

## 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

## 適正使用ガイド

本適正使用ガイドではエボルトラを適正に使用していただくために、対象患者の選択、投与方法、治療前から治療終了後までの注意すべき事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しています。本剤の使用にあたっては、「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」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等を最新の電子添文で確認し、本適正使用ガイドを熟読の上、エボルトラの使用ガイドとしてください。

本適正使用ガイドは電子添文と併せてお読みください。

監修：独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター  
堀部 敬三 先生



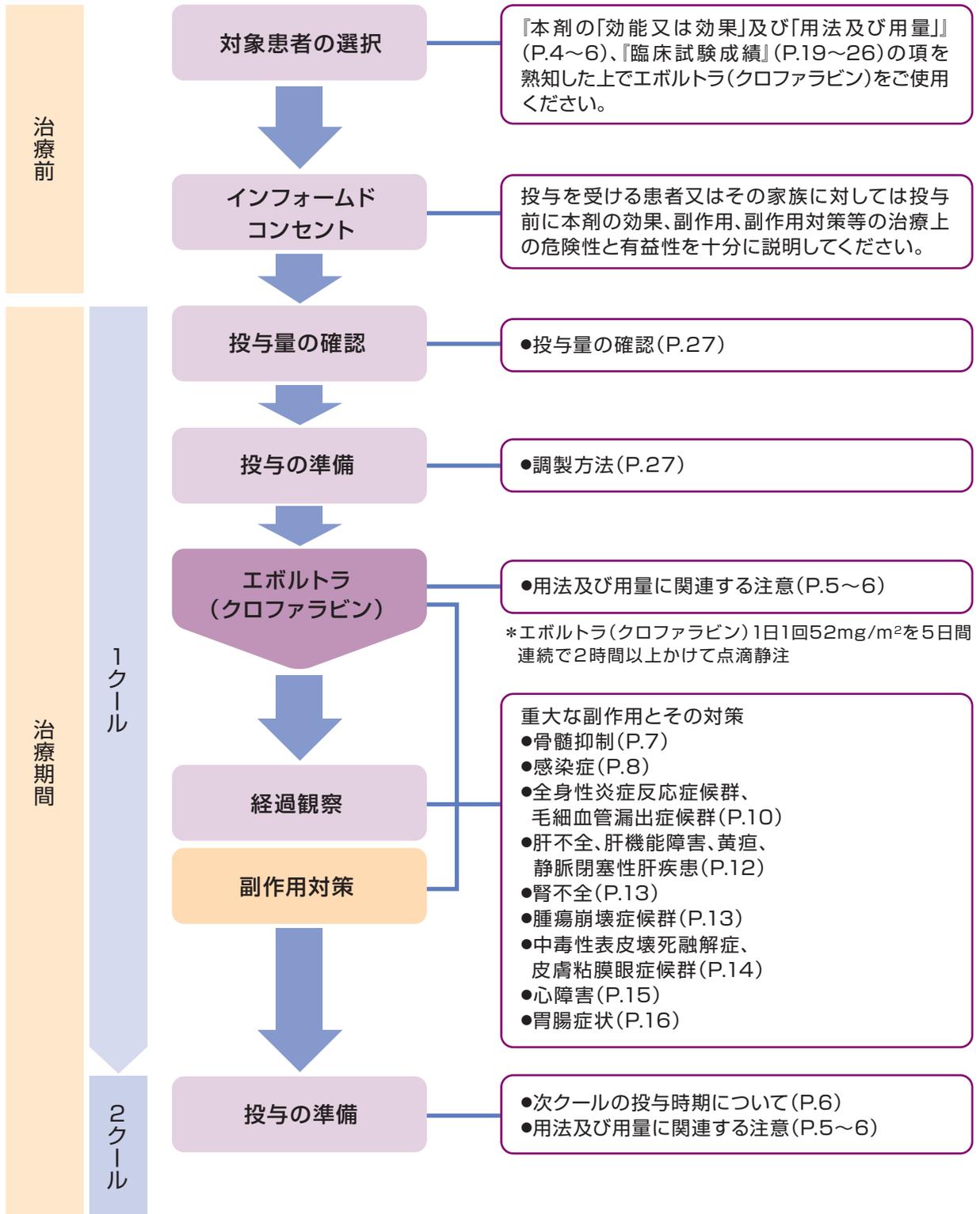
エポルトラ®  
**適正使用ガイド**  
 (抗悪性腫瘍剤)

## 目次

治療スケジュールと注意事項	3
本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」	4
重大な副作用とその対策	7
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、皮膚粘膜眼症候群	
心障害	
胃腸症状	
Q & A	17
付録	19
国内臨床試験成績	
(1)国内臨床試験(CLO05908試験)	
海外の主な臨床試験成績	
(1)海外第Ⅱ相臨床試験(米国：CLO-212試験)	
(2)海外第Ⅱ相臨床試験(欧州：BIOV-111試験)	
投与準備	
(1)投与量の確認	
(2)調製方法	
Drug Information	29

# 治療スケジュールと注意事項

本剤の使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



「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」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、DIページをご参照ください。

# 本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」

- 本剤の承認された「効能又は効果」、「用法及び用量」において実施された国内外の臨床試験の概要は以下のとおりです。

国内臨床試験(CLO05908試験)				
	クロファラビン単独投与時における安全性、忍容性、薬物動態を検討した、多施設共同オープン試験			
対 象	複数レジメン(2回: 14.3%、3回以上: 85.7%)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)7例			
		30mg/m <sup>2</sup> (3例)	52mg/m <sup>2</sup> (4例)	計(7例)
	年齢中央値(範囲)	4歳	12.5歳	10(3~16)歳
投与方法	クロファラビン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*。 *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。			

海外臨床試験(CLO-212試験)	
	クロファラビン単独投与時における有効性と安全性を検討した、多施設共同オープン試験
対 象	複数レジメン(2回: 37.7%、3回以上: 62.3%)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)61例 組み入れられた年齢: 1~20歳
投与方法	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日間連日点滴静注し、2~6週間ごとに最大12クールまで投与*。 *クール数: 最大12クールまで投与可とした。

海外臨床試験(BIOV-111試験)	
	クロファラビン単独投与時における有効性と安全性を検討した、多施設共同オープン試験
対 象	複数レジメン(1回: 2.8%、2回: 32.4%、3回以上: 64.8%)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)71例 組み入れられた年齢: 0~22歳
投与方法	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日間連日点滴静注し、2~6週間ごとに最大6クールまで投与*。 *クール数: 最大12クールまで投与可とした。

治療スケジュールと注意事項

本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」

重大な副作用とその対策

Q &amp; A

付録

# 本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」

## 4. 効能又は効果

再発又は難治性の急性リンパ性白血病

## 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

5.2 臨床試験において組み入れられた患者の年齢以外での本剤の有効性及び安全性は確立していない。[7.4参照]

本剤の承認適応症に対し、国内外で実施された臨床試験で組み入れられた患者年齢は0～22歳でした。

7.4 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]

本剤の承認適応症は、再発又は難治性の急性リンパ性白血病（ALL）です。国内で実施された成人急性骨髄性白血病患者に対する第I相試験での最大耐用量は30mg/m<sup>2</sup>でした。

【Q1】参照(P.17)

## 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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

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(ANC 500/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。

【Q5】参照(P.18)

## 7.2 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。

本剤は、国内外で実施された本剤単剤による臨床試験で得られた有効性、安全性に基づき承認されました。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おりません。海外においては、再発又は難治性の小児ALL患者を対象とした、本剤とシクロホスファミド、エトポシドとの併用第I/II相臨床試験が報告されております。なお、この試験では肝中心静脈閉塞症等の重度の肝障害が認められました。

【Q2】参照(P.17)

### ●次クールへの投与時期について

## 7.3 日本人患者においては2クール以上の投与経験はない。[17.1.1参照]

次クールへの投与は、特に以下の点を考慮し、9日以上休薬期間をおいて、適切に行ってください。

- 好中球数が750/mm<sup>3</sup>以上であること。
- 感染症がコントロールされていること。
- グレード3以上の非血液毒性が発現していないこと。

なお、海外臨床試験<sup>注)</sup>においては、下表のとおり12クール投与した例が1例ありますが、日本人では52mg/m<sup>2</sup>を2クール以上投与した例はないため、2クール以上投与する場合には患者の臨床症状を観察しながら、安全性に配慮して慎重に投与してください。

注)本剤52mg/m<sup>2</sup>を2クール以上投与された81例

### 本剤1回用量52mg/m<sup>2</sup>投与における休薬期間

クール	例数	平均休薬期間(日)(標準偏差)	休薬期間の中央値(日)[範囲]
1から2	81	20.7(11.1)	18[7~86]
2から3	23	25.3(11.9)	23[8~56]
3から4	8	22.8(8.8)	23[9~34]
4から5	3	24.3(2.3)	23[23~27]
5から6	3	24.7(2.9)	23[23~28]
6から7	2	27(4.2)	27[24~30]
7から8	2	44(8.5)	44[38~50]
8から9	2	33(14.1)	33[23~43]
9から10	2	26.5(4.9)	26.5[23~30]
10から11	2	26.5(4.9)	26.5[23~30]
11から12	1	44	44
全クール	129	22.8(11.2)	21[7~86]

# 重大な副作用とその対策

## 骨髄抑制

- 本剤の投与により、重度の白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血、好中球減少などの骨髄抑制が発現する場合がありますので、頻回に血液検査(全血算等)を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 次クールでの投与を行う場合、好中球数が750/mm<sup>3</sup>以上であること、及び患者の状態を確認した上で行ってください。4週以上持続するグレード4の好中球減少(ANC 500/mm<sup>3</sup>未満)が認められた場合は、次クールでは原則として用量を25%減量してください。

## ■臨床試験での有害事象発現状況

### (1)国内臨床試験(CLO05908試験)

国内臨床試験において、貧血が4例、発熱性好中球減少症及び血小板減少症がそれぞれ3例、好中球減少症が2例に認められました。いずれもグレード3以上でした(P.20、21の表参照)。

なお、血液障害に関連した臨床検査値異常は下表のとおりでした。

国内臨床試験における血液障害に関連する臨床検査値異常の発現状況

臨床検査値異常	症例数(%),全7例						
	全グレード	グレード3以上	グレード別				
			1	2	3	4	5
貧血	5(71.4%)	5(71.4%)	0	0	2(28.6%)	3(42.9%)	0
好中球減少	4(57.1%)	4(57.1%)	0	0	0	4(57.1%)	0
リンパ球減少	5(71.4%)	5(71.4%)	0	0	0	5(71.4%)	0
白血球減少	5(71.4%)	5(71.4%)	0	0	0	5(71.4%)	0
血小板減少	3(42.9%)	3(42.9%)	0	0	0	3(42.9%)	0

### (2)海外臨床試験

ALL併合解析対象(132例)<sup>注)</sup>において、血液及びリンパ系障害は68例報告されております。そのうちグレード3以上は67例でした。主な事象は、発熱性好中球減少症57例(43.2%)、好中球減少症13例(9.8%)、血小板減少症5例(3.8%)、貧血4例(3.0%)、白血球減少症3例(2.3%)でした。

そのうちグレード3以上は、それぞれ56例(42.4%)、13例(9.8%)、5例(3.8%)、3例(2.3%)、3例(2.3%)でした。

約35%は初回投与後1週間以内に骨髄抑制が認められました。回復するまでの期間は約12日でした。

注)海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

## 感染症

- 本剤の投与により、好中球減少が持続し、重度の感染症が発現又は悪化し致命的となることがありますので、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てください。
- 感染症に罹患している場合には、本剤の投与に先立ち、適切な処置を行ってください。
- 感染症が発現した場合は、臨床的にコントロールされるまで休薬してください。
- 本剤投与中は頻回に血液検査を実施するなど、観察を十分に行ってください。

### ■臨床試験での有害事象発現状況

#### (1)国内臨床試験(CLO05908試験)

国内臨床試験では、2例3件(感染、副鼻腔炎、上気道感染、各1件)の感染症が発現しました。いずれもグレード2でした。また、感染症に対する予防投与の実施状況は下表のとおりでした。

国内臨床試験における感染症に対する予防投与の実施状況

予防投与	症例数(%)		
	クロファラビン開始用量別		計 (7例)
	30mg/m <sup>2</sup> (3例)	52mg/m <sup>2</sup> (4例)	
実施症例	3(100%)	4(100%)	7(100%)
抗菌薬	3(100%)	4(100%)	7(100%)
抗ウイルス薬	0	1(25.0%)	1(14.3%)
抗真菌薬	1(33.3%)	4(100%)	5(71.4%)

#### (2)海外臨床試験

ALL併合解析対象(132例)<sup>注)</sup>において、感染症は47例報告されております。そのうちグレード3以上は42例であり、発現状況は下表のとおりでした。

注)海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

ALL併合解析対象における感染症の発現状況

	症例数(%)、全132例			症例数(%)、全132例	
	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
敗血症	4(3.0%)	4(3.0%)	ヘルペスウイルス感染	1(0.8%)	1(0.8%)
菌血症	3(2.3%)	3(2.3%)	带状疱疹	1(0.8%)	1(0.8%)
気管支肺アスペルギルス症	3(2.3%)	3(2.3%)	腎盂腎炎	1(0.8%)	1(0.8%)
口腔カンジダ症	3(2.3%)	1(0.8%)	皮膚感染	1(0.8%)	0
肺炎	3(2.3%)	3(2.3%)	好中球減少性敗血症	1(0.8%)	1(0.8%)
大腸菌性敗血症	2(1.5%)	2(1.5%)	峯径部感染	1(0.8%)	1(0.8%)
単純ヘルペス	2(1.5%)	2(1.5%)	細菌性敗血症	1(0.8%)	1(0.8%)
敗血症性ショック	2(1.5%)	2(1.5%)	ブドウ球菌性敗血症	1(0.8%)	1(0.8%)
尿路感染	2(1.5%)	1(0.8%)	腸球菌感染	1(0.8%)	1(0.8%)
レンサ球菌性敗血症	2(1.5%)	2(1.5%)	肺感染	1(0.8%)	1(0.8%)
ブドウ球菌性菌血症	2(1.5%)	2(1.5%)	クレブシエラ感染	1(0.8%)	1(0.8%)
ブドウ球菌感染	2(1.5%)	2(1.5%)	レジオネラ感染	1(0.8%)	1(0.8%)
アスペルギルス症	1(0.8%)	1(0.8%)	真菌性肺炎	1(0.8%)	1(0.8%)
蜂巣炎	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%)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	1(0.8%)	1(0.8%)			

# 重大な副作用とその対策

ALL併合解析対象における感染症に対する予防投与の実施状況

予防投与	症例数(%)		
	臨床試験		計 (132例) <sup>注)</sup>
	CLO-212 (61例)	BIOV-111 (71例)	
実施症例	6(9.8%)	69(97.2%)	75(56.8%)
抗菌薬	6(9.8%)	69(97.2%)	75(56.8%)
抗ウイルス薬	0	1(1.4%)	1(0.8%)
抗真菌薬	4(6.6%)	41(57.7%)	45(34.1%)

ALL併合解析対象における予防投与の有無別、病原体別の感染症の発現状況

予防投与	症例数(%)		
	臨床試験		計 (132例) <sup>注)</sup>
	CLO-212 (61例)	BIOV-111 (71例)	
抗菌薬投与	6	69	75(56.8%)
感染症発症	2(33.3%)	10(14.5%)	12(16.0%)
感染せず	4(66.7%)	59(85.5%)	63(84.0%)
抗菌薬非投与	55	2	57(43.2%)
感染症発症	24(43.6%)	0	24(42.1%)
感染せず	31(56.4%)	2(100%)	33(57.9%)
抗ウイルス薬投与	0	1	1
感染せず	0	1(100%)	1(100%)
抗ウイルス薬非投与	61	70	131(99.2%)
感染症発症	16(26.2%)	8(11.4%)	24(18.3%)
感染せず	45(73.8%)	62(88.6%)	107(81.7%)
抗真菌薬投与	4	41	45(34.1%)
感染症発症	1(25.0%)	5(12.2%)	6(13.3%)
感染せず	3(75.0%)	36(87.8%)	39(86.7%)
抗真菌薬非投与	57	30	87(66.0%)
感染症発症	16(28.1%)	4(13.3%)	20(23.0%)
感染せず	41(71.9%)	26(86.7%)	67(77.0%)

注)海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

## 全身性炎症反応症候群、毛細血管漏出症候群

- 本剤の投与による炎症性サイトカインの大量放出により、全身性炎症反応症候群及び毛細血管漏出症候群があらわれる場合があります。
- 頻呼吸、頻脈、低血圧、肺水腫などのサイトカイン放出の徴候及び症状がみられた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。なお臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤、アルブミンの処置が実施されておりました。再開する場合は、患者の状態が安定し、症状がベースラインまで回復したら、原則として用量を25%減量してください。

### ■臨床試験での有害事象発現状況

#### (1)国内臨床試験(CLO05908試験)

国内臨床試験では全身性炎症反応症候群、毛細血管漏出症候群は認められませんでした。なお、「1クール目の1,2及び3日目のクロファラビン投与30分前にヒドロコルチゾンとして100mg/m<sup>2</sup>(参考用量)、クロファラビン投与終了後にデキサメタゾンとして5mg/m<sup>2</sup>(参考用量)を静脈内投与する。次クール以降のヒドロコルチゾン及びデキサメタゾンの使用は治験責任(分担)医師の判断による。」と規定されており、全例にヒドロコルチゾン及びデキサメタゾンの投与が行われました(下表)。

国内臨床試験における副腎皮質ホルモン剤の予防投与の実施状況

予防投与	症例数(%)		
	クロファラビン開始用量別		計 (7例)
	30mg/m <sup>2</sup> (3例)	52mg/m <sup>2</sup> (4例)	
いずれか使用	3(100%)	4(100%)	7(100%)
デキサメタゾン	3(100%)	4(100%)	7(100%)
ヒドロコルチゾン	3(100%)	4(100%)	7(100%)

# 重大な副作用とその対策

## (2) 海外臨床試験

ALL併合解析対象(132例)<sup>注)</sup>において、全身性炎症反応症候群が1例、毛細血管漏出症候群が3例に認められました。43例(32.6%)において副腎皮質ホルモン剤の予防投与が実施されました。

なお、全身性炎症反応症候群が発現した1例及び毛細血管漏出症候群が発現した3例はいずれも予防投与は実施されておりませんでした。

注) 海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

### ALL併合解析対象における全身性炎症反応症候群、毛細血管漏出症候群の発現状況

有害事象	症例数(%), 全132例	
	全グレード	グレード3以上
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.8%)	1(0.8%)
全身性炎症反応症候群	1(0.8%)	1(0.8%)
血管障害	3(2.3%)	3(2.3%)
毛細血管漏出症候群	3(2.3%)	3(2.3%)

発現時期は、全身性炎症反応症候群は本剤初回投与1週以内(3日後)、毛細血管漏出症候群は本剤初回投与1週以内(1例)、3週以内(1例)、4週以内(1例)でした。

また、副腎皮質ホルモン剤の予防投与の実施状況は下表のとおりでした。

### ALL併合解析対象における副腎皮質ホルモン剤の予防投与の実施状況

予防投与	症例数(%)		
	臨床試験		計 (132例) <sup>注)</sup>
	CLO-212 (61例)	BIOV-111 (71例)	
いずれか使用	4(6.6%)	39(54.9%)	43(32.6%)
デキサメタゾン	2(3.3%)	15(21.1%)	17(12.9%)
ヒドロコルチゾン	1(1.6%)	11(15.5%)	12(9.1%)
プレドニゾン	1(1.6%)	17(23.9%)	18(13.6%)
プレドニゾン	0	2(2.8%)	2(1.5%)

注) 海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

治療スケジュールと注意事項

本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」

重大な副作用とその対策

Q & A

付録

## 肝不全、肝機能障害、黄疸、静脈閉塞性肝疾患

- 本剤の投与により、グレード3以上のAST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、黄疸、静脈閉塞性肝疾患(VOD)があらわれる場合があります。
- 本剤による治療中は、定期的に臨床検査(肝機能検査)を実施してください。
- グレード3以上の肝毒性が発現した場合は、グレード1又はベースラインに回復するまで休薬もしくは、投与中止を考慮してください。再開する場合は、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、原則として用量を25%減量してください(グレード3の一過性肝酵素上昇を除く)。

### ■臨床試験での有害事象発現状況

#### (1)国内臨床試験(CLO05908試験)

国内臨床試験では、ALT(GPT)上昇及びAST(GOT)上昇がそれぞれ5例、血中ビリルビン上昇が3例、抱合ビリルビン上昇が1例に認められました(P.20、21の表参照)。

なお、肝胆道系障害に関連した臨床検査値異常は下表のとおりでした。

国内臨床試験における肝胆道系障害に関連する臨床検査値異常の発現状況

臨床検査値異常	症例数(%),全7例						
	全グレード	グレード3以上	グレード別				
			1	2	3	4	5
アルカリホスファターゼ上昇	1(14.3%)	0	1(14.3%)	0	0	0	0
総ビリルビン上昇	4(57.1%)	0	2(28.6%)	2(28.6%)	0	0	0
AST(GOT)上昇	5(71.4%)	3(42.9%)	0	2(28.6%)	3(42.9%)	0	0
ALT(GPT)上昇	6(85.7%)	3(42.9%)	1(14.3%)	2(28.6%)	3(42.9%)	0	0

#### (2)海外臨床試験

ALL併合解析対象(132例)<sup>注</sup>)において、高ビリルビン血症及び黄疸が各2例(1.5%)、急性胆嚢炎、胆石症、肝腫大、静脈閉塞性肝疾患、肝細胞融解性肝炎及び肝損傷が各1例(0.8%)に認められました。

注)海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

# 重大な副作用とその対策

## 腎不全

- 本剤は糸球体濾過及び尿細管分泌により腎排泄されるため、腎不全等の腎障害が発現する可能性がありますので、本剤による治療中は、定期的に臨床検査(腎機能検査)を実施してください。
- グレード3以上の腎機能障害が発現した場合は、グレード1又はベースラインに回復するまで休薬もしくは、投与中止を考慮してください。再開する場合は、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、原則として用量を25%減量してください。

## ■臨床試験での有害事象発現状況

### (1)国内臨床試験(CLO05908試験)

国内臨床試験では、低カリウム血症が2例(28.6%)、低ナトリウム血症が4例(57.1%)に認められました。

### (2)海外臨床試験

ALL併合解析対象(132例)<sup>注)</sup>において、腎不全が3例(2.3%)、尿閉が2例(1.5%)、尿路出血が2例(1.5%)に認められました。

注)海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

## 腫瘍崩壊症候群

- 本剤の投与により、腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 本剤投与中は、血清中電解質濃度及び腎機能を注意深く観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行ってください。
- 急激な細胞崩壊により大量に発生した尿酸・リン・カリウムを速やかに体外に排泄させるため、適度な水分補給を行い尿流量を確保してください。

## ■臨床試験での有害事象発現状況

### (1)国内臨床試験(CLO05908試験)

国内臨床試験では、腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

### (2)海外臨床試験

ALL併合解析対象(132例)<sup>注)</sup>において、腫瘍崩壊症候群が6例(いずれもグレード3)に認められました。いずれも本剤初回投与後1週間以内に発現しておりました。

注)海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

## 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群

- 本剤の投与により、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)などの重篤な皮膚障害があらわれることが報告されています。
- 本剤による治療中に、発熱、口唇のびらん、全身性の発疹などがみられた場合には、投与を中止し適切な処置を行ってください。
- グレード3以上の皮膚障害が発現した場合は、グレード1又はベースラインに回復するまで休薬もしくは、投与中止を考慮してください。再開する場合には原則として用量を25%減量してください。

### ■臨床試験での有害事象発現状況

#### (1)国内臨床試験(CLO05908試験)

国内臨床試験では、発疹が2例(グレード1)に認められました。

#### (2)海外臨床試験

ALL併合解析対象(132例)<sup>注)</sup>において、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群は報告されておりませんが、剥脱性発疹2例が報告されております。また、他の海外臨床試験において本剤投与を受けた患者や、製造販売後において、中毒性表皮壊死融解症7例及び皮膚粘膜眼症候群3例が報告されております。

注)海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

その他、2例以上に発現した皮膚障害は下表のとおりでした。

ALL併合解析対象において2例以上に発現した皮膚障害

有害事象	症例数(%),全132例	
	全グレード	グレード3以上
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

# 重大な副作用とその対策

## 心障害

- 本剤投与中にグレード3以上の心障害(頻脈、心室機能不全、心嚢液貯留など)があらわれた場合は、グレード1又はベースラインに回復するまで休薬もしくは、投与中止を考慮してください。再開する場合は、患者の状態が安定するのを待って、原則として用量を25%減量してください。
- 臨床試験においては投与前及び投与終了後に心電図又は心エコー検査を行っています。本剤投与中は、必要に応じ心電図、心エコー検査など心機能を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

## ■臨床試験での有害事象発現状況

### (1)国内臨床試験(CLO05908試験)

国内臨床試験では、心電図QT延長1例及び心嚢液貯留1例が認められました。

国内臨床試験における本剤との因果関係が否定できない心障害(臨床検査値異常を含む)の発現状況

有害事象	症例数(%),全7例	
	全グレード	グレード3以上
全発現症例	2(28.6%)	0
臨床検査	1(14.3%)	0
心電図QT延長	1(14.3%)	0
心臓障害	1(14.3%)	0
心嚢液貯留	1(14.3%)	0

### (2)海外臨床試験

ALL併合解析対象(132例)<sup>注)</sup>において、2例以上に発現した心障害は下表のとおりでした。

注)海外臨床試験2試験(CLO-212試験61例及びBIOV-111試験71例)の併合解析結果

ALL併合解析対象において2例以上に発現した本剤との因果関係が否定できない心障害

有害事象	症例数(%),全132例	
	全グレード	グレード3以上
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

## 胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢)

- 本剤の投与により悪心、嘔吐、下痢などの胃腸症状が高頻度にあられることが報告されておりますので、発現した場合は適切な処置を行ってください。

治療スケジュールと注意事項

本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」

重大な副作用とその対策

Q & A

付録

## Q1

### 成人の急性リンパ性白血病(ALL)には使用できますか？

**A** 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、ALL患者に対する臨床試験において組み入れられた患者の年齢(0~22歳)以外での本剤の有効性及び安全性は確立していません。なお、本剤の急性骨髄性白血病(AML)に対する有効性及び安全性は確立されていません。

国内において、成人AML患者14例を対象とした第I相臨床試験(CLOAML10508試験)が実施され、20mg/m<sup>2</sup>を3例、30mg/m<sup>2</sup>を6例、40mg/m<sup>2</sup>を5例に投与したところ、用量制限毒性(DLT)として30mg/m<sup>2</sup>投与1例でグレード4のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、40mg/m<sup>2</sup>投与2例でグレード3のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びグレード3の血中アミラーゼ増加が認められ、最大耐用量(MTD)は30mg/m<sup>2</sup>でした。本剤投与の際には、臨床試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分にご理解いただいた上で、適応患者の選択を行ってください。

## Q2

### 他の化学療法との併用はできますか？

**A** 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ません。海外において、再発又は難治性の小児ALL患者を対象とした、本剤とシクロホスファミド、エトポシドとの併用第I/II相臨床試験が報告されています<sup>1,2)</sup>。なお、この試験では、肝中心静脈閉塞症等の重度の肝障害が認められました。

1) Hijiya N et al : Leukemia 23(12) : 2259-2264, 2009

2) Hijiya N et al : Blood 118(23) : 6043-6049, 2011

## Q3

### 治療後、何例で移植が施行されましたか？

**A** 本剤治療後の移植への影響については明確になっておりません。国内第I相臨床試験(P.19~22)では、7例中4例(治療不成功4例)で本剤投与後に造血幹細胞移植が施行されました。また、海外では、CLO-212試験(P.23~24)において、61例中11例(18.0% : CR 3例、CRp 3例、PR 3例、NE 1例及びTF 1例)が本剤投与後に骨髄移植又は末梢血幹細胞移植に移行し、BIOV-111試験(P.25~26)において、71例中7例(9.9% : CR 2例、CRp 5例)が本剤投与後に移植に移行しました。

## Q4

### 移植後に本剤を使用した経験はありますか？

**A** 海外臨床試験(CLO-212試験)において、完全寛解(CR+CRp)率及びCR+CRp+PR率を、造血幹細胞移植の治療回数別に検討しています。

CR+CRp率は、造血幹細胞移植回数0回が16.3%(7/43例)、1回が20.0%(3/15例)、2回が66.7%(2/3例)でした。また、過去に1回以上骨髄移植を受けていた18例中9例が本剤投与後にCR、CRp又はPRに達しました。

ALL患者を対象とした海外臨床試験の併合解析(139例)<sup>注</sup>において、有害事象の発現率を本剤投与前の造血幹細胞移植実施の有無別で検討しています。

本剤投与前に造血幹細胞移植を実施された患者は45例(32.4%)で、実施されていなかった患者は94例(67.6%)でした。造血幹細胞移植を実施された患者で有害事象の発現率が10%以上高かったのは発熱性好中球減少症(62.2% vs. 48.9%)、発熱(53.3% vs. 41.5%)、疲労(31.1% vs. 20.2%)、鼻出血(28.9% vs. 17.0%)、ブドウ球菌性菌血症(11.1% vs. 1.1%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(11.1% vs. 1.1%)、グレード3以上について5%以上高かったのは発熱性好中球減少症(62.2% vs. 47.9%)、下痢(15.6% vs. 9.6%)、ブドウ球菌性菌血症(8.9% vs. 1.1%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(8.9% vs. 1.1%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(6.7% vs. 0%)でした。これらの有害事象については、移植歴の有無に関わらず、すべての患者に対して十分にご注意ください。

注)本剤52mg/m<sup>2</sup>を投与したALL患者139例(ID99-383試験9例、CLO-212試験61例及びBIOV-111試験69例)の併合解析結果

## Q5

### 腎機能障害のある患者に対して本剤を投与する場合、投与量の調節は必要ですか？

**A** 腎機能障害のある小児患者への使用経験が少ないため、腎機能障害のある患者に対する本剤投与の可否は慎重にご判断ください。

本剤を投与した場合には、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ますので、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ご注意ください。

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おりませんが、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ました。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30mL/min以上60 mL/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90 mL/min以上)の約2倍に上昇すると推定されています。

# 付 録

## 国内臨床試験成績

### (1)国内臨床試験(CLO05908試験)

#### <試験概要>

	クロファラビン単独投与時における安全性、忍容性、薬物動態を検討した、多施設共同オープン試験
対 象	複数レジメン(2回: 14.3%、3回以上: 85.7%)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)7例
投与方法	クロファラビン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。
評価項目	<p>&lt;主要評価項目&gt; 安全性 NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価</p> <p>薬物動態 1クール目の投与1日目と5日目に下記の時間に2mLの採血を行い、血中クロファラビンと代謝物の濃度を測定した。 投与前、投与0~1、2、2.5~4、4.5~7、7.5~10時間後</p> <p>&lt;副次評価項目&gt; 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</p>

#### <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
前治療歴あり	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クールの投与

#### 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。

### <有効性>

#### 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。

### <安全性>

国内臨床試験における本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現状況

有害事象	クロファラビン開始用量別症例数(%)			グレード別症例数				
	30mg/m <sup>2</sup> (3例)	52mg/m <sup>2</sup> (4例)	計 (7例)	1	2	3	4	5
全発現症例	3(100%)	4(100%)	7(100%)	0	1	1	5	0
血液およびリンパ系障害	3(100%)	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	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%)	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

# 付 録

国内臨床試験における本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現状況(続き)

有害事象	クロファラビン開始用量別症例数(%)			グレード別症例数				
	30mg/m <sup>2</sup> (3例)	52mg/m <sup>2</sup> (4例)	計 (7例)	1	2	3	4	5
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%)	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%)	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%)	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

治療スケジュールと注意事項

「本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」

重大な副作用とその対策

Q & A

付 録

日本人ALL患者においてのみ認められた有害事象及び  
日本人ALL患者で外国人と比較して発現率が高かった有害事象

有害事象	症例数(%)			
	海外併合解析対象 <sup>注)</sup> (139例)		CLO05908試験 (7例)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
一般・全身障害および投与部位の状態	121(87.1%)	40(28.6%)	2(28.6%)	1(14.3%)
不快感	0	0	1(14.3%)	0
血液およびリンパ系障害	93(66.9%)	91(65.5%)	5(71.4%)	5(71.4%)
好中球減少症	14(10.1%)	14(10.1%)	2(28.6%)	2(28.6%)
血小板減少症	7(5.0%)	7(5.0%)	3(42.9%)	3(42.9%)
貧血	5(3.6%)	4(2.9%)	4(57.1%)	4(57.1%)
代謝および栄養障害	59(42.4%)	30(21.6%)	6(85.7%)	1(14.3%)
食欲減退	41(29.5%)	15(10.8%)	4(57.1%)	0
低カルシウム血症	0	0	1(14.3%)	0
臨床検査	44(31.7%)	16(11.5%)	7(100%)	5(71.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6(4.3%)	5(3.6%)	5(71.4%)	3(42.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(3.6%)	3(2.2%)	5(71.4%)	3(42.9%)
血中ビリルビン増加	2(1.4%)	2(1.4%)	3(42.9%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	2(28.6%)	2(28.6%)
心電図QT延長	0	0	2(28.6%)	1(14.3%)
抱合ビリルビン増加	0	0	1(14.3%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1(14.3%)	0
肝機能検査異常	0	0	1(14.3%)	1(14.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	17(12.2%)	16(11.5%)	2(28.6%)	1(14.3%)
腫瘍疼痛	0	0	2(28.6%)	1(14.3%)

注)本剤52mg/m<sup>2</sup>を投与したALL患者139例(ID99-383試験9例、CLO-212試験61例及びBIOV-111試験69例)の併合解析結果

治療スケジュールと注意事項

「本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」

重大な副作用とその対策

Q & A

付録

# 付 録

## 海外の主な臨床試験成績

### (1) 海外第Ⅱ相臨床試験(米国：CLO-212試験)

#### <試験概要>

	クロファラビン単独投与時における有効性と安全性を検討した、多施設共同オープン試験
対 象	複数レジメン(2回：37.7%、3回以上：62.3%)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 <組み入れ基準> ・初回診断時年齢が21歳以下。 ・腎機能(血清クレアチニン値 $<2\times$ ULN)及び肝機能(血清ビリルビン値 $\leq 1.5\times$ ULN、AST及びALT $\leq 5\times$ ULN)を満たす。
投与方法	クロファラビン $52\text{mg}/\text{m}^2$ 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。 投与間隔の中央値は28日間(12~55日)、投与回数の中央値は2クール(1~12クール)。
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 ・骨髓中の白血病細胞が5%未満 ・末梢血の血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上、かつ好中球絶対数が $1000/\text{mm}^3$ 以上に回復している CRp：血小板の回復( $10\text{万}/\text{mm}^3$ 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CRpの条件を満たさない  <副次評価項目> 安全性 NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価

#### <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%)

#### 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。

### <有効性>

#### 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。

### <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

# 付 録

## (2)海外第Ⅱ相臨床試験(欧州：BIOV-111試験)

### <試験概要>

	クロファラビン単独投与時における有効性と安全性を検討した、多施設共同オープン試験
対 象	複数レジメン(1回：2.8%、2回：32.4%、3回以上：64.8%)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 <組み入れ基準> ・初回診断時年齢が21歳以下。 ・腎機能(血清クレアチニン値 $\leq 2 \times \text{ULN}$ )及び肝機能(血清ビリルビン値 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 、AST及びALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ )を満たす。
投与方法	クロファラビン $52\text{mg}/\text{m}^2$ 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。 投与回数中央値は2クール(1~6クール)。
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 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上、かつ好中球絶対数が $1000/\text{mm}^3$ 以上に回復している CRp：血小板の回復( $10\text{万}/\text{mm}^3$ 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> 安全性 NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価

### <患者背景>

	症例数(n=71)
年齢中央値(範囲)	10(0~22)歳
性別 男児：女児	45：26(63.4：36.6%)
体表面積中央値(範囲)	1.110(0.33~2.46) $\text{m}^2$
前治療歴 1/2/3/4/5 $\leq$ 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%)

### 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。

### <有効性>

#### 寛解率

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。

#### 寛解持続期間

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。

### <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。

# 付 録

## 投与準備

### (1) 投与量の確認

#### ■ 体表面積の算出

国内臨床第I相試験では、以下の式から体表面積を求めました。

$$\text{体表面積(m}^2\text{)} = \sqrt{\text{身長(cm)} \times \text{体重(kg)} \div 3,600}$$

※身長、体重は投与のたびごとに測定し、その値を用いて体表面積を算出してください。

#### ■ 1回投与あたりの必要量および必要バイアル数の算出

$$\text{必要量(mg/日)} = 52\text{mg/m}^2/\text{日} \times \text{体表面積(m}^2\text{)}$$

$$\text{必要バイアル数(本)} = \text{必要量(mg/日)} \div 20\text{mg/バイアル}$$

(1バイアル20mL中に20mgのクロファラビンが含まれている)

#### ■ 希釈

最終的に0.15~0.4mg/mLの濃度になるよう、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈します。

<参考>輸液バッグの容量と希釈後の濃度

エボルトラ投与量(mg)	薬液量(mL)	輸液バッグの容量(mL)	濃度(mg/mL) [薬液量と同量の輸液を 抜き取った場合の濃度(mg/mL)]
30	30	100	0.23 [0.3]
40	40	100	0.29 [0.4]
52	52	250	0.17 [0.21]
60	60	250	0.19 [0.24]
70	70	250	0.22 [0.28]

### (2) 調製方法

- 本剤は細胞毒性を持つため、調製時には手袋などを着用してください。
- 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してください。
- マスクやゴーグルなどもあわせて使用してください。

#### ● 注意

希釈後は速やかに使用してください。

希釈後やむを得ず保管する場合は、15~30℃で保存し、24時間以内に使用してください。

使用後の残液は適切に廃棄してください。

治療スケジュールと注意事項

本剤の「効能又は効果」及び「用法及び用量」

重大な副作用とその対策

Q & A

付録

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）
----	-----------------------------



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

貯法：室温保存 有効期間：36ヶ月

**1. 警告**

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

**2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

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

**3.2 製剤の性状**

性状・剤形	無色澄明の液(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)

**4. 効能又は効果**

再発又は難治性の急性リンパ性白血病

**5. 効能又は効果に関連する注意**

- 5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 臨床試験において組み入れられた患者の年齢以外での本剤の有効性及び安全性は確立していない。[7.4 参照]

**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日間休業する。これを1クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

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

	休業	減量又は中止
好中球数	750/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休業すること。	4週以上持続するグレード4の好中球減少症(ANC500/mm <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業すること。	投与を中止し、次のクールでは用量を25%減らすこと(グレード3の一過性の肝酵素上昇、制吐剤でコントロールできる嘔気・嘔吐を除く)。
感染症	臨床的にコントロールされるまで休業すること。	-

注)グレードはNCI-CTCに準じる。

7.2 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。

- 7.3 日本人患者においては2クール以上の投与経験はない。[17.1.1 参照]
- 7.4 成人白血病患者を対象とした国内第1相試験での最大耐用量は30mg/m<sup>2</sup>であった。[5.2 参照]

**8. 重要な基本的注意**

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

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 骨髄抑制のある患者
    - 骨髄抑制が増強されるおそれがある。
  - 9.1.2 感染症を合併している患者
    - 骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]
- 9.2 腎機能障害患者
  - 減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[8.3、16.6.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
  - 肝機能障害が悪化するおそれがある。[8.2、16.6.2 参照]
- 9.4 生殖能を有する者
  - 9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.2 参照]
  - 9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ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カ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。

**11. 副作用**

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

- 11.1 重大な副作用
  - 11.1.1 骨髄抑制
    - 白血球減少(81.7%)、リンパ球減少(84.6%)、血小板減少(81.7%)、貧血(80.0%)、好中球減少(68.7%)等の血液障害、及び発熱性好中球減少症(43.2%)があらわれることがある。
  - 11.1.2 感染症
    - 敗血症(3.0%)、肺炎(2.3%)等の感染症(35.6%)があらわれることがある。[8.1、9.1.2 参照]

- 11.1.3 全身炎症反応症候群(0.8%)、毛細血管漏出症候群(2.3%)**  
死亡に至った例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。頻呼吸、頻脈、低血圧、肺水腫など症状がみられた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.4 肝不全、肝機能障害、黄疸、静脈閉塞性肝疾患**  
肝不全(頻度不明)、AST上昇(79.6%)、ALT上昇(78.9%)及びビリルビン上昇(50.5%)等を伴う肝機能障害、黄疸(1.5%)、静脈閉塞性肝疾患(0.8%)  
死亡に至った例が報告されている。[8.2 参照]
- 11.1.5 腎不全(2.3%)**  
腎不全等の腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]
- 11.1.6 腫瘍崩壊症候群(4.5%)**  
血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 11.1.7 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)**
- 11.1.8 心障害**  
心嚢液貯留(2.3%)、左室機能不全(1.5%)、心不全(0.8%)、QT延長(頻度不明)等の心障害があらわれることがある。
- 11.2 その他の副作用**

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
心臓障害		頻脈		
胃腸障害	悪心(51.5%)、嘔吐(60.6%)、下痢(22.7%)、腹痛	肛門周囲痛、口内炎、口腔内出血、胃腸出血	歯肉出血、肺炎、上腹部痛	口腔内潰瘍形成
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱(28.8%)、粘膜の炎症、疲労、悪寒	易刺激性、浮腫、末梢性浮腫、無力症	多臓器不全、疼痛、全身性浮腫、熱感、異常感	
代謝および栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低カリウム血症	脱水	
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛	胸壁痛	頸部痛
神経系障害	頭痛(31.8%)	嗜眠、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	振戦	傾眠、錯感覚
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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
免疫系障害	過敏症			
その他		体重減少	聴力低下、挫傷、血尿	黄疸眼

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1** 本剤は希釈して使用すること。
- 14.1.2** 本剤を滅菌済みシリンジフィルター(孔径0.2μm)でろ過し、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して最終的に0.15~0.4mg/mLの濃度に調製すること。
- 14.1.3** 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむをえず保存する場合は、15~30℃で保存し、24時間以内に使用すること。使用後の残液は適切に廃棄すること。
- 14.1.4** 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1** 本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。
- 14.2.2** 本剤は静脈内にのみ投与すること。

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1** 本剤のがん原性試験は実施していないが、哺乳類細胞(CHO細胞)を用いた染色体異常試験(*in vitro*)及びラットを用いた小核試験(*in vivo*)において、染色体異常誘発性を示した。なお、細菌突然変異試験法(エームズ試験)においては、変異原性は示されなかった。[9.4.2、9.4.3 参照]
- 15.2.2** 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、動物実験において性腺への毒性が認められている。マウス、ラット、及びイヌを用いた試験において、雄の生殖器に用量依存性の有害作用を及ぼすことが示された。1日用量3mg/kg(9mg/m<sup>2</sup>: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/m<sup>2</sup>:体表面積に基づく推奨臨床用量の約3倍)をラットに静脈内投与した6か月間の試験では、残留精子細胞を伴う精上皮の両側変性、及び精巣間質細胞の萎縮がみられた。イヌに静脈内投与を行った6か月間の試験では、1日用量0.375mg/kg(7.5mg/m<sup>2</sup>: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/m<sup>2</sup>: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]

## 21. 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。

## 22. 包装

20mL × 1バイアル

2023年10月改訂(第2版)

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

【製造販売業者】

**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

【文献請求先及び問い合わせ先】

**サノフィ株式会社** コールセンター くすり相談室

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

