

審議結果報告書

平成 25 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エボルトラ点滴静注20mg
[一 般 名] クロファラビン
[申 請 者] ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成24年6月28日

[審 議 結 果]

平成 25 年 2 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

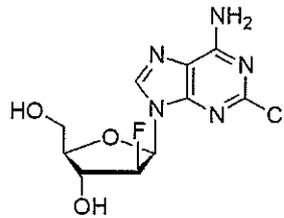
平成 25 年 2 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	エボルトラ点滴静注 20mg
[一 般 名]	クロファラビン
[申 請 者 名]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 6 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル (20mL) 中にクロファラビン 20mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C₁₀H₁₁ClFN₅O₃

分子量：303.68

化学名：

(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)-9H-プリン-6-アミン

(英 語) 2-Chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purine-6-amine

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 24 年 3 月 19 日付薬食審査発 0319 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成25年2月14日

[販 売 名] エボルトラ点滴静注 20mg
[一 般 名] クロファラビン
[申 請 者 名] ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 6 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の再発又は難治性の急性リンパ性白血病に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、血液毒性、感染症、腎障害、肝胆道系障害、毛細血管漏出症候群及び全身性炎症反応症候群、腫瘍崩壊症候群、並びに心血管関連事象の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 再発又は難治性の急性リンパ性白血病

[用法・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。

[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。

審査報告 (1)

平成 24 年 12 月 28 日

I. 申請品目

[販売名]	エボルトラ点滴静注用 20mg
[一般名]	クロファラビン
[申請者]	ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 6 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル (20mL) 中にクロファラビン 20mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	再発又は難治性の急性リンパ性白血病
[申請時用法・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、その後 23 日間休薬する。28 日間を 1クールとし、繰り返す。患者の状態によっては休薬期間を 9 日間~37 日間とすることができる。なお、患者の状態により適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

クロファラビン（以下、「本薬」）は、米国 Southern Research Institute 社により創製されたプリンヌクレオチドアナログの代謝拮抗剤である。本薬は、リボヌクレオチド還元酵素を阻害すること、DNA ポリメラーゼ α による DNA 鎖伸長を阻害すること等により、DNA 合成を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外においては、Southern Research Institute 社及び Bioenvision 社により 〇〇年〇月から小児造血器腫瘍患者を対象とした第 I 相試験 (ID99-383 試験) が実施され、その後、再発又は難治性の小児急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）患者を対象とした 2 つの第 II 相試験（〇〇年〇月から米国において CLO-212 試験及び 〇〇年〇月から EU において BIOV-111 試験）が実施された。

米国及び EU では、本薬の開発権を取得した Genzyme 社により当該試験を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われ、米国では、2004 年 12 月に「The treatment of pediatric patients 1 to 21 years old with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia after at least two prior regimens. This use is based on the induction of complete responses. Randomized trials demonstrating increased survival or other clinical benefit have not been conducted.」を効能・効果として迅速承認 (accelerated approval) された。また、EU では、2006 年 5 月に「Treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in pediatric patients who have relapsed or are refractory after receiving at least two prior regimens and where there is no other treatment option anticipated to result in a durable response. Safety and efficacy have been assessed in studies of patients ≤ 21 years old at initial diagnosis (see section 5.1).」を効能・効果として承認されている。

なお、2012 年 11 月時点において、本薬は ALL に関する適応にて、49 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2005 年 10 月に開催された第 6 回未承認使用問題検討会議において、本薬については、「我が国での治験が早期に開始されるよう検討すべきである。」と判断さ

以上の安定性試験より、原薬のリテスト期間は、二重ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン容器で室温保存（遮光）するとき、36 カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1バイアル中に原薬 20mg を含有する点滴静注用液剤である。製剤には塩化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。点滴静注時には 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液により希釈して用いる。

2) 製造方法

製剤はバルク溶液の調製、滅菌ろ過、バイアル充てん、最終滅菌、及び表示・包装・保管からなる工程により製造される。有効成分の含有量を決定するバルク溶液の調製工程、最終製品の無菌性を担保する滅菌ろ過工程及び最終滅菌工程、並びに 1 バイアル中の製剤充填量を担保するバイアル充てん工程がそれぞれ重要工程とされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸光度、液体クロマトグラフィー）、pH、浸透圧、純度試験（不純物）、採取容量、不溶性微粒子、不溶性異物、エンドトキシン、無菌性及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験 1	7 ロット	25℃	60%RH	ゴム栓及びフリップ	36 カ月
長期保存試験 2	3 ロット	30℃	65%RH	付きキャップで密封	24 カ月
加速試験	10 ロット	40℃	75%RH	された 20mL 充てんガラスバイアル	6 カ月

以上の安定性試験より、製剤の有効期間は、ホウケイ酸ガラス製の 20mL バイアルに充てんし、臭化ブチルゴム製でシリコン処理されたゴム栓及びフリップ付キャップで密封し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。

なお、輸液バック内で 5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液で希釈した試料（高濃度（約 \blacksquare mg/mL）試料、低濃度（約 \blacksquare ng/mL）試料）の安定性についても検討がなされ、いずれの試料も室温で \blacksquare 日間安定であった。

<審査の概略>

本品目は医薬品事前評価相談（品質）（平成 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 日付 薬機審長発第 \blacksquare 号）を受けており、当該相談で抽出された審査上の課題等を踏まえて、承認申請資料が作成されている。機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

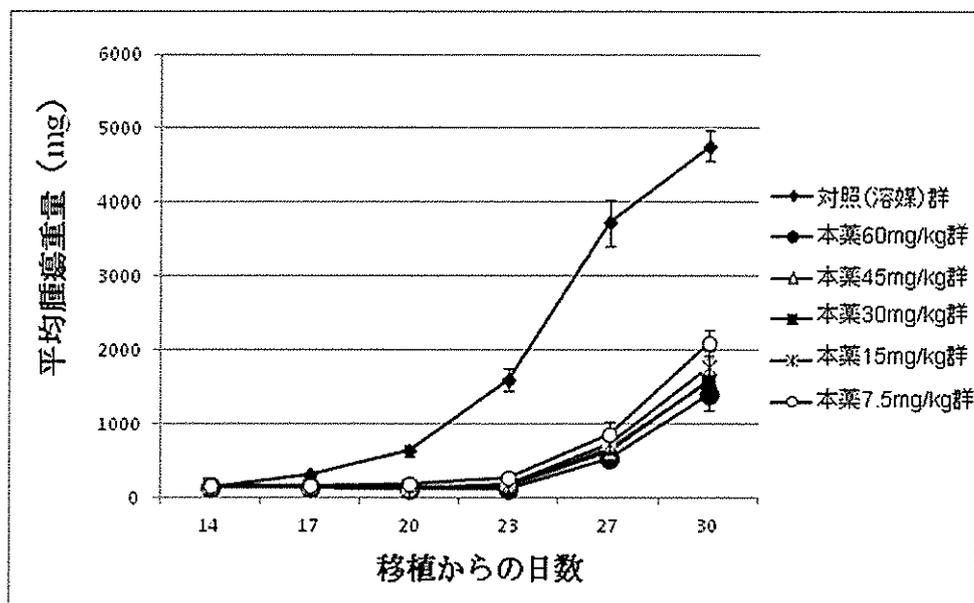
(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 急性リンパ性白血病（ALL）由来細胞に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書 ILEX14、ILEX12）

ヒト急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）由来 CCRF-CEM 細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全（以下、「SCID」）マウスに対して、クロファラビン（以下、「本薬」）の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植した腫瘍が、既定の重量（100～200mg）に到達した移植 14 日後から、本薬 7.5、15、30、45 及び 60mg/kg を 1 日 1 回 5 日間連日腹腔内投与し、腫瘍重量が算出された（下図）。すべての本薬群で、移植 23 日～30 日後まで対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.0001$ 、Dunnnett 検定）。なお、対照（溶媒）群の 5/10 例について腫瘍重量が既定の重量に到達したため、移植 27 日後の測定時に安楽死させた。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (CCRF-CEM 細胞株)
平均値±標準誤差、n=6～10

同様に、CCRF-CEM 細胞株移植マウスに、本薬 10、20 及び 40mg/kg を 1 日 1 回 14 日間連日腹腔内投与した際の腫瘍重量に及ぼす影響が検討され、すべての本薬群で対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた（ $p < 0.0001$ 、Dunnnett 検定）。

また、本薬及びシタラピンを併用投与した場合の、投与順序による腫瘍増殖抑制作用への影響が検討されており、申請者は、投与順序による差異は認められなかった、と説明している。

なお、CCRF-CEM 細胞株は T 細胞性 ALL 由来であるが、申請者は、*in vitro* の検討で、B 細胞性 ALL 由来細胞株に対しても本薬が増殖抑制を示すと報告されていること（Br J Haematol 2007; 137: 109-116）から、B 細胞性の急性リンパ性白血病に対しても本薬の有効性は期待できる、と説明している。

2) 各種腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用（報告書 0303RX34-1、GZ-14、ILEX16、ILEX27、DE111802-02、ILEX11、ILEX24、ILEX8、ILEX4、ILEX19、ILEX25、5060-7#138、ILEX9）
ALL以外の腫瘍細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が検討されているが、本申請の適応とは異なる癌腫での検討のため、当該試験成績については、簡略記載する。

***in vitro* :**

ヒト腫瘍細胞株パネル（全 54 種類）を用いて、本薬の増殖抑制作用が検討され、これら

のうち、白血病由来の5細胞株については、検討された本薬濃度(0.1~1,000nmol/L)の範囲では増殖抑制作用に濃度依存性が認められず、50%細胞増殖阻害濃度(GI₅₀)値を求めることができなかった。他の固形腫瘍由来の44細胞株に対して、本薬は増殖抑制作用を示した(GI₅₀値:1μmol/L以下)。

in vivo :

ヒトB細胞性非ホジキンリンパ腫由来RL細胞株、ヒト非小細胞肺癌由来NCI-H460細胞株、ヒト大腸癌由来HT-29細胞株及びヒト前立腺癌由来PC-3細胞株を皮下移植したSCIDマウス及びヌードマウスに対する本薬単独、及び他の悪性腫瘍剤との併用時の腫瘍増殖抑制作用が検討され、本薬は、すべての移植マウスにおける腫瘍増殖を抑制した。

(2) 副次的薬理試験(報告書 Cerep Study 7417)

106種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する放射性標識されたリガンドの結合に及ぼす影響が検討され、本薬(10μmol/L)はアデノシンA1、A2a、A3及びメラトニンML2受容体へのリガンド結合をそれぞれ57、59、56及び60%阻害した。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響(報告書 05.059/2)

雄性ラット(各群4例)に本薬6.25、25及び50mg/kgが単回静脈内投与され、一般状態及び行動に及ぼす影響がIrwin法により検討された。本薬50mg/kg群では1例が投与30分後に死亡し、また、投与後180分までの間に振戦、鎮静、異常歩行等が認められ、一部の個体では、緩徐呼吸、低体温、眼瞼下垂、流涙等も認められた。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) hERG電流に及ぼす影響(報告書 05.062/3)

ヒト*ether-a-go-go*関連遺伝子(以下、「hERG」)を導入したヒト胎児腎細胞由来HEK293細胞株を用いて、カリウムイオン電流のうちhERG電流に及ぼす本薬(10、30、100及び300μmol/L)の影響が、パッチクランプ法により検討された。最大濃度でも阻害率は22.7±5.5%(平均値±標準誤差、n=9)であり、対照(溶媒)処理時と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

ii) 血行動態及び心電図に及ぼす影響

① イヌ(報告書 0203-01)

反復毒性試験(「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 7) イヌ6カ月間点滴静脈内投与毒性試験」の項参照)の一部として、雌雄イヌ(各群4~6例)に、5日間連日点滴静脈内投与(1時間)後23日間休薬を1クールとして、本薬0.375、0.75及び1.5mg/kg/日が最大6クール投与され、観察期間中に心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。いずれの投与群においても、本薬投与による影響は認められなかった。

なお、イヌに本薬1.5mg/kg/日を5日間連日点滴静脈内投与した際の血漿中本薬濃度のC_{max}は1,206~1,270ng/mLであり、臨床用量(52mg/m²)を5日間連日投与した際のC_{max}(511.6~613.5ng/mL)の約2倍に過ぎなかったものの、イヌに対してより高用量の本薬を投与した際の、心血管系に及ぼす影響を検討する試験については、本検討において1.5mg/kg/日群で死亡動物及び毒性兆候が認められており、最大耐量(以下、「MTD」)は0.75mg/kg/日と判断されたこと(「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 7) イヌ6カ月間点滴静脈内投与毒性試験」の項参照)から、実施しなかった、と申請者は説明している。

② ラット(報告書 MBU00028-04-1071 [非GLP試験、参考資料])

雄性ラット(各群5例)に本薬10及び25mg/kg/日が5日間連日静脈内投与(2時間)さ

れ、血圧及び心拍数に及ぼす影響が検討された。25mg/kg 群で投与 2 日目に 1 例の死亡動物が認められたが、申請者は投与ミスによるもの（静脈内投与準備中に凝血塊が注入された）と考えられる、と説明している。すべての本薬群で用量依存性のある血圧低下が認められた（拡張期、平均及び収縮期血圧が、10mg/kg 群でそれぞれ最大 17、8 及び 5%、25mg/kg 群でそれぞれ 20、18 及び 10%低下）。すべての本薬群で、投与開始後に複数の測定時点で、溶媒群と比較して統計学的に有意な心拍数の増加が認められた。また、サイトカイン濃度を測定した結果、25mg/kg 群で単球走化性タンパク 1（MCP-1）の濃度が上昇した。

3) 呼吸系に及ぼす影響（報告書 05.060/3）

雄性ラット（各群 8 例）に本薬 6.25、25 及び 50mg/kg が単回静脈内投与され、呼吸数、1 回換気量等に及ぼす影響が全身 Plethysmograph 法で検討された。25 及び 50mg/kg 群では、溶媒群と比較して投与 30 分後に統計学的に有意な呼吸時間の短縮（30%及び 28%）、最大吸気流量（53%及び 70%）、並びに最大吸気流量（50%及び 61%）の増加が認められた。

4) 腎・泌尿器系に及ぼす影響（報告書 05.061/2）

雄性ラット（各群 12 例）に生理食塩水を経口負荷後に本薬 6.25、25 及び 50mg/kg が単回静脈内投与され、尿量、尿 pH、尿中電解質（ナトリウムイオン、カリウムイオン）及び尿中クレアチニン量に及ぼす影響が検討された。すべての本薬群で尿中ナトリウム排泄が溶媒群と比較して統計学的に有意に減少した（体重 100g あたり投与 6 時間で最大 0.049mmol 減少）。尿中クレアチニン量については、用量依存性のない軽微な変化が認められた。

申請者は、安全性薬理試験で認められた所見について、血漿中本薬濃度の比較（下表）を踏まえ、以下のように説明している。

血漿中本薬濃度の比較

投与量 (mg/kg)	ラット単回投与 (投与 1 時間後 ^{*1})			ラット 5 日間反復投与 (投与終了時 ^{*2})
	6.25	25	50	25
本薬濃度 (ng/mL、平均値)	1,210	5,101	13,880	2,226
臨床使用時との比較 ^{*3}	約 2.6~2.9 倍	約 11~12 倍	約 30~33 倍	約 3.6~4.4 倍

*1：ラットを用いたトキシコキネティクス（TK）試験（「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 反復投与」の項参照）でも血漿中本薬濃度が測定されているが、より低い測定値（報告書 05.060/3）が用いられた、*2：ラットを用いた心血管系の検討における測定値（報告書 MBU00028-04-1071）が用いられた、*3：臨床使用時の血漿中本薬濃度（C_{max}）である 420.6~459.4ng/mL（単回投与）及び 511.6~613.5ng/mL（5 日間反復投与）から算出された

- 中枢神経系の検討において、本薬 50mg/kg 投与時にのみ所見が認められており、臨床使用時に本薬が中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- ラット心血管系の検討では、臨床使用時の 4 倍程度の曝露量で血圧低下及び心拍数増加が認められているが、血圧低下は軽微かつ回復性が認められ、また、心拍数増加も軽微かつ血圧低下に伴うものであると考えられることから、いずれも臨床使用時に懸念される事象でないと考える。
- 呼吸系の検討において、呼吸時間等への影響が認められたのは臨床使用時の 11 倍程度の曝露量であり、また、陽性対照であるテオフェリンと比較して、その程度は軽微であることから、臨床使用時に本薬が呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- 腎・泌尿器系の検討において、臨床使用時の 3 倍程度の曝露量でナトリウム排泄の減少が認められたが、ナトリウム排泄の減少は軽微かつ用量依存性はなく、他の腎機能パラメータについては影響が認められなかったことから、臨床使用時に懸念される事象ではないと考える。

<審査の概略>

本品目は医薬品事前評価相談（非臨床・薬理）（平成 〇〇年 〇月 〇日付 薬機審長発第 〇〇〇〇号）を受けており、当該相談で抽出された審査上の課題等を踏まえて、承認申請資料が作成されている。機構は、提出された資料及び以下の検討から、ALL に対して、本薬の有効性は期待できるものと判断した。なお、心血管系の事象のうち、特に心電図に及ぼす本薬の影響については、イヌでの検討において、臨床使用時における本薬の曝露量と比較して高い曝露量が担保されていないものの、本薬の心電図に及ぼす影響については、国内外で実施された臨床試験成績によって確認されていると考える（「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について」の項及び「4. (iii) <審査の概略> (3) 9) 心血管関連事象」参照）。

本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下の3つの機序が考えられる、と説明している。

- 本薬は、デオキシシチジンキナーゼによってリン酸化される（Cancer Res 1991; 51: 2386-94, Mol Pharmacol 1999; 55: 515-20）。リン酸化された本薬は、DNA に取り込まれ、DNA ポリメラーゼ α を阻害することで DNA の合成を阻害する（Cancer Res 1991; 51: 2386-94, Cancer Res 1996; 56: 3030-7）。
- 本薬がリボヌクレオチドリダクターゼの活性を阻害すること、本薬処理により細胞内のチミジン三リン酸以外のデオキシリボヌクレオチド三リン酸が枯渇することが示されており、本薬は DNA の基質を枯渇させることで、DNA 合成を阻害する（Cancer Res 1996; 56: 3030-7）。
- 本薬処理により、シトクロム c の放出、ミトコンドリアの膜電位の低下、カスパーゼの活性化が認められ、アポトーシスが誘導される。また、リン酸化された本薬が ATP の代わりに酸化的リン酸化及び膜透過性に係わるミトコンドリアタンパクに結合することにより、アポトーシスが誘導される。さらに、リン酸化された本薬がミトコンドリア DNA を損傷することで代謝機能を阻害することにより、アポトーシスが誘導される（Blood 2000; 96: 3537-43）。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素等に関する検討は、ヒト及び動物の生体試料を用いて行われた。

(i) 吸収

1) 単回投与

雄性マウスに本薬1.3及び13.3mg/kgを単回静脈内及び経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。静脈内投与後の血漿中本薬濃度は速やかに低下し、 $t_{1/2}$ は1.3及び13.3mg/kg群でそれぞれ0.5及び1.6時間であった。 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は投与量に比例して上昇した。 V_{dss} はマウス総体液量（0.73L/kg, Pharma Res 1993; 10: 1093-5）より大きく、本薬の組織移行性は良好であると考えられた、と申請者は説明している。

また、経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、1.3及び13.3mg/kg群でそれぞれ57及び81%であった。

本薬のPKパラメータ（雄性マウス、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	Vd _{ss} (L/kg)
静脈内	1.3	597.9	0.1*	560.3	0.5	2.32	1.39
	13.3	5,721	0.1*	5,092	1.6	2.61	2.61
経口	1.3	127.2	0.5	320.1	1.1	—	—
	13.3	1,392	1.0	4,108	1.4	—	—

3匹/測定時点、*：初回採血時点

2) 反復投与

雄性ラットに¹⁴C標識した本薬25mg/kgを1日1回5日間連日静脈内投与し、投与5日目における血漿中放射能濃度が検討された。血漿中放射能濃度は三相性に低下し、α相、β相及びγ相におけるt_{1/2}はそれぞれ0.3、1.4及び18.4時間であり、また、C_{max}、AUC_{0-24h}及びVd_{ss}はそれぞれ9.48µg-Eq/g、17.1µg-Eq·h/g及び7.2L/kgであった。Vd_{ss}はラット総体液量（0.67L/kg、Pharma Res 1993; 10: 1093-5）より大きく、未変化体及び代謝物の組織移行性は良好であると考えられた。また、本試験のγ相におけるt_{1/2}が下記ラット反復投与試験のt_{1/2}（1.6～1.9時間）と比べて長かった一因として、採血時点の差（本試験：投与後24時間まで、下記試験：投与後10時間まで）が考えられる、と申請者は説明している。

雌雄ラットに、1日1回5日間連日静脈内投与後23日間休薬を1クールとして、本薬6.25、12.5及び25mg/kgを6クール投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。投与初日及び投与145日目（第6クルールの5日目）のC_{max}及びAUCは、雄に比べて雌で高い傾向を示し、特に投与初日の25mg/kg群でその差は大きかった。C_{max}及びAUCは雄では投与量に比例して上昇したが、雌では投与初日の12.5mg/kg群と25mg/kg群との間で用量比を超える上昇が認められた。t_{1/2}は投与初日及び投与145日目において1.6～1.9時間であり、雌雄で同様であった。反復投与により本薬の蓄積が認められ、投与145日目におけるC_{max}及びAUC_{0-10h}は投与初日のそれぞれ2.2～2.9倍及び1.3～1.7倍であった。

雌で認められたPKの非線形性について、申請者は以下のように説明している。

ラットにおいて本薬は主に尿中排泄され、これには有機カチオントランスポーター2（以下、「OCT」2）を介した尿細管分泌が関与すると考えられる（「(4) 排泄」の項参照）。ラット腎臓では雄に比べて雌でOCT2の発現量が低いことが報告されていることから（薬学誌2002; 122: 957-65）、雌ではOCT2を介した本薬の腎排泄が飽和した可能性がある。

本薬のPKパラメータ（雌雄ラット、反復静脈内投与）

測定日	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
投与初日	6.25	雄	1,277	2,991	3,041	1.7
		雌	1,477	3,518	3,600	1.9
	12.5	雄	2,348	6,585	6,662	1.6
		雌	2,905	8,393	8,565	1.8
	25	雄	6,722	13,227	13,461	1.9
		雌	14,979	22,682	22,968	1.7
投与145日	6.25	雄	3,688	4,396	—	1.7
		雌	4,021	6,027	—	1.9
	12.5	雄	6,114	10,585	—	1.6
		雌	6,409	11,240	—	1.8
	25	雄	NC	NC	—	NC
		雌	NC	NC	—	NC

3匹/測定時点、NC：多くの動物が死亡又は切迫屠殺に至ったため算出せず

雌雄イヌに、1日1回5日間連日静脈内投与後23日間休薬を1クールとして、本薬0.375、0.75、1.5及び3mg/kgを6クール投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。なお、3mg/kg群で

は第1クールで重度の毒性が認められたため、以降の投与は中止された。

各PKパラメータに性差は認められず、投与5日目及び投与145日目（第6クールの5日目）における C_{max} 及び AUC_{0-12h} は概ね投与量に比例して上昇した。投与5日目及び投与145日目における $t_{1/2}$ は1.6～2.0時間であり、また、 C_{max} 及び AUC_{0-12h} は両測定日で同程度であった。 Vd_{ss} はイヌ総体液量（0.60L/kg、Pharma Res 1993; 10: 1093-5）より大きく、本薬の組織移行性は良好であると考えられた、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ（雌雄イヌ、反復静脈内投与）

測定日	投与量 (mg/kg)	性別	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{ss} (L/h/kg)	Vd_{ss} (L/kg)
投与5日	0.375	雄	2	310±47* ¹	850±162	1.7±0.1	0.45±0.09	0.93±0.21
		雌	2	286±28* ²	703±118	1.7±0.1	0.54±0.09	1.14±0.18
	0.75	雄	5	625±79* ³	1,755±342	2.0±0.5	0.44±0.09	1.03±0.09
		雌	6	617±54	1,668±382	1.8±0.3	0.47±0.09	1.03±0.10
	1.5	雄	6	1,206±162	2,874±715	1.8±0.3	0.55±0.16	1.10±0.14
		雌	6	1,270±126	3,083±289	1.8±0.3	0.49±0.05	1.04±0.14
3.0	雄	3	2,368±170	5,331±759	2.0±0.2	0.57±0.08	1.17±0.03	
	雌	3	2,329±275	5,457±1,049	1.7±0.2	0.56±0.11	1.09±0.10	
投与145日	0.375	雄	2	297±17* ⁴	811±109	1.7±0.0	0.47±0.06	1.23±0.25
		雌	2	301±66* ⁴	899±136	1.6±0.0	0.42±0.06	1.27±0.71
	0.75	雄	4	563±100* ¹	1,484±277	1.9±0.4	0.52±0.11	1.15±0.12
		雌	3	563±71	1,370±308	1.8±0.2	0.57±0.15	1.20±0.20
	1.5	雄	3	1,096±116	2,610±448	1.9±0.2	0.59±0.11	1.24±0.14
		雌	5	1,143±96	2,621±285	1.8±0.4	0.58±0.06	1.16±0.18

算術平均±標準偏差、3mg/kg群では第1クールで重度の毒性が認められたため、以降の投与は中止された、*1：n=5、*2：n=3、*3：n=6、*4：n=4

(2) 分布

1) 組織分布

雄性アルビノラットに¹⁴C標識した本薬25mg/kgを1日1回5日間連日静脈内投与し、投与5日目における放射能の組織分布が検討された。小腸及び消化管内容物を除いて、組織中放射能濃度は初回測定時点（投与後0.5時間）に最高値を示し、腎臓（組織/血漿中濃度比（以下、同様）：9.0）、膀胱（28）、尿（48）、肝臓（4.5）、盲腸（7.1）、大腸内容物（12）、リンパ節（5.3）、胸腺（6.7）、脾臓（13）等で高値を示した。最終測定時点（投与後30時間）では、尿、膀胱、大腸、盲腸内容物、前立腺等を除いて、組織中放射能濃度は1µg-Eq/g未満に低下した。中枢神経系（小脳、大脳、髄質及び脊髄）の組織中放射能濃度は低く（組織/血漿中濃度比：0.033～0.188）、投与後6時間以降はいずれも定量下限（0.274µg-Eq/g）未満であった。以上の結果について、申請者は以下のように説明している。

- 投与後の放射能は全身に広範かつ速やかに分布し、組織中放射能濃度はほとんどの組織で血漿中より高値を示した。一方、中枢神経系への放射能の移行性は低かった。
- 組織中放射能濃度は初回測定時点に最高値を示した後、経時的に低下した。なお、前立腺及び精囊における放射能の消失は他の組織より遅い傾向が認められたが、毒性試験では当該組織において特段の所見は認められなかった。
- 腎臓及び尿で認められた放射能は主に未変化体の尿中排泄（「(4) 排泄」の項参照）に起因し、また、消化管内容物で認められた放射能は未変化体又は代謝物の胆汁中排泄に由来する可能性がある。
- 毒性試験において心毒性が認められたが、心筋における組織中放射能濃度は、骨格筋に比べると2倍程度高値を示したものの、肝臓や腎臓と同程度又はやや低値であり、放射能の心筋への異常な分布は認められなかった。

ヒト拡散型トランスポーター（以下、「ENT」）1を発現するCCRF-CEM細胞株、ENT1を欠損させた後に各種トランスポーターを強制発現させたCCRF-CEM細胞株等を用いた検討が

ら、本薬は、ヒトENT1及びENT2、並びにヒト濃縮型ヌクレオシドトランスポーター（以下、「CNT」）2及びCNT3の基質であり、ヒトCNT1の基質ではないことが報告されており（Mol Pharmacol 2006; 69: 346-53）、腫瘍細胞を含む細胞内への本薬の取り込みには、受動拡散に加えて、ヒトENT1、ヒトENT2、ヒトCNT2及びヒトCNT3が関与していると考えられる、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

本薬をヒト血漿とインキュベートし、平衡透析法により血漿タンパク結合が検討された。その結果、血漿タンパク結合率（算術平均）は本薬20、200及び2,000ng/mLでそれぞれ11.8、20.2及び21.1%であった。

雄性ラットに¹⁴C標識した本薬25mg/kgを1日1回5日間連日静脈内投与したとき、投与5日目の投与後0.5～30時間における放射能の血液/血漿中濃度比（算術平均）は1.12～1.53であり、ラットにおいて未変化体及び代謝物は血球移行性を示すと考えられた、と申請者は説明している。

本薬をヒト血液とインキュベートしたとき、血液/血漿中濃度比（算術平均）は本薬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。以上より、ヒトにおいて本薬は血球移行性を示すと考えられた、と申請者は説明している。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていないが、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において胎児毒性及び催奇形性が認められていることから、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vivo*

雄性ラットに¹⁴C標識した本薬25及び50mg/kgを5日間連日静脈内投与し、血漿、心筋、肝臓、尿及び糞中の代謝物が検討された（尿及び糞は25mg/kgのみ）。なお、50mg/kg群では3回目投与後までに全例が死亡した。

血漿、心筋、肝臓、尿及び糞中には、未変化体に加えて、それぞれ12、5、7、8及び13種類の代謝物が検出された。25mg/kg群における各試料中の未変化体及び構造決定された代謝物の割合は下表のとおりであった。血漿、尿及び糞中の主代謝物は酸化脱アミノ化により生成する6-ケト体であった。また、毒性試験において心毒性が認められたが、心筋及び肝臓中の代謝物プロファイルは同様であり、心筋において異常な濃度を示す代謝物は認められなかった、と申請者は説明している。

各試料中の本薬の代謝物の割合（雄性ラット、25mg/kg反復静脈内投与）

試料	合計*1	未変化体	2-クロロアデニン	6-ケト体	カルボキシ体 又はメトキシ体	硫酸抱合体
1日あたりの放射能総回収量に対する割合 (%) *2						
尿	82	71	BLQ	6.7	0.55	1.4
糞	12	0.65	0.3	6.8	0.23	1.7
血漿又は組織中総放射能に対する割合 (%)						
血漿（投与後0.5時間）*3	—	93	ND	3.6	0.65	ND
血漿（投与後24時間）*3	—	63	ND	37	BLQ	ND
心筋（投与後2時間）*3	—	99	ND	1.4	ND	ND
肝臓（投与後2時間）*3	—	97	ND	0.93	ND	ND

BLQ：定量下限未満、ND：検出されず、*1：構造未決定の代謝物も含む、*2：1～5日目の算術平均、*3：投与5日目

雄性ラットから単離した肝臓を用いた灌流モデルにおいて、本薬初期濃度が2又は20 $\mu\text{g/mL}$ となるように本薬を灌流液に添加したとき、灌流液中の本薬濃度は経時的に低下し、灌流液中に代謝物として2-クロロアデニンが認められたこと、並びに胆汁中に未変化体及び2-クロロアデニンが認められ、胆汁中排泄率（添加量に対する割合）はそれぞれ1%未満及び0.1%未満であったことが報告されている（Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1995; 20: 225-32）。

2) *in vitro*

本薬（1 $\mu\text{mol/L}$ ）をラット及びヒトの肝マイクロソームと32分間インキュベートしたとき、未変化体の減少は認められず、いずれの種においても本薬はCYP分子種による代謝をほとんど受けなかった。

^{14}C 標識した本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を雄性ラット、雄性イヌ及びヒト（女性）の肝細胞と6時間インキュベートしたとき、未変化体残存率はそれぞれ95、96及び99.8%であり、いずれの種の肝細胞においても本薬はほとんど代謝を受けなかった。代謝物は動物種全体で11種類認められた。ヒト肝細胞で認められた代謝物は硫酸抱合体のみであり、これはラット及びイヌの肝細胞でも認められた。

本薬（0.1、1及び10 $\mu\text{mol/L}$ ）を遺伝子組換えヒトアデノシンデアミナーゼ、並びにモノアミンオキダーゼ-A及び-Bと60分間インキュベートしたとき、いずれも未変化体の減少は認められなかったものの、アデノシンデアミナーゼでのみ6-ケト体の生成がわずかに認められた。

以上の結果及び本薬はアデノシンと構造が類似していることを考慮すると、本薬の6-ケト体への代謝にはアデノシンデアミナーゼが関与する可能性が高い、と申請者は説明している。

^3H 標識した本薬をCCRF-CEM細胞株とインキュベートしたとき、細胞内に未変化体は認められず、代謝物として一リン酸体、二リン酸体及び活性代謝物である三リン酸体が認められた。細胞内の総リン酸体濃度は、インキュベート開始後4時間に最大となった。また、主代謝物が一リン酸体であったことから、デオキシシチジンキナーゼによって一リン酸体に代謝された後、二リン酸体への変換が律速段階であることが示唆されたことが報告されている（Cancer Res 1995; 55: 2847-52）。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬25及び50mg/kgを1日1回5日間連日静脈内投与し、放射能の尿中及び糞中排泄が検討された。なお、50mg/kg群では3回目投与後までに全例が死亡した。

25mg/kg群における5日目投与後0～24時間の放射能回収率（投与量に対する割合）は、尿、糞及びケージ洗液中でそれぞれ77.1、10.8及び5.95%であった。ケージ洗液中に糞の混入は認められなかったことから、ケージ洗液中の放射能を尿由来と見なした場合、ラット*in vivo*代謝試験での尿及び糞中放射能に占める未変化体及び代謝物の割合（尿：未変化体87.2%、代謝物12.8%、糞：同6.9%、93.1%）に基づく、本薬は投与後24時間までに未変化体及び代謝物として、尿中にそれぞれ投与量の72.4及び10.6%、並びに糞中にそれぞれ0.75及び10.1%が排泄されると推定された。以上より、ラットにおいて未変化体は主に尿中排泄され、胆汁中排泄を介すると考えられる糞中排泄はわずかである、と申請者は説明している。

また、尿中放射能に占める未変化体の割合（87.2%）に基づく、未変化体の腎クリアランスは240mL/hと推定され、ラット糸球体濾過量（78.6mL/h、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）及び未変化体の非結合型分率（87%、Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33: 484-8）から算出される未変化体の糸球体濾過量（68mL/h）より大きかったことから、未変化体は尿細管分泌を受けることが示唆された、と申請者は説明している。

雄性ラットから単離した腎臓を用いた灌流モデルにおいて、本薬の腎排泄の機序が検討された。

本薬の腎排泄比（腎クリアランス/（非結合型分率×糸球体濾過量））により算出、灌流液中での本薬の非結合型分率は89%）は、灌流液中の目標本薬濃度2、10、25及び50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でそれぞれ1.3、1.5、1.2及び0.78であり、特に50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で低値を示した。以上から、本薬の腎排泄には糸球体濾過、尿細管分泌及び尿細管再吸収が関与し、高濃度では尿細管分泌が飽和する可能性が示唆された。尿細管分泌が最大速度の50%に低下する濃度（ K_m 値）は18.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と推定された、と申請者は説明している。

エラグ酸、プロベネシド（以上、有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）阻害剤）、チラミン、シメチジン（以上、OCT阻害剤）、イトラコナゾール（P-糖タンパク阻害剤）、ジゴキシン、シタラビン及びフルダラビン存在下で本薬（目標濃度2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を灌流したとき、腎排泄比は阻害剤非存在下に比べて、シメチジン存在下では65%低下し、エラグ酸、イトラコナゾール及びシタラビン存在下ではそれぞれ58、58及び42%上昇した。シメチジン存在下で腎排泄比が低下しこと、及びシメチジンはOAT2よりもOAT1に親和性が高いことから、OCT2が本薬の尿細管分泌に関与していると考えられた。また、シタラビン存在下で腎排泄比が上昇したこと、腎上皮細胞の刷子縁膜に発現するCNT等が本薬の尿細管再吸収に関与する可能性が示唆された。一方、エラグ酸及びイトラコナゾール存在下で腎排泄比の上昇が認められたことから尿細管再吸収の阻害が考えられるものの、その機序は明確ではない、と申請者は説明している。

雌雄ラットに本薬6.5mg/kgを単独静脈内投与、及びシメチジン250mg/kgと併用投与したとき、単独投与に比べて併用投与では $AUC_{0-\infty}$ は2.7倍上昇し、CLは39%に低下したこと、ラット灌流モデルでの結果と同様に、シメチジンによりラットOCT2を介した本薬の腎排泄が阻害されたと考えられる、と申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄の検討は実施されておらず、乳汁中排泄は不明であるため、本薬投与中は授乳を避けさせる旨を添付文書にて注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬（5及び50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）存在下で各CYP分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4）の特異的基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、本薬50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ においてもCYP分子種に対する阻害作用は認められなかった。

本薬（0.0016～50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、CYP2C19のみ0.0016～100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）存在下で遺伝子組換えヒトCYP分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4）及びその基質をインキュベートしたとき、 IC_{50} 値はCYP2C19では33 $\mu\text{mol}/\text{L}$ （10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 相当）であり、他のCYP分子種では50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 超であった。

国内第I相試験（CLO05908試験）における本薬52mg/m²投与終了時の平均血漿中本薬濃度は683.5ng/mLであり（「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 国内第I相試験」の項参照）、CYP2C19に対する IC_{50} 値は当該 C_{max} より15倍高いことから、臨床使用時に本薬のCYP2C19阻害作用に起因する薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低い、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

ヒト肝細胞（3例由来）を本薬（500、4,000及び12,000ng/mL）で3日間処理し、CYP1A2及び3A4の酵素活性が検討された。陽性対照（CYP1A2：10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ β ナフトフラボン、

CYP3A4：25 μ mol/Lリファンピシン)におけるCYP1A2及び3A4活性は3/3例由来の肝細胞で上昇し、陰性対照(溶媒)のそれぞれ6~28及び15~70倍であった。本薬存在下では、2/3例由来の肝細胞でCYP1A2及び3A4活性の上昇が認められたものの、いずれも濃度依存的な上昇ではなく、陰性対照のそれぞれ1.7~2.0倍及び2.0~2.6倍であった。

国内第I相試験(CLO05908試験)における本薬52mg/m²投与終了時の平均血漿中本薬濃度は683.5ng/mLであり、本試験における最高濃度(12,000ng/mL)は当該C_{max}より18倍高いことから、臨床使用時に本薬のCYP1A2及び3A4誘導作用に起因する薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低い、と申請者は説明している。

<審査の概略>

本品目は医薬品事前評価相談(非臨床・薬物動態)(平成●年●月●日付 薬機審長発第●●●●号)を受けており、当該相談で抽出された審査上の課題等を踏まえて、承認申請資料が作成されている。機構は、提出された資料及び以下の検討から、下記に示す本薬の薬物動態学的相互作用を除いて、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用

ラットにおける本薬の腎排泄はOCT阻害剤であるシメチジンにより阻害され、ラットに本薬及びシメチジンを併用投与したとき、本薬単独投与時に比べて、本薬のAUC_{0-∞}は上昇し、CLは低下した(「<提出された資料の概略>(4)排泄」の項参照)。機構は、臨床使用時にOCT等のトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用が生じる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について検討された公表論文はなかったが、急性骨髄性白血病患者を対象としてシメチジンが本薬のPKに及ぼす影響を検討した臨床試験の中間成績が米国臨床腫瘍学会で報告されており(J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e13074))、シメチジン併用投与時では、本薬単独投与時に比べて、本薬のAUC_{0-∞}は21%上昇し、CLは18%低下する結果が得られている。

機構は、以下のように考える。

ヒトにおける本薬の腎排泄の機序を詳細に検討した試験成績は得られていないものの、本薬のPKに及ぼすシメチジンの影響を検討した上記の臨床試験報告を踏まえると、シメチジン等のOCT阻害剤により本薬の曝露量が上昇する可能性はあると考える。シメチジンは腎上皮細胞の刷子縁膜に発現するヒトMultidrug And Toxin Extrusion (MATE) 1を阻害するとの報告(Drug Metab Dispos 2009; 37: 555-9)もなされていることから、OCT2やMATE1を含めて本薬を基質とするトランスポーターに関する情報や、当該トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用については、公表論文等を含めて、今後も継続的に情報収集していく必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として、マウス及びラットを用いた検討が実施された。

1) マウス単回腹腔内投与毒性試験(報告書MDACC1、非GLP試験)

Balb/cマウス(雌雄各10例)に本薬75mg/kgが単回腹腔内投与され、投与後35日間の観察が行われた。本薬に起因する死亡動物は認められず、精巣の萎縮及び変性、卵巣の萎縮、小腸腸管関連リンパ組織の過形成、化膿性肉芽腫性腹膜炎等の所見が認められた。

2) ラット単回静脈内投与毒性試験 (報告書 CLO.00.48)

小核試験の用量設定試験でSD ラット (雌雄各 3 例/群) に本薬 50 及び 100mg/kg が静脈内投与され、投与後 3 日間の観察が行われた。いずれの投与群でも投与直後に嗜眠、不整呼吸等が認められ、50mg/kg 投与群の雄 1 例、100mg/kg 投与群の雌雄全例が死亡した。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス、ラット及びイヌを用いた検討が実施された。

1) マウス 7 日間反復腹腔内投与毒性試験 (報告書 MDACCI、非 GLP 試験)

Balb/c マウス (雌雄各 1~10 例/群) に本薬 (0 (溶媒対照) ~200mg/kg) が、1 日 1 回又は 1 日 2 回 7 日間反復腹腔内投与された。本薬に起因する死亡動物は、1 日 1 回投与においては最高投与量である 100mg/kg/日まで認められなかったが、1 日 2 回投与においては 75mg/kg/日 (37.5mg/kg、1 日 2 回投与) 以上の投与群で認められた。

標的器官は骨髄、リンパ組織、消化管、精巣等の増殖性の高い組織/器官であり、消化管毒性が用量制限毒性 (以下、「DLT」) であることが示された。1 日 1 回 7 日間反復投与時の MTD 及び最小致死量 (以下、「LLD」) はいずれも 100mg/kg/日を超えるものと判断しているが、1 日 2 回 7 日間反復投与時の MTD 及び LLD はそれぞれ 50 及び 75mg/kg/日と判断されており、本薬の毒性は 1 日 1 回投与と比較して 1 日 2 回投与で強いことが示唆された。1 日 2 回投与における毒性増強の原因としては、毒性発現濃度を超える曝露量に曝される時間が長くなった可能性、及び分割投与したことにより薬物吸収量が増加した可能性が考えられた。

2) ラット 5 日間反復静脈内投与毒性試験 (報告書 0106-01、0110-02)

F344 ラット (雄 10 例/群) に、本薬 0 (溶媒対照)、12.5、25、50 及び 100mg/kg/日が、1 日 1 回 5 日間反復低速ボーラス静脈内投与、並びに本薬 0 (溶媒対照)、25、50 及び 100mg/kg/日が、1 日 1 回 5 日間反復点滴静脈内投与された。剖検は投与開始から 8/9 日目及び 29/30 日目に実施された。本薬に起因する死亡動物は、低速ボーラス静脈内投与では、50 及び 100mg/kg/日投与群でそれぞれ 4/10 及び 5/5 例、点滴静脈内投与では、50 及び 100mg/kg/日投与群でそれぞれ 2/10 及び 5/5 例に認められた。なお、いずれの投与方法でも 100mg/kg/日群で早期に死亡が認められたため、残りの 5 例は投与されなかった。

一般状態の変化について、低速ボーラス静脈内投与では、すべての本薬群で用量依存的な自発運動の低下が観察され、死亡動物の多くでは呼吸困難及び痙攣も観察された。点滴静脈内投与では、50mg/kg/日以上の投与群で自発運動の低下が観察され、100mg/kg/日投与群の 2 例で死亡前に痙攣が観察された。体重について、いずれの投与方法においても 25mg/kg/日以上の投与群で一過性の低値が認められた。摂餌量について、いずれの投与方法においてもすべての本薬群で投与開始から 8 日目に一過性の低値が認められた。血液学的検査について、いずれの投与方法においても 25mg/kg/日以上の投与群で投与開始から 8~15 日目にかけて一過性の白血球系細胞の低値が認められた。病理組織学的変化について、低速ボーラス静脈内投与において 50mg/kg/日投与群で左室、心室中隔及び左房の心筋に重度の変性所見が認められ、生存動物では当該所見の線維化への進展が認められた。また、点滴静脈内投与においても、50mg/kg/日投与群で左室、心室中隔及び左房の心筋に変性所見が認められたが、その程度は低速ボーラス静脈内投与に比べて軽度なものと判断され、心毒性の発現には AUC でなく、 C_{max} が関与している可能性が示唆された。その他、胸腺のリンパ球枯渇が低速ボーラス静脈内投与試験では 50mg/kg/日投与群で、点滴静脈内投与では 25mg/kg/日以上の投与群で認められた。

以上の結果より、いずれの投与方法においても、MTD 及び LLD はそれぞれ 25 及び 50mg/kg/日と判断された。

3) ラット6カ月間反復静脈内投与毒性試験 (報告書 0204-03)

F344 ラット (雌雄 15 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、6.25、12.5 及び 25mg/kg/日が、1 日 1 回 5 日間反復低速ボラス静脈内投与後 23 日間休薬を 1 クールとして、最大 6 クール投与された (別に TK 試験群が設定された、「3. (ii) <薬物動態試験成績の概要> (1) 吸収 2) 反復投与」の項参照)。剖検は試験 65 日目 (A 期: 第 2 クール+5 日間の投与終了 4 日後)、149 日目 (B 期: 第 5 クール+5 日間の投与終了 4 日後) 又は 163 日目 (C 期: 第 5 クール+5 日間の投与終了 18 日後) に実施された。本薬に起因する死亡動物は、25mg/kg/日投与群において、第 3 クールまで投与された A 期の動物で 1/10 例、第 6 クールまで投与された B 及び C 期の動物でそれぞれ 8/10 及び 9/10 例の死亡又は瀕死のため安楽死が行われており、投与クルールの増加に伴う毒性の増強が示唆された。

一般状態の変化について、本薬の投与期間中及びその後の短期間に多く発現し、動物の状態悪化に伴う非特異的なものと判断された。体重について、雄のみに変化が認められ、6.25mg/kg/日投与群では第 6 クール以降、12.5mg/kg/日投与群では第 4 クール以降、25mg/kg/日投与群では第 3 クール以降に継続的な体重の低値が認められた。摂餌量について、雌雄ともに 12.5mg/kg/日以上投与群で、本薬の投与期間から投与直後にかけて一過性の低値が認められた。血液学的検査について、赤血球及び白血球系パラメータともに低値が認められ、特に 12.5mg/kg/日以上投与群で顕著であった。病理組織学的変化について、本薬の薬理作用から予測されるように主に増殖の活発な器官・組織に対して用量依存的に認められ、骨髄及びリンパ系組織における細胞密度の低下、小腸における絨毛萎縮及び腺窩におけるアポトーシス、精巣における精上皮の変性等が認められた。その他、心臓においては、心筋の変性/壊死、炎症、線維化及び代償性の肥大所見が認められ、これに起因する心不全がラットにおける死因と推察された。また、肝臓においては、肝細胞の壊死と再生が繰り返したことを示唆する病理像が認められており、小葉中心性に肝細胞の好酸性化が認められたことに加えて、びまん性の肝細胞肥大及び単細胞壊死が認められた。腎臓では軽度な糸球体腎症が認められた。

以上の結果より、本薬の毒性は本試験の投与スケジュールにおいて蓄積性に強度を増すことが示され、MTD は 12.5mg/kg/日と判断された。

4) ラット3週間連続静脈内及び経口投与毒性試験 (報告書 0204-05)

F344 ラット (雄 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、15、30 及び 60mg/kg が、週 1 回 3 週間反復低速ボラス静脈内投与又は経口投与された。剖検は投与開始から 17 日目及び 27 日目 (それぞれ最終投与の 3 日後及び 13 日後) に実施された。本薬に起因する死亡動物は、60mg/kg 静脈内投与群の 1/10 例で 2 回目の投与後に認められ、同群の動物では自発運動の低下、流涎、よろめき歩行、着色尿、異常呼吸等の所見も観察された。

体重について、静脈内投与群の 60mg/kg で低値が認められた。摂餌量について、静脈内投与群の 30mg/kg 以上及び経口投与群の 60mg/kg で低値が認められた。血液学的検査について、静脈内投与群の 30mg/kg 以上及び経口投与群の 15mg/kg 以上で白血球数及びリンパ球数の低値が認められた。病理組織学的変化について、いずれの投与経路でもリンパ系組織におけるリンパ球枯渇が用量依存的に認められたが、投与開始から 17 日目の剖検時に比べ、27 日目の剖検時において程度が軽減していることから、可逆性の変化であると判断された。その他、60mg/kg 静脈内及び経口投与群で赤脾髄における髄外造血が認められた。また、心筋の変性所見は 60mg/kg 静脈内投与群に認められた。

以上の結果より、毒性所見のプロファイルは検討された投与経路間で類似しているものの、心筋障害については静脈内投与で強く発現する可能性が示唆された。

5) イヌ7日間及び5日間反復静脈内投与毒性試験 (報告書 MDACC2、非 GLP 試験)

ビーグル犬 (雄 3 例) に本薬 7.5mg/kg が、1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与された。投与 3 日目に重度の嘔吐及び下痢が発現し、5 回目の投与後に本薬の投与を中止したものの、すべ

ての動物が投与開始から 6～8 日目に死亡した。死因は消化管毒性であり、標的器官/組織は精巣、消化管、リンパ組織、骨髄等の増殖能が高い器官/組織と判断された。

また、ビーグル犬（雄 3 例）に本薬 0.75mg/kg が、1 日 1 回 5 日間低速ボラス静脈内投与された。死亡動物は認められず、投与開始 39 又は 40 日目の剖検において観察された病理組織学的変化は軽度の急性腸炎及びリンパ組織の過形成であった。

以上の結果より、MTD は 0.75mg/kg/日、LLD は 7.5mg/kg/日と判断された。

6) イヌ 5 日間点滴静脈内投与毒性試験（報告書 0111-01、非 GLP 試験）

ビーグル犬（雄各 1 例）に本薬 1.25、2.5 及び 5mg/kg が、1 日 1 回 5 日間点滴静脈内投与された。剖検は試験 29 日目に実施された。本薬に起因する死亡動物は、5mg/kg/日を投与した動物 1 例（8 日目）に認められ、死因として消化管毒性が疑われた。すべての投与量で嘔吐、便量の減少及び便性状の変化等が用量依存的に認められた。5mg/kg/日投与の動物では自発運動の低下や振戦が認められた。

体重及び摂餌量について、用量依存的な減少が 8～10 日目まで認められたが、その後回復した。血液学的検査について、8 日目に白血球系細胞及び網状赤血球数の低値が用量依存的に認められ、2.5mg/kg/日投与の動物では血小板数及びリンパ球数の低値も認められた。血液学的検査について、1.25 及び 2.5mg/kg/日投与の動物で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の低値が 17 又は 22 日目～29 日目にかけて認められた。血液生化学的検査値について、2.5mg/kg/日投与の動物で ALT の高値が 17 日目に認められたのみであった。

以上の結果より、MTD は 2.5mg/kg/日、LLD は 5mg/kg/日と判断された。

7) イヌ 6 カ月間点滴静脈内投与毒性試験（報告書 0203-01）

ビーグル犬（雌雄 4～6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.375、0.75、1.5 及び 3mg/kg が、1 日 1 回 5 日間連日点滴静脈内投与後 23 日間休薬を 1 クールとして、最大 6 クール投与された（別に TK 試験群が設定された、「3. (ii) <薬物動態試験成績の概要> (1) 吸収 2) 反復投与」の項参照）。剖検は 65 日目（A 期：第 2 クール+5 日間の投与終了 4 日後）、149 日目（B 期：第 5 クール+5 日間の投与終了 4 日後）又は 163 日目（C 期：第 5 クール+5 日間の投与終了 18 日後）に実施された。

本薬に起因する死亡動物（死亡又は瀕死のため安楽死）は、3mg/kg/日投与群において第 1 クール投与中に 4/4 例に認められた。また、1.5mg/kg/日投与群においても、第 1 クールの終了後に 4/12 例を状態悪化のため安楽死させた。死因としては消化管毒性が疑われた。

一般状態の変化について、便量の減少、便性状の変化、嘔吐、流涎、自発運動の低下等の所見が用量依存的にすべての投与群で認められた。体重及び摂餌量について、0.75mg/kg/日以上投与群において、投与期間中及び投与終了後の数日間に摂餌量の低値を伴った体重の減少が認められた。血液学的検査について、0.75mg/kg/日以上投与群において、白血球数の低値が認められ、一部の個体では赤血球、網状赤血球及び血小板数の低値を伴っていたが、これらの血液学的変化は休薬により回復することが示唆された。病理組織学的変化について、0.75mg/kg/日以上投与群において消化管（炎症、粘膜の出血等）、骨髄（細胞数減少）、リンパ組織（リンパ球減少）、精巣（精細管の変性等）、精巣上体（細胞数減少）等の増殖活性の高い器官/組織に主として変化が認められ、精巣及び精巣上体における変化は 0.375mg/kg/日投与群においても認められた。

以上の結果より、精巣毒性以外の本薬の毒性は本試験の投与スケジュールにおいて蓄積性に悪化しないことが示唆され、MTD は 0.75mg/kg/日、LLD は 1.5mg/kg と判断された。

(3) 遺伝毒性試験（報告書 CLO.00.07.02、CLO.00.07.03、CLO.00.48）

遺伝毒性試験は、ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537）並びに大腸菌（WP2 uvrA）を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いる染色体異常試験及びラットを用いる小核試験が実施され、染色体異常試験及び小核試験にお

いて陽性結果が示された。

(4) がん原性試験

本薬は遺伝毒性陽性であり、明らかながん原性物質と考えられることから、がん原性試験を実施する必要はないものと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

反復投与毒性試験の結果より、本薬は雌雄の受・授胎能に影響を及ぼすことが推察されることから実施されていない。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験（報告書 0202-01）

妊娠 SD ラット（各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1、3、10 及び 30mg/kg が、妊娠 7～17 日に 1 日 1 回低速ボーラス静脈内投与され、妊娠 21 日に帝王切開された。本薬に起因する死亡動物（死亡又は瀕死による安楽死）は、30mg/kg/日投与群で 3/10 例に認められた。

一般状態の変化について、3mg/kg/日以上の投与群で立毛、10mg/kg/日以上の投与群で自発運動の低下が認められ、30mg/kg/日投与群では自発運動の消失、正向反射の障害又は消失等も認められた。体重について、3mg/kg/日以上の投与群で母動物の体重増加抑制が認められた。胎児への影響について、10mg/kg/日以上の投与群で着床後胚損失率の高値、30mg/kg/日投与群で全胚吸収が認められた。10mg/kg/日投与群では胎児体重の低値が認められ、体幹の短縮や後肢及び尾に催奇形性を示唆する所見が認められた。

② ラット胚・胎児発生に関する試験（報告書 0204-01）

妊娠 SD ラット（各 25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、1、3 及び 9mg/kg が、妊娠 7～17 日に 1 日 1 回低速ボーラス静脈内投与され、妊娠 21 日に帝王切開された。本薬に起因する死亡動物は認められなかった。

一般状態の変化は認められなかった。体重について、9mg/kg/日投与群で投与期間中の母動物の体重増加抑制が認められた。胎児への影響について、9mg/kg/日投与群で着床後胚損失率の高値、生存胎児数の低値及び胎児体重の低値が認められた。催奇形性を示唆する所見について、3mg/kg/日以上の投与群で、主として体幹、指趾、四肢、尾、泌尿生殖器等に異常所見が認められた。

以上の結果より、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能に対し 3mg/kg/日、胚・胎児発生に対し 1mg/kg/日と判断された。

③ ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験（報告書 0202-02）

妊娠 NZW ウサギ（各 5 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.6、2、6 及び 20mg/kg が、妊娠 6～18 日に 1 日 1 回低速ボーラス静脈内投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。本薬に起因する死亡動物（母動物）は、20mg/kg/日投与群の 5/5 例で認められた。また、2mg/kg/日投与群の 1/5 例で流産が認められた。

一般状態の変化について、すべての投与群で軟便又は液状便が、6mg/kg/日以上の投与群では頻呼吸、便量の減少等が、20mg/kg/日投与群では自発運動の低下、脱毛等が認められた。体重について、2mg/kg/日以上の投与群で用量依存的な母体の体重増加抑制が認められた。胎児への影響について、2mg/kg/日以上の投与群で着床後胚損失率の高値が認められ、6mg/kg/日投与群では全胚吸収が認められた。また、2mg/kg/日投与群では胎児体重の低値が認められた。催奇形性を示唆する所見としては、0.6 及び 2mg/kg/日投与群で口蓋裂、四肢及び尾に関する異常、体幹の短縮、小顎等が認められた。

④ウサギ胚・胎児発生に関する試験（報告書 0204-02）

妊娠 NZW ウサギ（各 20 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.1、0.3 及び 1mg/kg が、妊娠 6～18 日に 1 日 1 回低速ボーラス静脈内投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。胎児への影響について、1mg/kg/日投与群において着床後胚損失率の高値及び胎児体重の低値が認められた。催奇形性を示唆する所見としては、0.3mg/kg/日以上以上の投与群で腹壁閉鎖障害、1mg/kg/日投与群では外表奇形として顔面奇形、四肢及び尾に関する異常、体幹の短縮等、内臓奇形として水頭症や心血管系、肺、腎臓等の異常が、骨格奇形として頭骨、体軸骨格及び四肢の骨格異常が認められた。

以上の結果より、無毒性量は母動物の一般毒性に対し 1mg/kg/日、母動物の生殖能に対し 0.3mg/kg/日、胚・胎児発生に対し 0.1mg/kg/日と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性試験（報告書 MBU00008、MBU00010、MBU00009、MBU00011）

原薬及び製剤の眼粘膜刺激性について、ウサギを用いた検討が行われており、原薬は軽度な刺激性を、製剤は軽微な刺激性を有するものと判断された。

また、原薬及び製剤の皮膚刺激性についてもウサギを用いた検討がなされており、原薬は刺激性がなく、製剤は軽微な刺激性を有するものと判断された。

さらに、製剤を用いた反復静脈内投与毒性試験の結果より、本薬の血管及びその周囲組織に対する刺激性は強いものではないと判断された。

(7) その他の毒性試験

1) 心臓におけるバイオマーカー探索試験（報告書 0204-04）

F344 ラット（雄各 8 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、12.5、25 及び 50mg/kg が、1 日 1 回 5 日間低速ボーラス静脈内投与され、心筋のバイオマーカーとしてトロポニン I 及びクレアチンキナーゼ MB アイソザイム（以下、「CK-MB」）が測定された。本薬投与により心筋変性の認められたラットにおいて、トロポニン I の濃度は変化は検出されなかったが、CK-MB 値は高値を示した。

2) 免疫毒性試験

免疫毒性試験は実施されていないが、本薬投与により、免疫系組織に対する本薬の毒性作用が認められる可能性は高いと判断された。

3) 不純物の安全性に関する試験（報告書 3569.4、GT-237-TX-1、GT-237-TX-2）

安全性確認の必要な閾値を超える不純物として、分解生成物 9、10 及び 12 並びに類縁物質 D（ビス-糖 1）、E（ビス-プリン）及び F（ビス-糖 2）が認められている。これらについて、不純物濃度の異なる原薬及び分解生成物を添加した原薬を用いたラット 5 日間低速ボーラス静脈内投与による毒性試験が実施され、当該試験結果において、本薬の安全性プロファイルと異なる異なる所見等は認められなかった。

4) ラット血液学的毒性試験（報告書 0658-07156）

F344 ラット（雄各 12 例/群）に本薬 25 及び 40mg/kg が、1 日 1 回 5 日間反復静脈内及び経口投与、並びに本薬 0（溶媒対照）、6 及び 10mg/kg が、21 日間反復経口投与された。剖検は 8、15 又は 43 日目に実施された。本薬に起因する死亡動物は、40mg/kg/日静脈内投与群で 7/12 例に認められた。

血液学的検査について、8 日目にすべての投与群で白血球数、好中球数、リンパ球数及び網状赤血球数の減少が認められ、これらの細胞の減少の程度は経口投与群に比べ静脈内投

与群で大きかった。血液学的変化の回復は速やかであり、15又は22日目までに回復したが、リンパ球の回復は緩徐であり、43日目まで遅延した。

<審査の概略>

本品目は医薬品事前評価相談（非臨床・毒性）（平成●●年●月●日付 薬機審長発第●●●●号）を受けており、当該相談で抽出された審査上の課題等を踏まえて、承認申請資料が作成されている。機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の臨床使用は可能と判断した。ただし、非臨床試験から予測される本薬の毒性は、造血器系及びリンパ系の抑制、生殖器系への影響（精細管変性等）、心毒性、消化管毒性、中枢神経系への影響（痙攣等）、肝毒性（肝細胞壊死等）、腎毒性（糸球体腎症等）、胚・胎児毒性（催奇形性、胚致死作用等）、遺伝毒性（発がん性を含む）であり、本薬の臨床使用にあたっては、これらの毒性が発現する可能性について十分に注意を払う必要があるものとする。

(1) 光毒性の検討について

機構は、本薬の光毒性試験成績が提示されていないことから、本薬の光毒性を検討する必要性について説明を求め、申請者は以下の内容を回答した。

本薬の紫外吸収スペクトルは290～400nmの範囲に吸収がないため、紫外線の吸収はない。また、光安定性試験成績から本薬は光に対して安定な性質を有している（「1. <提出された資料の概略> (2) 4) 製剤の安定性」の項参照）。加えて、類薬の情報や海外における臨床試験成績（「4. (iv) 臨床試験において認められた有害事象等」参照）から、本薬が光毒性を有する可能性は極めて低いと考える。以上より、本薬の光毒性について、更なる検討を実施する必要はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 神経毒性について

機構は、本薬の臨床使用においても神経障害が高率（66.8%）に認められていること、及び類薬において重篤な神経障害が認められていることから、非臨床試験により本薬の神経毒性を検討する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の臨床使用で認められた神経障害は、頭痛、浮動性めまい、嗜眠、振戦等であり、類薬において発現が報告されている脱髄性の末梢性ニューロパシー等の重篤な神経障害は認められていない。また、本邦で実施した第I相臨床試験（CLO05908試験）においても、重篤な神経障害は報告されていない。さらに、安全性薬理試験や反復投与試験において認められた神経毒性に関連する所見は、いずれも死亡動物が認められる用量でのみ発現しており、死戦期の症状と考えられる。以上の結果より、本薬の神経毒性を検討する非臨床試験を実施する必要はないと考える。

ただし、神経障害の発現状況について、本薬の製造販売後において注意深く情報収集を行う予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 幼若動物を用いた検討について

機構は、本薬の投与対象が主に小児であることから、幼若動物等を用いた毒性試験を実施する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外の製造販売後における本薬の情報から、安全性プロファイルについて、成人と小児との間で大きな差異はないと考える。また、小児を対象とした海外臨床試験（ID99-383試験、CLO-212試験、CLO-222試験及びBIOV-111試験）において、安全性に対する年齢の影響は認められていないことから、幼若動物等を用いた非臨床試験を新たに実施する必要は

ないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 定量法

ヒト血漿中のクロファラビン（以下、「本薬」）及び6-ケト体濃度、並びに尿中の本薬濃度がLC-MS/MS法により測定された（定量下限はそれぞれ1.00ng/mL及び1.00ng/mL、並びに1.00µg/mL）。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

がん患者を対象として、本薬単独投与時の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

(1) 小児患者

1) 国内第I相試験（5.3.5.2.1：CLO05908試験<●●●●年●月～●●●●年●月>）

日本人の急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）患者7例（年齢：3～16歳）を対象に、本薬の安全性、忍容性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。2週間を1クールとして、本薬30及び52mg/m²を2時間かけて5日間連日静脈内投与し、血漿中の未変化体及び6-ケト体濃度、並びに尿中未変化体濃度が検討された。なお、30及び52mg/m²群で患者背景に差異が認められ、年齢はそれぞれ●～●歳及び●～●歳、体表面積はそれぞれ0.62～0.73及び1.13～1.35m²であった。未変化体のPKパラメータは下表のとおりであった。

未変化体のPKパラメータ（日本人の小児ALL患者）

測定日	投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	Vd _{ss} (L/m ²)	尿中排泄率*1 (%)
投与 初日	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	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

投与初日及び投与5日において、血漿中未変化体濃度は投与終了時にC_{max}を示した後、2.0～5.8時間のt_{1/2}で消失した。C_{max}及びAUCは用量比を超えて上昇し、体表面積あたりのCL及びVd_{ss}は52mg/m²群で低値を示す傾向が認められた。投与初日及び投与5日におけるC_{max}及びAUC_{0-10h}は同程度であり、反復投与による曝露量の上昇は認められなかった。t_{1/2}は投与5日で短かったが、これは両投与日で採血時点が異なること（投与初日：投与開始後24時間まで、投与5日：同10時間まで）に起因すると考えられる。また、投与初日における尿中排泄率は30及び52mg/m²でそれぞれ65及び85%であり、本薬は主に未変化体として尿中排泄された。なお、本薬の消失には腎外クリアランスも関与することが示唆されるが、その機序は明確ではない、と申請者は説明している。

C_{max}及びAUCが用量比を超えて上昇した点について申請者は以下のように説明している。30及び52mg/m²群で患者背景（年齢及び体表面積）に差が認められたものの、本薬を22歳以下の患者に体表面積あたりで調整した用量で投与したとき、年齢層による曝露量の明らかな差異は認められていない（「(4) 年齢が本薬のPKに及ぼす影響」の項参照）。また、白血球数が低下した場合、本薬のC_{max}が上昇する可能性が示唆されており（「(3) PPK解析」の項参照）、52mg/m²群の2/4例で白血球数が低値を示したが、当該患者でC_{max}が高い傾向は認

められなかった。以上から、曝露量が用量比を超えて上昇した理由は不明であるが、検討患者数が少なかったことを踏まえると、個体間又は個体内変動が影響している可能性も考えられる。

代謝物である6-ケト体の血漿中濃度について、 C_{max} 及びAUC（投与初日はAUC_{0-24h}、投与5日はAUC_{0-10h}）の未変化体に対する割合は、30mg/m²群では、投与初日でそれぞれ2.64及び2.59%、投与5日でそれぞれ2.00及び1.69%、52mg/m²群では、投与初日でそれぞれ1.75及び1.96%、投与5日でそれぞれ1.30及び1.74%であった。

2) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.5.2.2 : ID99-383試験<●●●年●月～●●●年●月>)

外国人の造血器腫瘍患者25例（PK解析対象は12例）（年齢：1～19歳）を対象に、本薬の忍容性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。2～6週間（試験開始時は2～4週間）を1クールとして、本薬11.25～70mg/m²を1～3時間（試験開始時は1時間）かけて5日間連日静脈内投与し、血漿中未変化体濃度及び細胞内クロファラビン5'-三リン酸（以下、「三リン酸体」）濃度が検討された。本試験におけるPKデータを用いて母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（「(3) PPK解析」の項参照）。また、52mg/m²群の投与初日における細胞内三リン酸体濃度（算術平均）は、投与終了直後で1,737ng/mL、投与終了後1時間で244.1ng/mLであった。

なお、本試験の4例を対象として、DNAに取り込まれた³H標識チミジン量を測定することにより、Leukemia blastでの本薬によるDNA合成阻害を検討した結果、本薬投与後にDNA合成は急速に低下し、52mg/m²投与では投与期間を通じてDNA合成阻害が維持されたことが報告されている（Blood 2004; 103: 784-9）。

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3 : CLO-212試験<●●●年●月～●●●年●月>)

外国人のALL患者62例（PK解析対象は22例）（年齢：1～20歳）を対象に、本薬の有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。2～6週間を1クールとして、本薬52mg/m²を2時間かけて5日間連日静脈内投与し、血漿中及び尿中の未変化体濃度が検討された。血漿中未変化体濃度のデータ（22例、221測定点）を基に、NONMEM version 5（GloboMax社）を用いてPPK解析が実施された。最終モデルは、体重をすべてのPKパラメータの共変量とする2-コンパートメントモデルであった。最終モデル構築後、各患者における未変化体のPKパラメータについて、経験的ベイズ推定値が算出された（下表）。

未変化体のPKパラメータ推定値（外国人の小児ALL患者）

測定日	n	C_{max} ^{*1} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (L/h/m ²)	CLr (L/h/m ²)	Vdss (L/m ²)	尿中排泄率 ^{*2} (%)
投与初日	22	459.4±188.6 ^{*3}	2,480±1290	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	19	613.5±283.1 ^{*3}	2,379±995	0.430±0.186	4.3±1.3	24.3±7.0	13.14±8.42 ^{*4}	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

4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.4 : CLO-222試験<●●●年●月～●●●年●月>)

外国人の急性骨髄性白血病（以下、「AML」）患者43例（PK解析対象は22例）（年齢：2～22歳）を対象に、本薬の有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。2～6週間を1クールとして、本薬52mg/m²を2時間かけて5日間連日静脈内投与し、血漿中及び尿中の未変化体濃度が検討された。血漿中未変化体濃度のデータ（19例、208測定点）を基に、NONMEM version 5を用いてPPK解析が実施された。最終モデルは、体重をすべてのPKパラメータの共変量とする2-コンパートメントモデルであった。最終モデル構築後、各患者における未変化体のPKパラメータについて、経験的ベイズ推定値が算出された（下表）。

未変化体のPKパラメータ推定値 (外国人の小児AML患者)

測定日	n	C _{max} ^{*1} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL (L/h/m ²)	CL _r (L/h/m ²)	V _{dss} (L/m ²)	尿中排泄率 ^{*2} (%)
投与初日	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 ^{*3}	171±73.5	54.6±35.2 ^{*3}
投与5日	17	511.6±251.9 ^{*4}	2,142±892	1.082±0.258	5.0±1.1	28.5±12.6	21.79±14.31 ^{*5}	118.5±32.7	76.4±34.5 ^{*5}

算術平均±標準偏差、*1: 投与開始後2時間の実測値、*2: 投与開始後24時間までの尿中排泄率 (投与量に対する割合、実測値)、*3: n=14、*4: n=15、*5: n=10

CLO-212試験及びCLO-222試験成績に基づき、申請者は以下のように説明している。CL_rはヒト糸球体濾過量 (7.5L/h、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) を上回っており、未変化体の腎排泄には糸球体濾過及び尿細管分泌が関与することが示唆された。CLはCL_rよりも大きく、未変化体の消失には腎外クリアランスも関与することが示唆された。V_{dss}は3.12~5.23L/kgであり、ヒト総体液量 (0.6L/kg、Pharma Res 1993; 10: 1093-5) より大きく、本薬の組織移行性は良好であると考えられた。

(2) 成人患者

1) 国内第I相試験 (5.3.5.2.6: CLOAML10508試験<●●●年●月~●●●年●月>)

日本人のAML患者14例 (年齢: 59~72歳) を対象に、本薬の安全性、忍容性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬20、30及び40mg/m²を1時間かけて5日間連日静脈内投与し、血漿中及び尿中の未変化体濃度が検討された。未変化体のPKパラメータは下表のとおりである。

本薬のPKパラメータ (日本人の成人AML患者)

測定日	投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	V _{dss} (L/m ²)	尿中排泄率* (%)
投与初日	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	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	103.04±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

投与初日及び投与5日において、血漿中未変化体濃度は概ね投与終了時にC_{max}を示した後、4.7~6.8時間のt_{1/2}で消失した。C_{max}及びAUC_{0-24h}は概ね用量に比例して上昇した。C_{max}及びAUC_{0-24h}は投与初日に比べて投与5日でやや上昇し、投与初日に対する投与5日のAUC_{0-24h}の比は20、30及び40mg/m²群でそれぞれ1.2、1.0及び1.2であった。また、投与初日における尿中排泄率は20、30及び40mg/m²群でそれぞれ81、84及び61%であり、本薬は主に未変化体として尿中排泄された。40mg/m²群の尿中排泄率が他の2群に比べて低値を示したことについて、申請者は以下のように説明している。各群の患者背景 (年齢、体重、体表面積及び血清クレアチニン) に大きな差異は認められなかったことから、患者背景の偏りによるものではないと考えられる。一方、本薬の腎排泄には有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 2の関与が示唆されることから (「3. (ii) <提出された資料の概略> (4) 排泄」の項参照)、OCT2を介した尿細管分泌が飽和した可能性が考えられる。

2) 海外第I相試験 (5.3.5.2.7: DM93-036試験<●●●年●月~●●●年●月>)

外国人の固形癌及び造血器腫瘍患者51例 (PK解析対象は40例 (年齢: 19~78歳)) を対象に、本薬の忍容性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。3~4週間を1クールとして、本薬2~55mg/m²を1時間かけて5日間連日静脈内投与し、血漿中未変化体濃度及び細胞内三リン酸体濃度が検討された。なお、本試験では、血漿中未変化体濃度測定のための採血時点が規定されておらず、得られた血漿中未変化体濃度データが

不十分であったため、ノンコンパートメント解析によるPKパラメータの算出及びPPK解析を行うことができなかった。

対数変換した血漿中未変化体濃度と細胞内三リン酸体濃度（すべての用量、測定点のデータを併合）との関係を検討した結果、両者に中等度の相関性が認められた（Spearmanの順位相関係数 $\rho=0.48$ 、 $p < 0.0001$ ）。また、投与終了後24時間の三リン酸体濃度は投与終了時の値の1/2を上回っており、三リン酸体の $t_{1/2}$ は24時間以上であると推定された、と申請者は説明している。

また、本試験の40及び55mg/m²群では血漿中2-クロロアデニン濃度が検討されたが、いずれの患者においても、定量下限（1ng/mL）未満であった。

また、以上の試験に加えて、外国人成人の固形癌患者を対象として本薬4～148mg/m²を投与した海外第I相試験（CLO-151試験、年齢：24～79歳）、外国人成人の固形癌患者を対象として本薬1～5mg/m²を投与した海外第I相試験（CLO-152試験、年齢：45～81歳）、及び外国人成人のAML患者を対象として本薬40又は30mg/m²を投与した海外第II相試験（CLO-221試験、年齢：19～78歳）において、血漿中及び尿中の未変化体濃度が検討され、当該試験におけるPKデータを用いてPPKが実施された（「(3) PPK解析」の項参照）。

(3) PPK解析

1) 外国人の小児患者を対象としたPPK解析及び母集団薬力学解析

外国人の小児患者を対象とした3試験（CLO-212試験、CLO-222試験及びID99-383試験）の血漿中未変化体濃度データ（40例、357測定点）を基に、NONMEM version 5を用いてPPK解析及び母集団薬力学解析が実施され、以下の結果が得られた。

- 血漿中未変化体濃度は2-コンパートメントモデルにより表現された。最終モデルに組み込まれた共変量は、事前にCL、Vc（中央コンパートメントの分布容積）、Q（コンパートメント間のクリアランス）及びVp（末梢コンパートメントの分布容積）の共変量として選択された「体重」に加えて、Vcの共変量として選択された「白血球数」であった。なお、年齢、性別、疾患（AML、ALL）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、血清ビリルビン及び血清クレアチニンは、最終モデルの共変量として選択されなかった。
- 各患者における曝露量の指標（CL、総投与量、AUC_{0-∞}及びC_{max}）と安全性（クール1における不安、低血圧、悪心、好中球減少症、敗血症及び呼吸困難の発現、並びに投与開始後30日以内の死亡の有無）及び有効性（完全寛解の有無）との関係をロジスティック回帰分析により検討した結果、いずれの曝露量の指標も安全性及び有効性の統計学的に有意な予測因子ではなかった。

体重及び白血球数が未変化体のPKに及ぼす影響について、申請者は以下のように説明している。

- シミュレーションにより体重が未変化体のPKに及ぼす影響を検討した結果、白血球数が10,000/μLの場合、体重が40kgの患者に比べて、体重が10、20及び70kgの患者では、C_{max}はそれぞれ37%上昇、12%上昇及び4%低下し、AUC_{0-∞}はそれぞれ11%低下、11%低下及び16%上昇した。低体重の場合、C_{max}が高値を示す傾向が認められたが、臨床試験において体重別の安全性に顕著な差異は認められなかった。
- シミュレーションにより白血球数が未変化体のPKに及ぼす影響を検討した結果、体重が40kgの場合、白血球数が10,000/μLの患者に比べて、白血球数が200及び80,000/μLの患者では、C_{max}はそれぞれ32%上昇及び16%低下し、AUCはそれぞれ14%低下及び11%上昇した。白血球数が少ない場合、C_{max}が高値を示す傾向が認められたが、臨床試験において白血球数別の安全性に顕著な差異は認められなかった。

2) 外国人の小児患者及び成人患者を対象としたPPK解析

外国人の小児患者を対象とした3試験（CLO-212試験、CLO-222試験及びID99-383試験）及び外国人の成人患者を対象とした2試験（CLO-151試験、CLO-152試験 [経口投与]）の血漿中未変化体濃度データ（144例、1,914測定点）を基に、NONMEM version 7を用いてPPK解析が実施された。なお、外国人成人患者を対象としたCLO-221試験のデータがモデル評価のための外部データベースとして使用された。

申請者は、本解析結果について、以下のように説明している。

- 血漿中未変化体濃度は一次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルにより表現された。最終モデルに組み込まれた共変量は、経口投与時の平均吸収時間では投与量、CL/Fでは体重、クレアチニンクリアランス（以下、「CrCL」）及び投与量、Vc/Fでは体重及び年齢、Q/F及びVp/Fでは体重であった。なお、体重と投与量（mg）との間には相関が認められたことから、CL/Fの共変量として選択された投与量の効果は、体重による付加的な効果を反映する可能性が考えられた。
- CL/Fの共変量としてCrCLが選択されたことから、本薬のPKは腎機能障害の影響を受けることが示唆された。
- 各患者におけるCLの経験的ベイズ推定値から算出したAUC_{0-∞}に基づき検討した結果、小児患者（21歳以下）及び成人患者（21歳超）に本薬をそれぞれ52及び40mg/m²投与することによって、同様の曝露量が得られることが示唆された。

(4) 年齢が本薬のPKに及ぼす影響

小児患者（年齢：3～16歳）を対象とした国内CLO05908試験及び成人患者（年齢：59～72歳）を対象とした国内CLOAML10508試験の投与初日における未変化体のPKパラメータを比較した結果、t_{1/2}及び尿中排泄率に大きな差異は認められなかったものの、CLは成人に比べて小児で高値を示した（下表）。また、小児及び成人患者に本薬をそれぞれ52及び40mg/m²投与したとき、同程度のAUC₀₋₂₄が得られ、これはPPK解析の結果と同様であった、と申請者は説明している。

未変化体のPKパラメータ（CLO05908試験及びCLOAML10508試験）

試験	投与量 (mg/m ²)	n	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	尿中排泄率*1 (%)
CLO05908 (小児)	30	3	911.2±273.6	5.823±2.476	33.16±8.49	65.28±36.64*2
	52	4	2,358±436.8	3.933±0.592	22.42±4.73	85.19±11.14
CLOAML10508 (成人)	20	3	1,172±157.4	5.561±0.340	17.44±2.20	81.47±6.27
	30	6	2,027±918.7	6.804±2.662	16.69±5.30	83.58±14.84
	40	5	2,341±397.1	5.838±0.553	17.46±2.98	61.31±11.45

算術平均±標準偏差、*1：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

また、外国人の小児患者を対象とした海外CLO-212試験及びCLO-222試験の投与初日における未変化体のPKパラメータを併合して検討した結果、2歳以下、2歳超12歳以下、12歳超16歳以下及び16歳超22歳以下の年齢層間でCL及びV_{dss}に明らかな差は認められなかった（下表）、と申請者は説明している。

未変化体のPKパラメータ（CLO-212試験及びCLO-222試験の併合解析）

年齢区分	n	CL (L/h/m ²)	V _{dss} (L/m ²)
2歳以下	2	24.65±4.60	116.6±16.90
2歳超12歳以下	20	27.39±10.30	157.2±67.62
12歳超16歳以下	8	20.99±5.36	138.6±86.95
16歳超22歳以下	11	25.50±6.21	163.98±77.98

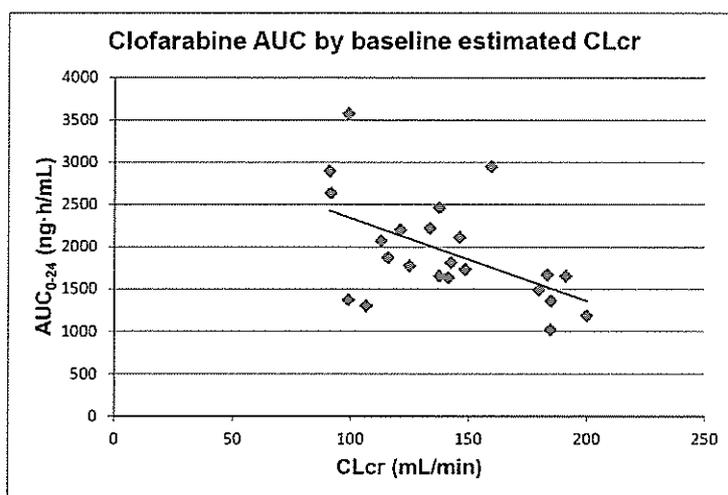
算術平均±標準偏差

(5) 腎機能障害患者における本薬のPK

申請者は、腎機能障害患者における本薬のPKについて、以下のように説明している。

腎機能障害患者における本薬のPKは検討されていないが、本薬は主に腎排泄されると考えられること、並びに、外国人小児患者及び成人患者を対象としたPPK解析（「(3) 2) 外国人小児患者及び成人患者を対象としたPPK解析」の項参照）において、全身CLではCL/Fの共変量としてCrCLが選択されたことから、本薬のPKは腎機能の影響を受けると考えられる。

小児患者を対象とした海外CLO-212試験及びCLO-222試験の一部の患者（それぞれ11例及び12例）のPKデータを基に、ベースラインのCLcr（Schwartz式により算出）と投与初日における未変化体のAUC_{0-24h}との関係を検討した。当該試験では腎機能障害患者は除外されていたため、腎機能障害患者におけるPKデータは得られていない（いずれの患者もベースラインのCLcrは90mL/min以上）ものの、CLcrの低下に伴い本薬のAUC_{0-24h}が上昇する傾向が認められた（下図）。



CLcr と未変化体の AUC_{0-24h} との関係（CLO-212 試験及び CLO-222 試験）

また、外国人小児患者及び成人患者を対象としたPPK解析で得られたPKモデルを用いて、成人患者に対して本薬40mg/m²を投与したときのPKをシミュレーションにより検討した結果、成人の腎機能障害患者における本薬のAUC_{0-∞}は腎機能正常患者（CLcr: 90mL/min以上、以下、同様の定義。CLcrはCockcroft-Gault式により算出）と比べて上昇し、軽度腎機能障害患者（CLcr: 60mL/min以上90mL/min未満、以下、同様の定義）及び中等度腎機能障害患者（CLcr: 30mL/min以上60mL/min未満、以下、同様の定義）では、本薬の投与量をそれぞれ25%減量（30mg/m²）及び50%減量（20mg/m²）することで、腎機能正常患者と同程度のAUC_{0-∞}が得られると推定された。

(6) 肝機能障害患者における本薬のPK

申請者は、肝機能障害患者における本薬のPK等について、以下のように説明している。

肝機能障害患者における本薬のPKは検討されていないが、*in vitro*代謝試験成績から、本薬の消失における肝代謝の寄与は小さいと考えられるため（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）、肝機能が本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。実際、CLO-212及びCLO-222試験の投与初日における未変化体のC_{max}（投与開始後2時間の実測値）及びAUC_{0-∞}を、ベースラインにおけるALT及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）のGrade別（Grade 2未満（35例）、Grade 2以上（6例））に比較した結果、大きな差異は認められなかった。また、小児ALL及びAML患者を対象とした海外3試験（ID99-383試験、CLO-212試験及びBIOV-111試験）の併合解析結果を基に、ベース

ラインのALT又はASTがGrade 2以上の患者を肝機能障害患者と定義して、肝機能障害が本薬の安全性に及ぼす影響を検討した結果、肝機能障害の有無による安全性の大きな差異は認められなかった。

以上より、肝機能障害患者に対する本薬の用量調節の必要はないと考えられる。ただし、上記の海外試験では肝機能障害患者は除外されていたことから、肝機能障害患者に対する本薬投与は慎重に実施する必要があると考える。

<審査の概略>

(1) PKの国内外差について

機構は、小児患者における本薬のPKの国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

日本人の小児ALL患者を対象としたCLO05908試験、外国人の小児ALL患者を対象としたCLO-212試験及び外国人の小児AML患者を対象としたCLO-222試験において、本薬52mg/m²を投与したときの未変化体の血漿中濃度推移及びPKパラメータ（下表）を比較した。その結果、投与初日におけるC_{max}が日本人小児患者でやや高値を示した点を除いて、血漿中濃度推移及びPKパラメータは同様であったことから、日本人小児患者と外国人小児患者との間に本薬のPKの明らかな差は認められていないと考える。

未変化体のPKパラメータ（国内CLO05908試験、並びに海外CLO-212試験及びCLO-222試験）

測定日	試験	n	C _{max} ^{*1} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
投与初日	CLO05908	4	683.5±120.4	2,358±436.8	2,389±440.5
	CLO-212	22	459.4±188.6* ²	—	2,480±1,290
	CLO-222	19	420.6±201.3	—	2,225±1,005
投与5日	CLO05908	4	598.8±180.1	—	—
	CLO-212	19	613.5±283.1* ³	—	2,379±995
	CLO-222	17	511.6±251.9* ⁴	—	2,142±892

算術平均±標準偏差、*1：CLO-212試験及びCLO-222試験は投与開始後2時間の実測値、*2：n=20、*3：n=18、*4：n=15

機構は、以下のように考える。

投与初日におけるC_{max}は日本人小児患者でやや高値を示したものの、未変化体の血漿中濃度推移及びPKパラメータから、日本人小児患者と外国人小児患者との間で、本薬のPKの明らかな差異は認められていないと考える。ただし、日本人小児患者におけるPKの検討例数は限られていること、並びに国内CLO05908試験と海外CLO-212試験及びCLO-222試験ではPKパラメータの算出方法等が異なることから、当該試験成績に基づくPKの国内外差に関する考察には限界があり、今後も本薬のPKの国内外差について評価可能な情報を収集していくことが望ましいと考える。

(2) 腎機能障害患者における用量調節について

腎機能障害患者では、腎機能正常患者に比べて、本薬の曝露量が上昇する可能性があると考えられる（「<提出された資料の概略> (5) 腎機能障害患者における本薬のPK」の項参照）。機構は、腎機能障害患者に対する本薬の用量調節について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の①及び②の内容を踏まえると、軽度腎機能障害患者では本薬の用量調節は不要であり、中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者に比べて有害事象の発現率が高い傾向が認められることから本薬の用量を50%減量することが推奨される。ただし、当該規定に従って本薬を投与した臨床試験成績は得られていない。

① 外国人小児患者及び成人患者を対象としたPPK解析で得られたPKモデルに基づくシミュレーションから、成人の軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者では、本薬

の投与量をそれぞれ25%減量 (30mg/m²) 及び50%減量 (20mg/m²) することで、腎機能正常患者と同程度のAUC_{0-∞}が得られると推定された。なお、以上の検討は、成人でのシミュレーションに基づくものであるが、小児患者においてもCLcrの低下に伴い本薬のAUC_{0-∞}が上昇する傾向が認められており (「<提出された資料の概略> (5) 腎機能障害患者における本薬のPK」の項参照)、小児患者に対して成人と同様に、CLcrに基づく用量調節を行うことは可能と考える。

- ② 小児の腎機能障害患者では、本薬の安全性に関するデータが十分に得られていないため、成人AML患者を対象とした海外3試験 (BIOV-121試験、CLO-243試験及びCLO-341試験) の成績に基づき、腎機能障害患者における本薬の安全性を検討した。BIOV-121試験及びCLO-243試験の併合データに基づき検討した結果、中等度腎機能障害患者では、腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者に比べて、Grade 4及び5の有害事象の発現率が高い傾向が認められた (下表)。

BIOV-121試験及びCLO-243試験の併合データにおけるCLcr別の有害事象の発現状況

	例数 (%)	
	腎機能正常患者及び 軽度腎機能障害患者 127例	中等度腎機能障害患者 51例
全有害事象	127 (100)	51 (100)
Grade 4の有害事象	75 (59)	37 (73)
Grade 5の有害事象	29 (23)	18 (35)

また、CLO-341試験成績に基づき検討した結果、軽度腎機能障害患者では、腎機能正常患者に比べて、Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は同程度であった (下表)。

CLO-341試験におけるCLcr別の有害事象の発現状況

	例数 (%)	
	腎機能正常患者 68例	軽度及び中等度の 腎機能障害患者 90例
全有害事象	68 (100)	90 (100)
Grade 3以上の有害事象	66 (97)	88 (98)
重篤な有害事象	41 (60)	54 (60)

以上から、腎機能の正常患者及び軽度障害患者における本薬の安全性に大きな差異は認められていないものの、腎機能の中等度障害患者では正常患者に比べて有害事象の発現率が高いと考えられた。なお、腎機能の重度障害患者 (CLcr : 30mL/min未満) における本薬の安全性データは得られていない。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、申請者より提示された腎機能障害患者に対する用量調節を推奨する十分な根拠は得られていないと考える。なお、腎機能障害患者に対する用量調節を含めた、用法・用量の設定に関する審査の概要は、「4. (iii) <審査の概略> (5) 3) 腎機能障害患者に対する用法・用量について」の項に記載する。

- 小児患者及び成人患者における本薬のPKには差異が認められること (「<提出された資料の概略> (4) 年齢が本薬のPKに及ぼす影響」の項参照)。
- 申請者が用量調節の指標としているAUC_{0-∞}と安全性及び有効性との関係は明確でないこと (「<提出された資料の概略> (3) 1) 外国人小児患者を対象としたPPK解析及び母集団薬力学解析」の項参照)。
- 提示された用量調節に基づいて腎機能障害患者における本薬の有効性及び安全性を検討した試験成績は得られていないこと。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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 試験が提出された。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 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CLO05908	I	ALL (1歳以上21歳以下)	7	本薬 30 又は 52mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与し、2週間休薬。これを1クールとして、最大6クールまで繰り返す。	安全性 PK 有効性
	海外	ID99-383	I	造血器腫瘍 (21歳以下)	25	本薬 11.25、30、40、52 又は 70mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与を、2~4週間ごとに最大12クールまで繰り返す。(後に、2~6週間ごとに変更された。)	安全性 PK
		CLO-212	II	ALL (21歳以下)	62	本薬 52mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与を、2~6週間ごとに最大12クールまで繰り返す。	有効性 安全性 PK
		CLO-222	II	AML (21歳以下)	43	本薬 52mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与を、2~6週間ごとに最大12クールまで繰り返す。	有効性 安全性 PK
		BIOV-111	II	ALL (21歳以下)	74	本薬 52mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与を、2~6週間ごとに最大12クールまで繰り返す。	有効性 安全性 PK
参考	国内	CLOAML 10508	I	AML (20歳以上75歳未満)	14	本薬 20、30 又は 40mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与を、4~12週間ごとに最大3クールまで繰り返す。	安全性 PK 有効性
	海外	DM93-036	I	固形癌及び造血器腫瘍 (18歳以上)	51	本薬 2、4、7.5、11.25、15、22.5、30、40 又は 55mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与を、3~4週間ごとに最大12クールまで繰り返す。	安全性 PK
		CLO-151	I	固形腫瘍 (18歳以上)	78	本薬 4、6、10、14、18、22、27.5、34、42.5、53、66、82.5、103、129 又は 148mg/m ² 、週1回3週間静脈内投与し、1週間休薬。これを1クールとして、最大12クールまで繰り返す。	安全性 PK
		CLO-152	I	固形腫瘍 (18歳以上)	24	本薬 1、1.5、2.25、3.5 又は 5.0mg/m ² 、1日1回5日間連日経口投与を、4週間ごとに最大12クールまで繰り返す。	安全性 PK
		CLO-221	II	AML (18歳以上)	41	①寛解導入療法 (本薬 40mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与) 1クール及びその後の強化療法 (本薬 30mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与) 3クール、又は②寛解導入療法 2クール及びその後の強化療法 2クール、を4週間間隔で繰り返す。	安全性 PK
		CLO-24300606 (CLO-243)	II	AML (60歳以上)	116	寛解導入療法 (本薬 30mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与) 1クール並びにその後の再寛解導入及び強化療法 (本薬 20mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与) 5クール、を4週間間隔で繰り返す。	安全性
		BIOV-121	II	AML (65歳以上)	69	本薬 30mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与を、4~6週間ごとに最大6クールまで繰り返す。(後に、クール2以降は20mg/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与を、4~6週間ごとに最大3クールまで繰り返す、に変更された。)	安全性 PK
CLO-34100405 (CLO-341)	III	AML (55歳以上)	326	寛解導入及び再寛解導入療法 (本薬 40mg/m ² 又は プラセボ、及びシタラビン 1g/m ² 、1日1回5日間連日静脈内投与) 2クール並びに強化療法 (本薬 40mg/m ² 又は プラセボ、及びシタラビン 1g/m ² 、1日1回4日間連日静脈内投与) 1クール。	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

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

以下に記載する国内第 I 相試験 (CLO05908 試験) と海外第 II 相試験 (CLO-212 試験及び BIOV-111 試験) における有効性の効果判定は、Children's Oncology Group (以下、「COG」) の基準を改変した下記の定義に基づき行われた。

効果判定	定義
完全寛解 (CR)	下記のすべての条件を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 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/μL 以上、かつ好中球絶対数が 1,000/μL 以上に回復している。
血小板数の回復を伴わない完全寛解 (CRp)	血小板数の回復 (10 万/ μ L 以上) を除き、CR のすべての条件を満たす。
部分寛解 (PR)	下記のすべての条件を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。
治療不成功 (TF)	CR、CRp 及び PR のいずれにも該当しない。

(1) 国内臨床試験

国内第 I 相試験 (5.3.5.2.1 : CLO05908 試験<●●年●月～●●年●月>)

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者 (1 歳以上 21 歳以下、目標症例数 : 各群 3~6 例、全体で 4~24 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性、PK 及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 30 又は 52mg/m²、1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与した後に 2 週間休薬し、これを 1 クールとして、最大 6 クールまで繰り返すこととされた。

本試験に登録された 7 例 (年齢 : 3~16 歳) 全例に本薬が投与され、安全性及び PK の解析対象とされた。

有効性について、全例が CR、CRp 及び PR に達せず、治験責任医師により TF と判定された。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 45 日以内の死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.2 : ID99-383 試験<●●年●月～●●年●月>)

難治性の造血器腫瘍患者 (21 歳以下、目標症例数 : 最大 50 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 11.25、15、30、40、52 又は 70mg/m²、1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与を、2~4 週間間隔に最大 12 クールまで繰り返すこととされた。(後に、治験実施計画書の改訂により、投与間隔は 2~6 週間間隔に変更された。)

本試験に登録された 25 例 (年齢 : 1~19 歳) 全例に本薬が投与され、安全性及び PK の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 5 例で認められた。死因は、11.25 及び 30mg/m² 群で疾患進行各 1 例、52mg/m² 群で腎不全、肺出血、及び敗血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.3 : CLO-212 試験<●●年●月～●●年●月>)

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者 (初回診断時 21 歳以下、目標症例数 : 40 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 16 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 52mg/m²、1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与を、2~6 週間ごとに最大

12クールまで繰り返すこととされた。

本試験に登録された62例（年齢：1～20歳）のうち、登録後に肝機能検査値が除外基準に抵触することが明らかになった1例を除き、本薬が投与された61例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた独立効果判定委員会による最良効果及び完全寛解（CR及びCRp）率は下表のとおりであった。

最良効果及び完全寛解（CR及びCRp）率（独立効果判定委員会、61例）	
最良効果	例数（%）
CR	7（11.5）
CRp	5（8.2）
PR	6（9.8）
TF	33（54.1）
評価不能	10（16.4）
完全寛解例（CR及びCRp） （完全寛解（CR及びCRp）率 [95%信頼区間]（%））	12（19.7 [10.6, 31.8]）

なお、本試験は本薬の有効性として完全寛解（CR及びCRp）率が40%となることを期待して、目標症例数を40例と設定し、Flemingの2ステージデザインとして計画された。第1ステージとして20例中、CR又はCRpに達した症例が3例以下の場合は症例の組入れを中止することとされた。第1ステージにおいて4例以上がCR又はCRpに達した場合は、第2ステージとして更に20例を本試験に組み入れ、40例中CR又はCRpに達した症例が14例以上の場合に有効性が認められたと判断する計画であった。最初の20例の解析においてCRpが1例及びPRが3例であり、症例の組み入れ中止基準に合致したが、有効例が認められたことから、治験実施計画書が改訂され、症例の組み入れが継続された。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は、14例で認められ、死因は、疾患進行4例、多臓器不全3例、敗血症2例、心停止、呼吸不全/肝損傷、脳出血、敗血症性ショック及び多臓器障害各1例であった。このうち、多臓器不全3例、心停止、呼吸不全/肝損傷、脳出血及び多臓器障害各1例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

3) 海外第II相試験（5.3.5.2.4：CLO-222試験< 年 月～ 年 月 >）

再発又は難治性のAML患者（21歳以下、目標症例数：40例）を対象に、本薬の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外14施設で実施された。

用法・用量は、本薬52mg/m²、1日1回5日間連日静脈内投与を、2～6週間ごとに最大12クールまで繰り返すこととされた。

本試験に登録された43例（年齢：2～22歳）のうち、登録日に肝機能検査値の増加により除外された1例を除き、本薬が投与された42例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、独立効果判定委員会による最良効果及び完全寛解（CR及びCRp）率は下表のとおりであった。

最良効果及び完全寛解（CR及びCRp）率（独立効果判定委員会、42例）	
最良効果	例数（%）
CR	0
CRp	1（2.4）
PR	10（23.8）
TF	24（57.1）
評価不能	7（16.7）
完全寛解（CR及びCRp）例 （完全寛解（CR及びCRp）率 [95%信頼区間]（%））	1（2.4 [0, 13]）

なお、本試験は本薬の有効性として完全寛解（CR 及び CRp）率が 40%となることを期待して、目標症例数を 40 例と設定し、Fleming の 2 ステージデザインとして計画された。第 1 ステージとして 20 例中 CR 又は CRp に達した症例が 3 例以下の場合には症例の組み入れを中止することとされた。第 1 ステージにおいて 4 例以上が CR 又は CRp に達した場合は、第 2 ステージとして更に 20 例を本試験に組み入れ、40 例中 CR 又は CRp に達した症例が 14 例以上の場合に有効性が認められたと判断する計画であった。最初の 20 例の解析において CRp が 1 例及び PR が 3 例であり、症例の組み入れ中止基準に合致したが、有効例が認められたことから、治験実施計画書が改訂され、症例の組み入れが継続された。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 10 例で認められ、死因は、疾患進行 5 例、敗血症性ショック 2 例、敗血症/肺出血、多臓器不全/warm shock、及び敗血症による二次性の心肺停止各 1 例であった。このうち、多臓器不全/warm shock 及び敗血症による二次性の心肺停止各 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.5 : BIOV-111 試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

複数ブロックによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者（初回診断時 21 歳以下、目標症例数：65 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 30 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 52mg/m²（1 歳未満では、1.7mg/kg）、1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与を、2～6 週間ごとに最大 12 クールまで繰り返すこととされた。

本試験に登録された 74 例（年齢：0～22 歳）のうち、本薬投与前に死亡した 3 例を除き、本薬が投与された 71 例が安全性解析対象とされ、このうち、本薬が少なくとも 1 クール完了した 65 例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた独立効果判定委員会による最良効果及び完全寛解（CR 及び CRp）率は下表のとおりであった。また、本薬が投与された 71 例における独立効果判定委員会による完全寛解（CR 及び CRp）率 [95%信頼区間] (%) は 21.1 [12.3, 32.4] (15/71 例) であった。なお、本試験では有効性に関する試験成績の判断基準については明確に規定されていなかった。

最良効果及び完全寛解（CR 及び CRp）率（独立効果判定委員会、65 例）	
最良効果	例数 (%)
CR	3 (4.6)
CRp	12 (18.5)
PR	1 (1.5)
TF	31 (47.7)
評価不能	18 (27.7)
完全寛解（CR 及び CRp）例 (完全寛解（CR 及び CRp）率 [95%信頼区間] (%))	15 (23.1 [13.5, 35.2])

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 17 例に認められた。死因は、疾患進行 12 例、グラム陰性菌性敗血症、敗血症性ショック、低血圧/心不全/腎不全、頻脈/低血圧/循環不全/好中球減少症性敗血症及び敗血症各 1 例であった。このうち、疾患進行、グラム陰性菌性敗血症、敗血症性ショック、低血圧/心不全/腎不全、頻脈/低血圧/循環不全/好中球減少症性敗血症及び敗血症各 1 例は、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

(1) 国内臨床試験

国内第Ⅰ相試験 (5.3.5.2.6 : CLOAML10508 試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

再発又は難治性の AML 患者 (20 歳以上) 又は未治療の AML 患者 (60 歳以上 75 歳未満) (目標症例数: 4~24 例) を対象に、本薬 (本薬 20、30 又は 40mg/m²) の安全性、PK 及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

本試験に登録された 14 例 (年齢: 59~72 歳) 全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 45 日以内の死亡は認められなかった。また、本薬が投与された 14 例中 3 例に用量制限毒性 (DLT) が発現し、最大耐量 (以下、「MTD」) は、本薬の申請用量より低い 30mg/m² と判断された。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.7 : DM93-036 試験<●●●年●月~●●●年●月>)

固形癌又は造血器腫瘍患者 (18 歳以上、目標症例数: 規定なし) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 51 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 13 例に認められた。死因は、2mg/m² 群で脳血管発作 1 例、4mg/m² 群で疾患進行及び硬膜下血腫各 1 例、11.25mg/m² 群でアスペルギルス性副鼻腔炎 1 例、15mg/m² 群でシュードモナス菌性肺炎 1 例、22.5mg/m² 群で疾患進行 1 例、30mg/m² 群で疾患進行及び腎不全各 1 例、40mg/m² 群で疾患進行、肝腎不全及び不明各 1 例、55mg/m² 群で肝/腎/呼吸不全及び心不全各 1 例であった。このうち、疾患進行以外の 9 例については、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.11 : CLO-151 試験<●●●年●月~●●●年●月●日データカットオフ>)

進行性固形癌患者 (18 歳以上、目標症例数: 40 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 78 例中 75 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 90 日以内の死亡は 31 例に認められた。死因は、4.0mg/m² 群で疾患進行 1 例、6.0mg/m² 群で疾患進行 2 例、10mg/m² 群で疾患進行及び多臓器不全各 1 例、14.0mg/m² 群で嚥下性肺炎 1 例、18.0mg/m² 群で疾患進行 2 例、22.0mg/m² 群で疾患進行 4 例、27.5mg/m² 群で疾患進行 1 例、34.0mg/m² 群で疾患進行及び呼吸不全各 1 例、42.5mg/m² 群で疾患進行 1 例、53.0mg/m² 群で疾患進行 4 例、66.0mg/m² 群で疾患進行 1 例、103.0mg/m² 群で疾患進行 4 例、129.0mg/m² 群で疾患進行 4 例、148.0mg/m² 群で疾患進行 2 例であったが、いずれも本薬との因果関係が否定された。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.5.2.12 : CLO-152 試験<●●●年●月~●●●年●月>)

進行性固形癌患者 (18 歳以上、目標症例数: 25 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 24 例中 23 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 4 例に認められた。死因は 1.5mg/m² 群及び 3.5mg/m² 群でいずれも疾患進行 (それぞれ 3 及び 1 例) であった。

4) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.8 : CLO-221 試験<●●●年●月~●●●年●月>)

再発又は難治性の AML 患者 (18 歳以上、目標症例数: 40 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録された 41 例中 40 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 6 例に認められた。死因は、疾患進行 2 例、敗血症、心肺停止、多臓器不全及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、敗血症 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

5) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.9 : CLO-24300606 試験<●●●年●月～●●●年●月>)

未治療の AML 患者 (60 歳以上、目標症例数 : 109 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 20 施設で実施された。

本試験に登録された 116 例中 112 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 22 例に認められた。死因は、疾患進行又は合併症 7 例、敗血症及び呼吸窮迫各 2 例、心肺停止、心筋梗塞、細菌感染、真菌性副鼻腔炎、呼吸不全、気管支肺炎アスペルギルス症、肺炎、腎不全、多臓器不全、細菌性敗血症及び頭蓋内出血各 1 例であった。このうち、呼吸窮迫、肺炎及び細菌性敗血症各 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

6) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.10 : BIOV-121 試験<●●●年●月～●●●年●月●日データカットオフ>)

未治療の AML 患者 (65 歳以上、目標症例数 : 65 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 14 施設で実施された。

本試験に登録された 69 例中 66 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 23 例に認められた。死因は、好中球減少性敗血症 9 例、肺炎及び腎機能不全各 4 例、敗血症 3 例、脳血管発作、頭蓋内出血及び急性腎不全各 2 例、血小板障害、心房細動、心嚢液貯留、下垂体機能低下症、麻痺性イレウス、浮腫、全身性炎症反応症候群 (以下、「SIRS」)、気管支肺炎、ヘルペス脳炎、転倒、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、尿量減少、脳出血、疼痛刺激無反応、錯乱状態、皮膚落屑、低血圧及び疾患進行各 1 例であった。このうち、好中球減少性敗血症 7 例、腎機能不全 4 例、急性腎不全 2 例、心房細動、心嚢液貯留、麻痺性イレウス、浮腫、SIRS、肺炎、敗血症、転倒、皮膚落屑及び低血圧各 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

7) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4.1 : CLO-34100405 試験<●●●年●月～●●●年●月●日データカットオフ>)

再発又は難治性の AML 患者 (55 歳以上、目標症例数 : 376 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。

本試験に登録された 326 例中 162 例が本薬とシタラビンとの併用投与 (以下、「本薬/シタラビン」) 群に割り付けられ、162 例全例に本薬が投与された。投与期間中又はデータカットオフまでの死亡は 128 例に認められた。死因は、対照群であるプラセボ/シタラビン群で疾患進行 92 例、不明 15 例、肺炎及び敗血症各 3 例、多臓器不全、移植合併症及び呼吸不全各 2 例、クレブシエラ性敗血症、エンテロバクター性敗血症、敗血症性ショック、感染、肺浸潤、心肺停止、心疾患、移植片対宿主拒絶反応、脳出血及び脳梗塞各 1 例、本薬/シタラビン群で疾患進行 91 例、不明 9 例、敗血症 3 例、肺炎、転移性扁平上皮癌、腸球菌性敗血症、敗血症性ショック、急性呼吸不全及び脳出血各 2 例、ブドウ球菌性敗血症、細菌性肺炎、真菌性肺炎、敗血症症候群、急性呼吸窮迫症候群、肺出血、急性心筋梗塞、心原性ショック、心停止、高血圧性心疾患、静脈閉塞性肝疾患、骨髄機能不全、硬膜下血腫、急性腎不全、慢性移植片対宿主拒絶反応及び中毒性表皮壊死症 (以下、「TEN」) 各 1 例であった。このうち、プラセボ/シタラビン群の呼吸不全、心肺停止及び脳出血各 1 例、本薬/シタラビン群の急性呼吸不全 2 例、ブドウ球菌性敗血症、細菌性肺炎、敗血症症候群、急性心筋梗塞、静脈閉塞性肝疾患、骨髄機能不全、急性腎不全及び TEN 各 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要

な試験は、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者（初回診断時 21 歳以下）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験 2 試験（CLO-212 試験及び BIOV-111 試験）と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の安全性については、国内第 I 相試験（CLO05908 試験）を基に評価する方針とした。また、日本人における本薬の有効性については、海外 CLO-212 試験及び BIOV-111 試験を基に評価する方針とした（「(2) 3) 日本人患者における有効性について」の項参照）。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者（初回診断時 21 歳以下）に対する本薬の一定の有効性は示されていると判断した。

1) 有効性の評価項目について

機構は、CLO-212 試験及び BIOV-111 試験の主要評価項目として完全寛解（CR 及び CRp）率を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者に対する標準的な化学療法は確立しておらず、当該患者に対する治療の目的は、造血幹細胞移植（以下、「HSCT」）を治療選択肢に考慮することができる状態に導くことである。

CR が得られた ALL 患者に対しては、その後の治療として HSCT を選択することが可能である。また、CRp は、血小板数は回復していないものの、骨髄中の白血病細胞の比率の基準は CR と同じであり、CRp が得られた ALL 患者に対しても、その後の治療として CR が得られた ALL 患者と同様に HSCT を選択することが可能となる。

以上より、完全寛解（CR 及び CRp）率を主要評価項目として設定したことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者に対しては、通常、多剤併用化学療法により寛解導入療法が実施され、完全寛解^{*1} が得られた場合でも化学療法のみでは治癒が困難なため、日本造血細胞移植学会の「造血幹細胞移植の適応ガイドライン（JSHCT monograph Vol.6 2002 4）」及び「小児急性リンパ性白血病（JSHCT monograph Vol.25 2010 1）」では、第二寛解期以降の寛解期^{*2}には同種 HSCT を積極的に勧める又は移植を考慮するのが一般的である旨が記載されている。また、同種 HSCT については、日本造血細胞移植学会平成 23 年度全国調査報告書における移植成績（下表）では、非寛解期での移植成績は寛解期での移植成績と比較して悪く、寛解期での同種 HSCT が一般的であると考え

*1：通常、骨髄中の白血病細胞が 5%未満かつ造血回復が得られた状態のこと。

*2：完全寛解が得られた状態。

本邦における ALL に対する HSCT 後の生存率（Kaplan-Meier 法）

	血縁者間同種骨髄移植 5 年生存率 [95%信頼区間] (%)	非血縁者間同種骨髄移植 5 年生存率 [95%信頼区間] (%)	非血縁者間臍帯血移植 5 年生存率 [95%信頼区間] (%)
第一寛解期	63.3 [60.2, 66.2]	61.1 [58.1, 64]	58.9 [53.7, 63.7]
第二寛解期	54.3 [49.1, 59.2]	47.5 [42.6, 52.2]	43.3 [35.9, 50.6]
第三寛解期以降	34.4 [24.2, 44.8]	29.9 [20.8, 39.4]	41.8 [23.6, 59]
非寛解期	17.2 [13.9, 20.8]	19.5 [16.2, 23.2]	18.8 [13.9, 24.3]

以上を踏まえると、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者に対しては、寛解導入療法を行い、完全寛解を得ること及び寛解を保った状態で HSCT を実施することは臨床的な意義があると考えられ、本薬の有効性を完全寛解率及び完全寛解持続

期間を中心に評価することが妥当と判断した。

また、完全寛解を「CR」ではなく、本試験の主要評価項目とされた「CR 及び CRp」とすることについては、CRp が CR と比較して早期に再発しやすい状態であるか、又は血小板数の自己造血が遅れているだけの状態であるかは不明であり、CRp が得られること自体の臨床的意義については、現時点では明確ではないと考える。しかしながら、ALL の治療において、非寛解又は PR 状態ではなく、骨髄中の白血病細胞数を減らした CR 状態で HSCT を実施することが、HSCT 実施後の予後を改善する因子の一つとされていることを踏まえると (Principles and practice of Pediatric Oncology 6th edition (Lippincott Williams & Wilkins)、Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition (Lippincott Williams & Wilkins))、血小板数が回復していないものの骨髄中の白血病細胞の比率の基準が CR と同じである CRp を含めた「CR 及び CRp 率」並びに「CR 及び CRp 持続期間」により、本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

2) 有効性の評価結果について

CLO-212 試験及び BIOV-111 試験の主要評価項目である独立効果判定委員会による完全寛解 (CR 及び CRp) 率は、それぞれ 19.7 及び 23.1%であった (「4. (iii) <提出された資料の概略><評価資料> (2) 2) 及び 4) 海外第 II 相試験」の項参照)。

また、完全寛解 (CR 及び CRp) の持続期間は下表のとおりであった。

CLO-212 試験及び BIOV-111 試験における完全寛解 (CR 及び CRp) の持続期間 (独立効果判定委員会)

	CLO-212 試験 12 例 ^{*1}	BIOV-111 試験 15 例 ^{*1}
完全寛解 (CR 及び CRp) の持続期間 ^{*2} の中央値 [95%信頼区間] (週)	32 [9.7, 47.9]	27.1 [13.1, NE]
HSCT 日を打ち切り日とした完全寛解 (CR 及び CRp) の持続期間の中央値 [95%信頼区間] (週)	11.7 [6.1, 47.9]	27.3 [13.1, NE]

NE : 推定不能、*1 : 完全寛解 (CR 及び CRp) と判定された患者数、*2 : 最初に CR 又は CRp と判定された日から最初に原疾患が再発若しくは増悪した日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までとし、Kaplan-Meier 法により推定した。

機構は、以下のように考える。

CLO-212 試験及び BIOV-111 試験において、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者 (初回診断時 21 歳以下) に対して、本薬投与により一定の完全寛解 (CR 及び CRp) 率が得られた。また、HSCT の実施までに最も時間を要する非血縁者間同種骨髄移植の際の、患者登録から移植までの期間の中央値 (2011 年度内に HSCT が行われた患者) が国内では約 20 週間とされている (患者コーディネートの進め方 2012 年 8 月 15 日骨髄移植推進財団発行) ことを考慮すると、本薬投与により当該期間を上回る完全寛解 (CR 及び CRp) の持続期間が得られた。

以上より、CLO-212 試験においては、事前に設定した有効性の判断基準を満たさなかったこと、及び BIOV-111 試験においては、事前に有効性に関する試験成績の判断基準が明確に設定されていなかったことから、有効性に関する結果解釈には限界があると考えられるものの、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考える。

3) 日本人患者における有効性について

国内 CLO5908 試験では、本薬を投与された 7 例全例が TF と判定され、寛解例が認められなかった。申請者は、当該理由として、以下の点を説明している。

- CLO5908 試験の主目的は、本薬 30 又は 52mg/m² を 5 日間連日静脈内投与したときの安全性、忍容性及び PK を少数例で検討することであり、海外の推奨用量である 52mg/m² が投与された患者数は 4 例であったこと。

- 複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者 (21 歳以下) においては、非寛解期であったとしても HSCT 後に 10~20%の長期生存が認められること (日本小児血液学会雑誌 1998; 12: 93-105、Blood 199; 80: 1090-3) から、HSCT 関連のリスクが高い場合であっても、HSCT を実施されることがある。CLO05908 試験の設定では、本薬を最大 6 クールまで投与可能とされていたが、HSCT の実施を前提に本試験に登録された患者が多く、安全性には問題が認められなかったものの、本薬 52mg/m² の投与はいずれも 1 クールのみであったこと。
- ALL 患者に 52mg/m² を投与した海外臨床試験 (ID99-383 試験 9 例、CLO-212 試験 61 例及び BIOV-111 試験 69 例、計 139 例) の併合解析対象 (以下、「ALL 併合解析対象」と、日本人 ALL 患者 7 例の背景因子を比較した結果、①日本人全例が早期再発例 (初回寛解導入後 18 カ月以内の再発、又は最終の治療薬投与後 6 カ月以内の再発) であったこと、及び②寛解導入療法の回数が海外臨床試験では 3 回以下が 71%を占めたのに対し、CLO05908 試験では 71%が 4 回以上であることから、日本人患者の方が、より治療に抵抗性であったと推測されること。

機構は、日本人 ALL 患者における本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

CLO05908 試験では、寛解は得られなかったものの、末梢血中の白血病細胞の消失や減少、腫瘍量を反映すると考えられる血清乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) の正常化や低下、腫瘍熱や腫瘍性疼痛の軽快等、本薬投与により腫瘍増殖抑制効果を示唆する臨床症状や検査値の改善が認められた (下表)。また、忍容性及び PK の結果に国内外で明らかな差異は認められていないこと、及び ALL の病態に民族差はないと考えられていること等を踏まえると、本薬の有効性について日本人と外国人との間で大きく異なるとは考えられず、日本人に対しても本薬の有効性が期待できると考える。

CLO05908 試験における患者の概要

年齢性別	前治療歴等	直前の治療に対する反応	投与量	本薬投与後の腫瘍増殖抑制効果が示唆される臨床症状や検査値の改善	本薬投与後の治療状況	転帰
●歳男	初回再発後	3 回の多剤併用による再寛解導入療法に不応	2 クール： クール 1 は 30mg/m ² を 1 日のみ、クール 2 は 30mg/m ²	一時的ではあるものの、白血球数の減少及び LDH の正常化が認められた (それぞれ前値 22,100/μL 及び 438 U/L、投与後 12 日目 200/μL 及び 213U/L)。	本薬最終投与後 28 日目に非寛解のまま臍帯血移植を実施	再発状態持続し、死亡
●歳男	初回再発後	5 回の多剤併用による再寛解導入療法に不応	2 クール： クール 1 は 30mg/m ² 、クール 2 は 52mg/m ²	投与前、担当医により腫瘍熱と診断されていた発熱が、本薬投与後 2 日目から解熱し、腫瘍性疼痛 (腰、両下肢) も軽快することにより全身状態が改善した。2 クール目の投与前に高値であった LDH が投与後低下した (投与前 1,132U/L、投与後 15 日目 287U/L)。また、一時的であるが、末梢血芽球は 1 クール目の開始前に 69%であったが、5 日目に一旦消失し、2 クール目の開始前に 99%であったが、投与開始後 9 日目に一旦消失した。	本薬最終投与後 34 日目に非寛解のままハプロタイプ一致ドナー (母親) から HSCT を実施	移植後寛解に至ったが、再発
●歳女	初回再発後	2 回の多剤併用による再寛解導入療法に不応	2 クール： クール 1 は 30mg/m ² 、クール 2 は 52mg/m ²	いずれも一時的ではあるが、末梢血芽球絶対数が、クール 1 及び 2 において本薬投与後減少し (クール 1: 投与 4 日目最高値 30.1/μL、投与 8 日目 8.8/μL、クール 2: 投与前 31.5/μL、投与 5 日目 4/μL) 骨髄の芽球が減少した (投与前: 骨髄細胞数 129,000/μL、芽球 34.4%、クール 2 後: 細胞数 4,000/μL、芽球 58.4%)	本薬最終投与後 25 日目に AML に準じた再寛解導入療法を実施したが非寛解で、さらに他の治療を実施したが非寛解のまま、本薬最終投与後約 4 カ月に臍帯血移植を実施	再発状態持続し、死亡

■歳女	初回再発後	4 回の多剤併用による再寛解導入療法に不応	1 クール： 52mg/m ²	いずれも一時的であるが、投与前、担当医により腫瘍熱（38℃台）と診断されていた発熱が、投与後 2 日目から 37℃台前半に解熱し、腫瘍性疼痛（全身）が投与後 3 日目に軽快し、使用していた麻薬性鎮痛剤（オキシコドン塩酸塩水和物）を中断した。また、投与前 LDH 3,651U/L であったが、投与後 2 日目に 7,800U/L に上昇後、11 日目に 635U/L に低下した。	不明	不明
■歳女	初回再発後	3 回の多剤併用による再寛解導入療法に不応	1 クール： 52mg/m ²	いずれも一時的であるが、投与前、担当医により腫瘍熱（38℃台）と診断されていた発熱が、本薬投与後 2 日目から 36℃台に解熱し、腫瘍性疼痛（全身骨痛）が疼痛スコア投与前 7/10 であったが、投与 3 日目に 3/10 に軽快し、フェンタニルクエン酸塩を減量し、6 日目には 0/10 となったためフェンタニルクエン酸塩の静注剤をフェンタニル経皮吸収型製剤に変更した。また末梢血芽球絶対数が、投与前 295/μL であったが、投与 7 日目に 0/μL となり、LDH が投与前 1,754U/L であったが、投与後 2 日目に 2,750U/L に上昇後、7 日目に 723U/L に低下した。	本薬最終投与後 22 日目に非寛解のままヒト主要組織適合性抗原（HLA）一致の母親から末梢血幹細胞移植を実施	移植後寛解に至ったが、移植後 6 カ月目に再発を疑う所見が認められた。移植片対宿主病（GVHD）、感染症、敗血症のため死亡。
■歳男	初回再発後に第 2 寛解が得られた後の 2 回目再発後	1 回の多剤併用による再寛解導入療法に不応	1 クール： 52mg/m ²	本薬投与前に担当医により、腫瘍性疼痛と診断された腰背部痛が、投与後 2 日目に消失した。また、いずれも一時的であるが、末梢血芽球数が、投与前 1,600/μL から投与後 3 日目から 200/μL 未満に減少し、LDH は投与前 687U/L から 8 日目に 238U/L に低下した。	不明	不明
■歳男	初回再発後	1 回の多剤併用による寛解導入療法に不応	1 クール： 52mg/m ²	本薬投与前に担当医により腫瘍熱と診断されていた発熱（37.5～38℃台）が投与後 3 日目から解熱した。また末梢血芽球絶対数が、投与前 90/μL であったが、投与後 3 日目から消失した。	本薬の最終投与後 18 日目に非寛解のまま臍帯血移植を実施	HSCT 後 13 日目に移植関連合併症のため死亡

機構は、以下のように考える。

国内 CLO05908 試験において、完全寛解（CR 及び CRp）例のみならず、PR に至った患者も認められなかった。また、CLO05908 試験において、本薬投与により腫瘍増殖抑制効果が示唆される臨床症状や検査値の改善が認められた旨の申請者の説明については、認められた改善はいずれも一時的であり、次の治療が予定される時期には増悪が認められたことから、日本人患者に対しても本薬の有効性が期待できると判断するための根拠としては脆弱であると考え。したがって、①CLO05908 試験の主目的は安全性、忍容性及び PK の検討であって、有効性の検討は副次的な目的であり、また、②CLO05908 試験において本薬が投与された患者数は 7 例のみであり、有効性の判断は限定的であるものの、日本人 ALL 患者に対する本薬の有効性を示唆する情報は CLO05908 試験からは得られておらず、現時点では、外国人 ALL 患者に対してと同様の有効性は、日本人 ALL 患者では確認されていない。

しかしながら、下記の点を考慮するとともに、小児の死因で最も多い疾患は悪性新生物であり（厚生労働省平成 23 年人口動態統計）、ALL は小児悪性腫瘍で発症率が最も高いこと（平成 22 年度小児慢性特性疾患治療研究事業の全登録人数 悪性新生物）等を考慮すると、本薬の一定の有効性が示された海外 CLO-212 試験及び BIOV-111 試験成績を基に、本邦における本薬の承認の可否について評価することはやむを得ないと判断した。ただし、日本人 ALL 患者における本薬の有効性に関する情報は、日本人 ALL 患者でのベネフィット・

リスクの解釈に重要であると考えことから、本薬の製造販売後においても引き続き当該情報を収集する必要があると判断した。

- 本薬は希少疾病用医薬品に指定されており、対象患者は極めて少なく、限られた開発期間で日本人 ALL 患者における本薬の有効性についての十分な情報を収集することは容易ではないと理解できること。
- ALL は致命的な疾患であり、かつ再発又は難治例では特に治療法が限られている状況であること。
- 日本人小児患者と外国人小児患者との間で、本薬の PK が明らかに異なる傾向は認められていないこと。
- 本薬を投与された 7 例全例が TF と判定され、寛解例が認められなかった理由に関する申請者の説明については、一定の理解は可能であること。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、血液毒性、感染症、腎障害、肝胆道系障害、毛細血管漏出症候群（以下、「CLS」）及び SIRS、腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）並びに心血管関連事象であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理・休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人の複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者（21 歳以下）において忍容可能であると判断した。ただし、国内で得られた安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後も、継続的に情報収集を行い、新たに得られた安全性情報について、適切かつ迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CLO-212 試験及び BIOV-111 試験において、本薬の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（CLO-212 試験及び BIOV-111 試験）

	例数 (%)	
	CLO-212 試験 61 例	BIOV-111 試験 71 例
死亡*1	14 (23)	17 (23.9)
重篤な有害事象	49 (80.3)	59 (83.1)
投与中止に至った有害事象*2	1 (1.6)	3 (4.2)
投与減量又は休薬に至った有害事象	14 (23)	33 (46.5)

*1：本薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡、*2：死亡による中止を除く

また、CLO-212 試験又は BIOV-111 試験において、発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。本薬の安全性プロファイルのうち、最も注意を要する有害事象は骨髄抑制作用に起因する血液毒性及び感染症であり、次に注意を要する有害事象は腎障害、肝胆道系障害及び消化管障害であると考え。これらの有害事象は、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者においては、白血病の病態から考えられる易感染性、前治療による臓器障害等に起因する事象であり、再発又は難治性の ALL の予後及び他に選択できる治療がないことを考慮すると、許容できるものであると考える。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

	例数 (%)			
	CLO-212 試験 61 例		BIOV-111 試験 71 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	61 (100)	58 (95.1)	71 (100)	66 (93)
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	30 (49.2)	30 (49.2)	37 (52.1)	36 (50.7)
好中球減少症	7 (11.5)	7 (11.5)	7 (9.9)	7 (9.9)
心臓障害				
頻脈	22 (36.1)	5 (8.2)	0	0
心嚢液貯留	7 (11.5)	1 (1.6)	0	0
胃腸障害				
嘔吐	44 (72.1)	4 (6.6)	52 (73.2)	3 (4.2)
悪心	43 (70.5)	10 (16.4)	37 (52.1)	5 (7)
下痢	35 (57.4)	8 (13.1)	27 (38)	6 (8.5)
腹痛	20 (32.8)	3 (4.9)	26 (36.6)	5 (7)
便秘	11 (18)	0	10 (14.1)	0
歯肉出血	10 (16.4)	5 (8.2)	0	0
腹部膨満	8 (13.1)	2 (3.3)	0	0
口腔内出血	7 (11.5)	5 (8.2)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	24 (39.3)	9 (14.8)	38 (53.5)	10 (14.1)
悪寒	19 (31.1)	1 (1.6)	0	0
疲労	18 (29.5)	2 (3.3)	11 (15.5)	0
粘膜の炎症	11 (18)	1 (1.6)	13 (18.3)	4 (5.6)
疼痛	8 (13.1)	4 (6.6)	7 (9.9)	4 (5.6)
全身性浮腫	7 (11.5)	1 (1.6)	0	0
浮腫	7 (11.5)	1 (1.6)	0	0
末梢性浮腫	0	0	3 (4.2)	0
肝胆道系障害				
肝腫大	11 (18)	7 (11.5)	0	0
免疫系障害				
過敏症	0	0	7 (9.9)	4 (5.6)
感染症及び寄生虫症				
口腔カンジダ症	9 (14.8)	2 (3.3)	0	0
肺炎	8 (13.1)	6 (9.8)	0	0
敗血症	0	0	7 (9.9)	6 (8.5)
医療機器関連感染	0	0	4 (5.6)	3 (4.2)
傷害、中毒及び処置合併症				
輸血反応	11 (18)	4 (6.6)	0	0
挫傷	7 (11.5)	1 (1.6)	0	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	27 (44.3)	12 (19.7)	12 (16.9)	3 (4.2)
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	17 (27.9)	3 (4.9)	18 (25.4)	3 (4.2)
骨痛	8 (13.1)	3 (4.9)	12 (16.9)	6 (8.5)
関節痛	7 (11.5)	2 (3.3)	0	0
背部痛	7 (11.5)	3 (4.9)	8 (11.3)	1 (1.4)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
悪性新生物進行	0	0	13 (18.3)	13 (18.3)
神経障害				
頭痛	21 (34.4)	5 (8.2)	40 (56.3)	10 (14.1)
浮動性めまい	9 (14.8)	0	0	0
嗜眠	9 (14.8)	1 (1.6)	0	0

	例数 (%)			
	CLO-212 試験 61 例		BIOV-111 試験 71 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
精神障害				
不安	14 (23)	1 (1.6)	7 (9.9)	3 (4.2)
幻覚	9 (14.8)	8 (13.1)	0	0
うつ病	7 (11.5)	1 (1.6)	0	0
気分変化	0	0	7 (9.9)	1 (1.4)
腎及び尿路障害				
血尿	7 (11.5)	1 (1.6)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	18 (29.5)	8 (13.1)	10 (14.1)	2 (2.8)
咳嗽	12 (19.7)	0	13 (18.3)	0
胸水	9 (14.8)	6 (9.8)	0	0
口腔咽頭痛	9 (14.8)	0	0	0
呼吸窮迫	8 (13.1)	7 (11.5)	0	0
呼吸困難	7 (11.5)	2 (3.3)	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	23 (37.7)	1 (1.6)	20 (28.2)	1 (1.4)
発疹	22 (36.1)	7 (11.5)	27 (38)	4 (5.6)
点状出血	17 (27.9)	5 (8.2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (14.8)	5 (8.2)	0	0
紅斑	7 (11.5)	0	0	0
血管障害				
低血圧	17 (27.9)	11 (18)	10 (14.1)	2 (2.8)
高血圧	11 (18)	6 (9.8)	8 (11.3)	2 (2.8)
潮紅	10 (16.4)	0	0	0

機構は、外国人と比較して日本人で注意すべき有害事象の有無について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ALL 患者に 52mg/m² を投与した ALL 併合解析対象 (139 例) と比較して、日本人 ALL 患者 (7 例) のみで発現が認められた有害事象及び日本人 ALL 患者で発現率が高かった有害事象は下表のとおりであり、当該有害事象としては臨床検査値に関するものが多かった。これは、国内臨床試験では臨床検査値異常を有害事象として報告する機会が多いが、海外臨床試験では臨床的に意義のある臨床検査値異常のみを有害事象として報告する傾向があるためであると考えられる。また、日本人 ALL 患者のみに発現した臨床検査値異常以外の事象は、疾患進行に伴う腫瘍疼痛 Grade 3 の 1 例を除き、いずれも Grade 2 以下であった。なお、重篤な有害事象は日本人 ALL 患者では発現していなかった。

以上より、本薬投与により発現する有害事象について、日本人と外国人との間で大きな差異はなく、外国人と比較して日本人で注意すべき有害事象は特にないと考える。

日本人 ALL 患者のみで認められた有害事象及び日本人 ALL 患者で発現率が高かった有害事象

	例数 (%)			
	日本人 ALL 患者 7 例		外国人 ALL 患者 (ALL 併合解析対象) 139 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ALT 増加	5 (71.4)	3 (42.9)	6 (4.3)	5 (3.6)
AST 増加	5 (71.4)	3 (42.9)	5 (3.6)	3 (2.2)
食欲減退	4 (57.1)	0	41 (29.5)	15 (10.8)
貧血	4 (57.1)	4 (57.1)	5 (3.6)	4 (2.9)
血小板減少症	3 (42.9)	3 (42.9)	7 (5)	7 (5)

	例数 (%)			
	日本人 ALL 患者 7 例		外国人 ALL 患者 (ALL 併合解析対象) 139 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中ビリルビン増加	3 (42.9)	0	2 (1.4)	2 (1.4)
好中球減少症	2 (28.6)	2 (28.6)	14 (10.1)	14 (10.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0
心電図 QT 延長	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0
腫瘍疼痛	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0
肝機能検査異常	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0
不快感	1 (14.3)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (14.3)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (14.3)	0	0	0
LDH 増加	1 (14.3)	0	0	0

機構は、以下のように考える。

本薬投与による安全性が検討された日本人 ALL 患者数は極めて限られることから、本薬の安全性プロファイルや有害事象の発現率の国内外差の比較には限界があるものの、①活性化部分トロンボプラスチン時間延長、QT 間隔延長及び腫瘍疼痛については、海外 ALL 併合解析対象では認められず、日本人 ALL 患者のみで 2 例以上に発現していること、並びに②ALT 増加、AST 増加、食欲減退、貧血、血小板数減少症、血中ビリルビン増加及び好中球減少症については、日本人 ALL 患者で 2 例以上に発現し、かつ外国人 ALL 患者と比較して日本人 ALL 患者でいずれも 10%以上発現率が高かった。したがって、当該差異については、国内での使用において特に注意を要する必要があることから、医療現場に適切に情報提供する必要があると考えるものの、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験のある医師により、有害事象の観察や管理・休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、日本人 ALL 患者において本薬は忍容可能であると判断した。

2) 年齢区分別の安全性について

ALL 併合解析対象 (139 例) における年齢区分別の有害事象は下表のとおりであった。

海外臨床試験においていずれかの群で 10%以上に認められた年齢区分別の有害事象

	例数 (%)			
	0 歳以上 2 歳以下	3 歳以上 12 歳以下	13 歳以上 16 歳以下	17 歳以上 22 歳以下
	8 例	72 例	31 例	28 例
全有害事象	8 (100)	72 (100)	31 (100)	28 (100)
嘔吐	4 (50)	54 (75)	24 (77.4)	21 (75)
悪心	2 (25)	46 (63.9)	18 (58.1)	20 (71.4)
発熱性好中球減少症	5 (62.5)	42 (58.3)	19 (61.3)	8 (28.6)
下痢	4 (50)	38 (52.8)	20 (64.5)	7 (25)
頭痛	1 (12.5)	34 (47.2)	16 (51.6)	14 (50)
発熱	7 (87.5)	31 (43.1)	17 (54.8)	8 (28.6)
発疹	5 (62.5)	33 (45.8)	7 (22.6)	9 (32.1)
腹痛	1 (12.5)	30 (41.7)	10 (32.3)	6 (21.4)
そう痒症	3 (37.5)	27 (37.5)	10 (32.3)	7 (25)
食欲減退	1 (12.5)	23 (31.9)	10 (32.3)	7 (25)
四肢痛	2 (25)	23 (31.9)	8 (25.8)	6 (21.4)
疲労	0	11 (15.3)	10 (32.3)	12 (42.9)
低血圧	0	15 (20.8)	9 (29)	8 (28.6)
鼻出血	3 (37.5)	15 (20.8)	5 (16.1)	6 (21.4)
頻脈	2 (25)	15 (20.8)	6 (19.4)	6 (21.4)
悪寒	1 (12.5)	17 (23.6)	7 (22.6)	3 (10.7)

	例数 (%)			
	0歳以上2歳以下 8例	3歳以上12歳以下 72例	13歳以上16歳以下 31例	17歳以上22歳以下 28例
粘膜の炎症	0	13 (18.1)	10 (32.3)	4 (14.3)
咳嗽	2 (25)	11 (15.3)	8 (25.8)	5 (17.9)
不安	0	11 (15.3)	9 (29)	4 (14.3)
点状出血	1 (12.5)	13 (18.1)	5 (16.1)	4 (14.3)
便秘	0	9 (12.5)	6 (19.4)	6 (21.4)
骨痛	2 (25)	10 (13.9)	2 (6.5)	6 (21.4)
高血圧	1 (12.5)	9 (12.5)	4 (12.9)	5 (17.9)
背部痛	0	10 (13.9)	5 (16.1)	3 (10.7)
潮紅	0	9 (12.5)	5 (16.1)	4 (14.3)
口腔咽頭痛	0	8 (11.1)	5 (16.1)	3 (10.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (12.5)	6 (8.3)	7 (22.6)	2 (7.1)
敗血症	1 (12.5)	7 (9.7)	4 (12.9)	4 (14.3)
うつ病	0	4 (5.6)	4 (12.9)	6 (21.4)
浮動性めまい	1 (12.5)	6 (8.3)	4 (12.9)	3 (10.7)
好中球減少症	1 (12.5)	7 (9.7)	2 (6.5)	4 (14.3)

機構は、以下のように考える。

各年齢区分により発現率が異なる事象が一部認められるものの、年齢区分別の有害事象の発現率に一定の傾向は認めていないと考える。ただし、各年齢区分での検討症例数は限られていることから、製造販売後に年齢による有害事象の発現率の差異等の新たな情報が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

3) 血液毒性

申請者は、本薬投与による血液毒性について、以下のように説明している。

ALL 併合解析対象 (139 例) において、5%以上に発現した血液毒性は、発熱性好中球減少症 74 例 (53.2%)、好中球減少症 14 例 (10.1%) 及び血小板減少症 7 例 (5%) であり、重篤な有害事象は、79 例 (56.8%) に発現し、その内訳は、発熱性好中球減少症 68 例 (48.9%)、好中球減少症 12 例 (8.6%)、白血球減少症、血小板減少症各 2 例 (1.4%)、貧血、骨髓機能不全、播種性血管内凝固及び有熱性骨髓無形成各 1 例 (0.7%) であった。また、血液学的検査値異常は下表のとおりであった。なお、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者を対象としていたことから、本薬投与前にすでに血液学的状態が悪化しており、Grade 3 以上の貧血、白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少はベースライン時にそれぞれ 17/126 例 (13.5%)、40/126 例 (31.7%)、44/107 例 (41.1%) 及び 62/126 例 (49.2%) に認められていた。

	海外臨床試験において認められた血液学的検査値異常 (ALL 併合解析対象)	
	例数* (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
貧血	101/126 (80.2)	87/126 (69)
白血球数減少	104/126 (82.5)	104/126 (82.5)
リンパ球数減少	95/111 (85.6)	93/111 (83.8)
好中球数減少	73/107 (68.2)	72/107 (67.3)
血小板数減少	103/126 (81.7)	100/126 (79.4)

また、海外臨床試験の ALL 併合解析対象 (139 例) において、本薬の投与量を減量した患者は 14 例存在し、その減量理由の内訳は、血液毒性として Grade 3 の発熱性好中球減少症により 3 例、Grade 4 の好中球減少症により 2 例、血液学的検査値異常として Grade 4 の好中球数減少、Grade 4 の白血球数減少及び Grade 3 の血小板数減少により 1 例が 2 回、Grade 3 の血小板数減少及び Grade 4 の好中球数減少により 1 例 (当該症例は、血液毒性である Grade

3の発熱性好中球減少症でも1回減量していた)であった。

国内臨床試験の7例では、血液毒性は5例に認められ、その内訳は、貧血4例(Grade 3 1例、Grade 4 3例)、血小板減少症(Grade 4)及び発熱性好中球減少症(Grade 3)各3例並びに好中球減少症(Grade 4)2例であり、臨床検査値異常は、血小板数減少(Grade 4)が1例であった。

なお、血液毒性による投与中止及び延期例は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性のALL患者に対する本薬投与により、血液毒性が高い発現率で認められ、かつ重篤な事象も発現していることに加えて、ALLの病態自体から本薬投与前にすでに貧血、血小板減少症、白血球減少症等が認められることを踏まえ、本薬投与により、本薬投与前と比較して貧血、血小板減少症、白血球減少症等の発現率の増加又は重篤化が懸念されることから、当該事象については注意が必要であると考え。また、血液毒性による本薬の投与が中止又は延期された患者は認められていないものの、血液毒性が原因で減量に至っている患者は少なからず認められる。以上より、実施された臨床試験における血液毒性発現時の本薬の用量調節基準等を踏まえ、適切な管理がなされる必要があると考える(「(5)2)休薬期間、並びに休薬、減量及び中止基準について」の項参照)。

4) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

ALL併合解析対象(139例)において、90例(64.7%)に1件以上の感染症が認められ、細菌感染症39例(28.1%)、ウイルス感染症25例(18%)、真菌感染症29例(20.9%)、その他の感染症(敗血症、医療機器関連感染症、肺炎、菌血症等)58例(41.7%)であった。また、Grade 3の感染症が52例(37.4%)、Grade 4が9例(6.5%)、Grade 5が12例(8.6%) (内訳は、敗血症5例、敗血症性ショック3例、肺炎、アスペルギルス症、細菌性敗血症、気管支肺アスペルギルス症及び好中球減少性敗血症各1例であり、このうち敗血症、敗血症性ショック、アスペルギルス症、細菌性敗血症、気管支肺アスペルギルス症及び好中球減少性敗血症各1例は本薬との因果関係が否定されなかった)に認められ、重篤な有害事象は、65例(46.8%)に発現した。

機構は、実施された臨床試験における感染症に対する予防投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

予防投与について、ID99-383試験では規定されていなかったが、CLO-212試験、BIOV-111試験及びCLO05908試験では、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤等の予防投与が推奨され、その実施は治験担当医師の判断とされていた。外国人患者(ALL併合解析対象)では、細菌に対する予防投与が79例(56.8%)、真菌に対する予防投与が50例(36%)、ウイルスに対する予防投与が1例(0.7%)に実施されており、日本人患者では、細菌に対する予防投与が7例(100%)、真菌に対する予防投与が5例(71.4%)、ウイルスに対する予防投与が1例(14.3%)に実施されていた。また、外国人患者(ALL併合解析対象)では、細菌による感染症の発現は、予防投与が実施されなかった場合は25/60例(41.7%)で、予防投与された場合14/79例(17.7%)と比較して高く、真菌による感染症の発現は、予防投与が実施されなかった場合は21/89例(23.6%)で、予防投与された場合8/50例(16%)と比較して高かった。

一方、本薬投与による感染症に対する予防投与の効果を検討する目的の臨床試験は実施されておらず、感染症に対する効果的な予防投与については明らかではない。

したがって、感染症に対する予防投与の必要性については、患者の状態に応じて、個々の担当医により判断されるべきと考える。ただし、実施された臨床試験における感染症に対する予防投与の実施状況については、情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者に対する本薬投与により、血液毒性が高い発現率で認められることに加え、ALL の病態自体による易感染性が認められることを踏まえると、本薬投与により感染症の発現率の増加や重篤化が懸念されることから、当該事象については注意が必要であると考え。したがって、実施された臨床試験における感染症に対する予防投与に関する具体的な規定の内容、及び感染症の発現状況について適切に情報提供した上で、感染症に対して予防投与等の適切な処置が行われるように注意喚起する必要があると考え。

5) 腎障害

申請者は、本薬投与による腎障害について、以下のように説明している。

本薬は糸球体濾過及び尿細管分泌により腎排泄されるため、腎障害が発現する可能性がある。外国人患者（ALL 併合解析対象）（139 例）における腎及び尿路障害並びに腎機能に関連する検査値異常及び電解質異常は下表のとおりであり、重篤な有害事象は 8 例（腎不全 5 例、急性腎不全 2 例及び腎機能障害 1 例）に認められ、このうち、Grade 5 の腎不全が 2 例に認められ、1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。死亡例以外の 6 例中 5 例では発現後 2～23 日後に回復し、1 例は未回復のまま疾患進行のため死亡した。国内 CLO05908 試験では、腎及び尿路障害又は腎機能に関連する臨床検査値異常に分類される有害事象は認めなかった。

海外臨床試験において認められた腎及び尿路障害（ALL 併合解析対象、139 例）

	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
腎及び尿路障害全事象	36 (25.9)	13 (9.4)
血尿	7 (5)	1 (0.7)
腎不全	7 (5)	3 (2.2)
急性腎不全	7 (5)	6 (4.3)
タンパク尿	5 (3.6)	1 (0.7)
失禁	3 (2.2)	0
尿閉	3 (2.2)	1 (0.7)
糖尿	2 (1.4)	0
排尿躊躇	2 (1.4)	0
尿失禁	2 (1.4)	1 (0.7)
尿路出血	2 (1.4)	0
腎機能障害	2 (1.4)	1 (0.7)
着色尿	1 (0.7)	0
排尿困難	1 (0.7)	0
ヘモグロビン尿	1 (0.7)	0
乏尿	1 (0.7)	0
頻尿	1 (0.7)	0
膀胱出血	1 (0.7)	0
腎腫大	1 (0.7)	1 (0.7)
尿路の炎症	1 (0.7)	0

海外臨床試験において認められた腎機能に関連する検査値異常（ALL 併合解析対象）

	例数* (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
クレアチニン増加	43/126 (34.1)	7/126 (5.6)
高カリウム血症	13/125 (10.4)	6/125 (4.8)
低カリウム血症	79/125 (63.2)	47/125 (37.6)
高ナトリウム血症	11/118 (9.3)	3/118 (2.5)
低ナトリウム血症	42/118 (35.6)	15/118 (12.7)

*：ベースライン及びベースライン以降の検査値のある患者に対する例数

発現率が高かった血尿について、発現した 7/7 例で、Grade 4 の血小板減少症が発現しており、血尿以外の腎障害が 6 例（タンパク尿 4 例、尿糖 2 例、腎不全、急性腎不全、腎腫大、ヘモグロビン尿、及び尿失禁各 1 例）で発現していた。また、7 例全例で、過去に腎毒性を有する薬剤（メトトレキサート 5 例、シクロホスファミド 4 例、イホスファミド 1 例）の投与歴があり、併用薬としてバンコマイシン 3 例、アミカシン及びアセトアミノフェン各 2 例、アムホテリシン B 1 例が投与されていた。以上のように、再発又は難治性の ALL は、過去に受けた治療や併用薬のために腎障害を発現しやすい患者集団であると考えられるため、本薬による治療中は定期的に腎機能検査を実施し、患者の状態を注意深く観察する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による腎機能障害については、国内 CLO05908 試験では認められなかったものの、海外臨床試験では、腎不全による死亡例及び腎不全等の重篤な事象も認められていることから注意すべきと考える。したがって、本薬による治療期間中は定期的に腎機能検査及び電解質検査を行い、腎機能障害が認められた場合には、本薬の投与を中止する等の適切な処置がとられるよう注意喚起が必要と判断した。

6) 肝胆道系障害

申請者は、本薬投与による肝胆道系障害について、以下のように説明している。

ALL 併合解析対象（139 例）における肝胆道系障害及び肝胆道系検査値異常は 20 例（14.4%）に認められ、その内訳は、下表のとおりであり、重篤な事象は 6 例（4.3%）（高ビリルビン血症 2 例、急性胆嚢炎、胆石症、胆汁うっ滞、肝不全、肝損傷及び静脈閉塞性肝疾患各 1 例）に認められた。重篤な事象のうち肝不全以外の 5/6 例では、本薬 5 日間投与終了後に発現しており、このうち、肝損傷及び静脈閉塞性肝疾患各 1 例はそれぞれ呼吸不全及び多臓器不全のため未回復のまま死亡し、それ以外は回復した。肝不全の 1 例では当該事象のため 2 クール目の 4 日目に本薬の投与を中止し同日に疾患進行のため死亡した。国内臨床試験の 7 例では、肝胆道系障害に分類される有害事象は認められず、検査値異常として、ALT 増加及び AST 増加各 5 例、血中ビリルビン増加 3 例、抱合型ビリルビン増加及び LDH 増加各 1 例が認められ、ALT 増加及び AST 増加各 3 例が Grade 3 の事象であった。

海外臨床試験において認められた肝胆道系障害 (ALL 併合解析対象、139 例)

	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝胆道系障害全事象	20 (14.4)	13 (9.4)
肝腫大	12 (8.6)	7 (5)
黄疸	5 (3.6)	2 (1.4)
胆石症	3 (2.2)	1 (0.7)
胆汁うっ滞	3 (2.2)	2 (1.4)
急性胆嚢炎	2 (1.4)	2 (1.4)
高ビリルビン血症	2 (1.4)	2 (1.4)
胆管炎	1 (0.7)	1 (0.7)
肝不全	1 (0.7)	1 (0.7)
肝毒性	1 (0.7)	1 (0.7)
静脈閉塞性肝疾患	1 (0.7)	1 (0.7)
肝細胞融解性肝炎	1 (0.7)	1 (0.7)
胆嚢腫大	1 (0.7)	1 (0.7)
肝損傷	1 (0.7)	1 (0.7)

海外臨床試験において認められた肝胆道系検査値異常 (ALL 併合解析対象)

	例数* (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
アルカリホスファターゼ増加	39/109 (35.8)	2/109 (1.8)
AST 増加	81/102 (79.4)	41/102 (40.2)
ALT 増加	96/121 (79.3)	59/121 (48.8)
総ビリルビン増加	59/116 (50.9)	13/116 (11.2)

*: ベースライン及びベースライン以降の検査値のある患者に対する例数

機構は、以下のように考える。

本薬投与による肝胆道系障害として、肝不全、静脈閉塞性肝疾患等の発現率は低いものの発現した場合に重篤な経過を辿る事象が認められていることから注意すべきと考える。したがって、臨床試験における肝不全、静脈閉塞性肝疾患等の発現状況について情報提供した上で、本薬による治療期間中は定期的に肝胆道系検査を行い、肝胆道系障害が認められた場合には、本薬の投与を中止する等の適切な処置がとられるよう注意喚起が必要と判断した。

7) 毛細血管漏出症候群 (CLS) 及び全身性炎症反応症候群 (SIRS)

申請者は、本薬投与による CLS 及び SIRS について、以下のように説明している。

ALL 併合解析対象 (139 例) において、CLS は、4 例 (Grade 3 が 1 例、Grade 4 が 3 例) に認められた。これらはいずれも、当該事象発現前又は同時にそれぞれ真菌性肺炎、敗血症、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌感染性敗血症を発現しており、これら他の合併症が寄与した可能性もあると考えられた。また、CLS は過去の治療又は ALL の増悪でも罹患しやすくなる可能性もあると考える。SIRS は、1 例 (Grade 3) で認められた。また、2004 年 12 月 28 日に米国で承認されて以来、2011 年 12 月 28 日までに、海外での製造販売後、自発報告又は公表論文において CLS 及び SIRS がそれぞれ 21 例及び 5 例に認められた。なお、国内 CLO05908 試験では、CLS 及び SIRS は認められなかった。

機構は、CLS 及び SIRS に対する副腎皮質ホルモン等の予防投与の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外の臨床試験では、予防投与は規定されておらず^{*1}、ALL 患者を対象とした海外臨床試験の併合解析対象におけるコルチコステロイドの予防投与の実施状況は、44/139 例 (31.7%) であり、国内臨床試験では、1 クール目に予防目的にコルチコステロイドの予防投与を行うこととしていたため^{*2}、7 例全例で予防投与が実施されていた。これら予防投与を受けた患者では SIRS 又は CLS は認められなかった。以上より、予防投与による一定の効果は認められており、CLS 及び SIRS の発現を防ぐため、予めコルチコステロイドの予防投与を行うことが望ましいと考える。

*1: CLO-212 試験では、有害事象報告の中間レビューにより、本薬投与開始後にサイトカイン放出による症状の発現リスクが増加していることが示唆されたため、これらの発現リスクを最小化する目的で、2004 年 4 月に治験実施計画書が改訂され、コルチコステロイドの予防投与が規定された。しかしながら、当該改訂以後に本薬投与が開始された 9 例において予防投与は実施されなかった。

*2: SIRS、CLS 等のサイトカイン放出による症状は、腫瘍細胞の大量崩壊によるもので、腫瘍細胞が多い治療初期に起こりやすいと考えられる (Pediatr Blood Cancer 2005; 44: 63-9) ことから、2 クール以降でのコルチコステロイドの予防投与は治験担当医師の判断に従うとされた

機構は、以下のように考える。

国内 CLOAML10508 試験では全例予防投与されており、SIRS 及び CLS が認められなかったこと、及び海外では予防投与されていた患者では SIRS 及び CLS が認められなかったことから、臨床試験における SIRS 及び CLS の発現状況及び予防投与に関する具体的な規定の内容を情報提供し、注意喚起する必要があると考える。

8) 腫瘍崩壊症候群 (TLS)

申請者は、本薬投与による TLS について、以下のように説明している。

ALL 併合解析対象 (139 例) において、TLS が 7 例 (いずれも Grade 3) に認められた。国内臨床試験では、認められなかった。

機構は、実施された臨床試験における TLS に対する予防投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外の臨床試験では、予防投与は規定されておらず、ALL 患者を対象とした海外臨床試験の併合解析対象においては、39/139 例 (28.1%) でアロプリノール、ラスブリカーゼ (遺伝子組換え) 又は Urate Oxidase が予防投与されていた。TLS の発現率は、予防投与された患者では 2/39 例 (5.1%)、予防投与されなかった患者では 5/100 例 (5%) であった。国内 CLOAML10508 試験では、適度な水分補給やアルカリ化剤、予防薬としてアロプリノールの投与を推奨すると規定されており、7 例中アロプリノールは 5 例、ラスブリカーゼ (遺伝子組換え) 及び電解質輸液は各 1 例に予防投与されていた。本薬投与中は TLS の兆候として現れる電解質異常等を注意深くモニターし、異常が認められた場合は適切な処置を行うよう注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

TLS は、特に ALL、バーキットリンパ腫等の血液疾患に対して寛解導入療法を施行したときに最も高頻度に認められることが知られており、小児の ALL では 63%に見られ、ALL 自体が TLS 発現のリスク因子であるとされる (J Clin Oncol 2008; 26: 2767-78、以下「ASCO TLS ガイドライン」)。また、海外臨床試験では、予防投与の有無による TLS 発現率に差は認められなかったものの、本薬の投与によって、TLS が認められており、TLS は発症すると重篤化する可能性があることから、予防や発現後の対処を適切に行う必要があると考える。したがって、本薬の臨床試験での TLS の発現状況等を情報提供し、適切な対応を行うよう注意喚起する必要があると考える。

9) 心血管関連事象

機構は、本薬投与による心血管関連事象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、ラットを用いた毒性試験で、病理組織学的に心筋変化が観察されている。ID99-383 試験では、心機能検査を実施していなかったため、CLO-212 試験及び BIOV-111 試験において、ベースライン時及び試験終了時の心機能評価を受けた 72 例について、心エコー図検査の変化を検討したところ、9 例で、試験登録時に心エコーが正常であったが、ベースライン後に心エコー図検査の異常 (左室駆出率低下、右心室拡張期圧上昇/心嚢液貯留、心嚢液貯留/左心室機能低下、左心室拡張不全/心嚢液貯留、僧帽弁逆流/三尖弁逆流/肺動脈弁逆流/大動脈弁逆流/左心室拡張機能低下/左室内径短縮、心嚢液貯留/左心室拡張、心嚢液貯留、左心室機能不全/心嚢液貯留、及び運動低下/左室駆出率低下) が認められた。このうち 5 例では、心エコー図検査実施時点で感染症に罹患していたか、心エコー図検査直後に感染症が報告されたかのいずれかで、当該患者における心エコー図検査の変化は、検査前後の感染症発現に関連する可能性が考えられた。国内 CLOAML10508 試験の 7 例では、Grade 1 の心嚢液貯留が 1 例認められた。

また、ALL 併合解析 (139 例) において 2 例以上に発現した心血管関連事象 (臨床検査値異常を含む) は下表のとおりであった。最も発現率が高かった低血圧では、Grade 3 以上の感染症が 28/32 例 (87.5%) で合併していた。重篤な有害事象は、低血圧 6 例、心嚢液貯留、高血圧、静脈閉塞性疾患、心不全/低血圧、頻脈/低血圧、及び低血圧/心拡大/出血/心嚢液貯留/心停止各 1 例であった。このうち低血圧 3 例、静脈閉塞性疾患、心不全/低血圧、及び低血圧/心拡大/出血/心嚢液貯留/心停止各 1 例は死亡しており、死亡した 6/8 例は多臓器不全又は呼吸窮迫による死亡であった。国内 CLOAML10508 試験における心血管関連事象

は、心電図 QT 延長 2 例 (Grade 3 以上 1 例) 及び心嚢液貯留 1 例であった。QT 延長が認められた 2 例では、発現時にフロセミド等の本薬以外の原因によると考えられた低カリウム血症又は低カルシウム血症が認められた。

海外臨床試験において 2 例以上に発現した心血管関連事象 (ALL 併合解析対象、139 例)

	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
血管障害		
低血圧	32 (23)	16 (11.5)
高血圧	19 (13.7)	8 (5.8)
潮紅	18 (12.9)	0
血腫	6 (4.3)	1 (0.7)
蒼白	3 (2.2)	0
出血	3 (2.2)	1 (0.7)
心臓障害		
頻脈	29 (20.9)	6 (4.3)
心嚢液貯留	10 (7.2)	2 (1.4)
心拡大	3 (2.2)	0
左室機能不全	3 (2.2)	2 (1.4)
徐脈	2 (1.4)	0
心不全	2 (1.4)	2 (1.4)
動悸	2 (1.4)	0
臨床検査値		
心雑音	5 (3.6)	0

以上より、本薬が直接的に心機能に影響を及ぼすか否かについては不明であるが、感染状態のある患者において心血管関連事象が発現しやすい可能性が否定できないため、感染症対策を講じ重篤化を防ぐ等の感染症に対する注意喚起を行うことで、定期的な心臓スクリーニングの必要性はないと考える。臨床試験で発現した心血管関連事象については情報提供し、注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により認められた心エコー図変化及び心血管関連事象の発現について、一部の患者では感染症に起因している可能性はあると考えるものの、本薬が直接的に心血管関連事象の発現に関与している可能性もあると考える。また、本薬投与により重篤な心血管関連事象が発現していること、及びクラス効果として心毒性が知られているアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する ALL 患者では、当該薬剤の投与量が一定量を超えると心筋障害やうっ血性心不全のリスクが高くなること (Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition, 384-8) を考慮すると、臨床試験における心血管関連事象の発現状況について情報提供した上で、本薬投与前及び投与中においても、定期的に心電図及び心エコー図検査を実施する等、ALL 患者に対する治療において一般的に行われる心血管関連事象に対する注意は必要であると考え。

10) その他

①皮膚障害

機構は、本薬投与による皮膚障害について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ALL 併合解析対象 (139 例) において、2 例以上に発現した皮膚障害は下表のとおりであった。重篤な有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 5 例、血管炎性皮疹 1 例であり、回復の報告がない 1 件を除き処置なし又は医師による個々の患者に応じた処置によりいずれも回復した。Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群により 1 例が投与中止され、Grade 3 の発疹により 1 例が減量された (いずれも非重篤)。国内臨床試験における皮膚障害は、

発疹 2 例及びそう痒症 1 例（いずれも Grade 2 以下）であった。ALL 併合解析対象（139 例）において、TEN 及びスティーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」）は認められなかったが、TEN や SJS の可能性のある事象として、剥脱性発疹 3 例（2.2%）（Grade 1、Grade 2 及び Grade 4 各 1 例）及び水泡性皮膚炎 1 例（Grade 2）が認められたこと、及び他の海外臨床試験において、本薬投与を受けた患者や、製造販売後において TEN 7 例及び SJS 3 例が報告されていることから、注意が必要である。

海外臨床試験において 2 例以上に発現した皮膚障害（ALL 併合解析対象、139 例）

	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚及び皮下組織障害	110 (79.1)	28 (20.1)
発疹	54 (38.8)	11 (7.9)
そう痒症	47 (33.8)	2 (1.4)
点状出血	23 (16.5)	5 (3.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (11.5)	10 (7.2)
紅斑	11 (7.9)	0
皮膚病変	8 (5.8)	0
皮膚乾燥	6 (4.3)	0
斑状出血	6 (4.3)	2 (1.4)
多汗症	5 (3.6)	0
皮膚色素過剰	5 (3.6)	0
蕁麻疹	5 (3.6)	0
脱毛症	4 (2.9)	0
全身性皮疹	4 (2.9)	0
斑状皮疹	4 (2.9)	1 (0.7)
そう痒性皮疹	4 (2.9)	0
皮膚障害	4 (2.9)	0
皮膚剥離	4 (2.9)	0
紅斑性皮疹	3 (2.2)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (2.2)	1 (0.7)
剥脱性発疹	3 (2.2)	1 (0.7)
レッドマン症候群	2 (1.4)	0
全身性そう痒症	2 (1.4)	0

機構は、以下のように考える。

本薬投与により手掌・足底発赤知覚不全症候群等の重篤な皮膚障害が認められているものの、皮膚障害に対する対応が適切に実施されることでほとんどの患者は回復していることから、本薬投与による皮膚障害は概ね管理可能と考える。ただし、海外での製造販売後において、本薬投与により TEN 及び SJS の発現が報告されていることを踏まえると、皮膚障害の発現には注意が必要であり、皮膚障害発現時に適切な対応が取られるよう、これまでに得られている皮膚障害の発現状況については、適切に情報提供する必要があると考える。

②過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症について、ALL 併合解析対象（139 例）においては 11 例（7.9%）に認められ、このうち、7 例（5%）が Grade 3 以上であり、2 例（1.1%）が Grade 3 の過敏症により投与を中止された旨、また、国内 CLOAML10508 試験では過敏症は認められなかった旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により過敏症が発現し、投与が中止された患者が認められることから、注意が必要であると考え。したがって、本薬投与により過敏症が発現すること、及び過敏症に

よる投与中止例が認められていることについて、適切に注意喚起する必要があると考える。

③脾炎

申請者は、本薬投与による脾炎について、以下のように説明している。

本薬による脾炎の発症機序は不明であるが、ALL 併合解析対象（139 例）において、脾炎は 3 例（2.2%）に認められ、このうち、2 例が Grade3 以上であり、1 例は Grade 3 の重篤な事象であった。国内 CLOAML10508 試験では、脾炎は認められなかった。また、成人を対象とした CLO-212 試験、CLO-151 試験、CLO-243 試験の 4/228 例（1.8%）、並びに海外の製造販売後及び医師主導臨床試験で 9 例で脾炎が報告されている。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により重篤な脾炎が認められており、また、脾炎は発症すると重篤な経過を辿る可能性があることから、注意が必要であると考え。したがって、本薬投与により脾炎の発症が認められていることについて、適切に注意喚起する必要があると考える。

④低カリウム血症

機構は、本薬投与による低カリウム血症について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

ALL 併合解析対象（139 例）において、低カリウム血症は 79/125 例（63.2%）認められ、このうち Grade 3 以上は 47/125 例（37.6%）であった。低カリウム血症の背景因子について検討するため、Grade 3 以上の低カリウム血症が発現した患者と発現しなかった患者を比較した結果、腎及び尿路障害の有害事象の発現率に差異は認められず、併用薬については、グリコペプチド系抗生剤等の腎障害のリスクのある薬剤の使用頻度が Grade 3 以上の低カリウム血症が発現した患者では高かった。本薬投与による低カリウム血症のリスク因子は不明である。

機構は、本薬投与により Grade 3 以上の低カリウム血症が認められたことについて、適切に注意喚起する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」と設定されていた。また、効能又は効果に関連する使用上の注意の項には、以下に示す内容が設定されていた。

- 本薬による治療は少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 1 歳未満、22 歳以上の ALL に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、及び以下に示す本項の検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。ただし、以下に示す内容については効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

なお、添付文書の「臨床成績」の項において、海外CLO-212試験及びBIOV-111試験、並びに国内CLO05908試験の骨子（組入れ患者の前治療歴、対象年齢等の情報）及び結果を分か

りやすく記載し、注意喚起する必要があると判断した。

本薬の臨床的位置付け及び投与対象年齢について

機構は、国内外の主要な診療ガイドラインでは本薬に関する記載はないものの、教科書における ALL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

なお、海外では再発又は難治性の ALL 及び初発 ALL に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与についての臨床研究が実施されている。

<教科書>

- 小児悪性腫瘍の代表的な教科書である Principles and practice of Pediatric Oncology 6th edition (Lippincott Williams & Wilkins) において、難治性の ALL に有効性が期待できる抗悪性腫瘍剤の一つとして本薬が記載されている。
- 血液学の代表的な教科書である Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition (Lippincott Williams & Wilkins) において、本薬が複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL に対して単独投与で著明な活性を認めたことが記載されている。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は海外での使用状況を踏まえると、本薬は少なくとも ALL に対する標準的な治療法が実施された後に用いられる薬剤であり、本薬の投与対象は、前治療として 2 レジメン以上の前治療が実施された後の ALL 患者である旨を回答した。

また、機構は、国内 CLO05908 試験では登録時 1 歳以上 21 歳以下、並びに海外 CLO-212 試験及び BIOV-111 試験では初回診断時 21 歳以下の ALL 患者が対象とされていたことから、本薬の投与が推奨される投与対象年齢について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

思春期及び若年成人 ALL 患者 (15~20 歳頃まで) に対する米国の Children's Cancer Group (CCG) による小児レジメンと Cancer and Leukemia Group B (CALGB) による成人レジメンを比較した報告 (Blood 2008; 112: 1646-54) 及びフランスの小児レジメン FRALLE-93 と成人レジメン LALA-94 を比較した報告 (J Clin Oncol 2003; 21: 774-80) において、小児レジメンによる治療成績が有意に良好であったことが報告されていることから、思春期及び若年成人 ALL 患者に対しては、小児レジメンによる治療を行うべきであると考えられている。以上を踏まえ、国内 CLO05908 試験では登録時 1 歳以上 21 歳以下、並びに海外 CLO-212 試験及び BIOV-111 試験では初回診断時 21 歳以下の ALL 患者を対象として実施されており、本薬の投与が推奨されるのは初回診断時 1 歳以上 21 歳以下の ALL 患者であると考ええる。

なお、BIOV-111 試験において、登録時 1 歳未満の ALL 患者及び登録時 22 歳の ALL 患者各 2 例に対して本薬が投与されたものの、限られた検討のみであることから、1 歳未満及び 22 歳以上の ALL 患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験の結果、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者 (初回診断時 21 歳以下) において、本薬に対する忍容性が認められ、また、本薬投与により完全寛解 (CR 及び CRp) が得られ、かつ完全寛解 (CR 及び CRp) を維持した状態で HSCT が実施可能であった。一方、提出された臨床試験では、初回再発又は初回寛解導入療法不能例に対する本薬の臨床的有用性は検討されておらず、不明であると考ええる。以上より、本薬は、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者 (初回診断時 21 歳以下) に対する治療選択肢の一つとして位置付けられ、当該患者に対して投与されるのが適切であると考ええる。

また、対象年齢について、申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項では、「1 歳未満、22 歳以上の ALL に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。」旨が設定されていたが、海外臨床試験では、「21 歳以下」と規定されていたのは「初回診断時年齢」であり、本薬投与時の年齢上限は明確でないことから、海外 CLO-212 試験及び BIOV-111 試験、並びに国内 CLO05908 試験における対象患者の年齢については、「臨床成績」の項で情報提供することが適切であると考え。

以上より、機構は、効能・効果としては、申請どおり、「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。ただし、添付文書の「臨床成績」の項に、海外 CLO-212 試験及び BIOV-111 試験、並びに国内 CLO05908 試験の骨子(前治療歴、対象年齢等の情報)、及び日本人 ALL 患者に対する本薬の有効性を示唆する情報は得られていないこと(「4. (iii) <審査の概略> (2) 3) 日本人患者における有効性について」の項参照)から、国内 CLO05908 試験結果を分かりやすく記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、資料も含めて、実施された臨床試験で検討された本薬の投与対象について情報提供・注意喚起することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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、その後 23 日間休薬する。28 日間を 1 クールとし、繰り返す。患者の状態によっては休薬期間を 9 日間～37 日間とすることができる。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量として、「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。」旨を設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、以下の旨を記載し、情報提供することが適切であると判断した。

- 本薬の減量・休薬・中止基準の目安。
- 腎機能障害患者に対する用法・用量について。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に関して、有効性及び安全性は確立していないこと。

1) 用法・用量の設定について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

米国において、小児の造血器腫瘍患者を対象として実施された ID99-383 試験において、①本薬の MTD は $52\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 5 日間静脈内投与であったこと、②開発初期の投与時間は 1 時間とされていたが、投与関連の毒性を軽減するために 2 時間(最大 3 時間)に変更されたこと、③開発初期の投与間隔は 2～4 週間とされていたが、直前のクールに発現した毒性から回復できるように 2～6 週間に変更されたことから、CLO-212 試験及び BIOV-111 試験の用法・用量は、「本薬 $52\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 2 時間かけて 5 日間連日静脈内投与、2～6 週ごとに最大 12 クールまで繰り返すこと」と設定した。CLO-212 試験及び BIOV-111 試験の結果、複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者(21 歳以下)に対する本薬の有効性及び安全性が示されたことから、国内 CLO05908 試験では、本薬 $30\text{mg}/\text{m}^2$ から開始し、 $52\text{mg}/\text{m}^2$ に増量するデザインで、1 日 1 回 2 時間かけて 5 日間連日静脈内投与、その後 14 日目まで休薬(好中球数 $750/\text{mm}^3$ 以上及び血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 以上に回復が認められない場合は、最大 42 日目まで延長)し、これを 1 クールとして、最大 6 クールまで繰り返す旨を設定した。CLO05908 試験の結果、PR 以上の寛解が得られた患者はなかったが、

安全性プロファイルは CLO-212 試験及び BIOV-111 試験と同様であった。

以上を踏まえ、本薬の用法・用量については、海外の用法・用量と同様に、「通常、クロファラビンとして 52mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注する。これを 5 日間連日投与し、その後 23 日間休薬する。28 日間を 1 クールとし、繰り返す。患者の状態によっては休薬期間を 9 日間～37 日間とすることができる。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

なお、成人 AML 患者 (20 歳以上 75 歳以下) を対象とした国内第 I 相試験 (CLOAML10508 試験) における MTD は 30mg/m²、成人 AML 患者 (18 歳以上) を対象とした海外第 II 相試験 (CLO-221 試験) の完解導入療法における MTD は 40mg/m²、成人 AML 患者 (65 歳以上) を対象とした海外第 II 相試験 (BIOV-121 試験) における MTD は 30mg/m² であり、成人 AML 患者の MTD は、ALL 患者 (21 歳以下) に対する申請用量よりも低用量であった。

機構は、28 日間を 1 クールと設定した理由及び休薬期間を決定する際に考慮すべき要因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ALL 患者に本薬 52mg/m² を 2 クール以上投与された 81 例 (ID99-383 試験 8 例、CLO-212 試験 36 例、BIOV-111 試験 37 例) における各クールでの休薬期間は下表のとおりであった。休薬期間の平均値及び中央値はそれぞれ 22.8 日及び 21 日であり、5 日間の本薬投与期間を入れて、ほぼ 28 日であったことから、28 日間を 1 クールと設定した。

本薬 1 回用量 52mg/m² 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]

休薬期間は、一般的には前クールで発現した毒性からの回復と、抗腫瘍効果の持続期間によって決められるが、これに加えて、白血病では、白血病細胞が骨髄で増殖することにより、正常な造血機能が低下することに加えて、抗悪性腫瘍剤によって正常な造血機能が障害されるため、本来の白血病細胞への抗腫瘍効果と正常血液細胞への毒性のバランスが重要である。したがって、本薬の休薬期間を決定する際に考慮すべき要因は有効性及び安全性のバランスであり、これは造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師が、患者の状態、毒性からの回復及び白血病の治療への感受性から総合的に判断するものであると考える。安全性の要因としては、好中球数が 750/mm³ 以上に回復していること、感染症が臨床的にコントロールされていること、及び Grade 3 以上の非血液毒性が発現していないことであり、さらに有効性の観点からは、白血病の状況 (本薬による効果、感受性等) を考慮して、次クールの投与を開始することが重要であり、実際には、臨床試験での設定である 2～6 週間隔での投与が目安となると考える。

以上の検討を踏まえ、本薬の用法・用量については、「通常、クロファラビンとして 52mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注する。これを 5 日間連日投与する。患者の状態によって休薬期間をおき、これを 1 クールとして、2～6 週ごとに繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と変更したい。

次に、機構は、用法・用量として最大クール数を設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

これまでに実施した海外臨床試験では、特に HSCT に適格でない患者を対象に、12クールまで投与可能としていた。しかしながら、実施したすべての臨床試験では、次クールへの移行の可否は、治験担当医師による臨床的な判断で決定されており、12 クールの投与を行った患者はほとんどなく、最大クール数を規定する必要性は低いと考える。

なお、国内 CLOAML10508 試験では、本薬を最大6クールまで投与可能とされていたが、HSCT の実施を前提に本試験に登録された患者が多く、安全性には問題が認められなかったものの、担当医の判断により、本薬の投与はいずれも1クールのみであった。

機構は、以下のように考える。

本薬の用法・用量について、上記の申請者の説明を了承し、記載整備した上で申請用法・用量の内容を設定することは可能と考える。ただし、①成人 AML 患者の MTD は ALL 患者 (21 歳以下) に対する推奨用量よりも低用量であったこと、及び②投与クール数については、海外臨床試験では最大12クールと設定され、12クールまで投与された患者が認められた一方、国内 CLOAML10508 試験では最大6クールと設定されたものの、52mg/m² 投与ではすべて1クールのみでの投与であり、日本人 ALL 患者に対して本薬を2クール以上投与した場合の安全性は不明であることについて、適切に情報提供する必要があると考える。

2) 休薬期間、並びに休薬、減量及び中止基準について

承認申請時の添付文書案における本薬の休薬期間、及び減量・休薬・及び中止基準は下表のとおりである。申請者は、当該基準について、企業中核データシート (以下、「CCDS」) に基づき設定した旨、及び CCDS に記載された理由・経緯は不明である旨を説明している。

添付文書案における本薬の休薬期間、及び減量・休薬・中止基準

血液毒性	
好中球減少	0.75×10 ⁹ /L 以上であれば、休薬期間を9日間とし、次のクールを開始すること。Grade 4 : 4 週以上持続した場合は、次のクールでは 25%減量する。
非血液毒性	
感染症	臨床的に重篤な感染症を発症した場合は、感染症が臨床的に抑えられるまで休薬する。
非感染性非血液毒性	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 以上 (Grade 3 の発疹、Grade 3 以上の血清トランスアミナーゼ上昇又は食欲不振を除く) : Grade 1 又はベースラインまで回復するまで休薬し、その後 25%減量して投与を再開する。 Grade 4 : 投与を中止する。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、原則として本剤を 25%減量して投与再開する。
SIRS 又は CLS、低血圧	投与を中止する。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 25%減量して投与を再開する。
悪心、嘔吐、下痢、粘膜炎	Grade 3 以上 : Grade 2 以下に回復後、通常量で投与を再開する。

機構は、以下のように考える。

本薬の休薬期間、及び減量・休薬・中止基準について、CCDS に記載された理由・経緯が不明であるにも関わらず、CCDS に基づき設定した旨の申請者の説明について、設定根拠が不明であり適切でないと考ええる。

一方、有効性及び安全性の情報は限られるものの、国内外の臨床試験で設定されていた本薬の休薬期間、及び減量・休薬・中止基準を利用することが現時点で選択し得る最善の方策であることから、当該基準に基づき用法・用量に関連する使用上の注意の項等で情報提供することはやむを得ないと考ええる。

3) 腎機能障害患者に対する用法・用量について

申請者は、PPK解析で得られたPKモデルに基づく成人腎機能障害患者でのPKのシミュレーション結果、成人腎機能障害患者における本薬の安全性データ等から、軽度腎機能障害患者（CLcr：60mL/min以上90mL/min未満）では本薬の用量調節は不要であり、中等度腎機能障害患者（CLcr：30mL/min以上60mL/min未満）では本薬の用量を50%減量することが推奨されると説明している（「4. (ii) <審査の概略> (2) 腎機能障害患者における用量調節について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

本薬は主に腎排泄により消失すると考えられること、小児患者においてCLcrの低下に伴い本薬のAUC_{0-24h}が上昇する傾向が認められていること、及びPKモデルに基づく成人腎機能障害患者でのPKのシミュレーション結果を踏まえると、PKの観点からは腎機能障害患者に対する本薬の用量調節の必要性は理解できる。しかしながら、「4. (ii) <審査の概略> (2) 腎機能障害患者における用量調節について」の項に記載したとおり、現時点では、提示された腎機能障害患者に対する用量調節の適切性について判断できる情報は得られていない状況と考えることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、腎機能障害患者に対しては、投与量の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旨を注意喚起することが適切と考える。また、臨床試験で対象とされた患者の腎機能障害に関する規定や、成人腎機能障害患者でのPKのシミュレーション結果を含む腎機能障害患者における本薬のPKに関する試験成績等については、資材等も用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、製造販売後に本薬と他の抗悪性腫瘍剤が併用される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外では、再発又は難治性の ALL 患者を対象として、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 I / II 相試験（CLO21800205 試験）が実施され（エトポシド及びシクロホスファミド水和物との併用において、本薬の推奨用量は 40mg/m²、1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与とされた）、当該試験から、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、より高い有効性が期待できる結果が得られたことから、これらの薬剤と本薬が併用投与される可能性があると考え。しかしながら、当該試験では、肝中心静脈閉塞症等の重度の肝障害が認められていること、及び本薬単独投与時の用法・用量と異なる可能性があることから、現時点では本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与についての有効性及び安全性は確立されておらず、併用は推奨できない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明内容を了承した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、再発又は難治性の小児 ALL 患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、本薬が使用された全症例を対象とする使用成績調査（以下、「全例調査」）を計画しており、調査計画について以下のように説明している。

本調査の重点調査項目は、現在までに実施した国内外の臨床試験において、発現率が高かった重篤な有害事象である血液毒性及び感染症を設定した。

調査予定症例数は、海外試験における ALL 併合解析対象 139 例において、本薬との因果関係があると判断された Grade 5 の有害事象の発現率は 6.47% (9/139 例) であったため、発現率が 6%の副作用を 95%以上の確率で 1 例検出するために必要な最小限の症例数は 50 例であることから、80 例と設定した。

観察期間は、ALL 併合解析対象 139 例において、①本薬は大部分（83.4%、116 例）が 1

又は2クールのみでの投与であり、7クール以上投与された患者割合は1.4% (2例) と少数例であったこと、及び②主な有害事象は、いずれも6クールまでに発現しており、6クールまでの情報から安全性プロファイルは把握できると考えたことから、最大6クールと設定した。

登録期間は本薬の使用対象となる「複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性のALL患者」が1年間で約72例と推定され、本調査への登録症例数は、1年間で概ね40例と想定されるが、本薬の使用患者数が推定よりも少ない可能性も考慮し、8年間で予定している。

機構は、以下のように考える。

国内CLO05908試験に組み入れられた患者数は7例と極めて限られており、全例調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報は迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

重点調査項目については、血液毒性及び感染症に加えて、本薬の投与に際して注意を要する腎障害、肝胆道系障害、CLS及びSIRS、TLS、心血管関連事象も設定することが適切であると考え。したがって、当該調査項目に関する情報が収集可能となるよう、調査予定症例数等も含めて、調査計画を再検討すべきであると考え。

なお、観察期間については、海外臨床試験4試験において7クール以上で初めて発現した有害事象は、直腸出血、皮膚疼痛、耳感染、クレブシエラ感染及び咽頭紅斑であったが、①クレブシエラ感染以外の事象については、本薬との因果関係が否定されたこと、及び②クレブシエラ感染についても、6クールまでに様々な感染症の発現が認められており、感染症としての情報は6クールまでで十分に情報収集可能と考えることから、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。

また、機構は、「(2) 3) 日本人患者における有効性について」の項における検討を踏まえ、日本人ALL患者における本薬の有効性に関する情報については、本薬の製造販売後においても引き続き収集する必要があると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第I相試験 (CLO05908試験)

有害事象は、30mg/m²群で3/3例 (100%)、52mg/m²群で4/4例 (100%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されていない。いずれかの群で2例以上発現した有害事象は下表のとおりである。

いずれかの群で2例以上発現した有害事象

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	30mg/m ² 3例		52mg/m ² 4例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
(MedDRA 13.1)				
全有害事象	3 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)
血液及びリンパ系障害				
貧血	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (50.0)	2 (50.0)
発熱性好中球減少症	3 (100)	3 (100)	0	0
血小板減少症	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (25.0)
胃腸障害				
悪心	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	3 (75.0)	0

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	30mg/m ² 3例		52mg/m ² 4例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
(MedDRA 13.1)				
臨床検査				
ALT 増加	3 (100)	1 (33.3)	2 (50.0)	2 (50.0)
AST 増加	3 (100)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (25.0)
血中ビリルビン増加	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (66.7)	2 (66.7)	0	0
心電図 QT 延長	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	1 (33.3)	0	3 (75.0)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	2 (66.7)	0	0	0

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (ID99-383試験)

有害事象は、11.25mg/m²群で1/1例 (100%)、30mg/m²群で3/3例 (100%)、40mg/m²群で6/6例 (100%)、52mg/m²群で13/13例 (100%)、70mg/m²群で2/2例 (100%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されていない。いずれかの群で2例以上発現した有害事象は下表のとおりである。

器官別大分類 基本語	いずれかの群で2例以上発現した有害事象							
	例数 (%)							
	30mg/m ² 群 3例		40mg/m ² 群 6例		52mg/m ² 群 13例		70mg/m ² 群 2例	
(MedDRA 3.3)	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	6 (100)	5 (83.3)	13 (100)	13 (100)	2 (100)	2 (100)
血液及びリンパ系障害								
発熱性好中球減少	2 (66.7)	2 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	10 (76.9)	10 (76.9)	1 (50.0)	1 (50.0)
心臓障害								
頻脈	0	0	1 (16.7)	0	4 (30.8)	0	0	0
胃腸障害								
嘔吐	3 (100)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	11 (84.6)	1 (7.7)	2 (100)	1 (50.0)
悪心	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	8 (61.5)	0	2 (100)	1 (50.0)
下痢	1 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	8 (61.5)	2 (15.4)	1 (50.0)	0
腹痛	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (15)	0	1 (50.0)	0
便秘	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (8)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	6 (46.2)	0	1 (50.0)	0
悪寒	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	5 (38.5)	0	0	0
発熱	3 (100)	0	1 (16.7)	0	4 (30.8)	1 (7.7)	0	0
易刺激性	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	3 (23.1)	0	1 (50.0)	0
粘膜の炎症	0	0	1 (16.7)	0	3 (23.1)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (16.7)	0	3 (23.1)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	3 (23.1)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	3 (23.1)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	3 (23.1)	0	0	0
感染症及び寄生虫症								
敗血症	0	0	0	0	5 (38.5)	5 (38.5)	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (23.1)	2 (15.4)	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (23.1)	2 (15.4)	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA 3.3)	例数 (%)							
	30mg/m ² 群 3例		40mg/m ² 群 6例		52mg/m ² 群 13例		70mg/m ² 群 2例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
傷害、中毒及び処置合併症								
挫傷	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	3 (23.1)	0	0	0
臨床検査								
体重減少	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (50.0)	0
体重増加	0	0	0	0	3 (23.1)	0	0	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (50.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害								
四肢痛	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	8 (61.5)	0	0	0
背部痛	1 (33.3)	0	0	0	3 (23.1)	0	1 (50.0)	0
筋肉痛	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (23.1)	0	1 (50.0)	0
関節痛	0	0	4 (66.7)	0				
筋骨格痛	0	0	0	0	3 (23.1)	0	0	0
神経系傷害								
頭痛	3 (100)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (46.2)	0	1 (50.0)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	3 (23.1)	0	0	0
精神障害								
不安	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	4 (30.8)	0	0	0
うつ病	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (7.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0				
呼吸困難	0	0	0	0	4 (30.8)	4 (30.8)	1 (50.0)	1 (50.0)
口腔咽頭痛	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	3 (23.1)	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0
皮膚及び皮下組織障害								
そう痒症	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	6 (46.2)	0	0	0
発疹	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	6 (46.2)	0	0	0
点状出血	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	3 (23.1)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
皮膚病変	1 (33.3)	0	0	0	2 (15.4)	0	0	0
血管障害								
潮紅	0	0	1 (16.7)	0	4 (30.8)	0	1 (50.0)	0
低血圧	0	0	0	0	6 (46.2)	4 (30.8)	0	0

重篤な有害事象は、30 mg/m²群で3/3例 (100%)、40 mg/m²群で3/6例 (50%)、52 mg/m²群 11/13例で (84.6%)、70 mg/m²群で2/2例 (100%) に認められた。内訳は、30 mg/m²群ではブドウ球菌性敗血症、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、悪心、嘔吐及び多臓器不全が各1例 (33.3%)、40 mg/m²群では発熱性好中球減少症2例 (33.3%)、悪心、嘔吐、下痢、意識レベルの低下、ジストニー、高血圧、糸球体腎炎が各1例 (16.7%)、52 mg/m²群では発熱性好中球減少症6例 (46.2%)、敗血症5例 (38.5%)、蜂巣炎、医療機器関連感染が各2例 (15.4%)、気管支肺炎アスペルギルス症、皮膚真菌感染、レンサ球菌性敗血症、直腸周囲膿瘍、骨髄機能不全、肛門周囲痛、代謝性アシドーシス、呼吸困難、胚出血、低血圧、激越及び全身紅斑が各1例 (7.7%)、70 mg/m²群では気管支肺炎アスペルギルス症、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症、悪心、嘔吐、脱水、痙攣、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加及び血中鉄増加が各1例 (50%) であった。

このうち、30 mg/m²群の悪心、嘔吐及び多臓器不全各1例、40 mg/m²群の発熱性好中球減少症、悪心、嘔吐、下痢、意識レベルの低下及びジストニー各1例、52 mg/m²群の発熱性好中球減少症、骨髄機能不全、帯状疱疹、激越及び全身紅斑各1例、70 mg/m²群の悪心、

嘔吐、痙攣、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、ALT 増加、AST 増加及び血中鉄増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、70mg/m²群で高ビリルビン血症 1 例 (4.0%) が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅱ相試験 (CLO-212試験)

有害事象は、61/61例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、59/61例 (96.7%) に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官別大分類 基本語 (MedDRA 8.1)	発現率が20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	52mg/m ² 61例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	61 (100)	58 (95.1)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	30 (49.2)	30 (49.2)
心臓障害		
頻脈	22 (36.1)	5 (8.2)
胃腸障害		
嘔吐	44 (72.1)	4 (6.6)
悪心	43 (70.5)	10 (16.4)
下痢	35 (57.4)	8 (13.1)
腹痛	20 (32.8)	3 (4.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	24 (39.3)	9 (14.8)
悪寒	19 (31.1)	1 (1.6)
疲労	18 (29.5)	2 (3.3)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	27 (44.3)	12 (19.7)
筋骨格系及び結合組織障害		
四肢痛	17 (27.9)	3 (4.9)

重篤な有害事象は、49/61 例 (80.3%) に認められ、2 例以上に認められた事象の内訳は、発熱性好中球減少症 29 例 (47.5%)、低血圧及び発熱各 8 例 (13.1%)、好中球減少症 7 例 (11.5%)、肺炎及び敗血症各 6 例 (9.8%)、多臓器不全、カテーテル関連感染、敗血症性ショック及び呼吸窮迫各 4 例 (6.6%)、菌血症、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、腎不全及び CLS 各 3 例 (4.9%)、肛門周囲痛、過敏症、クロストリジウム性大腸炎、真菌感染、単純ヘルペス、帯状疱疹、インフルエンザ、血中クレアチニン増加、低マグネシウム血症、四肢痛及び頭痛各 2 例 (3.3%) であった。

このうち、発熱性好中球減少症 25 例、好中球減少症 6 例、発熱 4 例、CLS 3 例、肛門周囲痛及び肺炎各 2 例、肛門周囲痛、多臓器不全、過敏症、菌血症、クロストリジウム性大腸炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、頭痛、呼吸窮迫及び低血圧各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、高ビリルビン血症 1 例 (1.6%) が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第Ⅱ相試験 (CLO-222試験)

有害事象は、42/42例 (100%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されていない。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官別大分類 基本語 (MedDRA 8.1)	発現率が20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	52mg/m ² 42例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	42 (100)	39 (92.9)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	24 (57.1)	23 (54.8)
心臓障害		
頻脈	15 (35.7)	1 (2.4)
胃腸障害		
嘔吐	36 (85.7)	5 (11.9)
悪心	33 (78.6)	7 (16.7)
下痢	21 (50.0)	4 (9.5)
腹痛	18 (42.9)	5 (11.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	18 (42.9)	7 (16.7)
悪寒	16 (38.1)	2 (4.8)
疲労	15 (35.7)	3 (7.1)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	17 (40.5)	1 (2.4)
筋骨格系及び結合組織障害		
筋肉痛	9 (21.4)	0
四肢痛	9 (21.4)	3 (7.1)
神経系障害		
頭痛	22 (52.4)	1 (2.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	12 (28.6)	7 (16.7)
咳嗽	10 (23.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	20 (47.6)	0
発疹	16 (38.1)	1 (2.4)
点状出血	10 (23.8)	2 (4.8)
血管障害		
低血圧	10 (23.8)	7 (16.7)

重篤な有害事象は 36/42 例 (85.7%) に認められた。2 例以上に認められた事象の内訳は、発熱性好中球減少症 23 例 (54.8%)、発熱 6 例 (14.3%)、悪心、嘔吐及び低血圧各 5 例 (11.9%)、好中球減少症、カテーテル関連感染及び敗血症性ショック各 4 例 (9.5%)、菌血症及び悪性新生物進行各 3 例 (7.1%)、腹部痛、下痢、肛門周囲痛、大腸菌性菌血症、単純ヘルペス、帯状疱疹、真菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、TLS 及び呼吸窮迫各 2 例 (4.8%) であった。

このうち、発熱性好中球減少症 14 例、好中球減少症、発熱及び低血圧各 4 例、悪心 2 例、下痢、歯肉出血、嘔吐、細菌性敗血症、大腸菌性菌血症、帯状疱疹、真菌性肺炎、敗血症性ショック及び TLS 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/42 例 (4.8%) に認められ、内訳は心室性不整脈及び悪性新生物進行 各 1 例 (2.4%) であったが、いずれも本薬との因果関係が否定された。

(5) 海外第II相試験 (BIOV-111試験)

有害事象は、71/71例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は70/71例 (98.6%) に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官別大分類 基本語 (MedDRA 10.0)	発現率が20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	52mg/m ² 71例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	71 (100)	66 (93.0)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	37 (52.1)	36 (50.7)
胃腸障害		
嘔吐	52 (73.2)	3 (4.2)
悪心	37 (52.1)	5 (7.0)
下痢	27 (38.0)	6 (8.5)
腹痛	26 (36.6)	5 (7.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	38 (53.5)	10 (14.1)
筋骨格系及び結合組織障害		
四肢痛	18 (25.4)	3 (4.2)
神経系障害		
頭痛	40 (56.3)	10 (14.1)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	27 (38.0)	4 (5.6)
そう痒症	20 (28.2)	1 (1.4)

重篤な有害事象は、59/71例 (83.1%) に認められた。2例以上に認められた事象の内訳は、発熱性好中球減少症34例 (47.9%)、悪性新生物進行13例 (18.3%)、敗血症6例 (8.5%)、好中球減少症、下痢及び痙攣各5例 (7.0%)、発熱、気管支肺アスペルギルス症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各4例、過敏症及び骨痛各3例 (4.2%)、白血球減少症、血小板減少症、大腸菌性敗血症、帯状疱疹、敗血症性ショック、ブドウ球菌感染、レンサ球菌性敗血症、肝酵素上昇、頭痛及び腎不全各2例 (2.8%) であった。

このうち、発熱性好中球減少症30例、好中球減少症5例、敗血症、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各4例、気管支肺アスペルギルス症、痙攣各3例、白血球減少症、血小板減少症、レンサ球菌性敗血症、ブドウ球菌感染、頭痛、発熱、腎不全、肝酵素上昇、悪性新生物進行及び過敏症各2例、大腸菌性敗血症、敗血症性ショック、骨痛及び軟部組織壊死各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/71例 (4.2%) に認められ、過敏症2例 (2.8%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群1例 (1.4%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 国内第I相試験 (CLOAML10508試験)

有害事象は、20mg/m²群で3/3例 (100%)、30mg/m²群で6/6例 (100%)、40mg/m²で5/5例 (100%) 認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されていない。

発現例数が3例以上の有害事象は、20mg/m²群で、血小板減少症、貧血、好中球減少症、悪心、頭痛及び発疹各3例 (100%)、30mg/m²群で、血小板減少症、貧血、ALT増加及びAST増加各6例 (100%)、好中球減少症、悪心、頭痛及び発疹各5例 (83.3%)、倦怠感、肺炎、血中ビリルビン増加及び低カリウム血症各3例 (50%)、40mg/m²群で、血小板減少症及び好中球減少症各5例 (100%)、貧血、発熱性好中球減少症、悪心、食欲減退及び頭痛各4例 (80%)、白血球減少症、ALT増加、AST増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び発疹各3例

(60%)であった。

このうち、20mg/m²群で、血小板減少症、貧血、好中球減少症、悪心、頭痛及び発疹各3例、30mg/m²群で、血小板減少症及び貧血各6例、好中球減少症5例、肺炎及び低カリウム血症各3例、ALT増加及びAST増加及び発疹各1例、40mg/m²群で、血小板減少症、好中球減少症及び好中球減少症各5例、貧血及び発熱性好中球減少症各4例、白血球減少症、ALT増加及びAST増加各3例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加2例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、20mg/m²群に帯状疱疹1例(7.1%)が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、30mg/m²群1/6例(16.7%)及び30mg/m²群1/5例(20%)に認められ、内訳はそれぞれALT増加1例、血中アミラーゼ増加各1例(7.1%)であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第I相試験 (DM93-036試験)

有害事象は2mg/m²群で5/6例(83.3%)、4mg/m²群で10/10例(100%)、7.5mg/m²群で5/5例(100%)、11.25mg/m²群で3/3例(100%)、15mg/m²群で4/5例(80%)、22.5mg/m²群で3/3例(100%)、30mg/m²群で3/3例(100%)、40mg/m²群で12/12例(100%)、55mg/m²群で4/4例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は2mg/m²群で4/6例(66.7%)、4mg/m²群で9/10例(90%)、7.5mg/m²群で4/5例(80%)、11.25mg/m²群で3/3例(100%)、15mg/m²群で4/5例(80%)、22.5mg/m²群で3/3例(100%)、30mg/m²群で3/3例(100%)、40mg/m²群で12/12例(100%)、55mg/m²群で4/4例(100%)に認められた。

発現例数が3例以上の有害事象は、2mg/m²群で咳嗽3例(50%)、4mg/m²群で悪心6例(60%)、疲労5例(50%)、嘔吐NOS及び脱力4例(40%)、7.5mg/m²群で疲労及び頭痛NOS3例(60%)、15mg/m²群で発熱性好中球減少症3例(60%)、22.5mg/m²群で発熱3例(100%)、40mg/m²群で発熱9例(75%)、悪心8例(66.7%)、疲労7例(58.3%)、嘔吐NOS及び頭痛NOS各6例(50%)、下痢NOS、脱力、悪寒、咳嗽及び寝汗4例(33.3%)、発熱性好中球減少症、便秘、疼痛NOS、肺炎NOS、不眠症NEC、呼吸困難NOS及び点状出血各3例(25%)、55mg/m²群で悪心、嘔吐NOS、下痢NOS、悪寒、肺炎NOS、食欲減退NOS及び咳嗽各3例(75%)であった。

このうち、4mg/m²群で脱力2例、7.5mg/m²群で頭痛NOS1例、40mg/m²群で脱力及び肺炎NOS3例、疲労及び呼吸困難NOS2例、発熱性好中球減少症1例、55mg/m²群で肺炎NOS3例、悪心及び下痢NOS各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、2mg/m²群1/6例(16.7%)、4mg/m²群5/10例(50%)、7.5mg/m²群1/5例(20%)、11.25mg/m²群2/3例(66.7%)、15mg/m²群2/5例(40%)、22.5mg/m²群1/3例(33.3%)、30mg/m²群2/3例(66.7%)、40mg/m²群6/12例(50%)及び55mg/m²群3/4例(75%)に認められ、各群2例以上に認められた事象の内訳は、11.25mg/m²群で肺炎2例(66.7%)、15mg/m²群で発熱性好中球減少症2例(40%)、40mg/m²群で呼吸困難2例(16.7%)、55mg/m²群で肺炎が3例(75%)であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4mg/m²群で発熱性好中球減少症1例が認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第I相試験 (CLO-151試験)

有害事象は4.0mg/m²群で3/3例(100%)、6.0mg/m²群で3/3例(100%)、10.0mg/m²群で3/3例(100%)、14.0mg/m²群で3/3例(100%)、18.0mg/m²群で5/5例(100%)、22.0mg/m²群で8/8例(100%)、27.5mg/m²群で3/3例(100%)、34.0mg/m²群で6/6例(100%)、42.5mg/m²群で3/3例(100%)、53.0mg/m²群で7/7例(100%)、66.0mg/m²群で3/3例(100%)、82.5mg/m²群で3/3例(100%)、103.0mg/m²群で12/12例(100%)、129.0mg/m²群で11/11例(100%)、148.0mg/m²群で2/2例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は4.0mg/m²群で2/3例(66.7%)、6.0mg/m²群で3/3例(100%)、10.0mg/m²群で0/3例(0%)、14.0mg/m²群で3/3

例 (100%)、18.0mg/m²群で5/5例 (100%)、22.0mg/m²群で5/8例 (62.5%)、27.5mg/m²群で2/3例 (66.7%)、34.0mg/m²群で6/6例 (100%)、42.5mg/m²群で3/3例 (100%)、53.0mg/m²群で7/7例 (100%)、66.0mg/m²群で3/3例 (100%)、82.5mg/m²群で3/3例 (100%)、103.0mg/m²群で12/12例 (100%)、129.0mg/m²群で11/11例 (100%)、148.0mg/m²群で2/2例 (100%) に認められた。

発現例数が3例以上の有害事象は、4.0mg/m²群で嘔吐3例 (100%)、6.0mg/m²群で疲労及び無力症各3例 (100%)、10.0mg/m²群で発熱3例 (100%)、14.0mg/m²群で悪心及び嘔吐各3例 (100%)、18.0mg/m²群で悪心4例 (80%)、嘔吐及び呼吸困難各3例 (60%) 22.0mg/m²群で悪心6例 (75.0%)、疲労及び無力症各3例 (37.5%)、27.5mg/m²群で悪心及び食欲不振各3例 (100%)、34.0mg/m²群で疲労5例 (83.3%)、悪心4例 (66.7%)、嘔吐3例 (50.0%)、42.5mg/m²群で悪心、嘔吐及び食欲不振各3例 (100%)、53.0mg/m²群で悪心6例 (85.7%)、便秘及び疲労各5例 (71.4%)、下痢4例 (57.1%)、無力症及び体重減少各3例 (42.9%)、82.5mg/m²群で悪心3例 (100%)、103.0mg/m²群で悪心12例 (100%)、疲労9例 (75.9%)、嘔吐7例 (58.3%)、頭痛6例 (50%)、低血圧5例 (41.7%)、便秘、無力症、浮動性めまい及び潮紅各4例 (33.3%)、下痢及び血液量減少各3例 (25%)、129.0mg/m²群で悪心11例 (100%)、嘔吐9例 (81.8%)、疲労及び低血圧各8例 (72.7%)、下痢及び頭痛各6例 (54.5%)、無力症及び潮紅各5例 (45.5%)、発熱、食欲不振、血液量減少及び悪性新生物進行各3例 (27.3%) であった。

このうち、6.0mg/m²群で疲労1例、14.0mg/m²群で嘔吐2例、18.0mg/m²群で悪心、嘔吐及び呼吸困難各1例、22.0mg/m²群で悪心1例、34.0mg/m²群で嘔吐1例、42.5mg/m²群で食欲不振1例、53.0mg/m²群で疲労2例、無力症1例、103.0mg/m²群で便秘及び血液量減少各2例、嘔吐1例、129.0mg/m²群で悪性新生物進行3例、悪心、嘔吐及び低血圧各2例では、Grade 3以上であった。

重篤な有害事象は、4.0mg/m²群で2/3例 (66.7%)、6.0mg/m²群で2/3例 (66.7%)、10.0mg/m²群で3/3例 (100%)、14.0mg/m²群で2/3例 (66.7%)、18.0mg/m²群で2/5例 (40%)、22.0mg/m²群で5/8例 (62.5%)、27.5mg/m²群で1/3例 (33.3%)、34.0mg/m²群で2/6例 (33.3%)、42.5mg/m²群で1/3例 (33.3%)、53.0mg/m²群で2/7例 (28.6%)、66.0mg/m²群で1/3例 (33.3%)、82.5mg/m²群で2/3例 (66.7%)、103.0mg/m²群で7/12例 (58.3%)、129.0mg/m²群で8/11例 (72.5%)、148.0mg/m²群で2/2例 (100%) に認められた。各群2例以上に認められた事象の内訳は、6.0mg/m²群で悪性新生物進行2例 (66.7%)、22.0mg/m²群で悪性新生物進行及び肺炎各2例 (25%)、53.0mg/m²群で悪性新生物進行2例 (28.6%)、103.0mg/m²群で悪性新生物進行、血液量減少症及び呼吸不全各2例 (16.7%)、129.0mg/m²群で悪性新生物進行及び嘔吐各3例 (27.3%)、脱水、悪心、発熱及び低血圧各2例 (18.2%)、148.0mg/m²群で悪性新生物進行2例 (100%) であった。

このうち、103.0mg/m²群の血液量減少症1例、129.0mg/m²群の嘔吐3例、悪心、脱水及び低血圧各2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、18.0mg/m²群で呼吸困難1例 (20%)、22.0mg/m²群で高血圧クレーゼ1例 (12.5%)、27.5mg/m²群で疲労1例 (33.3%)、34.0mg/m²群で下痢1例 (16.7%)、129.0mg/m²群で心房細動1例 (9.1%) 及び148.0mg/m²群で錯乱状態1例 (50%) が認められ、27.5mg/m²群疲労1例、34.0mg/m²群下痢1例、129.0mg/m²群心房細動1例及び148.0mg/m²群錯乱状態1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (CLO-152試験)

有害事象は1.0mg/m²群で3/3例 (100%)、1.5mg/m²群で3/3例 (100%)、2.25mg/m²群で4/4例 (100%)、3.5mg/m²群で8/8例 (100%)、5.0mg/m²群で5/5例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は1.0mg/m²群で3/3例 (100%)、1.5mg/m²群で1/3例 (33.3%)、2.25mg/m²群で4/4例 (100%)、3.5mg/m²群で8/8例 (100%)、5.0mg/m²群で4/5例 (80%) に認められた。

発現例数が3例以上の有害事象は、1.0mg/m²群で疲労3例 (100%)、2.25mg/m²群で疲労3例 (75%)、3.5mg/m²群で疲労7例 (87.5%)、悪心及び無力症各6例 (75%)、嘔吐、腹痛、体重

減少各5例（62.5%）、末梢性浮腫及び脱水各4例（50%）、浮動性めまい及び呼吸困難各3例（37.5%）、5.0mg/m²群で疲労4例（80%）であった。

このうち、2.25mg/m²群で疲労1例、3.5mg/m²群で腹痛3例、悪心2例、無力症及び末梢性浮腫各1例、5.0mg/m²群で疲労1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は1.5mg/m²群で3/3例（100%）、2.25mg/m²群で2/4例（50%）、3.5mg/m²群で3/8例（37.5%）、5.0mg/m²群で3/5例（60%）に認められ、内訳は、1.5mg/m²群で悪性新生物進行3例（100%）、大腸炎、呼吸困難及び脱水各1例（33.3%）、2.25mg/m²群で腸管閉塞及び呼吸困難各1例（25%）、3.5mg/m²群で悪心2例（25%）、腹痛、嘔吐、悪性新生物進行、好中球減少症、疼痛、尿路感染及び脱水各1例（12.5%）、5.0mg/m²群で貧血2例（20%）、腹痛、嘔吐、呼吸困難、鼻出血、肺塞栓症、凝血異常、発熱、敗血症及び腎不全各1例（20%）であった。

このうち、3.5mg/m²群の好中球減少症及び5.0mg/m²群の貧血各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(10) 海外第Ⅱ相試験（CLO-221試験）

有害事象は40/40例（100%）に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。発現率が30%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率が30%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (CTCAE 2.0)	例数 (%)	
	52mg/m ² 40例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	40 (100)	39 (97.5)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	15 (37.5)	15 (37.5)
胃腸障害		
悪心	33 (82.5)	2 (5.0)
嘔吐 NOS	29 (72.5)	0
下痢 NOS	27 (67.5)	3 (7.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
悪寒	20 (50.0)	0
疲労	19 (47.5)	4 (10.0)
発熱	19 (47.5)	4 (10.0)
浮腫 NOS	16 (40.0)	2 (5.0)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	17 (42.5)	3 (7.5)
筋骨格系及び結合組織障害		
筋肉痛	13 (32.5)	0
神経系障害		
頭痛 NOS	21 (52.5)	2 (5.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	15 (37.5)	0
呼吸困難 NOS	13 (32.5)	4 (10.0)
皮膚及び皮下組織障害		
点状出血	19 (47.5)	3 (7.5)
皮膚炎 NOS	16 (40.0)	3 (7.5)

重篤な有害事象は、33/40例（82.5%）に認められ、2例以上に認められた事象の内訳は、発熱性好中球減少症12例（30.0%）、好中球減少症6例（15.0%）、敗血症5例（12.5%）、細菌感染及び感染各4例（10.0%）、肺炎及び腎不全各3例（7.5%）、骨髄抑制、血小板減少症、

疾患進行、発熱、菌血症、好中球減少症性敗血症、血中クレアチニン増加、意識レベルの低下、肺浸潤及び呼吸停止各2例（5.0%）であった。

このうち、発熱性好中球減少症6例、好中球減少症3例、敗血症及び血小板減少症各2例、肺炎、腎不全、発熱、菌血症、血中クレアチニン増加、意識レベルの低下及び肺浸潤各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/40例（7.5%）に認められ、内訳はALT増加、気管支肺アスペルギルス症及び急性腎不全各1例（2.5%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第Ⅱ相試験（CLO-24300606試験）

有害事象は112/112例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は108/112例（96.4%）に認められた。発現率が30%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.0)	発現率が30%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	52mg/m ² 112例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	112 (100)	104 (92.9)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	71 (63.4)	71 (63.4)
胃腸障害		
悪心	85 (75.9)	4 (3.6)
下痢	72 (64.3)	3 (2.7)
嘔吐	65 (58.0)	1 (0.9)
便秘	48 (42.9)	1 (0.9)
全身障害及び投与局所様態		
末梢性浮腫	63 (56.3)	5 (4.5)
発熱	45 (40.2)	3 (2.7)
疲労	41 (36.6)	8 (7.1)
悪寒	40 (35.7)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	45 (40.2)	8 (7.1)
低カリウム血症	38 (33.9)	19 (17.0)
神経系障害		
頭痛	45 (40.2)	1 (0.9)
精神障害		
不眠症	46 (41.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	35 (31.3)	11 (9.8)
咳嗽	34 (30.4)	1 (0.9)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	53 (47.3)	3 (2.7)

重篤な有害事象は、76/112例（67.9%）に認められ、2例以上に認められた事象の内訳は、発熱性好中球減少症28例（25.0%）、肺炎16例（14.3%）、急性腎不全9例（8.0%）、心房細動7例（6.3%）、医療機器関連感染及び敗血症各6例（5.4%）、脱水5例（4.5%）、胃腸出血、菌血症、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、尿路感染及び呼吸不全各4例（3.6%）、うっ血性心不全、下痢、腸球菌性菌血症、真菌性肺炎、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌感染、急性骨髄性白血病、悪性新生物進行、失神、呼吸困難、肺水腫及び呼吸窮迫各3例（2.7%）、播種性血管内凝固、好中球減少症、血小板減少症、嘔吐、無力症、疲労、多臓器不全、クロストリジウム感染、憩室炎、腸球菌性敗血症、食道カンジダ症、敗血症性ショック、細菌検査陽性、水分過負荷、低カリウム血症、筋力低下、傾眠、幻覚、血尿、腎不全、急性

呼吸窮迫症候群及び低血圧各2例（1.8%）であった。

このうち、発熱性好中球減少症22例、肺炎、敗血症及び急性腎不全各3例、下痢、胃腸出血、気管支肺炎アスペルギルス症、腸球菌性菌血症、腸球菌性敗血症、脱水及び呼吸窮迫各2例、好中球減少症、血小板減少症、うっ血性心不全、嘔吐、無力症、菌血症、クロストリジウム感染、真菌性肺炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、水分過負荷、急性呼吸窮迫症候群及び呼吸不全各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、7/112例（6.3%）に認められ、内訳は、振虚血/梗塞、急性呼吸窮迫症候群、短期記憶喪失、非乏尿性腎不全、急性心筋梗塞、長期の骨髄抑制及び血小板減少症各1例（0.9%）であった。このうち、短期記憶喪失、急性心筋梗塞、長期の骨髄抑制及び血小板減少症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(12) 海外第Ⅱ相試験（BIOV-121試験）

有害事象は66/66例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は63/66例（95.5%）に認められた。発現率が30%以上の有害事象は下表のとおりである。

器官別大分類 基本語 (MedDRA 7.0)	発現率が30%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	66例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	66 (100)	63 (95.5)
血液及びリンパ系障害		
血小板減少症	32 (48.5)	32 (48.5)
貧血	23 (34.8)	15 (22.7)
好中球減少症	20 (30.3)	18 (27.3)
胃腸障害		
悪心	44 (66.7)	4 (6.1)
下痢	41 (62.1)	5 (7.6)
嘔吐	37 (56.1)	4 (6.1)
便秘	27 (40.9)	1 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	25 (37.9)	7 (10.6)
臨床検査		
ALT増加	21 (31.8)	6 (9.1)
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	23 (34.8)	9 (13.6)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	30 (45.5)	4 (6.1)

重篤な有害事象は、40/66例（60.6%）に認められ、2例以上に認められた事象の内訳は、好中球減少症性敗血症17例（25.8%）、急性腎不全8例（12.1%）、敗血症6例（9.1%）、腎機能不全5例（7.6%）、心房細動及び肺炎各4例（6.1%）、頭蓋内出血3例（4.5%）、発熱性好中球減少症、下痢、嘔吐、発熱、感染、下気道感染、低カリウム血症、脳血管発作、腎機能障害及び発疹各2例（3.0%）であった。

このうち、好中球減少症性敗血症13例、急性腎不全7例、腎機能不全5例、敗血症4例、発熱性好中球減少症、心房細動、下痢、嘔吐及び発疹各2例、発熱、感染、肺炎、低カリウム血症、腎機能障害各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、22/66例（33.3%）に認められ、2例以上に認められた事象の内訳は、好中球減少症性敗血症7例（10.6%）、急性腎不全5例（7.6%）、肺炎3例（4.5%）、敗血症、腎機能不全及び頭蓋内出血各2例（3.0%）であった。このうち、好中球減少症性敗血症6例、急性腎不全5例、腎機能不全2例、肺炎及び頭蓋内出血各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第Ⅲ相試験 (CLO-34100405試験)

有害事象はプラセボ/シタラビン群で155/155例 (100%)、本薬/シタラビン群で161/161例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ/シタラビン群で133/155例 (85.8%)、本薬/シタラビン群で157/161例 (97.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象は下表のとおりである。

いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13)	例数 (%)			
	プラセボ/シタラビン群 155例		本薬/シタラビン群 161例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	155 (100)	133 (85.8)	161 (100)	157 (97.5)
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	53 (34.2)	53 (34.2)	78 (48.4)	76 (47.2)
胃腸障害				
悪心	82 (52.9)	1 (0.6)	117 (72.7)	3 (1.9)
下痢	64 (41.3)	4 (2.6)	110 (68.3)	13 (8.1)
便秘	72 (46.5)	0	66 (41.0)	0
嘔吐	42 (27.1)	1 (0.6)	71 (44.1)	1 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
末梢性浮腫	71 (45.8)	0	83 (51.6)	2 (1.2)
疲労	49 (31.6)	8 (5.2)	58 (36.0)	9 (5.6)
発熱	47 (30.3)	2 (1.3)	59 (36.6)	3 (1.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	37 (23.9)	2 (1.3)	57 (35.4)	4 (2.5)
低カリウム血症	30 (19.4)	16 (10.3)	61 (37.9)	29 (18.0)
神経系障害				
頭痛	44 (28.4)	0	68 (42.2)	4 (2.5)
精神障害				
不眠症	42 (27.1)	0	51 (31.7)	0

重篤な有害事象は、プラセボ/シタラビン群で75/155例 (48.4%)、本薬/シタラビン群で97/161例 (60.2%) に認められ、2例以上に認められた事象の内訳は、プラセボ/シタラビン群で、発熱性好中球減少症19例 (12.3%)、肺炎12例 (7.7%)、発熱8例 (5.2%)、急性骨髄性白血病が5例 (3.2%)、好中球減少症、呼吸不全、悪性新生物進行及び低血圧が各4例 (2.6%)、敗血症、菌血症、蜂巣炎、血小板減少症及び呼吸困難が各3例 (1.9%)、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、ブドウ球菌性菌血症、細菌性尿路感染、エンテロバクター性菌血症、クレブシエラ性敗血症、白血球減少症、汎血球減少症、呼吸窮迫、肺浸潤、喀血、うっ血性心不全、脳出血、高血圧、盲腸炎、錯乱状態が各2例 (1.3%)、本薬/シタラビン群で、発熱性好中球減少症25例 (15.5%)、肺炎13例 (8.1%)、敗血症8例 (5.0%)、発熱、菌血症が各7例 (4.3%)、腸球菌性菌血症、敗血症性ショック 各6例 (3.7%)、真菌性肺炎、急性腎不全が各5例 (3.1%)、大腸菌性菌血症、好中球減少症性敗血症、レンサ球菌性菌血症、急性骨髄性白血病、低血圧が各4例 (2.5%)、急性心筋梗塞、胃腸出血、無力症、多臓器不全、腸球菌性敗血症、細菌性肺炎、硬膜下血腫、急性呼吸窮迫症候群が各3例 (1.9%)、好中球減少症、血小板減少症、心房細動、心筋梗塞、下痢、気管支肺炎アスペルギルス症、クロストリジウム感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、大腸菌性敗血症、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、レンサ球菌性敗血症、悪性新生物進行、脳出血、失神、急性呼吸不全、肺出血、呼吸窮迫、深部静脈血栓症が各2例 (1.2%) であった。

このうち、プラセボ/シタラビン群の発熱性好中球減少症が14例 (9.0%)、好中球減少症、発熱が各4例 (2.6%)、菌血症、が各3例 (1.9%)、ブドウ球菌性菌血症、血小板減少症、白血球減少症、汎血球減少症、肺浸潤が各2例 (1.3%)、敗血症、クレブシエラ性敗血症、細菌性尿路感染、蜂巣炎、低体温、うっ血性心不全、呼吸不全、呼吸困難、盲腸炎、脳出血、

低血圧及び錯乱状態が各1例（0.6%）、本薬/シタラビン群の発熱性好中球減少症15例、菌血症、敗血症、敗血症性ショックが各4例、発熱、肺炎、急性腎不全、低血圧が各3例、血小板減少症、心房細動、心筋梗塞、下痢、多臓器不全、腸球菌性菌血症、腸球菌性敗血症、急性呼吸不全が各2例、好中球減少症、急性心筋梗塞、気管支肺アスペルギルス症、クロストリジウム感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、大腸菌性敗血症、好中球減少症性敗血症、細菌性肺炎、真菌性肺炎、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、ブドウ球菌性敗血症、レンサ球菌性菌血症及び硬膜下血腫各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/シタラビン群で5/155例（3.2%）、本薬/シタラビン群で17/161例（10.6%）に認められ、内訳は、プラセボ/シタラビン群で神経毒性、脳梗塞、呼吸不全、硬膜下血腫及び錯乱状態各1例（0.6%）、本薬/シタラビン群で血中ビリルビン増加、腸球菌性敗血症及び急性腎不全各2例（1.2%）、急性心筋梗塞、気管支肺アスペルギルス症、剥脱性発疹、低血圧、多臓器不全、手掌・足底発赤知覚不全症候群、心膜炎、細菌性肺炎、敗血症症候群、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群及びストレス心筋症各1例（0.6%）であった。このうち、プラセボ/シタラビン群の呼吸不全、神経毒性及び錯乱状態各1例、本薬/シタラビン群の血中ビリルビン増加及び急性腎不全各2例、急性心筋梗塞、気管支肺アスペルギルス症、剥脱性発疹、低血圧、多臓器不全、手掌・足底発赤知覚不全症候群、心膜炎、敗血症症候群、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群及び腸球菌性敗血症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の再発又は難治性の急性リンパ性白血病に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬はリボヌクレオチド還元酵素阻害及びDNAポリメラーゼ α によるDNA鎖伸長を阻害すること等により、DNA合成を阻害し、腫瘍の増殖を抑制する新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の急性リンパ性白血病に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 2 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名] エボルトラ点滴静注用20mg
[一 般 名] クロファラビン
[申 請 者 名] ジェンザイム・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成24年6月28日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「(2) 有効性について」の項における検討の結果、2 つの海外第 II 相試験 (CLO-212 試験及び BIOV-111 試験) において、クロファラビン (以下、「本薬」) 投与により完全寛解 (CR) 例及び血小板数の回復を伴わない完全寛解 (CRp) が得られ、一定の完全寛解 (CR 及び CRp) 率及び完全寛解 (CR 及び CRp) 持続期間が認められたことから、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 (以下、「ALL」) 外国人患者 (初回診断時 21 歳以下) に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

機構は、日本人患者における本薬の有効性については、国内第 I 相試験 (CLO05908 試験) において、完全寛解 (CR 及び CRp) に至った患者のみならず、部分寛解 (PR) に至った患者も認められておらず、また、腫瘍増殖抑制効果が示唆される臨床症状や検査値の改善はいずれも一時的であり、現時点では外国人 ALL 患者と同様の有効性は、日本人 ALL 患者では確認されていないと考える。しかしながら、審査報告 (1) の「(2) 3) 日本人患者における有効性について」の項における検討の結果、本薬の一定の有効性が示された海外 CLO-212 試験及び BIOV-111 試験成績を基に、本邦における本薬の承認の可否について評価することはやむを得ないと判断した。ただし、日本人 ALL 患者における本薬の有効性に関する情報については、日本人 ALL 患者でのベネフィット・リスクの解釈に重要であると考えことから、本薬の製造販売後に臨床試験を実施する等、引き続き収集する必要があると判断した。

専門協議において、専門委員から下記の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 今般、提出された日本人の有効性に関する情報は極めて限定的であり、日本人 ALL 患者における本薬の有効性に関して判断することは難しいと考える。しかしながら、再発又は難治性の ALL に対して、治癒が期待できる唯一の治療法である同種造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」) が可能となるように橋渡しする目的の薬剤として、本薬の臨床的有用性はあると考える。また、①本薬の投与対象は主に小児 ALL 患者であり、対象患者数がそもそも少なく、仮に日本人の小児 ALL 患者を対象として追加臨床試験の実施を計画したとしても、その実施は相当困難であるか、又はその試験終了までに長期間を要すると推測されること、②既存の化学療法や HSCT によってもなお難治性の ALL 患者が存在し、当該患者に対する新たな薬剤が国内医療現場で切望されていること等

から、機構の判断は妥当である。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本薬投与時に注意を要する有害事象は血液毒性、感染症、腎障害、肝胆道系障害、毛細血管漏出症候群（以下、「CLS」）及び全身性炎症反応症候群（以下、「SIRS」）、腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）並びに心血管関連事象であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。また、申請者は、本薬投与による消化管障害について下記のように説明しており、機構は、本薬投与による嘔吐、悪心、下痢等の消化管障害の発現率が高いことについては適切に情報提供する必要があると考える。

<本薬投与による消化管障害に関する申請者の説明>

ALL 患者に本薬 52mg/m² を投与した海外臨床試験（ID99-383 試験 9 例、CLO-212 試験 61 例及び BIOV-111 試験 69 例、計 139 例）の併合解析対象（以下、「ALL 併合解析対象」）において、10%以上に発現した消化管障害は、下表のとおりであった。このうち、重篤な有害事象は下痢 6 例（4.3%）及び腹痛 1 例（0.7%）であり、死亡に至った有害事象、並びに本薬の中止、減量及び投与延期を必要とした有害事象は認められなかった。また、国内 CLO05908 試験（7 例）では、嘔吐 4 例（Grade 1 が 2 例、Grade 2 が 2 例）、悪心 4 例（Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 1 例）、下痢 1 例（Grade 1）、口腔障害 1 例（Grade 2）、及び肛門周囲紅斑 1 例（Grade 1）で認められた。

	海外臨床試験において認められた消化管障害（ALL 併合解析対象、139 例）	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
嘔吐	103 (74.1)	8 (5.8)
悪心	86 (61.9)	15 (10.8)
下痢	69 (49.6)	16 (11.5)
腹痛	47 (33.8)	8 (5.8)
食欲減退	41 (29.5)	15 (10.8)
便秘	21 (15.1)	0

以上より、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の本薬投与時に注意を要する有害事象の発現に特に注目すべきであると考えられるものの、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察及び管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、専門委員から下記の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 本薬投与により SIRS 及び CLS が発現しているが、当該事象は本薬投与による感染症に起因している可能性がある（審査報告（1）「4. (iii) <審査の概略>（3）7）毛細血管漏出症候群（CLS）及び全身性炎症反応症候群（SIRS）」の項参照）。したがって、審査報告（1）における機構の判断のとおり、臨床試験における SIRS 及び CLS の発現状況及びコルチコステロイドの予防的投与に関する具体的な規定の内容を資材等により情報提供し、注意喚起する必要があると考えるものの、予防投与に関しては必須とするのではなく、医師の判断により行うことが適切と考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項での検討の結果、本薬は複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の ALL 患者（初回診断時 21 歳以下）に対する治療選択肢の

一つとして位置付けられるものと判断した。また、機構は、効能・効果を、申請どおり「再発又は難治性の急性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。ただし、添付文書の「臨床成績」の項に、CLO-212 試験、BIOV-111 試験及び CLO05908 試験の骨子（前治療歴、対象年齢等の情報）、並びに CLO05908 試験の結果（寛解例が認められなかったことを含む）を分かりやすく記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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必要がある旨を記載し、資材も含めて情報提供・注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員から下記の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 成人急性骨髄性白血病（以下、「AML」）患者を対象とした国内第 I 相試験（CLOAML10508 試験）において、MTD が小児患者を対象とした試験と比較して低かったこと（審査報告 (1)「4. (iii) <審査の概略> (5) 1) 用法・用量の設定について」の項参照）は、安全性に関する重要な情報であり、添付文書等で適切に情報提供し、患者選択について注意喚起を周知徹底する必要がある。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

再発又は難治性の急性リンパ性白血病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 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薬の有効性及び安全性は確立していない。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「(5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を、「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。」と設定することが適切であると判断した。ただし、成人 AML 患者における最大耐用量（MTD）は小児 ALL 患者（21 歳以下）に対する推奨用量よりも低用量であったこと、及び海外臨床試験では最大 12 クールと設定され、12 クールまで投与された患者が認められた一方、日本人 ALL 患者に対して本薬 $52\text{mg}/\text{m}^2$ が投与されたのは 1 クールのみであり、日本人 ALL 患者に対して 2 クール以上投与した場合の安全性は不明であることについて、適切に情報提供する必要があると判断した。

また、休薬期間、及び減量・休薬・中止基準について、国内外の臨床試験で設定されていた本薬の休薬期間、及び減量・休薬・中止基準を利用することが現時点で選択し得る唯一の方策であることから、当該基準に基づき用法・用量に関連する使用上の注意の項等で情報提供することが現時点では適切であると判断した。

さらに、主に腎排泄される本薬の腎機能障害患者に対する用法・用量について、現時点では、申請者より提示された腎機能障害患者に対する用量調節の適切性について判断できる情報は得られていないと考えることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項にお

いては、腎機能障害患者に対しては、投与量の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旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。なお、臨床試験で対象とされた患者の腎機能に関する規定や、成人腎機能障害患者での PK のシミュレーション結果を含む腎機能障害患者における本薬の PK に関する試験成績等の情報については、添付文書や資材を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 海外臨床試験における各クールでの実際の休薬期間は、本薬の使用に際して臨床現場で有用な情報であるため、適切に情報提供する必要がある。

以上より、機構は、海外臨床試験における各クールでの実際の休薬期間については、資材を用いて適切に情報提供するとともに、下記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 腎機能障害のある患者では、本薬の血中濃度が上昇することが報告されているため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬を減量、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	$750/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬すること。	4 週以上持続する Grade 4 の好中球減少症 (ANC $500/\text{mm}^3$ 未満) が認められた場合は、次のクールでは用量を 25% 減らすこと。
Grade 3 以上の非感染性非血液毒性	Grade 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 (Grade 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) Grade は NCI-CTC に準じる。

- 本薬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されていない。
- 日本人患者においては 2 クール以上の投与経験はない。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、再発又は難治性の小児 ALL 患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、調査症例数を 80 例、観察期間を最大 6 クール (登録期間 8 年) として、本薬が投与された全症例を対象とする使用成績調査 (以下、「全例調査」) を予定している。重点調査項目は、血液毒性及び感染症を設定することを計画している。

機構は、審査報告(1)の「(6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、国内 CLO05908 試験に組み入れられた患者は7例と極めて限られており、全例調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供し、適正使用に必要な措置を講じる必要があると判断した。また、重点調査項目については、血液毒性及び感染症に加えて、本薬の投与に際して注意を要する腎機能障害、肝胆道系障害、CLS 及び SIRS、TLS 及び心血管関連事象も設定することが適切であると考え、当該調査項目に関する情報が収集可能となるよう、調査予定症例数等も含めて、調査計画を再検討すべきと判断した。なお、観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは、製造販売後に日本人の小児 ALL 患者における本薬の有効性に関する情報を収集する際に考慮すべき点等について（「(1) 有効性について」の項参照）、以下の意見が出された。

- 製造販売後臨床試験において、国内 CLO05908 試験と同様の試験を再度実施し、本薬単独投与により、海外第Ⅱ相試験（CLO-212 試験及び BIOV-111 試験）と同程度の完全寛解率が得られることを以て、日本人における本薬の有効性を評価することも選択肢の一つであるとする。一方、現時点において本薬は単独投与のみが推奨されるものの、ALL の治療体系、及び公表論文等で報告されている海外臨床試験成績（Blood 2011; 118: 6043-9）を踏まえると、本薬は、製造販売後には他の抗悪性腫瘍剤との併用投与で用いられる可能性があり、治癒を目指した患者を対象として本薬単独投与の臨床試験を実施できる可能性は低いと考える。
- 製造販売後に緩和的治療を目的として本薬が用いられる場合には、本薬単独投与が実施される可能性が考えられることから、当該患者を対象として本薬単独投与の有効性を検討する臨床試験であれば実施可能性はあると考える。ただし、当該患者で寛解が得られる可能性は低いことから、有効性の評価項目は検討の余地があるとする。
- 本薬を含め、抗悪性腫瘍剤単独投与で白血病の治癒を目指すことは極めて困難であり、多剤併用化学療法が標準的な治療として行われていることから、本薬の有効性評価のためには、本薬を含む多剤併用化学療法の有効性を検討することが望ましい。一方、①多剤併用化学療法の非対照試験で得られる完全寛解率（CR 及び CRp）には、本薬以外の併用化学療法の効果が含まれているため、本薬の有効性を検討することは困難であること、②再発又は難治性 ALL 患者を対象とする無作為化比較試験は、少数例であれば実施可能かもしれないが、本薬を含む多剤併用化学療法の有効性を検証する無作為化比較試験を国内だけで実施できる可能性は低いと考える。
- 本薬を含む多剤併用化学療法の有効性の検討方法として、全例調査を利用した前向きコホート研究が選択肢の一つとなると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、①専門協議において支持された全例調査に関する内容について、適切に対応すること、及び②前向きコホート研究等により、製造販売後に日本人の小児 ALL 患者における本薬の有効性に関する情報を収集することを申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

①及び②について了承した。②に関して、日本人の小児 ALL 患者における本薬の有効性について検討が可能となる前向きコホート研究を早期に実施する予定であり、現在、日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）と協議を行う等、準備を進めている。

機構は、申請者の回答を了承した。

(6) その他

今般の承認申請については、申請者は、本薬の臨床試験成績等についての誤記や主旨が

不明確な記載等が多く見られ、十分な確認がなされないままに、資料が作成されたと考えざるを得ないものであった。今後、申請者は、申請書及び申請資料について十分な確認・検討等を行った上で作成し、承認申請する必要があると考える。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
32	15～18	死亡は 14 例で認められ、死因は、疾患進行 4 例、多臓器不全 3 例、(中略)、多臓器不全 3 例、心停止、呼吸不全/肝損傷、脳出血及び多臓器障害各 1 例については、	死亡は 16 例で認められ、死因は、疾患進行 4 例、多臓器不全 5 例、(中略)、多臓器不全 4 例、心停止、呼吸不全/肝損傷及び多臓器障害各 1 例については、
34	42～43	死亡は 6 例に認められた。死因は、疾患進行 2 例、敗血症	死亡は 8 例に認められた。死因は、疾患進行 2 例、呼吸不全、呼吸停止、敗血症

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 再発又は難治性の急性リンパ性白血病
- [用法・用量] 通常、クロファラビンとして 52mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注する。これを 5 日間連日投与し、少なくとも 9 日間休薬する。これを 1 クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
- [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。
- [警告] 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。
- [禁忌] 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
2. 本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

	休薬	減量又は中止
好中球数	750/mm ³ 以上に回復するまで休薬すること。	4週以上持続するグレード4の好中球減少症（ANC 500/mm ³ 未満）が認められた場合は、次のクールでは用量を25%減らすこと。
グレード3以上の非感染性非血液毒性	グレード1又はベースラインまで回復するまで休薬すること。	投与を中止し、次のクールでは用量を25%減らすこと（グレード3の一過性の肝酵素上昇、制吐剤でコントロールできる嘔気・嘔吐を除く）。
感染症	臨床的にコントロールされるまで休薬すること	—

注) グレードはNCI-CTCに準じる。

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