

## 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

クロファラビン製剤

**エボルトラ<sup>®</sup> 点滴静注 20mg****Evoltra<sup>®</sup> I.V. Infusion**

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	エボルトラ <sup>®</sup> 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 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年 3月25日 薬価基準収載年月日：2013年 5月24日 販売開始年月日：2013年 6月21日
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 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL: 0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト: サノフィ e-MR <a href="https://e-mr.sanofi.co.jp/">https://e-mr.sanofi.co.jp/</a>



本IFは2025年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
  - (1) 承認条件…………… 2
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
  - (1) 和名…………… 4
  - (2) 洋名…………… 4
  - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
  - (1) 和名 (命名法)…………… 4
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 4
  - (3) ステム (stem)…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
  - (1) 外観・性状…………… 6
  - (2) 溶解性…………… 6
  - (3) 吸湿性…………… 6
  - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
  - (6) 分配係数…………… 6
  - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
  - (1) 剤形の区別…………… 7
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
  - (3) 識別コード…………… 7
  - (4) 製剤の物性…………… 7
  - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7
  - (2) 電解質等の濃度…………… 7
  - (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 10
  - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 10
  - (2) 包装…………… 10
  - (3) 予備容量…………… 10
  - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 13
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 13
  - (2) 臨床薬理試験…………… 14
  - (3) 用量反応探索試験…………… 15
  - (4) 検証的試験…………… 17
    - 1) 有効性検証試験…………… 17
    - 2) 安全性試験…………… 17
  - (5) 患者・病態別試験…………… 17
  - (6) 治療的使用…………… 17
    - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 17
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 18
  - (7) その他…………… 18

## 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…………… 19
2. 薬理作用…………… 19
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 19
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 19
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 23

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 24
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 24
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 24
  - (3) 中毒域…………… 27
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 27
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 27
  - (1) 解析方法…………… 27

(2) 吸収速度定数	27
(3) 消失速度定数	28
(4) クリアランス	28
(5) 分布容積	28
(6) その他	28
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
(1) 解析方法	28
(2) パラメータ変動要因	28
4. 吸収	28
5. 分布	28
(1) 血液－脳関門通過性	28
(2) 血液－胎盤関門通過性	29
(3) 乳汁への移行性	29
(4) 髄液への移行性	29
(5) その他の組織への移行性	29
(6) 血漿蛋白結合率	30
6. 代謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	31
7. 排泄	32
8. トランスポーターに関する情報	32
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	32

**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	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
(1) 合併症・既往歴等のある患者	34
(2) 腎機能障害患者	35
(3) 肝機能障害患者	35
(4) 生殖能を有する者	35
(5) 妊婦	36
(6) 授乳婦	36
(7) 小児等	36
(8) 高齢者	36
7. 相互作用	36
(1) 併用禁忌とその理由	36
(2) 併用注意とその理由	37
8. 副作用	37
(1) 重大な副作用と初期症状	37
(2) その他の副作用	39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
10. 過量投与	44

11. 適用上の注意	44
12. その他の注意	45
(1) 臨床使用に基づく情報	45
(2) 非臨床試験に基づく情報	45

**IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験	47
(1) 薬効薬理試験	47
(2) 安全性薬理試験	47
(3) その他の薬理試験	47
2. 毒性試験	48
(1) 単回投与毒性試験	48
(2) 反復投与毒性試験	48
(3) 遺伝毒性試験	48
(4) がん原性試験	49
(5) 生殖発生毒性試験	49
(6) 局所刺激性試験	49
(7) その他の特殊毒性	49

**X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分	50
2. 有効期間	50
3. 包装状態での貯法	50
4. 取扱い上の注意	50
5. 患者向け資材	50
6. 同一成分・同効薬	50
7. 国際誕生年月日	50
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	50
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
11. 再審査期間	51
12. 投薬期間制限に関する情報	51
13. 各種コード	51
14. 保険給付上の注意	51

**XI. 文献**

1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	53

**XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	55

**XIII. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	58
(1) 粉碎	58
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	58
2. その他の関連資料	58

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する）

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

エボルトラ<sup>®</sup>点滴静注 20mg（一般名：クロファラビン）は、ヌクレオシドアナログ代謝拮抗剤に分類される第二世代のプリン拮抗剤である。米国では販売名 Clolar<sup>®</sup>として 2004 年 12 月に、欧州においては販売名 Evoltra<sup>®</sup>として 2006 年 5 月に、再発・難治性小児急性リンパ性白血病の効能・効果で承認されている。

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 $\alpha$ の両酵素を阻害することで、より効果的に白血病細胞での DNA 合成を阻害する。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。

なお、再審査申請を行った結果、2024 年 12 月 25 日（再審査結果通知年月日）、薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された。

## 2. 製品の治療学的特性

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 $\alpha$ を阻害することで白血病細胞での DNA 合成や修復を阻害し、細胞死を誘導する。

（「VI. 薬効薬理に関する項目－2. 薬理作用」の項参照）

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。

（「VI. 薬効薬理に関する項目－2. 薬理作用」の項参照）

## 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。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目－8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」を予定効能・効果として 2012 年 3 月 19 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（24 薬）第 266 号）された。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

2013 年 3 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査等の実施によりデータが集積されたことから、2024 年 12 月承認条件が解除となった。

「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。」

（「Ⅴ. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

# I. 概要に関する項目

---

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

エボルトラ<sup>®</sup>点滴静注 20mg

(2) 洋名

Evoltra<sup>®</sup> 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）

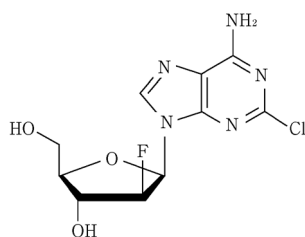
(2) 洋名（命名法）

Clofarabine（JAN）

(3) ステム（stem）

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

分子量：303.68

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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

### 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

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 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	変化なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

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

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

(5) その他

特になし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エボルトラ点滴静注 20mg	
	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	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

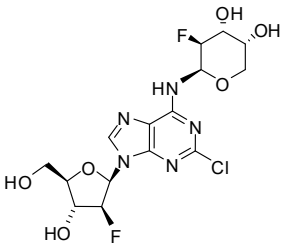
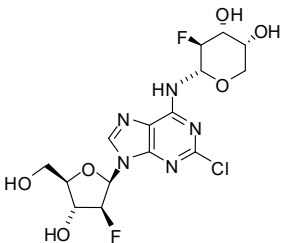
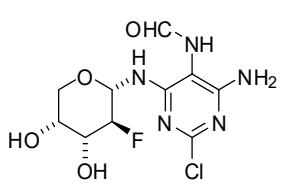
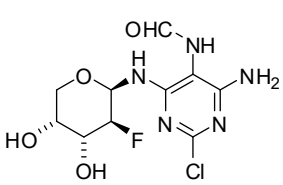
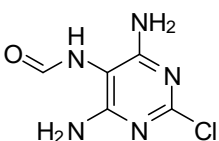
該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 力価

該当しない

### 5. 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

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

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 ヶ月	変化なし
	30°C/65%RH		24 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	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/m<sup>2</sup> 以上の光に曝した。

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

#### (1) 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 0.2µm）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。
- 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。
- 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。

#### (2) 溶解後の安定性

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。

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

[「VIII. 安全性に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照]

#### 14. 適用上の注意 抜粋

##### 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°C で保存し、24 時間以内に使用すること。使用後の残液は適切に廃棄すること。
- 14.1.4 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 8. 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 11. 適用上の注意」の項参照]

#### 14. 適用上の注意 抜粋

##### 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。

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特になし

(2) 包装

20mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

### 11. 別途提供される資材類

特になし

### 12. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.2 臨床試験において組み入れられた患者の年齢以外での本剤の有効性及び安全性は確立していない。 [7.3 参照]

(解説)

5.1 本剤の添付文書の【臨床成績】の項に、国内外臨床試験成績<sup>1,\*1,\*2)</sup>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。

5.2 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<sup>\*1)</sup>であり、海外で実施された臨床試験では0~22歳<sup>1,\*2)</sup>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。

### 3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

#### 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。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 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。	—

## V. 治療に関する項目

注) グレードは NCI-CTC に準じる。

- 7.2 他の抗悪性腫瘍薬と併用する場合は国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。
- 7.3 成人白血病患者を対象とした国内第 I 相試験での最大耐用量は $30\text{mg}/\text{m}^2$ であった。[5.2 参照]

(解説)

- 7.1 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。
- 7.2 本剤は国内外で実施された本剤単剤による臨床試験<sup>1,\*1,\*2)</sup>で得られた有効性、安全性の結果に基づき承認され、市販後に本剤と他の抗悪性腫瘍薬とを併用した患者に対する特定使用成績調査の結果が得られた。本剤を他の抗悪性腫瘍薬と併用で使用する場合には、最新の診療ガイドライン等の記載を参考に、併用する抗悪性腫瘍薬を選択する必要がある。
- 7.3 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  $52\text{mg}/\text{m}^2$  (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<sup>\*4)</sup>における最大耐用量は  $30\text{mg}/\text{m}^2$  (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。

## V. 治療に関する項目

### 5. 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。

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) 臨床薬理試験

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/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。

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> で ALT (GPT) 上昇 1 例、40mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> と判断された。

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/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。

## V. 治療に関する項目

### (3) 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) <sup>1, \*2)</sup>

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/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。

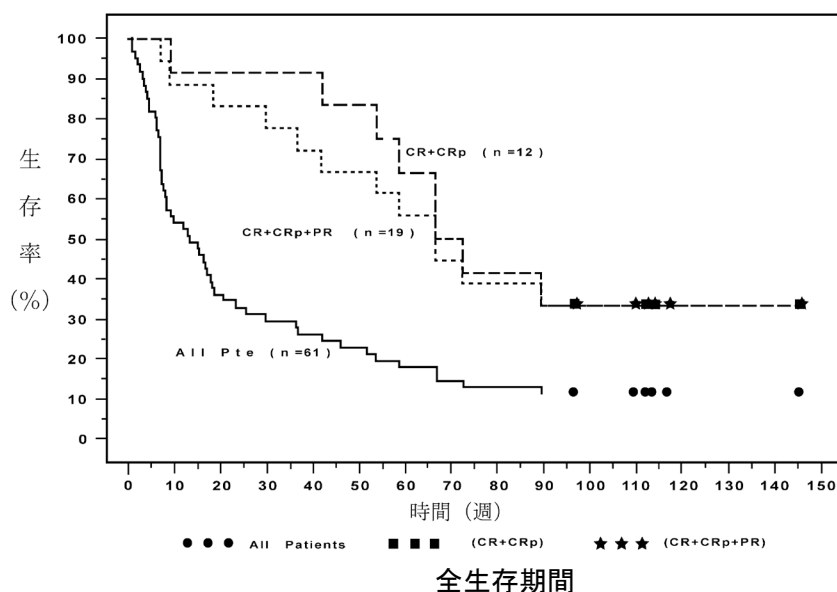
結 果 : 寛解率; CR 率は 11.5% (7/61 例)、CRp 率は 8.2% (5/61 例)、PR 率は 9.8% (6/61 例) であり、CR+CRp 率は 19.7% (12/61 例)、CR+CRp+PR 率は 29.5% (18/61 例) であった。

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



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。

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/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。

## 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/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。

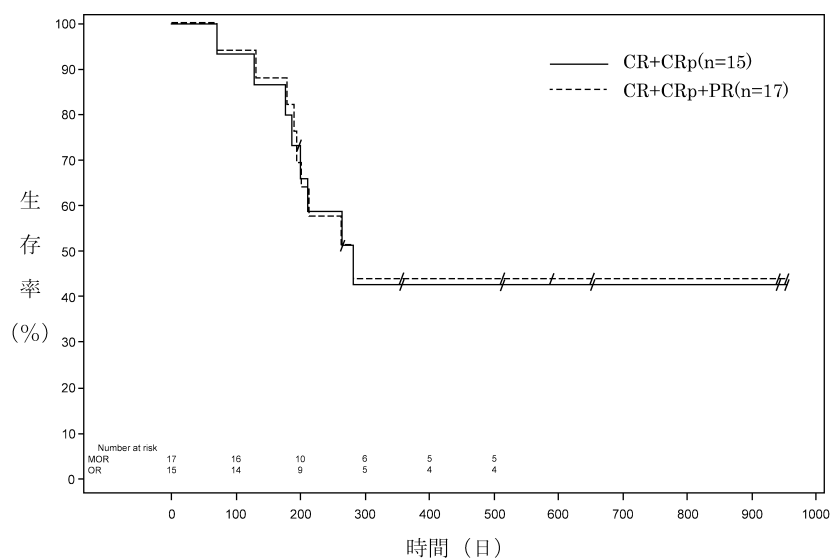
1 クール完了症例 65 例における寛解持続期間中央値は、CR+CRp 例 190 日 (27.1 週)、CR+CRp+PR 例 170 日 (24.3 週) であった。

\*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)



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。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

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。

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

##### ①特定使用成績調査(単独投与)

再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者を対象とした本剤の単独投与における有効性に関する情報を収集した特定使用成績調査において、20例中2例に寛解(CR 1例、PR 1例)<sup>注1)</sup>が認められた<sup>9)</sup>。

##### ②特定使用成績調査(併用投与)

再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者を対象としたシクロホスファミド水和物(シクロホスファミド無水物として400mg/m<sup>2</sup>)、エトポシド(150mg/m<sup>2</sup>)の併用投与における有効性に関する情報を収集した特定使用成績調査において、有効率<sup>注1)</sup>は58.8%(20/34例)(95%信頼区間[40.70-75.35])であった<sup>9)</sup>。

注1) 有効判定は以下の定義とし、有効率は、CR+CRp+PRにて評価した。

完全寛解(CR) : 以下を全て満たす状態。

- ・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 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 、かつ好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ に回復している。

血小板数の回復が伴わない完全寛解(CRp) :

- ・血小板数の回復(100,000/mm<sup>3</sup>以上)を除き、すべてのCR基準を満たす。

部分寛解(PR) :

- ・末梢循環血中に白血病細胞が認められない。
- ・骨髄中白血病細胞が5%以上かつ25%以下であり、かつ正常な血球前駆体が観察される。または、骨髄中の白血病細胞が5%未満であるが、CR又はCRpの判定基準を満たさない。

無効 : CR、CRp及びPRのいずれにも該当しない。

## V. 治療に関する項目

---

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
上記1)を参照。

(7) その他

該当資料なし

## 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  $\alpha$  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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

#### (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<sup>4)</sup>

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 (IC<sub>50</sub>) 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 IC<sub>50</sub> の中央値は 0.0081 $\mu$ g/mL、B-ALL に対する IC<sub>50</sub> の中央値は 0.0035 $\mu$ g/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。

ALL 細胞株の薬物耐性プロファイル

細胞株	表現型	IC <sub>50</sub>	
		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

## VI. 薬効薬理に関する項目

細胞株	表現型	IC <sub>50</sub> クロファラビン	IC <sub>50</sub> ネララビン
		Median	Median
	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 IC<sub>50</sub> (μg/mL)

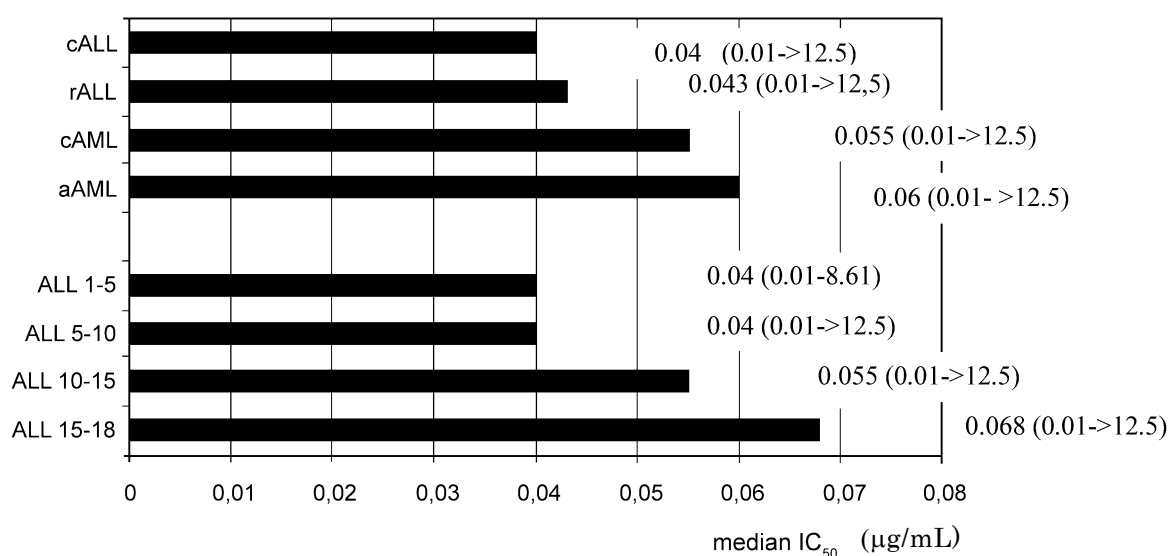
### (2) 小児及び成人白血病細胞におけるクロファラビンの細胞傷害活性<sup>5)</sup>

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。

#### <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 (IC<sub>50</sub>) 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

### 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

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 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。

#### 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 <sup>a</sup>	完全奏効	完全奏効期間 (日)	腫瘍消失生存数/合計	腫瘍増殖遅延日数 (T-C) <sup>b</sup>
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\*<sup>1</sup> n=10、シタラビン→クロファラビン投与群\*<sup>2</sup> n=10) は各薬剤 6 回投与を 2 サイクル、腹腔内に

## VI. 薬効薬理に関する項目

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。

### 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

薬剤	投 与		非特異的 死亡数/合計	腫瘍退縮 奏効数		腫瘍退縮 期間 (日)	腫瘍増殖 遅延日数 (T-C) <sup>b</sup>
	投与量 (mg/kg)	投与スケジュール <sup>a</sup>		部分奏効	完全奏効		
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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### (3) 作用発現時間・持続時間<sup>6)</sup>

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 <sup>3</sup>H-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/m<sup>2</sup> 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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

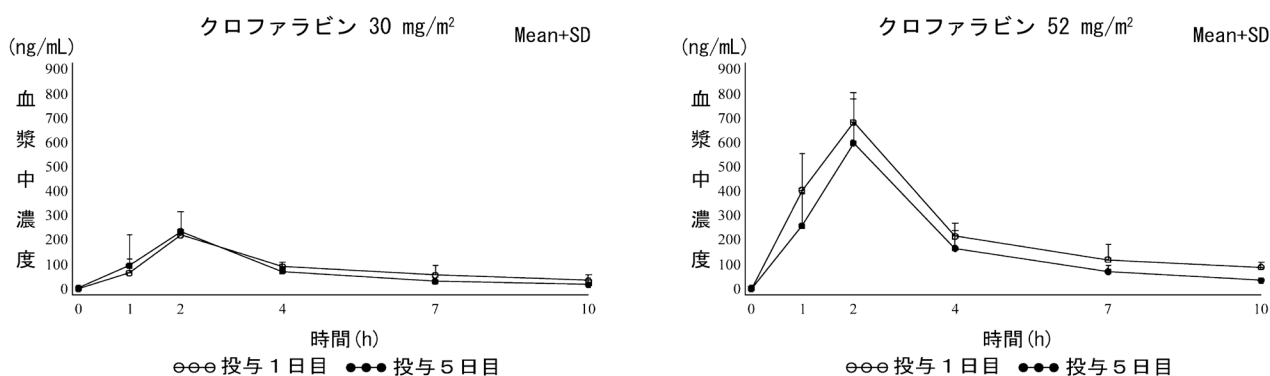
該当資料なし

#### (2) 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/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<sub>max</sub> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> で 33.16L/h/m<sup>2</sup>、52mg/m<sup>2</sup> で 22.42L/h/m<sup>2</sup> であった。



クロファラビン 30、52mg/m<sup>2</sup> 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

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 <sup>2</sup> )	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-10h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	Vd <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	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<sub>ss</sub>: 定常状態における分布容積

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。

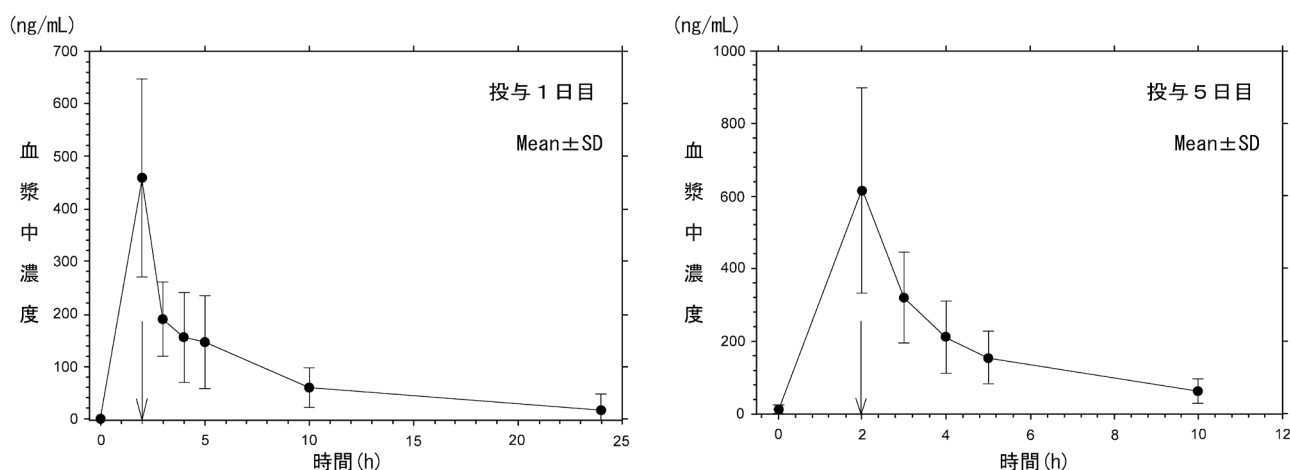
通常、クロファラビンとして 52mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注する。これを 5 日間連日投与し、少なくとも 9 日間休薬する。これを 1 クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 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/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/m<sup>2</sup> の 1 日 1 回静脈内投与による蓄積はほとんど認められなかった。クロファラビンの定常状態における分布容積 (Vd<sub>ss</sub>) の平均値は 1 日目及び 5 日目でそれぞれ 138.3L/m<sup>2</sup>、102.0L/m<sup>2</sup> 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。



クロファラビン 52mg/m<sup>2</sup> 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

クロファラビンの薬物動態パラメータ

測定日	n	C <sub>max</sub> *1 (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	CL <sub>r</sub> (L/h/m <sup>2</sup> )	Vd <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	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

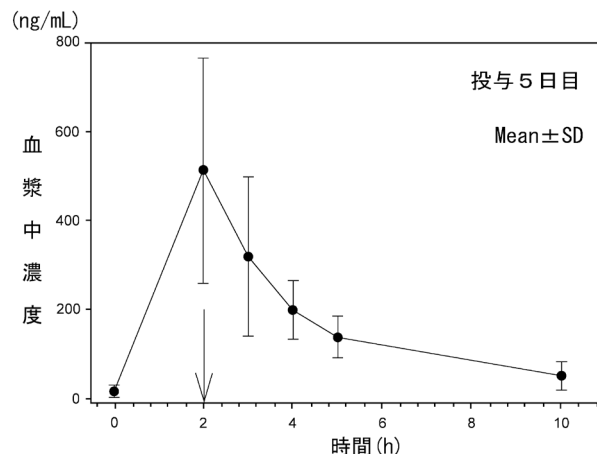
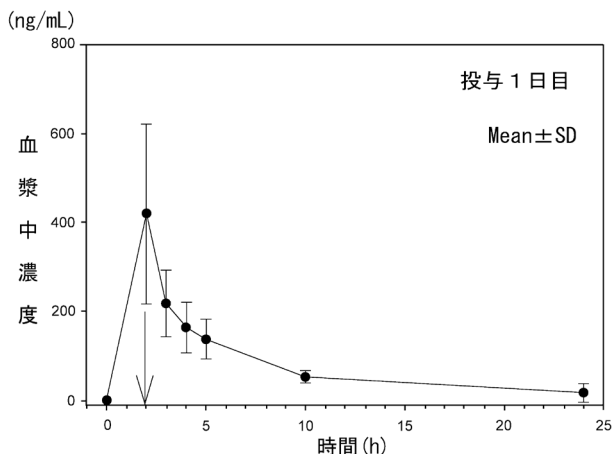
算術平均±標準偏差、\*1: 投与開始後 2 時間の実測値、\*2: 投与開始後 24 時間までの尿中排泄率 (投与量に対する割合、実測値)、\*3: n=20、\*4: n=15、\*5: n=18、\*6: n=13

CL: 全身クリアランス、CL<sub>r</sub>: 腎クリアランス、Vd<sub>ss</sub>: 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/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次のとおりであった。

## VII. 薬物動態に関する項目



クロファラビン 52mg/m<sup>2</sup> 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

### クロファラビンの薬物動態パラメータ

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

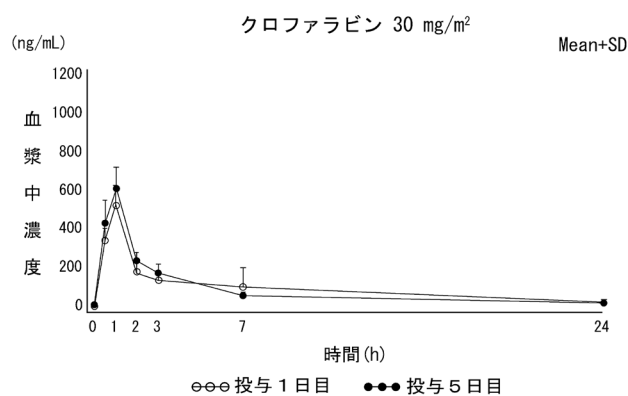
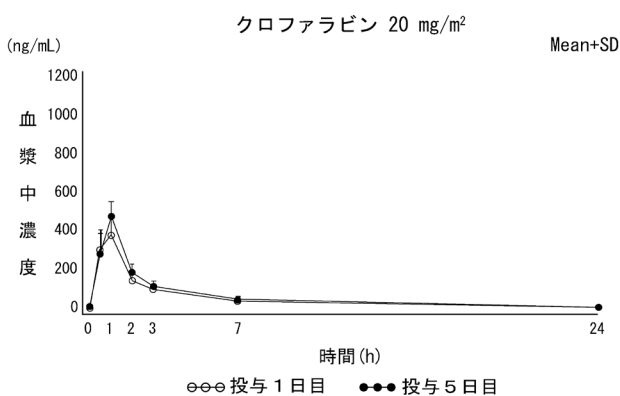
算術平均±標準偏差、\*<sup>1</sup>: 投与開始後2時間の実測値、\*<sup>2</sup>: 投与開始後24時間までの尿中排泄率 (投与量に対する割合、実測値)、

\*<sup>3</sup>: n=14、\*<sup>4</sup>: n=15、\*<sup>5</sup>: n=10

CL: 全身クリアランス、CL<sub>r</sub>: 腎クリアランス、Vd<sub>ss</sub>: 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) \*<sup>4</sup>

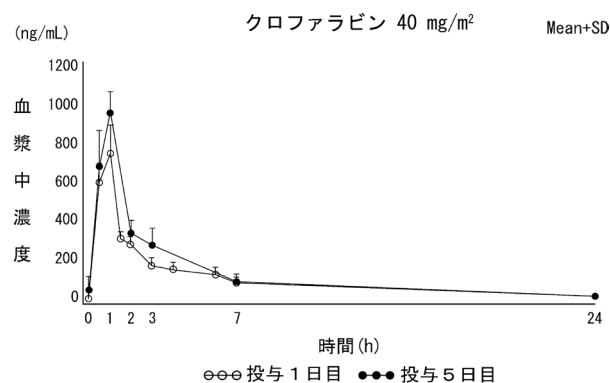
再発又は難治性の成人急性骨髄性白血病患者にクロファラビン 20、30 及び 40mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 1 時間以上かけて 5 日間連日点滴静注したときの投与 1 日目及び 5 日目の血漿中クロファラビン濃度推移、クロファラビンの薬物動態パラメータ推定値は以下のとおりであった。



クロファラビン 20、30mg/m<sup>2</sup> 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

クロファラビン 40mg/m<sup>2</sup> 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



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 <sup>2</sup> )	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	Vd <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	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<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積

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/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。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

「VII-1-(2)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。

### (5) 分布容積

「VII-1-(2)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) その他

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

最適化後の最終モデルは、線形のクリアランス及び1次吸収過程を伴う2コンパートメントモデルであった。

### (2) パラメータ変動要因

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Vdss (L)との間に相関性が認められ、体表面積に基づいてmg/m<sup>2</sup>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 (CLcr) 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。

## 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス><sup>7)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

---

マウスに<sup>3</sup>H-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)

<参考2: ラット>\*9)

ラットに<sup>14</sup>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、<sup>14</sup>C-クロファラビン由来放射能は広範囲の組織に分布した。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。

## VII. 薬物動態に関する項目

ラットに  $^{14}\text{C}$ -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 <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup>	20.985	8.080	1.451	0.326 <sup>a</sup>
ハーダー腺	0.524	23.755	22.598	4.558	0.449
唾液腺 (顎下腺)	0.327	20.969	8.618	1.883	0.306 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	0.648	70.962	95.974	4.311	0.404 <sup>a</sup>
大腸 <sup>b</sup>	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。

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>\*7)</sup>

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)

## 6. 代謝

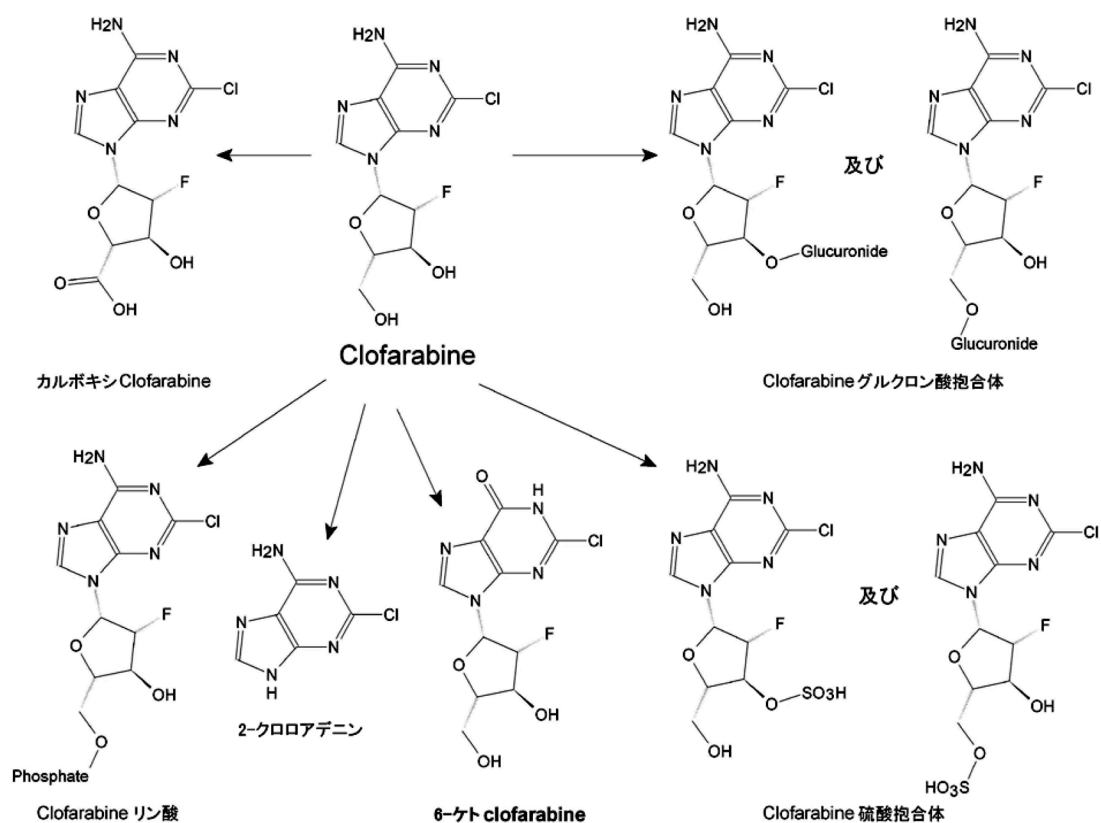
### (1) 代謝部位及び代謝経路

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-7-(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、クロファラビンーリン酸、クロファラビンニリン酸、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<sup>\*1)</sup>。また、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<sup>8)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

<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(CYP等)の分子種、寄与率

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。

### (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活性比、存在比率

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。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 7. 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<sup>\*1)</sup>

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/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 2 時間以上かけて 5 日間連日静脈内投与したとき、初回投与 24 時間後までに投与量の 85.2%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

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 腎機能障害のある患者における薬物動態 <sup>\*3)</sup>

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 90mL/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。

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。

### 11. その他

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

#### 1. 警告

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

（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

#### 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

（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、本剤の成分に対して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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」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. 重要な基本的注意とその理由

#### 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、ニューモシステイ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。

(解説)

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 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]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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。

### (2) 腎機能障害患者

#### 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]

（解説）

本剤はその約 85%が未変化体として腎から排泄される<sup>\*</sup>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（クレアチニンクリアランス： $<30\text{mL}/\text{min}$ ）に対する本剤の薬物動態は検討されていない。「VII.10. 特定の背景を有する患者—腎機能障害のある患者における薬物動態」の項を参照。

### (3) 肝機能障害患者

#### 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]

（解説）

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。

### (4) 生殖能を有する者

#### 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]

（解説）

9.4.1 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

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性及び胚致死作用が認められている<sup>1)</sup>。[9.4.2 参照]

#### (解説)

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\*<sup>13)</sup>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。

### (6) 授乳婦

#### 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。

#### (解説)

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。

### (7) 小児等

#### 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。

#### (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。

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

設定されていない

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 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。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 骨髄抑制

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

##### 11.1.2 感染症

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

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

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

##### 11.1.4 肝不全、肝機能障害、黄疸、静脈閉塞性肝疾患

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

##### 11.1.5 腎不全（2.3%）

腎不全等の腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

##### 11.1.6 腫瘍崩壊症候群（4.5%）

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

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

##### 11.1.8 心障害

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

## 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

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、掻痒感、褐色尿、白目や皮膚が黄色くなる、意識障害など
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、掻痒感、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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 副作用頻度一覧表等

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 <sup>2</sup> (N=3)	52mg/m <sup>2</sup> (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

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
<b>血液学的検査</b>		
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%)
<b>血液生化学的検査</b>		
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

海外臨床試験副作用一覧(海外第 II 相臨床試験：CL0-212 試験・BIOV-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%)	脾炎	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%)	<b>一般・全身障害および投与 部位の状態</b>	<b>76 (57.6%)</b>	<b>18 (13.6%)</b>
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

海外臨床試験副作用一覧(海外第Ⅱ相臨床試験:CL0-212 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 (%)
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%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>73 (55.3%)</b>	<b>19 (14.4%)</b>	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	単径部感染	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%)	<b>血管障害</b>	<b>29 (22.0%)</b>	<b>10 (7.6%)</b>
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%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>68 (51.5%)</b>	<b>67 (50.8%)</b>	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%)	<b>代謝および栄養障害</b>	<b>27 (20.5%)</b>	<b>15 (11.4%)</b>
<b>神経系障害</b>	<b>54 (40.9%)</b>	<b>13 (9.8%)</b>	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	<b>精神障害</b>	<b>27 (20.5%)</b>	<b>5 (3.8%)</b>
振戦	1 (0.8%)	0	不安	14 (10.6%)	1 (0.8%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>30 (22.7%)</b>	<b>28 (21.2%)</b>	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

海外臨床試験副作用一覧(海外第Ⅱ相臨床試験:CL0-212 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%)	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>13 (9.8%)</b>	<b>5 (3.8%)</b>
精神状態変化	1 (0.8%)	1 (0.8%)	咳嗽	4 (3.0%)	0
感情の苦悩	1 (0.8%)	0	鼻出血	4 (3.0%)	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>26 (19.7%)</b>	<b>6 (4.5%)</b>	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	<b>腎および尿路障害</b>	<b>10 (7.6%)</b>	<b>3 (2.3%)</b>
軟部組織壊死	1 (0.8%)	0	急性腎不全	2 (1.5%)	2 (1.5%)
<b>臨床検査</b>	<b>19 (14.4%)</b>	<b>11 (8.3%)</b>	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%)	<b>免疫系障害</b>	<b>8 (6.1%)</b>	<b>4 (3.0%)</b>
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%)	<b>肝胆道系障害</b>	<b>7 (5.3%)</b>	<b>6 (4.5%)</b>
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%)
血中アマラーゼ	1 (0.8%)	0	急性胆嚢炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血中アマラーゼ増加	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%)	<b>眼障害</b>	<b>6 (4.5%)</b>	<b>0</b>
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
<b>心臓障害</b>	<b>14 (10.6%)</b>	<b>4 (3.0%)</b>	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	<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>3 (2.3%)</b>	<b>1 (0.8%)</b>
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	<b>耳および迷路障害</b>	<b>2 (1.5%)</b>	<b>0</b>
			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

海外臨床試験臨床検査値異常一覧(海外第Ⅱ相臨床試験: CL0-212 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 (%)
<b>血液学的検査</b>		
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%)
<b>血液生化学的検査</b>		
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

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

<参考>

海外の臨床試験<sup>6)</sup>において、本剤の承認用量を超える用量である 70mg/m<sup>2</sup>/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ている。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。

注) グレードは NCI-CTC に準じる。

### 11. 適用上の注意

#### 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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

(解説)

- 14.1.1 本剤は希釈して使用すること。
- 14.1.2 本剤の調製方法について記載した。
- 14.1.3 本剤の希釈後の取扱いについての注意を記載した。
- 14.1.4 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。
- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 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<sup>2~4</sup>。[9.4.2、9.4.3 参照]

15.2.2 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、動物実験において性腺への毒性が認められている。マウス、ラット、及びイヌを用いた試験において、雄の生殖器に用量依存性の有害作用を及ぼすことが示された。1日用量 3 mg/kg（9 mg/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 ヶ月間の試験では、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 ヶ月間の試験では、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<sup>5</sup>。[9.4.1 参照]

(解説)

15.2.1 哺乳類細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験（*in vitro*）<sup>\*15</sup>及びラットを用いた小核試験（*in vivo*）<sup>\*16</sup>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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

- 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。

## Ⅹ. 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 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 <sup>+</sup> 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。

#### (3) その他の薬理試験

副次的薬理試験\*<sup>18)</sup>

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<sup>-5</sup>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 ML<sub>2</sub> 受容体結合を 60%阻害した。
- ・クロファラビンーリン酸 (10<sup>-5</sup>mol/L) は、メラトニン ML<sub>2</sub> 受容体結合を 65%阻害した。

## 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<sup>\*19)</sup>

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<sup>\*17, \*20)</sup>

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 <sup>*</sup>
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 <sup>2</sup> /日) 及び 100mg/kg/日 (300 mg/m <sup>2</sup> /日) 以上であった。1 日 2 回 7 日間投与時の MTD 及び LLD はそれぞれ 50mg/kg/日 (150mg/m <sup>2</sup> /日) 及び 75mg/kg/日 (225 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /日) 以上の腹腔内投与群すべてで精細管及び精巣の萎縮及び変性が報告された。 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 <sup>2</sup> /日) 投与群の精巣で、精上皮の両側性変性及び精子細胞滞留並びに間質細胞萎縮が認められた。 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 <sup>2</sup> /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

#### (3) 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<sup>\*14)</sup>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<sup>\*15)</sup>及びラットを用いた *in vivo* 小核試験<sup>\*16)</sup>では、染色体異常誘発作用を示した。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### (4) 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。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>\*13)</sup>

#### 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。

### (6) 局所刺激性試験<sup>\*21)</sup>

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。

### (7) その他の特殊毒性

#### 免疫毒性試験

*In vitro* あるいは *in vivo* の免疫毒性試験は実施していない。しかしながら、免疫系組織への毒性作用がマウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で観察された。マウス及びラットでは急速に分裂する脾臓及び胸腺におけるリンパ球が、ラット及びイヌではリンパ節がクロファラビンの抗増殖性活性の主標的器官組織であった。本剤投与により、免疫系組織に対する本剤の毒性作用が認められる可能性は高いと考えられた。

## 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<sup>注)</sup>

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

有効期間：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：有

患者向け医薬品ガイド：有

その他の患者向け資材：クロファラビンによる治療を受けられる患者さんとそのご家族の方へ  
医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：シタラビン（急性リンパ性白血病における、再発又は難治性に対する寛解導入療法、地固め療法として、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

### 7. 国際誕生年月日

2004年12月28日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エボルトラ®点滴静注20mg	2013年3月25日	22500AMX00882000	2013年5月24日	2013年6月21日

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2024年12月25日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

10年：2013年3月25日～2023年3月24日（終了）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エボルトラ®点滴静注 20mg	4229403A1022	4229403A1022	122506801	622250601

### 14. 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. 2006 ; 24(12) : 1917-1923 (PMID : 16622268)  
[EVO0001]
- 2) Xie K.C., et al. : Cancer Res. 1996 ; 56(13) : 3030-3037 (PMID : 8674058) [EVO0002]
- 3) Genini D., et al. : Blood. 2000 ; 96(10):3537-3543 (PMID : 11071652) [EVO0003]
- 4) Beesley A.H., et al. : Br. J. Haematol. 2007 ; 137(2) : 109-116 (PMID : 17391490)  
[EVO0021]
- 5) Styczynski J., et al. : Anticancer Res. 2009 ; 29(5) : 1643-1650 (PMID : 19443380)  
[EVO0022]
- 6) Jeha S., et al. : Blood. 2004 ; 103(3) : 784-789 (PMID : 14551141) [EVO0019]
- 7) Lindemalm S., et al.: Med. Oncol. 1999 ; 16(4) : 239-244 (PMID : 10618686)  
[EVO0023]
- 8) Gandhi V., et al.: Clin. Cancer Res. 2003 ; 9(17) : 6335-6342 (PMID : 14695132)  
[EVO0056]
- 9) Kazama H., et al.: Jpn. J. Clin. Oncol. 2024 ; 54(7): 778-786 (PMID : 38643356)  
[EVO0057]

<社内資料>

- \*1) 社内資料：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) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.1) [EVO-06]
- \*2) 社内資料：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) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.3, CTD2.7.6.5)  
[EVO-12]
- \*3) 社内資料：クロファラビンの母集団薬物動態解析 (2013年3月25日承認、CTD2.7.2.3)  
[EVO-11]
- \*4) 社内資料：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) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.6) [EVO-14]
- \*5) 社内資料：マウスを用いた抗腫瘍効果 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2)  
[EVO-13]
- \*6) 社内資料：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) (2013年3月25日承認、CTD2.7.6.4) [EVO-15]
- \*7) 社内資料：*in vitro* 蛋白結合試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.4.4)  
[EVO-07]
- \*8) 社内資料：*in vitro* 血球移行性試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.4.4)  
[EVO-08]
- \*9) 社内資料：ラットにおけるクロファラビンの組織分布 (2013年3月25日承認、CTD2.6.4)  
[EVO-16]
- \*10) 社内資料：ラットを用いたクロファラビンの *in vivo* 代謝試験 (2013年3月25日承認、

## XI. 文献

---

- CTD2.6.4) [EVO-17]
- \*11) 社内資料：ヒト単離肝細胞を用いた *in vitro* CYP450 誘導試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.4) [EVO-09]
- \*12) 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* CYP450 阻害試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.4) [EVO-10]
- \*13) 社内資料：ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6.6) [EVO-01]
- \*14) 社内資料：細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6.4) [EVO-02]
- \*15) 社内資料：哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6.4) [EVO-03]
- \*16) 社内資料：ラットを用いた *in vivo* 小核試験 (2013年3月25日承認、CTDCTD2.6.6.4) [EVO-04]
- \*17) 社内資料：ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6.3) [EVO-05]
- \*18) 社内資料：*in vitro* 受容体結合試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.2) [EVO-18]
- \*19) 社内資料：マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6) [EVO-19]
- \*20) 社内資料：マウスを用いた反復投与毒性試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6) [EVO-20]
- \*21) 社内資料：ウサギを用いた局所刺激性試験 (2013年3月25日承認、CTD2.6.6) [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。2025年2月現在、同様の効能・効果で世界40以上の国と地域で承認されている。

#### 米国における添付文書の概要

INDICATIONS AND USAGE	Clolar® is indicated for the treatment of pediatric patients 1 to 21 years old with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia after at least two prior regimens.
DOSAGE AND ADMINISTRATION	<p><b>2.1 Recommended Dosage</b> Administer the recommended pediatric dose of 52 mg/m<sup>2</sup> as an intravenous infusion over 2 hours daily for 5 consecutive days.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repeat treatment cycles following recovery or return to baseline organ function, approximately every 2 to 6 weeks. Base dosage on the patient's body surface area (BSA), calculated using the actual height and weight before the start of each cycle. To prevent drug incompatibilities, do not administer other medications through the same intravenous line. Administer subsequent cycles no sooner than 14 days from the starting day of the previous cycle and provided the patient's ANC is <math>\geq 0.75 \times 10^9</math> /L.</li> <li>• Provide supportive care, such as intravenous fluids, antihyperuricemic treatment, and alkalinize urine throughout the 5 days of Clolar administration to reduce the effects of tumor lysis and other adverse reactions.</li> <li>• Discontinue Clolar if hypotension develops during the 5 days of administration.</li> <li>• Monitor renal and hepatic function during the 5 days of Clolar administration [see Warnings and Precautions (5.7, 5.8)].</li> <li>• Monitor patients taking medications known to affect blood pressure. Monitor cardiac function during administration of Clolar.</li> </ul> <p><b>2.2 Recommended Dosage Reduction for Renal Impairment</b> • Reduce the dose by 50% in patients with creatinine clearance (CrCL) between 30 and 60 mL/min. There is insufficient information to make a dosage recommendation in patients with CrCL less than 30 mL/min [see Use in Specific Populations (8.6)].</p> <p><b>2.3 Potential Concomitant Medications and Medications to Avoid</b> • Consider prophylactic antiemetic medications as Clolar is moderately emetogenic. • Consider the use of prophylactic steroids to mitigate Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) or capillary leak syndrome (e.g., hypotension, tachycardia, tachypnea, and pulmonary edema). • Minimize exposure to drugs with known renal toxicity during the 5 days of Clolar administration since the risk of renal toxicity may be increased. • Avoid concomitant use of medications known to induce hepatic toxicity.</p>

(2022年7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。

#### 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 <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。

## XII. 参考資料

### 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（オーストラリアの分類）

オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D（2023年8月添付文書）
---------------------------------------------------------------------------------	----------------

<参考>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation 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.

米国の添付文書における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書（2022年7月）

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

##### 8.1 Pregnancy

###### Risk Summary

In animal reproduction studies, intravenous administration of clofarabine to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses approximately 0.2 to 1-times the maximum recommended human dose of 52 mg/m<sup>2</sup> based on body surface area (BSA) resulted in embryo-fetal mortality, alterations to growth, and structural abnormalities (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. There are no available data on Clolar use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Clofarabine should be used during pregnancy only if the potential benefits to the mother outweigh the potential risks, including those to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

###### Data

###### Animal data

Intravenous administration of clofarabine to pregnant rats during organogenesis (gestation days [GD] 7–17) at doses of 1, 3 or 9 mg/kg/day (equivalent to 6, 18, 54 mg/m<sup>2</sup>/day) resulted in maternal toxicities at the 9 mg/kg dose, as indicated by reduced body weights and food consumption. Developmental toxicity (i.e., reduced fetal body weights and increased postimplantation loss) and increased incidences of external, soft tissue, and skeletal malformations and variations (including retarded ossification) were observed at 9 mg/kg/day (54 mg/m<sup>2</sup>; approximately equivalent to the recommended human dose based on BSA). Altered ossification patterns (extra metacarpal or metatarsal ossification) were observed in single fetuses at lower doses of clofarabine (1 and 3 mg/kg/day; 0.1- and 0.3-

## XII. 参考資料

times the recommended human dose based on BSA).

When clofarabine was administered intravenously to pregnant rabbits during organogenesis (GD 6–18) at doses of 0.1, 0.3, or 1 mg/kg/day (equivalent to 1.2, 3.6, 12mg/m<sup>2</sup>/day), developmental toxicity (i.e., reduced fetal body weights and increased postimplantation loss) and increased incidences of external, soft tissue, and skeletal malformations and variations (including retarded ossification) were observed at the 1 mg/kg/day dose (12 mg/m<sup>2</sup>; 0.2-times the recommended human dose based on BSA).

Alterations in ossification patterns (increase in the average numbers of ossified thoracic vertebrae and rib pairs, and reduction in the average number of forepaw metacarpals) and abdominal wall defect were observed at 0.3 mg/kg/day (3.6 mg/m<sup>2</sup>; 0.1-times the recommended human dose based on BSA).

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There are no data on the presence of clofarabine in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child including genotoxicity, advise patients not to breastfeed during treatment with Clolar, and for 2 weeks after the last dose.

本邦の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.4 生殖能を有する者

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

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

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

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性及び胚致死作用が認められている<sup>1)</sup>。[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。

#### (2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書（2022年7月）

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

#### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have been established in pediatric patients 1 to 21 years old with

## XII. 参考資料

---

relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia.

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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。

## XII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/>
- ・サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION  
下記の QR コードよりアクセス可能。



