

ワーキンググループ検討結果報告書

平成 17 年 10 月 31 日

医薬品名	クロファラビン（欧米での販売名：Clolar）
概要	抗悪性腫瘍剤（注射剤）
対象疾病	小児急性リンパ性白血病
外国承認状況	米国（再発、難治性の小児急性リンパ性白血病）
<p>[対象疾病について]</p> <p>小児急性リンパ性白血病（以下「小児 ALL」）は小児期発症の悪性腫瘍（以下「小児がん」）の中で最多の病型であり、小児がん全体の約 4 分の 1 を占め、我が国の各種登録データから年間 450-600 例が発生すると見込まれる。治療の進歩により 5 年無病生存率は 70～80%と向上したが、これは既存薬剤の使用方法の改善等によるものであり、過去 30 年間に目立った新薬開発は行われていない。一方、再発・難治性小児 ALL の治療では、アントラサイクリン系、ビンカアルカロイド系、代謝拮抗剤などの既存薬剤を併用した寛解導入療法では奏効率は約 40%に留まる。非寛解の状態では、造血幹細胞移植を併用したとしてもその治療成績は生存率 10%未滿と予後は絶望的である。また、初回から強力な化学療法を施行された再発患者では臓器障害等の副作用出現の危険性が高いため、安全かつ有効な新規薬剤の開発が強く望まれている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>クロファラビンはプリンヌクレオシドアナログ系という新しいタイプの薬剤であり、リボヌクレオチド還元酵素と DNA ポリメラーゼを共に阻害するという、既存の抗腫瘍剤とは異なる作用機作により抗腫瘍効果を発揮する。米国で難治性小児 ALL 66 例を登録して行われた第 I 相用量設定試験では、用量規制毒性は可逆性のビリルビン上昇、肝酵素値の上昇、発疹であり、至適投与量は 52mg/m²/日×5 日間（静注）と決定された。この投与量を採用した第 II 相試験では再発、難治性小児 ALL 49 例に対し、奏効率 30.6%（完全寛解率 20.4%、部分寛解率 10.2%）と優れた有効性を示した(www.fda.gov/cder/foi/label/2004/021673lbl.pdf)。小児白血病患者 96 例における主な有害事象（NCI-CTC v2 に基づく；因果関係に関わらない集計）は、消化管（悪心 75%、嘔吐 53%等、下痢 53%）、血液／骨髄（好中球減少 10%）、感染／発熱性好中球減少（発熱性好中球減少 53%、菌血症 10%、敗血症 15%等）、肝（Grade3,4 の ALT 上昇 44%、Grade3,4 のビリルビン上昇 15%）、腎尿路（Grade3,4 のクレアチニン上昇 6%）であり、いずれも臨床的に管理可能であった。心血管系の有害事象も報告されており、頻脈 34%（ただし治療前で 27.4%）、心嚢液貯留 35%（いずれも軽度）が主なものである。また因果関係は不明とされているが、左心収縮機能不全 27%が報告されている。稀な副作用として systemic inflammatory response syndrome/ capillary leak syndrome (SIRS) が 4 例に報告されているが、ステロイド剤の前投薬によって予防可能とされている。これらの臨床試験の結果を受け、2004 年 12 月 28 日に、1 歳～21 歳の再発または難治性小児 ALL 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。</p> <p>現在、クロファラビンは米国において成人の急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、慢性骨髄性白血病の急性転化期に対して臨床試験が進行</p>	

中であり、小児 ALL のみならず、全ての白血病に対して効果を発揮し得る有望な抗腫瘍剤と考えられている。

[検討結果]

本剤は、米国では再発、難治性の小児 ALL に対して第一選択薬として使用されるようになってきている一方、国内への導入は未だ検討されていないために、再発、難治性の小児 ALL 患者の多くは、再度寛解を得ることなく不幸な転帰にいたっているのが現状である。このような現状を改善するため、本剤に関する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。