

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 19 年 4 月 26 日

医薬品名	ボリノスタット（米国での販売名：Zolinza）
概要	抗悪性腫瘍剤（経口剤）
対象疾病	皮膚 T 細胞性リンパ腫
外国承認状況	米国（皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の皮膚症状（2つの全身療法を実施中又は実施後の進行性、持続性又は再発の場合））
<p>[対象疾病について]</p> <p>皮膚 T 細胞リンパ腫(cutaneous T-cell lymphoma; CTCL)は菌状息肉症とセザリ-症候群から成る、皮膚病変を主体とする T 細胞リンパ腫の一型である。CTCL の大半を占める菌状息肉症は、紅斑期、扁平浸潤期という緩慢に経過する時期を経て多発性皮膚腫瘤を主体とする腫瘤期に至る。ステロイド外用剤、紫外線照射、放射線治療などがしばしば一時的に奏効するが治癒に至ることはなく、化学療法の効果も不十分なために、腫瘤期の多くの患者が臓器浸潤、感染症などのために死亡する難治性疾患である。難治性皮膚病変が長期間持続するために、死亡に至らない患者においても社会生活上の支障が大きく、患者の QOL 確保の観点からも有効な治療導入が切望されている。わが国における CTCL の発生頻度は欧米白人の 10～20%程度と推定され、新薬開発のための臨床試験実施が困難なこともあって、欧米で汎用されている治療薬のわが国への導入が遅れ、わが国の CTCL 患者は不利益を被っている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>SAHA (vorinostat)は抗悪性腫瘍薬として FDA が承認した初のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(histone deacetylase inhibitor; HDAC inhibitor)である。Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MD Anderson Cancer Center などで行われた初期の検討を踏まえて、400 mg/day 連日経口投与の用法用量で 74 名の CTCL 患者（前治療としての全身療法のレジメン数：3）を対象に第 II 相試験が米国で実施された。全奏効割合は 30% (22/74; 95% CI, 20-42%)、全 74 名の time to progression (TTP) 中央値 148 日、奏効 22 名の TTP 中央値は 203.5+日という優れた治療効果が得られ、毒性は許容範囲であった(Olsen E, et al.: Proc ASCO 2006; #7500)。米国 MD Anderson Cancer Center からの最近の論文報告によると、前治療レジメン数 5 の CTCL 患者に対する単施設での第 I/II 相試験における全奏効割合は 24% (8/33)で、評価可能 31 名中 14 名(45%)に掻痒感の改善が得られた(Duvic M, et al.: Blood 2007;109:31-9)。全身療法を必要とする腫瘤期 CTCL 患者の多くは増悪を繰り返すために有効な治療を切望しており、本薬剤の医療上の有用性は高いと言える。</p> <p>[検討結果]</p> <p>上述した様に、CTCL 患者に対する本剤の医療上の有用性は明らかであり、再発・再燃非ホジキンリンパ腫に対して施行された国内第 I 相試験において 400 mg/day の 2 週連日、3 週毎反復経口投与の実行可能性が確認され、濾胞性リンパ腫とマントル細胞リンパ腫に奏効例が認められた(Tobinai K, et al.: Proc ASCO 2007)。しかし、本薬剤の臨床開発を行っている米国メルク社と万有製薬（株）は、わが国では CTCL 患者が少ないことを理由に、非ホジキンリンパ腫に対する国内第 II 相試験実施には消極的であり、より患者数が多い非小細胞肺癌、急性骨髄性白血病の臨床試験を先行させようとしている。この状況では、わが国の CTCL 患者に本剤が投与可能になる時期が遅延することが懸念される。本検討会での討議がきっかけになって、CTCL を含む非ホジキンリンパ腫に対する国内第 II 相試験が 1 日でも早く実施されることを期待する。</p>	