

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成[一部2018(2019年更新版)に準拠]

抗悪性腫瘍剤

フルダラ[®] 静注用 50mg

Fludara[®]

フルダラビンリン酸エステル点滴静注用

剤形	用時調製注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中、フルダラビンリン酸エステル50mg含有
一般名	和名：フルダラビンリン酸エステル（JAN） 洋名：Fludarabine Phosphate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日 ：2005年2月9日 [フルダラ [®] として：1999年9月29日] 製造販売一部変更承認年月日 ：2008年5月20日 (効能・効果、用法・用量の追加) ：2009年11月6日 (効能・効果の追加) ：2019年3月26日 (効能・効果、用法・用量の追加) ：2022年6月20日 (効能・効果、用法・用量の追加) 薬価基準収載年月日 ：2005年6月10日 [フルダラ [®] として：2000年4月14日] 発売年月日 ：2005年6月10日 [フルダラ [®] として：2000年4月19日]
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2022年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

[IFの様式]

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

[IFの作成]

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

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

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

電子媒体のIFについては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	3	
(1) 和名	3	
(2) 洋名	3	
(3) 名称の由来	3	
2. 一般名	3	
(1) 和名(命名法)	3	
(2) 洋名(命名法)	3	
(3) ステム	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名(命名法)	3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	
7. CAS登録番号	4	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	5	
(1) 外観・性状	5	
(2) 溶解性	5	
(3) 吸湿性	5	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	
(5) 酸塩基解離定数	5	
(6) 分配係数	6	
(7) その他の主な示性値	6	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	
3. 有効成分の確認試験法	6	
4. 有効成分の定量法	7	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	8	
(1) 剤形の区別、規格及び性状	8	
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	8	
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	8	
2. 製剤の組成	8	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	8	
(2) 添加物	8	
(3) 電解質の濃度	8	
(4) 添付溶解液の組成及び容量	8	
(5) その他	8	
3. 注射剤の調製法	8	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	
6. 溶解後の安定性	9	
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	
8. 生物学的試験法	10	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	
11. 力価	10	
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	10	
14. その他	10	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	11	
2. 用法及び用量	11	
3. 臨床成績	14	
(1) 臨床データパッケージ	14	
(2) 臨床効果	15	
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	16	
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	16	
(5) 検証的試験	16	
1) 無作為化並行用量反応試験	16	
2) 比較試験	16	
3) 安全性試験	16	
4) 患者・病態別試験	16	
(6) 治療的使用	17	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	17	
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	17	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19	
2. 薬理作用	19	
(1) 作用部位・作用機序	19	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	20	
(3) 作用発現時間・持続時間	21	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	22	
(1) 治療上有効な血中濃度	22	
(2) 最高血中濃度到達時間	22	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22	
(4) 中毒域	24	
(5) 食事・併用薬の影響	24	
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	24	
2. 薬物速度論的パラメータ	25	
(1) コンパートメントモデル	25	
(2) 吸収速度定数	25	

(3) バイオアベイラビリティ	25	12. その他の注意	53
(4) 消失速度定数	25	(1) 臨床使用に基づく情報	53
(5) クリアランス	25	(2) 非臨床試験に基づく情報	54
(6) 分布容積	25		
(7) 血漿蛋白結合率	26	IX. 非臨床試験に関する項目	
3. 吸収	26	1. 薬理試験	55
4. 分布	26	(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に	
(1) 血液-脳関門通過性	26	関する項目」参照)	55
(2) 血液-胎盤関門通過性	26	(2) 副次的薬理試験	55
(3) 乳汁への移行性	26	(3) 安全性薬理試験	55
(4) 髄液への移行性	26	(4) その他の薬理試験	56
(5) その他の組織への移行性	27	2. 毒性試験	56
5. 代謝	27	(1) 単回投与毒性試験	56
(1) 代謝部位及び代謝経路	27	(2) 反復投与毒性試験	57
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の		(3) 生殖発生毒性試験	57
分子種	27	(4) その他の特殊毒性	58
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	27		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28	X. 管理的事項に関する項目	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28	1. 規制区分	59
6. 排泄	28	2. 有効期間又は使用期限	59
(1) 排泄部位及び経路	28	3. 貯法・保存条件	59
(2) 排泄率	28	4. 薬剤取扱い上の注意点	59
(3) 排泄速度	28	(1) 薬局での取り扱いについて	59
7. 透析等による除去率	29	(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意	
		すべき必須事項等)	59
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		5. 承認条件等	59
1. 警告内容とその理由	30	6. 包装	59
2. 禁忌内容とその理由	31	7. 容器の材質	59
3. 効能又は効果に関連する注意とその理		8. 同一成分・同効薬	59
由	32	9. 国際誕生日	59
4. 用法及び用量に関連する注意とその理		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
由	32	11. 薬価基準収載年月日	60
5. 重要な基本的注意とその理由	32	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更	
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34	追加等の年月日及びその内容	60
(1) 合併症・既往歴等のある患者	34	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	
(2) 腎機能障害患者	34	及びその内容	60
(3) 肝機能障害患者	35	14. 再審査期間	61
(4) 生殖能を有する者	35	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	61
(5) 妊婦	35	16. 各種コード	61
(6) 授乳婦	35	17. 保険給付上の注意	61
(7) 小児等	36		
(8) 高齢者	36	XI. 文 献	
7. 相互作用	36	1. 引用文献	62
(1) 併用禁忌とその理由	36	2. その他の参考文献	63
(2) 併用注意とその理由	36		
8. 副作用	37	XII. 参考資料	
(1) 重大な副作用と初期症状	37	1. 主な外国での発売状況	64
(2) その他の副作用	39	2. 海外における臨床支援情報	65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53		
10. 過量投与	53	XIII. 備 考	
11. 適用上の注意	53	その他の関連資料	66

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルダラビンリン酸エステルは、プリン環にフッ素を導入したアデニンヌクレオシド誘導体である。アデニンにハロゲンを導入することで白血病細胞の増殖抑制効果が増強されることを発見した米国 Southern Research Institute (SRI) の Montgomery らによって1969年に合成され、1980年には水溶性を向上させたモノリン酸エステルとして改良された。

フルダラビンリン酸エステル注射剤は本邦において、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」を効能・効果として1999年9月に承認され、2000年4月より発売されている。また、ミニ移植の急速な臨床使用の拡大を背景に、2008年5月に「急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫における同種造血幹細胞移植の前治療」を追加の効能・効果として承認を取得した。一方、QOLの向上を目的として開発された経口剤（フルダラビンリン酸エステル錠）は、2007年1月、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」を効能・効果として承認され、同年7月より発売されている。

海外では、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対してもフルダラビンリン酸エステル注射剤の有効性と安全性が確認されており、現在、「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」の治療薬として世界33ヵ国以上で使用されている。（2009年6月時点）

本邦では、既に本剤が慢性リンパ性白血病の治療薬として、フルダラビンリン酸エステル錠が低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の治療薬として使用されていたが、腫瘍により経口摂取が困難な場合や、他の抗悪性腫瘍薬と併用される場合など、注射剤の使用が望まれる状況があることから、海外臨床試験を評価資料として適応拡大一変申請を行い、2009年11月、フルダラ®静注用50mg に「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」に対する効能・効果が追加された。

また、2019年3月、再生医療等製品の承認に伴い、フルダラ®静注用50mg に「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」の効能・効果が追加された。

「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」に関しては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書及び薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会の事前評価」に基づき公知申請を行い、2022年6月に承認された。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. フルダラ®静注用50mg は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」、「急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫における同種造血幹細胞移植の前治療」、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び、「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」を適応症とするプリンアナログ製剤である。（11頁参照）
2. 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病を対象とした本邦における臨床試験では、本剤の単剤投与で40%（10/25例）の奏効率（完全寛解及び部分寛解）が得られた。（15頁参照）
3. 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤の奏効率（完全寛解及び部分寛解）は55.3%（26/47例）であった。（15頁参照）
4. 本剤とブスルファン併用による同種造血幹細胞移植の前治療法を検討した本邦における臨床試験では、同種造血幹細胞移植施行後、移植後28日までに移植幹細胞の生着が100%（30/30例）に認められ、移植後100日までに移植関連死亡例は認められなかった。（15頁参照）
5. 慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中、40例（97.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。（40頁参照）
6. 重大な副作用として、骨髄抑制、間質性肺炎、精神神経障害、腫瘍崩壊症候群、重症日和見感染、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、赤芽球癆、脳出血、肺出血、消化管出血、出血性膀胱炎、重篤な皮膚障害、心不全、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されている。（36～39頁参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フルダラ®静注用 50mg

(2) 洋名

Fludara® 50mg

(3) 名称の由来

本剤の一般名である「フルダラビンリン酸エステル」から「フルダラ」と命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フルダラビンリン酸エステル（JAN）

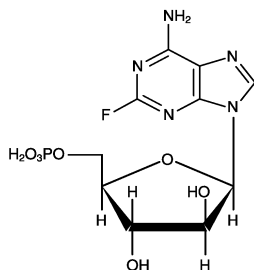
(2) 洋名（命名法）

Fludarabine Phosphate（JAN）、Fludarabine（INN）

(3) ステム

arabinofuranosyl derivatives：-(ar)abine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₀H₁₃FN₅O₇P

分子量：365.21

5. 化学名（命名法）

(+)-2-Fluoro-9-(5-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

F-ara-AMP、FAMP、FLU など

7. CAS 登録番号

75607-67-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－１．フルダラビンリン酸エステル各種溶媒に対する溶解度（20℃）

溶媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	6.8	溶けやすい
水	112	溶けにくい
0.1mol/L 塩酸試液*	203	溶けにくい
エタノール (95)	>100,000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>100,000	ほとんど溶けない

*：25℃における測定値

表Ⅲ－２．フルダラビンリン酸エステル各種 pH での溶解度（25℃）

溶液の pH	溶解度 (g/L)	日本薬局方の表現
1	4.9	溶けにくい
5	400～500	溶けやすい
7	>500	—
9	>500	—

(3) 吸湿性

フルダラビンリン酸エステルの無水物を室温（22.5±2.5℃）で種々の湿度条件下に保存し、吸湿挙動について検討した。その結果、フルダラビンリン酸エステルの無水物は相対湿度 45% で約 0.7%、58% で約 1.7%、65% で約 6.1%、75% で約 9.4%、97% で約 10.5% の平衡吸湿度を示した。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

明確な融点を示さず、分解し着色する。示差熱重量測定の結果、分解点は約 205℃ である。

(5) 酸塩基解離定数

フルダラビンリン酸エステルはリン酸基に由来する 2 つの酸性プロトンを持ち、その解離定数は pK_1 が 1.20（分光光度法）、 pK_2 が 6.14（滴定法）である

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

酸性からアルカリ性の広い pH 領域で、高い親水性を示す

表Ⅲ－３. 各種 pH での分配係数 (25℃)

pH	分配係数 (1-オクタノール/水系)
2	7.9×10^{-3}
5	$< 1.0 \times 10^{-3}$
7	$< 1.0 \times 10^{-3}$
9	$< 1.0 \times 10^{-3}$

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +11.6~+12.6° (脱水物に換算したもの0.1g、水、20mL、100mm)
2. pH: 1.52~1.53 (0.050g に水2mL を加えて溶かした液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－４. フルダラビンリン酸エステル of 安定性試験における保存条件

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果	
長期保存試験	6℃	—	暗所	ガラス瓶(閉栓)+ アルミニウム製袋*2	3、6、9、 12、18、24、 36ヵ月	変化しない。	
苛酷試験	温度	40℃	75%RH	暗所	ガラス瓶(閉栓)+ アルミニウム製袋*2	1、3、6ヵ月	6ヵ月目に外観の変化(微黄色)が認められ、基準外の分解生成物の増加及び含量の低下も認められた。
	湿度	50℃	75%RH	暗所	無色ガラスバイアル(開栓)	30日	外観の変化(濁色)及び分解生成物の増加が認められた。
		60℃	75%RH	暗所	無色ガラスバイアル(開栓)	30日	
	光	室温	—	水銀ランプ*1	無色ガラスシャーレ	128万 lx・hr	変化しない。

測定項目*3: 外観、旋光度、類縁物質 (HPLC)、エタノール、遊離リン酸、水分、含量 (HPLC)

*1: 水銀ランプ: 20,000lx

*2: 本品を褐色ガラス瓶 (閉栓) に入れたものをアルミニウム製袋に入れ、ヒートシールとした。

*3: 「規格及び試験方法」に準じて測定する。ただし、苛酷試験 (湿度及び光) においては外観及び類縁物質のみ測定を行った。

3. 有効成分の確認試験法

1. 紫外吸収スペクトル

判定: 標準品のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2. 赤外吸収スペクトル

判定: 標準品のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィーにより行う。

判定：98.0～102.0%

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：用時溶解して用いる注射剤

規格：1バイアル中、フルダラビンリン酸エステル50mg 含有

性状：白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶解時の pH：7.2～8.2*

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2*

粘度、比重、安定な pH 域：該当資料なし

*フルダラビンリン酸エステル50mg を注射用水1mL に溶解したとき。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル中にフルダラビンリン酸エステル50mg を含有する。

(2) 添加物

1バイアル中に D-マンニトール50mg、pH 調整剤を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤は、通常2.5mL の注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル20mg/mL）、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL 以上に希釈する。

IV. 製剤に関する項目

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1

試験	温度	湿度	光	保存状態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	バイアル*2 (閉栓)	3、6、9、12、 18、24、 36ヵ月	性状、pH、類縁物質、水分及び 含量すべて変化しない。	
加速試験	30℃	70%RH	暗所	バイアル*2 (閉栓)	3、6、9、 12ヵ月	性状、pH、類縁物質、水分及び 含量すべて変化しない。	
苛 酷 試 験	温度	40℃	75%RH	暗所	バイアル*2 (閉栓)	1、3、6ヵ月	類縁物質は12ヵ月目に総量が規 格値以上であった。性状、pH、 水分及び含量は変化しない。
		60℃	—	暗所	バイアル*2 (開栓)	3日、 1、2、3ヵ月	性状は3日目より外観が変化し た。pH は2ヵ月目より規格値以 下であった。類縁物質は2ヵ月目 より2-ヒドロキシ体及び1ヵ月目 よりその他の類縁物質及び総量が 規格値以上であった。含量は1ヵ 月目から規格値以下であった。水 分は変化しない。
	湿度	40℃	75%RH	暗所	バイアル*2 (開栓)	3日、 1、2、3ヵ月	性状は3日目より外観が変化し た。類縁物質は2ヵ月目より5-ヒ ドロキシ体が規格値以上であっ た。水分は3日目より規格値以上 であった。pH 及び含量は変化し ない。
		光	室温	—	白色蛍光 ランプ*1	バイアル*2 (閉栓)	60、120万 lx・hr
室温	—		近紫外蛍光 ランプ	バイアル*2 (閉栓)	24、48、120 時間		

*1：白色蛍光ランプ：1,000lx

*2：無色ガラスバイアル

6. 溶解後の安定性

本剤1バイアルに注射用水2mL 又は2.5mL を加えて溶解し、25℃/60%RH に24時間保存した結果、いずれの測定項目においても経時的変化は認められなかった。

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

生理食塩液との配合変化試験

本剤1バイアルに注射用水2mL を加えて溶解後、生理食塩液と配合し、25°C/60%RH に24時間保存した結果、いずれの測定項目においても経時的変化は認められなかった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

フルダラビンリン酸エステル0.05g に対応する量を取り、水に溶かし、50mL とする。この液2.5mL をとり、0.1mol/L 塩酸試液を加えて100mL とし、試料溶液とする。別にフルダラビンリン酸エステル標準品0.02g を水に溶かし、20mL とする。この溶液2.5mL をとり、0.1mol/L 塩酸試液を加えて100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局液体クロマトグラフィーにより行う。

判定：95.0～105.0%

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は原薬の純度試験における規格を逸脱する不純物を含まない。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<効能又は効果>

- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
- 再発又は難治性の下記疾患
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
マントル細胞リンパ腫
急性骨髄性白血病
- 下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療
急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫
- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

<効能又は効果に関連する注意>

5. 効能又は効果に関連する注意

<貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病>

本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai 分類でハイリスク群又は Binet 分類で B 又は C 期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。

<解説>

本剤の対象は未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う症例である。同じ慢性リンパ性白血病患者でも鉄欠乏性貧血等他の原因による貧血を合併している患者は本剤の対象ではない。

既治療例の場合、その対象は原疾患に対してシクロホスファミド等のアルキル化剤を含む治療を受け、症状の改善がみられなかったか、症状が悪化又は再発した患者を指す。

2. 用法及び用量

- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
- 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。
- 同種造血幹細胞移植の前治療
フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $30\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を6日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。
- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

V. 治療に関する項目

●再発又は難治性の急性骨髄性白血病

他の抗悪性腫瘍剤等との併用において、通常、フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $30\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

<解説>

日本血液学会及び日本小児血液・がん学会から、本剤に対し、再発・難治性急性骨髄性白血病を対象に、他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に係る「効能又は効果」及び「用法及び用量」の適応追加を求める要望書が厚生労働省に提出され、2022年5月に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、成人及び小児の再発又は難治性の急性骨髄性白血病に対する FLAG（フルダラビン＋シタラビン＋G-CSF）及び FLAG-IDA（FLAG＋イダルビシン塩酸塩）の臨床的有用性は医学薬学上公知であると判断された¹⁾。これを受け、文献等を科学的根拠とし、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認の申請を行い、当該する「効能又は効果」及び「用法及び用量」は医薬品医療機器総合機構における審査の結果、2022年6月20日付で承認されたことに伴い、追記した。

V. 治療に関する項目

<用法及び用量に関連する注意>

7. 用法及び用量に関連する注意

〈慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

7.1 腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが30～70mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。[9. 2. 2、16. 6. 1 参照]

7.1.1 減量の目安

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与量 (mg/m ²)
70	18
50	14
30	12

7.2 本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大25mg/m²/日）を考慮する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

7.3 他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。

7.4 小児における本剤の有効性及び安全性は確立していない。使用経験が限られている。

<解説>

7.1 本剤は、血液中で速やかに主代謝物である2F-ara-A に代謝された後、2F-ara-A として主に尿中へ排泄される。腎機能の低下に伴い、2F-ara-A の全身クリアランスが低下することが報告されていることから、腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが30～70mL/分）では、投与量を減量すること。

7.2 本剤を慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の治療に使用する際は、本邦での承認用量の20mg/m²/日により血液毒性（好中球減少、血小板減少等）が強く認められない症例についてのみ最大25mg/m²/日まで増量することができる。なお、外国（ドイツ、米国）の承認標準用量は25mg/m²/日である。

7.3 本剤が同種造血幹細胞移植の前治療に有効性を示すには、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用することが必要と考えられている。

併用される主要な薬剤は、アルキル化剤のブスルファン（BU）、シクロホスファミド（CY）、メルファラン（L-PAM）であり、このほか、全身放射線照射（TBI）が単独で、あるいは上記3剤に追加されて用いられることが一般的である。

7.4 本剤の小児に対する同種造血幹細胞移植の前治療への使用経験は限られており、有効性及び安全性は確立していない。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」は公知申請で承認された適応であるため該当しない。

表V-1

	剤型	相	対象疾患 治療歴	症例数	生物 薬剤学/ 薬物動態	有効性	安全性	番号/報告者
海外 臨床 試験	注射剤	第Ⅰ相	CLL/NHL	19	○			BL03-4107
		第Ⅰ相 (文献)	白血病	12	△			Danhauser Lら
			固形癌	30	△			Malspeis Lら
	注射剤/ 注射剤の 水溶液	第Ⅰ相	CLL 既治療例	12	○			TB03-1105
			CLL/NHL/頭頸 部癌既治療例	16	○			BL03-1109
	注射剤/ 経口剤	第Ⅰ/ Ⅱ相	B-CLL/低悪性度 NHL既治療例	19	○			KI94133/ ME94204
				18	○			ME95101/1287
	注射剤	第Ⅱ相 (文献)	低悪性度 NHL 既治療例	38*		△	△	Redman Jら (MDACC)
				33*		△	△	Hochster Hら (ECOG)
				34*		△	△	O'Brien Mら (RMH)
				38*		△	△	Hiddemann Wら (GLNSG)
		第Ⅲ相	低悪性度 NHL 既治療例	47		○	○	C#103
国内 臨床 試験	経口剤	第Ⅰ相	低悪性度 NHL/MCL 既治療例	12		△	△	304500
		第Ⅱ相	既治療例	52		△	△	305621
		第Ⅱ相	低悪性度 NHL 既治療例	41		△	△	309123
	注射剤	第Ⅰ相	CLL/ATLL 既治療例	10	○**		○	A#615 A#376
		第Ⅱ相	CLL 既/未治療例	26			○	B#032
		製造 販売後	CLL 未治療例	10			○	303530

CLL : Chronic lymphocytic leukemia NHL : Non-Hodgkin's lymphoma

B-CLL : B-cell chronic lymphocytic leukemia MCL : Mantle cell lymphoma

ATLL : Adult T-cell leukemia / lymphoma

○ : 評価資料 △ : 参考資料

MDACC : MD Anderson Cancer Center ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

RMH : Royal Marsden Hospital GLNSG : German Low-grade NHL Study Group

* : 再解析での対象例数。 ** : 15例 (ATLL 5例を含む。)

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

●国内での臨床試験成績

慢性リンパ性白血病において、総症例25例を対象に本剤20mg/m²/日5日間投与及び休薬23日間（計28日間）を1クールとして最大6クール実施する国内臨床試験が行われた。奏効率（完全寛解及び部分寛解）は40%（10/25例；95%信頼区間：20.2－59.4%）であった³⁾。

[宮脇修一 他：臨床血液 40(12):1236-1244, 1999]

●外国での臨床試験成績^{注)}

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫において、総症例47例を対象に本剤25mg/m²/日5日間投与及び休薬23日間（計28日間）を1クールとし、奏効後にさらに2クール繰り返して最大10クールを実施する外国臨床試験が行われた。奏効率（完全寛解及び部分寛解）は55.3%（26/47例；90%信頼区間：42.3－67.8%）であった。また、無増悪生存期間（治療開始から増悪が記録された日までの期間）の中央値は10.9ヵ月（95%信頼区間 [8.8－19.3ヵ月]）であった*¹⁾。

[社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験：再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫]

<参考>同種造血幹細胞移植の前治療

本剤をブスルファンと併用した移植前治療として用いた、国内臨床研究の成績の概要は以下のとおりである。

50歳以上の急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病^{*}、慢性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群の30例を対象に、本剤1日量30mg/m²を移植8日前から3日前までの6日間、1日1回点滴静注により投与した。ブスルファンは1日量4mg/kg を移植6日前と5日前の2日間、1日4回に分けて経口投与した。同種造血幹細胞移植施行後、移植後28日までに移植幹細胞の生着が全例に認められた。移植後100日までに移植関連死亡は認められず、本剤の有用性が示された³⁾。

※本剤の承認された効能・効果である「同種造血幹細胞移植の前治療」の対象は、「急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」である。「V－1. 効能又は効果」の項を参照。

[Saito A. M., et al. : Am. J. Hematol. 82(10) : 873-880, 2007]

注)本剤の承認された効能・効果は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」、「同種造血幹細胞移植の前治療」、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」である。本剤の承認された用量は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」及び「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」では1日量20mg/m²(体表面積)、「同種造血幹細胞移植の前治療」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」では1日量30mg/m²(体表面積)であり、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」では再生医療等製品の用量に基づくこととなっている。「V－1. 効能又は効果、V－2. 用法及び用量」の項参照。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

慢性リンパ性白血病及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫15例を対象に国内第 I 相臨床試験を実施した。本剤15mg/m²/日（3例）、20mg/m²/日（6例）、25mg/m²/日（6例）のそれぞれ5日間連日点滴静注を行った。その結果、15mg/m²/日投与群ではグレード3以上の副作用は認められず、20mg 並びに25mg/m²/日では用量依存的にグレード3以上の副作用発現例が増加した。また、25mg/m²/日投与群6例中、本剤との関連が否定できないグレード3以上の血小板減少が3例に認められた。このことより、本剤の最大耐量（MTD）は25mg/m²/日^{注)}であると考えられた⁴⁾。

[有馬直道 他：癌と化学療法 26(5)：619-629, 1999]

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

「V-3-(2) 臨床効果」、 「V-3-(3) 臨床薬理試験：忍容性試験」の項を参照。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能・効果は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」、「同種造血幹細胞移植の前治療」、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」である。本剤の承認された用量は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」及び「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」では1日量20mg/m²(体表面積)、「同種造血幹細胞移植の前治療」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」では1日量30mg/m²(体表面積)であり、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」では再生医療等製品の用量に基づくこととなっている。「V-1. 効能又は効果、V-2. 用法及び用量」の項参照。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

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

「2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

<概要>

以下の表に示す使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。

①使用成績調査の概要

使用成績調査(貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病)	
目的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者
実施期間	平成12年4月から平成21年9月まで
目標症例数	400例
観察期間	6ヵ月(1クール28日×6)、投与終了後5年間の追跡調査
実施施設数	172施設
収集症例数	403例
安全性解析対象症例数	399例
有効性解析対象症例数	290例

②製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験(貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病)	
目的	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病に対する臨床的有効性及び安全性を確認し、増量時の有効性及び安全性も確認する。
試験デザイン	多施設共同研究によるオープン試験
対象患者	貧血又は血小板減少症を伴う未治療の慢性リンパ性白血病患者
実施期間	平成12年8月から平成18年7月まで
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	1日量20mg/m ² で3クール(1クールは5日間連日投与+23~44日間の体薬期間の計28~49日間)以上反復投与を行う。効果が認められた場合には最高6クールまで投与を継続し、2クール目以降は設定された用量調節基準に従い1日量を25mg/m ² に増量、又は13mg/m ² に減量する。対照群は設定されていない。
観察期間	3~6クール
予定症例数	10例
評価項目	奏効率、安全性
投与症例数	10例
安全性解析対象症例数	10例
有効性解析対象症例数	10例

注) 本剤の承認された効能・効果は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」、「同種造血幹細胞移植の前治療」、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」である。本剤の承認された用量は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」及び「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」では1日量20mg/m²(体表面積)、「同種造血幹細胞移植の前治療」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」では1日量30mg/m²(体表面積)であり、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」では再生医療等製品の用量に基づくこととなっている。「V-1. 効能又は効果、V-2. 用法及び用量」の項参照。

V. 治療に関する項目

<結果>

1) 安全性

①使用成績調査

安全性解析対象症例に251例791件の副作用が認められ、副作用発現割合は62.9% (251/399例)であり、承認時までの臨床試験の副作用発現割合97.6%(40/41例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。

②製造販売後臨床試験

安全性解析対象症例において認められた発現割合の高い有害事象は、好中球数減少、血小板数減少及び赤血球数減少 各80.0%(8/10例)、LDH 増加70.0%(7/10例)、白血球数減少60.0%(6/10例)であった。このうち、本剤25mg/m²/日への増量例では、好中球数減少及び赤血球数減少が各100%(6/6例)と最も多く、次いで、血小板数減少、白血球数減少及びリンパ球数減少(リンパ球減少症を含む)各83.3%(5/6例)、LDH 増加及び発疹各66.7%(4/6例)が認められた。

2) 有効性

①使用成績調査

有効性の判定基準は承認時の国内第Ⅱ相試験と同様とし、測定可能病変、評価可能病変、末梢血、骨髄における効果判定を、CR(完全寛解)、PR(部分寛解)、NC(不変)、PD(悪化)の4段階で行った。奏効率は、CR、PR と判定された症例を「奏効例」として算出した。本調査における奏効率は59.6%(161/270例)であった。

②製造販売後臨床試験

未治療の慢性リンパ性白血病患者に対し、20又は25mg/m²/日のいずれかの用量の被験薬を最高6クール投与したときの最終総合評価の奏効率は、有効性解析対象症例全体では80.0%(8/10例、95%信頼区間:44.4~97.5%)であり、このうち、増量例では83.3%(5/6例、95%信頼区間:35.9~99.6%)であった。最終総合評価の奏効率には、有効性解析対象症例全体と増量例との間に大きな差は認められず、20又は25mg/m²/日のいずれの用量でも同様の奏効率が得られた。

注)本剤の承認された効能・効果は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」、「同種造血幹細胞移植の前治療」、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」である。本剤の承認された用量は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」及び「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」では1日量20mg/m²(体表面積)、「同種造血幹細胞移植の前治療」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」では1日量30mg/m²(体表面積)であり、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」では再生医療等製品の用量に基づくこととなっている。「V-1. 効能又は効果、V-2. 用法及び用量」の項参照。

VI. 薬効薬理に関する項目

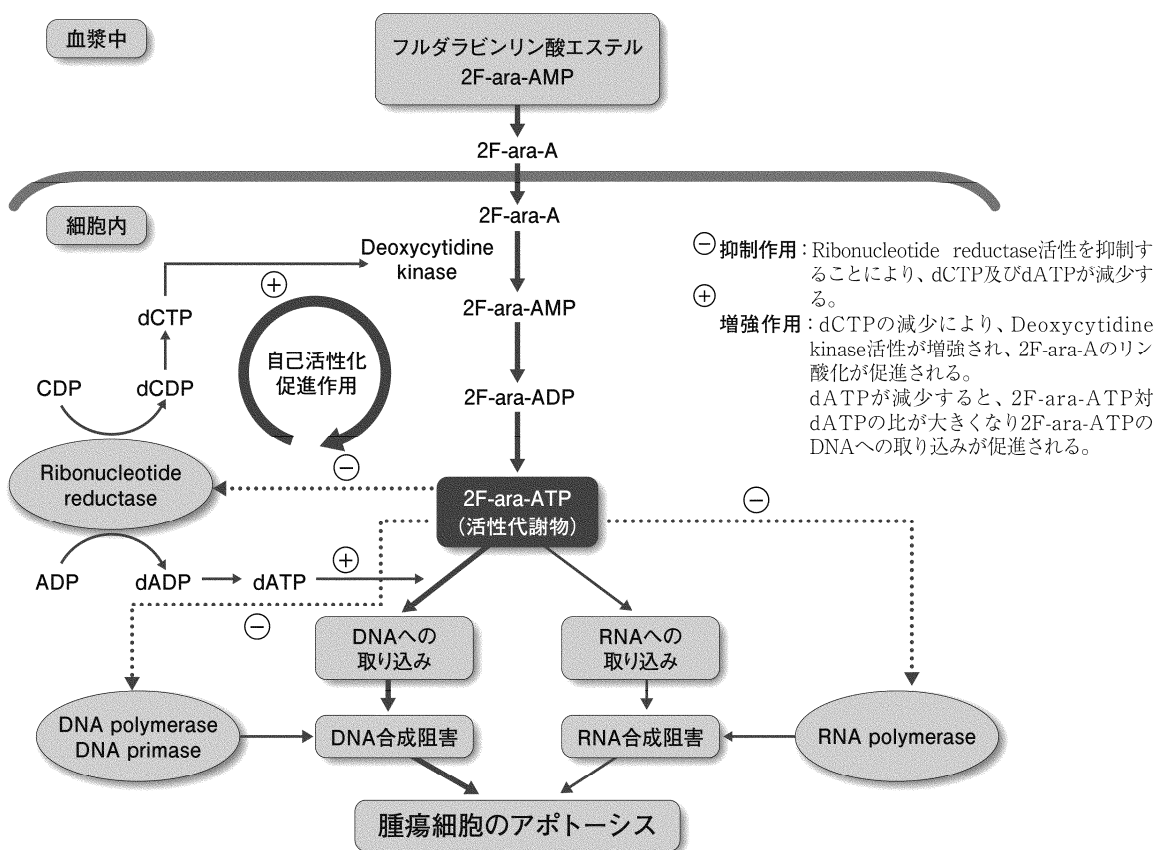
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プリン誘導体（ペントスタチン、クラドリビン）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フルダラビンリン酸エステル（2F-ara-AMP）は血漿中で脱リン酸化されて2F-ara-Aとなり、腫瘍細胞内に取り込まれる^{4,5)}。腫瘍細胞内に取り込まれた2F-ara-AはDeoxycytidine kinaseによりリン酸化され、最終的に活性代謝物2F-ara-ATPとなる。2F-ara-ATPは、増殖細胞においては、DNAポリメラーゼ及びRNAポリメラーゼを阻害し、DNA、RNAの合成を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。なお、静止細胞内においては、自発的なDNA修復、及びDNA損傷刺激に誘発されたDNA修復に伴ってDNA鎖中に取り込まれ、DNA損傷を蓄積させることにより抗腫瘍効果を発揮する⁶⁻¹¹⁾。また、2F-ara-ATPはRibonucleotide reductase活性を阻害することにより、Deoxycytidine kinase活性を増強する。結果、2F-ara-ATPの生成及びDNAへの取り込みが促進し、その抗腫瘍効果が増強される^{12,13)}。なお、リンパ球減少を伴う免疫抑制作用も有する。



図VI-1. 増殖細胞に対する作用機序

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 薬理作用 (*in vitro*)

フルダラビンリン酸エステルは血液中主代謝物である2F-ara-Aは、種々の培養ヒト白血病細胞株（4種類、15株）及びマウス L1210白血病細胞株に対する増殖阻害作用と腫瘍選択性を検討した試験において、成人 T 細胞白血病・リンパ腫細胞（3株/平均 IC₅₀ : 0.24 μM）に対し最も強い増殖抑制効果を示した。続いて、急性リンパ性白血病（6株/平均 IC₅₀ : 0.97 μM）、慢性リンパ性白血病（3株/平均 IC₅₀ : 1.49 μM）の順に抑制効果が低下し、骨髄性白血病細胞（4株/平均 IC₅₀ : 2.9 μM）では抑制効果が低かった*2)。

悪性腫瘍患者由来細胞（31癌腫、806検体）を用いた癌コロニー形成スクリーニング系において、フルダラビンリン酸エステルの持続処理（1 μg/mL [2.7 μM 相当]、10～15日間）により、非ホジキンリンパ腫の7試料中3試料でコロニー形成率の低下（形成率：50%以下）が認められた¹⁴⁾。また、ヒトろ胞性リンパ腫由来の細胞株である WSU-NHL細胞において、2F-ara-A（1 μg/mL [3.5 μM 相当]）による細胞死が認められた¹⁴⁾。更に、マンテル細胞リンパ腫の患者由来細胞及びその細胞株において、フルダラビンリン酸エステルあるいは2F-ara-Aは3～105 μMの濃度でアポトーシス増強効果及び殺細胞効果を示した¹⁶⁾。

ヒト HL-60白血病細胞を用いた2F-ara-Aの増殖阻害作用の濃度（0.1～100 μM）及び時間（3、6、12、24時間）の依存性を検討した試験において、2F-ara-Aは濃度及び時間に依存的な増殖阻害作用が認められた¹⁷⁾。

2F-ara-A 耐性ヒト JOK-1白血病細胞株を用いた他の抗癌剤に対する交叉耐性を検討した試験において、シタラビンに対し交叉耐性を示したが、ドキソルビシンやビンクリスチンに対して交叉耐性を示さなかった¹⁸⁾。

2. 抗腫瘍効果 (*in vivo*)

マウス L1210白血病細胞株を腹腔内へ移植したマウスモデルにおいて、フルダラビンリン酸エステルは投与量（50～1,350mg/kg/回、腹腔内又は静脈内投与）に依存して延命効果を示し、1回投与よりは連日投与、また、1日1回投与よりは分割投与の方がより効果的であったことから、フルダラビンリン酸エステルの抗腫瘍効果は投与スケジュールに依存するものと考えられる*3)。

ヒト JOK-1白血病細胞を腹腔内移植した免疫不全マウス（SCID）において、フルダラビンリン酸エステル（135mg/kg/回）を6時間ごとに1日2回、5日間連続静脈内投与した後、10日間の休薬期間をおく方法を1クールとして、1クール又は2クールを実施した。その結果、1クールでは11.9%、2クールでは32.9%の延命率が得られ、いずれも無処置群に対して有意に高い延命効果を示した^{19,*4)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

3. 免疫抑制作用 (*in vivo*)

(1) リンパ球減少作用

マウスにフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミドを単回腹腔内投与したとき、末梢血中のリンパ球数は減少した。投与1週間後、リンパ球の白血球数に占める割合は、投与前値の約10%に減少したが、投与4週間後には、ほぼ投与前値まで回復した。その細胞傷害性はリンパ球に選択的であり、顆粒球、単球に及ぼす影響はわずかであった²⁰⁾。

マウスにフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミドを1日1回10日間（5日間連日投与、2日間休薬後5日間連日投与）腹腔内投与したとき、投与24時間後に脾細胞数が減少し、その減少は全身放射線照射に比してよりリンパ球選択的であった²¹⁾。

(2) マウス骨髄移植モデルにおける前治療

主要組織適合抗原（MHC）完全不一致のマウス骨髄移植モデルにおいて、フルダラビンリン酸エステル（150mg/kg、腹腔内投与、移植8～3日前）及びシクロホスファミド（150mg/kg、腹腔内投与、移植6～5日前）による骨髄非破壊的な前治療により、22例中14例の生存例すべてに完全キメラによる生着が認められた²²⁾。

また、フルダラビンリン酸エステル400mg/kg とシクロホスファミド200 mg/kg を移植前日に腹腔内投与したとき、8例中7例で移植片の生着が認められ、ドナー由来細胞の割合は73±21%であった²³⁾。

単独では移植片の生着がみられない低線量の放射線照射（200cGy、移植前日）による前治療に、フルダラビンリン酸エステル（100mg/kg、腹腔内投与、移植6～2日前）及びシクロホスファミド（200mg/kg、腹腔内投与、移植3日後）による前治療を追加したとき、10例すべてに6ヵ月にわたる長期の移植片の生着が認められ、ドナー由来細胞の割合は75±4%であった²⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

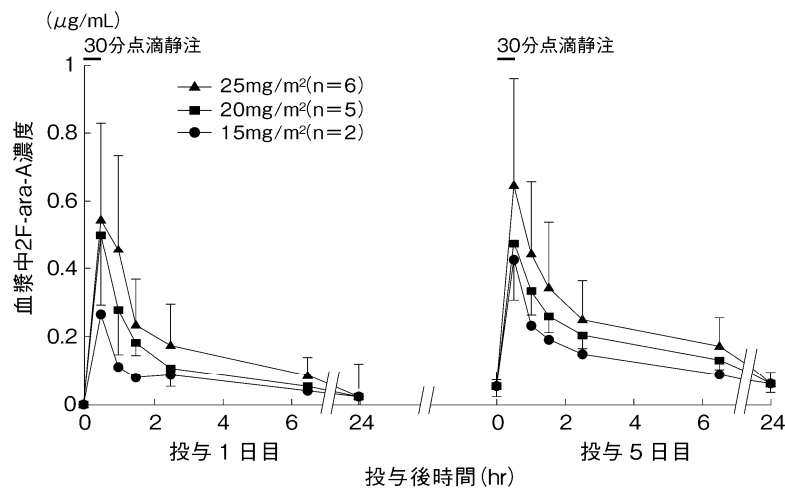
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

日本人の慢性リンパ性白血病及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者に、本剤15、20、25mg/m² (注) を30分間点滴静注、5日間連日投与したとき、血漿中代謝物 (2F-ara-A) 濃度は投与直後に最高値を示した⁴⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人の慢性リンパ性白血病及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者に、本剤15、20、25mg/m² (注) を1日1回30分点滴静注、5日間連日投与したとき、投与1日目の血漿中代謝物 (2F-ara-A) 濃度は半減期0.6~0.8時間及び11~20時間の二相性で消失した。最高血漿中濃度及びAUCは用量依存的に増加した。また、投与5日目のAUCは1日目の約2倍に増加した⁴⁾。



図VII-1.

表VII-1. 白血病患者における薬物動態パラメータ

投与1日目

用量群 (例数)	C _{max} (nmol/mL)	t _{1/2} α (hr)	t _{1/2} β (hr)	AUC _{0-∞} (nmol/mL)
15mg/m ² (3例)	1.00 ± 0.31	0.81 ± 0.83	19.66 ± 20.34	6.90 ± 3.87
20mg/m ² (6例)	1.59 ± 0.77	0.59 ± 0.14	14.42 ± 7.55	7.56 ± 2.27
25mg/m ² (6例)	2.31 ± 0.99	0.57 ± 0.19	11.22 ± 3.66	9.07 ± 4.73

投与5日目

用量群 (例数)	C _{max} (nmol/mL)	t _{1/2} α (hr)	t _{1/2} β (hr)	AUC _{0-∞} (nmol/mL)
15mg/m ² (3例)	1.50 ± 0.30	0.56*	19.49*	15.99*
20mg/m ² (6例)	1.56 ± 0.59	0.58 ± 0.26	24.88 ± 22.41	19.62 ± 8.75
25mg/m ² (6例)	2.26 ± 1.10	0.54 ± 0.13	21.51 ± 28.51	26.69 ± 26.54

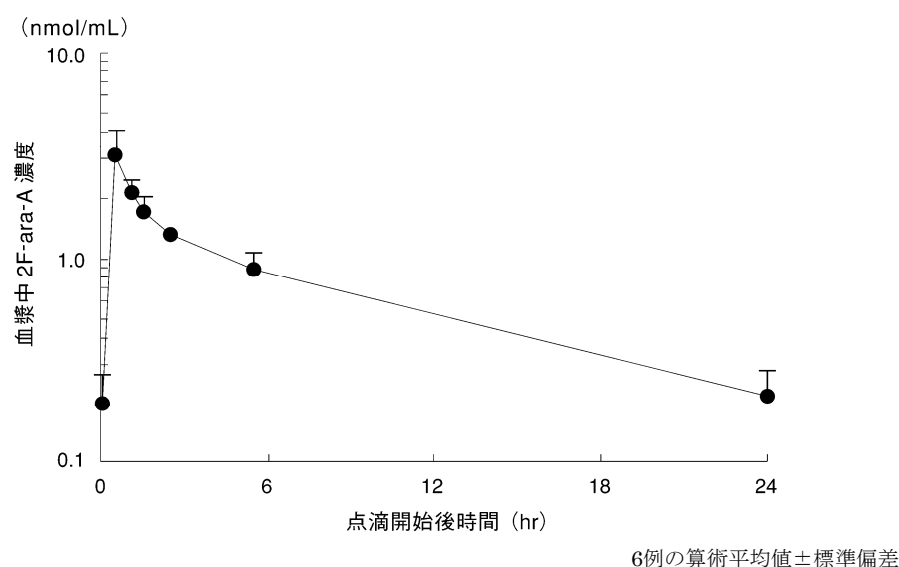
平均値±標準偏差、*：2例の平均値

注) 本剤の承認された効能・効果は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」、「同種造血幹細胞移植の前治療」、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」である。本剤の承認された用量は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」及び「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」では1日量20mg/m² (体表面積)、「同種造血幹細胞移植の前治療」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」では1日量30mg/m² (体表面積) であり、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」では再生医療等製品の用量に基づくこととなっている。「V-1. 効能又は効果、V-2. 用法及び用量」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

同種造血幹細胞移植において、日本人の急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病※、慢性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者に、前治療として本剤30mg/m²を1日1回30分点滴静注6日間連続投与、ならびに本剤投与3及び4日にブスルファン1mg/kg を1日4回2日間併用経口投与したとき、投与4日目の血漿中2F-ara-A 濃度推移は、日本人の慢性リンパ性白血病及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者に本剤を単独で連日投与したときの投与5日目における血漿中濃度推移と同様であり、ブスルファン併用の影響は認められなかった³⁾。

※本剤の承認された効能・効果である「同種造血幹細胞移植の前治療」の対象は、「急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」である。「V-1. 効能又は効果」の項を参照。



図VII-2. 日本人に骨髄非破壊的前治療としてフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を1日1回6日間連日点滴静注したときの、投与4日目における血漿中2F-ara-A 濃度

表VII-2. 日本人に骨髄非破壊的前治療としてフルダラビンリン酸エステル30mg/m²を1日1回6日間連日点滴静注したときの、投与4日目における血漿中2F-ara-A の薬物動態パラメータ

	C _{max} (nmol/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (nmol·hr/mL)	AUC (nmol·hr/mL)	CL _{ss} (mL/min/m ²)
症例数	6	6	6	6	6
算術平均	3.12	8.59	17.7	20.5	78.9
標準偏差	1.08	1.57	2.82	3.87	13.1

注)本剤の承認された効能・効果は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」、「同種造血幹細胞移植の前治療」、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」である。本剤の承認された用量は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」及び「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」では1日量20mg/m²(体表面積)、「同種造血幹細胞移植の前治療」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」では1日量30mg/m²(体表面積)であり、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」では再生医療等製品の用量に基づくこととなっている。「V-1. 効能又は効果、V-2. 用法及び用量」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

腎機能低下成人患者における検討（外国人のデータ）

慢性リンパ性白血病及び非ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外臨床試験において、フルダラビンリン酸エステルを腎機能正常患者（クレアチニンクリアランス [CLcr] : >70mL/min）に25mg/m²及び腎機能低下患者（CLcr : 30~70mL/min 又は<30mL/min）に20mg/m²あるいは15mg/m²を5日間連日静脈内投与したときの2F-ara-Aの薬物動態を比較した。

腎機能正常患者における2F-ara-Aの腎クリアランス（CLr）は54.8mL/min/m²、全身クリアランス（CLtot）は93.0mL/min/m²であり、CLrはCLtotの約60%であった。CLr及びCLtotは腎機能低下の程度に比例し、CLcrが30~70mL/minの患者ではそれぞれ40.6及び71.0mL/min/m²、CLcrが30mL/min未満の腎機能低下患者ではそれぞれ15.7及び41.2mL/min/m²であった。以上のように2F-ara-AのCLr及びCLtotとCLcrとの間には正の相関が認められた。一方、腎外クリアランスは腎機能正常患者と腎機能低下患者との間で差はなかった。投与量で補正したAUC（単位投与量あたりのAUC）は、腎機能低下度がより大きい患者では、腎機能正常患者に比して最大約2倍まで増加した*⁵⁾。

2F-ara-AのCLtot及びCLcrの関係から、腎機能低下患者における2F-ara-Aの全身曝露を腎機能正常患者と同等とするための投与量補正係数（FD）はFD=0.4+0.01×CLcrの式により算出されることが示された*⁸⁾。

表VII-3. 海外臨床試験において白血病の腎機能低下患者にフルダラビンリン酸エステル15、20及び25mg/m²を1日1回5日間連日静注したときの血漿中2F-ara-A濃度の薬物動態パラメータ（外国人のデータ）

群	腎機能正常 (CLcr : >70mL/min)	腎機能低下 (CLcr : 30~70mL/min)	腎機能低下 (CLcr : <30mL/min)
投与量 (mg/m ² /日)	25	20	15
n	9~10	8~9	2
CLcr (mL/min/m ²)	61.5 ± 26.5	47.5 ± 11.2	14.1
t _{1/2} (hr)	20.1 ± 4.1	21.9 ± 4.1	24.2
AUC _{0-24hr} (nmol·hr/mL)	13.43 ± 4.80	13.40 ± 3.11	17.09
CLr (mL/min/m ²)	54.8 ± 22.0	40.6 ± 10.0	15.7
CLnr (mL/min/m ²)	36.6 ± 21.1	33.5 ± 13.1	25.5
CLtot (mL/min/m ²)	93.0 ± 36.9	71.0 ± 18.4	41.2

平均±標準偏差、CLcr : クレアチニンクリアランス、CLr : 腎クリアランス、CLnr : 腎外クリアランス、CLtot : 全身クリアランス

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

日本人の慢性リンパ性白血病及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者に本剤15、20、25mg/m² ^{注)}を1日1回30分点滴静注、5日間連日投与したとき、第1日目及び第5日目における血漿中代謝物2F-ara-A 濃度の全身クリアランスはそれぞれ次のとおりであった⁴⁾。

表VII-4

用量群 (例数)	クリアランス (L/hr/m ²)	
	投与1日目	投与5日目
15mg/m ² (3例)	7.02±2.97	2.60*
20mg/m ² (6例)	7.83±2.41	3.40±1.75
25mg/m ² (6例)	11.57±10.92	4.74±3.77

平均値±標準偏差、*：2例の平均値

また、腎機能低下患者（米国人癌患者、血清クレアチニン濃度 $\geq 1.5\text{mg/dL}$ 又はクレアチニンクリアランス $< 70\text{mL/分}$ ）に本剤80～260mg/m²を単回静脈内投与したとき、血漿中2F-ara-A 濃度の全身クリアランスは腎機能の正常な患者に比して低下した²⁵⁾。さらに、腎機能低下患者（米国人白血病患者、クレアチニンクリアランス $< 70\text{mL/分}$ ）に5日間連日点滴静注したとき、血漿中2F-ara-A 濃度の全身クリアランスとクレアチニンクリアランスには正の相関関係が認められた。また、AUC は、腎機能低下度がより大きい患者では腎機能の正常な患者に比して最大約2倍まで増加した*⁸⁾。

(6) 分布容積

米国人癌患者に本剤80～260mg/m²を単回静脈内投与したとき、定常状態分布容積の平均は7.49L/m²であった²⁵⁾。

注) 本剤の承認された効能・効果は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」、「同種造血幹細胞移植の前治療」、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」である。本剤の承認された用量は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」及び「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」では1日量20mg/m²(体表面積)、「同種造血幹細胞移植の前治療」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」では1日量30mg/m²(体表面積)であり、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」では再生医療等製品の用量に基づくこととなっている。「V-1. 効能又は効果、V-2. 用法及び用量」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率

最終添加濃度0.2～5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ での2F-ara-Aのヒト血漿との蛋白結合率は19.3～29.4%であり、濃度によらずほぼ一定であった*6)。また、2F-ara-A（最終添加濃度0.285 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）のヒト血清アルブミンとの結合率は9.1%であった²⁶⁾。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

（参考：ラットのデータ）

雌雄ラットに [³H] フルダラビンリン酸エステル10mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳内の放射能濃度は1時間後に最高濃度（1.50±0.12 $\mu\text{g eq./g}$ ）を示した。その時の血液中の放射能濃度は4.14±0.48 $\mu\text{g eq./mL}$ であった。

（社内資料）

(2) 血液－胎盤関門通過性

（参考：ラットのデータ）

妊娠15日目のラットに [³H] 標識フルダラビンリン酸エステル10mg/kg を単回静脈内投与したとき、胎児中放射能濃度は10分後に最高濃度（2.90±0.39 $\mu\text{g eq./g}$ ：胎児一匹あたり投与量の0.02～0.03%に相当）を示した後減少し、72時間後には最高濃度の約4%以下に消失した。

（社内資料）

(3) 乳汁への移行性

（参考：ラットのデータ）

授乳期ラットに [³H] 標識フルダラビンリン酸エステル10mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与2、4、6、24時間後の乳汁中放射能濃度（1.09±0.57、0.77±0.40、0.44±0.19、0.05±0.01 $\mu\text{g eq./mL}$ ）は、血液中放射能濃度の0.3～0.7倍の濃度であり、血液中放射能濃度（3.15±0.64、1.56±0.16、0.64±0.07、0.18±0.02 $\mu\text{g eq./mL}$ ）とほぼ同じ推移で減少し、72時間後には測定限界以下にまで消失した。

（社内資料）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

(参考：ラットのデータ)

雄ラットに [³H] 標識フルダラビンリン酸エステル10mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与1時間後の臓器・組織内放射能濃度は脾臓、肝臓、腎臓、リンパ節、心臓、肺、骨髄、小腸及び直腸で高く、脳、眼球、脂肪及び骨で低かった。

(社内資料)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考：マウス及びイヌのデータ)

本剤は静脈内投与後、血液中で速やかに2F-ara-A に代謝される。フルダラビンリン酸エステルのマウスにおける主代謝経路は脱リン酸化 (2F-ara-A の生成) とそれに続く6位の脱アミノ化による2F-ara-Hx の生成である。その他の代謝物として、マウス及びイヌでは2F-ara-A から D-アラビノースがはずれた2F-adenine が認められた。また、マウスの白血病細胞内では、2F-ara-A の三リン酸化された2F-ara-ATP が認められた。

(社内資料)

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

in vitro における [³H]-2F-ara-A の代謝をヒトチトクロム P450分子種3A4及び1A2を用いて検討した結果、 [³H]-2F-ara-A は両分子種では代謝されなかった。また、2A6、2C9、2C19、2D6及び2E1についても関与しておらず、フルダラビンリン酸エステル及び2F-ara-A の代謝にはヒトチトクロム P450の関与はないものと考えられた。

(社内資料)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

2F-ara-A：活性代謝物（腫瘍細胞内で Deoxycytidine kinase によりリン酸化され、最終的に 2F-ara-ATP となり活性を示す）

2F-ara-Hx：活性なし

（参考：ラットのデータ）

表VII-5. 雌雄SD系ラットに [¹⁴C] フルダラビンリン酸エステル20mg/kg を静脈内投与したときの血漿中代謝物組成

投与経路	性	時間 (hr)	血漿中濃度 (μg eq./mL) 括弧内は総放射能濃度に対する割合(%)				
			フルダラビンリン酸エステル	2F-ara-A	2F-ara-Hx	2F-adenine	その他の代謝物
静脈内	雄	0.25	N.D.	10.64 (83.8)	0.75 (5.9)	N.D.	1.31 (10.3)
		1.5	N.D.	5.63 (65.9)	1.47 (17.3)	N.D.	1.44 (16.8)
		6	N.D.	1.35 (51.7)	0.65 (25.1)	N.D.	0.61 (23.3)
	雌	0.25	N.D.	12.13 (90.1)	1.07 (7.9)	N.D.	0.26 (1.9)
		1.5	N.D.	7.91 (79.5)	1.78 (17.9)	N.D.	0.26 (2.6)
		6	N.D.	1.75 (61.3)	0.61 (21.4)	N.D.	0.50 (17.4)

N.D. 検出されず。

3～4例のプール血漿を用いた。

(社内資料)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

本剤は、静脈内投与後血液中で速やかに2F-ara-A に代謝された後、2F-ara-A として主に尿中に排泄される⁴⁾。

(2) 排泄率

日本人の慢性リンパ性白血病及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者に本剤15、20、25mg/m²^{注)} を1日1回30分点滴静注、5日間連日投与したとき、投与1日後までに2F-ara-A として投与量の29～42%が尿中に排泄された。また、5日間連日投与したとき、2F-ara-A の尿中排泄率は1日当りの投与量の29～64%であった⁴⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能・効果は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」、「同種造血幹細胞移植の前治療」、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」である。本剤の承認された用量は、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」及び「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」では1日量20mg/m²(体表面積)、「同種造血幹細胞移植の前治療」及び「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」では1日量30mg/m²(体表面積)であり、「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」では再生医療等製品の用量に基づくこととなっている。「V-1. 効能又は効果、V-2. 用法及び用量」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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本剤の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。

同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。

1.2 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、9.1.1、11.1.1、11.1.5 参照]

1.3 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[8.2 参照]

1.4 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。[11.1.6 参照]

1.5 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。[11.1.6 参照]

1.6 ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。[2.3、10.1 参照]

（解説）

1.1 本剤の投与により骨髄抑制や感染症などの副作用が報告されている。これらの副作用はときに致命的に推移するおそれがあるため、副作用の発現による緊急時に十分対応できる医療施設及び造血器悪性腫瘍の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与することが望ましいと考えられる。なお、本剤投与にあたっては、患者又はその家族に対して本剤の有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

特に同種造血幹細胞移植には高度医療技術を要することから、専門の医療施設及び医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与すること。

1.2 フルダラビンリン酸エステルによる治療において、骨髄抑制は最もよくみられる副作用である²⁷⁾。骨髄抑制（汎血球減少、好中球減少、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等）により、感染症、出血傾向等の副作用が増悪又は発現することがある。投与に際しては頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。投与量調整の目安については、「V-2. 用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照。

1.3 本剤による治療中又は治療後に、遷延性の CD4陽性リンパ球減少による重篤な感染症が発現することが報告されている²⁸⁾。治療中及び治療後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行う

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

など、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

- 1.4 自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無やクームス試験の結果に拘わらず、本剤投与中もしくは投与後に致命的な自己免疫性溶血性貧血の発現が報告されている^{29,30}。本剤投与期間中は溶血性貧血の徴候（溶血によるヘモグロビン低下及びクームス試験陽性）について綿密な検査を行うこと。
- 1.5 外国において、本剤による治療中又は治療後に非放射線照射処理血液の輸血を受けた慢性リンパ性白血病患者で致命的な移植片対宿主病（GVHD : graft versus host disease）の発現が報告されている^{31,32}。また、本剤投与終了11ヵ月後に非放射線照射処理血液の投与を受けた患者でもGVHDの発現がみられたとの報告がある³²。本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。
- 1.6 外国の臨床試験において、本剤とペントスタチンを併用した慢性リンパ性白血病患者で致命的な肺毒性（間質性肺炎、肺感染症）が報告されている³³。発現の機序は不明だが、本剤とペントスタチンを併用しないこと。

本剤使用にあたっては、添付文書を熟読すること。特に、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に患者を選択すること。また、他剤と併用する場合には併用薬剤の添付文書も熟読すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス〈24時間蓄尿により測定〉が30mL/分未満の患者） [9.2.1 参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 ペントスタチンを投与中の患者 [1.6、10.1 参照]
- 2.4 フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことがある患者 [重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。] [11.1.6 参照]
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 重症感染症を合併している患者 [特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。] [9.1.1 参照]

（解説）

- 2.1 本剤の血漿中主代謝物である2F-ara-A は主に腎から排泄されるため、腎障害のある患者では身体が過剰の薬剤に曝露されることになり^{*8,25}、副作用が発現しやすくなると考えられる。特に重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満の患者）では副作用が強くあらわれるおそれがあるため、投与しないこと。
- 2.2 本剤の投与（25mg/m²×5日：4週毎）期間中に妊娠が判明した慢性リンパ性白血病患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある³⁴。また、動物実験において、本剤の投与により骨変異を有する胎児数の増加等がラット及びウサギにおいて確認されている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 2.3 外国の臨床試験において、本剤とペントスタチンを併用した慢性リンパ性白血病患者で致命的な肺毒性（間質性肺炎、肺感染症）が報告されている³³⁾。発現の機序は不明であるが、本剤とペントスタチンを併用しないこと。
- 2.4 本剤投与により溶血性貧血を起こしたことがある患者に再投与した際に、重篤で致命的な溶血性貧血を起こし、治療抵抗性であったとの報告がある^{29,30)}。フルダラビンリン酸エステル経口剤で溶血性貧血を起こしたことがある患者においても同様の事象が発現するおそれがあるので、フルダラビンリン酸エステルの投与による溶血性貧血の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2.5 フルダラビンリン酸エステル及び本剤の添加物に対し過敏症の既往歴のある患者は、再投与により過敏症を起こすおそれがあるので投与しないこと。
- 2.6 本剤の投与による骨髄抑制のため、感染症が増悪するおそれがある。重症感染症を合併している患者には本剤を投与しないこと。特に同種造血幹細胞移植では、移植前治療あるいは移植片拒絶及び GVHD 予防に対する免疫抑制剤の投与によって、患者は免疫不全に陥り、そのため血液学的回復及び免疫能回復までの期間に、感染症の増悪が致命的に推移するおそれがある。重症感染症を合併している患者には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1、11.1.5、11.1.9、11.1.10、15.1.3 参照]
- 8.2 遷延性のリンパ球減少（特に CD4陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。[1.3、11.1.5 参照]
- 8.3 本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.5 参照]

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

8.4 本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。

8.4.1 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。

8.4.2 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病〉

8.5 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルダラビンリン酸エステル（再発又は難治性の急性骨髄性白血病）」等）を熟読すること¹⁾。

(解説)

8.1 本剤の投与により骨髄抑制（汎血球減少、好中球減少、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等）が起こり、感染症、出血傾向等の副作用が増悪又は発現することがある。投与に際しては頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので慎重に投与すること。本剤の国内臨床試験における骨髄抑制の発現時期に関しては「VIII-15. その他の注意」の項を参照。

8.2 本剤による治療中又は治療後に、遷延性の CD4陽性リンパ球減少による重篤な感染症の発現が報告されている²⁷⁾。治療中及び治療後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察するとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な処置を講じること。

8.4 本剤を移植前治療薬として用いる場合、投与後は重度の骨髄抑制状態となり、感染症や出血の発現等が致命的になるおそれがある。このため、あらかじめ患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与すること。投与に際しては感染症の発現に十分に注意し、抗菌剤の投与や適切な無菌管理により感染症予防の措置を行うこと。

また、投与後は輸血（放射線照射血）及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

8.5 再発又は難治性の急性骨髄性白血病の治療における注意喚起及び適正使用に関して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：フルダラビンリン酸エステル（再発又は難治性の急性骨髄性白血病）」等を熟読する必要があることから追記した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。 [1.2、2.6、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがある。B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うこと。 [8.3、11.1.5 参照]

(解説)

9.1.1 感染症を合併している患者では本剤の投与による骨髄抑制により、感染症が増悪するおそれがあるので慎重に投与すること。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、本剤の投与後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎が報告されている。このため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行う必要がある。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意する必要がある。

参考：「B型肝炎治療ガイドライン（第3.4版）2021年5月」（日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者（クレアチンクリアランス〈24時間蓄尿により測定〉が30mL/分未満の患者）

投与しないこと。本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。 [2.1 参照]

9.2.2 腎機能が低下している患者（クレアチンクリアランスが30～70mL/分の患者）

副作用が強くあらわれるおそれがある。 [7.1、16.6.1 参照]

(解説)

9.2 本剤の血漿中主代謝物である2F-ara-Aは主に腎から排泄されるため、腎障害のある患者では身体が過剰の薬剤に曝露されることになり^{*8,25)}、副作用が発現しやすくなると考えられる。腎障害のある患者（クレアチンクリアランスが30～70mL/分の患者）では適宜減量し、慎重に投与すること。

なお、減量の目安については、「V-2. 用法及び用量〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉」の項を参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

9.3 本剤の国内臨床試験において、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、黄疸等の副作用が報告されている。肝障害のある患者では本剤の投与により肝障害が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
[15.1.4、15.2 参照]

(解説)

9.4 本剤の動物実験（ラット、イヌ）で性腺への影響（精巣毒性）が認められ、4週間の休業期間では回復性が確認されていない。男性において、本剤による治療中、精子の DNA 損傷が認められたという報告がある。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。 [2.2 参照]

(解説)

本剤の投与（ $25\text{mg}/\text{m}^2 \times 5\text{日}$ ：4週毎）期間中に妊娠が判明した慢性リンパ性白血病患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある³⁴。また、動物実験において、本剤の投与により骨変異を有する胎児数の増加等がラット及びウサギにおいて確認されている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。

(解説)

ラットでの動物実験において、フルダラビンリン酸エステル及びその代謝物が母動物の血液から乳汁に移行することが報告されている。授乳中の女性への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

〈慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び同種造血幹細胞移植の前治療〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 一般に高齢者では生理機能が低下しており、生理予備能も低いと考えられるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン（コホリン） [1.6、2.3 参照]	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明

(解説)

外国の臨床試験において、本剤とペントスタチンを併用した慢性リンパ性白血病患者で致命的な肺毒性（間質性肺炎、肺感染症）が報告されている³³⁾。発現の機序は不明であるが、本剤とペントスタチンを併用しないこと。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、シタラビンの活性代謝物である ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。

(解説)

シタラビン：

急性骨髄性白血病患者を対象に、本剤の投与後にシタラビンを静脈内投与したところ、フルダラビンリン酸エステルの前投与により細胞内の ara-CTP 濃度が上昇したとの報告があ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

る³⁵⁾。ara-CTP 濃度の上昇は白血病細胞を用いた *in vitro* の検討結果¹³⁾でも示されていることから、両薬剤の併用で骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあるので注意して併用すること。

他の抗悪性腫瘍剤：

骨髄抑制作用を有する他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあるので注意して併用すること。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがある。[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかに X 線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 精神神経障害（頻度不明）

錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがある。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

初期症状として、側腹部痛、血尿があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがある。本剤の治療効果が投与開始後1週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること。

11.1.5 重症日和見感染（頻度不明）

敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。[1.2、8.1-8.3、9.1.2 参照]

11.1.6 自己免疫性溶血性貧血（頻度不明）

致命的な自己免疫性溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸血（放射線照射血）、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。[1.4、1.5、2.4 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11.1.7 自己免疫性血小板減少症（頻度不明）
- 11.1.8 赤芽球癆（頻度不明）
- 11.1.9 脳出血、肺出血、消化管出血（いずれも頻度不明）
[8.1 参照]
- 11.1.10 出血性膀胱炎（頻度不明）
血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 [8.1 参照]
- 11.1.11 重篤な皮膚障害（頻度不明）
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.12 心不全（頻度不明）
- 11.1.13 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

- 11.1.1 本剤投与により骨髄抑制が起こり、感染症又は出血傾向等の副作用の発現が報告されている。患者の安全性を確保する上で、投与に際しては頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.2 本剤投与により間質性肺炎の発現が報告されている。呼吸困難、咳、発熱等が認められた場合は X 線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 本剤投与により精神神経系の副作用の発現が報告されている。なお、外国で本剤の過量投与により致命的な遅発性の失明、昏睡といった不可逆性の副作用の発現が報告されている³⁶⁻³⁸。「VIII-13. 過量投与」の項を参照。
- 11.1.4 本剤投与により腫瘍崩壊症候群の発現が報告されている。フルダラビンリン酸エステルによる慢性リンパ性白血病の治療において腫瘍崩壊症候群の発現率は低いものの、発現した場合は重篤であり、また、腫瘍崩壊症候群の危険因子として前治療歴が少ないこと、肝臓や脾臓の肥大があることが報告されている³⁹。
- 11.1.5 本剤投与により敗血症、肺炎等の重症日和見感染の発現が報告されている。また、B 型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎の発現が報告されている。本剤投与による CD4陽性リンパ球の減少は遷延性に推移することがあるので、投与終了後も感染症に対する注意をすること。
参考：「B型肝炎治療ガイドライン（第3.4版）2021年5月」（日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編）
- 11.1.6 本剤投与により自己免疫性溶血性貧血の発現が報告されている^{29,30}。本剤投与期間中は溶血性貧血の徴候（溶血によるヘモグロビン低下及びクームス試験陽性）について綿密な検査を行うこと。
- 11.1.7 本剤投与により自己免疫性血小板減少症の発現が報告されている。異常が認められた

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 11.1.8 本剤投与により赤芽球癆の発現が報告されている。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 11.1.9 本剤投与により脳出血、肺出血、消化管出血の発現が報告されている。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.10 本剤投与により出血性膀胱炎の発現が報告されている。血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.11 本剤投与により皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症の発現が報告されている。発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.12 本剤投与により心不全の発現が報告されている。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.13 本剤の投与後に進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されている。このため、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状が認められた場合にはMRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上 ^{注)}	0.1～5%未満 ^{注)}	頻度不明
呼吸器		咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素（症）	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良
精神神経系	脱力感	下肢知覚異常、手指感覚異常	視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）、錯感覚
循環器		不整脈、脈拍数増加	浮腫、動悸
代謝異常			代謝性アシドーシス、酵素素変化
肝臓	LDH上昇、AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇	黄疸、ALP上昇、 γ -GTP上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下	ウロビリリン尿
皮膚		皮膚そう痒症	発疹、表皮剥離
腎臓	BUN上昇、蛋白尿	クレアチニン上昇	高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症
泌尿器			尿中結晶
その他	発熱、疲労	疼痛、水痘、体重減少	悪寒、倦怠感、腰痛、CRP上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅、無力症、インフルエンザ様症状、末梢性浮腫、四肢痛、粘膜障害

注) 慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現頻度一覧表等

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

国内臨床試験及び使用成績調査における臨床検査値異常を含む副作用一覧

（国内臨床試験：第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験の累計〔承認時〕）

表Ⅷ－１．国内臨床試験及び使用成績調査における臨床検査値異常を含む副作用一覧

時期	国内臨床試験 (承認迄の状況)	使用成績調査
調査施設数	25	172
調査症例数	41	399
副作用等の発現症例数	40	251
副作用等の発現件数	173	791
副作用等の発現症例率	97.56%	62.91%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
血液及びリンパ系障害	26 (63.41)	73 (18.30)
貧血		35 (8.77)
自己免疫性溶血性貧血		3 (0.75)
赤芽球癆		1 (0.25)
発熱性好中球減少症		4 (1.00)
溶血性貧血		2 (0.50)
白血球減少症	13 (31.71)	6 (1.50)
リンパ節炎		2 (0.50)
リンパ球減少症		2 (0.50)
単球減少症		1 (0.25)
単球増加症		1 (0.25)
好中球減少症		5 (1.25)
好中球増加症	1 (2.44)	
汎血球減少症		7 (1.75)
網内系刺激		1 (0.25)
血小板減少症	21 (51.22)	6 (1.50)
自己免疫性血小板減少症		1 (0.25)
骨髄機能不全		13 (3.26)
心臓障害	1 (2.44)	6 (1.50)
不整脈	1 (2.44)	1 (0.25)
心不全		3 (0.75)
心肺停止		1 (0.25)
動悸		2 (0.50)
耳及び迷路障害		1 (0.25)
回転性めまい		1 (0.25)
眼障害		1 (0.25)
結膜炎		1 (0.25)
胃腸障害	9 (21.95)	47 (11.78)
腹部膨満		2 (0.50)
腹痛		4 (1.00)
上腹部痛		1 (0.25)
便秘	1 (2.44)	11 (2.76)
下痢		7 (1.75)
胃炎		1 (0.25)
胃腸出血		1 (0.25)
イレウス		1 (0.25)
口腔内出血		1 (0.25)
口腔内潰瘍形成		1 (0.25)
悪心	5 (12.20)	22 (5.51)
口内炎		5 (1.25)
嘔吐	3 (7.32)	4 (1.00)
口唇水疱		1 (0.25)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	国内臨床試験 (承認迄の状況)	使用成績調査
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
全身障害及び投与局所様態	15 (36.59)	49 (12.28)
無力症	5 (12.20)	3 (0.75)
胸痛		1 (0.25)
疲労	5 (12.20)	4 (1.00)
倦怠感		2 (0.50)
多臓器不全		1 (0.25)
浮腫		2 (0.50)
末梢性浮腫		1 (0.25)
疼痛	1 (2.44)	
発熱	11 (26.83)	37 (9.27)
突然死		1 (0.25)
肝胆道系障害	1 (2.44)	20 (5.01)
急性胆嚢炎		1 (0.25)
肝不全		2 (0.50)
肝機能異常		11 (2.76)
高ビリルビン血症		3 (0.75)
黄疸	1 (2.44)	1 (0.25)
肝障害		4 (1.00)
免疫系障害		1 (0.25)
サルコイドーシス		1 (0.25)
感染症及び寄生虫症	2 (4.88)	71 (17.79)
菌血症		1 (0.25)
気管支炎		2 (0.50)
蜂巣炎		2 (0.50)
サイトメガロウイルス感染		1 (0.25)
憩室炎		1 (0.25)
毛包炎		1 (0.25)
真菌血症		1 (0.25)
真菌感染		2 (0.50)
胃腸炎		1 (0.25)
ブドウ球菌性胃腸炎		1 (0.25)
B型肝炎		1 (0.25)
ヘルペスウイルス感染		1 (0.25)
帯状疱疹		10 (2.51)
感染		1 (0.25)
鼻咽頭炎		2 (0.50)
日和見感染		1 (0.25)
外耳炎		1 (0.25)
咽頭炎		1 (0.25)
肺炎		20 (5.01)
ブドウ球菌性肺炎		2 (0.50)
ウイルス性肺炎		1 (0.25)
肺真菌症		1 (0.25)
肺結核		1 (0.25)
RSウイルス細気管支炎		1 (0.25)
敗血症		11 (2.76)
皮膚感染		1 (0.25)
足部白癬		1 (0.25)
扁桃炎		1 (0.25)
結核性胸膜炎		1 (0.25)
水痘	1 (2.44)	1 (0.25)
ウイルス性心筋炎		1 (0.25)
ウイルス性上気道感染		1 (0.25)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎		1 (0.25)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	国内臨床試験 (承認迄の状況)	使用成績調査
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
全身性真菌症		1 (0.25)
アデノウイルス性出血性膀胱炎		1 (0.25)
ブドウ球菌感染		1 (0.25)
感染症腸炎		2 (0.50)
サイトメガロウイルス血症		1 (0.25)
シュードモナス性敗血症		1 (0.25)
真菌性肺炎		1 (0.25)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎		2 (0.50)
口腔ヘルペス	1 (2.44)	2 (0.50)
臨床検査	36 (87.80)	150 (37.59)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少		1 (0.25)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (9.76)	10 (2.51)
アルブミン・グロブリン比増加		1 (0.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少		1 (0.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.32)	12 (3.01)
好塩基球数増加		2 (0.50)
骨髄生検異常		1 (0.25)
血中アルブミン減少	1 (2.44)	8 (2.01)
血中ビリルビン増加	3 (7.32)	4 (1.00)
血中カルシウム減少		4 (1.00)
血中クロール減少		2 (0.50)
血中クロール増加		1 (0.25)
血中コレステロール減少		5 (1.25)
血中クレアチニン減少		2 (0.50)
血中クレアチニン増加	1 (2.44)	10 (2.51)
血中乳酸脱水素酵素減少		1 (0.25)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (12.20)	12 (3.01)
血中カリウム減少		1 (0.25)
血中カリウム増加		3 (0.75)
血中ナトリウム減少		5 (1.25)
血中ナトリウム増加		2 (0.50)
血中尿素増加	3 (7.32)	7 (1.75)
血中尿酸増加		3 (0.75)
C-反応性蛋白増加		1 (0.25)
好酸球数減少		1 (0.25)
好酸球数増加		5 (1.25)
フィブリン分解産物増加		1 (0.25)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少		1 (0.25)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.88)	7 (1.75)
尿中ブドウ糖陽性		2 (0.50)
尿中血陽性		4 (1.00)
ヘモグロビン減少	15 (36.59)	5 (1.25)
心拍数増加	1 (2.44)	
リンパ球数減少	6 (14.63)	10 (2.51)
巨核球異常		1 (0.25)
巨核球減少		1 (0.25)
単球数減少		1 (0.25)
単球数増加		1 (0.25)
好中球数減少	25 (60.98)	53 (13.28)
好中球数増加		2 (0.50)
酸素飽和度低下		1 (0.25)
血小板数減少		45 (11.28)
総蛋白減少	1 (2.44)	11 (2.76)
総蛋白増加		1 (0.25)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	国内臨床試験 (承認迄の状況)	使用成績調査
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
尿蛋白		1 (0.25)
赤血球数減少	14 (34.15)	6 (1.50)
体重減少	1 (2.44)	
白血球数減少		56 (14.04)
血中ビリルビン減少		1 (0.25)
サイトメガロウイルス抗原陽性		2 (0.50)
好中球百分率増加		1 (0.25)
リンパ球百分率減少		2 (0.50)
尿中蛋白陽性		2 (0.50)
尿中ウロビリリン陽性		2 (0.50)
赤芽球数増加		1 (0.25)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.88)	10 (2.51)
代謝及び栄養障害		27 (6.77)
食欲不振		4 (1.00)
電解質失調		1 (0.25)
高クロール血症		1 (0.25)
高血糖		1 (0.25)
高カリウム血症		9 (2.26)
高尿酸血症		1 (0.25)
低アルブミン血症		1 (0.25)
低カルシウム血症		5 (1.25)
低クロール血症		3 (0.75)
低カリウム血症		2 (0.50)
低ナトリウム血症		3 (0.75)
低蛋白血症		3 (0.75)
腫瘍崩壊症候群		2 (0.50)
食欲減退		2 (0.50)
筋骨格系及び結合組織障害		1 (0.25)
筋痙縮		1 (0.25)
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）		9 (2.26)
結腸癌		1 (0.25)
大顆粒性リンパ球増多症		1 (0.25)
腎盂の悪性新生物		1 (0.25)
骨髄異形成症候群		4 (1.00)
慢性リンパ性白血病急性転化		3 (0.75)
神経系障害	3 (7.32)	6 (1.50)
脳出血		2 (0.50)
脳梗塞		1 (0.25)
浮動性めまい		1 (0.25)
感覚障害	3 (7.32)	3 (0.75)
自律神経ニューロパチー		1 (0.25)
腎及び尿路障害	4 (9.76)	13 (3.26)
出血性膀胱炎		1 (0.25)
血尿		1 (0.25)
蛋白尿	4 (9.76)	
腎障害		5 (1.25)
急性腎不全		1 (0.25)
腎機能障害		5 (1.25)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3 (7.32)	16 (4.01)
咳嗽	2 (4.88)	7 (1.75)
発声障害		1 (0.25)
呼吸困難	1 (2.44)	1 (0.25)
低酸素症	1 (2.44)	3 (0.75)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	国内臨床試験 (承認迄の状況)	使用成績調査
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
間質性肺疾患	1 (2.44)	2 (0.50)
鼻閉		1 (0.25)
胸水		1 (0.25)
胸膜炎		1 (0.25)
気胸		1 (0.25)
湿性咳嗽		1 (0.25)
呼吸障害	1 (2.44)	1 (0.25)
呼吸不全	1 (2.44)	1 (0.25)
鼻漏		1 (0.25)
くしゃみ		1 (0.25)
上気道性喘鳴		3 (0.75)
喘鳴	1 (2.44)	
上気道の炎症		3 (0.75)
口腔咽頭痛		3 (0.75)
皮膚及び皮下組織障害	1 (2.44)	22 (5.51)
脱毛症		1 (0.25)
扁平苔癬		1 (0.25)
ばら色糝糠疹		1 (0.25)
そう痒症	1 (2.44)	5 (1.25)
発疹		9 (2.26)
紅斑性皮疹		1 (0.25)
スティーブンス・ジョンソン症候群		1 (0.25)
中毒性表皮壊死融解症		1 (0.25)
蕁麻疹		3 (0.75)
中毒性皮疹		3 (0.75)
血管障害		3 (0.75)
高血圧		1 (0.25)
静脈炎		1 (0.25)
出血		1 (0.25)

MedDRA/J Ver 12.0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
海外第Ⅲ相臨床試験における臨床検査値異常を含む有害事象一覧
(発現率10%以上/ HARTS コード)

表Ⅷ－２．海外第Ⅲ相臨床試験における臨床検査値異常を含む有害事象一覧

海外第Ⅲ相臨床試験				
調査症例数		47		
有害事象発現例数		38		
有害事象発現率		80.9%		
		全 Grade (%)	Grade3 以上 (%)	
血液毒性	白血球減少	39 (83.0)	11 (23.4)	
	好中球減少	29 (61.7)	10 (21.3)	
	ヘモグロビン減少	18 (38.3)	2 (4.3)	
	血小板減少	13 (27.7)	5 (10.6)	
全身症状	無力症	24 (51.1)	2 (4.3)	
	発熱	9 (19.1)	1 (2.1)	
	インフルエンザ様症状	8 (17.0)	0	
	腹痛	7 (14.9)	0	
	四肢痛	5 (10.6)	0	
消化管系症状	背部痛	4 (8.5)	1 (2.1)	
	悪心	12 (25.5)	0	
	下痢	8 (17.0)	1 (2.1)	
	便秘	5 (10.6)	0	
代謝・栄養系症状	嘔吐	5 (10.6)	0	
	末梢性浮腫	6 (12.8)	1 (2.1)	
	骨格筋系症状	骨痛	3 (6.4)	0
		筋けいれん	2 (4.3)	1 (2.1)
筋痛		2 (4.3)	0	
神経系症状	頭痛	9 (19.1)	1 (2.1)	
	錯感覚	5 (10.6)	0	
	多汗	4 (8.5)	0	
	不眠症	1 (2.1)	0	
呼吸器系症状	咳嗽	12 (25.5)	0	
	呼吸困難	8 (17.0)	3 (6.4)	
	上気道感染	6 (12.8)	0	
皮膚系症状	発疹	7 (14.9)	0	
	脱毛症	3 (6.4)	0	
感染	感染	17 (36.2)	5 (10.6)	
神経毒性	神経毒性	17 (36.2)	1 (2.1)	
臨床検査値異常	血中ビリルビン増加	7 (14.9)	0	
	血中クレアチニン増加	3 (6.4)	0	
	AST 増加	5 (10.6)	0	
	LDH 増加*	34 (73.9)	0	

* : n=46

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

●同種造血幹細胞移植の前治療

国内の多施設共同臨床研究における臨床検査値異常を含む副作用一覧

表Ⅷ－３．国内の多施設共同臨床研究における臨床検査値異常を含む副作用一覧

多施設共同臨床研究			
調査症例数		30	
副作用発現例数		30	
副作用発現率		100%	
副作用		発現数	発現率
血液及びリンパ系障害	発熱性好中球減少症	3	10.0
	出血性素因	1	3.3
眼障害	結膜炎	1	3.3
	乾性角結膜炎	1	3.3
胃腸障害	悪心	22	73.3
	口内炎	14	46.7
	下痢	3	10.0
	胃不快感	3	10.0
	アフタ性口内炎	1	3.3
	便秘	1	3.3
	口腔内痛	1	3.3
全身障害及び投与局所様態	肛門周囲炎	1	3.3
	浮腫	3	10.0
	疲労	1	3.3
	倦怠感	1	3.3
感染症及び寄生虫症	発熱	1	3.3
	サイトメガロウイルス血症	1	3.3
臨床検査	好中球減少	30	100.0
	リンパ球減少	29	96.7
	血小板減少	29	96.7
	白血球減少	29	96.7
	ヘモグロビン減少	23	76.7
	血中乳酸脱水素酵素増加	11	36.7
	C-反応性蛋白増加	9	30.0
	血中ビリルビン増加	7	23.3
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	6.7
	血中クレアチニン増加	2	6.7
	血中カリウム増加	2	6.7
	血中ナトリウム減少	2	6.7
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.3
	血中アルブミン減少	1	3.3
	血中カルシウム減少	1	3.3
	血中塩化物減少	1	3.3
	血中マグネシウム減少	1	3.3
	血中トリグリセリド増加	1	3.3
	血中尿素増加	1	3.3
	赤血球減少	1	3.3
	体重減少	1	3.3
	血中リン減少	1	3.3
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	3.3
	白血球形態異常	1	3.3
	芽球細胞増加	1	3.3
	代謝及び栄養障害	食欲不振	3
脱水		1	3.3
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	1	3.3
神経系障害	頭痛	2	6.7
	味覚異常	1	3.3
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	1	3.3
	咽頭炎	1	3.3
	咽喉頭疼痛	1	3.3
皮膚及び皮下組織障害	紅斑	2	6.7
血管障害	静脈炎	5	16.7
	高血圧	3	10.0
	血管炎	1	3.3

MedDRA/J Ver7.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査における臨床検査値異常を含む副作用一覧

表VIII-4. 使用成績調査における臨床検査値異常を含む副作用一覧

使用成績調査	
調査施設数	60
調査症例数	273
副作用等の発現症例数	178
副作用等の発現件数	602
副作用等の発現症例率	65.20%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
血液及びリンパ系障害	52 (19.05)
貧血	9 (3.30)
発熱性好中球減少症	41 (15.02)
好中球減少症	4 (1.47)
汎血球減少症	4 (1.47)
血小板減少症	1 (0.37)
血栓性微小血管症	6 (2.20)
骨髄機能不全	3 (1.10)
心臓障害	4 (1.47)
狭心症	1 (0.37)
心不全	1 (0.37)
急性心不全	1 (0.37)
うっ血性心不全	1 (0.37)
心筋梗塞	1 (0.37)
心嚢液貯留	1 (0.37)
眼障害	2 (0.73)
眼の異常感	1 (0.37)
視神経乳頭浮腫	1 (0.37)
眼そう痒症	1 (0.37)
胃腸障害	36 (13.19)
腹痛	1 (0.37)
下痢	16 (5.86)
出血性胃炎	1 (0.37)
胃腸障害	2 (0.73)
胃腸出血	2 (0.73)
悪心	15 (5.49)
出血性食道炎	1 (0.37)
口内炎	11 (4.03)
舌苔	1 (0.37)
嘔吐	5 (1.83)
口腔障害	1 (0.37)
全身障害及び投与局所様態	12 (4.40)
死亡	1 (0.37)
全身性浮腫	1 (0.37)
倦怠感	1 (0.37)
多臓器不全	2 (0.73)
浮腫	3 (1.10)
発熱	4 (1.47)
肝胆道系障害	33 (12.09)
急性肝不全	1 (0.37)
肝臓うっ血	1 (0.37)
肝不全	1 (0.37)
肝機能異常	12 (4.40)
高ビリルビン血症	4 (1.47)
黄疸	2 (0.73)

MedDRA/J Ver 12.0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率(%)
肝障害	8 (2.93)
静脈閉塞性肝疾患	6 (2.20)
免疫系障害	48 (17.58)
急性移植片対宿主病	36 (13.19)
慢性移植片対宿主病	1 (0.37)
急性皮膚移植片対宿主病	7 (2.56)
急性腸管移植片対宿主病	10 (3.66)
感染症及び寄生虫症	110 (40.29)
アスペルギルス症	1 (0.37)
気管支肺アスペルギルス症	2 (0.73)
カンジダ症	1 (0.37)
カテーテル関連感染	1 (0.37)
蜂巣炎	1 (0.37)
サイトメガロウイルス感染	5 (1.83)
ヘルペス脳炎	2 (0.73)
ウイルス性脳炎	2 (0.73)
眼内炎	1 (0.37)
腸球菌性菌血症	1 (0.37)
真菌血症	1 (0.37)
真菌感染	3 (1.10)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.37)
ヒトヘルペスウイルス6感染	2 (0.73)
感染	2 (0.73)
インフルエンザ	1 (0.37)
骨髄炎	1 (0.37)
咽頭炎	1 (0.37)
肺炎	16 (5.86)
RS ウイルス肺炎	2 (0.73)
ウイルス性肺炎	1 (0.37)
偽膜性大腸炎	5 (1.83)
肺真菌症	1 (0.37)
敗血症	46 (16.85)
敗血症性ショック	4 (1.47)
副鼻腔炎	1 (0.37)
脾臓膿瘍	1 (0.37)
全身性カンジダ	2 (0.73)
脳幹脳炎	1 (0.37)
サイトメガロウイルス性腸炎	2 (0.73)
全身性真菌症	2 (0.73)
カンジダ性敗血症	2 (0.73)
細菌性敗血症	1 (0.37)
ステノトロフォモナス性敗血症	1 (0.37)
皮膚カンジダ	1 (0.37)
中心静脈カテーテル感染	1 (0.37)
ブドウ球菌性敗血症	6 (2.20)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.37)
感染性小腸結腸炎	1 (0.37)
サイトメガロウイルス血症	43 (15.75)
真菌性敗血症	2 (0.73)
ウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.37)
アデノウイルス感染	1 (0.37)
細菌感染	2 (0.73)
腸球菌感染	1 (0.37)
真菌性肺炎	1 (0.37)

MedDRA/J Ver 12.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率(%)
口腔ヘルペス	2 (0.73)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.37)
傷害、中毒及び処置合併症	5 (1.83)
血液幹細胞移植生着不全	5 (1.83)
臨床検査	30 (10.99)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.56)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.83)
血中アルブミン減少	2 (0.73)
血中ビリルビン増加	4 (1.47)
血中カルシウム減少	1 (0.37)
血中クロール増加	1 (0.37)
血中クレアチニン減少	1 (0.37)
血中クレアチニン増加	6 (2.20)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (2.93)
血中カリウム減少	3 (1.10)
血中カリウム増加	1 (0.37)
血圧上昇	1 (0.37)
血中尿素減少	1 (0.37)
血中尿素増加	3 (1.10)
好酸球数増加	2 (0.73)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.47)
好中球数減少	6 (2.20)
血小板数減少	10 (3.66)
総蛋白減少	2 (0.73)
体重増加	2 (0.73)
白血球数減少	9 (3.30)
真菌血清学的検査陽性	1 (0.37)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.37)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.83)
代謝及び栄養障害	22 (8.06)
食欲不振	6 (2.20)
電解質失調	1 (0.37)
体液貯留	2 (0.73)
高アンモニア血症	1 (0.37)
高カリウム血症	4 (1.47)
高ナトリウム血症	1 (0.37)
高尿酸血症	1 (0.37)
低アルブミン血症	3 (1.10)
低カルシウム血症	1 (0.37)
低クロール血症	1 (0.37)
低マグネシウム血症	1 (0.37)
低ナトリウム血症	2 (0.73)
低蛋白血症	2 (0.73)
代謝性アシドーシス	1 (0.37)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.37)
食欲減退	2 (0.73)
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）	6 (2.20)
急性骨髄性白血病	3 (1.10)
胃癌	1 (0.37)
骨髄異形成症候群	1 (0.37)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	1 (0.37)
神経系障害	7 (2.56)
小脳出血	1 (0.37)
脳出血	1 (0.37)

MedDRA/J Ver 12.0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率(%)
味覚異常	1 (0.37)
脳炎	1 (0.37)
てんかん	1 (0.37)
記憶障害	1 (0.37)
中毒性脳症	1 (0.37)
腎及び尿路障害	27 (9.89)
出血性膀胱炎	12 (4.40)
腎障害	5 (1.83)
腎不全	3 (1.10)
急性腎不全	6 (2.20)
腎機能障害	3 (1.10)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	11 (4.03)
急性呼吸窮迫症候群	2 (0.73)
肺胞蛋白症	1 (0.37)
慢性気管支炎	1 (0.37)
間質性肺疾患	3 (1.10)
胸水	1 (0.37)
肺胞出血	1 (0.37)
上気道の炎症	1 (0.37)
びまん性肺胞障害	1 (0.37)
口腔咽頭痛	1 (0.37)
皮膚及び皮下組織障害	4 (1.47)
皮膚乾燥	1 (0.37)
そう痒症	1 (0.37)
発疹	2 (0.73)
皮膚びらん	1 (0.37)
皮膚潰瘍	1 (0.37)
血管障害	5 (1.83)
高血圧	3 (1.10)
深部静脈血栓症	1 (0.37)
静脈閉塞性疾患	2 (0.73)

MedDRA/J Ver 12.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

表Ⅷ－５．背景因子別副作用発現頻度

患者背景		対象例数	副作用発現例数 (%)	悪心・嘔吐	発熱	疲労	咳	脱力感	異常感覚
全体		41	21 (51.2)	8	11	5	2	5	3
年齢	44歳以下	3	2 (66.7)	0	1	1	0	0	0
	45～64歳	21	10 (47.6)	5	4	2	1	2	3
	65歳以上	17	9 (52.9)	3	6	2	1	3	0
	不明	0	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0
性別	男	23	8 (34.8)	2	4	2	0	2	2
	女	18	13 (72.2)	6	7	3	2	3	1
疾患名	慢性リンパ性白血病 Rai病期分類	0、Ⅰ、Ⅱ	12	2 (16.7)	0	0	1	0	0
		Ⅲ、Ⅳ	22	14 (63.6)	4	8	2	1	3
		不明	2	2 (100.0)	1	2	1	1	0
	成人T細胞白血病・リンパ腫	5	3 (60.0)	3	1	1	0	2	0
投与前の 治療	無		8	1 (12.5)	0	0	0	0	0
	化学療法	無	10	1 (10.0)	0	0	0	0	2
		有	31	20 (64.5)	8	11	5	2	5
		・クロラムブシルを含む化学療法	2	0 (0.0)	—	—	—	—	—
		・シクロホスファミドを含む化学療法	26	17 (65.4)	6	9	4	2	4
	・その他	3	3 (100.0)	2	2	1	0	1	
	放射線療法	無	38	20 (52.6)	8	11	5	2	5
		有	3	1 (33.3)	0	0	0	0	0
	その他の治療	無	38	21 (55.3)	8	11	5	2	5
		有	3	0 (0.0)	—	—	—	—	—

●再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

〈年齢別有害事象発現例：グレード3/4〉

表Ⅷ－６．年齢別有害事象発現例：グレード3/4

器官分類	最悪グレード			
	グレード3		グレード4	
	65歳未満	65歳以上	65歳未満	65歳以上
対象例数	31	16	31	16
有害事象の合計数	15	12	0	2
全身症状	5	0	0	1
心臓血管系症状	1	1	0	0
消化器系症状	2	1	0	0
血液・リンパ系障害	1	0	0	1
代謝・栄養系障害	0	3	0	0
骨格系症状	2	1	0	0
神経系症状	1	0	0	0
呼吸器系症状	3	6	0	0
皮膚系症状	0	0	0	0
特殊感覚症状	0	0	0	0
泌尿生殖器系症状	0	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

●同種造血幹細胞移植の前治療

〈年齢別副作用発現例〉

表Ⅷ－ 7. 年齢別副作用発現例

器官分類	発現数（発現率：％）	
	55歳以下	56歳以上
対象例数	13	17
血液及びリンパ系障害	2（15.4）	1（5.9）
眼障害	－	2（11.8）
胃腸障害	13（100.0）	15（88.2）
全身障害及び投与局所様態	3（23.1）	3（17.7）
感染症及び寄生虫症	－	1（5.9）
臨床検査	13（100.0）	17（100.0）
代謝及び栄養障害	1（7.7）	3（17.7）
筋骨格系及び結合組織障害	－	1（5.9）
神経系障害	2（15.4）	1（5.9）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	－	3（17.7）
皮膚及び皮下組織障害	－	2（11.8）
血管障害	2（15.4）	7（41.2）

〈疾患別副作用発現例〉

表Ⅷ－ 8. 疾患別副作用発現例

器官分類	発現数（発現率：％）			
	急性骨髄性 白血病	急性リンパ性 白血病	慢性骨髄性 白血病	骨髄異形成 症候群
対象例数	13	1	4	12
血液及びリンパ系障害	1（7.7）	0	0	2（16.7）
眼障害	1（7.7）	0	0	1（8.3）
胃腸障害	12（92.3）	1（100.0）	4（100.0）	11（91.7）
全身障害及び投与局所様態	3（23.1）	0	0	3（25.0）
感染症及び寄生虫症	0	0	0	1（8.3）
臨床検査	13（100.0）	1（100.0）	4（100.0）	12（100.0）
代謝及び栄養障害	1（7.7）	0	1（25.0）	2（16.7）
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	1（25.0）	0
神経系障害	1（7.7）	0	2（50.0）	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	1（100.0）	0	2（16.7）
皮膚及び皮下組織障害	1（7.7）	0	1（25.0）	0
血管障害	3（23.1）	1（100.0）	2（50.0）	3（25.0）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル20mg/mL）、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。

14.1.2 他の薬剤との混注を避けること。配合変化を起こす可能性がある。

14.1.3 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹼でよく洗うこと。

（解説）

14.1 慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の治療における本剤の承認用量が20mg/m²/日であるため、フルダラビンリン酸エステル50mgを注射用水2.5mLに溶解し20mg/mL溶液とすることとした。本剤の溶解液は、日局生理食塩液で100mL以上に希釈して投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。

15.1.2 本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。

15.1.3 固形腫瘍患者を対象とした外国の第I相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間（中央値）は、13日（範囲：3～25日）であり、血小板については16日（範囲：2～32日）であった。[8.1 参照]

15.1.4 男性において、本剤による治療中、精子のDNA損傷が認められたという報告がある。[9.4 参照]

（解説）

15.1.1 外国で本剤と他の抗悪性腫瘍剤（クロラムブシル）で治療された慢性リンパ性白血病患者142例中5例に、骨髄異形成症候群及び急性白血病が発現したことが報告されている⁴⁰。ま

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

た、エプスタイン・バーウイルス感染症又はエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患の報告例の中に、悪性リンパ腫に至った症例が報告されている。

15.1.2 外国で本剤での治療中又は治療後に、皮膚癌の発生又は過去に皮膚癌であった部位で、可逆性の悪化又は再燃が報告されている。クロラムブシルとプレドニゾンによる治療歴のある慢性リンパ性白血病患者に対し、疾患の進行に伴いフルダラビンリン酸エステル（25mg/m²/日×5日）による治療を開始したところ、2クール目の投与を行った翌週に、4年前に診断されていた頭皮の SCC（有棘細胞癌）が再発し、再発は頭皮に限定されていたが、多発性で急速に成長したと報告されている⁴¹⁾。

15.1.3 外国の第 I 相臨床試験結果に基づき、顆粒球数及び血小板数が最低値に至るまでの期間を記載した⁴²⁾。

15.1.4 また、外国で、男性患者において、本剤治療中に精子の DNA 損傷が認められたという文献が報告されている⁴³⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められ、4 週間の休薬期間では回復性が確認されていない。 [9.4 参照]

(解説)

15.2 本剤の動物実験（ラット、イヌ）で精巣毒性が認められ、4週間の休薬期間では回復性が確認されていない。男性不妊の可能性を否定できないため注意すること。

ラットの4週間経口投与毒性試験では、75mg/kg/日で精巣上体の組織所見（形態異常細胞及び細胞残さ、精子減少）が認められ、4週間の休薬期間後には精巣の組織学的変化（精細管の萎縮、精子細胞変性、精子形成遅延、セルトリ細胞の空胞化の重篤化）が認められたほか、精巣上体の組織所見（形態異常細胞及び細胞残さ、精子減少）がより顕著に認められた。イヌの4週間経口投与毒性試験では、16mg/kg/日以上での投与で精巣（精細管萎縮、セルトリ細胞空胞化）及び精巣上体（形態異常細胞及び残さ、精子減少）に影響が認められ、16mg/kg/日では4週間の休薬期間後に回復が認められたものの、60mg/kg/日では精巣の組織学的変化は休薬時にも観察され、回復性は認められなかった*7)。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験

(1) 単回投与での生体並びに摘出臓器を用いた試験

①一般行動・症状及び中枢神経系に対する作用

フルダラビンリン酸エステルをマウスに急速静注した時、100mg/kg 以上でヘキシバルビタール誘発睡眠時間の延長及び酢酸誘発ライジングの抑制（鎮痛作用）、250mg/kg 以上で体温下降、500mg/kg で運動性低下、呼吸数減少の症状を引き起こした。ラットの自発運動量に対しては、100mg/kg 以上で減少させた。

(社内資料)

②自律神経系・平滑筋及び消化器系に対する作用

モルモット摘出回腸標本の筋緊張度及び各種アゴニスト（アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウム）による収縮に対し、フルダラビンリン酸エステルの血漿中代謝物である2F-ara-A（0.1～10 µg/mL）は影響を及ぼさなかった。また、フルダラビンリン酸エステルはマウス腸管内炭末輸送能にも影響しなかった。

(社内資料)

③呼吸・循環器系に対する作用

麻酔ラットへのフルダラビンリン酸エステル急速静注により、25mg/kg の用量から用量依存的な心拍数減少がみられた。100mg/kg 投与で投与直後に総頸動脈血流量の減少及び投与60分後に増加がみられたが、血圧の変化はみられず、呼吸数に対しても影響は認められなかった。心電図 T 波振幅は対照群を含むすべての群で投与直後に約30%減少し、以後、漸次回復したが、100mg/kg 投与では投与5、10分後も対照群より低かった。

非麻酔ラットにフルダラビンリン酸エステル25mg/kg を持続静注（30分間）した時、心拍数は投与中に漸次減少（約15%）したが、投与終了後速やかに回復した。血圧は約8%上昇した。心電図への影響はみられなかった。

(社内資料)

④腎機能に対する作用

フルダラビンリン酸エステルの静注により、100mg/kg 以上で尿中電解質排泄量の増加、250mg/kg で尿量増加、Na⁺/K⁺比の低下、血中尿素窒素値の上昇がみられたが、クレアチニン・クリアランスには影響がなかった。

(社内資料)

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与試験

① ラットでの肝・腎機能

フルダラビンリン酸エステル100mg/kg を1日1回5日間連日静注後の検査で体重増加の抑制、尿量の増加がみられたが、尿中 Na^+/K^+ 比、クレアチニン・クリアランス、血中尿素窒素値、尿中酵素活性（NAG 及び γ -GTP）への影響はみられず、糸球体濾過値に対する影響や腎障害を示唆する徴候は認められなかった。また、血中 AST (GOT) 値、ALT (GPT) 値、総蛋白量が軽度上昇したが、 γ -GTP 値、総ビリルビン量、アルブミン/グロブリン比には影響しなかった。

(社内資料)

② マウスでの一般行動・症状観察、肝機能、血液学的検査

フルダラビンリン酸エステル300mg/kg をマウスに1日1回5日間連日静注した時、1日目の投与時には呼吸数減少、運動性低下、心拍数減少がみられ、5日目の投与後の観察でもほぼ同様の症状がみられた。体重への影響は認められなかった。また、5日間休薬後の検査において、白血球数が約1/2に減少したが、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血中 AST (GOT) 及び ALT (GPT) 値には影響しなかった。

(社内資料)

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット単回投与毒性試験

フルダラビンリン酸エステルをラットに静脈内単回投与し、急性毒性を検討した。概略の致死量は雌雄ともに500mg/kg であり、活動性の低下、不整呼吸、呼吸緩徐、下痢、軟便などがみられ、死亡例でリンパ器官のリンパ球壊死、尿細管上皮変性・壊死などが認められた。

(社内資料)

イヌ単回投与毒性試験

フルダラビンリン酸エステルをイヌに、マウスにおいて求められた LD_{10} を基に設定した投与量を静脈内単回投与し、急性毒性を検討した。概略の致死量は524.8mg/kg (4× MELD_{10} : 体表面積換算10%マウス致死相当量の4倍) であり、毒性所見は消化器系、造血系、腎臓などに認められた。

(社内資料)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

ラット反復投与毒性試験

フルダラビンリン酸エステルをラットに1、10、50mg/kg を13週間静脈内反復投与し、亜急性毒性を検討した。50mg/kg の投与で自発運動亢進、体重増加抑制、血清酵素の変動がみられ、病理検索では精巣、腎臓に影響がみられた。認められた毒性変化の回復性並びに詳細な精巣毒性を検討する目的で、ラットに7、20、60mg/kg を4週間静脈内反復投与し毒性所見の回復性を検討した結果、腎臓及び精巣に関しては、4週間の回復期間終了時にも影響が観察された。

(社内資料)

イヌ反復投与毒性試験

フルダラビンリン酸エステルをイヌに1、10、50mg/kg を13週間静脈内反復投与し、亜急性毒性を検討した。50mg/kg 投与群で死亡が認められ、10mg/kg 投与群では雄1例で胸腺のリンパ球枯渇が、50mg/kg 投与群では体重減少、白血球・リンパ球・赤血球の減少、血小板減少、胸腺のリンパ球枯渇がみられた。

(社内資料)

(3) 生殖発生毒性試験

静脈内投与によるラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg I)、器官形成期投与試験 (Seg II) 及び周産期及び授乳期投与試験 (Seg III) 並びにウサギを用いた Seg II 試験を実施した。フルダラビンリン酸エステルの投与量はラットで1、10、30又は40mg/kg とし、ウサギでは1、5及び8mg/kg とした。

〈ラット〉

Seg I 試験：親動物に対しては30mg/kg の投与で雄の体重増加抑制、精巣萎縮がみられ受胎率消失が認められた。

Seg II 試験：妊娠末期解剖試験及び自然分娩試験を実施した。その結果、両試験とも母動物では30mg/kg の投与で軽度の体重増加抑制又は摂餌量減少が認められた。胎児又は F₁ 出生児では、10及び30mg/kg の投与で骨格変異の認められたリッター数の増加が認められた。F₂ 出生児に影響は認められなかった。

Seg III 試験：1、10、40mg/kg を投与した結果、母動物で40mg/kg の投与において体重増加抑制、軟便、下痢などが認められた。F₁ 出生児では40mg/kg の投与で化骨進行度の遅延、胸椎体分離の増加、4日生存率、離乳率の低下、体重増加抑制が認められたが、F₂ 出生児では投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

〈ウサギ〉

Seg II 試験：母動物において、5mg/kg 以上の投与で軽度の体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。

(社内資料)

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、HGPRT 突然変異試験を実施した結果、染色体異常試験の活性化試験で陽性、姉妹染色分体交換試験の活性化、非活性化いずれの試験でも陽性を示し、染色体異常誘発、遺伝子突然変異誘発が認められた。*in vivo* のマウスを用いた優性致死試験では陰性、小核試験では陽性の結果であった。

(社内資料)

2. がん原性試験

フルダラビンリン酸エステルのがん原性試験は実施されていないが、フルダラビンリン酸エステルは *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験で変異原性を有することが確認されており、かつ、本剤のように細胞毒性を有するいくつかの抗悪性腫瘍薬ではがん原性を有することが報告されていることから、本剤もがん原性を有する可能性があるものと考えられる。

3. 局所刺激性試験

ウサギを用いた耳介静脈周囲投与試験、外側伏在静脈周囲投与試験、耳介中心動脈内投与試験、仙棘筋肉内投与試験及び皮膚一次刺激性試験を実施した結果、フルダラビンリン酸エステルの刺激性は認められなかった。

(社内資料)

4. アルキル化剤との単回併用毒性試験

フルダラビンリン酸エステルは同種造血幹細胞移植の前治療薬として使用する際、アルキル化剤と併用されることから、代表的なアルキル化剤であるブスルファンについて、ラットを用いた単回併用毒性試験を実施した。フルダラビンリン酸エステルとブスルファンの併用投与により、用量依存的な血小板減少をはじめとする血液毒性を示唆する変化が認められた。これらの所見はブスルファン単独投与で認められた変化とほぼ同様であったことから、併用投与で認められた変化は、主としてブスルファンに起因すると考えられた。また、併用投与により予測されない新たな毒性所見は認められなかった。したがって、フルダラビンリン酸エステルとブスルファンの併用投与による毒性の増悪、及び予測されない毒性が発現する可能性は低いものと考えられた。

(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：フルダラ®静注用50mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：フルダラビンリン酸エステル 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

5. 承認条件等

本剤の適応症「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」は希少疾病として指定されている。

6. 包装

フルダラ®静注用50mg : 1バイアル

7. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分：フルダラ®錠10mg

9. 国際誕生年月日

1991年（平成3年）4月18日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2005年（平成17年）2月9日（販売名変更に伴う承認）

[フルダラ®として：1999年（平成11年）9月29日承認]

承認番号：21700AMY00037000

製造販売一部変更承認年月日：2008年（平成20年）5月20日（効能・効果、用法・用量追加）

2009年（平成21年）11月6日（効能・効果追加）

11. 薬価基準収載年月日

2005年（平成17年）6月10日（販売名変更に伴う収載）

[フルダラ®として：2000年（平成12年）4月14日収載]

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2008年（平成20年）5月20日

「同種造血幹細胞移植の前治療」の効能・効果追加

「フルダラビンリン酸エステルとして、1日量30mg/m²（体表面積）を6日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。」の用法・用量追加

2009年（平成21年）11月6日

「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」の効能・効果追加

2019年（平成31年）3月26日

「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」の効能・効果追加

「再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。」の用法・用量追加

2022年（令和4年）6月20日

「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」の効能・効果追加

「他の抗悪性腫瘍剤等との併用において、通常、フルダラビンリン酸エステルとして、1日量30mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。」の用法・用量追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2019年（平成31年）3月7日

再審査結果内容：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（医薬品医療機器等法）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。

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

10年：1999年（平成11年）9月29日～2009年（平成21年）9月28日（終了）

同種造血幹細胞移植の前治療

残余期間：2008年（平成20年）5月20日～2009年（平成21年）9月28日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
フルダラ®静注用50mg	113302804	4229400D1033	620002600

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

資料請求番号

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に
係る報告書：フルダラビンリン酸エステル（再発又は難治性の急性骨髄性白血病） [FDR0315]
- 2) 宮脇修一 他：臨床血液 **40**(12)：1236-1244, 1999 [FDR0001]
- 3) Saito A. M., et al. : Am. J. Hematol. **82**(10)：873-880, 2007 [FDR0002]
- 4) 有馬直道 他：癌と化学療法 **26**(5)：619-629, 1999 [FDR0003]
- 5) Brockman R. W., et al. : Cancer Res. **40**(10)：3610-3615, 1980 [FDR0004]
- 6) Huang P., et al. : J. Biol. Chem. **265**(27)：16617-16625, 1990 [FDR0005]
- 7) Huang P., et al. : Mol. Pharmacol. **39**(4)：449-455, 1991 [FDR0006]
- 8) Tseng W. C., et al. : Mol. Pharmacol. **21**(2)：474-477, 1982 [FDR0007]
- 9) Sandoval A., et al. : Clin. Cancer Res. **2**(10)：1731-1741, 1996 [FDR0008]
- 10) Rao V. A., et al. : Clin. Cancer Res. **9**(8)：3204-3212, 2003 [FDR0009]
- 11) Yamauchi T., et al. : Clin. Cancer Res. **7**(11)：3580-3589, 2001 [FDR0010]
- 12) White E. L., et al. : Cancer Res. **42**(6)：2260-2264, 1982 [FDR0011]
- 13) Gandhi V., et al. : Cancer Res. **48**(2)：329-334, 1988 [FDR0012]
- 14) Lathan B., et al. : Eur. J. Cancer Clin. Oncol. **24**(12)：1891-1895, 1988 [FDR0013]
- 15) Di Gaetano N., et al. : Br. J. Haematol. **114**(4)：800-809, 2001 [FDR0014]
- 16) Clodi K., et al. : Br. J. Haematol. **103**(1)：217-219, 1998 [FDR0015]
- 17) Spriggs D., et al. : Biochem. Pharmacol. **35**(2)：247-252, 1986 [FDR0016]
- 18) Bai L., et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol. **124**(7)：367-373, 1998 [FDR0017]
- 19) Bai L., et al. : Oncol. Rep. **7**(11)：33-38, 2000 [FDR0018]
- 20) Guo Z., et al. : Transplantation **75**(7)：909-915, 2003 [FDR0019]
- 21) Petrus M. J., et al. : Biol. Blood Marrow Transplant. **6**(2A)：182-189, 2000 [FDR0020]
- 22) Kuwatani M., et al. : Transplantation **80**(9)：1145-1152, 2005 [FDR0021]
- 23) Luznik L., et al. : Blood **98**(12)：3456-3464, 2001 [FDR0022]
- 24) Pan Y., et al. : Transplantation **76**(1)：216-224, 2003 [FDR0023]
- 25) Malspeis L., et al. : Semin. Oncol. **17**(5, Suppl 8)：18-32, 1990 [FDR0025]
- 26) Reichelova V., et al. : J. Liq. Chromatogr. **18**(6)：1123-1135, 1995 [FDR0026]
- 27) Lenz G., et al. : Cancer **101**(5)：883-893, 2004 [FDR0027]
- 28) Fenchel K., et al. : Leuk. Lymphoma. **18**(5-6)：485-492, 1995 [FDR0028]
- 29) Myint H., et al. : Br. J. Haematol. **91**(2)：341-344, 1995 [FDR0029]
- 30) Weiss R. B., et al. : J. Clin. Oncol. **16**(5)：1885-1889, 1998 [FDR0030]
- 31) Maung Z. T., et al. : Br. J. Haematol. **88**(3)：649-652, 1994 [FDR0031]
- 32) Williamson L. M., et al. : Lancet **348**(9025)：472-473, 1996 [FDR0032]
- 33) Cheson B. D., et al. : J. Clin. Oncol. **12**(10)：2216-2228, 1994 [FDR0033]
- 34) Khokha N., et al. : Blood **90**(Suppl 1)：309b abstract 4142, 1997 [FDR0034]
- 35) Gandhi V., et al. : J. Clin. Oncol. **11**(1)：116-124, 1993 [FDR0035]
- 36) Grever M., et al. : Semin. Oncol. **17**(5, Suppl 8)：39-48, 1990 [FDR0036]

XI. 文 献

- 37) Warrell P. R., et al. : J. Clin. Oncol. **4**(1) : 74-79, 1986 [FDR0037]
- 38) Spriggs D. R., et al. : Cancer Res. **46**(11) : 5953-5958, 1986 [FDR0038]
- 39) Cheson B. D., et al. : J. Clin. Oncol. **16**(7) : 2313-2320, 1998 [FDR0039]
- 40) Morrison V. A., et al. : J. Clin. Oncol. **20**(18) : 3878-3884, 2002 [FDR0040]
- 41) Davidovitz Y., et al. : Acta Haematol. **98**(1) : 44-46, 1997 [FDR0041]
- 42) Hutton J. J., et al. : Cancer Res. **44**(9) : 4183-4186, 1984 [FDR0042]
- 43) Chatterjee R., et al. : Hum. Reprod. **15**(4) : 762-766, 2000 [FDR0314]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

【主要国における添付文書の概要】

英国（イギリス）における添付文書の概略を以下に示す。

英国における添付文書の概要

国名	英国
販売名	FLUDARA® Fludara 50 mg powder for solution for injection or infusion.
剤形・規格	Each vial contains 50 mg fludarabine phosphate. One ml of reconstituted solution contains 25 mg fludarabine phosphate.
発売年	11 August 1994
効能・効果	Treatment of B-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in adult patients with sufficient bone marrow reserves. First line treatment with Fludara should only be initiated in adult patients with advanced disease, Rai stages III/IV (Binet stage C), or Rai stages I/II (Binet stage A/B) where the patient has disease related symptoms or evidence of progressive disease.
用法・用量	<p>The recommended dose is 25 mg fludarabine phosphate/m² body surface area given daily for 5 consecutive days every 28 days by intravenous route. Each vial is to be made up in 2 ml water for injection. Each ml of the resulting solution will contain 25 mg fludarabine phosphate (see section 6.6).</p> <p>The required dose (calculated on the basis of the patient's body surface area) of the reconstituted solution is drawn up into a syringe. For intravenous bolus injection this dose is further diluted in 10 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Alternatively, for infusion, the required dose drawn up in a syringe may be diluted in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) and infused over approximately 30 minutes.</p> <p>The duration of treatment depends on the treatment success and the tolerability of the drug.</p> <p>In CLL patients, Fludara should be administered up to the achievement of best response (complete or partial remission, usually 6 cycles) and then the drug should be discontinued.</p> <p>Patients with renal impairment</p> <p>Doses should be adjusted for patients with reduced kidney function. If creatinine clearance is between 30 and 70 ml/min, the dose should be reduced by up to 50% and close haematological monitoring should be used to assess toxicity (see section 4.4). Fludara treatment is contraindicated, if creatinine clearance is < 30 ml/min (see section 4.3).</p> <p>Patients with hepatic impairment</p> <p>No data are available concerning the use of Fludara in patients with hepatic impairment. In this group of patients, Fludara should be used with caution.</p> <p>Paediatric population</p> <p>The safety and efficacy of Fludara in children below the age of 18 years have not been established. Therefore, Fludara is not recommended for use in children.</p> <p>Older people</p> <p>Since there are limited data for the use of Fludara in older people (> 75 years), caution should be exercised with the administration of Fludara in these patients.</p> <p>In patients over the age of 65 years, creatinine clearance should be measured (see “Patients with renal impairment” and section 4.4).</p>

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量

<p>効能・効果</p>	<p>○貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病</p> <p>○再発又は難治性の下記疾患</p> <p>低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫 急性骨髄性白血病</p> <p>○下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療</p> <p>急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫</p> <p>○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置</p>
<p>用法・用量</p>	<p><貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫></p> <p>通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。</p> <p><同種造血幹細胞移植の前治療></p> <p>フルダラビンリン酸エステルとして、1日量30mg/m²（体表面積）を6日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。</p> <p><腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置></p> <p>再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。</p> <p><再発又は難治性の急性骨髄性白血病></p> <p>他の抗悪性腫瘍剤等との併用において、通常、フルダラビンリン酸エステルとして、1日量30mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる</p>

2. 海外における臨床支援情報

FDA 薬剤胎児危険度分類：カテゴリーD

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、FDA 薬剤胎児危険度分類とは異なる。

【使用上の注意】 抜粋

9.5 妊婦

胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。

(参考：2010年7月添付文書)

The United States FDA has the following definitions for the pregnancy categories:

United States FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories

Pregnancy
Category D

There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant woman despite potential risks.

XII. 備 考

その他の関連資料

社内資料引用一覧

- *1) 海外第Ⅲ相臨床試験：再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマント
ル細胞リンパ腫 [FDR-01]
- *2) *in vitro* 抗腫瘍効果（2007 年 01 月 26 日承認、CTD2.6.2.1） [FDR-02]
- *3) *in vivo* 抗腫瘍効果（2007 年 01 月 26 日承認、CTD2.6.2.1） [FDR-03]
- *4) *in vivo* 抗腫瘍効果（2007 年 01 月 26 日承認、CTD2.6.2.2） [FDR-04]
- *5) 腎機能低下患者に対する腎クリアランスの検討：海外臨床試験 [FDR-05]
- *6) 国内第Ⅰ相試験（2007 年 01 月 26 日承認、CTD2.5.3.1、2.7.2.3） [FDR-06]
- *7) 4 週間経口投与毒性試験：イヌ・ラット [FDR-07]
- *8) 腎機能低下患者における試験（2005 年 2 月 9 日承認、申請資料概要へ-3.4） [FDR-08]

