



抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

劇薬

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

エボルトラ[®] 点滴静注 20mg
Evoltra[®] クロファラビン製剤

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

特 徴

1. エボルトラは再発又は難治性の急性リンパ性白血病の治療薬です。
2. エボルトラはヌクレオシドアナログ代謝拮抗剤に分類される第二世代*のプリン拮抗剤です。
*米国国立がん研究所 (NCI) Drug Dictionary
3. リボヌクレオチド還元酵素及びDNAポリメラーゼ α を阻害することで白血病細胞でのDNA合成や修復を阻害し、細胞死を誘導します (*in vitro*)。
4. ミトコンドリアでのアポトーシス誘導因子発現を促進し、アポトーシスを誘導します (*in vitro*)。
5. 重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、全身性炎症反応症候群、毛細血管漏出症候群、肝不全、肝機能障害、黄疸、静脈閉塞性肝疾患、腎不全、腫瘍崩壊症候群、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、心障害が報告されています。
主な副作用は、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、発熱、粘膜の炎症、疲労、悪寒、食欲減退、四肢痛、頭痛、不安、発疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、潮紅、低血圧、過敏症でした。
詳細は電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

効能又は効果

再発又は難治性の急性リンパ性白血病

用法及び用量

通常、クロファラビンとして $52\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、少なくとも9日間休薬する。これを1クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

本剤は、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の評価に基づき承認の申請を行い、承認されました。承認時に評価されたデータを紹介しますが、一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています。

■臨床成績【国内第I相臨床試験(CLO05908試験)】

国内における小児急性リンパ性白血病に対するエポルトラの安全性が検討されました。

試験概要：エポルトラ単独投与時における安全性、忍容性、有効性を検討した多施設共同オープン試験

<目的及び対象>複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者7例(1歳以上21歳以下)を対象に、安全性、忍容性、薬物動態、有効性を検討する。

組み入れられた年齢：3～16歳

<方 法> エポルトラ30mg/m²(3例、このうち2例は2クール目に52mg/m²を投与)又は52mg/m²(4例、すべて1クルールの投与)を1日1回2時間以上かけて5日間連日点滴静注し、2～6週間ごとに最大2クールまで投与する*。

*クール数：各クール終了時点で白血病の増悪が認められず、投与を継続するメリットがリスクを上回ると判断される場合は、最大6クールまで継続可能とした。

<評 価 項 目> 主要評価項目…安全性(NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価)、忍容性、薬物動態
副次評価項目…有効性

●安全性(主要評価項目)

本剤との因果関係が否定できない有害事象は7例中7例に認められた。発現頻度が高かった有害事象(3例以上)は、ALT(GPT)上昇及びAST(GOT)上昇 各5例(71.4%)、貧血、悪心、嘔吐及び食欲減退 各4例(57.1%)、発熱性好中球減少症、血小板減少症及び血中ビリルビン増加 各3例(42.9%)であった。その他の有害事象は2例以下であった。

グレード3以上で本剤との因果関係が否定できない有害事象は貧血4例、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、発熱性好中球減少症及び血小板減少症 各3例、好中球減少症2例、ヘモグロビン減少及び血小板数減少 各1例であった。

●有効性(副次評価項目)

○寛解率

部分寛解(PR)以上の有効性を示した症例は認められなかったが、例数が少ないため有効性に関し結論付けられなかった。

承認時評価資料

6. 用法及び用量

通常、クロファラビンとして52mg/m²(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、少なくとも9日間休薬する。これを1クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

■臨床成績 [海外第Ⅱ相臨床試験 (CLO-212試験)]

試験概要: エボルトラ単独投与時における有効性と安全性を検討した多施設共同オープン試験

<目的及び対象> 複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者61例(初回診断時21歳以下)を対象に、有効性、安全性、薬物動態を検討する。

組み入れられた年齢: 1~20歳

<方 法> エボルトラ52mg/m²を1日1回2時間以上かけて5日間連日点滴静注し、2~6週間ごとに最大12クールまで投与する*。

*クール数: 最大12クールまで投与可とした。

<評 価 項 目> 主要評価項目…有効性: 完全寛解率(CR+CRp)

CR: 以下のすべてを満たす

- 末梢循環血中に白血病細胞が認められない、かつ髄外浸潤が認められない
- 骨髄中の白血病細胞が5%未満
- 末梢血の血小板数が10万/mm³以上、かつ好中球絶対数が1000/mm³以上に回復している

CRp: 血小板数の回復(10万/mm³以上)を除き、CR基準をすべて満たす

PR: 以下のすべてを満たす

- 末梢循環血中に白血病細胞が認められない
- 骨髄中の白血病細胞が5%以上、25%以下であり、かつ正常な血球前駆体が観察される、又は骨髄中の白血病細胞が5%未満であるが、CR又はCRpの条件を満たさない

副次評価項目…寛解持続期間、全生存期間、安全性(NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価)、忍容性、薬物動態など

●有効性

○寛解率(主要評価項目: CR+CRp、副次評価項目: CR、CRp、PR)

CR率は11.5%(7/61例)、CRp率は8.2%(5/61例)、PR率は9.8%(6/61例)であり、CR+CRp率は19.7%(12/61例)、CR+CRp+PR率は29.5%(18/61例)であった。

n=61	症例数(%)
CR	7(11.5)
CRp	5(8.2)
PR	6(9.8)
治療不成功*	33(54.1)
評価不能	10(16.4)
OR(CR+CRp)	12(19.7)
CR+CRp+PR	18(29.5)

*治療不成功: CR、CRp、PRのいずれにも該当しない

6. 用法及び用量

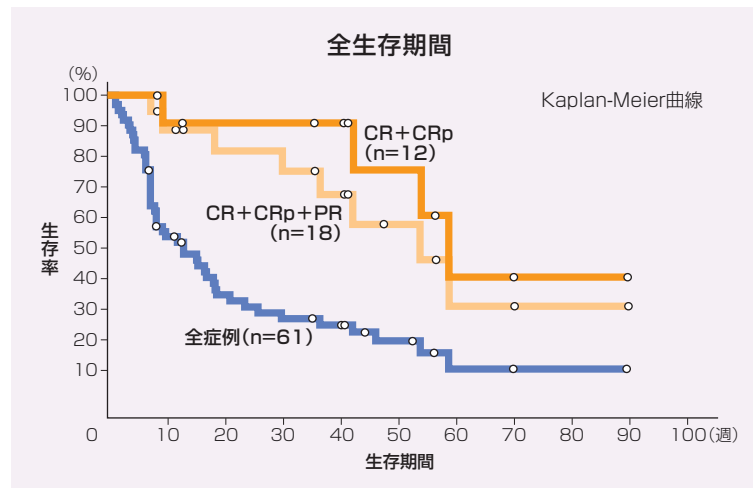
通常、クロファラビンとして52mg/m²(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、少なくとも9日間休薬する。これを1クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○寛解持続期間(副次評価項目)

寛解持続期間中央値は、CR+CRp例32.0週、CR+CRp+PR例21.5週であった。

○全生存期間(副次評価項目)

全生存期間中央値は、全症例(61例)で12.9週、CR+CRp例では69.5週、CR+CRp+PR例では66.6週であった。



●安全性(副次評価項目)

61例中59例(96.7%)に本剤との因果関係が否定できない有害事象が認められた。主な有害事象は悪心34例(55.7%)、嘔吐33例(54.1%)、発熱性好中球減少症26例(42.6%)、発疹13例(21.3%)、頭痛12例(19.7%)、不安11例(18.0%)、下痢11例(18.0%)、そう痒症11例(18.0%)であった。

グレード3以上で本剤との因果関係が否定できない主な有害事象(3例以上)は発熱性好中球減少症25例、好中球減少症6例、悪心、下痢及び発疹 各5例、手掌・足底発赤知覚不全症候群、食欲減退及び腫瘍崩壊症候群 各4例、嘔吐、発熱及び毛細血管漏出症候群 各3例であった。

Jeha S et al : J Clin Oncol 24(12): 1917-1923, 2006
承認時評価資料

■臨床成績【海外第Ⅱ相臨床試験(BIOV-111試験)】

試験概要: エボルトラ単独投与時における有効性と安全性を検討した多施設共同オープン試験

<目的及び対象> 複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者71例(初回診断時21歳以下)を対象に、有効性、安全性を検討する。

組み入れられた年齢: 0~22歳

<方 法> エボルトラ52mg/m²を1日1回2時間以上かけて5日間連日点滴静注し、2~6週間ごとに最大6クールまで投与する*。

*クール数: 最大12クールまで投与可とした。

<評 価 項 目> 主要評価項目…有効性: 少なくとも1クール完了した症例における完全寛解率(CR+CRp)

CR: 以下のすべてを満たす

- 末梢循環血中に白血病細胞が認められない、かつ髄外浸潤が認められない
- 骨髄中の白血病細胞が5%未満
- 末梢血の血小板数が10万/mm³以上、かつ好中球絶対数が1000/mm³以上に回復している

CRp: 血小板数の回復(10万/mm³以上)を除き、CR基準をすべて満たす

PR: 以下のすべてを満たす

- 末梢循環血中に白血病細胞が認められない
- 骨髄中の白血病細胞が5%以上、25%以下であり、かつ正常な血球前駆体が観察される、又は骨髄中の白血病細胞が5%未満であるが、CR又はCRpの条件を満たさない

副次評価項目…寛解持続期間、全生存期間、安全性(NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価)、忍容性、薬物動態など

●有効性

○寛解率(主要評価項目: CR+CRp、副次評価項目: CR、CRp、PR)

CR率は4.2%(3/71例)、CRp率は16.9%(12/71例)、PR率は2.8%(2/71例)であり、CR+CRp率は21.1%(15/71例)、CR+CRp+PR率は23.9%(17/71例)であった。

n=71	症例数(%)
CR	3(4.2)
CRp	12(16.9)
PR	2(2.8)
治療不成功*	31(43.7)
評価不能	23(32.4)
OR(CR+CRp)	15(21.1)
CR+CRp+PR	17(23.9)

*治療不成功: CR、CRp、PRのいずれにも該当しない

●安全性(副次評価項目)

71例中67例(94.4%)に本剤との因果関係が否定できない有害事象が認められた。主な有害事象は嘔吐47例(66.2%)、悪心34例(47.9%)、発熱性好中球減少症31例(43.7%)、頭痛30例(42.3%)、下痢19例(26.8%)、発疹17例(23.9%)、腹痛15例(21.1%)、そう痒症14例(19.7%)であった。

グレード3以上で本剤との因果関係が否定できない主な有害事象(3例以上)は発熱性好中球減少症31例、発熱9例、好中球減少症7例、頭痛6例、下痢5例、悪心、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血小板減少症、ALT(GPT)上昇及び血小板数減少 各4例、貧血、白血球減少症、敗血症、気管支肺アスペルギルス症、食欲減退及び関節痛 各3例であった。

承認時評価資料

6. 用法及び用量

通常、クロファラビンとして52mg/m²(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、少なくとも9日間休薬する。これを1クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

■副作用(臨床検査値異常を含む)

国内における再発又は難治性の急性リンパ性白血病(ALL)患者を対象とした臨床試験において安全性評価対象症例7例中7例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇 各5例(各71.4%)、貧血、悪心、嘔吐、食欲減退 各4例(各57.1%)であった。

海外における再発又は難治性の急性リンパ性白血病(ALL)患者を対象とした臨床試験において安全性評価対象症例132例中126例(95.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、嘔吐80例(60.6%)、悪心68例(51.5%)、発熱性好中球減少症57例(43.2%)、頭痛42例(31.8%)であった。(承認時)

●国内第I相臨床試験(CLO05908試験)における副作用発現状況(n=7)

	開始用量別症例数(%)		
	30mg/m ² (n=3)	52mg/m ² (n=4)	計 (n=7)
全副作用	3(100%)	4(100%)	7(100%)

	開始用量別症例数(%)		
	30mg/m ² (n=3)	52mg/m ² (n=4)	計 (n=7)
血液およびリンパ系障害	3(100%)	2(50.0%)	5(71.4%)
貧血	2(66.7%)	2(50.0%)	4(57.1%)
発熱性好中球減少症	3(100%)	0	3(42.9%)
好中球減少症	1(33.3%)	1(25.0%)	2(28.6%)
血小板減少症	2(66.7%)	1(25.0%)	3(42.9%)
心臓障害	1(33.3%)	0	1(14.3%)
心嚢液貯留	1(33.3%)	0	1(14.3%)
胃腸障害	2(66.7%)	4(100%)	6(85.7%)
下痢	1(33.3%)	0	1(14.3%)
悪心	2(66.7%)	2(50.0%)	4(57.1%)
口腔障害	0	1(25.0%)	1(14.3%)
嘔吐	1(33.3%)	3(75.0%)	4(57.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(33.3%)	1(25.0%)	2(28.6%)
胸痛	1(33.3%)	0	1(14.3%)
全身性浮腫	0	1(25.0%)	1(14.3%)
倦怠感	1(33.3%)	0	1(14.3%)

	開始用量別症例数(%)		
	30mg/m ² (n=3)	52mg/m ² (n=4)	計 (n=7)
感染症および寄生虫症	2(66.7%)	0	2(28.6%)
感染	1(33.3%)	0	1(14.3%)
副鼻腔炎	1(33.3%)	0	1(14.3%)
上気道感染	1(33.3%)	0	1(14.3%)
臨床検査	3(100%)	3(75.0%)	6(85.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(100%)	2(50.0%)	5(71.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(100%)	2(50.0%)	5(71.4%)
抱合ビリルビン増加	1(33.3%)	0	1(14.3%)
血中ビリルビン増加	1(33.3%)	2(50.0%)	3(42.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(33.3%)	0	1(14.3%)
心電図QT延長	0	1(25.0%)	1(14.3%)
ヘモグロビン減少	0	1(25.0%)	1(14.3%)
血小板数減少	0	1(25.0%)	1(14.3%)
代謝および栄養障害	2(66.7%)	3(75.0%)	5(71.4%)
食欲減退	1(33.3%)	3(75.0%)	4(57.1%)
低アルブミン血症	1(33.3%)	0	1(14.3%)
皮膚および皮下組織障害	2(66.7%)	0	2(28.6%)
発疹	2(66.7%)	0	2(28.6%)

MedDRA version 13.1で集計

●国内第I相臨床試験(CLO05908試験)における臨床検査値異常(n=7)

	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
血液学的検査		
貧血	5(71.4%)	5(71.4%)
好中球減少	4(57.1%)	4(57.1%)
リンパ球減少	5(71.4%)	5(71.4%)
白血球減少	5(71.4%)	5(71.4%)
血小板減少	3(42.9%)	3(42.9%)
血液生化学的検査		
アルカリホスファターゼ上昇	1(14.3%)	0
総ビリルビン上昇	4(57.1%)	0
AST(GOT)上昇	5(71.4%)	3(42.9%)

	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
ALT(GPT)上昇	6(85.7%)	3(42.9%)
高グリセリド血症	4(57.1%)	0
高マグネシウム血症	1(14.3%)	0
低アルブミン血症	1(14.3%)	0
低カルシウム血症	3(42.9%)	1(14.3%)
低カリウム血症	2(28.6%)	1(14.3%)
低マグネシウム血症	1(14.3%)	0
低ナトリウム血症	4(57.1%)	0
低リン酸血症	2(28.6%)	0

グレードはNCI-CTCAE v3.0に準じる

●海外臨床試験(CLO-212試験、BIOV-111試験)における副作用発現状況(n=132)

	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
全副作用	126(95.5%)	106(80.3%)

	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
胃腸障害	103 (78.0%)	23 (17.4%)
嘔吐	80 (60.6%)	5 (3.8%)
悪心	68 (51.5%)	9 (6.8%)
下痢	30 (22.7%)	10 (7.6%)
腹痛	16 (12.1%)	2 (1.5%)
口内炎	4 (3.0%)	1 (0.8%)
便秘	3 (2.3%)	0
吐血	3 (2.3%)	2 (1.5%)
口腔内出血	2 (1.5%)	1 (0.8%)
肛門周囲痛	2 (1.5%)	0
上腹部痛	1 (0.8%)	0
腹部圧痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)
口内乾燥	1 (0.8%)	0
消化不良	1 (0.8%)	0
嚥下障害	1 (0.8%)	0
鼓腸	1 (0.8%)	0
胃炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
消化器痛	1 (0.8%)	0
歯肉出血	1 (0.8%)	1 (0.8%)
イレウス	1 (0.8%)	1 (0.8%)
口腔内白斑症	1 (0.8%)	0
メレナ	1 (0.8%)	1 (0.8%)
食道炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
膵炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
直腸炎	1 (0.8%)	0
直腸出血	1 (0.8%)	0
流涎過多	1 (0.8%)	0
肛門出血	1 (0.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (57.6%)	18 (13.6%)
発熱	38 (28.8%)	12 (9.1%)
疲労	17 (12.9%)	1 (0.8%)
粘膜の炎症	17 (12.9%)	3 (2.3%)
悪寒	9 (6.8%)	0
無力症	3 (2.3%)	1 (0.8%)
浮腫	3 (2.3%)	0
末梢性浮腫	3 (2.3%)	0
顔面浮腫	2 (1.5%)	0
易刺激性	2 (1.5%)	0
限局性浮腫	2 (1.5%)	1 (0.8%)
異常感	1 (0.8%)	0
冷感	1 (0.8%)	0
熱感	1 (0.8%)	0
全身性浮腫	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低体温	1 (0.8%)	0

	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
注射部位出血	1 (0.8%)	0
倦怠感	1 (0.8%)	0
多臓器不全	1 (0.8%)	1 (0.8%)
疼痛	1 (0.8%)	0
口渇	1 (0.8%)	0
カテーテル留置部位出血	1 (0.8%)	1 (0.8%)
全身性炎症反応症候群	1 (0.8%)	1 (0.8%)
注入に伴う反応	1 (0.8%)	0
カテーテル留置部位発疹	1 (0.8%)	0
皮膚および皮下組織障害	73 (55.3%)	19 (14.4%)
発疹	30 (22.7%)	7 (5.3%)
そう痒症	25 (18.9%)	1 (0.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (9.8%)	8 (6.1%)
点状出血	6 (4.5%)	2 (1.5%)
紅斑	5 (3.8%)	0
脱毛症	2 (1.5%)	0
皮膚乾燥	2 (1.5%)	0
多汗症	2 (1.5%)	0
斑状発疹	2 (1.5%)	1 (0.8%)
そう痒性発疹	2 (1.5%)	0
剥脱性発疹	2 (1.5%)	1 (0.8%)
皮膚炎	1 (0.8%)	0
全身性発疹	1 (0.8%)	0
皮膚剥脱	1 (0.8%)	0
皮膚色素過剰	1 (0.8%)	0
尋麻疹	1 (0.8%)	0
血管炎性発疹	1 (0.8%)	1 (0.8%)
全身紅斑	1 (0.8%)	0
全身性そう痒症	1 (0.8%)	0
血液およびリンパ系障害	68 (51.5%)	67 (50.8%)
発熱性好中球減少症	57 (43.2%)	56 (42.4%)
好中球減少症	13 (9.8%)	13 (9.8%)
血小板減少症	5 (3.8%)	5 (3.8%)
貧血	4 (3.0%)	3 (2.3%)
白血球減少症	3 (2.3%)	3 (2.3%)
汎血球減少症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
有熱性骨髄無形成	1 (0.8%)	1 (0.8%)
神経系障害	54 (40.9%)	13 (9.8%)
頭痛	42 (31.8%)	8 (6.1%)
痙攣	3 (2.3%)	2 (1.5%)
浮動性めまい	3 (2.3%)	0
嗜眠	3 (2.3%)	1 (0.8%)
感覚鈍麻	1 (0.8%)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.8%)	1 (0.8%)

グレードはNCI-CTCAE v3.0に準じる
MedDRA version 13.1で集計

	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
神経毒性	1 (0.8%)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.8%)	1 (0.8%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.8%)	0
振戦	1 (0.8%)	0
感染症および寄生虫症	30 (22.7%)	28 (21.2%)
敗血症	4 (3.0%)	4 (3.0%)
菌血症	3 (2.3%)	3 (2.3%)
気管支肺アスペルギルス症	3 (2.3%)	3 (2.3%)
口腔カンジダ症	3 (2.3%)	1 (0.8%)
肺炎	3 (2.3%)	3 (2.3%)
大腸菌性敗血症	2 (1.5%)	2 (1.5%)
単純ヘルペス	2 (1.5%)	2 (1.5%)
敗血症性ショック	2 (1.5%)	2 (1.5%)
尿路感染	2 (1.5%)	1 (0.8%)
レンサ球菌性敗血症	2 (1.5%)	2 (1.5%)
ブドウ球菌性菌血症	2 (1.5%)	2 (1.5%)
ブドウ球菌感染	2 (1.5%)	2 (1.5%)
アスペルギルス症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
蜂巣炎	1 (0.8%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)
带状疱疹	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腎盂腎炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚感染	1 (0.8%)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
峯径部感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)
細菌性敗血症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腸球菌感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肺感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)
クレブシエラ感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)
レジオネラ感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)
真菌性肺炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血管障害	29 (22.0%)	10 (7.6%)
潮紅	10 (7.6%)	0
低血圧	9 (6.8%)	3 (2.3%)
高血圧	8 (6.1%)	2 (1.5%)
毛細血管漏出症候群	3 (2.3%)	3 (2.3%)
血腫	3 (2.3%)	1 (0.8%)
蒼白	2 (1.5%)	0
出血	2 (1.5%)	0
末梢循環不全	1 (0.8%)	1 (0.8%)
静脈閉塞性疾患	1 (0.8%)	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	27 (20.5%)	15 (11.4%)
食欲減退	18 (13.6%)	7 (5.3%)
腫瘍崩壊症候群	6 (4.5%)	6 (4.5%)
低ナトリウム血症	2 (1.5%)	1 (0.8%)

	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
脱水	1 (0.8%)	0
高血糖	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低カリウム血症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低マグネシウム血症	1 (0.8%)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.8%)	1 (0.8%)
過小食	1 (0.8%)	0
精神障害	27 (20.5%)	5 (3.8%)
不安	14 (10.6%)	1 (0.8%)
うつ病	5 (3.8%)	1 (0.8%)
気分変化	5 (3.8%)	0
激越	2 (1.5%)	1 (0.8%)
錯乱状態	2 (1.5%)	0
抑うつ気分	1 (0.8%)	0
幻覚	1 (0.8%)	1 (0.8%)
不眠症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
精神状態変化	1 (0.8%)	1 (0.8%)
感情的苦悩	1 (0.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	26 (19.7%)	6 (4.5%)
四肢痛	12 (9.1%)	2 (1.5%)
関節痛	6 (4.5%)	3 (2.3%)
骨痛	4 (3.0%)	1 (0.8%)
筋骨格痛	4 (3.0%)	1 (0.8%)
背部痛	3 (2.3%)	0
筋肉痛	3 (2.3%)	0
筋痙縮	1 (0.8%)	0
筋力低下	1 (0.8%)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.8%)	0
軟部組織壊死	1 (0.8%)	0
臨床検査	19 (14.4%)	11 (8.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.5%)	5 (3.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.8%)	3 (2.3%)
血小板数減少	5 (3.8%)	4 (3.0%)
体重減少	3 (2.3%)	0
血中ビリルビン増加	2 (1.5%)	2 (1.5%)
血中マグネシウム減少	2 (1.5%)	1 (0.8%)
血中カリウム減少	2 (1.5%)	0
ヘモグロビン	2 (1.5%)	1 (0.8%)
体重増加	2 (1.5%)	0
肝酵素上昇	2 (1.5%)	2 (1.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	1 (0.8%)	1 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血中アマラーゼ	1 (0.8%)	0
血中アマラーゼ増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血中クレアチニン増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.8%)	0
尿中血陽性	1 (0.8%)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.8%)	1 (0.8%)
好中球数	1 (0.8%)	1 (0.8%)

グレードはNCI-CTCAE v3.0に準じる
MedDRA version 13.1で集計

●海外臨床試験（CLO-212試験、BIOV-111試験）における副作用発現状況（n=132）（続き）

	症例数(%)			症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
白血球数減少	1 (0.8%)	1 (0.8%)	腎不全	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肝酵素異常	1 (0.8%)	1 (0.8%)	膀胱出血	1 (0.8%)	0
心臓障害	14 (10.6%)	4 (3.0%)	腎機能障害	1 (0.8%)	0
頻脈	6 (4.5%)	2 (1.5%)	尿路の炎症	1 (0.8%)	0
心嚢液貯留	3 (2.3%)	1 (0.8%)	免疫系障害	8 (6.1%)	4 (3.0%)
左室機能不全	2 (1.5%)	1 (0.8%)	過敏症	8 (6.1%)	4 (3.0%)
上室性不整脈	1 (0.8%)	0	肝胆道系障害	7 (5.3%)	6 (4.5%)
心不全	1 (0.8%)	1 (0.8%)	高ビリルビン血症	2 (1.5%)	2 (1.5%)
心筋炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	黄疸	2 (1.5%)	1 (0.8%)
動悸	1 (0.8%)	0	急性胆嚢炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
心膜炎	1 (0.8%)	0	胆石症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
洞性不整脈	1 (0.8%)	0	肝腫大	1 (0.8%)	1 (0.8%)
心毒性	1 (0.8%)	0	静脈閉塞性肝疾患	1 (0.8%)	1 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (9.8%)	5 (3.8%)	肝細胞融解性肝炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
咳嗽	4 (3.0%)	0	肝損傷	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鼻出血	4 (3.0%)	0	眼障害	6 (4.5%)	0
呼吸困難	2 (1.5%)	0	羞明	2 (1.5%)	0
低酸素症	2 (1.5%)	2 (1.5%)	眼部腫脹	1 (0.8%)	0
無呼吸	1 (0.8%)	1 (0.8%)	眼瞼浮腫	1 (0.8%)	0
胸膜痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	眼窩周囲浮腫	1 (0.8%)	0
湿性咳嗽	1 (0.8%)	0	硝子体浮遊物	1 (0.8%)	0
肺水腫	1 (0.8%)	0	眼球浮腫	1 (0.8%)	0
呼吸窮迫	1 (0.8%)	1 (0.8%)	傷害、中毒および処置合併症	3 (2.3%)	1 (0.8%)
呼吸不全	1 (0.8%)	1 (0.8%)	挫傷	1 (0.8%)	0
口腔咽頭痛	1 (0.8%)	0	麻薬中毒	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腎および尿路障害	10 (7.6%)	3 (2.3%)	眼部化学的損傷	1 (0.8%)	0
急性腎不全	2 (1.5%)	2 (1.5%)	耳および迷路障害	2 (1.5%)	0
尿閉	2 (1.5%)	1 (0.8%)	耳出血	1 (0.8%)	0
尿路出血	2 (1.5%)	0	耳痛	1 (0.8%)	0
血尿	1 (0.8%)	1 (0.8%)	聴覚障害	1 (0.8%)	0
頻尿	1 (0.8%)	0	聴力低下	1 (0.8%)	0

グレードはNCI-CTCAE v3.0に準じる
MedDRA version 13.1で集計

●海外臨床試験（CLO-212試験、BIOV-111試験）における臨床検査値異常（n=132）

	発現症例数/測定実施症例数(%)			発現症例数/測定実施症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
血液学的検査			血液生化学的検査		
貧血	96/120(80.0%)	82/120(68.3%)	クレアチニン上昇	37/119(31.1%)	7/119(5.9%)
白血球減少	98/120(81.7%)	98/120(81.7%)	AST(GOT)上昇	82/103(79.6%)	42/103(40.8%)
リンパ球減少	88/104(84.6%)	86/104(82.7%)	ALT(GPT)上昇	90/114(78.9%)	55/114(48.2%)
好中球減少	68/99(68.7%)	67/99(67.7%)	ビリルビン上昇	55/109(50.5%)	13/109(11.9%)
血小板減少	98/120(81.7%)	95/120(79.2%)			

グレードはNCI-CTCAE v3.0に準じる

劇薬	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
----	-----------------------------

エボルトラ®

Evoltra®

クロファラビン製剤

販売名	エボルトラ点滴静注20mg	一般名	クロファラビン
承認番号	22500AMX00882	日本標準品分類番号	874229
承認年月	2013年3月	薬価収載年月	2013年5月
販売開始年月	2013年6月	再審査期間満了年月	2023年3月

貯法：室温保存 有効期間：36ヵ月

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1バイアル(20mL)中の分量
有効成分	クロファラビン	20mg
添加剤	等張化剤	

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色透明の液(水性注射剤)
pH	4.5~7.5
浸透圧比	約1(日局生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

再発又は難治性の急性リンパ性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 臨床試験において組み入れられた患者の年齢以外での本剤の有効性及び安全性は確立していない。[7.3 参照]

6. 用法及び用量

通常、クロファラビンとして52mg/m²(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、少なくとも9日間休業する。これを1クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を減量、休業又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

	休業	減量又は中止
好中球数	750/mm ³ 以上に回復するまで休業すること。	4週以上持続するグレード4の好中球減少症(ANC500/mm ³ 未満)が認められた場合は、次のクールでは用量を25%減らすこと。
グレード3以上の非感染性非血液毒性	グレード1又はベースラインまで回復するまで休業すること。	投与を中止し、次のクールでは用量を25%減らすこと(グレード3の一過性の肝酵素上昇、制吐剤でコントロールできる嘔気・嘔吐を除く)。
感染症	臨床的にコントロールされるまで休業すること。	—

注)グレードはNCI-CTCに準じる。

- 7.2 他の抗悪性腫瘍薬と併用する場合は国内外の最新のガイドライン等を参考にし、選択すること。

- 7.3 成人白血病患者を対象とした国内第1相試験での最大耐用量は30mg/m²であった。[5.2 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休業等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシステス等による重症日和見感染に注意すること。[9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.2 ALT上昇、AST上昇、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、本剤による治療中は、定期的に肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。[9.3、11.1.4 参照]
- 8.3 腎機能障害又は腎不全があらわれることがあるので、本剤による治療中は、定期的に腎機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。[9.2、11.1.5 参照]
- 8.4 低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常の発現が報告されているので、本剤による治療中は、定期的に血清中電解質検査を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強されるおそれがある。

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[8.3、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。[8.2、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.2 参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.1 参照]

9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性及び胚致死作用が認められている。[9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。クロファラビンがヒトの乳汁に移行するかどうかは不明である。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少(81.7%)、リンパ球減少(84.6%)、血小板減少(81.7%)、貧血(80.0%)、好中球減少(68.7%)等の血液障害、及び発熱性好中球減少症(43.2%)があらわれることがある。

11.1.2 感染症

敗血症(3.0%)、肺炎(2.3%)等の感染症(35.6%)があらわれることがある。[8.1、9.1.2 参照]

11.1.3 全身性炎症反応症候群(0.8%)、毛細血管漏出症候群(2.3%)

死亡に至った例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。頻呼吸、頻脈、低血圧、肺水腫など症状がみられた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 肝不全、肝機能障害、黄疸、静脈閉塞性肝疾患

肝不全（頻度不明）、AST上昇（79.6%）、ALT上昇（78.9%）及びビリルビン上昇（50.5%）等を伴う肝機能障害、黄疸（1.5%）、静脈閉塞性肝疾患（0.8%）死亡に至った例が報告されている。[8.2 参照]

11.1.5 腎不全（2.3%）

腎不全等の腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（4.5%）

血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.8 心障害

心嚢液貯留（2.3%）、左室機能不全（1.5%）、心不全（0.8%）、QT延長（頻度不明）等の心障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
心臓障害		頻脈		
胃腸障害	悪心（51.5%）、嘔吐（60.6%）、下痢（22.7%）、腹痛	肛門周囲痛、口内炎、口腔内出血、胃腸出血	歯肉出血、肺炎、上腹部痛	口腔内潰瘍形成
一般・全身障害 および 投与部位の状態	発熱（28.8%）、粘膜の炎症、疲労、悪寒	易刺激性、浮腫、末梢性浮腫、無力症	多臓器不全、疼痛、全身性浮腫、熱感、異常感	
代謝および 栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低カリウム血症	脱水	
筋骨格系および 結合組織障害	四肢痛	骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛	胸壁痛	頸部痛
神経系障害	頭痛（31.8%）	嗜眠、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	振戦	傾眠、錯覚
精神障害	不安	激越	精神状態変化	落ち着きのなさ
呼吸器、胸郭 および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	呼吸窮迫	頻呼吸
皮膚および 皮下組織障害	発疹（22.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症	紅斑、そう痒性皮疹、脱毛症、皮膚乾燥、多汗症、点状出血	皮膚剥脱、全身性皮疹、全身紅斑、皮膚色素過剰	斑状丘疹性発疹、紅斑性発疹
血管障害	潮紅、低血圧	血腫		
感染症および 寄生虫症		単純ヘルペス、口腔カンジダ症、菌血症	带状疱疹	カテーテル関連感染
免疫系障害	過敏症			
その他		体重減少	聴力低下、挫傷、血尿	黄疸眼

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は希釈して使用すること。

14.1.2 本剤を滅菌済みシリンジフィルター（孔径0.2μm）でろ過し、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して最終的に0.15～0.4mg/mLの濃度に調製すること。

14.1.3 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむをえず保存する場合は、15～30℃で保存し、24時間以内に使用すること。使用後の残液は適切に廃棄すること。

14.1.4 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

14.2.2 本剤は静脈内へのみ投与すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤のがん原性試験は実施していないが、哺乳類細胞（CHO細胞）を用いた染色体異常試験（*in vitro*）及びラットを用いた小核試験（*in vivo*）において、染色体異常誘発性を示した。なお、細菌突然変異試験法（エームズ試験）においては、変異原性は示されなかった。[9.4.2、9.4.3 参照]

15.2.2 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、動物実験において性腺への毒性が認められている。マウス、ラット、及びイヌを用いた試験において、雄の生殖器に用量依存性の有害作用を及ぼすことが示された。1日用量3mg/kg（9mg/m²：体表面積に基づく推奨臨床用量の約17%）を腹腔内投与した雄のマウスにおいて、精細管及び精巣の変性・萎縮が報告された。1日用量25mg/kg（150mg/m²：体表面積に基づく推奨臨床用量の約3倍）をラットに静脈内投与した6か月間の試験では、残留精子細胞を伴う精上皮の両側変性、及び精巣間質細胞の萎縮がみられた。イヌに静脈内投与を行った6か月間の試験では、1日用量0.375mg/kg（7.5mg/m²：体表面積に基づく推奨臨床用量の約14%）投与群で、精巣上体の細胞変性及び精巣内の精上皮変性がみられた。1日用量75mg/kg（225mg/m²：体表面積に基づく推奨臨床用量の約4倍）を投与した雌のマウスで、卵巣萎縮や卵巣変性及び子宮内膜のアポトーシスがみられた。雌のマウスに投与したのは、この用量のみであった。[9.4.1 参照]

22. 包装

20mL × 1バイアル

2025年2月改訂（第3版、再審査結果）

★「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。
★その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

【文献請求先及び問い合わせ先】

サノフィ株式会社 くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

製造販売元：サノフィ株式会社

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。 e-MR

e-MR

検索