

ポスタープレゼンテーション

1日1回投与の経口鉄キレート剤デフェラシロクス(Exjade, ICL670)による長期治療が輸血依存性の貧血症の改善に有効

MD Cappellini (抄録 2777)

デフェラシロクスの有効性と安全性は、1000名以上の患者が参加して行われた5件の1か年中央登録制の試験で立証された。これらのコアフェーズにおける5mg/kg/日及び10mg/kg/日のデフェラシロクス投与は、定期的な輸血によって体内に取り込まれる鉄量を調節するためには概して不十分な量であったが、20mg/kg/日および30mg/kg/日の同剤投与はそれぞれ体内の鉄量を維持もしくは減少させることができた。定期的に輸血を受ける患者には鉄キレート療法が生涯必要となるため、デフェラシロクスの長期的な有効性と安全性を評価することが重要である。4件のデフェラシロクス登録臨床試験(106-109)に続くエクステンションフェーズ(4か年)には様々な輸血依存性貧血症の患者が参加したが、今回の解析では、これらの患者にデフェラシロクスを長期投与した治療期間中の血清フェリチン値と安全性データについての評価を行った。

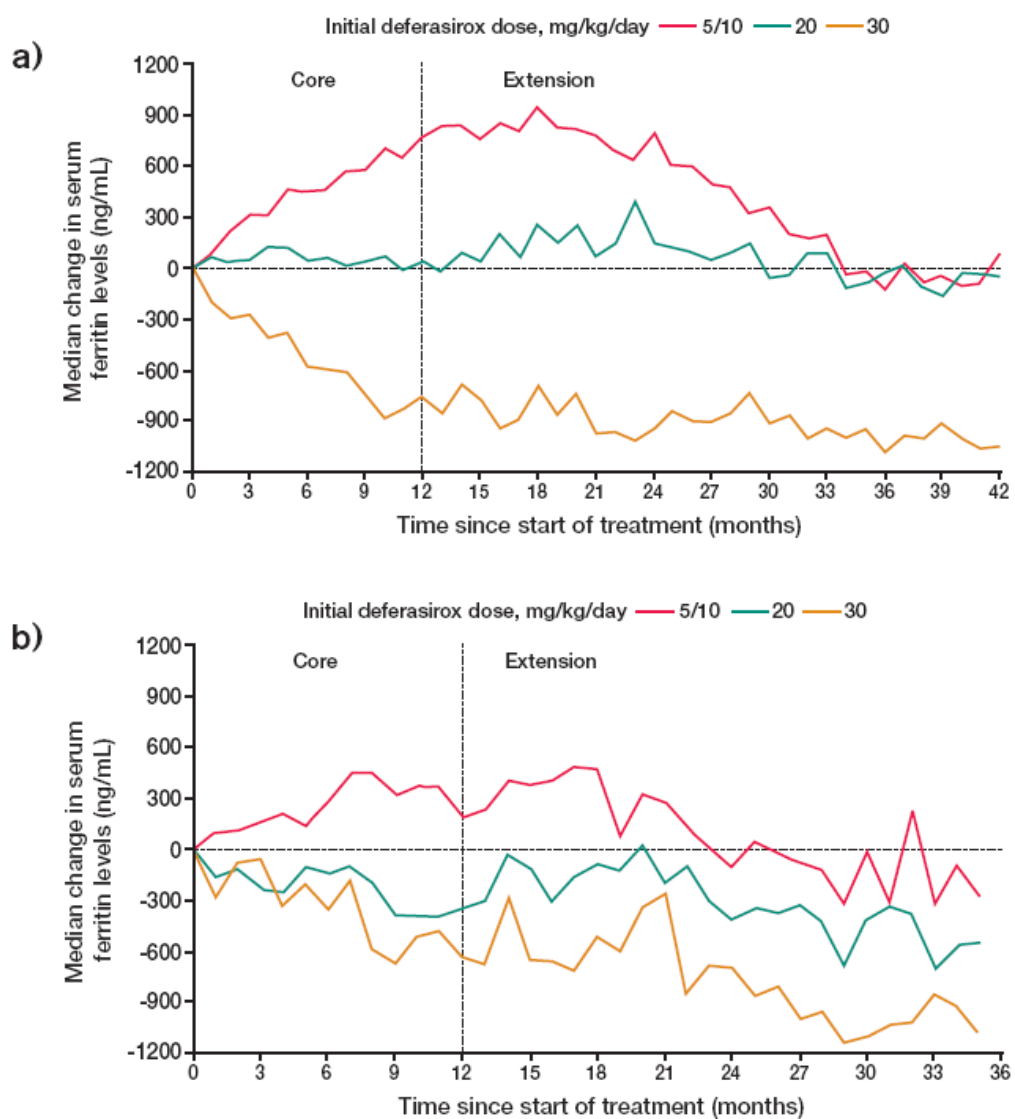
全体としては、これまでに964名の患者がデフェラシロクスによる治療を受けている。そのうちの652名は臨床試験のコアフェーズでデフェラシロクス投与を開始し、中央値で3.4年間同剤による治療を続けてきた。一方、312名はエクステンションフェーズに入ってからデフェラシロクス療法に転じ、中央値で2.2年間、同療法を継続してきた。デフェラシロクス・コホートとクロスオーバー・コホートをあわせて172名(17.8%)の患者が以下のような理由で治療を中断している:有害事象(n=63; 6.5%), 同意撤回(n=53; 5.5%)、治療効果に不満足(n=15; 1.6%)及びその他の理由(検査結果の異常、死亡等)(n=41; 4.3%)。過去12ヶ月間に治療を中断した患者は17名(1.8%)のみである。

デフェラシロクス・コホート内の β サラセミア(n=421)患者の場合、日々の輸血により体内に取り込まれる鉄を減少させるためには治療開始当初に投与された5mgもしくは10 mg/kg/日では不十分で、臨床試験のコアフェーズでの鉄負荷は次第に増加する一方であった。エクステンションフェーズで投与量を増加すると、血清フェリチンの中央値がベースラインあたりまで低下した(図1a)。 β サラセミア患者で20 mg/kg/日を投与された患者の場合、体内の鉄量はコアフェー

ズからエクステンションフェーズまでおおむね維持された。これに対して、30 mg/kg/日を投与された患者の血清フェリチン値は、ベースラインから統計的に有意な減少を示した(P=0.0020; 図1a)。デフェラシロクス・コホート内の他の貧血症の患者(n=231)も同様の傾向を示したが、20 mg/kg/日を投与された患者のほうが血清フェリチンの減少がより顕著に認められたようであった。(図1b)

図1: 治療開始時用量別による患者のベースラインからの血清フェリチン値の推移

(a) デファラシロクス・コホート内の β サラセミア患者及び(b) デファラシロクス・コホート内のその他の貧血症患者



薬剤関連の有害事象は概して一過性で、軽度ないし中等度であった。主な有害事象は、悪心(n=99, 10.3%)、下痢(n=86, 8.9%)、嘔吐(n=60, 6.2%)、腹痛(n=50, 5.2%)および発疹(n=50, 5.2%)などであった。血清クレアチニン値が $>2 \times \text{ULN}$ (正常値上限)の進行的増加を示した患者は皆無であった。2名の患者には $1.5 \times \text{ULN}$ の確実なクレアチニン値の上昇が認められ、全身状態が悪化したため(それぞれシクロスポリン併用、多重感染症)、デフェラシロクス投与を中止した。

従って、本解析によって、デフェラシロクスが3.5年の治療期間中に用量依存的な有効性を持つことが明らかとなった。5mg/kg/日及び10 mg/kg/日投与後の用量増加においてコホート患者の血清フェリチンが減少したことによって、1カ年の主要臨床試験で認められたデフェラシロクスの有効性の欠如は、鉄キレート療法への暴露が不十分なためであったことが確認された。デフェラシロクスの用量は、個々の患者が現在受けている輸血療法からの鉄摂取量、現在の鉄負荷、安全性マーカーおよび標的とする血清フェリチン値に合わせて、患者毎に調節する必要がある。中央値3.5年の治療期間を通して、デフェラシロクスは臨床的に管理可能な安全性プロファイルを示しており、忍容性も総体的に良好であった。