

## 総合製品情報概要

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<sup>®</sup> 点滴静注 20mg**  
Evoltra<sup>®</sup> 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

# CONTENTS

■開発の経緯	4
■特徴	5
■製品情報	6
警告	6
禁忌	6
組成・性状	6
効能又は効果	7
効能又は効果に関連する注意	7
用法及び用量	7
用法及び用量に関連する注意	7
重要な基本的注意	8
特定の背景を有する患者に関する注意	8
副作用	9
適用上の注意	11
その他の注意	11
■臨床成績	12
国内第I相臨床試験(CLO05908試験)	12
海外第II相臨床試験(CLO-212試験)	14
海外第II相臨床試験(BIOV-111試験)	17
副作用	20
■副作用(臨床検査値異常を含む)	20

日本標準商品分類番号

874229

## 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<sup>®</sup> 点滴静注 20mg

Evoltra<sup>®</sup> クロファラビン製剤

■薬物動態	29	■安全性薬理試験及び毒性試験	39
血漿中濃度	29	安全性薬理試験	39
■血漿中濃度推移	29	■クロファラビンの安全性薬理試験	39
分布	32	毒性試験	40
■血球移行性 ( <i>in vitro</i> )	32	■単回投与毒性試験(マウス、ラット)	40
■血漿蛋白結合率 ( <i>in vitro</i> )	32	■反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)	40
■組織への移行性(ラット)	32	■生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)	41
代謝	33	■遺伝毒性試験 ( <i>in vitro</i> 、ラット)	41
■代謝	33	■局所刺激性試験(ウサギ)	41
■代謝酵素 ( <i>in vitro</i> )	33	■有効成分に関する理化学的知見	42
■肝代謝酵素に対する影響 ( <i>in vitro</i> )	33	■製剤学的事項	42
排泄	34	■各種条件下における安定性	42
特殊病態患者における薬物動態	34	■取扱い上の注意	42
■腎機能障害患者(外国人データ)	34	■包装	42
■薬効薬理	35	■関連情報	43
作用機序	35	■主要文献	43
非臨床試験	36	■製造販売業者の氏名又は名称及び住所	43
■細胞傷害活性 ( <i>in vitro</i> )	36		
■抗腫瘍作用	38		

### 開発の経緯

エボルトラ<sup>®</sup>点滴静注20mg(一般名:クロファラビン)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。米国では販売名Clolar<sup>®</sup>として2004年12月に、欧州においては販売名Evoltra<sup>®</sup>として2006年5月に、再発・難治性小児急性リンパ性白血病の効能・効果で承認されています。

急性リンパ性白血病はリンパ系前駆細胞が悪性化したものであり、小児期及び青年期における最も一般的な悪性疾患です。本邦での小児急性リンパ性白血病患者数はおよそ2,800人(5年間)と報告されていますが、1980年代以降、併用化学療法の発展により小児での治療成績は目覚ましく向上し寛解に達する割合が95%を超える疾患となりました。しかし一旦再発した場合は多くの抗悪性腫瘍剤に抵抗性となり、また合併症や累積した臓器毒性のため、化学療法のみでは再寛解への誘導が困難となることが多く、その予後は不良で長期生存のためには現状では造血幹細胞移植が選択肢となります。

そのため再発・治療抵抗例では、寛解もしくは少なくとも部分寛解を達成して生存期間を延長し、移植前にできるだけ白血病細胞を減少させることができる新規治療薬が待ち望まれてきました。

エボルトラは、細胞内の酵素によって活性型のクロファラビン三リン酸に変換されて効果を発揮するプロドラッグです。細胞内でのアデノシンデアミナーゼによる代謝に抵抗性であり、またリン酸化によるアデニンの切断にも抵抗性を示します。さらにリボヌクレオチド還元酵素及びDNAポリメラーゼ $\alpha$ の両酵素を阻害することで、より効果的に白血病細胞でのDNA合成を阻害します。またミトコンドリアに作用し、アポトーシス誘導因子を発現させることによっても細胞死(アポトーシス)を誘導します。

海外第II相臨床試験では小児の再発・難治性急性リンパ性白血病において、寛解率の改善と生存期間の延長効果が認められました。本邦ではこれらの成績に基づいて、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(厚生労働省医薬食品局審査管理課 厚生労働省医政局研究開発振興課)にて早急に開発を進めるべき薬剤に指定されたことから承認の申請を行いました。

エボルトラは、2012年3月に希少疾病用医薬品として指定を受け、2013年3月に「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」を効能又は効果として、製造販売が承認されました。

## 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 $\alpha$ 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、細胞死を誘導しました (*in vitro*)。 (P.35)
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した (*in vitro*)。 (P.35)

5. 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ました。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%) でした。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ました。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%) でした。(承認時)

なお、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。

電子添文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。

「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。

## 警告

### 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。

## 禁忌

### 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

## 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	無色澄明の液（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）

## 効能又は効果

## 効能又は効果 に関連する 注意

## 用法及び用量

## 用法及び用量 に関連する 注意

再発又は難治性の急性リンパ性白血病

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]

通常、クロファラビンとして52mg/m<sup>2</sup>(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。

7.1 本剤を減量、休薬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。

	休薬	減量又は中止
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬すること。	4週以上持続するグレード4の好中球減少症(ANC500/mm <sup>3</sup> 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薬すること。	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薬すること。	—

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た上で選択すること。

7.3 成人白血病患者を対象とした国内第I相試験での最大耐用量は30mg/m<sup>2</sup>であった。[5.2 参照]

## 重要な 基本的注意

## 特定の背景を 有する患者に 関する注意

- 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、休薬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、ニューモシスティ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。

### 9.1 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中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。

## 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。

## 副作用

## 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、錯感覚
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	帯状疱疹	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

## 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 $0.2\mu\text{m}$ ）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 $0.15\sim 0.4\text{mg/mL}$ 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、 $15\sim 30^{\circ}\text{C}$ 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 本剤は静脈内にのみ投与すること。

## 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 $3\text{mg/kg}$  ( $9\text{mg/m}^2$ : 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 $25\text{mg/kg}$  ( $150\text{mg/m}^2$ : 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ヵ月間の試験では、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ヵ月間の試験では、1日用量 $0.375\text{mg/kg}$  ( $7.5\text{mg/m}^2$ : 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 $75\text{mg/kg}$  ( $225\text{mg/m}^2$ : 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]

2025年2月改訂(第3版、再審査結果)電子添文に基づき作成

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はP.6～11をご参照ください。

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。

## 国内第 I 相 臨床試験 (CLO05908試験)

### ■ 国内第 I 相臨床試験(CLO05908試験)<sup>1)</sup>

#### ● 試験概要

**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：**多施設共同、非盲検、非対照試験。

エボルトラ30mg/m<sup>2</sup>(3例、このうち2例は2クール目に52mg/m<sup>2</sup>を投与)又は52mg/m<sup>2</sup>(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：

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
- ・骨髓中の白血病細胞が5%未満
- ・末梢血の血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以上、かつ好中球絶対数が1000/mm<sup>3</sup>以上に回復している

CR<sub>p</sub>：血小板数の回復(10万/mm<sup>3</sup>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
- ・骨髓中の白血病細胞が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、又は骨髓中の白血病細胞が5%未満であるが、CR又はCR<sub>p</sub>の条件を満たさない

**解 析 計 画：**治療効果についてそれぞれの被験者数及び百分率で記述的に要約した。

1) 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/m<sup>2</sup>(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。

## 国内第 I 相 臨床試験 (CLO05908試験)

### ●患者背景

	30mg/m <sup>2</sup> (3例)*	52mg/m <sup>2</sup> (4例)*	計(7例)
年齢中央値	4歳	12.5歳	10歳
性別 男児:女児	2例:1例	2例:2例	4例:3例
体表面積中央値(範囲)	0.660(0.62~0.73)m <sup>2</sup>	1.270(1.13~1.35)m <sup>2</sup>	1.130(0.62~1.35)m <sup>2</sup>
免疫表現型 B前駆細胞型	3例	4例	7例
前治療あり	3例	4例	7例
回数(2/3/4/5/6回)	0/1/1/0/1例	1/0/2/1/0例	1/1/3/1/1例
アントラサイクリン 総投与量中央値(範囲)	130(120~315)mg/m <sup>2</sup>	125(50~260)mg/m <sup>2</sup>	130(50~315)mg/m <sup>2</sup>

\*30mg/m<sup>2</sup>の3例中2例は2クール目に52mg/m<sup>2</sup>を投与、52mg/m<sup>2</sup>の4例はすべて1クルールの投与

### ●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。

## 海外第Ⅱ相 臨床試験 (CLO-212試験)

### ■ 海外第Ⅱ相臨床試験(CLO-212試験)<sup>2, 3)</sup>

#### ●試験概要

**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**：多施設共同、非盲検、非無作為化、非対照試験。  
エボルトラ52mg/m<sup>2</sup>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/mm<sup>3</sup>以上、かつ好中球絶対数が1000/mm<sup>3</sup>以上に回復している

CRp：血小板数の回復(10万/mm<sup>3</sup>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〉

CR+CRp+PR率、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

**解析計画**：治療効果は独立効果判定委員会が最終決定し、完全寛解率(CR+CRp)及びCR+CRp+PR率は95%信頼区間を用いて要約した。寛解持続期間及び全生存期間はKaplan-Meier法を用いて要約した。

#### ●患者背景

		症例数(n=61)
年齢中央値(範囲)		12(1～20)歳
性別 男児：女児		37：24(60.7：39.3%)
免疫表現型	B前駆細胞型	41(67.2%)
	B細胞型	9(14.8%)
	T細胞型/T前駆細胞型	6(9.8%)
	Biphenotypic	2(3.3%)
	不明	3(4.9%)
前治療歴 1/2/3/4/5/6回 (中央値：範囲)	0/23/22/13/1/2(3回：2～6回)	
造血幹細胞移植歴 1/2回	15(24.6%)/3(4.9%)	
前治療への抵抗性あり	35(57.4%)	

2) Jeha S et al : J Clin Oncol 24(12) : 1917-1923, 2006  
本試験はGenzyme Oncology(現Sanofi)の資金提供により実施された

3) 承認時評価資料

## 海外第Ⅱ相 臨床試験 (CLO-212試験)

### ●有効性

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

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、完全寛解率(CR+CRp)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)
完全寛解率(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

### 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。

	症例数	寛解期間中央値(週) [95%信頼区間]
CR+CRp例	12	32.0 [9.7~47.9]
CR+CRp+PR例	18	21.5 [7.6~47.9]

\*寛解持続期間:最初に治療効果(CR、CRp又はPR)が記録された日から最初に原疾患の再発/増悪が記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点

### 6. 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。

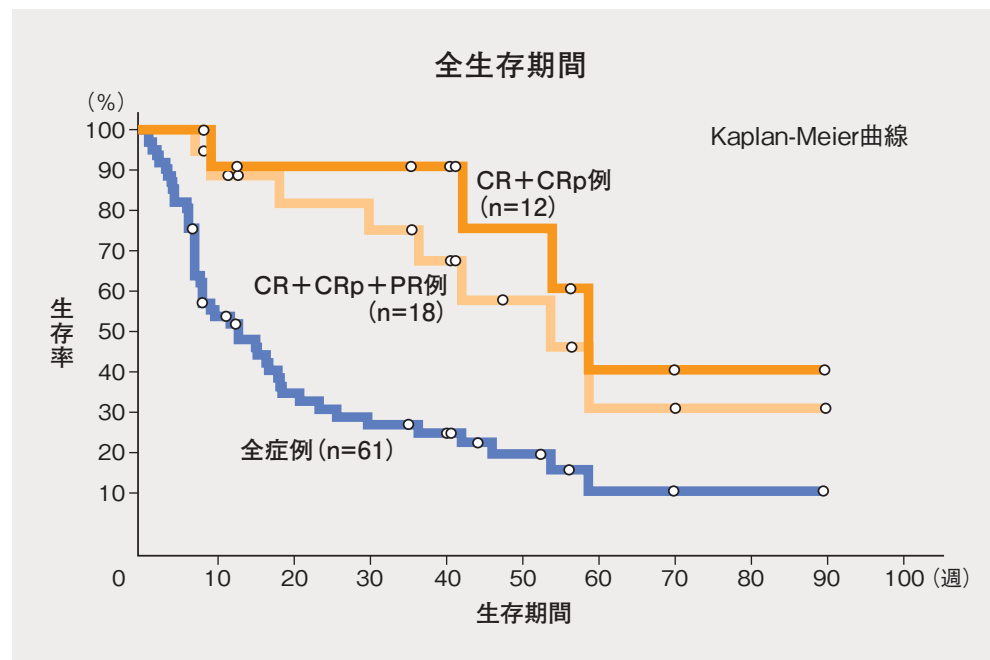
## 海外第Ⅱ相 臨床試験 (CLO-212試験)

### 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。

	症例数	生存期間中央値(週) [95%信頼区間]
全症例	61	12.9 [7.9~18.1]
CR+CRp例	12	69.5 [58.6~推定不能]
CR+CRp+PR例	18	66.6 [42.0~推定不能]

\*全生存期間:投与開始日から原因を問わない死亡までの期間



### ●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。

#### 6. 用法及び用量

通常、クロファラビンとして52mg/m<sup>2</sup> (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。

## 海外第Ⅱ相 臨床試験 (BIOV-111試験)

### ■ 海外第Ⅱ相臨床試験 (BIOV-111試験)<sup>4)</sup>

#### ● 試験概要

**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：**多施設共同、非盲検、非無作為化、非対照試験。

エボルトラ52mg/m<sup>2</sup>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/mm<sup>3</sup>以上、かつ好中球絶対数が1000/mm<sup>3</sup>以上に回復している

CRp：血小板数の回復(10万/mm<sup>3</sup>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〉

CR+CRp+PR率、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

**解 析 計 画：**治療効果の割合は、規定されたサイクル数を完了した患者に対する各治療効果が認められた患者の割合として算出した。最終的な治療効果の判定は、患者ごとに独立効果判定委員会が決定した。事象発生までの期間については、Kaplan-Meier法を用いて要約した。また、95%信頼区間による推定中央値、範囲及び打ち切りの割合を用いて要約した。

#### ● 患者背景

	全症例 71例	1クール完了症例 65例
年齢中央値(範囲)	10(0～22)歳	10(0～22)歳
性別 男児：女児	45：26(63.4：36.6%)	40：25(61.5：38.5%)
体表面積中央値(範囲)	1.110(0.33～2.46)m <sup>2</sup>	1.180(0.40～2.46)m <sup>2</sup>
前治療歴 1/2/3/4/5≤回	2/23/26/9/11	—
造血幹細胞移植歴 1/2/3回	19(26.8%)/5(7.0%)/1(1.4%)	—

## 海外第Ⅱ相 臨床試験 (BIOV-111試験)

### ●有効性

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

全症例における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、完全寛解率(CR+CRp)は21.1%(15/71例)、CR+CRp+PR率は23.9%(17/71例)であった。

1クール完了症例におけるCR率は4.6%(3/65例)、CRp率は18.5%(12/65例)、PR率は1.5%(1/65例)であり、CR+CRp率は23.1%(15/65例)、CR+CRp+PR率は24.6%(16/65例)であった。

	症例数(%) 全症例:71例	症例数(%) 1クール完了症例:65例
CR	3(4.2)	3(4.6)
CRp	12(16.9)	12(18.5)
PR	2(2.8)	1(1.5)
治療不成功*	31(43.7)	31(47.7)
評価不能	23(32.4)	18(27.7)
完全寛解率(CR+CRp)	15(21.1)	15(23.1)
CR+CRp+PR	17(23.9)	16(24.6)

\*治療不成功:CR、CRp、PRのいずれにも該当しない

### 寛解持続期間\*(副次評価項目)

全症例(71例)における寛解持続期間中央値は、CR+CRp例 190日(27.1週)、CR+CRp+PR例 150日(21.4週)であった。

1クール完了症例(65例)における寛解持続期間中央値は、CR+CRp例 190日(27.1週)、CR+CRp+PR例 170日(24.3週)であった。

	全症例:71例		1クール完了症例:65例	
	症例数	寛解期間中央値(日) [95%信頼区間]	症例数	寛解期間中央値(日) [95%信頼区間]
CR+CRp例	15	190 [92~推定不能]	15	190 [92~推定不能]
CR+CRp+PR例	17	150 [43~推定不能]	16	170 [65~推定不能]

\*寛解持続期間:最初に治療効果(CR、CRp又はPR)が記録された日から最初に原疾患の再発/増悪が記録された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点

## 海外第Ⅱ相 臨床試験 (BIOV-111試験)

### 全生存期間\* (副次評価項目)

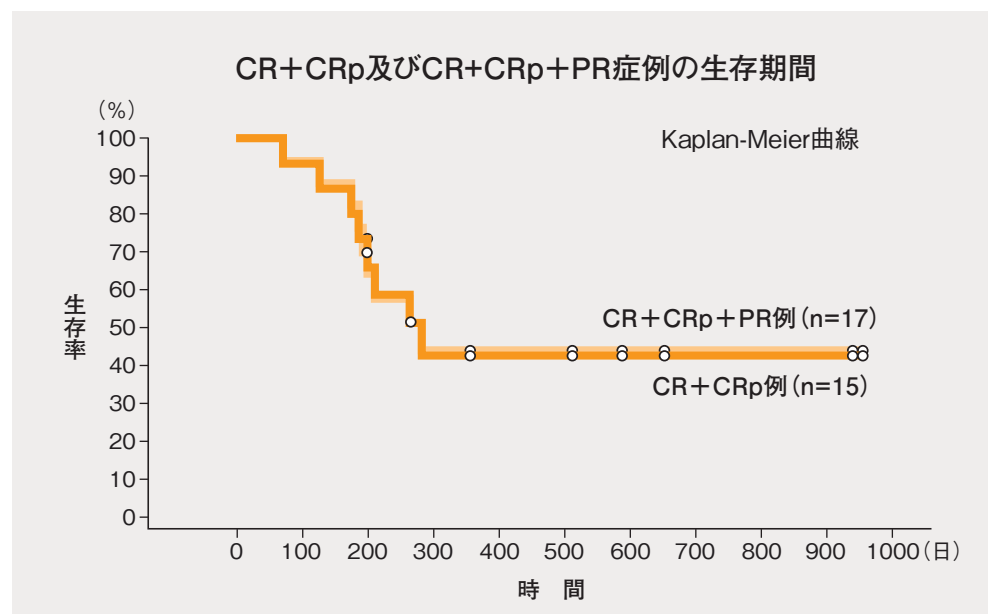
全症例 (71例) における全生存期間中央値は、CR+CRp例 211日 (30.1週)、CR+CRp+PR例 237日 (33.9週) であった。

1クール完了症例 (65例) における全生存期間中央値は、CR+CRp例 211日 (30.1週)、CR+CRp+PR例 211日 (30.1週) であった。

	全症例: 71例		1クール完了症例: 65例	
	症例数	生存期間中央値 (日) [95%信頼区間]	症例数	生存期間中央値 (日) [95%信頼区間]
全症例	71	85 [62~120]	65	85 [62~120]
CR+CRp例	15	211 [186~282]	15	211 [186~282]
CR+CRp+PR例	17	237 [186~推定不能]	16	211 [186~282]

\*全生存期間: 投与開始日から原因を問わない死亡までの期間 (造血幹細胞移植実施時を打ち切り日とした)

なお、上記の全症例 (71例) におけるCR+CRp例 (15例)、CR+CRp+PR例 (17例) の生存期間を以下に示す。



### ●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。

## 副作用

## ■ 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 <sup>2</sup> (n=3)	52mg/m <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> (n=3)	52mg/m <sup>2</sup> (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%)
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%)

## 副作用

	開始用量別症例数 (%)		
	30mg/m <sup>2</sup> (n=3)	52mg/m <sup>2</sup> (n=4)	計 (n=7)
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%)
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

## 副作用

## ●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

## 副作用

	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
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
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
斑状皮疹	2(1.5%)	1(0.8%)
そう痒性皮疹	2(1.5%)	0
剥脱性発疹	2(1.5%)	1(0.8%)
皮膚炎	1(0.8%)	0
全身性皮疹	1(0.8%)	0
皮膚剥脱	1(0.8%)	0
皮膚色素過剰	1(0.8%)	0
蕁麻疹	1(0.8%)	0
血管炎性皮疹	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

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

## 副作用

## ●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(%)	
	全グレード	グレード3以上
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%)
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%)
帯状疱疹	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%)

## 副作用

	症例数 (%)	
	全グレード	グレード3以上
単径部感染	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%)
<b>血管障害</b>	<b>29 (22.0%)</b>	<b>10 (7.6%)</b>
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%)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>27 (20.5%)</b>	<b>15 (11.4%)</b>
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%)
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
<b>精神障害</b>	<b>27 (20.5%)</b>	<b>5 (3.8%)</b>
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

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

## 副作用

## ●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(%)	
	全グレード	グレード3以上
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%)
白血球数減少	1(0.8%)	1(0.8%)
肝酵素異常	1(0.8%)	1(0.8%)
心臓障害	14(10.6%)	4(3.0%)
頻脈	6(4.5%)	2(1.5%)
心嚢液貯留	3(2.3%)	1(0.8%)
左室機能不全	2(1.5%)	1(0.8%)
上室性不整脈	1(0.8%)	0
心不全	1(0.8%)	1(0.8%)
心筋炎	1(0.8%)	1(0.8%)

## 副作用

	症例数(%)	
	全グレード	グレード3以上
動悸	1(0.8%)	0
心膜炎	1(0.8%)	0
洞性不整脈	1(0.8%)	0
心毒性	1(0.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13(9.8%)	5(3.8%)
咳嗽	4(3.0%)	0
鼻出血	4(3.0%)	0
呼吸困難	2(1.5%)	0
低酸素症	2(1.5%)	2(1.5%)
無呼吸	1(0.8%)	1(0.8%)
胸膜痛	1(0.8%)	1(0.8%)
湿性咳嗽	1(0.8%)	0
肺水腫	1(0.8%)	0
呼吸窮迫	1(0.8%)	1(0.8%)
呼吸不全	1(0.8%)	1(0.8%)
口腔咽頭痛	1(0.8%)	0
腎および尿路障害	10(7.6%)	3(2.3%)
急性腎不全	2(1.5%)	2(1.5%)
尿閉	2(1.5%)	1(0.8%)
尿路出血	2(1.5%)	0
血尿	1(0.8%)	1(0.8%)
頻尿	1(0.8%)	0
腎不全	1(0.8%)	1(0.8%)
膀胱出血	1(0.8%)	0
腎機能障害	1(0.8%)	0
尿路の炎症	1(0.8%)	0
免疫系障害	8(6.1%)	4(3.0%)
過敏症	8(6.1%)	4(3.0%)
肝胆道系障害	7(5.3%)	6(4.5%)
高ビリルビン血症	2(1.5%)	2(1.5%)
黄疸	2(1.5%)	1(0.8%)
急性胆嚢炎	1(0.8%)	1(0.8%)
胆石症	1(0.8%)	1(0.8%)
肝腫大	1(0.8%)	1(0.8%)
静脈閉塞性肝疾患	1(0.8%)	1(0.8%)
肝細胞融解性肝炎	1(0.8%)	1(0.8%)
肝損傷	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

## 副作用

## ●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(%)	
	全グレード	グレード3以上
眼障害	6(4.5%)	0
羞明	2(1.5%)	0
眼部腫脹	1(0.8%)	0
眼瞼浮腫	1(0.8%)	0
眼窩周囲浮腫	1(0.8%)	0
硝子体浮遊物	1(0.8%)	0
眼球浮腫	1(0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3(2.3%)	1(0.8%)
挫傷	1(0.8%)	0
麻薬中毒	1(0.8%)	1(0.8%)
眼部化学的損傷	1(0.8%)	0
耳および迷路障害	2(1.5%)	0
耳出血	1(0.8%)	0
耳痛	1(0.8%)	0
聴覚障害	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(%)	
	全グレード	グレード3以上
血液学的検査		
貧血	96/120(80.0%)	82/120(68.3%)
白血球減少	98/120(81.7%)	98/120(81.7%)
リンパ球減少	88/104(84.6%)	86/104(82.7%)
好中球減少	68/99(68.7%)	67/99(67.7%)
血小板減少	98/120(81.7%)	95/120(79.2%)
血液生化学的検査		
クレアチニン上昇	37/119(31.1%)	7/119(5.9%)
AST(GOT)上昇	82/103(79.6%)	42/103(40.8%)
ALT(GPT)上昇	90/114(78.9%)	55/114(48.2%)
ビリルビン上昇	55/109(50.5%)	13/109(11.9%)

グレードはNCI-CTCAE v3.0に準じる

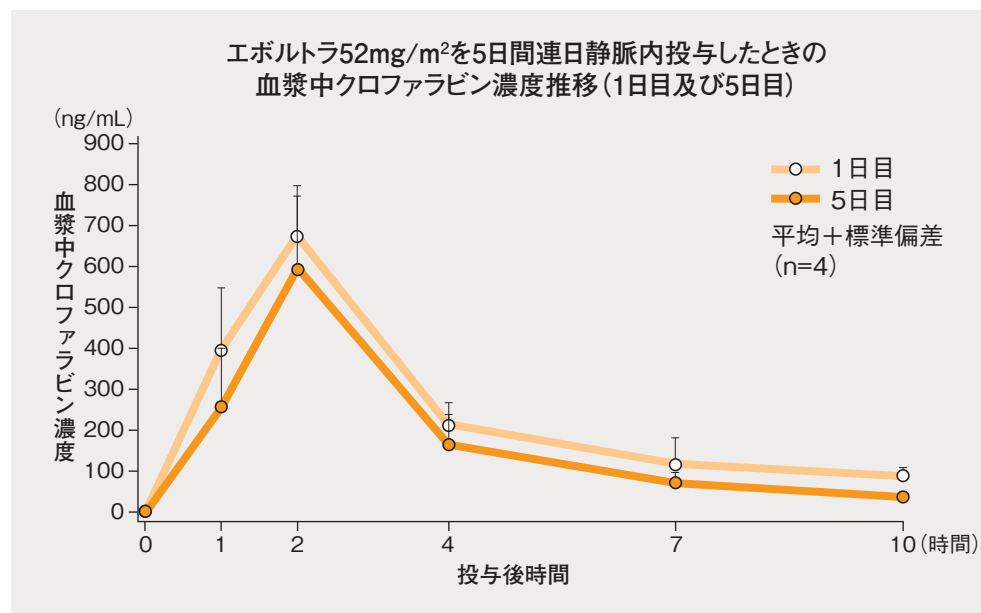
## 血漿中濃度

## ■ 血漿中濃度推移

● 国内データ (CLO05908試験)<sup>1)</sup>

日本人小児を対象としたCLO05908試験において、エボルトラ52mg/m<sup>2</sup>を5日間連日静脈内投与したときの投与1日目及び5日目の血漿中クロファラビン濃度推移、クロファラビン薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

血漿中クロファラビン濃度は1日目、5日目ともに、全例で静脈内投与終了時(投与開始約2時間後)に最大となった。消失半減期(平均値)は、1日目及び5日目でそれぞれ3.9時間、2.0時間であり、全身クリアランス(CL)は、1日目及び5日目でそれぞれ22.42L/h/m<sup>2</sup>、33.92L/h/m<sup>2</sup>であった。投与日1日目と5日目の経時的濃度推移に差は認められなかった。



クロファラビンの薬物動態パラメータ

測定日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-10h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	尿中排泄率* (%)
1日目 (n=4)	683.5±120.4	1.917±0.113	2,358±436.8	—	3.933±0.592	22.42±4.73	85.19±11.14
5日目 (n=4)	598.8±180.1	1.975±0.087	—	1,463±251.5	1.977±0.225	33.92±5.27	—

平均±標準偏差

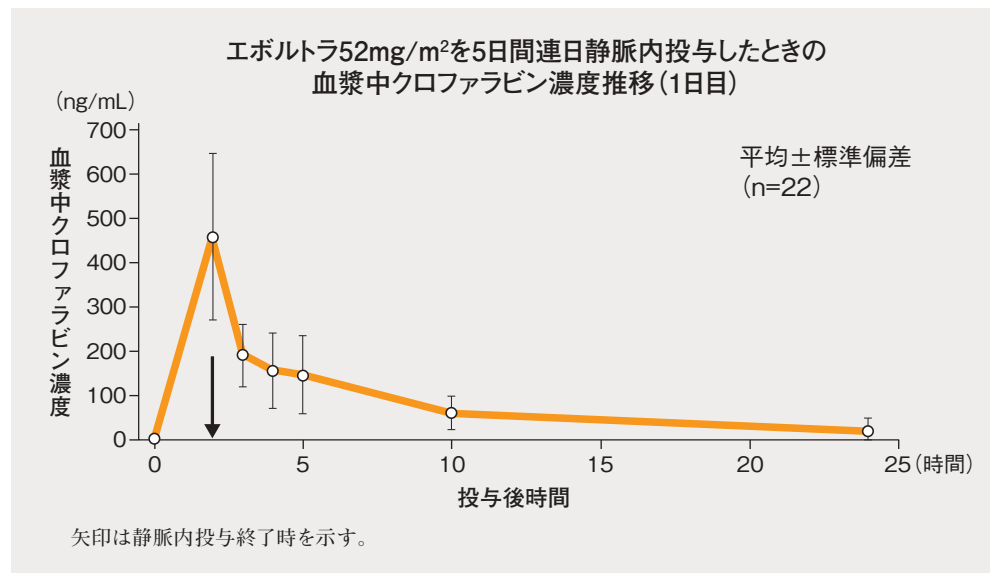
\*: 投与開始後24時間までの尿中排泄率(投与量に対する割合)

## 血漿中濃度

●外国人データ(CLO-212試験)<sup>3)</sup>

外国人小児を対象としたCLO-212試験において、エボルトラ52mg/m<sup>2</sup>を5日間連日静脈内投与したときの投与1日目及び5日目の血漿中クロファラビン濃度推移、クロファラビン薬物動態パラメータ推定値は以下のとおりであった。

血漿中クロファラビン濃度は1日目、5日目ともに、静脈内投与終了時(投与開始2時間後)に最大となった後、速やかかつ二相性に消失した。 $\beta$ 相半減期(平均値)は、1日目及び5日目でそれぞれ6.2時間、4.3時間であった。投与5日目の静脈内投与開始前の血漿中クロファラビン濃度は、大部分の症例で、静脈内投与終了時に観察された最高濃度の5%未満であり、エボルトラ52mg/m<sup>2</sup>の1日1回静脈内投与による蓄積はほとんど認められなかった。



## クロファラビンの薬物動態パラメータ推定値

測定日	C <sub>max</sub> * <sup>1</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	尿中排泄率* <sup>2</sup> (%)
1日目 (n=22)	459.4±188.6* <sup>3</sup>	2,480±1,290	0.434±0.171	6.2±3.7	24.8±9.1	57.6±24.4* <sup>4</sup>

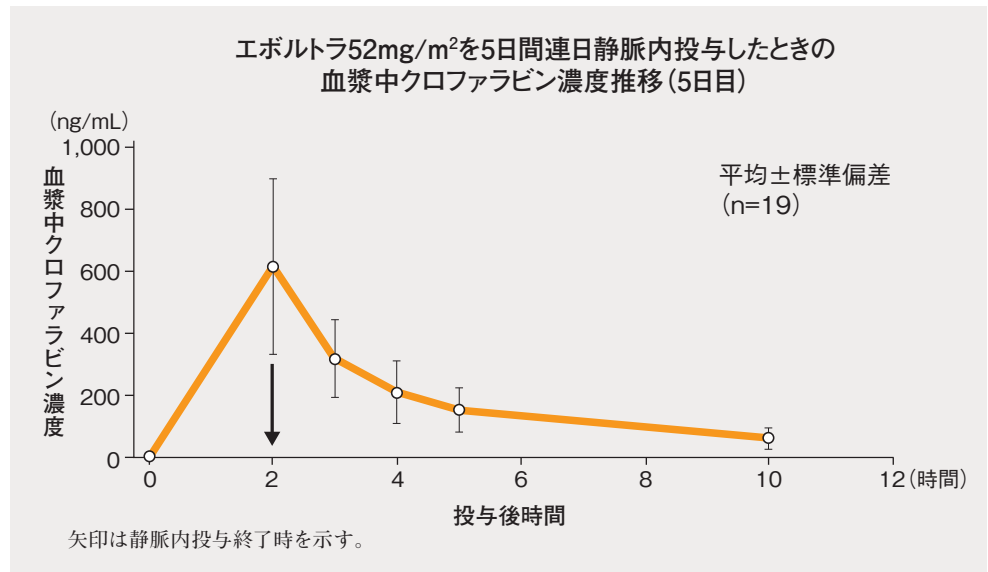
平均±標準偏差

各パラメータは母集団薬物動態解析による推定値

\*1: 投与開始後2時間の実測値、\*2: 投与開始後24時間までの尿中排泄率(投与量に対する割合、実測値)、

\*3: n=20、\*4: n=15

血漿中濃度



クロファラビンの薬物動態パラメータ推定値

測定日	C <sub>max</sub> * <sup>1</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	尿中排泄率* <sup>2</sup> (%)
5日目 (n=19)	613.5±283.1* <sup>3</sup>	2,379±995	0.430±0.186	4.3±1.3	24.3±7.0	53.8±30.1* <sup>4</sup>

平均±標準偏差

各パラメータは母集団薬物動態解析による推定値

\*1: 投与開始後2時間の実測値、\*2: 投与開始後24時間までの尿中排泄率(投与量に対する割合、実測値)、

\*3: n=18、\*4: n=13

## 分布

■ 血球移行性(*in vitro*)

クロファラビンをヒト血液とインキュベートしたとき、血液/血漿中濃度比(算術平均)はクロファラビン20、200及び2,000ng/mLで、男性ではそれぞれ2.20、2.37及び2.14、女性ではそれぞれ1.99、2.30及び2.03であり、性差は認められなかった。

社内資料

■ 血漿蛋白結合率(*in vitro*)

クロファラビンを20、200及び2,000ng/mLの濃度になるようヒト血漿に添加した場合、ヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ11.8%、20.2%及び21.1%であった。

社内資料

## ■ 組織への移行性(ラット)

ラットに<sup>14</sup>C-クロファラビンを25mg/kgの用量で1日1回5日間静脈内投与したとき、<sup>14</sup>C-クロファラビン由来放射能は広範囲の組織に分布した。

ラットに<sup>14</sup>C-クロファラビンを25mg/kgの用量で1日1回5日間静脈内投与したときの5日目の平均組織中放射能濃度(μg-equiv/g): 投与0.5時間後の濃度が20μg-equiv/gを超える組織

組織の種類	組織	5日目の第5回投与時から起算した試料採取時間				
		投与前	投与後 0.5時間	投与後 2時間	投与後 6時間	投与後 30時間
n		2	2	2	2	2
血管/リンパ	大動脈	BLQ	30.980	12.294	2.069	0.378 <sup>a</sup>
	リンパ節	0.377	48.343	22.583	3.093	BLQ
排泄/代謝	腎臓	0.737	82.336	21.596	3.155	0.389
	腎臓皮質	0.738	82.045	21.142	3.162	0.393
	腎臓髄質	0.819	82.010	25.842	3.002	0.320
	肝臓	0.684	41.661	19.740	4.222	0.571
	尿	27.773	439.812	240.837	111.206	12.967
内分泌	胸腺	0.452	61.589	27.648	3.638	0.382
	甲状腺	0.418 <sup>a</sup>	20.985	8.080	1.451	0.326 <sup>a</sup>
分泌	ハーダー腺	0.524	23.755	22.598	4.558	0.449
	唾液腺(顎下腺)	0.327	20.969	8.618	1.883	0.306 <sup>a</sup>
脂肪	褐色脂肪	0.677	28.238	15.573	4.523	0.579
皮膚	被毛	23.713	49.083	38.812	24.672	22.717
筋肉	横隔膜	0.756	22.373	10.473	3.413	0.552
	心筋	0.641	25.486	14.978	4.215	0.490
分類不能	骨髄	BLQ	30.238	8.247	1.166	BLQ
	膵臓	0.424	21.969	6.927	1.505	BLQ
	脾臓	0.502	123.215	44.185	4.702	0.383
	膀胱	12.750	253.850	174.907	32.689	5.247
消化器 <sup>b</sup>	盲腸	3.993	65.234	49.205	37.180	3.185
	食道	0.521	20.472	8.938	2.550	0.308
	胃粘膜	0.540	31.619	16.295	2.197	BLQ
	小腸	0.648	70.962	95.974	4.311	0.404 <sup>a</sup>
	大腸	1.993	39.910	24.110	10.377	0.942
	胃	0.807	22.264	13.505	2.132	0.346

BLQは定量限界(0.274μg-equiv/g組織)未満。; 5日目の投与0.5時間後の血液中濃度10.529μg-equiv/g。  
a: 動物1例のみ。 b: 盲腸内容物、大腸内容物及び小腸内容物も20μg-equiv/g組織を超えていた。

## 代謝

### ■ 代謝

国内第I相臨床試験 (CLO05908試験)において、クロファラビン30又は52mg/m<sup>2</sup>を5日間連日静脈内投与したとき、未変化体の曝露量 (C<sub>max</sub>及びAUC)に対する代謝物6-ケトクロファラビンの曝露量の相対比率は3%未満であった。

社内資料

### ■ 代謝酵素 (*in vitro*)

組換えヒトADA、MAO-A及びMAO-Bによるクロファラビンの *in vitro* 代謝試験の結果から、クロファラビンがADAの基質であることが示された。

クロファラビンから6-ケト体への代謝は、ADAの関与が示唆された。

ADA: アデノシンデアミナーゼ MAO: モノアミノオキシダーゼ

社内資料

### ■ 肝代謝酵素に対する影響 (*in vitro*)

単離ヒト肝細胞又は肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、クロファラビンはほとんど代謝されなかった。

社内資料

## 排泄

国内第I相臨床試験(CLO05908試験)において、クロファラビン52mg/m<sup>2</sup>を1日1回2時間以上かけて、5日間連日静脈内投与したとき、初回投与24時間後までに投与量の85.19%が未変化体として尿中に排泄された。

社内資料

特殊病態患者  
における  
薬物動態

## ■ 腎機能障害患者(外国人データ)

白血病患者(2~21歳、クレアチニンクリアランス90mL/min以上)においてクレアチニンクリアランスの低下に伴いクロファラビンの曝露量(AUC)が上昇する傾向が認められた。また、成人のデータに基づくシミュレーションの結果、中等度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランス30mL/min以上60mL/min未満)でのAUCは、腎機能が正常な患者(クレアチニンクリアランス90mL/min以上)の約2倍に上昇すると推定された。

社内資料

特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

## 9.2 腎機能障害患者

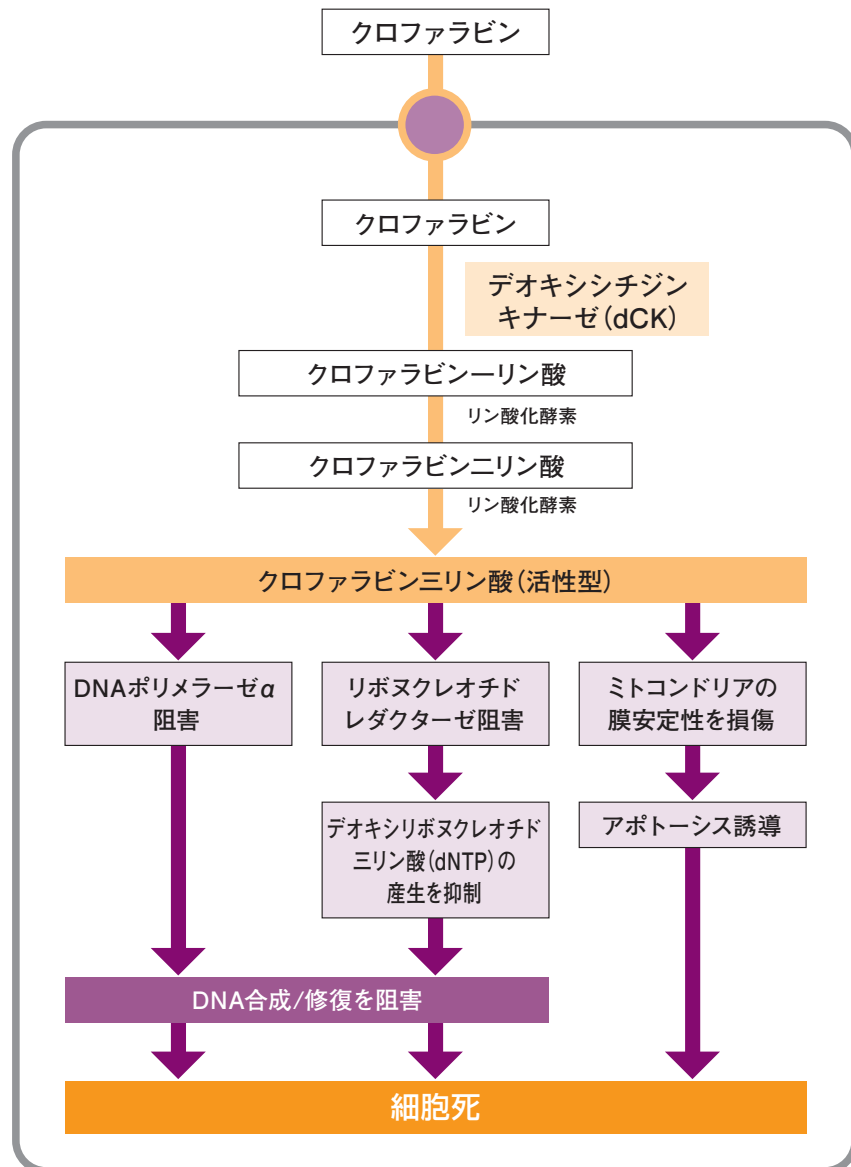
減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[8.3、16.6.1 参照]

作用機序

クロファラビンは、白血病細胞内でデオキシチジンキナーゼ (dCK) によりまずクロファラビン一リン酸に変換され、続いて種々のリン酸化酵素によってクロファラビン二リン酸、三リン酸へと変換される。活性型はクロファラビン三リン酸である。クロファラビン三リン酸はDNAポリメラーゼ $\alpha$ を阻害しDNA鎖の伸長及びDNA合成/修復を阻害する。またリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することで、細胞内のデオキシリボヌクレオチド三リン酸 (dNTP) を枯渇させることでもDNA合成を阻害する。さらに、ミトコンドリアに作用し、チトクロームC及び他のアポトーシス誘導因子を発現させ、アポトーシスを誘導する。

クロファラビンは、dCKに対して天然基質であるデオキシチジンより親和性が高く、アデニンデアミナーゼによる分解に抵抗性を示す。

クロファラビンの作用機序



- 5) Xie KC, Plunkett W : Cancer Res 56 (13) : 3030-3037, 1996
- 6) Genini D et al : Blood 96 (10) : 3537-3543, 2000
- 7) Lotfi K et al : Clin Cancer Res 5 (9) : 2438-2444, 1999
- 8) Saven A, Piro LD : Cancer 72 (11 Suppl) : 3470-3483, 1993

## 非臨床試験

■ 細胞傷害活性(*in vitro*)

## ● 小児急性リンパ性白血病細胞株におけるクロファラビンの細胞傷害活性

22種類の小児急性リンパ性白血病(ALL)細胞株パネルに対するクロファラビンの細胞傷害活性を検討したところ、T-ALL細胞に対するクロファラビンのIC<sub>50</sub>中央値は0.0081 $\mu$ g/mL、B-ALL細胞に対するIC<sub>50</sub>中央値は0.0035 $\mu$ g/mLであった。

ALL細胞株の薬物耐性プロファイル

細胞株	表現型	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)
T細胞型		
ALL-SIL	T-ALL	0.0094
CEM	T-ALL	0.5341
DU528	T-ALL	0.0069
HSB2	T-ALL	0.0029
JURKAT	T-ALL	0.0182
MOLT-4	T-ALL	0.0138
PER-117	T-ALL	0.0060
PER-255	T-ALL	0.0032
PER-427	T-ALL	0.0193
PER-487	T-ALL	0.0071
PER-537	T-ALL	0.0181
PER-550	T-ALL	0.0123
PER-604	T-ALL	0.0058
PER-606	T-ALL	0.0081
PER-608	T-ALL	0.0022
中央値		0.0081
B細胞型		
PER-145	Pre-B-ALL	0.0049
PER-278	Pre-B-ALL	0.0035
PER-371	Pre-B-ALL	0.0022
PER-377	B-ALL	0.0083
PER-485	Infant Pre-B-ALL	0.0114
PER-490	Infant Pre-B-ALL	0.0027
PER-495	B-ALL	0.0012
中央値		0.0035

方 法：各細胞株を種々の濃度のクロファラビン存在下で4日間培養してIC<sub>50</sub>(50%増殖抑制濃度)を算出した。各群3例とし、同様の実験を2~6回繰り返した。

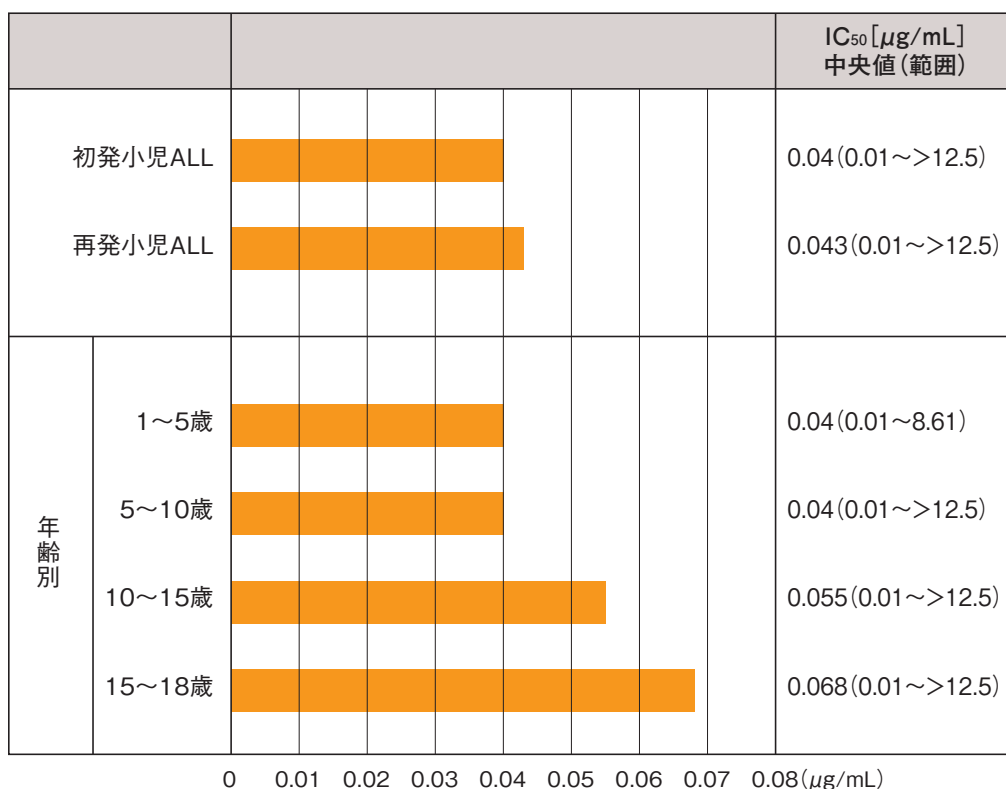
9) Beesley AH et al : Br J Haematol 137(2) : 109-116, 2007  
社内資料

非臨床試験

●小児白血病細胞におけるクロファラビンの細胞傷害活性

急性リンパ性白血病 (ALL) 患者から採取したリンパ球に対するクロファラビンの細胞傷害作用を検討したところ、クロファラビンは、初発例、再発例及びリンパ芽球、骨髄芽球にかかわらず、いずれの細胞に対してもほぼ同程度の細胞傷害活性を示した。またIC<sub>50</sub>値は患者の年齢とともに上昇する傾向があったが、年齢による耐性はみられなかった。

クロファラビンの細胞傷害活性



方法：小児ALL患者（初発201例、再発24例）の骨髄細胞からフィコール密度勾配法により白血病細胞を分離し、リンパ芽球では90%以上、骨髄芽球では70%以上の細胞を含むサンプルをクロファラビン存在下で培養し、IC<sub>50</sub> (50%増殖抑制濃度) を算出した。

10) Styczynski J et al : Anticancer Res 29 (5) : 1643-1650, 2009  
社内資料

## 非臨床試験

## ■ 抗腫瘍作用

●ヒト白血病細胞株CCRF-CEM異種移植モデルにおけるクロファラビン5日間投与の抗腫瘍効果(マウス)  
ヒト白血病細胞株CCRF-CEMを皮下に異種移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにおいて、クロファラビンの抗腫瘍効果を検討したところ、60mg/kg投与群1例に抗腫瘍効果が認められた。

## ヒト白血病細胞株CCRF-CEM異種移植モデルにおけるクロファラビンの抗腫瘍効果

薬剤	投与		腫瘍退縮			
	投与量 (mg/kg)	投与スケジュール/経路 <sup>a</sup>	完全奏効	完全奏効期間(日)	腫瘍消失生存数/合計	腫瘍増殖遅延日数(T-C) <sup>b</sup>
クロファラビン	60	QD×5/腹腔内	1/6	8.7	0/6	8.3
	45	QD×5/腹腔内	0/6	該当なし	0/6	8.2
	30	QD×5/腹腔内	0/6	該当なし	0/6	8.7
	15	QD×5/腹腔内	0/6	0.7	0/6	7.8
	7.5	QD×5/腹腔内	0/6	該当なし	0/6	7.2

a: QD×5: 移植後14日目から開始して1日1回5日間投与。

b: 投与群の腫瘍が評価サイズに達するまでの日数(移植後14日目の腫瘍体積を初期値として腫瘍体積が4倍増するのに要する日数)中央値と対照群の対応する日数中央値との差。

方 法: 雄性SCIDマウスに30~40mgのヒト白血病細胞株CCRF-CEMを皮下移植し、移植後14~18日目にクロファラビン7.5、15、30、45、60mg/kgを腹腔内に0.1mL/10g体重の容量で投与した。移植後14日目から34日目まで週2回腫瘍サイズを測定し、各動物の腫瘍が評価サイズに達するまでの日数から、各群の腫瘍増殖遅延日数中央値を算出した。

●ヒト白血病細胞株CCRF-CEM異種移植モデルにおけるクロファラビン14日間投与の抗腫瘍効果(マウス)  
ヒト白血病細胞株CCRF-CEMを皮下に異種移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにおいて、クロファラビンの抗腫瘍効果を検討したところ、すべてのクロファラビン投与群で、それぞれ10例中9例に完全退縮が認められた。

## ヒト白血病細胞株CCRF-CEM異種移植モデルにおけるクロファラビンの抗腫瘍効果

薬剤	投与		非特異的死亡数/合計	奏効数		腫瘍退縮期間(日)	腫瘍増殖遅延日数(T-C) <sup>b</sup>
	投与量 (mg/kg)	投与スケジュール <sup>a</sup>		部分奏効	完全奏効		
クロファラビン	40	QD×14	1/10	0	9	16.8	19.1
	20	QD×14	0/10	1	9	13.9	16.1
	10	QD×14	0/10	0	9	11.2	15.5

a: QD×14: 移植後14日目から開始して1日1回14日間投与。

b: 投与群の腫瘍が評価サイズに達するまでの日数(移植後14日目の腫瘍体積を初期値として腫瘍体積が8倍増するのに要する日数)中央値と対照群の対応する日数中央値との差。

方 法: 雄性SCIDマウスに30~40mgのヒト白血病細胞株CCRF-CEMを皮下移植し、移植後14~27日目にクロファラビン10、20、40mg/kgを腹腔内に0.1mL/10g体重の容量で投与した。移植後14日目から66日目まで週2回腫瘍サイズを測定し、各動物の腫瘍が評価サイズに達するまでの日数から、各群の腫瘍増殖遅延日数中央値を算出した。

社内資料

安全性  
薬理試験

■ クロファラビンの安全性薬理試験

試験項目	動物種(例数)/ 細胞種	投与方法	投与量	試験成績
中枢神経系： Irwin法	ラット雄(4)	低速静注	0、6.25、25、 50mg/kg 単回投与	6.25及び25mg/kg：影響なし 50mg/kg：死亡1例及び投与0～120分 後に振戦、中等度鎮静、顕著な運動徴候 及び顕著な低体温などの明らかな毒性 徴候
呼吸機能： 全身プレチスモ グラフィ	ラット雄(8)	低速静注	0、6.25、25、 50mg/kg 単回投与	6.25mg/kg：影響なし 25mg/kg：吸気時間を短縮、最大吸気 流量及び呼気流量を上昇 50mg/kg：呼気時間及び弛緩時間の 短縮傾向並びに1回換気量の増加傾向、 吸気時間が低下、最大吸気流量及び呼気 流量が上昇
腎/泌尿器系： 利尿及び電解質 排泄	ラット雄(12)	低速静注	0、6.25、25、 50mg/kg 単回投与	6.25mg/kg：Na <sup>+</sup> 排泄を減少 25mg/kg：Na <sup>+</sup> 排泄を減少 50mg/kg：Na <sup>+</sup> 排泄を減少
心血管系： テレメリーシス テムを装着した 覚醒無拘束 ラット	ラット雄(5)	点滴静注 (2時間)	0、10、 25mg/kg 1日1回5日間	用量依存的な血圧(拡張期、平均及び 収縮期血圧)低下、点滴開始60分後か ら点滴終了30分後までの間に最大の血 圧低下、点滴終了3時間後までに血圧は 回復、血圧低下と同時に代償性の心拍 数増加、最終投与3及び8日後影響なし
心血管系： hERGクローン 導入細胞での hERG電流(IKr) に対する影響	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	10、30、100、 300μM	IKrの振幅に有意な影響なし

社内資料

毒性試験

■ 単回投与毒性試験(マウス、ラット)

マウス(雌雄各10例)にクロファラビン75mg/kgを単回腹腔内投与した試験では、死亡例はみられなかった。ラット(雌雄各3例/群)にクロファラビン100mg/kgを単回静脈内投与した試験では、100mg/kg投与群で全例が、50mg/kg投与群で雄1例が死亡した。一般状態の観察では、すべての動物に投与直後、嗜眠及び不整呼吸などが認められた。

社内資料

■ 反復投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)

動物種	投与経路	投与量(mg/kg)・投与期間	試験結果
マウス	腹腔内	3, 10, 20, 30, 80, 150*, 200* 7日間	1日1回7日間投与時の最大耐用量(MTD)及び最小致死量(LLD)はそれぞれ100mg/kg/日(300mg/m <sup>2</sup> /日)及び100mg/kg/日(300mg/m <sup>2</sup> /日)以上であった。1日2回7日間投与時のMTD及びLLDはそれぞれ50mg/kg/日(150mg/m <sup>2</sup> /日)及び75mg/kg/日(225mg/m <sup>2</sup> /日)であった。雄マウスの3mg/kg/日(9mg/m <sup>2</sup> /日)以上の腹腔内投与群すべてで精細管及び精巣の萎縮及び変性が報告された。
マウス	腹腔内	50, 75, 100, 50*, 75*, 100*, 125*, 150*, 200* 7日間	LLD、MTD、最小毒性量(LOAEL)及び無毒性量(NOAEL)はそれぞれ、25、12.5、6.25及び6.25mg/kg/日以上であった。25mg/kg/日(150mg/m <sup>2</sup> /日)投与群の精巣で、精上皮の両側性変性及び精子細胞滞留並びに間質細胞萎縮がみられた。
ラット	静脈内	6.25, 12.5, 25 (5日間+23日間休薬)×6回	LLD、MTD、LOAEL及びNOAELはそれぞれ、1.5、0.75、0.375及び0.375mg/kg/日以上であった。0.375mg/kg/日(7.5mg/m <sup>2</sup> /日)以上の精巣で、精巣上体の細胞変性及び精上皮の変性がみられた。
イヌ	静脈内	0.375, 0.75, 1.5 (5日間+23日間休薬)×6回	LLD、MTD、LOAEL及びNOAELはそれぞれ、1.5、0.75、0.375及び0.375mg/kg/日以上であった。0.375mg/kg/日(7.5mg/m <sup>2</sup> /日)以上の精巣で、精巣上体の細胞変性及び精上皮の変性がみられた。

\*1日2回の分割投与による総投与量

社内資料

## 毒性試験

### ■ 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

ラットにクロファラビンを静脈内投与したときの母動物の一般毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は3mg/kg/日であった。溶媒対照群に比べて、9mg/kg/日投与群で母動物の体重増加抑制、絶対的及び相対的摂餌量減少がみられた。また、9mg/kg/日投与群で胎児体重の減少及び着床後胚損失数の増加、外表、軟組織及び骨格異常並びに骨化遅延の発生率上昇がみられた。1及び3mg/kg/日投与群で認められた過剰中手骨又は中足骨骨化から、クロファラビンの生殖発生毒性に関するNOAELは1mg/kg/日であると考えられた。ウサギにクロファラビンを静脈内投与したときの母動物の一般毒性に関するNOAELは1.0 mg/kg/日であった。1.0mg/kg/日投与群で胎児体重の減少及び着床後胚損失率の上昇、外表、軟組織及び骨格異常並びに骨化遅延の発生率上昇がみられた。0.3mg/kg/日投与群で認められた平均骨化胸椎数及び肋骨対数の増加並びに平均前肢中手骨数の減少及び腹壁閉鎖障害から、クロファラビンの生殖発生毒性に関するNOAELは0.1mg/kg/日であると考えられた。

社内資料

### ■ 遺伝毒性試験(*in vitro*、ラット)

クロファラビンは細菌を用いる復帰突然変異試験(エームス試験)において変異原性を示さなかった。哺乳類培養細胞(CHO細胞)を用いた*in vitro*染色体異常試験及びラット小核試験では、染色体異常誘発作用を示した。

社内資料

### ■ 局所刺激性試験(ウサギ)

クロファラビン原末及び製剤の眼粘膜刺激性についてウサギを用いて検討した結果、原末はウサギ眼粘膜に対して軽度の刺激性、製剤は軽微な刺激性を有すると考えられた。クロファラビン原末及び製剤の皮膚刺激性についてウサギを用いて検討した結果、原末では、皮膚刺激性は認められなかったが、製剤はウサギ皮膚に対して軽微の刺激性を有すると考えられた。

社内資料

## 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クロファラビン (Clofarabine)

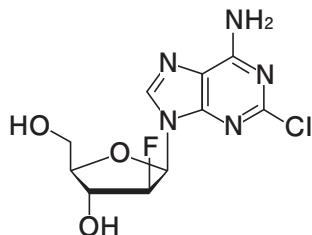
化学名：2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amine

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

分子量：303.68

性状：本品は白色～微黄色の固体である。

化学構造式：



## 製剤学的事項

### ■ 各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ガラスバイアル ゴム栓 フリップキャップ	36ヵ月	変化なし
	30°C/65%RH		24ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		6ヵ月	変化なし
光安定性試験	※		—	変化なし

※総照度として120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m<sup>2</sup>以上の光に曝した。

社内資料

## 取扱い上の注意

貯 法：室温保存

有効期間：36ヵ月

規制区分：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

## 包 装

20mL×1バイアル

## 関連情報

- 承認番号：22500AMX00882
- 承認年月：2013年3月
- 薬価基準収載年月：2013年5月
- 販売開始年月：2013年6月
- 再審査結果通知年月：2024年12月

## 主要文献

- 1) 国内第I相臨床試験(CLO05908試験)(承認時評価資料)
- 2) Jeha S et al : J Clin Oncol 24(12) : 1917-1923, 2006
- 3) 海外第II相臨床試験(CLO-212試験)(承認時評価資料)
- 4) 海外第II相臨床試験(BIOV-111試験)(承認時評価資料)
- 5) Xie KC, Plunkett W : Cancer Res 56(13) : 3030-3037, 1996
- 6) Genini D et al : Blood 96(10) : 3537-3543, 2000
- 7) Lotfi K et al : Clin Cancer Res 5(9) : 2438-2444, 1999
- 8) Saven A, Piro LD : Cancer 72(11 Suppl) : 3470-3483, 1993
- 9) Beesley AH et al : Br J Haematol 137(2) : 109-116, 2007
- 10) Styczynski J et al : Anticancer Res 29(5) : 1643-1650, 2009

## 製造販売業者 の氏名又は 名称及び住所

製造販売：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

## 製品に関する お問い合わせ

サノフィ株式会社  
コールセンター くすり相談室  
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

詳しくは製品情報  
サイトをご覧ください。

e-MR

e-MR

検索

***Evoltra***® 