

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 1 月 19 日

医薬品名	ネララビン（米での販売名：Arranon）
概要	抗悪性腫瘍剤（注射剤）
対象疾病	T 細胞性急性リンパ芽球性白血病、T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫
外国承認状況	米国（少なくとも 2 つの化学療法レジメンに不応又は再発の T 細胞性急性リンパ芽球性白血病、T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫）

[対象疾病について]

T 細胞性急性リンパ芽球性白血病(T-acute lymphoblastic leukemia; T-ALL)、T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫(T-lymphoblastic lymphoma; T-LBL)は、高率に縦隔腫瘍と骨髄浸潤を伴い、若年男性に好発する、高悪性度リンパ系腫瘍の特殊型である。両者は一連の疾患であり、骨髄に腫瘍細胞が 25%もしくは 30%以上認められれば、生検した腫瘍が T-LBL に合致する病理組織所見を呈していても、臨床診断としては T-ALL に区分される。

稀な疾患であり、全悪性リンパ腫における相対頻度は、1,403 例を対象とした国際プロジェクトによる検討において 1.7% (23/1,403) (Blood 1997;89:3909-18), 3,194 例の悪性リンパ腫例を対象とした本邦の病理学者による検討においても 1.7%の相対頻度であった(Pathol Int 2000;50:696-702.)。また、ALL/LBL の成人例（適格規準は 15～69 歳）を対象として Japan Clinical Oncology Group (JCOG) が実施した化学療法と造血幹細胞移植の第 II 相試験(JCOG9004)の適格症例 143 例中の相対頻度は T-ALL が 20% (28/143), T-LBL が 9% (13/143)であり、両疾患を併せた相対頻度は 29% (41/143)であった (http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002511-00_18-0023-00_19-001823,00.asp)。小児では本疾患は全悪性リンパ腫の約 30%, 全 ALL の 15-20%を占めるとされる。これらより、正確なデータは存在しないものの、本邦における T-ALL/T-LBL の年間新患者数は約 500 人程度と推定される。

これまで国内外で実施されてきた臨床試験によって標準的治療（寛解導入療法、地固め療法、維持療法から成る、用量強度の高い多剤併用化学療法、中枢神経浸潤予防と腫瘍に対する放射線治療を含む）が確立され、高危険群初回寛解例に対する自家および同種造血幹細胞移植の導入もあって治療成績は改善されつつあり、成人例の約半数、小児例の半数以上に治癒が期待できると考えられている。しかし、寛解導入療法不応例や再発・再燃例の予後は極めて不良（生存率<10%）であり、有効性の高い新薬、特に造血幹細胞移植の実施率と成功率の向上につながりうる奏効割合の高い新薬の導入が切望されている。

[本剤の医療上の有用性について]

本剤は、リンパ系腫瘍、特に T 細胞腫瘍に高い殺細胞効果を有するプリン誘導体である。米国において小児例と成人例に対して用法・用量の異なる 2 種類の多施設共同第 II 相試験が実施された。Children's Oncology Group による小児試験 (COG P9673)では、初再発例で 55%, 2 回以上の寛解導入療法施行例で 27%の奏効割合が得られ(J Clin Oncol 2005;23:3376-82)、Cancer and Leukemia Group B による成人試験においても、2 回以上の寛解導入療法施行例で 21% (6/28; 95%

confidence interval, 8-41%)の完全奏効割合が得られた。また、2005年の米国血液学会に報告された、再発・再燃もしくは治療抵抗例に対するドイツの多施設共同第II相試験では、60% (32/53)の奏効割合と47% (25/53)の完全奏効割合が報じられた (Abstract #150, Blood, Volume 106, issue 11, November 16, 2005)。

これらの臨床試験の対象となった患者が既に多種類の抗がん剤による治療を受けていることを考慮すると、上記の治療抵抗例に対する本剤単剤の抗腫瘍効果は十分に優れたものと考えられる。

[検討結果]

臨床試験によって報じられた T-ALL/T-LBL 治療抵抗例に対する本剤の有効性、2005年10月の本剤の米国 FDA による承認、米国と欧州における本剤に関する臨床試験の動向などを考慮すると、対象疾患患者数は決して多くはないものの、本剤の医療上の必要度は高いと判断される。本剤の臨床開発は、これまで本邦では全く実施されておらず、FDA 承認後もこのままの状態を放置すると、本邦の当該疾患患者に不利益が及ぶことが懸念されることから、我が国での治験が早期に開始されるよう検討すべきである。

本剤は重篤な神経毒性（中枢神経毒性、末梢神経毒性とも）を比較的高頻度で発生しうる殺細胞性抗がん剤（用量制限毒性は神経毒性）で、米国の臨床試験において薬物動態の人種間差が示唆されていることもあり、日本人患者に対する薬物動態学的検討を含む feasibility study を全く実施せずに本剤を承認することは、投与対象患者の安全性確保の観点より適切ではない。しかし、上記に述べた様に、対象患者数が著しく少ないことを考慮すると、日本人患者少数例を対象とする phase I/II study を実施しつつ、海外データをできるだけ利用した臨床開発を行うことが現実的な方向性と考えられる。