

再審査報告書

令和6年11月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エボルトラ点滴静注 20 mg
有 効 成 分 名	クロファラビン
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の急性リンパ性白血病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、クロファラビンとして 52 mg/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 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	10 年
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。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件については、製造販売後における使用成績調査等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エボルトラ点滴静注 20 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 及び表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本調査は、使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。 1) 未知の副作用 2) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況 3) 安全性に影響を与えと考えられる要因 4) 重点調査項目の発生状況及び内容 5) 有効性に影響を与えと考えられる要因
重点調査項目	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、全身性炎症反応症候群、腫瘍崩壊症候群、心血管関連事象
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を投与した全症例
実施期間	平成 25 年 6 月～平成 30 年 9 月
目標症例数	120 例 (安全性解析対象症例として 100 例)
観察期間	「本剤を 5 日間連日投与し、少なくとも 9 日間休薬する」を 1 クールとし、本剤投与開始時から最終クール終了日まで観察する。ただし、最大 6 クールまでとする。
実施施設数	100 施設
収集症例数	262 例
安全性解析対象症例数	260 例
有効性解析対象症例数	225 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 (単独投与) の概要

特定使用成績調査 (単独投与)	
目的	本調査は、使用実態下における本剤単独投与における有効性に関する情報を収集することを目的として実施する。
調査方法	別途実施している使用成績調査への登録をもって、本調査への症例登録とする。使用成績調査として登録された症例が、その後本調査の対象症例であると確認された時点 (調査票回収後も含む) で、本調査の対象症例とし、必要な調査項目について、調査する。
対象患者	本剤を投与した症例のうち、原疾患の治療薬として、本剤以外の抗悪性腫瘍薬の併用がない症例
実施期間	平成 26 年 6 月～平成 28 年 4 月
目標症例数	16 例 (有効性解析対象症例として 14 例)
観察期間	「本剤を 5 日間連日投与し、少なくとも 9 日間休薬する」を 1 クールとし、本剤投与開始時から最終クール終了日まで観察する。ただし、最大 6 クールまでとする。
実施施設数	22 施設
収集症例数	30 例
安全性解析対象症例数	27 例
有効性解析対象症例数	20 例
備考	

表 3 特定使用成績調査（併用投与）の概要

特定使用成績調査（併用投与）	
目的	本調査は、使用実態下における本剤とシクロホスファミド水和物（シクロホスファミドとして 400 mg/m ² ）、エトポシド（150 mg/m ² ）の併用投与における有効性に関する情報を収集することを目的に実施する。
調査方法	別途実施している使用成績調査への登録をもって、本調査への症例登録とする。使用成績調査として登録された症例が、その後本調査の対象症例であると確認された時点（調査票回収後も含む）で、本調査の対象症例とし、必要な調査項目について、調査する。
対象患者	本剤を投与した症例のうち、シクロホスファミド水和物（シクロホスファミドとして 400 mg/m ² ）、エトポシド（150 mg/m ² ）を併用した症例
実施期間	平成 26 年 5 月～令和 2 年 3 月
目標症例数	35 例（有効性解析対象症例として 32 例）
観察期間	「本剤を 5 日間連日投与し、少なくとも 9 日間休薬する」を 1 クールとし、本剤投与開始時から最終クール終了日まで観察する。ただし、最大 6 クールまでとする。
実施施設数	41 施設
収集症例数	87 例
安全性解析対象症例数	87 例
有効性解析対象症例数	34 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1 患者背景

安全性解析対象集団（260 例）の年齢の中央値（最小値～最大値）は 16.0（0～73）歳であった（年齢不明 3 例を除く）。21 歳以下は 161 例（61.9%）、21 歳超は 96 例（36.9%）、年齢不明 3 例（1.2%）であった。

安全性解析対象集団における本剤の投与クール数は、1 クールが 162 例（62.3%）、2 クールが 65 例（25.0%）、3 クールが 20 例（7.7%）、4 クールが 7 例（2.7%）、5 クールが 2 例（0.8%）、6 クールが 4 例（1.5%）であった。また、1 日平均投与量/体表面積（平均値±標準偏差）（mg/m²）は、21 歳以下で 36.87±8.61（161 例）、21 歳超で 28.22±6.58（96 例）であった。

4.1.2 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 83.5%（217/260 例）であった（承認時までの国内第 I 相試験、海外第 II 相試験（CLO-212 試験）及び海外第 II 相試験（BIOV-111 試験）の副作用発現割合は、それぞれ 100%（7/7 例）、96.7%（59/61 例）及び 94.4%（67/71 例））。発現した主な副作用は血液毒性に関する事象で、血小板数減少 111 例（42.7%）、貧血 88 例（33.9%）、白血球数減少 86 例（33.1%）、好中球数減少 69 例（26.5%）、発熱性好中球減少症 66 例（25.4%）であったが、これらの事象の発現割合は、いずれも現行の添付文書に記載されている発現割合を超えるものはなかった。

また、21歳以下と21歳超の患者における副作用発現割合はそれぞれ82.0%（132/161例）及び88.5%（85/96例）であった。発現した主な副作用は、血小板数減少（21歳以下の患者：70例（43.5%）、21歳超の患者：41例（42.7%）、以下、同順）、貧血（67例（41.6%）、21例（21.9%））、白血球数減少（55例（34.2%）、31例（32.3%））、発熱性好中球減少症（50例（31.1%）、16例（16.7%））、好中球数減少（43例（26.7%）、26例（27.1%））であった。

さらに、投与クール数別の副作用の発現割合は、1クールで84.6%（137/162例）、2クールで86.2%（56/65例）、3クールで70.0%（14/20例）、4クールで71.4%（5/7例）、5クールで100%（2/2例）、6クールで75.0%（3/4例）であった。

4.1.3 重点調査項目

重点調査項目に設定した副作用の発現状況を表4に示す。

血液毒性の主な事象は上記4.1.2のとおりであった。感染症の主な事象は、敗血症15例（5.8%）、肺炎7例（2.7%）、带状疱疹及び感染各6例（2.3%）であった。腎障害の主な副作用は、急性腎障害5例（1.9%）、腎機能障害3例（1.2%）であった。肝胆道系障害の主な副作用は、肝機能異常23例（8.8%）、肝障害10例（3.8%）であった。心血管系事象の主な副作用は、心嚢液貯留3例（1.2%）であった。

表4 重点調査項目の発現状況

安全性解析対象症例数	260	
	重篤+非重篤 発現症例数（発現割合%）	重篤 発現症例数（発現割合%）
重点調査項目		
血液毒性	185（71.2）	144（55.4）
感染症	50（19.2）	40（15.4）
腎障害	9（3.5）	7（2.7）
肝胆道系障害	38（14.6）	23（8.8）
毛細血管漏出症候群	6（2.3）	4（1.5）
全身性炎症反応症候群	8（3.1）	7（2.7）
腫瘍崩壊症候群	10（3.8）	7（2.7）
心血管関連事象	4（1.5）	4（1.5）

MedDRA/J version（23.1）

<各重点調査項目の定義>

- ・血液毒性：貧血、播種性血管内凝固、発熱性好中球減少症、ヘモグロビン減少、白血球減少症、リンパ球数減少、リンパ球数増加、リンパ球減少症、骨髄抑制、好中球減少症、好中球数減少、汎血球減少症、血小板数減少、血小板減少症、血栓性微小血管症、白血球数減少、血液毒性、血球減少症、血球貪食性リンパ組織球症（PT）
- ・感染症：菌血症、気管支肺炎アスペルギルス症、蜂巣炎、サイトメガロウイルス感染、エンドトキシンショック、大腸菌性敗血症、真菌感染、带状疱疹、ヒトヘルペスウイルス6感染、感染、インフルエンザ、外耳炎、肺炎、アデノウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、RSウイルス肺炎、肺真菌症、敗血症、敗血症性ショック、副鼻腔炎、上気道感染、水痘、レンサ球菌性敗血症、全身性真菌症、クレブシエラ性敗血症、ブドウ球菌性敗血症、アデノウイルス性出血性膀胱炎、ブドウ球菌感染、感染性腸炎、サイトメガロウイルス血症、ウイルス性出血性膀胱炎、細菌感染、胸膜感染、RSウイルス感染、胆道感染、医療機器関連感染、ウイルス性膀胱炎、アスペルギルス感染、水痘带状疱疹性肺炎、血管デバイス感染（PT）
- ・腎障害：腎障害、腎不全、腎尿細管障害、腎機能障害、急性腎障害（PT）
- ・肝胆道系障害：肝不全、肝機能異常、肝臓痛、高ビリルビン血症、黄疸、肝障害、静脈閉塞性肝疾患、肝胆道系疾患、薬物性肝障害（PT）
- ・毛細血管漏出症候群：毛細血管漏出症候群（PT）
- ・全身性炎症反応症候群：全身性炎症反応症候群（PT）
- ・腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（PT）
- ・心血管関連事象：心不全、うっ血性心不全、心電図QT延長、心嚢液貯留、頻脈（PT）

PT：基本語

4.2. 特定使用成績調査（単独投与）

本調査における副作用発現割合は70.4%（19/27例）であった。発現した主な副作用は、好中球数減少及び血小板数減少各6例（22.2%）、発熱性好中球減少症及び白血球数減少各5例（18.5%）、肝機能異常4例（14.8%）であった。

4.3. 特定使用成績調査（併用投与）

本調査における副作用発現割合は83.9%（73/87例）であった。発現した主な副作用は、血小板数減少44例（50.6%）、貧血36例（41.4%）、白血球数減少32例（36.8%）、発熱性好中球減少症31例（35.6%）、好中球減少症29例（33.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加19例（21.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例（18.4%）であった。

以上、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果は、本剤でこれまで得られている情報と大きな違いはなく、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は205例633件、予測できない重篤な副作用は37例47件、予測できない非重篤な副作用は13例14件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数3件以上収集された主な副作用は表5のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患、合併症、併用薬等の本剤以外の要因が考えられる、或いは情報が不十分であり、本剤との因果関係が不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	47	61	37	47	13	14
感染症および寄生虫症	12	13	12	13	0	0
敗血症	4	4	4	4	0	0
血液およびリンパ系障害	4	4	3	3	1	1
播種性血管内凝固	3	3	2	2	1	1
血管障害	6	6	1	1	5	5
高血圧	5	5	0	0	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	4	5	1	1
呼吸不全	3	3	3	3	0	0
臨床検査	4	6	3	5	1	1
C-反応性蛋白増加	2	4	2	4	0	0

MedDRA/J version (25.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

効果判定は、Children's Oncology Group（以下、「COG」）の基準を改変したものを用い、最終ク

ール終了時に以下の基準に従って調査担当医師が判定し、完全寛解（CR）、血小板数の回復が伴わない完全寛解（CRp）及び部分寛解（PR）の症例割合を有効率¹⁾とした。

完全寛解（CR）：以下をすべて満たす状態
・末梢循環血中に白血病細胞が認められない、かつ髄外浸潤が認められない。
・骨髄中の白血病細胞が5%未満
・末梢血の血小板数 100,000/mm ³ 以上、かつ好中球数 1,000/mm ³ 以上に回復している。
血小板数の回復が伴わない完全寛解（CRp）：
・血小板数の回復（100,000/mm ³ 以上）を除き、すべてのCRの基準を満たす。
部分寛解（PR）：
・末梢循環血中に白血病細胞が認められない。
・骨髄中の白血病細胞が5%以上25%以下であり、かつ正常な血球前駆体が観察される。又は、骨髄中の白血病細胞が5%未満であるが、CR又はCRpの判定基準を満たさない。
無効：CR、CRp及びPRのいずれにも該当しない。

5.1. 使用成績調査

承認申請時の再発又は難治性の急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）患者を対象とした国内外の臨床試験において21歳以下の患者を対象としていたことから、有効性の解析にあたっては、21歳以下の再発又は難治性のALL患者（139例）を対象とした。有効率は47.8%（66/138例）であった（内訳は、CR：41例、CRp：10例、PR：15例、無効：72例、判定不可：1例）。なお、21歳超の再発又は難治性のALL患者における有効率は26.2%（22/84例）であった（内訳は、CR：4例、CRp：6例、PR：12例、無効：62例）。

また、21歳以下の再発又は難治性のALL患者における投与クール数別の有効率は、1クールで27.0%（20/74例）、2クールで76.6%（36/47例）、3クールで36.4%（4/11例）、4クールで100%（2/2例）、5クールで100%（1/1例）、6クールで100%（3/3例）であった。

5.2. 特定使用成績調査（単独投与）

有効性解析対象症例20例における有効率は10.0%（2/20例）であった（内訳は、CR：1例、PR：1例、無効：18例）。なお、本調査において21歳以下の症例は4例と限られていたが、その有効率は50.0%（2/4例）であった。

5.3. 特定使用成績調査（併用投与）

有効性解析対象症例34例における有効率は58.8%（20/34例）であった（内訳は、CR：12例、CRp：3例、PR：5例、無効：14例）。なお、本調査において21歳以下の症例は33例で、その有効率は60.6%（20/33例）であった。

以上の有効性の結果について、承認時までの試験とは患者背景等が異なることに加え、検討された症例数が限られているため評価には限界があるものの、承認時までに実施された本剤単独投与の国内第I相試験（7例）では、CR、CRp及びPRを達成した症例は認められなかったのに対し、特定使用成績調査（単独投与）では、CR及びPRが各1例に認められたことを踏まえると、本剤の単独投与の有効性は認められたと考える。

¹⁾ 有効率 (%) = (CR+CRp+PR) / (CR+CRp+PR+無効) × 100 (ただし、判定不可例を除く)

6. 添付文書等記載事項の改訂

添付文書等記載事項の改訂について、申請者は以下のように説明した。

承認申請時の審査において、添付文書の「5. 効能・効果に関連する注意」の項に設定された「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。」について、今般実施した使用成績調査の結果から、21歳超の患者に対しても本剤が投与され、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、上記の効能・効果に関連する注意の記載は [REDACTED]

また、承認申請時の審査において、添付文書の「7. 用法・用量に関連する注意」の項に「日本人患者においては2クール以上の投与経験はない。」が設定された。今般実施した使用成績調査において、本剤の2クール以上の投与経験が得られ、有効性及び安全性が確認されたことから、上記の注意喚起を削除することは可能と考える。さらに、承認審査時の審査において、添付文書の「7. 用法・用量に関連する注意」の項に「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。」が設定された。本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用投与について、承認審査時には上記のように注意喚起が設定されたものの、本剤を含め抗悪性腫瘍薬の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治療として実施されていることから、製造販売後に本剤の有効性評価は本剤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とされた（「平成25年2月14日付け審査報告書 エボルトラ点滴静注 20 mg」参照）。そのため、海外において本剤とシクロホスファミド水和物及びエトポシドとの併用投与が報告されていたこと（*Br J Haematol* 2009; 147: 371-8 等）を踏まえ、特定使用成績調査（併用投与）において、シクロホスファミド水和物（シクロホスファミドとして 400 mg/m²）、エトポシド（150 mg/m²）の併用投与の有効性に関する情報を収集することとした。当該特定使用成績調査の結果、本剤とシクロホスファミド及びエトポシドとの併用投与の有効性が確認されたことから、 [REDACTED]

7. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件であった（研究報告はなし）。その概要を表10に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表10 措置報告の概要

措置報告	COG が、高グレードの好中球減少症及び敗血症が多く認められたこと、また、当該発現症例において好中球の回復まで時間を要し治療に大幅な遅延が発生したことから、B細胞急性リンパ芽球性白血病を対象とした臨床試験における本剤群の組み入れ中止を米国食品医薬品庁に対して申し入れ、また、試験実施施設へ情報提供を実施したとの情報（平成26年10月）
備考	

8. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件については、製造販売後における使用成績調査等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

なお、添付文書「7. 用法・用量に関連する注意」の項の「日本人患者においては2クール以上の投与経験はない。」の注意喚起を削除することは差し支えないと判断した。また、「7. 用法・用量に関連する注意」の項の「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。」については、本剤とシクロホスファミド及びエトポシドとの併用投与については一定の有効性及び安全性が認められたものとする。ただし、本剤を他の抗悪性腫瘍薬との併用で使用する場合には、最新の診療ガイドライン等の記載を参考に併用する抗悪性腫瘍薬が選択されるものとする。ことから [REDACTED]、「他の抗悪性腫瘍薬と併用する場合は、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。」と変更することが適切であると判断した。一方、「5. 効能・効果に関連する注意」の項の「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。」について、①当該注意喚起は、成人の急性骨髄性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験における最大耐用量が小児患者を対象とした臨床試験と比較して低かったことは、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との議論を踏まえて設定されたものであること（「平成25年2月14日付け審査報告書 エボルトラ点滴静注 20mg」参照）、②今般の使用成績調査において、21歳以下の患者と比較して21歳超の患者に対する本剤の投与量は少なく、21歳以下の患者と同一の用法・用量での安全性が21歳超の患者で確認されたものではないと考えることから、[REDACTED]、引き続き注意喚起することが適切であると判断した。

以上