更のため用量別比較からは除外した 1 例を含む。

注 3) 100万 4 週間投与後, 200万 4 週間投与例の 1 例を含む。

注 4) 100万 8 週間投与後, 4 週間休薬したのち200万 8 週間以上投与例の 1 例を含む。

表 4. 用法用量別抗腫瘍効果

		計	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)	検定方法および 検定結果
投 与 量	100万 IU	8	0	3	1	3	1	37.5	Fisher p=1.000
	200万 IU	7	0	3	1	3	0	42.9	
投与頻度	週5日以上	11	0	5	0	5	1	45.5	
	週3～4日	6	0	2	1	3	0	33.3	

注) 投与頻度は完全例17例で集計した。

表 5. 用量別の自他覚症状、臨床検査値異常

投 与 量		100万 IU				200万 IU				全 体			
例 数		9				10				19			
種類/程度 ^(注)		1	2	3	計	1	2	3	計	1	2	3	計
皮膚・ 皮膚付属器障害	発疹	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1(5.3)
中枢・ 末梢神経系障害	頭痛	1	0	0	1	1	0	0	1	2	0	0	2(10.5)
消化管障害	悪心	0	0	0	0	2	0	0	2	2	0	0	2(10.5)
	食欲不振	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1(5.3)
	腹部不快感	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1(5.3)
一般的全身障害	発熱	2	5	0	7	5	4	0	9	7	9	0	16(84.2)
	全身倦怠感	3	4	0	7	5	0	0	5	8	4	0	12(63.2)
適用部位障害	投与部熱感	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1(5.3)
肝臓・ 胆管系障害	GOT 上昇	1	1	0	2	6	0	0	6	7	1	0	8(42.1)
	GPT 上昇	1	1	0	2	5	0	0	5	6	1	0	7(36.8)
	LDH 上昇	1	0	0	1	1	2	0	3	2	2	0	4(21.1)
	ALP 上昇	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1(5.3)
代謝・栄養障害	CPK 上昇	0	0	0	0	1	1	2	4	1	1	2	4(21.1)
白血球・ 網内障害	白血球数減少	0	5	1	6	1	3	0	4	1	8	1	10(52.6)
	好中球数減少	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1(5.3)

注) 程度は固形がん化学療法効果増強の判定基準の副作用記載様式に準じた。

表 6. 臨床効果の検討における抗腫瘍効果

	合計	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)
例数	21	3	12	3	2	1	71.4

効果発現までの期間は 7 日～54 日, 中央値28日, 平均値26.2±13.7 日 (S. D.) であった。効果持続期間においては, CR の奏効期間は63日, 212

日 (+), 228 日 (+), PR の奏効期間は29日～301 日 (+), 中央値74日, 平均値117.0±88.9 日 (S. D.) であった。主な副作用は, 自他覚症状では発熱, 全身倦怠感などで, 臨床検査値異常では白血球数減少, GOT, GPT 上昇などであった (表 7)。副作用による中止例は 1 例だけであり, 投与量は200万 IU, 中止理由は白血球数減少であった。

表 7. 副作用一覧 (臨床効果の検討)

			全 体				
例 数			22				
種類/程度 ^(注)			1	2	3	4	計(%)
自 他 覚 的 症 状	皮膚・皮膚付属器障害	痒痒感	1	0	0	0	1(4.5)
	中枢・末梢神経系障害	頭痛	3	0	0	0	3(13.6)
	消化管障害	悪心	1	0	0	0	1(4.5)
	心拍数・心リズム障害	不整脈	0	1	0	0	1(4.5)
	一般的全身障害	発熱	10	3	0	0	13(59.1)
		全身倦怠感	4	3	0	0	7(31.8)
		悪寒	1	0	0	0	1(4.5)
		胸部不快感	1	0	0	0	1(4.5)
臨 床 検 査 値 異 常	肝臓・胆管系障害	GOT 上昇	5	8	0	0	13(59.1)
		GPT 上昇	6	5	0	0	11(50.0)
		LDH 上昇	4	0	0	0	4(18.2)
		ALP 上昇	1	0	0	0	1(4.5)
	代謝・栄養障害	CPK 上昇	0	2	1	0	3(13.6)
		アルドラーゼ上昇	1	0	0	0	1(4.5)
		カリウム上昇	1	0	0	0	1(4.5)
	白血球・網内系障害	白血球数減少	2	8	3	1	14(63.6)
	血小板・出血凝血障害	血小板数減少	1	0	0	0	1(4.5)
	泌尿器系障害	血尿	1	0	0	0	1(4.5)
		尿蛋白	0	1	0	0	1(4.5)

注) 程度は固形がん化学療法効果増強の判定基準の副作用記載様式に準じた。

表 8. 後期第II相試験全体の抗腫瘍効果

	計	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)
用法用量の検討	17	0	7	1	8	1	41.2
臨床効果の検討	21	3	12	3	2	1	71.4
合計	38	3	19	4	10	2	57.9

4. 抗腫瘍効果のまとめ

1) 奏効率

試験全体の抗腫瘍効果は、完全例38例中 CR 3 例 PR19例に認められ、奏効率は57.9%であった(表 8)。内訳は、用法用量の検討で41.2% (7/17例)、臨床効果の検討で71.4% (15/21例)であった。

2) 背景因子別効果

患者背景因子別効果を表 9 に示す。

Stage¹³⁾別奏効率は、IA が100% (4/4例)、IB

が61.9% (13/21例)、IIA が0% (0/2例)、IIB が37.5% (3/8例)、III が100% (2/2例)、IVB が0% (0/1例)であった。臨床病期別奏効率は、紅斑期で100% (4/4例)、扁平浸潤期で60.0% (15/25例)、腫瘍期で33.3% (3/9例)であった。

前治療有無別奏効率は、前治療無しで68.2% (15/22)、前治療有りで43.8% (7/16例)であった。前治療ありの症例では、ステロイド、PUVA療法などの治療で無効または再燃してきた症例にも効果が認められた。

表9. 背景因子別抗腫瘍効果一覧表

症例数		評価対象例数	PR 以上例数	奏効率(%)
合計		38	22	57.9
性 別	男	19	10	52.6
	女	19	12	63.2
年 齢 (歳)	～40	5	2	40.0
	40～49	10	6	60.0
	50～59	6	3	50.0
	60～69	8	4	50.0
	70～	9	7	77.8
P.S.	0	34	20	58.8
	1	4	2	50.0
	2	0	—	—
	3	0	—	—
	4	0	—	—
Stage ^(注)	I A	4	4	100.0
	I B	21	13	61.9
	II A	2	0	0.0
	II B	8	3	37.5
	III	2	2	100.0
	IV A	0	—	—
	IV B	1	0	0.0
臨床病期	紅斑期	4	4	100.0
	扁平浸潤期	25	15	60.0
	腫瘤期	9	3	33.3
合併症	無	25	14	56.0
	有	13	8	61.5
前治療	無	22	15	68.2
	有	16	7	43.8
	ステロイド	7	3	42.9
	放射線療法 ^(注)	11	4	36.4
	化学療法	0	—	—
併用薬 ^(注)	無	8	7	87.5
	有	30	15	50.0
用量	100万 IU	12	7	58.3
	100万ないし200万 IU	12	6	50.0
	200万 IU	14	9	64.3
用法 ^(注)	5～7 日/週	28	18	64.3
	3～4 日/週	9	4	44.4
	1～2 日/週	1	0	0.0
投与期間 (週)	≤ 6	9	4	44.4
	6 < ≤ 8	13	5	38.5
	8 < ≤ 10	4	3	75.0
	10 < ≤ 12	1	1	100.0
	12 <	11	9	81.8

注) 併用薬：解熱剤等 放射線療法：PUVA 療法を含む

Stage：Bunn の分類

用 法：PR 以上の症例は PR 開始時点までの投与頻度を、それ以外の症例は全投与期間を通じての投与頻度を使用した。

投与量別奏効率では、100万 IU で58.3% (7/12例)、100万 ないし200万 IU で50.0% (6/12例)、200万 IU で64.3% (9/14例) であった。

投与頻度別奏効率では、ほとんどの症例で週3日以上投与されており、間欠投与（週1～2日投与）で0% (0/1例)、隔日投与（週3～4日投与）で44.4% (4/9例)、連日投与（週5日以上投与）で64.3% (18/28例) と、隔日投与に比べ連日投与で高かった。

3) 効果発現までの期間

奏効例における効果発現までの期間を、投与開始から PR 開始時点までの期間でみると、7～119日、中央値28日、平均値32.0±22.9日 (S.D.) であった。ステージ別、臨床病期別、投与量別の効果発現までの期間を表10に示す。ステージや臨床病期の進行および投与量いずれにおいても効果発現までの期間との関係は特に認められなかった。

4) 効果持続期間

奏効例における効果持続期間は、CR の奏効期間で63日、212日 (+)、228日 (+)、PR の奏効期間で29～301日 (+)、中央値74日、平均値

105.0±80.5 (S.D.) であった。ステージ別、臨床病期別、投与量別の PR 効果持続期間を表11に示す。ステージや臨床病期の進行に伴い効果持続期間がやや短くなる傾向がみられたが、投与量と効果持続期間との関係は特に認められなかった。

5. 副作用のまとめ

適格例41例の副作用を表12に示す。41例中39例 (95.1%) に何らかの副作用が発現し、他覚症状として、発熱 (70.7%)、全身倦怠感 (48.7%) などが、臨床検査値異常として、白血球数減少 (58.5%)、GOT 上昇 (51.2%)、GPT 上昇 (43.9%) などが認められた。これらの副作用で重篤なものは無く、いずれも可逆性のものであった。また、最も高頻度に発現した発熱は解熱剤等の処置でコントロール可能であり、発熱による中止例は1例も無かった。

副作用による中止例は3例で、投与量は100万 IU が1例、200万 IU が2例であり、中止理由は全身倦怠感が1例、白血球数減少および GOT・GPT 上昇が1例、白血球数減少が1例であった。全身倦怠感で投与を中止した1例は、グレー

表10. 背景因子別効果発現までの期間

背景因子		～14日	15～28日	29～42日	43～56日	57日～
ス テ ー ジ	I A	0	2	2	0	0
	I B	3	4	5	1	0
	II A	0	0	0	0	0
	II B	0	2	0	0	1
	III	1	0	1	0	0
	IV A	0	0	0	0	0
	IV B	0	0	0	0	0
臨 床 病 期	紅斑期	0	2	1	1	0
	扁平浸潤期	4	4	7	0	0
	腫瘍期	0	2	0	0	1
用 量 (万IU)	100	2	2	2	1	0
	100～200	0	3	2	0	1
	200	2	3	4	0	0

表11. 背景因子別 PR 奏効期間

背景因子		～56日	57～112日	113～168日	169～224日	225日～
ステージ	IA	1	2	0	1	0
	IB	4	3	2	2	2
	IIA	0	0	0	0	0
	IIB	1	1	1	0	0
	III	1	1	0	0	0
	IVA	0	0	0	0	0
	IVB	0	0	0	0	0
臨床病期	紅斑期	1	0	0	2	1
	扁平浸潤期	5	6	2	1	1
	腫瘍期	1	1	1	0	0
用量 (万IU)	100	1	3	2	0	1
	100～200	2	2	1	1	0
	200	4	2	0	2	1

ド1の全身倦怠感のため中止したが、処置はボルトレン投与のみで投与中止後7日目に消失している。また、白血球数減少およびGOT・GPT上昇のため投与を中止した1例は、白血球数が $2000/\text{mm}^3$ 、GOTが82U、GPTが46Uとなったが、特に処置は要せずいずれも投与中止後11日目に回復している。白血球数減少のため投与を中止した1例は、白血球数が $900/\text{mm}^3$ にまで減少したが、G-CSFの投与により中止後13日目に回復している。

6. 抗体価

抗IFN- γ 抗体価および抗異種蛋白抗体価を32例について投与前後に測定した結果、全て陰性であった。

7. 血清中IFN- γ 濃度

菌状息肉症患者における血清中IFN- γ 濃度(RIA法)を図1に示す。初回投与時、1週間後および2週間後における血清中濃度推移は同様であり、反復投与による変化は認められなかった。

8. 免疫学的検査

β_2 -ミクログロブリンとネオプテリンで有意

図1 OH-6000を菌状息肉症患者に1日1回2週間反復筋肉内投与した場合の血清中濃度推移

表12. 後期第II相試験全体の自己覚症状，臨床検査値異常

安全性評価対象例			41			
因果関係			有(%)	不明(%)	計(%)	無(%)
副作用発現例数			39			
副作用発現率(%)			95.1			
副作用発現件数			138	13	151	4
自 ・ 他 覚 症 状	皮膚・皮膚付属器障害	発疹	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
		癢痒感	0(0.0)	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)
		蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)
	筋・骨格系障害	関節痛	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
		ひざ関節痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)
		癢痒	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)
		肩こり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)
	中枢・末梢神経系障害	頭痛	3(7.3)	2(4.9)	5(12.2)	0(0.0)
	消化管障害	悪心	2(4.9)	1(2.4)	3(7.3)	0(0.0)
		食欲不振	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
		腹部不快感	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
臨 床 検 査 値 異 常	心拍数・心リズム障害	不整脈	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
	一般的全身障害	発熱	28(68.3)	1(2.4)	29(70.7)	0(0.0)
		全身倦怠感	18(46.2)	1(2.4)	19(48.7)	0(0.0)
		悪寒	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
		胸部不快感	0(0.0)	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)
	適用部位障害	投与部熱感	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
	肝臓・胆管系障害	GOT 上昇	20(48.8)	1(2.4)	21(51.2)	0(0.0)
		GPT 上昇	17(41.5)	1(2.4)	18(43.9)	0(0.0)
		LDH 上昇	8(19.5)	0(0.0)	8(19.5)	0(0.0)
		ALP 上昇	2(4.9)	0(0.0)	2(4.9)	0(0.0)
	代謝・栄養障害	CPK 上昇	6(14.6)	1(2.4)	7(17.1)	0(0.0)
		アルドラーゼ上昇	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
		カリウム上昇	0(0.0)	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)
	白血球・網内系障害	好中球数減少	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
		白血球数減少	23(56.1)	1(2.4)	24(58.5)	0(0.0)
	血小板・出血凝血障害	血小板数減少	0(0.0)	1(2.4)	1(2.4)	0(0.0)
	泌尿器系障害	尿蛋白	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)
		血尿	1(2.4)	0(0.0)	1(2.4)	0(0.0)

の上昇がみられた(図2)。その他の項目では特に大きな変動はみられなかった。

考 察

菌状息肉症はヘルパーT cell マーカーを有する腫瘍で臨床的に長期間皮膚のみに病変が局限し、やがて免疫能の低下とともに全身に病変が出現し死の転帰をとる腫瘍である¹⁴⁾。一般に慢

性の経過をとるが、治癒は期待できないといわれる。臨床所見としては、通常皮膚病変が先行し、紅斑，浸潤，腫瘤の症状が経時的に変化するか，あるいはそれらの症状が混在して長期間継続する。そしてやがては全身に病変が拡大して死の転帰をとるか，もしくは免疫不全状態を惹起して合併症（たとえば急性肺炎，カリニ肺炎，下痢腸炎など）により死亡する¹⁵⁾。なお，本症は紅斑期であっても病理組織学的に確認され

図2 免疫学的検査

たものであり、かつ臨床的に症状が固定されたものであるが、一般に長期間リンパ節、血液および内臓に病変を認めない状態が続く。

菌状息肉症の治療は、本症が他の悪性リンパ腫と異なり極めて慢性の経過をたどること、末期になって初めて内臓に病変が出現すること、化学療法の効果は他のリンパ腫に比べて低いこと、徐々に免疫能力が低下するためこれを助長するような治療はなるべく早期から使用しないこと¹⁵⁾より、早期にはステロイド外用、PUVA療法および放射線療法などの局所療法が多く、晩期には強力な多剤併用化学療法が一般的である。しかし、PUVA療法などの局所療法では皮下の病変には効果が期待できない¹⁶⁾など全身の効果は不十分であり、再発率も高いことが指摘されている¹⁷⁾。一方、化学療法は末血やリンパ節に対しては比較的良好に反応するのに対して皮膚に対する反応が悪いという点が問題であり¹⁸⁾、骨髄抑制、感染症の併発等の重篤な副作用を高率に生じ生存期間の延長には結びついていないといわれている¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁹⁾。このように、現在の菌状息肉症に対する治療法は一定の効果は有るがいずれの治療法でも完治することはなく、必ずしも満足のいくものではない。そこで、新しい治療の試みがなされており、その中で最も期待されているものの1つにBRM (Biological Response Modifiers) がある。

OH-6000は天然型IFN- γ であり、既に各種悪性腫瘍を対象にした前期第II相試験で菌状

息肉症に対して効果があることが示唆されており、投与量として効果は100万IUより認められ、投与量の上限は耐容性より200万IUまでが適当と判断された。そこで、更に本疫患について用法用量の検討と有効性及安全性の程度を確定することを目的とした後期第II相試験を実施した。

まず用法用量の検討を行った。その結果抗腫瘍効果は100万IU投与群で8例中PR 3例奏効率37.5%、200万IU投与群で7例中PR 3例奏効率42.9%と大きな差はみられなかった。ただし、100万IUを8週間投与したが効果MRのため4週間の休業後200万IUを投与し効果PRを得た症例が1例みられた。副作用はGOT, GPT, LDH, CPKの上昇で200万IU群の方が100万IU群に比べて発現頻度がやや高かった。また、投与頻度別の奏効率をみると、週に5日以上の連日投与では45.5% (5/11例)、週に3～4日の隔日投与では33.3% (2/6例)と、連日投与で高かった。更に効果発現までの期間は、20～119日であった。以上のことから、本剤の臨床効果を検討するための適切な用法用量として1日1回100万IUあるいは200万IUを副作用、病勢により適宜増減しながら原則として連日筋肉内投与し、かつ投与期間は原則として8週間以上とすることが適当であると判定委員会で結論された。

そこで、更にこの臨床用法用量にて本剤の抗腫瘍効果を検討した結果、21例中CR 3例、

PR12例, 奏効率71.4%と高い奏効率が認められた。用法用量の検討例に比べて臨床効果の検討例で奏効率が高かった理由として、患者背景と投与方法の違いが考えられた。すなわち、臨床効果の検討例に比べて用法用量の検討例では、ステージや臨床病期の進行した症例が多く、前治療有りの症例也多かった。さらに投与方法として、用法用量の検討では原則として用量が100万IUもしくは200万IUのいずれかに固定されていたことに比べて、臨床効果の検討では100万IUあるいは200万IUを副作用、病勢により適宜増減するという方法で行ったことにより個々の症例に応じた対応が可能になったため、臨床効果の検討例で8週間を越えた長期投与例や週5日以上連続投与例が多かった。これらの要因が密接に関連したことにより、奏効率に違いが生じたものと考えられた。

本剤の抗腫瘍効果を詳細に検討すると、前治療有りの症例に対する奏効率は43.8% (7/16)であり、ステロイド外用、PUVA療法などの治療で無効または再燃してきた症例にも効果が認められている。また、StageではIからIIIの症例で、臨床病期では紅斑期、扁平浸潤期、腫瘤期の症例で効果が認められている。

副作用は、自他覚症状として、発熱、全身倦怠感などが、臨床検査値異常として、白血球数減少、GOT、GPT上昇などが認められたが、これらは既に報告されているIFN- γ の副作用⁵⁾²⁰⁾²¹⁾と類似のものであり、本剤に特有なものは認められなかった。さらにこれらの副作用で重篤なものは無くいずれも可逆性のものであり、安全性の高い薬剤であることが確認された。

このようにOH-6000は菌状息肉症に対して、全身投与で高い奏効率を示し、前治療の有無やStage、臨床病期の進行の程度によらず効果が認められたことより、優れた抗腫瘍効果を有することが確認され、かつ安全性が高く、筋肉内投与であることにより外来でも投与しやすく、長期にわたって使用しやすい極めて有用な薬剤であるといえる。

IFNの菌状息肉症に対する抗腫瘍効果発現機序については、未だ不明な点が多い。菌状息肉症由来の細胞株が樹立されていない現状では、本剤のTリンパ性白血病細胞株に対する直接的な細胞増殖抑制作用、単球、NK細胞の殺腫瘍活性の増強作用²²⁾や今回の試験で認められたclass 1抗原の1部である $\beta 2$ ミクログロブリンの誘導作用等の宿主介在性の免疫増強作用など、これらの作用が密接に関与しあってその抗腫瘍効果を発揮しているものと推察される。

一方、他のBRMの菌状息肉症に対する成績をみると、IFN- γ については既に遺伝子組換え型での検討がなされている。著者らによると²⁰⁾、点滴静注で菌状息肉症26例に投与してCR2例、PR13例(奏効率57.7%)、奏効期間31~254日(中央値85日)であったとし、Edwardら²¹⁾は同じく遺伝子組換え型IFN- γ を筋肉内投与で皮膚T細胞リンパ腫16例に投与してPR5例(奏効率31%)、奏効期間3~32ヵ月(+) (中央値10ヵ月)を報告しているが、いずれの成績と比較しても今回同様なステージ、臨床病期の症例で行った本剤の臨床効果の検討における奏効率(71.4%)は優れたものといえる。この奏効率の違いは同じIFN- γ でも天然型と遺伝子組換え型の違いによるものか用法用量の違いによるものかなどは不明である。遺伝子組換え型IFN- γ の主な副作用は、著者ら²⁰⁾によると自他覚症状として発熱(78.7%)、悪寒(46.8%)、戦慄(31.9%)、全身倦怠感(46.8%)、頭痛(21.3%)、食欲不振(21.3%)および悪心/おう吐(31.9%)が、臨床検査値異常として白血球減少(29.8%)、好中球減少(37.0%)、GOT上昇(31.9%)およびGPT上昇(27.7%)がみられたとし、Edwardら²¹⁾は自他覚症状として発熱(37.7℃以上の発熱、69%)および体重減少(体重の5%を越える減少、38%)が、臨床検査値異常として好中球減少(2500/mm³以下、38%)、LDH上昇(100%)およびGOT上昇(100%)が認められたと報告している。今回の試験で認められたOH-6000の自他覚症状や臨床検査値異常は、こ

れら既に報告されている IFN- γ のそれと種類および頻度に大きな差はなく、特に問題となるような新たなものも認められていない。

IFN- γ 以外の BRM として IFN- α -2a については、海外で菌状息肉症を中心とする皮膚 T 細胞リンパ腫に対して筋肉内または皮下投与がなされ、奏効率は 29~80% と報告されており^{23)~27)}、国内においては池田ら²⁸⁾により菌状息肉症 22 例に筋肉内投与した結果、PR 11 例(奏効率 50%)であったが CR 例は認められなかったと報告している。

また、TNF については石橋ら²⁹⁾によると菌状息肉症 21 例に静脈内投与した結果、CR 1 例、PR 6 例(奏効率 33.3%)が認められたにとどまっている。

これら各種 BRM の成績と比較して、今回得られた OH-6000 の成績は最も優れたものの 1 つと思われる。今後は、菌状息肉症における更なる治療成績向上のために OH-6000 とこれらの BRM や化学療法、PUVA 療法および放射線療法などの既存の治療法との適切な併用による検討が期待される。

結 論

天然型 IFN- γ (OH-6000) について、菌状息肉症患者を対象として後期臨床第 II 相試験を実施し、以下の成績が得られた。

1) 用法用量を検討した結果、1 日 1 回 100 万 IU あるいは 200 万 IU を副作用、病勢により適宜増減しながら筋肉内投与することが望ましいと結論された。

2) 試験全体の抗腫瘍効果は、完全例 38 例中 CR 3 例 PR 19 例に認められ、奏効率は 57.9% であった。内訳は、用法用量の検討で 41.2% (7/17 例)、臨床効果の検討で 71.4% (15/21 例) であった。

3) 副作用は、既に報告されている IFN- γ のそれと類似であり、特に重篤なものもなく、すべて可逆性であった。

以上のことより、OH-6000 は菌状息肉症に対して極めて有用性の高い薬剤であることが確認された。

文 献

- 1) Isaacs, A., Lindenmann, J.: Virus interference. I. The interferon. Proc. R Soc. Ser. B., 147: 258-267, 1957.
- 2) Stewart, W. E.: Interferon nomenclature. Nature, 286: 110, 1980.
- 3) Branca, A. A., Baglioni, C.: Evidence that types I and II interferons have different receptors. Nature, 294: 768-770, 1981.
- 4) Rubin, B. Y., Gupta, S.: Differential efficacies of human type I and type II interferons as antiviral and antiproliferative agents. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77 (10): 5928-5932, 1980.
- 5) 高久史磨: 悪性腫瘍に対する遺伝子組換えヒトインターフェロン γ (S-6810) の治療効果, 癌と化学療法, 14 (3): 645-652, 1987.
- 6) 神前五郎: 遺伝子組換えヒトインターフェロンガンマ (SUN 4800) の各種悪性腫瘍に対する早期臨床第 II 相試験, BIOTHERAPY, 3(4): 829-838, 1989.
- 7) Ando, S., Ohta, T., Tanimoto, T., et al.: Natural Human Interferon- γ Derived from Lipopolysaccharide-stimulated Human Myelomonocytic HBL-38 Cells. Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 79 (6): 757-765, 1988.
- 8) Yamamoto, S., Hase, S., Fukuda, S., et al.: Structures of the Sugar Chains of Interferon-Produced by Human Myelomonocyte Cell Line HBL-38. J. Biochem., 105 (4): 547-555, 1989.
- 9) 古江尚: 悪性腫瘍に対する天然型 IFN- γ (OH-6000) 前期臨床第 II 相試験, BIOTHERAPY 投稿予定
- 10) 小山善之, 斎藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準, J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 21 (5): 929-942, 1986.
- 11) 石原和之, 池田重雄, 荒尾龍喜, 他: 皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準, J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 25 (11): 2609-2620, 1990.
- 12) 小山善之, 斎藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準, J. Jpn. Soc. Cancer Ther., 21 (5): 943-953, 1986.
- 13) Bunn, P.A., Lambert, S.I.: Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. Cancer Treat. Rep., 63: 725-728, 1979.
- 14) 石原和之, 池田重雄: 皮膚悪性腫瘍における評価法, とくに局所投与について, Skin Cancer, 3: 14-18, 1988.
- 15) 石原和之: 皮膚 T 細胞リンパ腫, 医学のあゆみ, 146 (4): 200-202, 1988.
- 16) 中島弘, 宮本秀明: 皮膚の悪性リンパ腫, 癌と化学療法, 12 (9): 1735-1743, 1985.

- 17) Bunn, P. A., Carney, D. N.: Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 6: 383-387, 1980.
- 18) 長谷哲男, 中嶋弘: 抗腫瘍療法—皮膚の悪性リンパ腫—. *医学と薬学*, 19 (2): 267-273, 1988.
- 19) 岩月啓氏, 山田瑞穂: 皮膚のリンフォーマの治療と展望. *日皮会誌*, 97 (12): 1388-1390, 1987.
- 20) 石原和之, 池田重雄, 森俊二, 他: 皮膚悪性腫瘍におけるSUN4800後期臨床第II相試験. *西日皮膚*, 51 (4): 766-775, 1989.
- 21) Kaplan, E. H., Rosen, S. T., Norris, D. B., et al.: Phase II Study of Recombinant Human Interferon Gamma for Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 82: 208-212, 1990.
- 22) 十河真司, 他: 臨床医薬 投稿予定
- 23) Bunn, P. A., Foon, K. A., Ihde, D. C., et al.: Recombinant Leukocyte A Interferon: An Active Agent in Advanced Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Ann. Intern. Med.*, 101: 484-487, 1984.
- 24) Bunn, P. A., Ihde, D. C., Foon, K. A.: The Role of Recombinant Interferon Alfa-2a in the Therapy of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer*, 57: 1689-1695, 1986.
- 25) Tura, S., Mazza, P., Zinzani, P. L., et al.: Alpha Recombinant Interferon in the Treatment of Mycosis Fungoides (MF). *Haematologica*, 72: 337-340, 1987.
- 26) Olsen, E. A., Rosen, S. T., Vollmer, R. T., et al.: Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 20: 395-407, 1989.
- 27) Kohn, E. C., Steis, R. G., Sausville, E. A., et al.: Phase II Trial of Intermittent High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2a in Mycosis Fungoides and the Sezary Syndrome. *J. Clin. Oncol.*, 8: 155-160, 1990.
- 28) 池田重雄, 石原和之: インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え) の皮膚悪性腫瘍に対する臨床試験. *Skin Cancer*, 7 (3): 389-403, 1992.
- 29) 石橋康正, 石原和之, 大原国章, 他: 皮膚悪性腫瘍に対するMHR-24 (天然型ヒト腫瘍壊死因子) の臨床第II相試験. *臨床医薬*, 8(4): 775-792, 1992.