

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 10 月 27 日

医薬品名	ダサチニブ（米国での販売名：Sprycel）
概要	抗悪性腫瘍剤（経口剤）
対象疾病	成人慢性骨髄性白血病、成人急性リンパ性白血病
外国承認状況	米国（イマチニブを含む前治療に抵抗性又は不耐容の成人慢性骨髄性白血病、前治療に抵抗性又は不耐容のフィラデルフィア染色体陽性の成人急性リンパ性白血病）
<p>[対象疾病について]</p> <p>慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア陽性急性リンパ性白血病は、第9番染色体上のABL遺伝子と第22番染色体上のBCR遺伝子の間の組み換えによってBCR/ABLキメラ遺伝子が形成され、正常のABL遺伝子が核に存在するのに対し、BCR遺伝子と融合することによって細胞質にも移行し、かつ活性型としてチロシンキナーゼとして働き、複数のシグナル伝達系を活性化して腫瘍増殖、アポトーシス抑制的に働く。慢性骨髄性白血病のすべてと急性リンパ性白血病の25-40%でこの遺伝子融合を有しており、分子標的となりえる。</p> <p>慢性骨髄性白血病では、芽球や好塩基球の増加と貧血を認める移行期を経てあるいは経ることなく原因不明の発熱や骨関節痛などの全身症状を伴い、急性白血病類似の血液所見と臨床症状を呈する急性転化に移行する。</p> <p>フィラデルフィア陽性急性リンパ性白血病は、きわめて予後不良であり、既存の抗がん剤のみでの長期生存は望みがたく、同種造血幹細胞移植が可能な状態でかつドナーが見つければ、移植が唯一の根治療法である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>慢性骨髄性白血病ではイマチニブが使用されるようになり、移行期、急性転化となる割合は激減した。しかしながら、一定の割合で抵抗性を獲得した腫瘍クローンが出現することがわかってきており、ABL 遺伝子の点突然変異をさらに獲得する機序が報告されている。</p> <p>ダサチニブは、SRC family を初めとする multiple kinase inhibitor として開発されたが、慢性骨髄性白血病で生じる ABL 遺伝子の点突然変異のある細胞にも殺細胞効果があることが <i>in vitro</i> で示されたため、イマチニブ耐性の慢性骨髄性白血病患者での臨床開発がされることとなった。</p> <p>第 I 相の用量設定試験では、MTD が決まらない用量で有効例が得られた（N Engl J Med 2006; 354, 2531）。イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア陽性急性リンパ性白血病患者を対象とした第 II 相の多施設単群試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者における奏効率（細胞遺伝学的反応率）は 45%（186 例）、フィラデルフィア陽性急性リンパ性白血病患者における奏効率（血液学的反応率）は 42%（36 例）などの成績が示された。頻度の高い有害事象としては、体液貯留が半数の患者に認められており、重篤なものとしては、発熱（9%）、胸水（8%）、発熱性好中球減少症（7%）、消化管出血（6%）、肺炎（6%）、血小板減少症（5%）が認められている。また、臨床試験において、心電図で QT 延長が 500msec 以上となったものがあるのでモニタリングが必要である。</p>	

イマチニブは、フィラデルフィア陽性急性白血病に対しては寛解期間が短期であったため、米国で承認されなかった経緯があるが、本剤はより長く持続しており、よりベネフィットが得られる。本剤が本邦でも承認されれば、はじめて本疾患に適応がある薬剤となる。

なお、同様の効果を期待して開発されている薬剤としてニロチニブがあり、現在米国で治験中である。

#### 〔検討結果〕

慢性骨髄性白血病は、進行している時期には正常造血能は抑制されており、薬剤が有効であった場合にはフィラデルフィア陽性細胞に基因するクローンの消失は汎血球減少となって観察され、薬剤による血液毒性と区別できない。本剤は用量決定が血液毒性で行われているため、病態によっては、推奨用量が少ない可能性がある。すなわち、真の意味でMTDが求められていない。それにも関わらず、一定の割合で分子遺伝学的寛解を導くことが可能な本剤は、移植のみしか選択肢のないイマチニブ耐性慢性骨髄性白血病、あるいはフィラデルフィア陽性急性白血病に対する有効な治療となり得るものであり、毒性管理も心電図をはじめモニタリングを十分に行うことにより可能と考えられる。本剤については、現在、国内で第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われているところであり、上述の外国臨床試験成績及び当該国内治験成績を基に、早期の承認申請が行われるべきと考えられる。

なお、将来的には、本疾患におけるイマチニブとの位置づけを切り分ける必要があり、そのためには米国で計画されている第Ⅲ相試験の結果を待たなくてはならない。