

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

エボルトラ[®] 点滴静注 20mg

Evoltra[®]

クロファラビン製剤

| | |
|--------------------------|---|
| 剤形 | 水性注射剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること |
| 規格・含量 | エボルトラ [®] 点滴静注20mg： 1バイアル20mL中 クロファラビン20mg含有 |
| 一般名 | 和名：クロファラビン(JAN) 洋名：Clofarabine (JAN) |
| 製造販売承認年月日 | 製造販売承認年月日：2013年（平成25年）3月25日 |
| 薬価基準収載 ・発売年月日 | 薬価基準収載年月日：2013年（平成25年）5月24日 発売年月日：2013年（平成25年）6月21日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売：サノフィ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/ |

本IFは2013年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

| | | |
|---|----|--|
| I. 概要に関する項目 | | |
| 1. 開発の経緯 | 1 | |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | |
| II. 名称に関する項目 | | |
| 1. 販売名 | 3 | |
| (1) 和名 | 3 | |
| (2) 洋名 | 3 | |
| (3) 名称の由来 | 3 | |
| 2. 一般名 | 3 | |
| (1) 和名(命名法) | 3 | |
| (2) 洋名(命名法) | 3 | |
| (3) ステム | 3 | |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | |
| 5. 化学名(命名法) | 4 | |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | |
| 7. CAS登録番号 | 4 | |
| III. 有効成分に関する項目 | | |
| 1. 物理化学的性質 | 5 | |
| (1) 外観・性状 | 5 | |
| (2) 溶解性 | 5 | |
| (3) 吸湿性 | 5 | |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 5 | |
| (5) 酸塩基解離定数 | 5 | |
| (6) 分配係数 | 5 | |
| (7) その他の主な示性値 | 5 | |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | |
| IV. 製剤に関する項目 | | |
| 1. 剤形 | 6 | |
| (1) 剤形の区別、規格及び性状 | 6 | |
| (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 | 6 | |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 | 6 | |
| 2. 製剤の組成 | 6 | |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 6 | |
| (2) 添加物 | 6 | |
| (3) 電解質の濃度 | 6 | |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量 | 6 | |
| (5) その他 | 6 | |
| 3. 注射剤の調製法 | 6 | |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | |
| 6. 溶解後の安定性 | 7 | |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 8 | |
| 8. 生物学的試験法 | 8 | |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 8 | |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 8 | |
| 11. 力価 | 8 | |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 9 | |
| 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 9 | |
| 14. その他 | 9 | |
| V. 治療に関する項目 | | |
| 1. 効能又は効果 | 10 | |
| 2. 用法及び用量 | 10 | |
| 3. 臨床成績 | 12 | |
| (1) 臨床データパッケージ | 12 | |
| (2) 臨床効果 | 13 | |
| (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 | 14 | |
| (4) 探索的試験：用量反応探索試験 | 15 | |
| (5) 検証的試験 | 17 | |
| 1) 無作為化並行用量反応試験 | 17 | |
| 2) 比較試験 | 17 | |
| 3) 安全性試験 | 17 | |
| 4) 患者・病態別試験 | 17 | |
| (6) 治療的使用 | 17 | |
| 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) | 17 | |
| 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 | 17 | |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | | |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 18 | |
| 2. 薬理作用 | 18 | |
| (1) 作用部位・作用機序 | 18 | |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 19 | |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 22 | |
| VII. 薬物動態に関する項目 | | |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 23 | |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 23 | |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | 23 | |
| (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 23 | |
| (4) 中毒域 | 26 | |
| (5) 食事・併用薬の影響 | 26 | |
| (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 27 | |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 27 | |
| (1) コンパートメントモデル | 27 | |
| (2) 吸収速度定数 | 27 | |

| | | | |
|---------------------------------|----|------------------------|----|
| (3) バイオアベイラビリティ | 27 | 13. 過量投与 | 43 |
| (4) 消失速度定数 | 27 | 14. 適用上の注意 | 44 |
| (5) クリアランス | 27 | 15. その他の注意 | 45 |
| (6) 分布容積 | 27 | 16. その他 | 45 |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 27 | | |
| 3. 吸収 | 28 | IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 4. 分布 | 28 | 1. 薬理試験 | 46 |
| (1) 血液-脳関門通過性 | 28 | (1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に | |
| (2) 血液-胎盤関門通過性 | 28 | 関する項目」参照) | 46 |
| (3) 乳汁への移行性 | 28 | (2) 副次的薬理試験 | 46 |
| (4) 髄液への移行性 | 28 | (3) 安全性薬理試験 | 46 |
| (5) その他の組織への移行性 | 28 | (4) その他の薬理試験 | 46 |
| 5. 代謝 | 30 | 2. 毒性試験 | 47 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 30 | (1) 単回投与と毒性試験 | 47 |
| (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の | | (2) 反復投与と毒性試験 | 47 |
| 分子種 | 30 | (3) 生殖発生毒性試験 | 48 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 31 | (4) その他の特殊毒性 | 48 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 31 | | |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 31 | X. 管理的事項に関する項目 | |
| 6. 排泄 | 31 | 1. 規制区分 | 49 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 31 | 2. 有効期間又は使用期限 | 49 |
| (2) 排泄率 | 31 | 3. 貯法・保存条件 | 49 |
| (3) 排泄速度 | 31 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 49 |
| 7. 透析等による除去率 | 31 | (1) 薬局での取り扱いについて | 49 |
| | | (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意 | |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | | すべき必須事項等) | 49 |
| 1. 警告内容とその理由 | 32 | 5. 承認条件等 | 49 |
| 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 32 | 6. 包装 | 49 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の | | 7. 容器の材質 | 49 |
| 注意とその理由 | 32 | 8. 同一成分・同効薬 | 49 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の | | 9. 国際誕生年月日 | 50 |
| 注意とその理由 | 32 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 50 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 33 | 11. 薬価基準収載年月日 | 50 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処 | | 12. 効能・効果追加、用法・用量変更追 | |
| 置方法 | 34 | 加等の年月日及びその内容 | 50 |
| 7. 相互作用 | 35 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 | |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 35 | 及びその内容 | 50 |
| (2) 併用注意とその理由 | 35 | 14. 再審査期間 | 50 |
| 8. 副作用 | 35 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 50 |
| (1) 副作用の概要 | 35 | 16. 各種コード | 50 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 36 | 17. 保険給付上の注意 | 50 |
| (3) その他の副作用 | 37 | | |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検 | | XI. 文献 | |
| 査値異常一覧 | 38 | 1. 引用文献 | 51 |
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手 | | 2. その他の参考文献 | 51 |
| 術の有無等背景別の副作用発現頻 | | | |
| 度 | 42 | XII. 参考資料 | |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び | | 1. 主な外国での発売状況 | 52 |
| 試験法 | 42 | 2. 海外における臨床支援情報 | 53 |
| 9. 高齢者への投与 | 42 | | |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 42 | XIII. 備考 | |
| 11. 小児等への投与 | 43 | その他の関連資料 | 56 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 43 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エボルトラ®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ある。米国では販売名 Clolar®として2004年12月に、欧州においては販売名 Evoltra®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る。

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ある。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)と報告されているが、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%を超える疾患となった。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る。

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ある。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 α 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合成を阻害する。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）を誘導する。

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、承認の申請を行った。

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た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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ある。
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*のプリン拮抗剤である。
*米国国立がん研究所(National Cancer Institute):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、細胞死を誘導する。
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する。

I . 概要に関する項目

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）

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る。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エボルトラ®点滴静注20mg

(2) 洋名

Evoltra® 20mg I.V. Infusion

(3) 名称の由来

ヌクレオシドアナログの優れた作用を併せ持つように合成されたことから、“evolution”と“ultra”に由来する。

- ・“evolution”：ヌクレオシドアナログから発展させた
- ・“ultra”：当時のヌクレオシドアナログの中では最も優れていると考えられた

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

クロファラビン（JAN）

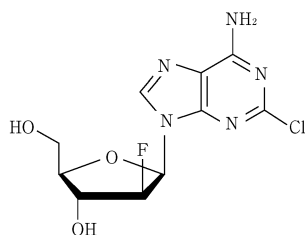
(2) 洋名（命名法）

Clofarabine（JAN）

(3) ステム

arabinofuranosyl derivatives：-(ar)abine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₀H₁₁ClFN₅O₃

分子量：303.68

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)

日本名：2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)-9*H*-プリン-6-アミン

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CAFdA

7. CAS 登録番号

123318-82-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の固体

(2) 溶解性

1.5mg/mL (生理食塩液、室温)

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：237℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：+39.93°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1. 有効成分の安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|-----------|----------------------------|------|------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | 二重ポリエチレン袋及び 高密度ポリエチレン容器 | 36ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | | 6ヵ月 | 変化なし |

3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV－1

| | |
|----|--------------------------|
| 剤形 | 水性注射剤 |
| 規格 | 1バイアル20mL中 クロファラビン20mg含有 |
| 性状 | 無色澄明の液 |

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：4.5～7.5

浸透圧比：約1（日局生理食塩液に対する比）

粘度：該当資料なし

比重：該当資料なし

安定な pH 域等：該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル20mL 中にクロファラビン20mg を含有する。

(2) 添加物

等張化剤を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

1) 本剤は希釈して使用すること。

2) 本剤を滅菌済みシリンジフィルター（孔径0.2 μ 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0.15～0.4mg/mL の濃度に調製すること。

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。

IV. 製剤に関する項目

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2. エボルトラ点滴静注20mgの安定性

| 試験 | 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・hr/m²以上の光に曝した。

6. 溶解後の安定性

表IV-3. 溶解後の安定性

| No. | 輸液 | 試料溶液の濃度 | 試験項目 | 保存条件 | 試験結果 |
|-----|-----------|-----------|--------------|---------|------|
| 1 | 生理食塩液 | 0.14mg/mL | 不純物 含量 | 室温, 3日間 | 変化なし |
| | 5%ブドウ糖注射液 | 0.36mg/mL | | | 変化なし |
| 2 | 生理食塩液 | 0.14mg/mL | 外観 不溶性微粒子 | 室温, 3日間 | 変化なし |
| | 生理食塩液 | 0.65mg/mL | | | 変化なし |

ただし、本剤希釈後は速やかに使用し、希釈後やむをえず保存する場合は、15～30°Cで保存し、24時間以内に使用すること。

[「Ⅷ. 安全性に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照]

【使用上の注意】

14. 適用上の注意 抜粋

(2) 調製時

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°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。

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

[「VIII. 安全性に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照]

【使用上の注意】

14. 適用上の注意 抜粋

(3) 投与時

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。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

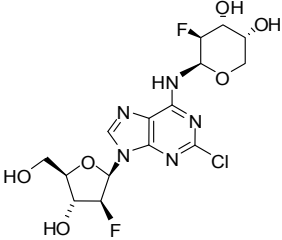
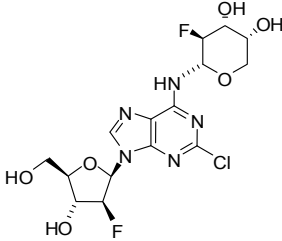
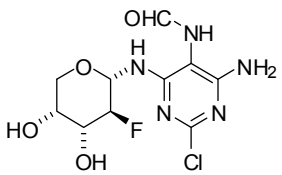
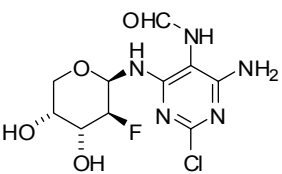
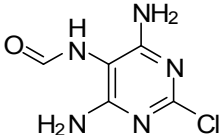
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

| 構造式 | 由来 |
|---|-------|
|  | 分解生成物 |
|  | 分解生成物 |
|  | 分解生成物 |
|  | 分解生成物 |
|  | 分解生成物 |

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

再発又は難治性の急性リンパ性白血病

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

1. 【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。
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。[「Ⅷ-6. 重要な基本的注意」の項(6)参照]

<解説>

1. 本剤の添付文書の【臨床成績】の項に、国内外臨床試験成績^{1, *1, *2)}の概要（適応症、患者年齢、用法用量、有効性等の情報）が記載されている。本剤の投与を行うにあたっては、これらの内容を十分に理解した上で適応患者を選択することが重要であるため設定した。
2. 国内で実施された臨床試験において組み入れられた患者の年齢は3～16歳^{*1)}であり、海外で実施された臨床試験では0～22歳^{1, *2)}である。これらの患者の年齢以外での本剤の有効性、安全性については確立していないことから設定した。

2. 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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、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。
[「Ⅷ-6. 重要な基本的注意」の項(3)、「Ⅷ-8-(2) 重大な副作用」の項5)、【薬物動態】の項参照]
2. 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 ³ 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（ANC 500/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。

3. 本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する有効性及び安全性は確立していない。
4. 日本人患者においては2クール以上の投与経験はない。[【臨床成績】の項参照]

V. 治療に関する項目

<解説>

1. 本剤はその約85%が未変化体として腎から排泄される*1)ため、腎機能障害のある患者においては血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能障害患者に対して本剤を投与する場合には、定期的に血液検査を行う等、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス： $<30\text{mL/min}$ ）に対する本剤の薬物動態は検討されていない。

<参考>

腎機能障害のある患者における薬物動態（本剤の添付文書【薬物動態】の項より抜粋）

4. 腎機能障害のある患者における薬物動態

- 腎機能障害のある患者におけるクロファラビンの薬物動態を検討するための臨床試験は実施していないが、外国人の白血病患者（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。なお、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）での曝露量（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*3)。
2. 本剤の企業中核データシート（CCDS）の記載を参考に設定した。本剤の投与後に、好中球数減少や感染症、あるいはグレード3以上の副作用が発現した場合は、これら減量、休薬又は中止基準を参考に適切な対応を行うこと。
 3. 本剤は国内外で実施された本剤単剤による臨床試験^{1, *1, *2)}で得られた有効性、安全性の結果に基づき承認された。本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する有効性及び安全性は確立していない。
 4. 国内で実施された臨床試験*1)において、日本人患者においては、1日用量 52mg/m^2 （体表面積）での2クール以上の投与経験はない。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内及び海外で各々実施された第Ⅰ相試験各1試験、並びに海外第Ⅱ相試験3試験の計5試験を提出した。また、参考資料として、国内第Ⅰ相試験1試験、並びに海外で実施された第Ⅰ相試験3試験、第Ⅱ相試験3試験、及び第Ⅲ相試験1試験の計8試験を提出した。

表 V - 1. 臨床試験一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 主な評価項目 |
|---------------------------|------|---------------------------|-----|------------------------|------|------------------|
| 評価 | 国内 | CLO05908 | I | ALL (1歳以上21歳以下) | 7 | 安全性 PK 有効性 |
| | 海外 | ID99-383 | I | 造血器腫瘍 (21歳以下) | 25 | 安全性 PK |
| | | CLO-212 | II | ALL (21歳以下) | 62 | 有効性 安全性 PK |
| | | CLO-222 | II | AML (21歳以下) | 43 | 有効性 安全性 PK |
| | | BIOV-111 | II | ALL (21歳以下) | 74 | 有効性 安全性 PK |
| 参考 | 国内 | CLOAML10508 | I | AML (20歳以上75歳未満) | 14 | 安全性 PK 有効性 |
| | 海外 | DM93-036 | I | 固形腫瘍及び造血器腫瘍 (18歳以上) | 51 | 安全性 PK |
| | | CLO-151 | I | 固形腫瘍 (18歳以上) | 78 | 安全性 PK |
| | | CLO-152 | I | 固形腫瘍 (18歳以上) | 24 | 安全性 PK |
| | | CLO-221 | II | AML (18歳以上) | 41 | 安全性 PK |
| | | CLO-24300606 (CLO-243) | II | AML (60歳以上) | 116 | 安全性 |
| | | BIOV-121 | II | AML (65歳以上) | 69 | 安全性 PK |
| CLO-34100405 (CLO-341) | III | AML (55歳以上) | 326 | 安全性 | | |

ALL：急性リンパ性白血病、AML：急性骨髄性白血病、PK：薬物動態

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験*1)

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（1歳以上21歳以下）を対象とした第Ⅰ相臨床試験（CLO05908試験）において、7名の患者（3～16歳）に1日用量30又は52mg/m²（それぞれ3及び4例）を2時間以上かけて点滴静注した結果（2～6週毎に、5日間連日投与を1クールとして、最大2クールまで投与した^{注1)}）、完全寛解（CR 又は CRp）^{注2)}のみならず部分寛解（PR）^{注3)}に達した患者はいなかった。

注1) 承認用量である52mg/m²は1クールのみでの投与であった。

注2) 以下の条件をすべて満たすことを CR とした。また、CR のうち、血小板の回復(10万/mm³以上)を伴わない CR を CRp とした。

- ・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。

注3) 以下の条件をすべて満たすことを PR とした。

- ・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。

[社内資料]

2) 海外臨床試験 1,*2)

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（初回診断時21歳以下）を対象とした第Ⅱ相臨床試験成績（1日用量52mg/m²を2時間以上かけて点滴静注する。2～6週毎に、5日間連日投与を1クールとして、最大12クールまで投与した。）は以下のとおりであった。

表V-2

| | 米国第Ⅱ相試験 (CLO-212試験) (61例、1～20歳 ^{注2)}) | 欧州第Ⅱ相試験 (BIOV-111試験) (71例、0～22歳 ^{注2)}) |
|--|---|--|
| CR (例数, %) | 7 (11.5) | 3 (4.2) |
| CR+CRp (例数, %) | 12 (19.7) | 15 (21.1) |
| 寛解 (CR+CRp) 持続期間 ^{注1)} (週) [95%信頼区間] | 32 [9.7～47.9] | 27.1 [13.1～上限推定不能] |
| 造血幹細胞移植日を打ち切り日とした 寛解 (CR+CRp) 持続期間 (週) [95%信頼区間] | 11.7 [6.1～47.9] | 27.3 [13.1～上限推定不能] |

注1) 最初に CR 又は CRp と判定された日から最初に原疾患が再発若しくは増悪した日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点で、Kaplan-Meier 曲線により推定された。

注2) 臨床試験に組み入れられた患者の年齢。

[Jeha S., et al.: J. Clin. Oncol. 24(12):1917-1923, 2006]

[社内資料]

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 再発又は難治性小児急性リンパ性白血病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 (CLO05908試験) *1)

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 (年齢組み入れ基準：1歳以上21歳以下、組み入れられた年齢：3～16歳)

方 法：本剤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週毎に最大2クールまで投与し*、安全性、忍容性、有効性を検討した。

*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。

結 果：安全性；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(各71.4%)、貧血、悪心、嘔吐及び食欲減退 各4例(各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(各42.9%)であり、その他の有害事象は2例以下であった。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、症例数が少ないため、有効性に関し結論付けられなかった。

[社内資料]

2) 未治療又は再発・難治性成人急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 (CLOAML10508試験) *4)

対 象：再発・難治性又は高齢で標準寛解導入療法による効果が期待できないと考えられる未治療の急性骨髄性白血病の日本人成人患者 14例 (年齢組み入れ基準：20歳以上75歳未満、ただし未治療患者は60歳以上、組み入れられた年齢：59～72歳)

方 法：本剤20、30又は40mg/m²を1日1回1時間以上かけて5日間連日点滴静注し、安全性、忍容性、有効性を検討した。

*クール数：投与期間は、原則1クールとした。ただし、1クール目の終了時点で血液学的な改善が認められる場合は、最大で3クールまでの投与を可能とした。なお、2クール及び3クルールの投与は投与28～84日目の間に開始することとした。

結 果：14例中14例に、本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。重篤な有害事象は20mg/m²の1例(帯状疱疹)に発現した。DLT は14例中合計3例に発現し、30mg/m²で ALT (GPT) 上昇 1例、40mg/m²で ALT (GPT) 上昇 1例、血中アミラーゼ増加 1例の計2例であった。MTD は30mg/m²と判断された。

[社内資料]

注)本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【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。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 再発又は難治性小児急性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（CLO-212試験）^{1, *2)}

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（年齢組み入れ基準：初回診断時21歳以下、組み入れられた年齢：1～20歳）

方 法：本剤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週毎に最大12クールまで投与し*、有効性、安全性を検討した。

*クール数：最大12クールまで投与可とした。

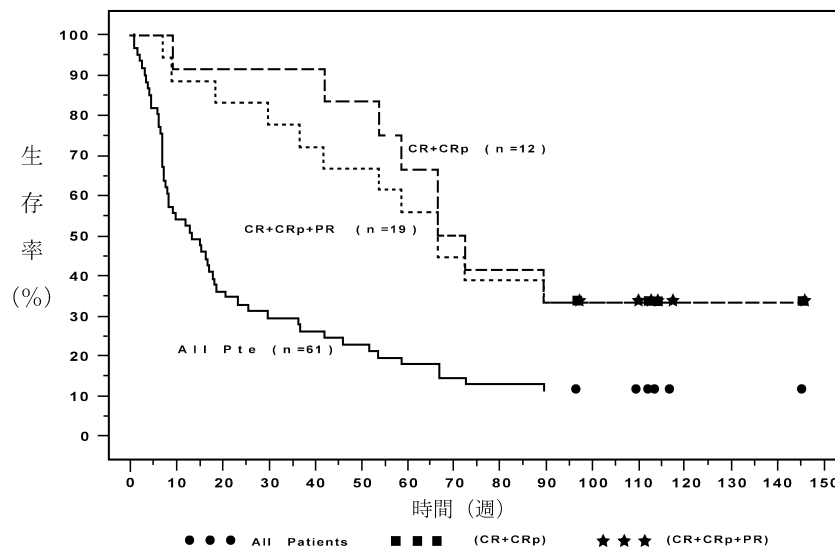
結 果：寛解率；CR率は11.5%（7/61例）、CRp率は8.2%（5/61例）、PR率は9.8%（6/61例）であり、CR+CRp率は19.7%（12/61例）、CR+CRp+PR率は29.5%（18/61例）であった。

寛解持続期間*；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。

*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

全生存期間*；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。

*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



図V-1. 全生存期間

安全性；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。

[Jeha S., et al.: J. Clin. Oncol. 24(12):1917-1923, 2006]

[社内資料]

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

2) 再発又は難治性小児急性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (BIOV-111 試験) *2)

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(年齢組み入れ基準:初回診断時21歳以下、組み入れられた年齢:0~22歳)

方 法：本剤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週毎に最大6クールまで投与し*、有効性、安全性を検討した。

*クール数:最大12クールまで投与可とした。

結 果：寛解率;全症例71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、CR+CRp 率は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65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。

寛解持続期間*;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。

*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

全生存期間*;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)

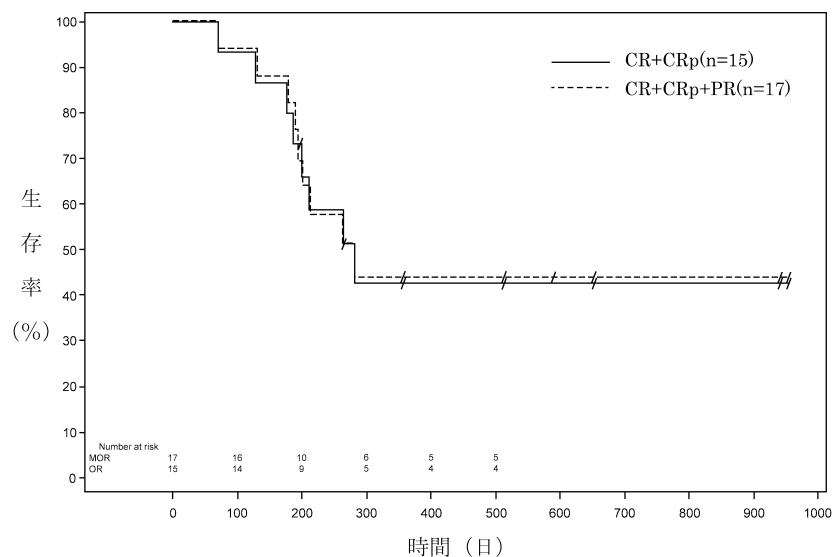


図 V - 2. 全症例71例におけるCR+CRp症例及びCR+CRp+PR症例の生存期間

V. 治療に関する項目

安全性；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。

[社内資料]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

本剤の承認された適応症における比較試験は実施されていない。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フルダラビン、クラドリビンなどのプリンヌクレオシドアナログ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

クロファラビンは、デオキシシチジンキナーゼ (dCK) により、クロファラビン三リン酸に変換され、DNA ポリメラーゼ α を阻害することで、DNA の合成を阻害する。また、クロファラビンは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、DNA の合成を阻害する²⁾。

クロファラビンは、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介して、アポトーシスを誘導する³⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. *In vitro* 細胞傷害活性

(1) 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⁴⁾

22種類（15種類の T 細胞及び7種類の B 細胞）の小児急性リンパ性白血病（ALL）細胞株におけるクロファラビン、ネララビンの細胞傷害活性を検討した。

<試験方法・結果>

各細胞を薬剤と4日間培養し、MTT 法で50%増殖抑制濃度（IC₅₀）を求めた。各試験はトリPLICATEで行い、2～6試験の平均値を示した。

クロファラビンの T-ALL に対する IC₅₀の中央値は0.0081 μg/mL、B-ALL に対する IC₅₀の中央値は0.0035 μg/mL であり、クロファラビンは T 細胞系に比べ、B 細胞系に対し、わずかに強い作用を示した。

表VI-1. ALL 細胞株の薬物耐性プロファイル

| 細胞株 | 表現型 | IC ₅₀ | IC ₅₀ |
|---------|------------------|------------------|------------------|
| | | クロファラビン | ネララビン |
| ALL-SIL | T-ALL | 0.0094 | 0.37 |
| CEM | T-ALL | 0.5341 | 5.00 |
| DU528 | T-ALL | 0.0069 | 10.08 |
| HSB2 | T-ALL | 0.0029 | 0.13 |
| JURKAT | T-ALL | 0.0182 | 0.64 |
| MOLT-4 | T-ALL | 0.0138 | 0.52 |
| PER-117 | T-ALL | 0.0060 | 2.59 |
| PER-255 | T-ALL | 0.0032 | 0.02 |
| PER-427 | T-ALL | 0.0193 | 120.43 |
| PER-487 | T-ALL | 0.0071 | 1.73 |
| PER-537 | T-ALL | 0.0181 | 0.26 |
| PER550 | T-ALL | 0.0123 | 0.02 |
| PER-604 | T-ALL | 0.0058 | 0.03 |
| PER-606 | T-ALL | 0.0081 | 0.02 |
| PER-608 | T-ALL | 0.0022 | 0.06 |
| | Median | 0.0081 | 0.37 |
| PER-145 | Pre-B-ALL | 0.0049 | 20.14 |
| PER-278 | Pre-B-ALL | 0.0035 | 2.00 |
| PER-371 | Pre-B-ALL | 0.0022 | 0.06 |
| PER-377 | B-ALL | 0.0083 | 174.04 |
| PER-485 | Infant Pre-B-ALL | 0.0114 | 500.00 |
| PER-490 | Infant Pre-B-ALL | 0.0027 | 2.47 |
| PER-495 | B-ALL | 0.0012 | 2.94 |
| | Median | 0.0035 | 2.94 |

数値は IC₅₀ (μg/mL)

(2) 小児及び成人白血病細胞におけるクロファラビンの細胞傷害活性⁵⁾

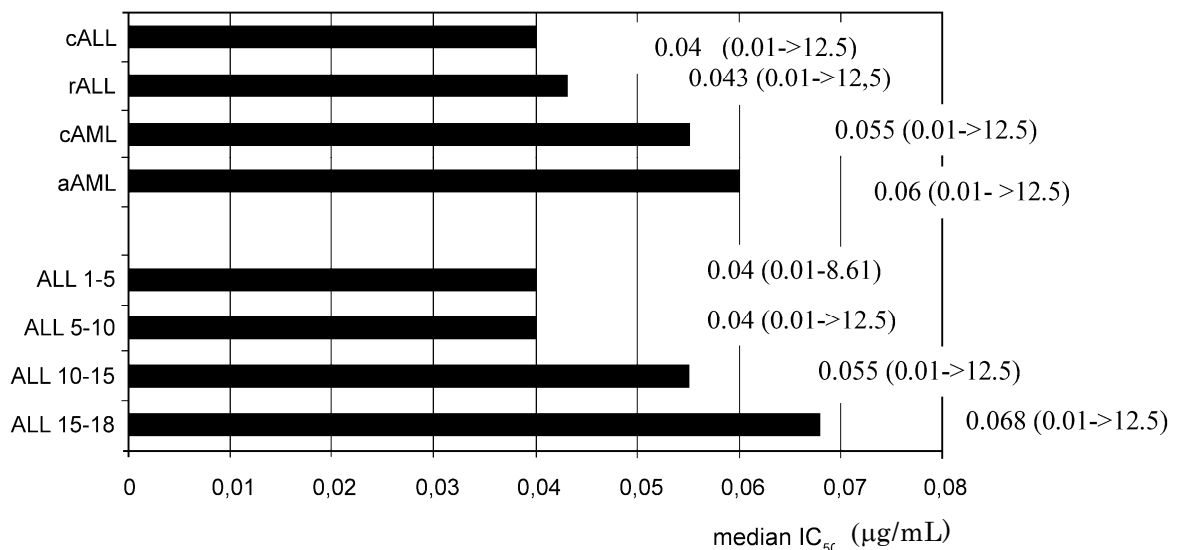
282例の白血病患者[201例の初発小児急性リンパ性白血病（ALL）、24例の再発小児 ALL、25例の初発小児急性骨髄性白血病（AML）及び32例の成人 AML]においてクロファラビンを含む15種類の薬剤耐性プロファイルを検討した。

VI. 薬効薬理に関する項目

<試験方法・結果>

各患者から骨髄を採取し、フィコール密度勾配法（室温で20分間540×g で遠心）により白血病細胞を分離した。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のみを試験に用いた。薬剤の細胞傷害に対する作用は MTT 法で検討し、50%増殖抑制濃度（IC₅₀）を薬剤に対する耐性指標とした。

クロファラビンは、初発及び再発並びに小児及び成人の両方のリンパ芽球及び骨髄芽球に対して、同等の細胞傷害活性を示した。クロファラビンでは、小児 ALL の年齢別サブグループにおいて、年齢による耐性は認められず、初発及び再発小児 ALL に対しても細胞傷害活性は同等であった。また、AMLにおける細胞傷害活性も患者年齢に依存していなかった。



cALL：初発小児 ALL、rALL：再発 ALL、cAML：初発小児 AML、aAML：成人 AML、年齢グループ：1～5、5～10、10～15、15～18 歳

図VI-1. クロファラビンの病名間及び年齢間における細胞傷害活性の比較

2. *In vivo* 抗腫瘍作用*5)

(1) 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及びシタラビンの抗腫瘍効果

ヒト白血病細胞株 CCRF-CEM を重症複合免疫不全（SCID）マウスの皮下に異種移植したモデルを用いて、クロファラビン及びシタラビンの抗腫瘍効果を比較した。

<試験方法・結果>

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（各群 n=6）7.5、15、30、45、60mg/kg 又はシタラビン（各群 n=6）6.25、12.5、25、50、100 mg/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。

両薬剤を投与したときの忍容性は良好であった。シタラビン投与群では用量依存的な抗腫瘍効果が認められ、クロファラビン投与群では用量依存性のない抗腫瘍効果が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-2. ヒト白血病細胞株 CCRF-CEM 異種移植モデルにおけるシタラビン及び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 ^a | 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) ^b |
| 対照 | -- | QD×5/腹腔内 | 0/10 | 該当なし | 0/10 | -- |
| シタラビン | 100 | QD×5/腹腔内 | 5/6 | 12 | 0/6 | 14.3 |
| | 50 | QD×5/腹腔内 | 1/6 | 5.8 | 0/6 | 12.2 |
| | 25 | QD×5/腹腔内 | 1/6 | 4.7 | 0/6 | 11.3 |
| | 12.5 | QD×5/腹腔内 | 0/6 | 該当なし | 0/6 | 9.7 |
| | 6.25 | QD×5/腹腔内 | 0/6 | 該当なし | 0/6 | 6.6 |
| 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。

(2) 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とシタラビンとの併用投与での抗腫瘍効果

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、クロファラビンとシタラビンの単独投与及び併用投与したときの抗腫瘍効果を評価した。

<試験方法・結果>

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日目に単独投与群は、クロファラビン (各群 n=10) 10、20、40mg/kg 又はシタラビン (各群 n=10) 3、6.25、12mg/kg を、併用投与群 (クロファラビン→シタラビン投与群*1 n=10、シタラビン→クロファラビン投与群*2 n=10) は各薬剤6回投与を2サイクル、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。

*1 クロファラビン→シタラビン併用投与群: 14~19日目及び21~26日目にクロファラビン10、20又は40 mg/kg 投与 (1日1回×6、14日目、21日目の2サイクル)。これと併用して、15~20日目及び22~27日目にシタラビン3、6.25又は12 mg/kg 投与 (1日1回×6、15日目、22日目の2サイクル)。両薬剤投与の間に4時間の間隔を設ける (各群 n=10)

*2 シタラビン→クロファラビン併用投与群: 14~19日目及び21~26日目にシタラビン3、6.25又は12 mg/kg 投与 (1日1回×6、14日目、21日目の2サイクル)。これと併用して、15~20日目及び22~27日目にクロファラビン10、20又は40 mg/kg 投与 (1日1回×6、15日目、22日目の2サイクル)。両薬剤投与の間に4時間の間隔を設ける (各群 n=10)。

クロファラビン投与群で用量依存的な抗腫瘍効果が認められ、シタラビン投与群においても用量依存的な抗腫瘍効果が認められた。クロファラビンとシタラビンを併用した場合、高用量の併用投与で毒性が認められ、中用量及び低用量の併用投与では毒性の増強は認められなかった。中用量の併用投与は効果的であり、中用量及び低用量の併用投与で完全奏効が認められた。クロファラビンとシタラビンとの併用投与における有効性は、シタラビン単独投与に比べてわずかに高い程度であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-3. ヒト白血病細胞株 CCRF-CEM 異種移植モデルにおけるシタラビンとクロファラビンとの併用投与での抗腫瘍効果

| 投 与 | | | 腫瘍退縮 | | | | |
|-------------------|------------------|-----------------------|----------------|------|------|-------------------|------------------------------------|
| 薬剤 | 投与量 (mg/kg) | 投与スケジュール ^a | 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) ^b |
| | | | | 部分奏効 | 完全奏効 | | |
| 対照 | -- | QD×14 | 0/20 | 0 | 0 | 該当なし | -- |
| 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 |
| シタラビン | 12 | QD×14 | 0/10 | 0 | 10 | 14.0 | 27.9 |
| | 6.25 | QD×14 | 0/10 | 0 | 9 | 16.4 | 26.1 |
| | 3 | QD×14 | 0/10 | 0 | 3 | 7.0 | 22.7 |
| クロファラビン →シタラビン | 40 | QD×6、14、21日目(0H) | 9/10 | 0 | 1 | 37.0 | >42 (毒性) |
| | 12 | QD×6、15、22日目(4H) | | | | | |
| | 20 | QD×6、14、21日目(0H) | 0/10 | 0 | 10 | 20.2 | 34 |
| | 6.25 | QD×6、15、22日目(4H) | | | | | |
| | 10 | QD×6、14、21日目(0H) | 0/10 | 0 | 10 | 13.8 | 21.4 |
| シタラビン→ クロファラビン | 12 | QD×6、14、21日目(0H) | 10/10 | 0 | 0 | 該当なし | — (毒性) |
| | 40 | QD×6、15、22日目(4H) | | | | | |
| | 6.25 | QD×6、14、21日目(0H) | 0/10 | 0 | 10 | 29.0 | 36.4 |
| | 20 | QD×6、15、22日目(4H) | | | | | |
| | 3 | QD×6、14、21日目(0H) | 0/10 | 0 | 10 | 12.9 | 22.9 |
| 10 | QD×6、15、22日目(4H) | | | | | | |

a: QD×14: 移植後14日目から開始して1日1回14日間投与。; QD×6: 移植後14日目から開始して1日1回6日間投与。; 0H: 投与日の時間0に投与。; 4H: 1剤目投与4時間後に投与。

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倍増するのに必要な日数)中央値と対照群の対応する日数中央値との差。

(3) 作用発現時間・持続時間⁶⁾

小児造血器腫瘍患者を対象とした海外第I相臨床試験(ID99-383試験)において、DNAに取り込まれた³H-チミジンの量を測定することにより、白血病芽細胞でのDNA合成阻害を評価した。本剤52mg/m²を静脈内投与した場合、DNA合成は急速に低下し、投与期間を通じてDNA合成阻害が維持された。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間*1)

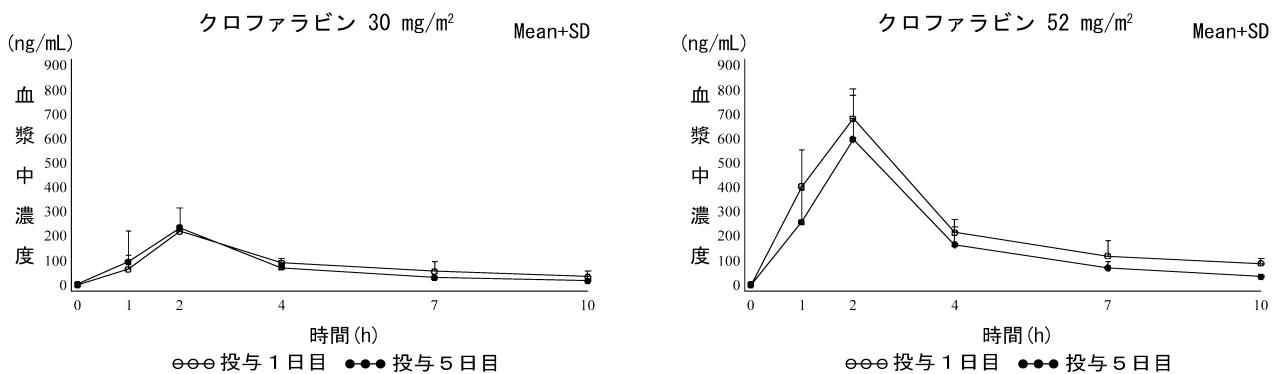
日本人小児急性リンパ性白血病患者4例にクロファラビン52mg/m²を1日1回2時間以上かけて5日間連日点滴静注したとき、血漿中クロファラビン濃度は投与1日目、5日目ともに、全例で静脈内投与終了時（投与開始約2時間後）に最大となった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人小児急性リンパ性白血病患者における薬物動態（CLO05908試験）*1)

再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者7例にクロファラビン30又は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、クロファラビンの薬物動態パラメータを検討した。

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。C_{max}及びAUCは投与量の増加に伴って上昇し、その増加は投与量比をわずかながら上回っていた。消失半減期（平均値）は、30mg/m²で1日目及び5日目はそれぞれ5.8時間及び2.5時間、52mg/m²で1日目及び5日目はそれぞれ3.9時間、2.0時間であり、5日目で短かったが、これは両投与日で採血時点が異なるためである。投与1日目及び5日目の濃度推移に差は認められなかった。1日目の全身クリアランス（CL）は、30mg/m²で33.16L/h/m²、52mg/m²で22.42L/h/m²であった。



図VII-1. クロファラビン 30、52mg/m²を5日間連日静脈内投与したときの血漿中クロファラビン濃度推移

表VII-1. クロファラビンの薬物動態パラメータ

| 測定日 | 投与量 (mg/m ²) | n | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | AUC _{0-10h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (L/h/m ²) | Vd _{ss} (L/m ²) | 尿中排泄率*1 (%) |
|-------|--------------------------|---|--------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| 投与1日目 | 30 | 3 | 221.3 ±14.74 | 1.822 ±0.019 | 911.2 ±273.6 | 696.2 ±174.6 | 5.823 ±2.476 | 33.16 ±8.49 | 193.5 ±58.70 | 65.28 ±36.64*2 |
| | 52 | 4 | 683.5 ±120.4 | 1.917 ±0.113 | 2,358 ±436.8 | 1,886 ±380.5 | 3.933 ±0.592 | 22.42 ±4.73 | 87.82 ±22.33 | 85.19 ±11.14 |
| 投与5日目 | 30 | 2 | 236.5 ±79.90 | 1.925 ±0.012 | — | 645.0 ±255.9 | 2.459 ±0.056 | 46.08 ±16.70 | 126.0 ±67.01 | — |
| | 52 | 4 | 598.8 ±180.1 | 1.975 ±0.087 | — | 1,463 ±251.5 | 1.977 ±0.225 | 33.92 ±5.27 | 68.54 ±17.07 | — |

算術平均±標準偏差、*1: 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）、*2: 1例は投与開始後0～24時間の一部、他の1例は投与開始後6～24時間の尿試料が採取されなかった

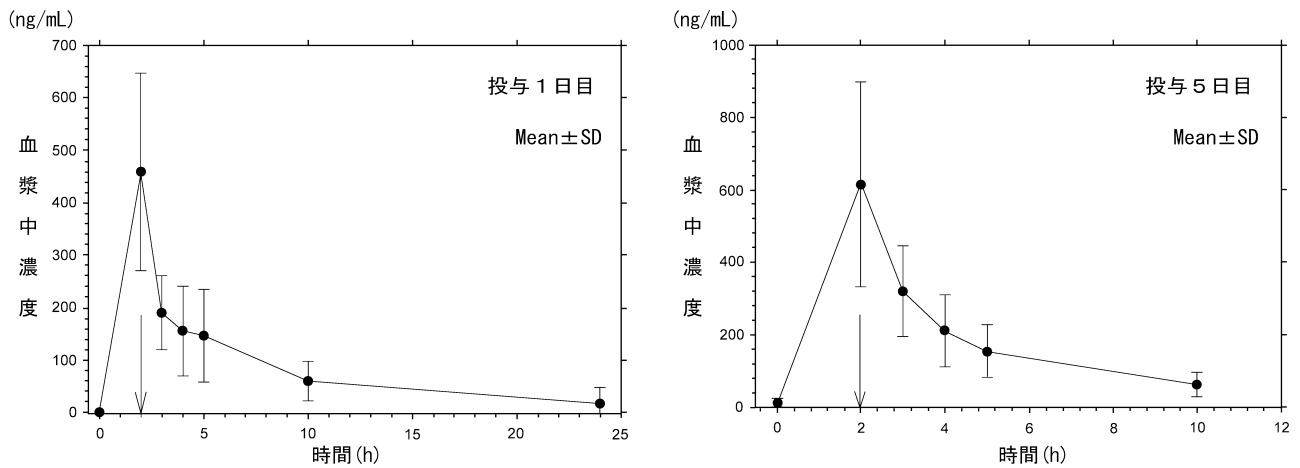
CL: 全身クリアランス、Vd_{ss}: 定常状態における分布容積

VII. 薬物動態に関する項目

2) 海外小児急性リンパ性白血病患者における薬物動態 (CLO-212試験) *2)

再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者 22 例にクロファラビン 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、クロファラビンの薬物動態パラメータを検討した。

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。β 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、クロファラビン 52mg/m²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。クロファラビンの定常状態における分布容積 (Vd_{ss}) の平均値は 1 日目及び 5 日目でそれぞれ 138.3L/m²、102.0L/m²であり、クロファラビンが組織へ広範に分布することが示唆された。



図VII-2. クロファラビン 52mg/m²を 5 日間連日静脈内投与したときの血漿中クロファラビン濃度推移

表VII-2. クロファラビンの薬物動態パラメータ

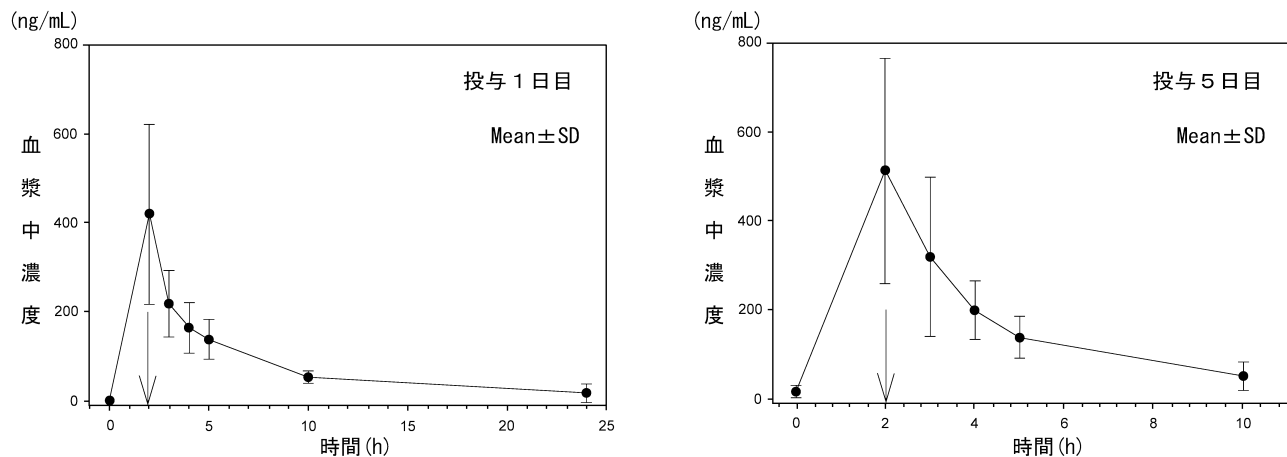
| 測定日 | n | C _{max} *1 (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2α} (h) | t _{1/2β} (h) | CL (L/h/m ²) | CL _r (L/h/m ²) | Vd _{ss} (L/m ²) | 尿中排泄率*2 (%) |
|-----------|----|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|----------------|
| 投与 1日目 | 22 | 459.4± 188.6*3 | 2,480± 1,290 | 0.434± 0.171 | 6.2±3.7 | 24.8±9.1 | 14.17± 9.14*4 | 138.3± 68.6 | 57.6±24.4*4 |
| 投与 5日目 | 19 | 613.5± 283.1*5 | 2,379± 995 | 0.430± 0.186 | 4.3±1.3 | 24.3±7.0 | 13.14± 8.42*6 | 102.0± 36.6 | 53.8±30.1*6 |

算術平均±標準偏差、*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、*5: n=18、*6: n=13
CL: 全身クリアランス、CL_r: 腎クリアランス、Vd_{ss}: 定常状態における分布容積

3) 海外小児急性骨髄性白血病患者における薬物動態 (CLO-222 試験) *6)

再発又は難治性の急性骨髄性白血病患者にクロファラビン 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。

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-3. クロファラビン 52mg/m²を5日間連日静脈内投与したときの血漿中クロファラビン濃度推移

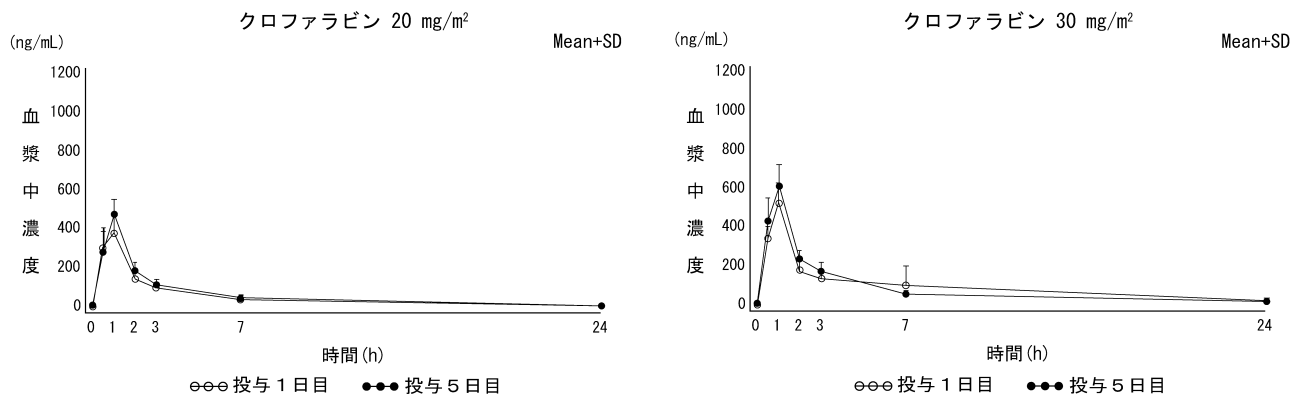
表VII-3. クロファラビンの薬物動態パラメータ

| 測定日 | n | Cmax* ¹ (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2α} (h) | t _{1/2β} (h) | CL (L/h/m ²) | CL _r (L/h/m ²) | Vd _{ss} (L/m ²) | 尿中排泄率* ² (%) |
|-----------|----|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|---|----------------------------|
| 投与 1日目 | 19 | 420.6± | 2,225± | 1.558± | 6.1±1.6 | 26.3± | 16.27± | 171.0± | 54.6±35.2* ³ |
| | | 201.3 | 1,005 | 0.536 | | 7.9 | 13.15* ³ | 73.5 | |
| 投与 5日目 | 17 | 511.6± | 2,142± | 1.082± | 5.0±1.1 | 28.5± | 21.79± | 118.5± | 76.4±34.5* ⁵ |
| | | 251.9* ⁴ | 892 | 0.258 | | 12.6 | 14.31* ⁵ | 32.7 | |

算術平均±標準偏差、*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=14、*⁴: n=15、*⁵: n=10
CL: 全身クリアランス、CL_r: 腎クリアランス、Vd_{ss}: 定常状態における分布容積

4) 日本人成人急性骨髄性白血病患者における薬物動態 (CLOAML10508試験) *⁴

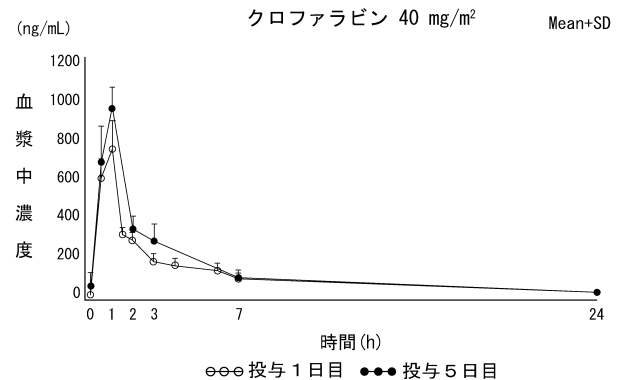
再発又は難治性の成人急性骨髄性白血病患者にクロファラビン 20、30 及び 40mg/m²を1日1回1時間以上かけて5日間連日点滴静注したときの投与1日目及び5日目の血漿中クロファラビン濃度推移、クロファラビンの薬物動態パラメータ推定値は以下のとおりであった。



図VII-4-1. クロファラビン 20、30mg/m²を5日間連日静脈内投与したときの血漿中クロファラビン濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

図VII-4-2. クロファラビン 40mg/m² を
5日間連日静脈内投与したときの
血漿中クロファラビン濃度推移



表VII-4. クロファラビンの薬物動態パラメータ

| 測定日 | 投与量 (mg/m ²) | n | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (L/h/m ²) | Vd _{ss} (L/m ²) | 尿中排泄率* (%) |
|------------|-----------------------------|---|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---|---------------|
| 投与 1 日目 | 20 | 3 | 382.0± 68.51 | 0.917± 0.050 | 1,172± 157.4 | 5.561± 0.340 | 17.44± 2.20 | 103.5± 22.75 | 81.47±6.27 |
| | 30 | 6 | 522.8± 85.11 | 1.006± 0.170 | 2,027± 918.7 | 6.804± 2.662 | 16.69± 5.30 | 112.0± 22.44 | 83.58±14.84 |
| | 40 | 5 | 772.8± 122.9 | 0.893± 0.142 | 2,341± 397.1 | 5.838± 0.553 | 17.46± 2.98 | 103.1± 7.05 | 61.31±11.45 |
| 投与 5 日目 | 20 | 3 | 479.0± 77.87 | 0.939± 0.025 | 1,423± 349.2 | 5.971± 0.796 | 14.87± 4.11 | 92.64± 22.80 | 103.0±16.29 |
| | 30 | 5 | 615.8± 103.4 | 0.843± 0.242 | 1,852± 356.1 | 5.339± 0.375 | 16.59± 2.66 | 91.19± 13.74 | 102.9 ±5.27 |
| | 40 | 5 | 966.2± 111.7 | 0.927± 0.043 | 2,773± 688.1 | 4.719± 0.542 | 15.00± 3.02 | 71.09± 11.13 | 54.26±17.46 |

算術平均±標準偏差、*：投与量に対する割合

CL：全身クリアランス、Vd_{ss}：定常状態における分布容積

5) 腎機能障害のある患者における薬物動態 *3)

腎機能障害のある患者におけるクロファラビンの薬物動態を検討するための臨床試験は実施していないが、外国人の白血病患者(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)での曝露量 (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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

外国人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析により、体格を示すパラメータである体表面積及び体重と、CL (L/h)及び Vd_{ss} (L)との間に相関性が認められ、体表面積に基づいて mg/m^2 で投与量を設定することの妥当性が示された。クロファラビンの薬物動態に影響を及ぼす共変量として、白血球数も特定されたがその影響は小さく、白血球数に基づいて患者ごとに投与量を調節する必要はないものと考えられた。

また、外国人の小児及び成人患者を対象とした試験データを併合し母集団薬物動態解析した結果、クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) がクロファラビンの薬物動態 (CL) に対する重要な共変量であることが示された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

外国人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析では、血漿中クロファラビンの薬物動態を最も良く説明する最終モデルは、2コンパートメントモデルであった。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度 1)日本人小児急性リンパ性白血病患者における薬物動態 (CLO05908試験)」の項参照。

(6) 分布容積

「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度 1)日本人小児急性リンパ性白血病患者における薬物動態 (CLO05908試験)」の項参照。

(7) 血漿蛋白結合率^{*7)}

平衡透析法で測定したクロファラビンのヒト血漿蛋白結合率は、クロファラビン濃度が20、200及び2,000ng/mLで、それぞれ11.8%、20.2%及び21.1%であった。(in vitro試験)

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス>⁷⁾

マウスに³H-クロファラビンを静脈内投与して、定量的全身オートラジオグラフィにより組織分布について検討したところ、放射能濃度は他の組織に比べて脳が最も低かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考1：*in vitro*>^{*8)}

クロファラビンのヒト血球/血漿分配係数は、クロファラビン濃度が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。（*in vitro* 試験）

VII. 薬物動態に関する項目

<参考2：ラット>*9)

ラットに ^{14}C -クロファラビン 25mg/kg を1日1回5日間静脈内投与し、組織中放射能分布を検討した。その結果、 ^{14}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。大部分の組織で5日目の投与前の濃度が定量下限又は近傍であったことから、選択的な組織蓄積は認められなかった。放射能は速やかに組織に分布し、大部分の組織で投与後0.5時間に最高濃度に達した。多くの組織で最終投与後30時間までに放射能はほぼ消失したが、最終投与後30時間の前立腺及び精嚢濃度はそれぞれ最高濃度の9.5%及び25.0%であり、他の組織からの消失よりも遅い傾向が認められた。

高い放射能濃度が認められた組織は排泄/代謝器官及び消化管、すなわち（投与0.5時間後の濃度順で）、腎臓、小腸、肝臓及び大腸であった。

表VII-5. ラットに ^{14}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（ $\mu\text{g-equiv/g}$ ）：
投与0.5時間後の濃度が $20\mu\text{g-equiv/g}$ を超える組織

| 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 |
| 大動脈 | BLQ | 30.980 | 12.294 | 2.069 | 0.378 ^a |
| リンパ節 | 0.377 | 48.343 | 22.583 | 3.093 | BLQ |
| 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 |
| 胸腺 | 0.452 | 61.589 | 27.648 | 3.638 | 0.382 |
| 甲状腺 | 0.418 ^a | 20.985 | 8.080 | 1.451 | 0.326 ^a |
| 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 ^a |
| 褐色脂肪 | 0.677 | 28.238 | 15.573 | 4.523 | 0.579 |
| 被毛 | 23.713 | 49.083 | 38.812 | 24.672 | 22.717 |
| 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 |
| 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 |
| 盲腸 ^b | 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 ^b | 0.648 | 70.962 | 95.974 | 4.311 | 0.404 ^a |
| 大腸 ^b | 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（ $0.274\mu\text{g-equiv/g}$ 組織）未満。；5日目の投与0.5時間後の血液中濃度 $10.529\mu\text{g-equiv/g}$ 。

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 $20\mu\text{g-equiv/g}$ 組織を超えていた。

VII. 薬物動態に関する項目

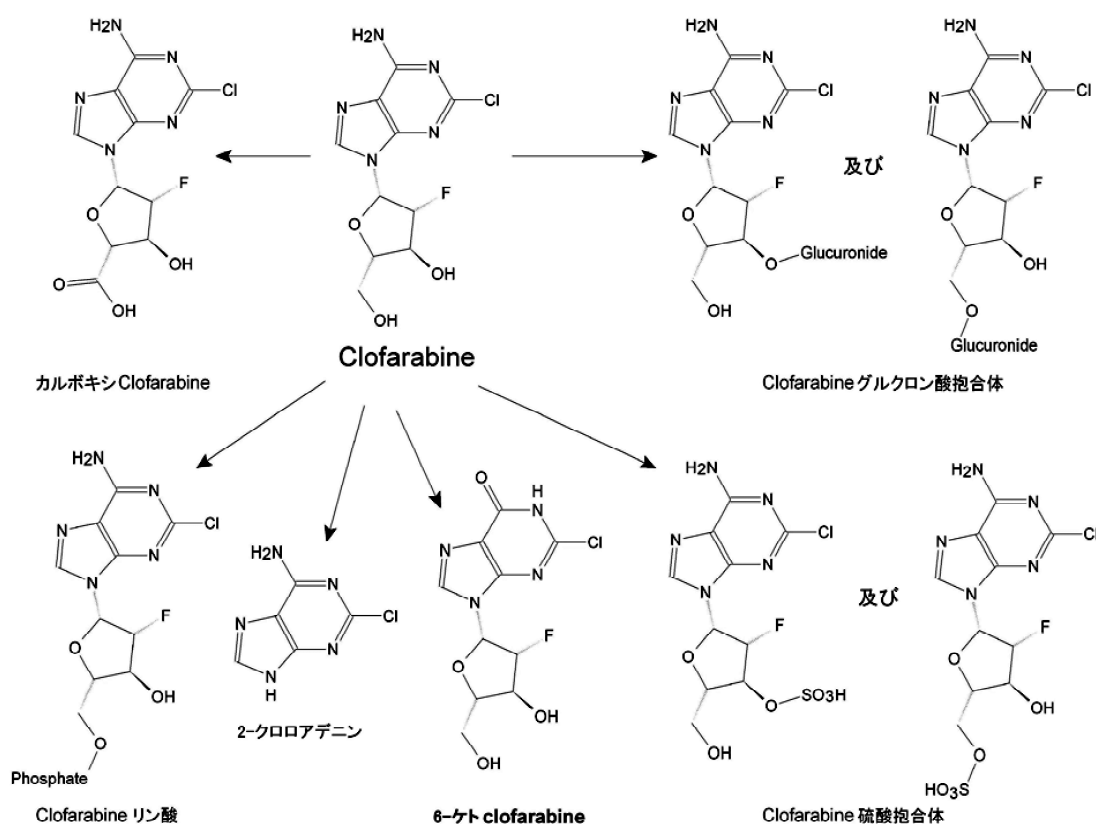
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

クロファラビンはほとんど代謝を受けず、大部分が未変化体として尿中に排泄される（VII-6-(2) 排泄率の項参照）。一方、白血病細胞に取り込まれたクロファラビンは細胞内で、クロファラビン一リン酸、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。

日本人小児急性リンパ性白血病患者を対象とした国内第I相臨床試験では、血漿中において、クロファラビン曝露量（ C_{max} 及びAUC）に対する血漿中主代謝物6-ケトクロファラビン曝露量の相対比率は3%未満であった*1)。

<参考：動物での代謝試験により推定された代謝物の構造>



図VII-5. 推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

白血病細胞に取り込まれたクロファラビンは細胞内でデオキシシチジンキナーゼ（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。

組換えヒトADAによるクロファラビンの *in vitro* 代謝試験を実施した結果より、ADAがクロファラビンから6-ケトクロファラビンへの代謝に関与している可能性が考えられる*10)。

*ADA：アデノシンデアミナーゼ

一方、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*11, *12)。このことから、クロファラビンはCYP分子種による代謝をほとんど受けないと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

クロファラビンは、白血病細胞内でデオキシシチジンキナーゼ (dCK) により、まずクロファラビンーリン酸に変換され、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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ⁸⁾

外国人患者を対象とした試験において、細胞内のクロファラビン三リン酸の半減期は24時間以上であると推定された。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎クリアランスが糸球体濾過速度を上回っていたことから、クロファラビンは糸球体濾過と尿細管分泌の両方の機序によって腎排泄されると推定される。

(2) 排泄率^{*1)}

日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者に本剤52mg/m²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85.2%が未変化体として尿中に排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。

なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。

<解説>

抗悪性腫瘍剤に共通する注意として記載した。

本剤の国内における使用経験は限られており、投与中に予期しない副作用が発現する可能性がある。治療中は十分な観察と速やかな対処ができるよう専門の医療施設及び医師の管理下で投与を行うこと。

本剤の使用に際しては、添付文書を熟読し、本剤投与のリスクとベネフィットを十分検討し、投与の可否を判断すること。

また、本剤の治療開始に先立ち、患者またはその家族に本剤投与のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

<解説>

医薬品全般に対する一般的な注意事項として記載した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがあるため、本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。【薬物動態】の項参照]
- (2) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。]
- (3) 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。]
- (4) 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。（「6. 重要な基本的注意」の項(1)参照）]

<解説>

(1) 本剤はその約85%が未変化体として腎から排泄される^{*1)}ため、腎機能障害のある患者においては血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能障害患者に対して本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

なお、重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス：<30mL/min）に対する本剤の薬物動態は検討されていない。

<参考>

腎機能障害のある患者における薬物動態（本剤の添付文書【薬物動態】の項より抜粋）

4. 腎機能障害のある患者における薬物動態

腎機能障害のある患者におけるクロファラビンの薬物動態を検討するための臨床試験は実施していないが、外国人の白血病患者（2～21歳、クレアチンクリアランス90 mL/min 以上）においてクレアチ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。なお、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（クレアチンクリアランス30 mL/min 以上60mL/min 未満）での曝露量（AUC）は、腎機能が正常な患者（クレアチンクリアランス90mL/min 以上）の約2倍に上昇すると推定された^{*3)}。

(2) 本剤の肝機能障害患者に対する薬物動態は検討されていない。

肝機能障害患者に対して本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

(3) 本剤の投与により骨髄抑制が増強されるおそれがあるため、慎重に投与すること。

(4) 本剤の骨髄抑制により、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など重篤な副作用が増悪またはあらわれることがあるため、慎重に投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、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。[「8. (2) 重大な副作用」の項1)、2)」の項参照]
- (2) ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 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。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「8. (2) 重大な副作用」の項4)参照]
- (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。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「8. (2) 重大な副作用」の項5)参照]
- (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。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (5) 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. その他の注意」の項 (2) 参照]
- (6) 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/m²であった。

<解説>

- (1) 本剤の投与により発現する骨髄抑制は、通常、可逆性であり用量依存性であるが、好中球減少、リンパ球減少、貧血、血小板減少などの重篤な骨髄抑制が持続する場合があるため、定期的に血液検査（全血算等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の投与前に免疫低下状態にある場合は、本剤の投与により好中球減少が持続し、重度の日和見感染や敗血症が発現又は悪化する可能性があるため、本剤の投与に先立ち感染の有無など患者の状態を確認し、感染症に罹患している場合には適切な処置を行い、臨床的にコントロールされるまで休薬すること。さらに、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (2) 本剤の投与により、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、肝不全が報告されており、海外臨床試験においては死亡例も報告されているため、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。
- (3) 本剤の投与により、腎機能障害や腎不全が報告されているため、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。
- (4) 本剤の投与により、低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常が報告されているため、本剤による治療中は、定期的に血清中電解質検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、動物実験において精巣毒性が認められているため、生殖可能な年齢の患者へ投与する場合は、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 本剤の承認された効能又は効果は、「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」であり、1日投与量は52mg/m²（体表面積）である。国内で実施された成人白血病患者（成人急性骨髄性白血病）を対象とした第Ⅰ相試験*4)における最大耐用量は30mg/m²（体表面積）であり、本剤の承認された効能又は効果に対する用法用量と異なるため、本剤の適応患者の選択の際には注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、海外臨床試験の結果を示した。なお、これらの臨床試験以外又は自発報告のみからの報告は頻度不明とした。

<解説>

副作用は、海外の臨床試験成績及び企業中核データシート（CCDS）より設定した。

発現頻度は海外臨床試験成績（CLO-212 試験及び BIOV-111 試験）で発現した副作用頻度に基づき設定した。これらの臨床試験以外又は自発報告のみからの報告の場合は頻度不明とした。

なお、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血、好中球減少、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇の発現頻度については、CLO-212試験及び BIOV-111試験における臨床検査値異常例数を元に算出した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 全身性炎症反応症候群、毛細血管漏出症候群…全身性炎症反応症候群（0.8%）、毛細血管漏出症候群（2.3%）があらわれるおそれがあり、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。
- 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（GOT）上昇（79.6%）、ALT（GPT）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%）があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全：腎不全（2.3%）等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 腫瘍崩壊症候群…腫瘍崩壊症候群（4.5%）があらわれることがあるので、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。
- 7) 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）…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）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。
- 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<参考> 重大な副作用の初期症状

| 重大な副作用 | 初期症状 |
|------------|--|
| 骨髄抑制 | 発熱、咽頭痛、倦怠感、感染、紫斑出血、点状出血、鼻出血、歯肉出血、顔面蒼白、貧血、疲労感、めまい、下痢、口内炎など |
| 感染症 | 発熱、喉の痛み、咳、痰、胸痛、呼吸困難、排尿時痛、血尿、濃尿、頭痛、嘔吐、疲労感、発汗、頻呼吸、頻脈、発疹、筋肉痛、関節痛、痒み、紅斑・小水疱の出現など |
| 全身性炎症反応症候群 | 発熱または低体温、頻脈または徐脈、多呼吸など |
| 毛細血管漏出症候群 | ショック、インフルエンザ様症状、腹痛、嘔気、嘔吐、ふらつき、全身浮腫、胸水、腹水、体重増加など |
| 肝不全 | 全身倦怠感、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹部不快感、瘙痒感、褐色尿、白目や皮膚が黄色くなる、意識障害など |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考> 重大な副作用の初期症状（つづき）

| 重大な副作用 | 初期症状 |
|--|--|
| 肝機能障害、黄疸 | 発熱、発疹、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛、腹部不快感、痒痒感、褐色尿、白目や皮膚が黄色くなるなど |
| 静脈閉塞性肝疾患 | 黄疸、体液貯留（腹水など）、右上腹部の痛み、体重増加、肝腫大など |
| 腎不全 | 乏尿、無尿、浮腫、倦怠感など |
| 腫瘍崩壊症候群 | 脇腹の痛み、血尿、筋力低下、知覚異常、嘔気・嘔吐など |
| 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN） | 発熱、粘膜症状（結膜充血、口唇びらん、咽頭痛）、多発する紅斑を伴う皮疹など |
| 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） | 発熱、粘膜症状（結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛）、多発する紅斑を伴う皮疹など |
| 心障害 | 労作時疲労感、労作時息切れ、めまい、呼吸困難、動悸、胸部不快感、胸痛、浮腫、嘔気、食欲低下、意識消失など |

(3) 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 | 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 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表VIII-1. 国内臨床試験副作用一覧(国内第I相臨床試験：CL005908試験)

| 副作用 | 開始用量別症例数 (%) | | 計 (N=7) | グレード別症例数 | | | | |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------|----------|---|---|---|---|
| | 30mg/m ² (N=3) | 52mg/m ² (N=4) | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 全副作用 | 3 (100.0%) | 4 (100.0%) | 7 (100.0%) | 0 | 1 | 1 | 5 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (100.0%) | 2 (50.0%) | 5 (71.4%) | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 |
| 貧血 | 2 (66.7%) | 2 (50.0%) | 4 (57.1%) | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 3 (100.0%) | 0 | 3 (42.9%) | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (33.3%) | 1 (25.0%) | 2 (28.6%) | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 血小板減少症 | 2 (66.7%) | 1 (25.0%) | 3 (42.9%) | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 心臓障害 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心嚢液貯留 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 2 (66.7%) | 4 (100.0%) | 6 (85.7%) | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 2 (66.7%) | 2 (50.0%) | 4 (57.1%) | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔障害 | 0 | 1 (25.0%) | 1 (14.3%) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (33.3%) | 3 (75.0%) | 4 (57.1%) | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 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%) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 胸痛 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身性浮腫 | 0 | 1 (25.0%) | 1 (14.3%) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (66.7%) | 0 | 2 (28.6%) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 感染 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 3 (100.0%) | 3 (75.0%) | 6 (85.7%) | 0 | 2 | 3 | 1 | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (100.0%) | 2 (50.0%) | 5 (71.4%) | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (100.0%) | 2 (50.0%) | 5 (71.4%) | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 |
| 抱合ビリルビン増加 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (33.3%) | 2 (50.0%) | 3 (42.9%) | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図QT延長 | 0 | 1 (25.0%) | 1 (14.3%) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 1 (25.0%) | 1 (14.3%) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (25.0%) | 1 (14.3%) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (66.7%) | 3 (75.0%) | 5 (71.4%) | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 (33.3%) | 3 (75.0%) | 4 (57.1%) | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 (33.3%) | 0 | 1 (14.3%) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (66.7%) | 0 | 2 (28.6%) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 2 (66.7%) | 0 | 2 (28.6%) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

グレードはNCI-CTCAE v3.0に準じる

MedDRA version 13.1で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．国内臨床試験臨床検査値異常一覧(国内第Ⅰ相臨床試験：CL005908試験)

| | 症例数 (%) N=7 | |
|-----------------|----------------|------------|
| | 全 Grade | Grade 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

表Ⅷ－３．海外臨床試験副作用一覧(海外第Ⅱ相臨床試験：CL0-212試験・B10V-111試験併合解析)

| 器官別大分類 基本語 | 症例数 (%) (N=132) | | 器官別大分類 基本語 | 症例数 (%) (N=132) | |
|---------------|--------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------|
| | 全 Grade (%) | Grade 3 以上 (%) | | 全 Grade (%) | Grade 3 以上 (%) |
| 全副作用 | 126 (95.5%) | 106 (80.3%) | 腭炎 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 胃腸障害 | 103 (78.0%) | 23 (17.4%) | 直腸炎 | 1 (0.8%) | 0 |
| 嘔吐 | 80 (60.6%) | 5 (3.8%) | 直腸出血 | 1 (0.8%) | 0 |
| 悪心 | 68 (51.5%) | 9 (6.8%) | 流涎過多 | 1 (0.8%) | 0 |
| 下痢 | 30 (22.7%) | 10 (7.6%) | 肛門出血 | 1 (0.8%) | 0 |
| 腹痛 | 16 (12.1%) | 2 (1.5%) | 一般・全身障害および投与 部位の状態 | 76 (57.6%) | 18 (13.6%) |
| 口内炎 | 4 (3.0%) | 1 (0.8%) | 発熱 | 38 (28.8%) | 12 (9.1%) |
| 便秘 | 3 (2.3%) | 0 | 疲労 | 17 (12.9%) | 1 (0.8%) |
| 吐血 | 3 (2.3%) | 2 (1.5%) | 粘膜の炎症 | 17 (12.9%) | 3 (2.3%) |
| 口腔内出血 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) | 悪寒 | 9 (6.8%) | 0 |
| 肛門周囲痛 | 2 (1.5%) | 0 | 無力症 | 3 (2.3%) | 1 (0.8%) |
| 上腹部痛 | 1 (0.8%) | 0 | 浮腫 | 3 (2.3%) | 0 |
| 腹部圧痛 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 末梢性浮腫 | 3 (2.3%) | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (0.8%) | 0 | 顔面浮腫 | 2 (1.5%) | 0 |
| 消化不良 | 1 (0.8%) | 0 | 易刺激性 | 2 (1.5%) | 0 |
| 嚥下障害 | 1 (0.8%) | 0 | 限局性浮腫 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) |
| 鼓腸 | 1 (0.8%) | 0 | 異常感 | 1 (0.8%) | 0 |
| 胃炎 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 冷感 | 1 (0.8%) | 0 |
| 消化器痛 | 1 (0.8%) | 0 | 熱感 | 1 (0.8%) | 0 |
| 歯肉出血 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 全身性浮腫 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| イレウス | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 低体温 | 1 (0.8%) | 0 |
| 口腔内白斑症 | 1 (0.8%) | 0 | 注射部位出血 | 1 (0.8%) | 0 |
| メレナ | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 倦怠感 | 1 (0.8%) | 0 |
| 食道炎 | 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-3. 海外臨床試験副作用一覧(海外第Ⅱ相臨床試験:GL0-212試験・B10V-111試験併合解析)(つづき)

| 器官別大分類 基本語 | 症例数 (%) (N=132) | | 器官別大分類 基本語 | 症例数 (%) (N=132) | |
|--------------------|--------------------|-------------------|------------------------|--------------------|-------------------|
| | 全 Grade (%) | Grade 3 以上 (%) | | 全 Grade (%) | Grade 3 以上 (%) |
| 多臓器不全 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 大腸菌性敗血症 | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) |
| 疼痛 | 1 (0.8%) | 0 | 単純ヘルペス | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) |
| 口渇 | 1 (0.8%) | 0 | 敗血症性ショック | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) |
| カテーテル留置部位出血 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 尿路感染 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) |
| 全身性炎症反応症候群 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | レンサ球菌性敗血症 | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) |
| 注入に伴う反応 | 1 (0.8%) | 0 | ブドウ球菌性菌血症 | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) |
| カテーテル留置部位発疹 | 1 (0.8%) | 0 | ブドウ球菌感染 | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 73 (55.3%) | 19 (14.4%) | アスペルギルス症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 発疹 | 30 (22.7%) | 7 (5.3%) | 蜂巣炎 | 1 (0.8%) | 0 |
| そう痒症 | 25 (18.9%) | 1 (0.8%) | クロストリジウム・ディ フィシレ大腸炎 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 13 (9.8%) | 8 (6.1%) | ヘルペスウイルス感染 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 点状出血 | 6 (4.5%) | 2 (1.5%) | 帯状疱疹 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 紅斑 | 5 (3.8%) | 0 | 腎盂腎炎 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 脱毛症 | 2 (1.5%) | 0 | 皮膚感染 | 1 (0.8%) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2 (1.5%) | 0 | 好中球減少性敗血症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 多汗症 | 2 (1.5%) | 0 | 兎径部感染 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 斑状皮疹 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) | 細菌性敗血症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| そう痒性皮疹 | 2 (1.5%) | 0 | ブドウ球菌性敗血症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 剥脱性発疹 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) | 腸球菌感染 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 皮膚炎 | 1 (0.8%) | 0 | 肺感染 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 全身性皮疹 | 1 (0.8%) | 0 | クレブシエラ感染 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.8%) | 0 | レジオネラ感染 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 皮膚色素過剰 | 1 (0.8%) | 0 | 真菌性肺炎 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.8%) | 0 | パラインフルエンザウイ ルス感染 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 血管炎性皮疹 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 血管障害 | 29 (22.0%) | 10 (7.6%) |
| 全身紅斑 | 1 (0.8%) | 0 | 潮紅 | 10 (7.6%) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1 (0.8%) | 0 | 低血圧 | 9 (6.8%) | 3 (2.3%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 68 (51.5%) | 67 (50.8%) | 高血圧 | 8 (6.1%) | 2 (1.5%) |
| 発熱性好中球減少症 | 57 (43.2%) | 56 (42.4%) | 毛細血管漏出症候群 | 3 (2.3%) | 3 (2.3%) |
| 好中球減少症 | 13 (9.8%) | 13 (9.8%) | 血腫 | 3 (2.3%) | 1 (0.8%) |
| 血小板減少症 | 5 (3.8%) | 5 (3.8%) | 蒼白 | 2 (1.5%) | 0 |
| 貧血 | 4 (3.0%) | 3 (2.3%) | 出血 | 2 (1.5%) | 0 |
| 白血球減少症 | 3 (2.3%) | 3 (2.3%) | 末梢循環不全 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 汎血球減少症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 静脈閉塞性疾患 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 有熱性骨髄無形成 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 代謝および栄養障害 | 27 (20.5%) | 15 (11.4%) |
| 神経系障害 | 54 (40.9%) | 13 (9.8%) | 食欲減退 | 18 (13.6%) | 7 (5.3%) |
| 頭痛 | 42 (31.8%) | 8 (6.1%) | 腫瘍崩壊症候群 | 6 (4.5%) | 6 (4.5%) |
| 痙攣 | 3 (2.3%) | 2 (1.5%) | 低ナトリウム血症 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) |
| 浮動性めまい | 3 (2.3%) | 0 | 脱水 | 1 (0.8%) | 0 |
| 嗜眠 | 3 (2.3%) | 1 (0.8%) | 高血糖 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.8%) | 0 | 低カリウム血症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 低マグネシウム血症 | 1 (0.8%) | 0 |
| 神経毒性 | 1 (0.8%) | 0 | 代謝性アシドーシス | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 過小食 | 1 (0.8%) | 0 |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 1 (0.8%) | 0 | 精神障害 | 27 (20.5%) | 5 (3.8%) |
| 振戦 | 1 (0.8%) | 0 | 不安 | 14 (10.6%) | 1 (0.8%) |
| 感染症および寄生虫症 | 30 (22.7%) | 28 (21.2%) | うつ病 | 5 (3.8%) | 1 (0.8%) |
| 敗血症 | 4 (3.0%) | 4 (3.0%) | 気分変化 | 5 (3.8%) | 0 |
| 菌血症 | 3 (2.3%) | 3 (2.3%) | 激越 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) |
| 気管支肺炎アスペルギルス症 | 3 (2.3%) | 3 (2.3%) | 錯乱状態 | 2 (1.5%) | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 3 (2.3%) | 1 (0.8%) | | | |
| 肺炎 | 3 (2.3%) | 3 (2.3%) | | | |

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－3. 海外臨床試験副作用一覧(海外第Ⅱ相臨床試験:GL0-212試験・BIOV-111試験併合解析)(つづき)

| 器官別大分類 基本語 | 症例数 (%) (N=132) | | 器官別大分類 基本語 | 症例数 (%) (N=132) | |
|-----------------------|--------------------|-------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| | 全 Grade (%) | Grade 3 以上 (%) | | 全 Grade (%) | Grade 3 以上 (%) |
| 抑うつ気分 | 1 (0.8%) | 0 | 洞性不整脈 | 1 (0.8%) | 0 |
| 幻覚 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 心毒性 | 1 (0.8%) | 0 |
| 不眠症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 13 (9.8%) | 5 (3.8%) |
| 精神状態変化 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 咳嗽 | 4 (3.0%) | 0 |
| 感情的苦悩 | 1 (0.8%) | 0 | 鼻出血 | 4 (3.0%) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 26 (19.7%) | 6 (4.5%) | 呼吸困難 | 2 (1.5%) | 0 |
| 四肢痛 | 12 (9.1%) | 2 (1.5%) | 低酸素症 | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) |
| 関節痛 | 6 (4.5%) | 3 (2.3%) | 無呼吸 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 骨痛 | 4 (3.0%) | 1 (0.8%) | 胸膜痛 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 筋骨格痛 | 4 (3.0%) | 1 (0.8%) | 湿性咳嗽 | 1 (0.8%) | 0 |
| 背部痛 | 3 (2.3%) | 0 | 肺水腫 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋肉痛 | 3 (2.3%) | 0 | 呼吸窮迫 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 筋痙縮 | 1 (0.8%) | 0 | 呼吸不全 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 筋力低下 | 1 (0.8%) | 0 | 口腔咽頭痛 | 1 (0.8%) | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (0.8%) | 0 | 腎および尿路障害 | 10 (7.6%) | 3 (2.3%) |
| 軟部組織壊死 | 1 (0.8%) | 0 | 急性腎不全 | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) |
| 臨床検査 | 19 (14.4%) | 11 (8.3%) | 尿閉 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (4.5%) | 5 (3.8%) | 尿路出血 | 2 (1.5%) | 0 |
| 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%) | 血尿 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 血小板数減少 | 5 (3.8%) | 4 (3.0%) | 頻尿 | 1 (0.8%) | 0 |
| 体重減少 | 3 (2.3%) | 0 | 腎不全 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) | 膀胱出血 | 1 (0.8%) | 0 |
| 血中マグネシウム減少 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) | 腎機能障害 | 1 (0.8%) | 0 |
| 血中カリウム減少 | 2 (1.5%) | 0 | 尿路の炎症 | 1 (0.8%) | 0 |
| ヘモグロビン | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) | 免疫系障害 | 8 (6.1%) | 4 (3.0%) |
| 体重増加 | 2 (1.5%) | 0 | 過敏症 | 8 (6.1%) | 4 (3.0%) |
| 肝酵素上昇 | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) | 肝胆道系障害 | 7 (5.3%) | 6 (4.5%) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 高ビリルビン血症 | 2 (1.5%) | 2 (1.5%) |
| 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%) | 黄疸 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) |
| 血中アミラーゼ | 1 (0.8%) | 0 | 急性胆嚢炎 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 血中アミラーゼ増加 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 胆石症 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 肝腫大 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| フィブリンDダイマー増加 | 1 (0.8%) | 0 | 静脈閉塞性肝疾患 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 尿中血陽性 | 1 (0.8%) | 0 | 肝細胞融解性肝炎 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| ヘモグロビン減少 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 肝損傷 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 好中球数 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 眼障害 | 6 (4.5%) | 0 |
| 白血球数減少 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 羞明 | 2 (1.5%) | 0 |
| 肝酵素異常 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 眼部腫脹 | 1 (0.8%) | 0 |
| 心臓障害 | 14 (10.6%) | 4 (3.0%) | 眼瞼浮腫 | 1 (0.8%) | 0 |
| 頻脈 | 6 (4.5%) | 2 (1.5%) | 眼窩周囲浮腫 | 1 (0.8%) | 0 |
| 心嚢液貯留 | 3 (2.3%) | 1 (0.8%) | 硝子体浮遊物 | 1 (0.8%) | 0 |
| 左室機能不全 | 2 (1.5%) | 1 (0.8%) | 眼球浮腫 | 1 (0.8%) | 0 |
| 上室性不整脈 | 1 (0.8%) | 0 | 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (2.3%) | 1 (0.8%) |
| 心不全 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 挫傷 | 1 (0.8%) | 0 |
| 心筋炎 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) | 麻薬中毒 | 1 (0.8%) | 1 (0.8%) |
| 動悸 | 1 (0.8%) | 0 | 眼部化学的損傷 | 1 (0.8%) | 0 |
| 心膜炎 | 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-4. 海外臨床試験臨床検査値異常一覧(海外第II相臨床試験:CLO-212 試験・BIOV-111 試験併合解析)

| | N=132 | |
|-----------------|----------------------|------------------------|
| | 全 Grade N/実施例数(%) | Grade 3以上 N/実施例数(%) |
| 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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は避妊するよう指導すること。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*13)。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

<解説>

(1) 動物実験（ラット、ウサギ）において催奇形性及び胚致死作用が認められている*13)ため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。

また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は妊娠を避け、有効な避妊法を使用するよう患者に指導すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2)クロファラビンの乳汁への移行については検討されておらず、本剤がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。授乳婦に対し本剤を投与する際は、授乳を避けるよう患者に指導すること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

<解説>

国内の臨床試験において、低出生体重児（出生体重が2500g未満）、新生児（出生後4週未満）、乳児（1歳未満）における本剤の使用経験はなく、安全性は確立されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

海外の臨床試験において、本剤70mg/m²/日を5日間投与された2例の小児 ALL 患者において、グレード4の高ビリルビン血症、グレード2及び3の嘔吐、及びグレード3の斑状丘疹状皮疹が認められた。

過量投与が疑われた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

注) グレードは NCI-CTC に準じる。

<解説>

海外の臨床試験⁶⁾において、本剤の承認用量を超える用量である70mg/m²/日を5日間投与された小児 ALL 患者において、2例にグレード4の高ビリルビン血症、グレード2及び3の嘔吐、グレード3の斑状丘疹状皮疹が報告された。過量投与が疑われた場合は本剤の減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は静脈内にのみ投与すること。

(2) 調製時

1) 本剤は希釈して使用すること。

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。

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。

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。

(3) 投与时

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。

<解説>

(1) 本剤は静脈内投与製剤である。静脈内以外の投与経路で投与しないよう注意すること。

(2) 1) 本剤は希釈して使用すること。

2) 本剤の調製方法について記載した。

3) 本剤の希釈後の取扱いについての注意を記載した。

4) 本剤は細胞毒性を有する薬剤であり、薬剤が直接体に触れることのないよう注意する必要があるため記載した。万が一、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。

(3) 本剤は配合変化試験を行っていないため、点滴ラインには他の薬剤を混合しないよう注意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

- (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*14*16。
- (2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、動物実験において精巣毒性が認められているので、性腺に対する影響を考慮すること。[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**0.375mg/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*17。]

<解説>

- (1) 哺乳類細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験（*in vitro*）*15)及びラットを用いた小核試験（*in vivo*）*16)において、染色体異常誘発性が示されていることから記載した。
- (2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、動物実験にて精巣毒性が認められており*17)、性腺に対して何らかの影響を及ぼす可能性が考えられるため、本剤投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。

16. その他

特になし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験*18)

クロファラビン及びクロファラビンーリン酸の *in vitro* 受容体結合試験（106種類の細胞表面受容体、ステロイドホルモン受容体、輸送担体及びイオンチャネル）を実施した。

- ・クロファラビン（ 10^{-5} mol/L）は、A1、A2a 及び A3アデノシン受容体結合をそれぞれ57%、59%及び56%阻害したが、A2b アデノシン受容体には影響しなかった。また、クロファラビンはメラトニン ML₂受容体結合を60%阻害した。
- ・クロファラビンーリン酸（ 10^{-5} mol/L）は、メラトニン ML₂受容体結合を65%阻害した。

(3) 安全性薬理試験

表Ⅷ-1. 安全性薬理試験

| 試験項目 | 動物種(n)/ 細胞腫 | 投与方法 | 投与量 | 試験成績 |
|---|----------------|-----------------|---------------------------------|--|
| 中枢神経系： Irwin 法 | 雄性ラット (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がみられた。 |
| 呼吸機能： 全身プレチスモ グラフィ | 雄性ラット (8) | 低速静注 | 0, 6.25, 25, 50mg/kg 単回投与 | 6.25mg/kg：影響なし。 25mg/kg：吸気時間を有意に短縮させ、最大吸気流量及び呼気流量を有意に上昇させた。 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が認められた。吸気時間が有意に低下し、最大吸気流量及び呼気流量が有意に上昇した。 |
| 腎/泌尿器系： 利尿及び電解質 排泄 | 雄性ラット (12) | 低速静注 | 0, 6.25, 25, 50mg/kg 単回投与 | 6.25, 25, 50mg/kg：Na ⁺ 排泄を有意（p<0.05）に減少させた。 |
| 心血管系： テレメトリーシ ステムを装着し た覚醒無拘束ラ ット | 雄性ラット (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）低下が認められた。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がみられた。点滴終了3時間後までに血圧は回復した。血圧低下と同時に代償性の心拍数増加がみられた。5日間連続投与によって血圧低下が悪化することはなく、最終投与3及び8日後に影響はみられなかった。 |
| 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, 300 μmol/L | IKr の振幅に有意な影響を及ぼさなかった。 |

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{*19)}

マウス（雌雄各10例）にクロファラビン75mg/kg を腹腔内投与した単回投与毒性試験では、死亡例は認められなかった。35日目の病理組織学的検査において、精巣の萎縮及び変性、小腸腸管関連リンパ組織（GALT）の過形成、子宮粘膜細胞アポトーシス、卵巣萎縮、子宮上皮アポトーシス、急性膣炎、化膿性肉芽腫性腹膜炎などの所見が認められた。

また、ラットにクロファラビン50及び100mg/kg（雌雄各3例/群）を単回静脈内投与した毒性試験では、50mg/kg 投与群の雄3例中1例及び100mg/kg 投与群の雄3例中3例、雌3例中3例が死亡した。50及び100mg/kg 投与群の雌雄で投与直後に嗜眠及び不整呼吸などの毒性徴候が認められた。さらに、50mg/kg 投与群の雌雄で立毛が認められた。

(2) 反復投与毒性試験^{*17, *20)}

表Ⅷ-2. 反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) 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2回の分割投与による 総投与量 | 1日1回7日間投与時のMTD及びLLDはそれぞれ100mg/kg/日(300mg/m ² /日)及び100mg/kg/日(300mg/m ² /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 ² /日)及び75mg/kg/日(225mg/m ² /日)であった。 |
| マウス | 腹腔内 | 50, 75, 100, 50*, 75*, 100*, 125*, 150*, 200* 7日間 *1日2回の分割投与による 総投与量 | 雄マウスの3mg/kg/日(9mg/m ² /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。毒性標的器官は骨髄、リンパ組織、消化管、精巣などの増殖組織/器官であった。消化管毒性がDLTであることが明らかになった。 |
| ラット | 静脈内 | 6.25, 12.5, 25 (5日間投与+23日間休薬) ×6回 | LLD、MTD、LOAEL及び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 ² /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認められた。毒性標的器官は、骨髄、消化管、心臓、腎臓、肝臓、リンパ組織、精巣であった。 |
| イヌ | 静脈内 | 0.375, 0.75, 1.5 (5日間投与+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 ² /日)以上投与群で、精巣上体の細胞変性及び精上皮の変性が認められた。毒性標的器官は、骨髄、消化管、リンパ組織、精巣であった。 |

※LLD：最小致死量、MTD：最大耐量、LOAEL：最小毒性量、NOAEL：無毒性量、DLT：用量制限毒性

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験^{*13)}

1. ラット胚・胎児発生に関する試験

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は、3.0mg/kg/日であった。溶媒対照群に比べて、9.0mg/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、9.0mg/kg/日投与群で生殖発生毒性（すなわち、胎児体重の減少及び着床後胚損失数の増加）及び奇形・変異（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。低用量（1.0及び3.0mg/kg/日）群で認められた骨化反応パターン（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無毒性量は1.0mg/kg/日であると考えられた。

2. ウサギ胚・胎児発生に関する試験

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無毒性量は、1.0mg/kg/日であった。1.0mg/kg/日投与群で生殖発生毒性（すなわち、胎児体重の減少及び着床後胚損失率の上昇）及び奇形・変異（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骨化反応パターン（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無毒性量は0.1mg/kg/日であると考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1. 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかった^{*14)}が、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いた *in vitro* 染色体異常試験^{*15)}及びラットを用いた *in vivo* 小核試験^{*16)}では、染色体異常誘発作用を示した。

2. がん原性試験

本剤は遺伝毒性が明らかで動物種を超えたがん原性物質であるとみなされるため、がん原性試験は実施されていない。

3. 局所刺激性試験^{*21)}

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。また、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な刺激性を有すると考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方せん医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

特になし

5. 承認条件等

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

本剤の適応症「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」は希少疾病として指定されている。

6. 包装

エボルトラ点滴静注20mg：20mL×1バイアル

7. 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン+アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：シタラビン（再発又は難治性の急性リンパ性白血病に対して、他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る）、ネララビン（再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病）など

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

2004年12月28日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2013年（平成25年）3月25日

承認番号：22500AMX00882000

11. 薬価基準収載年月日

2013年（平成25年）5月24日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年：2013年（平成25年）3月25日～2023年（平成35年）3月24日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

| 販売名 | HOT 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト 電算コード |
|---------------|-------------------|-----------------------|---------------|
| エボルトラ点滴静注20mg | 9桁：122506801 | 4229403A1022 | 622250601 |
| | 13桁：1225068010101 | | |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

資料請求番号

<文献>

- 1) Jeha S., et al.: J. Clin. Oncol. **24**(12):1917-1923, 2006 [EVO0001]
- 2) Xie K.C., et al.: Cancer Res. **56**(13):3030-3037, 1996 [EVO0002]
- 3) Genini D., et al.: Blood **96**(10):3537-3543, 2000 [EVO0003]
- 4) Beesley A.H., et al.: Br. J. Haematol. **137**(2): 109 -116, 2007 [EVO0021]
- 5) Styczynski J., et al.: Anticancer Res. **29**(5): 1643-1650, 2009 [EVO0022]
- 6) Jeha S., et al.: Blood **103**(3):784-789, 2004 [EVO0019]
- 7) Lindemalm S., et al.: Med. Oncol. **16**(4):239-244, 1999 [EVO0023]
- 8) Gandhi V., et al.: Clin. Cancer Res. **9**(17):6335-6342, 2003 [EVO0056]

<社内資料>

- *1) 再発又は難治性小児急性リンパ性白血病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験
(CLO05908試験) [EVO-06]
- *2) 再発又は難治性小児急性リンパ性白血病患者を対象とした海外第 II 相臨床試験
(CLO-212試験・BIOV-111試験) [EVO-12]
- *3) クロファラビンの母集団薬物動態解析 [EVO-11]
- *4) 未治療又は再発・難治性成人急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験
(CLOAML10508 試験) [EVO-14]
- *5) マウスを用いた抗腫瘍効果 [EVO-13]
- *6) 再発又は難治性小児急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第 II 相臨床試験
(CLO-222 試験) [EVO-15]
- *7) *in vitro* 蛋白結合試験 [EVO-07]
- *8) *in vitro* 血球移行性試験 [EVO-08]
- *9) ラットにおけるクロファラビンの組織分布 [EVO-16]
- *10) ラットを用いたクロファラビンの *in vivo* 代謝試験 [EVO-17]
- *11) ヒト単離肝細胞を用いた *in vitro* CYP450 誘導試験 [EVO-09]
- *12) ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP450 阻害試験 [EVO-10]
- *13) ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験 [EVO-01]
- *14) 細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験 [EVO-02]
- *15) 哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 [EVO-03]
- *16) ラットを用いた *in vivo* 小核試験 [EVO-04]
- *17) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験 [EVO-05]
- *18) *in vitro* 受容体結合試験 [EVO-18]
- *19) マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験 [EVO-19]
- *20) マウスを用いた反復投与毒性試験 [EVO-20]
- *21) ウサギを用いた局所刺激性試験 [EVO-21]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2004年12月に、米国で2回以上の治療が無効であった再発・難治性小児急性リンパ性白血病（1～21歳）の効能・効果で承認された。また、欧州においても中央審査方式により2006年5月に同様の効能・効果で承認された。2012年4月現在、同様の効能・効果で世界49の国と地域で承認されている。

表XII-1. 米国における添付文書の概要

| | |
|-------|---|
| 会社名 | Genzyme Corporation |
| 販売名 | Clolar® (clofarabine) Injection for intravenous use |
| 剤形・規格 | 注射剤、バイアル 20 mL 中クロファラビン 20 mg 含有 (1 mg/mL) |
| 効能・効果 | Clolar® (クロファラビン) は、再発性又は難治性急性リンパ性白血病で、既に2種以上の化学療法を受けた1～21歳の患者に適応となっている。この適応は、完全寛解誘導に基づいて承認された。生存期間延長又はその他の臨床上のベネフィットを実証する無作為化試験は、行われていない。 |
| 用法・用量 | <p>2 用法・用量</p> <p>2.1 推奨用量</p> <p>小児に対する推奨用量である52mg/m²を、1日1回2時間以上かけて点滴静注、5日間連日投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臓器機能がベースラインまで回復するのを待ち、約2～6週毎に治療サイクルを繰り返す。用量は、各クール開始前の患者の身長と体重を用いて算出した体表面積 (BSA) に基づくものとする。薬物配合変化を避けるため、同じ点滴ラインで他薬を投与してはならない。 ・本剤投与中の5日間は、腫瘍崩壊による影響及び他の有害事象を抑えるために、輸液、アロプリノール及び尿アルカリ化薬投与などの支持療法を行うこと。 ・本剤投与中の5日間に低血圧を発症した場合は、投与を中止すること。 ・本剤投与中の5日間は、腎及び肝機能検査を行うこと（「警告及び使用上の注意」の項(5.6, 5.7)参照）。 ・血圧に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用している患者に、本剤を投与する際には、患者を十分観察すること。また、本剤投与中は、心機能検査を行うこと。 ・クレアチニンクリアランス (CrCL) が30－60mL/min の患者に対しては、本剤を50%まで減量すること。CrCL が30mL/min 未満の患者に対する推奨用量を決定する十分な情報は得られていない。「特別な患者集団への投与」の項(8.7)参照。 <p>2.2 推奨併用薬剤及び併用を避けるべき薬剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は中等度の催吐性を有するため、制吐剤の予防的投与を検討すること。 ・全身性炎症反応症候群 (SIRS) や毛細血管漏出 (例：低血圧、頻脈、頻呼吸、肺水腫) の徴候や症状を予防するために、ステロイドの予防的投与を検討すること。 ・本剤投与中の5日間は、腎毒性のある薬剤の投与を避けること。 ・肝障害を引き起こすと考えられる薬剤との併用を避けること。 <p>2.3 用量調節及び治療の再開</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液毒性 <ul style="list-style-type: none"> ・患者の絶対好中球数 (ANC) が$0.75 \times 10^9/L$ 以上であれば、前クール開始日から14日後直ちに次のクールを開始すること。 ・患者が4週以上持続するグレード4の好中球減少症 (ANC$0.5 \times 10^9/mL$ 未満) を発症した場合は、次のクールでは用量を25%減量すること。 ・非血液毒性 <ul style="list-style-type: none"> ・患者が、臨床的に重篤な感染症を発症した場合は、本剤を休薬し、感染症が臨床的に抑えられた後、full dose で投与を再開すること。 ・グレード3の非感染性非血液毒性副作用 (血清トランスアミナーゼ又は血清ビリルビンの一過性の上昇又は制吐療法にて抑制される悪心又は嘔吐もしくはそれらの組み合わせは除外) が生じた場合は、本剤を休薬すること。ベースラインまで回復した場合は、本剤を25%減量して投与を再開すること。 ・グレード4の非感染性非血液毒性副作用が生じた場合は、本剤投与を中止すること。 ・患者に SIRS 又は毛細血管漏出 (例：低血圧、頻脈、頻呼吸、肺水腫) の徴候や初期症状がみられた場合は、投与を中止し、適切な対症療法を行うこと。 |

XII. 参考資料

表XII-1. 米国における添付文書の概要（つづき）

| | |
|-------|--|
| 用法・用量 | ・クレアチニンやビリルビンの著しい増加（グレード3以上）がみられた場合は、投与を中止すること。患者の状態が安定し、臓器機能がベースラインまで回復したら、本剤を通常は25%減量して投与再開すること。高尿酸血症（腫瘍崩壊）が予想される場合は、アロプリノールの予防的投与を行うこと。 |
|-------|--|

（2013年1月現在）

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認内容とは異なる。

表XII-2. 本邦における効能又は効果、用法及び用量

| | |
|--------|---|
| 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52mg/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。 |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

| | |
|---|----------------|
| FDA: Pregnancy Category | D（2013年1月添付文書） |
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | D（2012年6月添付文書） |

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

D : Positive evidence of risk. Studies in humans, or investigational or post-marketing data, have demonstrated fetal risk. Nevertheless, potential benefits from the use of the drug may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective.

オーストラリアの分類：（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XII. 参考資料

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は避妊するよう指導すること。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*13）。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔クロファラビンがヒトの授乳中に移行するかどうかは不明である。〕

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書 (2013年1月) | Pediatric Use Safety and effectiveness have been established in pediatric patients 1 to 21 years old with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. |
| 英国の SPC (2011年11月) | Posology and method of administration <u>Posology</u> <i>Paediatric population</i> The recommended dose is 52 mg/m ² of body surface area administered by intravenous infusion over 2 hours daily for 5 consecutive days. Body surface area must be calculated using the actual height and weight of the patient before the start of each cycle. Treatment cycles should be repeated every 2 to 6 weeks (from the starting day of the previous cycle) following recovery of normal haematopoiesis (i.e. ANC $\geq 0.75 \times 10^9/l$) and return to baseline organ function. A 25% dose reduction may be warranted in patients experiencing significant toxicities. There is currently limited experience of patients receiving more than 3 treatment cycles. The majority of patients who respond to clofarabine achieve a response after 1 or 2 treatment cycles. Therefore, the potential benefit and risks associated with continued therapy in patients who do not show haematological and/or clinical improvement after 2 treatment cycles should be assessed by the treating physician. <i>Children (weighing < 20 kg):</i> An infusion time of > 2 hours should be considered to help reduce symptoms of anxiety and irritability, and to avoid unduly high maximum concentrations of clofarabine. |

XII. 参考資料

| 出典 | 記載内容 |
|----|--|
| | <p><i>Children (< 1 year old):</i> There are no data on the pharmacokinetics, safety or efficacy of clofarabine in infants. Therefore, a safe and effective dosage recommendation for patients (< 1 year old) has yet to be established.</p> <p>Pharmacokinetic properties</p> <p><u>Special populations:</u></p> <p><i>Patients with renal insufficiency:</i> To date, there are limited data on the pharmacokinetics of clofarabine in paediatric patients with decreased creatinine clearance. However, these data indicate that clofarabine may accumulate in such patients.</p> <p>Population pharmacokinetic data from adult and paediatric patients suggest that patients with stable moderate renal impairment (creatinine clearance 30 — <60 ml/min) receiving a 50% dose reduction achieve similar clofarabine exposure to those with normal renal function receiving a standard dose.</p> |

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

