

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。

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	ペグアスパラガーゼ（米での販売名：Oncaspar）
概要	抗悪性腫瘍剤（注射剤）
対象疾病	急性リンパ芽球性白血病
外国承認状況	米国及び独（L-アスパラギナーゼに過敏症の急性リンパ性白血病）

[対象疾病について]

急性リンパ性白血病（ALL）は成人及び小児の代表的な血液悪性疾患であり、成人では毎年約 6000～7000 例、小児では約 450～600 例の発生が見られる。小児では成人に比較して、ビンクリスチン、プレドニゾン、L-アスパラギナーゼを中心に治療強度を高めた化学療法を行うことで 5 年無病生存率を 70～80% まで向上させたが、寛解導入療法及び強化療法において極めて重要な薬剤である L-アスパラギナーゼが、過敏反応のために使用できない症例が 16～33% 存在し、無病生存率の有意な低下が見られるため問題となっている。このため過敏反応のある症例においても治療の継続を可能にする安全かつ有効なアスパラギナーゼの開発が強く望まれている。

[本剤の医療上の有用性について]

L-アスパラギナーゼは、血清中のアスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに加水分解することでアスパラギンを枯渇させ、アスパラギン合成酵素を持たないリンパ芽球の蛋白及び核酸の合成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。L-アスパラギナーゼは ALL の寛解導入療法に必須の薬剤であるが、細菌由来の異種蛋白質であるため、継続投与においてアナフィラキシーショックなどのアレルギー反応の問題がある。ペグアスパラガーゼは非免疫原性合成高分子ポリエチレングリコールで L-アスパラギナーゼを化学修飾することで抗原性を取り除いてアレルギー反応を起りにくくするとともに、長い血中半減期により未修飾の L-アスパラギナーゼに比較して長時間安定した抗腫瘍効果を発揮する。

米国の添付文書によると、5 つの臨床試験に登録された 174 例の内、L-アスパラギナーゼに過敏反応を示した 62 例中、本剤にも過敏反応を示したのは 20 例(32%) のみであった（Enzon Pharmaceuticals, Inc）。臨床試験成績では、米国で 31 例の再発白血病症例を登録して行われた第 I 相試験において、用量規制毒性となるアレルギー反応の発生はなく、至適投与量は 2000-2500 U/m²、14 日間隔と決定された（Drug Metab Dispos 14:349-352, 1986）。この投与量を採用した第 II 相試験では、再発した思春期、小児 ALL 21 人に対し単剤で奏効率 22%（完全寛解 16.7%、部分寛解率 5.6%）と優れた有効性を示した（Cancer 75:1176-1181, 1995）。一方、成人を含む 42 例の L-アスパラギナーゼ過敏性再発白血病患者（うち 39 例が ALL）に対して、本剤を含む併用療法を評価した第 II 相試験では、奏効率 50%（完全寛解 36%、部分寛解率 14%）であった（Enzon Pharmaceuticals, Inc）。添付文書に記載されている 5 つの臨床試験に登録された 174 例の主な有害事象（5%以上の頻度）は、アレルギー反応、血清 GPT 上昇、嘔気・嘔吐、疲労であった（Enzon Pharmaceuticals, Inc）。これら臨床試験の結果を受け 1994 年 2 月 1 日に、L-アスパラギナーゼに過敏症の急性リンパ芽球性白血病を適応症として米国 FDA で承認

され、米国での発売が開始された。

〔検討結果〕

本剤は 1994 年 2 月 1 日に、米国で FDA 承認を受け L-アスパラギナーゼ過敏症の ALL に対する標準治療として使用されている一方、本邦への導入は未だ検討されていないため、L-アスパラギナーゼに過敏反応を示す ALL 患者の多くは十分な治療強度を有する化学療法を受けることができず、このことが再発率の増加から生存率を低下させる一因となっている。このような現状を打開するため、本剤について早期に治験が開始されるよう、迅速かつ適切な対策が強く望まれる。

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	フェニル酪酸ナトリウム (米での販売名 : Buphenyl)
概要	尿素サイクル異常症用薬 (経口剤)
対象疾病	尿素サイクル異常症
外国承認状況	米国及び EU (尿素サイクル異常症患者の長期管理における補助療法)

[対象疾病について]

尿素サイクル異常症とはアンモニアを尿素に変換する尿素サイクル内の酵素の遺伝的欠損であり、日本での発症頻度は 46000 例に 1 例とされている (Am J. Med Genet; 1991;39:228-229)。疾患としてはカルバモイルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症、アルギナーゼ欠損症があり、高アンモニア血症により中枢神経障害を呈し、死亡に至ることも多い。進行で分けた病型には新生児発症型と遅発型がある。新生児発症型は、出生後数日以内に発症し急激に病状が進行する。重症で、腹膜透析、必須アミノ酸投与、蛋白制限等の治療を行ってもその多くが 1 年以内に死亡する。1978 年から 1995 年末までの本邦の 5 年生存率は 22% と報告されており、長期生存例でもその多くに中等度から重度の中枢神経障害が認められる。遅発型は、幼児期から成人期までに脳症様の症状で発症するが、感染症等による発熱、飢餓、疲労が要因で高アンモニア血症を引き起こし、迅速な治療を行わなければ、脳浮腫等が進行し死亡する。1978 年から 1995 年末までの本邦の 5 年生存率は 41% である。

必須アミノ酸投与、蛋白制限に加える薬物療法としてはアルギニン製剤、安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムがある。アルギニン製剤は既に本邦でも承認されているが、必ずしも十分な評価はなされておらず、またアルギナーゼ欠損症や、リジン尿性蛋白不耐症でアルギニンの吸収障害が大きい患者に対しては禁忌である。安息香酸ナトリウムは尿素サイクル以外の窒素排泄系を利用する治療法であるが、医薬品として承認されていない。フェニル酪酸ナトリウムも代替の窒素排泄系を利用する治療薬であるが承認されていない上に、覚せい剤原料でもあり、入手手続きおよび管理が煩雑である。

[本剤の医療上の有用性について]

フェニル酪酸ナトリウムはプロドラッグであり、 β 酸化によりフェニル酪酸ナトリウムとなり、グルタミンと結合してフェニルアセチルグルタミンとなって尿中に排泄し、残余窒素を減らす。フェニル酪酸ナトリウムは 1 モルで 2 モルの残余窒素を排泄することが出来る。

欧米でのピボタルな試験は、米国で 1985 年 3 月 27 日から 1994 年 6 月 1 日までの投与プログラム及び承認申請以降 1996 年 2 月までの追加投与プログラムに登録された 208 例を対象とした第 II/III 相のオープン試験である。有効性評価対象となった 148 症例のうち 118 例(80%)が生存したが、そのうち遅発型が 69 例、新生児発症型が 49 例であった。米国の添付文書によると、本剤開発前の新生児型の生存率は極めて低かったが、本剤等の代替の窒素排泄系を利用した薬剤、血液透析、

蛋白摂取制限等の併用により、新生児型の80%が生存可能となったとされている。そのうち妊娠中に診断された症例については、生存率は100%であった。遅発型については、高アンモニア血性脳症から回復し、その後に慢性的に本剤投与と蛋白摂取制限を受けた患者群での生存率は98%であった。GCP 準拠の試験ではなく、本剤摂取や蛋白制限についてのコンプライアンスがどの程度であったか等の詳細も解らないために、精神発達遅滞や脳症再発に対してどの程度の効果があるかは評価できなかったとされている。

183 例中 102 例(55.7%)から 1 件以上の有害事象が報告されている。有害事象としては、1 回以上の高アンモニア血症が評価可能症例 173 例中 119 例、死亡が 18 例であり、その他頻度が高かったのは、神経系(発作、多動症、言語障害、精神発達遅滞、頭痛、失神等：36.3%)、全身(感染、腹痛、体臭等：15.7%)、消化器系(食欲減退、嘔吐、便秘等：12.5%)、泌尿生殖器系(無月経、月経周期異常等：12.1%)、貧血、代謝性アシドーシス、アルカローシス、アルカリフォスファターゼ増加、アルブミン低下などであった。本剤に起因すると考えられる重篤な有害事象は認められていない。

1996 年以降の米国及び 1999 年以降の EU において、市販後約 1000 例の患者に投与されている。死亡症例の報告もあるが本薬との因果関係が明らかな重篤な有害事象の報告はない。また本邦では医師の個人輸入により 4 例での使用経験があるが、医師が本剤に起因すると判断した有害事象は認められていない。

[検討結果]

本剤は、1996 年に米国で、1999 年に EU で承認されている。疾患が重篤であること、有効性が高いこと、個人輸入の薬剤費が高額(米国で年間、成人約 5 万ドル、乳幼児約 4～6 千ドル)であることから、我が国での早期開発が必要な医薬品であると判断する。疾患が重篤な上に症例数が著しく少なく、新たな治験の実施にはかなりの期間がかかることから、欧米での臨床試験データや国内での使用症例に関するデータを利用した早期の承認申請がなされるとともに、承認までの間に国内治験データを収集する等の対応を検討すべきである。

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	オクスカルバゼピン (欧米での販売名: Trileptal)
概要	抗てんかん薬 (経口剤)
対象疾病	てんかん部分発作
外国承認状況	米国 (てんかん部分発作)、英・独 (てんかん部分発作)
<p>[対象疾病について]</p> <p>てんかんは大脳皮質細胞の過剰な異常放電によって、多彩な中枢神経症状が発作的に反復する慢性の症候群である。てんかんに苦しむ成人および小児は世界中で 5,000 万人にも及んでいるといわれ、本邦でも約 100 万人が罹患している (日本てんかん協会)。てんかんの中で部分発作は 60% 程度を占める。てんかんの発作がコントロールできないと、発作の際に外傷を受ける危険性がある、学校生活も含めた日常生活上の制限を受ける等の問題があるのみならず、いじめなどの精神的な苦痛も経験することになる。発作が持続してけいれん重積に至れば生命の危険が存在する。また、発作を反復することで、てんかんが難治化することも知られている。以上のように、てんかんは日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であり、発作をコントロールすることはきわめて重要である。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>てんかんの治療は薬物療法が主体であるが、従来の抗てんかん薬 (第一世代) に抵抗性を示す患者が 30~40% 存在する。新しい抗てんかん薬の開発が望まれており、海外では本剤を含む第二世代の抗てんかん薬がいくつか承認されている。</p> <p>本剤は成人及び小児における部分発作の単剤療法 (4 歳以上で承認)、あるいは多剤療法 (2 歳以上で承認) に用いる抗てんかん薬として米国で承認されており、米国の『てんかん治療ガイドライン (2004 年 4 月)』においても部分発作に対して有効性が確立しているとされている (Neurology 2004;62:1252-1260, Neurology 2004;62:1261-1273)。</p> <p>本剤は、カルバマゼピンと構造が類似し、その単剤としての効果は、カルバマゼピンやフェニトインとほぼ同等であるが、薬物相互作用や副作用が少なく、より使いやすい薬剤であるとされている。新規診断されたてんかん (全般発作を含む) に対する治療としてオクスカルバゼピンとカルバマゼピンを比較した成人における二重盲検比較試験では、4-8 週の増量期間とその後の 48 週の維持投与期間に、副作用のために試験を中止したのはオクスカルバゼピン群では 13 例/92 例で、カルバマゼピン群の 25 例/98 例と比較して有意に ($p=0.04$) 少なかった (Epilepsy Res. 1989;3:70-76)。また、フェニトインと部分発作への効果を比較した小児 (5-18 歳) における二重盲検比較試験では、発作消失の割合はフェニトインと差がなく、4-8 週の増量期間とその後の 48 週の維持投与期間に副作用のために試験を中止したのは、フェニトイン群 14 例/96 例に対してオクスカルバゼピン群は 2 例/97 例で、副作用による早期治療中止までの期間に有意差 ($p=0.002$) が認められた。また運動失調や幻暈などの多くの副作用についても頻度はオクスカルバゼピンが少なかった (Epilepsy Res. 1997;27:205-213)。</p> <p>多剤療法では、成人及び小児における 2 つのプラセボ対象二重盲検比較試験にお</p>	

いて1-3薬剤に追加投与した場合に、プラセボ群に比較して有意にてんかん発作を減少させた。小児試験における28日間での発作数減少率の中央値はオクスカルバゼピン30-46mg/kg/day投与群で34.8%、プラセボで9.4% ($p=0.0001$)であった。これら症例の約半数は、カルバマゼピンを含む前治療でのコントロール不良例であった。

さらに、本剤には小児が服用しやすいシロップ剤(6mg/mL)があり、コンプライアンスがしばしば問題となる小児には使いやすい薬剤であると考えられる。

[検討結果]

本剤は世界50カ国以上で承認された、部分発作に対する単剤、あるいは多剤併用での有効性が確立した薬剤である。副作用や薬物相互作用などの面で、カルバマゼピンやフェニトインなどよりも使いやすいこと、カルバマゼピンやフェニトインなどが副作用で使えないあるいは使いづらい患児にも使用できること、治療に難渋する多剤抵抗性の部分てんかん症例にも効果が期待できること、小児が服用しやすいシロップ剤(6mg/mL)があること、等を総合的に評価し、医療上の重要性は高いと判断する。国内における部分発作を対象とした本剤の治験が早急に開始されるよう検討すべきである。