

総合製品情報概要

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

フルダラ[®] 錠 10mg

抗悪性腫瘍剤

Fludara[®] ORAL 10 mg tablet

フルダラビンリン酸エステル錠

〈薬価基準収載〉

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。
- 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]

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のある患者[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

CONTENTS

■ 開発の経緯	3
■ 特徴	4
■ 製品情報	
警告・禁忌	5
組成・性状	6
効能又は効果	6
効能又は効果に関連する注意	6
用法及び用量	7
用法及び用量に関連する注意	7
重要な基本的注意	8
特定の背景を有する患者に関する注意	8
相互作用	9
副作用	10
適用上の注意	11
その他の注意	12
使用上の注意	12
■ 臨床成績	
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	
■ 国内第Ⅰ相臨床試験(試験番号304500)	13
■ 国内第Ⅱ相臨床試験(試験番号305621)	15

日本標準商品分類番号

874229

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

フルダラ[®] 錠 10mg

抗悪性腫瘍剤

Fludara[®] ORAL 10 mg tablet

フルダラビンリン酸エステル錠

〈薬価基準収載〉

慢性リンパ性白血病

- [既治療例] 海外第Ⅱ相臨床試験(試験番号ME96029)
(海外データ) 20
- [未治療例] 海外第Ⅱ相臨床試験(試験番号303080)
(海外データ) 23

■ 薬物動態

血漿中濃度

- 血漿中濃度(成人患者) 26

分布

- 組織内分布(ラット) 27

代謝

- 推定代謝経路 28

排泄

- 排泄(成人患者) 29

特殊病態患者における薬物動態

- 腎機能低下患者における検討(成人患者)
(外国人データ/注射剤) 29

■ 薬効薬理

- 作用機序 31
- 非臨床試験 33

■ 安全性薬理試験及び毒性試験

- 安全性薬理試験 37
- 毒性試験 38

■ 有効成分に関する理化学的知見 40

■ 製剤学的事項 41

■ 取扱い上の注意 42

■ 包装 42

■ 関連情報 42

■ 主要文献 43

■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む) 44

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す。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ました。

本邦では、フルダラビンリン酸エステル注射剤が「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ます。

本邦では、経口剤（フルダラビンリン酸エステル錠）による低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の治療が望まれていたことから、治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫を対象に2001年から第Ⅰ相臨床試験を、2003年から第Ⅱ相臨床試験を開始し、これらを評価資料としてフルダラビンリン酸エステル錠の承認申請を行い、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、マントル細胞リンパ腫」を効能・効果として承認されました。

また、慢性リンパ性白血病に対して経口剤による外来治療が期待されている状況などから、海外第Ⅱ相臨床試験などを評価資料として適応拡大一変申請を行い、2009年11月、フルダラ錠に「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」に対する効能・効果が追加されました。

特 徴

1. フルダラ錠10mgは、本邦初の「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、マントル細胞リンパ腫」、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」を適応症とする経口プリンアナログ製剤です。
2. フルダラ錠10mgの国内第Ⅱ相臨床試験では、治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫に対し、奏効率65% (30/46例)、CR率 (完全寛解率) 30% (14/46例)、TTF (治療成功期間) 中央値8.6ヵ月の成績が得られました。(15～19頁)
3. フルダラ錠10mgの海外第Ⅱ相臨床試験において、治療歴を有する慢性リンパ性白血病に対し、奏効率51% (40/78例)、治療歴のない慢性リンパ性白血病に対し、奏効率80.2% (65/81例) の成績が得られました (海外データ)。(20～25頁)
4. 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、赤芽球瘍、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) が報告されています。
 主な副作用は、上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、咳、悪心、食欲不振、下痢、便秘、胃部不快感、口内炎、頭痛、不眠、めまい、感覚減退 (しびれ)、不整脈、動悸、ALT上昇、AST上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、ALP上昇、 γ -GTP上昇、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、ウロビリノ尿、発疹、表皮剥離、高尿酸血症、蛋白尿、高カリウム血症、低ナトリウム血症、クレアチニン上昇、CRP上昇、疲労、発熱、体重減少でした。
 電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

警告・禁忌

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。
- 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]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

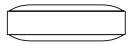
- 2.1 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス〈24時間蓄尿により測定〉が30mL/分未満の患者）[9.2.1参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.3 ペントスタチンを投与中の患者 [1.6、10.1参照]
- 2.4 フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことがある患者 [重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。] [11.1.6参照]
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

3.1 組成

成分・含量	1錠中 フルダラビンリン酸エステル10mg含有
添加剤	乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・剤形	うすい帯黄赤色のフィルムコーティング錠		
外形			
長径(mm)	10.8		
短径(mm)	4.2		
厚さ(mm)	3.3		
重量(mg)	154		
識別コード	LN		

効能又は効果

- 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
- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

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。

用法及び用量

通常、成人にはフルダビンリン酸エステルとして、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を1日1回5日間連日経口投与し、23日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、体表面積により、次の投与量を1日用量とする。ただし、患者の状態により適宜減量する。

体表面積 ^{注)} (m^2)	1日用量 (1日あたりの錠数)
0.89–1.13	40mg (4錠)
1.14–1.38	50mg (5錠)
1.39–1.63	60mg (6錠)
1.64–1.88	70mg (7錠)
1.89–2.13	80mg (8錠)
2.14–2.38	90mg (9錠)

注) 小数点以下2桁に四捨五入

用法及び用量 に関連する 注意

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 $30\sim 70\text{mL}/\text{分}$) 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 ($\text{mL}/\text{分}$)			1日用量 (1日あたりの錠数)
	70	50	30	
体表面積 (m^2)	0.45–0.73	0.53–0.86	0.65–1.05	20mg (2錠)
	0.74–1.01	0.87–1.20	1.06–1.47	30mg (3錠)
	1.02–1.30	1.21–1.54	1.48–1.88	40mg (4錠)
	1.31–1.58	1.55–1.88	1.89–2.30	50mg (5錠)
	1.59–1.87	1.89–2.21	2.31–2.71	60mg (6錠)
	1.88–2.16	2.22–2.55	2.72–3.13	70mg (7錠)
	2.17–2.44	2.56–2.89	3.14–3.54	80mg (8錠)

7.2 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。[11.1.1 参照]

7.2.1 投与量調整の目安

〈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〉

骨髄機能の回復の指標	投与量の調節
好中球数 $1,200/\text{mm}^3$ 以上 及び 血小板数 $75,000/\text{mm}^3$ 以上	次クール開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで休薬する。 ・ 1週後までに回復した場合は $40\text{mg}/\text{m}^2$ /日で投与を継続する。 ・ 2週後までに回復した場合は $30\text{mg}/\text{m}^2$ /日に減量する。 ・ 2週後までに回復しなかった場合は投与を中止する。

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病〉

骨髄機能の回復の指標	投与量の調節
好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上 及び 血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上	次クール開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで休薬する。 ・ 2週後までに回復した場合は $40\text{mg}/\text{m}^2$ /日で投与を継続する。 ・ 2週後までに回復しなかった場合、 ー好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上、及び血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 以上であれば $30\text{mg}/\text{m}^2$ /日に減量する。 ー好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満、又は血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満であれば $20\text{mg}/\text{m}^2$ /日に減量する。

用法及び用量 に関連する 注意

重要な 基本的注意

特定の背景を 有する患者に 関する注意

7.3 国内臨床試験において、本剤の6クールを超える投与での低悪性度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有効性及び安全性は確認されていない。6クールを超えて投与を行う場合には、投与継続について慎重に判断すること。[17.1.1参照]

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なり、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、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、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.5参照]

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、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]

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）

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なり、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（クレアチニンクリアランスが30～70mL/分の患者）

副作用が強くなり、おそれがある。[7.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[15.1.4、15.2.1参照]

特定の背景を有する患者に関する注意

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2参照]

9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後95日間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.1.4、15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。胎児毒性及び催奇形性が報告されている。また、妊娠中に注射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、9.4.2参照]

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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に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。

相互作用

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

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		

副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制(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、7.2、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]

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)

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。

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。

副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上 ^{注)}	5%未満 ^{注)}	頻度不明
呼吸器	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、咳	アレルギー性鼻炎、喘鳴、呼吸困難	呼吸障害、低酸素(症)
消化器	悪心、食欲不振、下痢、便秘、胃部不快感、口内炎	腹痛、消化不良、嘔吐	口唇疱疹
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、感覚減退(しびれ)		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、錯感覚
循環器	不整脈、動悸	浮腫	脈拍数増加
代謝異常			代謝性アシドーシス、膵酵素変化
肝臓	ALT上昇、AST上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、ウロビリノ尿		黄疸
皮膚	発疹、表皮剥離	皮膚そう痒症	
腎臓	高尿酸血症、蛋白尿、高カリウム血症、低ナトリウム血症、クレアチニン上昇	BUN上昇、低カルシウム血症	高リン酸血症
泌尿器			尿中結晶
その他	CRP上昇、疲労、発熱、体重減少	腰痛、筋肉痛、神経痛、味覚異常、倦怠感、多汗、潮紅	疼痛、水痘、悪寒、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) 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国内臨床試験における頻度

適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

その他の注意

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 注射剤による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 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患者を対象に本剤を用いて実施した第Ⅱ相臨床試験において、白血球数が最低値に至るまでの期間（クールごとの中央値）は8～14日、好中球数は15～21日、リンパ球数は7日、ヘモグロビンは14～21日、血小板数は14～15日であり、回復までの期間（最低値から、各クール投与開始前のグレードへ改善するまでの期間、クールごとの中央値）は、白血球数：8～14日、好中球数：7～8日、リンパ球数：7～15日、ヘモグロビン：6.5～8日、血小板数：7～11日であった。また、全クールを通じての最低値はそれぞれ、49.5日、61.5日、68.5日、72.0日及び89.5日と、投与2～3クール目にみられた。[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。[9.4.1、9.4.3参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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。[9.4.1参照]
- 15.2.2 チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、マウスを用いた小核試験において、陽性の結果が報告されている。[9.4.2、9.4.3参照]

2023年7月改訂（第2版）電子化された添付文書に基づき作成

使用上の注意

【注意】「フルダラ静注用50mg」から「フルダラ錠10mg」への切り替えについて

国内外で実施されたフルダラ静注用50mg〔注射剤〕（20～25mg/m²）及びフルダラ錠10mg〔錠剤〕（40mg/m²）の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫あるいは慢性リンパ性白血病を対象とした臨床試験成績を比較したところ、日本人では、注射剤投与時に比べて錠剤投与時の有害事象（血液毒性、消化管毒性、肝毒性、感染症等）の発現頻度が高い傾向がみられました。

したがって、注射剤から錠剤へ切り替える場合には、特に、血液毒性、消化管毒性、肝毒性、感染症等の発現に注意し、観察を十分行うようにしてください。

【注意】治療期間中の投与経路（剤形）の切り替えについて

本剤による治療クルの途中で投与経路（剤形）を切り替える際には、副作用の増悪又は発現に留意し、患者の状態を十分に観察してください。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は5～12頁をご参照ください。

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

国内第Ⅰ相 臨床試験

■国内第Ⅰ相臨床試験(試験番号304500)^{1, 2)}

●試験概要

目的及び対象：治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者12例を対象に、安全性、忍容性、薬物動態、有効性を検討する。

方 法：多施設共同、非盲検、非対照試験。

フルダラビンリン酸エステル錠30、40、50mg/m²/日を5日間、ほぼ同一の時刻(朝食後30分以内)に連日経口投与する方法で実施された。初回投与量を30mg/m²/日に設定し、以後、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」及び「抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相試験のガイドライン」に従い、登録順に40、50mg/m²/日へと段階的な増量を行った。5日間連日経口投与及びその後23日間の経過観察をもって1クールとし、前クール中に認められた有害事象及び抗腫瘍効果の程度などにより次クール投与継続の条件を満たした場合には、最大3クールまで投与した。

評 価 項 目：＜主要評価項目＞

安全性(NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価)、忍容性、薬物動態

＜副次評価項目＞

有効性：NHLの国際ワークショップ判定基準に基づいて評価

1) 承認時評価資料

2) Ogawa Y, et al.: Ann Oncol. 17(2):330-333(2006)

6. 用法及び用量(抜粋)

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、40mg/m²(体表面積)を1日1回5日間連日経口投与し、23日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、体表面積により、次の投与量を1日用量とする。ただし、患者の状態により適宜減量する。

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

国内第Ⅰ相
臨床試験

●安全性(主要評価項目)

臨界毒性として、40mg/m²/日投与群ではグレード4の高尿酸血症1例が認められた。50mg/m²/日投与群ではグレード4の白血球減少及び38℃以上の発熱を伴うグレード4の好中球減少1例が認められたほか、G-CSF製剤投与を行わなければ臨界毒性に達していた可能性のあるグレード4の好中球減少1例が認められた。

これらの発現状況から、本剤50mg/m²/日は最大耐量(MTD)に相当する用量であると考えられ、第Ⅱ相臨床試験での本剤の推奨投与量は40mg/m²/日であると判断された。

臨界毒性(第1クール)

投与量(mg/m ² /日)	30	40	50
投与例数	3	6	3
臨界毒性発現例数	0	1	1
臨界毒性 (NCI-CTCグレード)			
高尿酸血症 (グレード4)		1	
白血球減少 (グレード4)			1*
好中球減少 (グレード4) **			1*

*同一症例に発現

**38℃以上の発熱を伴い、グレード4状態が1週間以上持続したもの

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

国内第Ⅱ相
臨床試験

■ 国内第Ⅱ相臨床試験(試験番号305621)^{3, 4)}

● 試験概要

目的及び対象：治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者46例、マントル細胞リンパ腫患者6例の計52例を対象に、有効性、安全性を検討する。

方 法：多施設共同、非盲検、非対照試験。

フルダラビンリン酸エステル40mg/m²/日を5日間連日経口投与し、その後23日間の休薬をもって1クールとした。「次クール開始判定基準」に従い、休薬・減量・中止の判定を行い原則として3クール以上、最大6クールまでの繰り返し投与を行った。

次クール開始判定基準

【開始判定基準】

- 好中球数 $\geq 1,200/\text{mm}^3$ (顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤等を使用した場合、7日以上休薬すること。)
- 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$ (輸血を行った場合、7日以上間をあけること。)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST) < 各施設の基準値上限の2.5倍(原疾患による異常を除く。)
- アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT) < 各施設の基準値上限の2.5倍(原疾患による異常を除く。)
- 総ビリルビン < 各施設の基準値上限の1.5倍
- 血清クレアチニン < 各施設の基準値上限の1.5倍
- その他、グレード3以上の非血液毒性が持続していない。

【次クールの投与量】(各クールの投与開始日をDay1とする)

- Day28～36の間に上記基準を満たした場合：
40mg/m²/日で継続(30mg/m²/日で開始した場合は30mg/m²/日)
- Day37～43の間に上記基準を満たした場合：
30mg/m²/日で継続
- Day43までに基準を満たさなかった場合：
投与中止

評 価 項 目：＜主要評価項目＞

有効性：奏効率(NHLの国際ワークショップ判定基準に基づいて評価し、抗腫瘍効果PR以上)

3) Tobinai K, et al.: J Clin Oncol. 24(1): 174-180(2006)

4) 承認時評価資料

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

国内第Ⅱ相 臨床試験

NHL国際ワークショップ判定基準⁵⁾

抗腫瘍 効果	標的病変の 二方向積和	リンパ節又は リンパ節塊の 長径	肝腫大 脾腫大 腎腫大	腫瘍関連 症状と 検査値異常	節外性の 非標的病変	骨髄浸潤
CR	100%縮小 (消失)	全て正常化	消失	消失	消失	陰性
CRu	100%縮小 (消失)	全て正常化	消失	消失	消失	不確定
	75%以上縮小	全て正常化	消失	消失	消失	陰性又は 不確定
PR	100%縮小 (消失)	全て正常化	消失	消失	消失	陽性
	50%以上縮小	増大なし	増大なし	消失	増大なし	問わない
SD	50%未満の縮小 50%未満の増大	50%以上の 増大なし	増大なし	増悪なし	増大なし	問わない
PD	50%以上増大	50%以上 増大	増大	増悪	増大	陽性化

PDは、いずれかの効果判定項目のうち1つでも該当した場合とする。

CR: Complete response (完全寛解)

CRu: Complete response/unconfirmed (不確定完全寛解)

PR: Partial response (部分寛解)

SD: Stable disease (安定)

PD: Progressive disease (増悪)

<副次評価項目>

CR割合治療成功期間、全生存期間、安全性 (NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価)

NCI-CTC Version 2.0 ~日本語訳JCOG版-第2版~

共通毒性規準 (CTC)

- 各有害事象 (Adverse event) は以下の区分 (Category) に分類され、Grade基準が定義されている。

アレルギー/免疫	ALLERGY/ IMMUNOLOGY	感染/ 発熱性好中球減少	INFECTION/ FEBRILE NEUTROPENIA
聴覚器/聴力	AUDITORY/HEARING	リンパ管系	LYMPHATICS
血液/骨髄	BLOOD/ BONE MARROW	代謝/検査	METABOLIC/LABORATORY
心血管系 (不整脈)	CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)	筋骨格系	MUSCULOSKELETAL
心血管系 (一般)	CARDIOVASCULAR (GENERAL)	神経学	NEUROLOGY
凝固	COAGULATION	眼球/視覚	OCULAR/VISUAL
全身症状	CONSTITUTIONAL SYMPTOMS	疼痛	PAIN
皮膚科/皮膚	DERMATOLOGIC/SKIN	肺	PULMONARY
内分泌	ENDOCRINE	腎/泌尿生殖器	RENAL/GENITOURINARY
消化管系	GASTROINTESTINAL	二次性悪性腫瘍	SECONDARY MALIGNANCY
出血	HEMORRHAGE	性/生殖機能	SEXUAL/ REPRODUCTIVE FUNCTION
肝臓	HEPATIC	症候群	SYNDROMES

- CTCに含まれていない有害事象について
該当する区分の“その他”の有害事象として、内容を具体的に記載した上で、以下の規準に従ってgradingする。

Grade 0: 正常、正常/基準値範囲内 (WNL)、なし

Grade 1: 軽症/軽度の有害事象

Grade 2: 中等症/中等度の有害事象

Grade 3: 重症/高度の有害事象

Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能にいたる有害事象

Grade 5: 有害事象による死亡 (因果関係あり)

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

国内第Ⅱ相
臨床試験

●患者背景

		低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫 (n=46)	マントル細胞 リンパ腫 (n=6)	全体(n=52) 〔例数(%)〕
性別	男	21(45.7)	4(66.7)	25(48.1)
	女	25(54.3)	2(33.3)	27(51.9)
年齢(歳)	～44	8(17.4)	0(0.0)	8(15.4)
	45～64	31(67.4)	4(66.7)	35(67.3)
	65～	7(15.2)	2(33.3)	9(17.3)
体表面積(m ²)	中央値 (範囲)	1.580 (1.267～1.952)	1.591 (1.386～1.737)	1.580 (1.267～1.952)
PS(登録時)	0	36(78.3)	5(83.3)	41(78.8)
	1	9(19.6)	1(16.7)	10(19.2)
	2	1(2.2)	0(0.0)	1(1.9)
合併症(登録時)	無	6(13.0)	0(0.0)	6(11.5)
	有	40(87.0)	6(100.0)	46(88.5)
併用薬	無	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	有	46(100.0)	6(100.0)	52(100.0)

体表面積のみ中央値(範囲:最小値～最大値)を示した。

●有効性

・抗腫瘍効果(主要評価項目)

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫群における奏効率は65%(30/46例)、マントル細胞リンパ腫群では6例中1例にPRが認められた。

抗腫瘍効果(中央判定)

	解析 例数	抗腫瘍効果(例数)					奏効率(≥PR) 〔例数(%)〕	95%信頼区間 (%)
		CR	CRu	PR	SD	PD		
低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫	46	3	11	16	14	2	30(65)	50～79
マントル細胞 リンパ腫	6	0	0	1	5	0	—	0～64

CR:完全寛解 CRu:不確定完全寛解 PR:部分寛解 SD:安定 PD:増悪

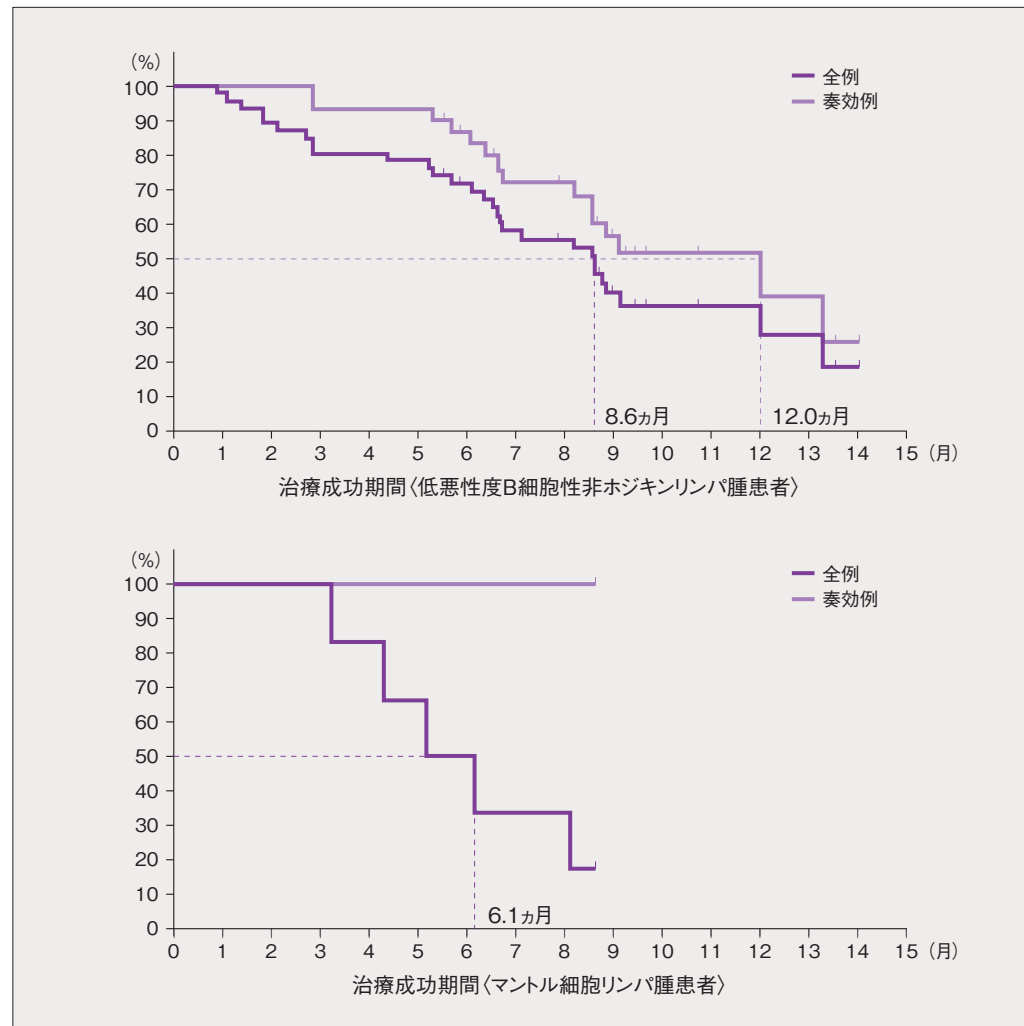
低悪性度B細胞性
非ホジキンリンパ腫・
マントル細胞リンパ腫

国内第Ⅱ相
臨床試験

・CR割合治療成功期間(副次評価項目)

CR割合治療成功期間(TTF)中央値は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫群8.6ヵ月、マントル細胞リンパ腫群6.1ヵ月であった。

治療成功期間



CR割合治療成功期間(中央判定)

		解析例数	中央値(月)	95%信頼区間(月)
全 例	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	46	8.6	6.6~12.0
	マントル細胞リンパ腫	6	6.1	4.6~ 8.7
奏効例	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	30	12.0	8.6~ —
	マントル細胞リンパ腫	1	—	—

—：算出できず

・全生存期間(副次評価項目)

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫群、マントル細胞リンパ腫群ともフォローアップ期間を含む試験期間中の死亡例を認めなかったため、生存期間中央値は算出できなかった。

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

国内第Ⅱ相
臨床試験

●安全性(副次評価項目)

全投与例52例における自他覚症状の主な副作用(臨床検査値異常を含む)は、リンパ球減少52例(100.0%)、好中球減少51例(98.1%)、白血球減少50例(96.2%)、ヘモグロビン減少37例(71.2%)、血小板減少31例(59.6%)、悪心26例(50.0%)、疲労22例(42.3%)、食欲不振22例(42.3%)、ALT増加22例(42.3%)、AST増加20例(38.5%)、下痢19例(36.5%)等であった。重篤な有害事象は7件(喉頭癌、腎盂腎炎、帯状疱疹、気管支炎、肺炎、発熱性好中球減少、間質性肺炎 各1件)に認められ、試験期間中の死亡例は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は2例(帯状疱疹、間質性肺炎 各1例)に認められた。

主な副作用(発現率10%以上)

NCI-CTC カテゴリー	有害事象	解析 例数	グレード(例数)				発現 例数	発現率 (%)	≧グレード3 発現率(%)
			1	2	3	4			
血液／骨髄	リンパ球減少	52	0	0	52	—	52	100.0	100.0
	好中球減少	52	2	13	17	19	51	98.1	69.2
	白血球減少	52	1	13	25	11	50	96.2	69.2
	ヘモグロビン減少	52	23	12	1	1	37	71.2	3.8
	血小板減少	52	22	4	5	0	31	59.6	9.6
	その他	52	36	0	1※1	0	37	71.2	1.9
消化管系	悪心	52	21	4	1	—	26	50.0	1.9
	食欲不振	52	18	4	0	0	22	42.3	0.0
	下痢	52	14	3	2	0	19	36.5	3.8
	口内炎／咽頭炎	52	9	3	0	0	12	23.1	0.0
	便秘	52	3	7	1	0	11	21.2	1.9
	その他	52	6	1	0	0	7	13.5	0.0
感染／発熱性 好中球減少	好中球減少を伴わない感染	52	2	7	5	0	14	26.9	9.6
	その他	52	19	9	0	0	28	53.8	0.0
全身症状	疲労	52	19	3	0	0	22	42.3	0.0
	発熱	52	6※2	0	0	0	6	11.5	0.0
肝臓	ALT増加	52	19	3	0	0	22	42.3	0.0
	AST増加	52	20	0	0	0	20	38.5	0.0
	血中ビリルビン増加	52	10	4	1	0	15	28.8	1.9
	γ-GTP増加	52	8	1	2	0	11	21.2	3.8
	ALP増加	52	9	1	0	0	10	19.2	0.0
	低アルブミン血症	52	8	0	0	—	8	15.4	0.0
	その他	52	8	0	0	0	8	15.4	0.0
代謝／検査	高尿酸血症	52	13※2	—	0	0	13	25.0	0.0
	その他	52	17	1	0	0	18	34.6	0.0
出血	血尿	52	14	1	0	0	15	28.9	0.0
疼痛	頭痛	52	11	3	0	0	14	26.9	0.0
	その他	52	5	2	0	0	7	13.5	0.0
皮膚科／皮膚	発疹／落屑	52	4	7	0	0	11	21.2	0.0
神経学	不眠症	52	7	2	0	—	9	17.3	0.0
肺	咳	52	6	0	0	—	6	11.5	0.0
腎／ 泌尿生殖器	蛋白尿	52	5	1	0	0	6	11.5	0.0
	その他	52	7	0	0	0	7	13.5	0.0

※1: 赤血球輸血1例を含む

※2: グレード0を含む(発熱2例、高尿酸血症1例)

—: 該当せず

本剤は、国内において慢性リンパ性白血病患者を対象とした臨床試験を行っていません。そのため承認時に評価された海外データを掲載していますが、一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています。

慢性リンパ性 白血病

既治療例を 対象とした 海外第Ⅱ相 臨床試験

■ 海外第Ⅱ相臨床試験(試験番号ME96029) (海外データ)⁶⁾

● 試験概要

目的及び対象：治療歴を有するB細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)患者78例を対象に、有効性、安全性を検討する。

方 法：多施設共同、非盲検、非対照試験。

フルダラビンリン酸エステル40mg/m²/日を5日間連日経口投与し、その後23日間の休薬をもって1クールとした。骨髓機能の回復の指標を目安に投与量を調節し、最大8クールまでの繰り返し投与を行った。

評 価 項 目：＜主要評価項目＞

有効性：抗腫瘍効果（本剤最終投与から3～5週間後にNational Cancer Institute [NCI] 及びInternational Working Group for Chronic Lymphocyte Leukemia [IWCLL] 基準に基づいて評価）

＜副次評価項目＞

安全性（NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価）

6) Boogaerts MA, et al. : J Clin Oncol. 19(22): 4252-4258(2001) (承認時評価資料)
本研究はSchering(現バイエル)の支援により行われた

● 患者背景

		例数(%)
性別	男	56(71.8)
	女	22(28.2)
年齢(歳)	平均値(範囲)	63.4(55.0～71.8)
体表面積(m ²)	中央値(範囲)	1.82(1.4～2.3)
PS	0	54
	1	21
	2	3
病期	Binet分類	
	A	23(29.5)
	B	24(30.8)
	C	31(39.7)
	Rai分類	
	0	3(3.8)
	I	16(20.5)
	II	25(32.1)
	III	9(11.5)
	IV	25(32.1)
民族	白人	77(98.7)
	アジア人	1(1.3)

慢性リンパ性
白血病既治療例を
対象とした
海外第Ⅱ相
臨床試験

●有効性

抗腫瘍効果(主要評価項目)

NCI規準による評価において、奏効率は51% (40/78例) であった。

	解析例数	CR	PR	奏効率(%)	95%信頼区間(%)
既治療例	78	14	26	51	40~63

●安全性(副次評価項目)

総症例78例中、64例(82.1%)に有害事象^{注1, 注2)}が認められた。主な自他覚症状は、発熱20例(25.6%)、咳嗽16例(20.5%)、食欲不振15例(19.2%)等であった。

主な臨床検査値異常^{注3)}は、総症例78例中、顆粒球減少62例(79.5%)、ヘモグロビン減少51例(65.4%)、白血球減少50例(64.1%)、血小板減少48例(61.5%)、総ビリルビン上昇17例(21.8%)、蛋白尿43例中9例(20.9%)、血尿49例中9例(18.4%)、AST (GOT) 上昇74例中12例(16.2%)、血中BUN上昇77例中12例(15.6%)等であった。

重篤な有害事象は29例に認められ、死亡例は4例(感染、疾患進行 各2例)に認められた。

投与中止に至った有害事象は25例に認められた。

注1) 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

注2) HARTSコードによる

注3) WHO毒性基準による

有害事象 (発現率10%以上)

器官区分・事象名	例(%) (n=78)	
	全重症度	高度
全有害事象 (HARTSコード)	64 (82.1)	22 (28.2)
消化管系		
食欲不振	15 (19.2)	2 (2.6)
全身症状		
発熱	20 (25.6)	2 (2.6)
無力症	10 (12.8)	0
感染症	9 (11.5)	1 (1.3)
呼吸器系		
咳嗽	16 (20.5)	0

器官区分・事象名	例(%) (n=78)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象 (WHO毒性基準)	—	54 (69.2)
血液学的		
顆粒球減少	62 (79.5)	42 (53.8)
ヘモグロビン減少	51 (65.4)	19 (24.4)
白血球減少	50 (64.1)	22 (28.2)
血小板減少	48 (61.5)	20 (25.6)
消化管		
下痢	30 (38.5)	3 (3.9)
悪心・嘔吐	30 (38.5)	1 (1.3)
総ビリルビン増加	17 (21.8)	2 (2.6)
AST増加 (n=74)	12 (16.2)	0
ALP増加	11 (14.1)	0
口腔	10 (12.8)	2 (2.6)
ALT増加	8 (10.3)	0
腎		
血中BUN増加 (n=77)	12 (15.6)	1 (1.3)
蛋白尿 (n=43)	9 (20.9)	0
血尿 (n=49)	9 (18.4)	0
血中クレアチニン増加	8 (10.3)	1 (1.3)
感染 (特定部位)	35 (44.9)	6 (7.7)
肺 (呼吸器)	31 (39.7)	5 (6.4)
皮膚	20 (25.6)	2 (2.6)
発熱	11 (14.1)	0
神経系		
意識障害	12 (15.4)	1 (1.3)
便秘	12 (15.4)	1 (1.3)
疼痛	9 (11.5)	1 (1.3)

慢性リンパ性
白血病未治療例を
対象とした
海外第Ⅱ相
臨床試験■ 海外第Ⅱ相臨床試験(試験番号303080)
(海外データ)⁷⁾

● 試験概要

目的及び対象：未治療のB細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)患者81例を対象に、有効性、安全性を検討する。

方 法：多施設共同、非盲検、非対照試験。

フルダラビンリン酸エステル40mg/m²/日を5日間連日経口投与し、その後23日間の休薬をもって1クールとした。骨髓機能の回復の指標を目安に投与量を調節し、最大8クールまでの繰り返し投与を行った。

評 価 項 目：＜主要評価項目＞

有効性：抗腫瘍効果（本剤最終投与から3～5週間後にNational Cancer Institute [NCI] 及びInternational Working Group for Chronic Lymphocyte Leukemia [IWCLL] 基準に基づいて評価）

＜副次評価項目＞

安全性（NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価）

7) Rossi JF, et al. : J Clin Oncol. 22(7): 1260-1267 (2004) (承認時評価資料)
本研究はSchering(現バイエル)の支援により行われた

● 患者背景

		例数(%)
性別	男	51(63.0)
	女	30(37.0)
年齢(歳)	中央値(範囲)	64.0(30～75)
体表面積(m ²)	中央値(範囲)	1.85(1.4～2.3)
病期	Binet分類	
	A	15(18.5)
	B	51(63.0)
	C	15(18.5)
	Rai分類	
	0	3(3.7)
	I	30(37.0)
	II	30(37.0)
	III	8(9.9)
	IV	10(12.3)
民族	白人	80(98.8)
	アジア人	1(1.2)

慢性リンパ性
白血病未治療例を
対象とした
海外第Ⅱ相
臨床試験

●有効性

抗腫瘍効果(主要評価項目)

NCI規準による評価において、奏効率^{注1)}は80.2% (65/81例) であった。

	解析例数	CR	PR	奏効率(%)	95%信頼区間(%)
未治療例	81	10	55	80.2	70~88

●安全性(副次評価項目)

総症例81例中、72例(88.9%)に有害事象^{注1), 注2)}が認められた。主な自他覚症状は、無力症25例(30.9%)、疼痛15例(18.5%)、感染症14例(17.3%)等であった。

主な臨床検査値異常^{注3)}は、総症例81例中、顆粒球減少63例(77.8%)、白血球減少54例(66.7%)、蛋白尿25例(30.9%)、血尿24例(29.6%)、ヘモグロビン減少20例(24.7%)、血小板減少20例(24.7%)等であった。

重篤な有害事象は18例に認められ、試験中の死亡例は1例(敗血症)に認められた。

投与中止に至った有害事象は13例に認められた。

注1) 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

注2) HARTSコードによる

注3) WHO毒性基準による

有害事象(発現率10%以上)

器官区分・事象名	例(%) (n=81)	
	全重症度	高度
全有害事象(HARTSコード)	72(88.9)	17(21.0)
全身症状		
無力症	25(30.9)	3(3.7)
疼痛	15(18.5)	0
感染症	14(17.3)	3(3.7)
発熱	9(11.1)	0
神経系		
発汗	11(13.6)	3(3.7)
呼吸器系		
上気道感染	11(13.6)	0
鼻炎	9(11.1)	0

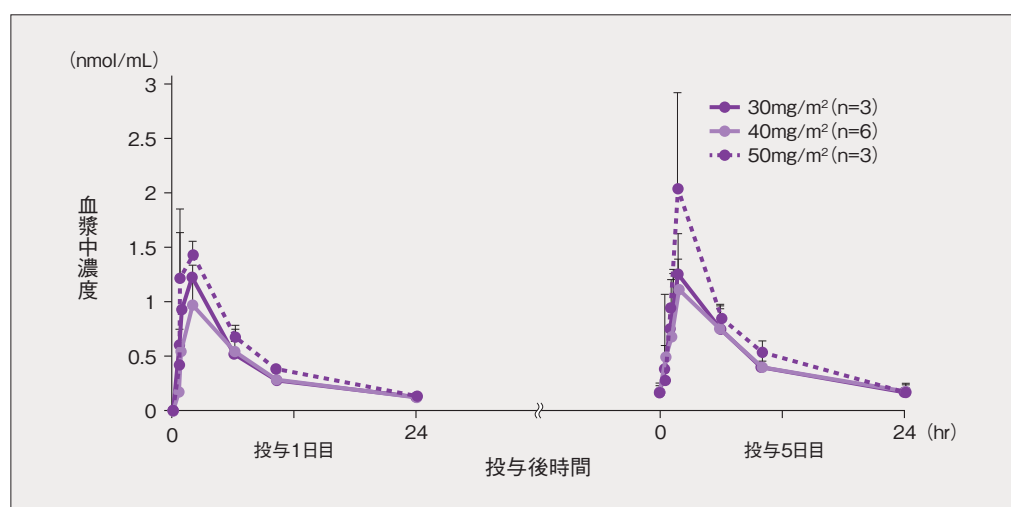
器官区分・事象名	例(%) (n=81)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象(WHO毒性基準)	79(97.5)	42(51.9)
血液学的		
顆粒球減少	63(77.8)	26(32.1)
白血球減少	54(66.7)	15(18.5)
ヘモグロビン減少	20(24.7)	8(9.9)
血小板減少	20(24.7)	4(4.9)
消化管		
下痢	34(42.0)	5(6.2)
悪心・嘔吐	31(38.3)	1(1.2)
口腔	14(17.3)	1(1.2)
ビリルビン増加	13(16.0)	1(1.2)
ALT増加	10(12.3)	0
腎		
蛋白尿	25(30.9)	0
血尿	24(29.6)	0
神経毒性		
便秘	12(14.8)	0
感染(特定部位)	41(50.6)	4(4.9)
疼痛	21(25.9)	2(2.5)
肺(呼吸器)	19(23.5)	1(1.2)
皮膚	18(22.2)	0
発熱	12(14.8)	0

血漿中濃度

■ 血漿中濃度(成人患者)

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成人患者にフルダラビンリン酸エステル30、40及び50mg/m²を1日1回5日間連日経口投与したとき、投与1日目及び5日目の血漿中主代謝物(2F-ara-A)濃度は、30mg/m²の投与5日目の1例を除き、投与1～2時間後に最高値に達した後、二相性に消失し、最終相半減期は8～14時間であった。また、投与5日目のAUCは1日目の1.3～1.4倍に増加した⁸⁾。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫成人患者における代謝物(2F-ara-A)の血漿中濃度推移



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫成人患者に本剤30、40及び50mg/m²を5日間連日経口投与したときの血漿中2F-ara-A濃度の薬物動態パラメータ

日	パラメータ	投与量(mg/m ²)		
		30(n=3)	40(n=6)	50(n=3)
1日目	C _{max} (nmol/mL)	1.27±0.12	1.01±0.29	1.54±0.17
	t _{max} (hr)	1(1～2) ^{*1}	2(1～2) ^{*1}	2(1～2) ^{*1}
	t _{1/2} (hr)	12.0±0.87 ^{*2}	13.2±6.55 ^{*2}	8.40±0.47
	AUC _{0-24hr} (nmol·hr/mL)	9.63±1.43	8.74±2.20	12.0±1.28
	AUC _{0-∞} (nmol·hr/mL)	11.7±1.75 ^{*2}	11.1±1.82 ^{*2}	13.7±1.43
5日目	C _{max} (nmol/mL)	1.30±0.31	1.16±0.39	2.03±0.89
	t _{max} (hr)	2(2～6) ^{*1}	2(1～2) ^{*1}	2(2～2) ^{*1}
	t _{1/2} (hr)	12.0±0.15 ^{*2}	14.0±3.39 ^{*2}	8.42±0.93
	AUC _{0-24hr} (nmol·hr/mL)	12.0±1.14	11.5±2.10	15.5±3.25
	AUC _{0-∞} (nmol·hr/mL)	15.1±2.08 ^{*2}	15.6±3.54 ^{*2}	17.7±3.33
	バイオアベイラビリティ(%)	78.1	58.2	55.9

平均±標準偏差

*1 中央値(範囲)

*2 t_{1/2}が適切に算出できなかったため、推定値を掲載した。

8)社内資料

6. 用法及び用量(抜粋)

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、40mg/m²(体表面積)を1日1回5日間連日経口投与し、23日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、体表面積により、次の投与量を1日用量とする。ただし、患者の状態により適宜減量する。

分 布

■ 組織内分布(ラット)

雄ラットに ^{14}C 標識フルダラビンリン酸エステル20mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、投与1時間後にほとんどの臓器で最高濃度に達した。消化管、肝臓、腎臓、リンパ節、脾臓、膵臓、肺、骨髄及び腺組織においては、投与4時間後までの血液中濃度よりも高い放射能濃度が維持された。一方、骨、脳、脊髄、硝子体では相対的に低かった⁹⁾。

^{14}C 標識フルダラビンリン酸エステル単回経口投与時の臓器・組織内放射能濃度(ラット)

臓器・組織	放射能濃度($\mu\text{g eq./g}$)					
	30分	1時間	4時間	24時間	72時間	168時間
副腎	6.46	13.5	8.89 $\pm$ 0.417	0.491	0.627	0.166
骨	0.868 $\pm$ 0.545	1.14 $\pm$ 0.190	1.11 $\pm$ 0.805	0	0	—
骨髄	3.97 $\pm$ 0.248	7.69 $\pm$ 0.191	6.35	0.302	0	—
脳	0.511	1.42 $\pm$ 0.064	2.74 $\pm$ 0.291	0.339 $\pm$ 0.064	0.223	0.173
褐色脂肪	4.40 $\pm$ 0.394	8.67 $\pm$ 2.79	7.23 $\pm$ 0.124	0.419	0.127	0
脈絡膜	3.05 $\pm$ 0.137	6.61 $\pm$ 0.582	3.75 $\pm$ 0.762	0	0.154	0
脂肪組織	—	18.9	—	—	—	—
ハーダー腺	3.79	8.22	4.67	0.286 $\pm$ 0.025	0.270	0
心臓(血液)	3.70 $\pm$ 0.530	5.54	2.75 $\pm$ 0.219	0	0	0
心臓(心筋)	9.59 $\pm$ 0.731	14.1	6.34 $\pm$ 0.235	0.465 $\pm$ 0.011	0.176 $\pm$ 0.022	0
腎皮質	11.6 $\pm$ 0.545	17.1 $\pm$ 0.847	5.05 $\pm$ 1.29	1.75 $\pm$ 0.003	0.974 $\pm$ 0.085	0.379
腎髄質	15.8 $\pm$ 11.2	40.7 $\pm$ 18.0	55.8 $\pm$ 3.78	0.725	0.333	0.281 $\pm$ 0.185
大腸内容物	0.752 $\sim$ 0.047	0.916	61.6	—	0.410 $\pm$ 0.045	0
大腸壁	7.49 $\sim$ 3.34	7.48	16.3	—	0.923	0.595
肝臓	43.6 $\pm$ 2.96	37.5 $\pm$ 4.46	17.3 $\pm$ 0.857	1.68 $\pm$ 0.118	0.732 $\pm$ 0.079	0.173 $\pm$ 0.014
肺	4.17 $\pm$ 0.176	7.21 $\pm$ 1.14	3.49 $\pm$ 0.211	0.292	0.463 $\pm$ 0.006	0
リンパ節	9.71	26.7	28.9 $\pm$ 3.47	1.11 $\pm$ 0.261	—	—
鼻粘膜	2.65	173	0.119 $\pm$ 0.549	—	—	—
食道	332 $\pm$ 38.6	—	—	1.09	—	—
膵臓	6.92 $\pm$ 0.108	10.2 $\pm$ 1.26	7.39 $\pm$ 0.413	1.20 $\pm$ 0.044	0.711	0
脳下垂体	4.38	7.93	4.92 $\pm$ 0.004	0.628	0.444	—
唾液腺	5.80 $\pm$ 0.222	12.6	7.48 $\pm$ 0.692	0.338 $\pm$ 0.120	0.228	—
精囊	0.726 $\pm$ 0.502	1.13	2.36	—	0	—
骨格筋	3.48 $\pm$ 0.677	6.69 $\pm$ 0.038	4.79 $\pm$ 0.901	0.425 $\pm$ 0.001	0.260 $\pm$ 0.015	0
皮膚	2.97 $\pm$ 0.389	6.78 $\pm$ 0.442	4.89 $\pm$ 0.179	2.20	1.45	3.09
小腸内容物	361 $\sim$ 179	37.3 $\sim$ 31.4	45.0 $\sim$ 15.4	22.6 $\sim$ 0.248	0.669 $\sim$ 0.214	—
小腸壁	71.8 $\sim$ 14.0	21.8 $\sim$ 14.1	11.7 $\sim$ 6.86	0.941 $\sim$ 0.743	—	—
脊柱	3.42	7.01	5.41	—	0.135	—
脊髄	1.26 $\pm$ 1.35	1.59	2.65	0.199	0.180 $\pm$ 0.034	0
脾臓	20.3 $\pm$ 0.670	44.7 $\pm$ 0.803	25.1 $\pm$ 1.27	1.05	0.976	0.440
胃内容物	965 $\sim$ 517	333 $\sim$ 287	75.0 $\sim$ 18.7	0	0	0
胃壁腺部	74.4 $\sim$ 31.4	14.5 $\sim$ 13.3	7.88 $\pm$ 0.023	0.759 $\sim$ 0.662	0.410 $\sim$ 0.377	0
胃壁非腺部	53.4 $\sim$ 18.0	40.9 $\sim$ 20.0	17.7 $\sim$ 6.57	0.437 $\sim$ 0.303	0.195 $\sim$ 0	0.140
精巣	1.44 $\pm$ 93.1	4.23 $\pm$ 0.276	3.37 $\pm$ 0.194	0.420 $\pm$ 0.042	0.264 $\pm$ 0.0108	0.212 $\pm$ 0.015
舌	8.22	17.3	10.3 $\pm$ 0.973	0.555	0.282	—
胸腺	5.69 $\pm$ 0.351	11.8	6.44 $\pm$ 0.737	0.697 $\pm$ 0.064	0.441 $\pm$ 0.051	—
硝子体	1.33 $\pm$ 0.857	3.09 $\pm$ 0.157	0.947	0.212	0	0
大静脈	3.41	5.47	3.12	0	0	0

平均 $\pm$ 標準偏差を示す(一部のデータについては標準偏差は算出不能であり、示していない)。濃度範囲が大きかった消化管の放射能濃度については範囲(最大値 $\sim$ 最小値)として示した。—:オートラジオグラム上に認められなかった。定量下限以下は0とした。

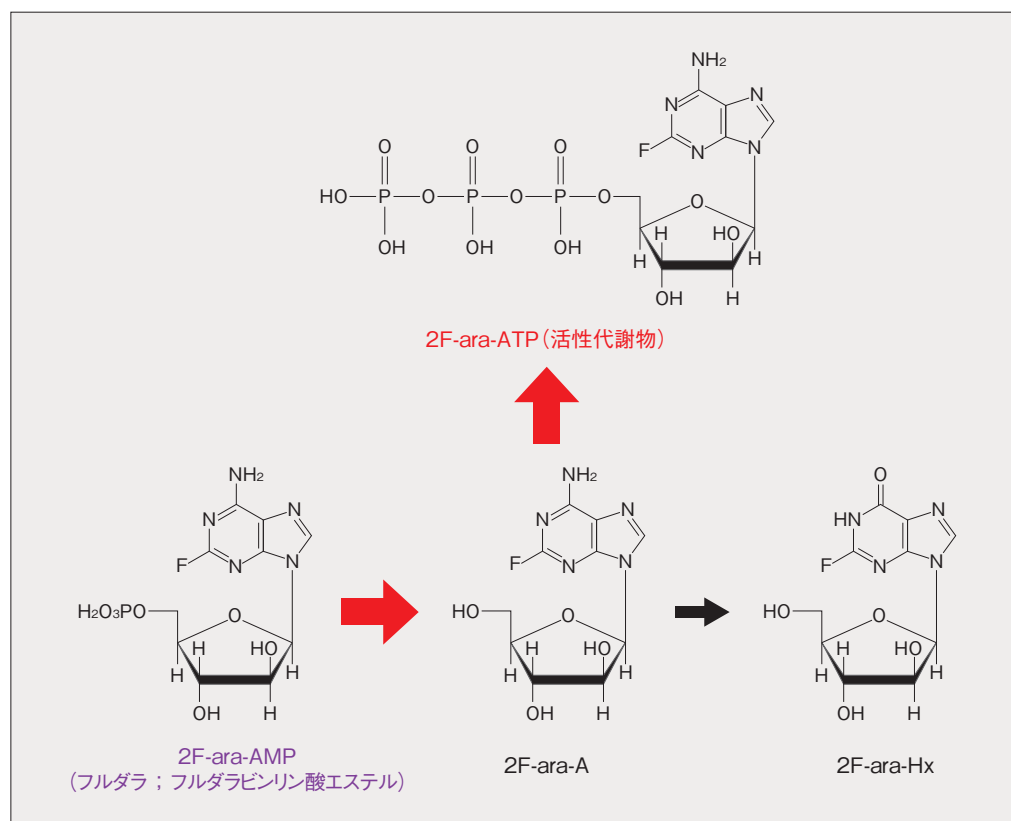
9) 社内資料

代謝

■ 推定代謝経路

フルダラビンリン酸エステル (2F-ara-AMP) は、血漿中で速やかに脱リン酸化されて2F-ara-Aとなる^{10, 11)}。2F-ara-Aは細胞内に取り込まれ、活性代謝物2F-ara-ATPへと代謝される¹²⁾。また、2F-ara-Aは6位の脱アミノ化により2F-ara-Hxに代謝される^{10, 11)}。

推定代謝経路



10) Noker PE, et al. : Cancer Treat Rep. 67(5): 445-456 (1983)

11) 社内資料

12) Avramis VI : Cancer Invest. 7(2): 129-137 (1989)

排 泄

■排泄(成人患者)

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成人患者にフルダラビンリン酸エステル30、40及び50mg/m²/日を1日1回5日間連日経口投与したとき、投与期間中における2F-ara-Aの尿中排泄率は1日あたり28.0～45.2%であり、いずれの投与群においても投与5日後までに累積投与量の約33.1～39.0%が2F-ara-Aとして尿中に排泄された⁸⁾。

2F-ara-Aの尿中排泄率

時間 (hr)	2F-ara-Aの尿中排泄率 (%)		
	30mg/m ² (n=3)	40mg/m ² (n=6)	50mg/m ² (n=3)
0～ 24	32.8±11.1	28.0±9.74	28.1±3.23
24～ 48	38.4±9.75	33.2±10.5	35.0±6.76
48～ 72	35.7±15.0	36.6±8.27	33.8±4.35
72～ 96	43.0±9.22	38.6±9.43 ^{*1}	32.4±11.9
96～120	45.2±6.42	41.4±6.42 ^{*1}	36.3±6.08
0～120 ^{*2}	39.0±9.38	35.9±8.67	33.1±6.22

平均±標準偏差

*1 n=5

*2 総投与量に対する%

8) 社内資料

特殊病態患者
における
薬物動態■腎機能低下患者における検討(成人患者)
(外国人データ/注射剤)

腎機能低下成人患者(米国人癌患者、血清クレアチニン濃度 ≥ 1.5 mg/dL又はクレアチニンクリアランス < 70 mL/分)に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¹³⁾。

さらに、腎機能低下成人患者(米国人白血病患者、クレアチニンクリアランス < 70 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の関係が認められた¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

これらのことから、腎機能低下成人患者では、血漿中2F-ara-Aの曝露量を腎機能の正常な患者と等しくするために、腎機能の低下の程度(クレアチニンクリアランス:30～70mL/分)に応じて投与量を減量する必要があると考えられる。

なお、全身クリアランスは全身循環血に入った総薬物量/AUCに対して定義されているもので投与経路に依存しないことから、経口投与時にも同様の手段で減量を行う必要があると考えられた。

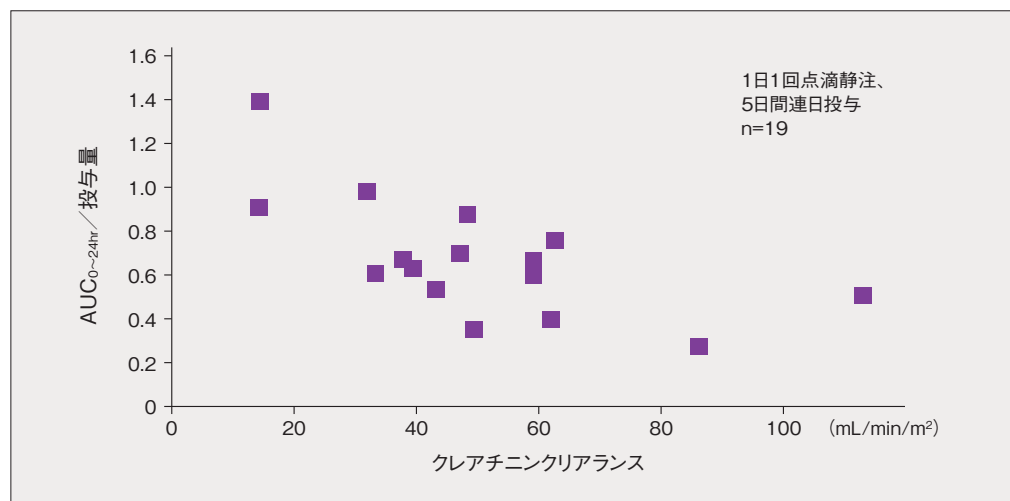
13) Malspeis L, et al.: Semin Oncol. 17(5, Suppl 8): 18-32(1990)

14) 承認時評価資料

15) 社内資料

特殊病態患者 における 薬物動態

腎機能低下成人患者における血漿中2F-ara-AのAUC_{0~24hr}/投与量と クレアチニンクリアランスの関係¹⁵⁾



15) 社内資料

6. 用法及び用量(抜粋)

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、40mg/m²(体表面積)を1日1回5日間連日経口投与し、23日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、体表面積により、次の投与量を1日用量とする。ただし、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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)			1日用量 (1日あたりの錠数)
	70	50	30	
体表面積(m ²)	0.45-0.73	0.53-0.86	0.65-1.05	20mg(2錠)
	0.74-1.01	0.87-1.20	1.06-1.47	30mg(3錠)
	1.02-1.30	1.21-1.54	1.48-1.88	40mg(4錠)
	1.31-1.58	1.55-1.88	1.89-2.30	50mg(5錠)
	1.59-1.87	1.89-2.21	2.31-2.71	60mg(6錠)
	1.88-2.16	2.22-2.55	2.72-3.13	70mg(7錠)
	2.17-2.44	2.56-2.89	3.14-3.54	80mg(8錠)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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)
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なるおそれがある。
[2.1参照]

9.2.2 腎機能が低下している患者(クレアチニンクリアランスが30~70mL/分の患者)
副作用が強くなるおそれがある。[7.1、16.6.1参照]

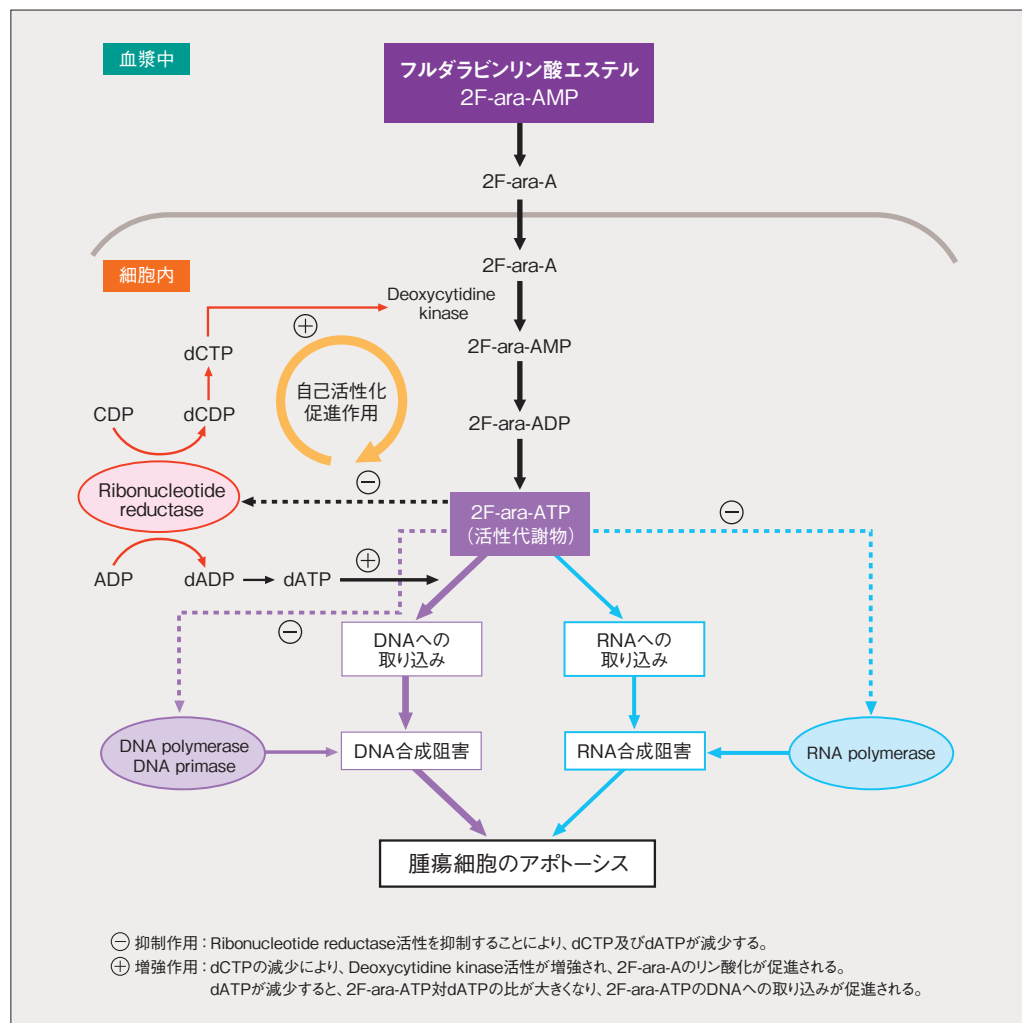
作用機序

●作用機序(1)

フルダラビンリン酸エステル(フルダラビンリン酸エステル)の活性代謝物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^{16~22)}。

増殖細胞に対する作用機序



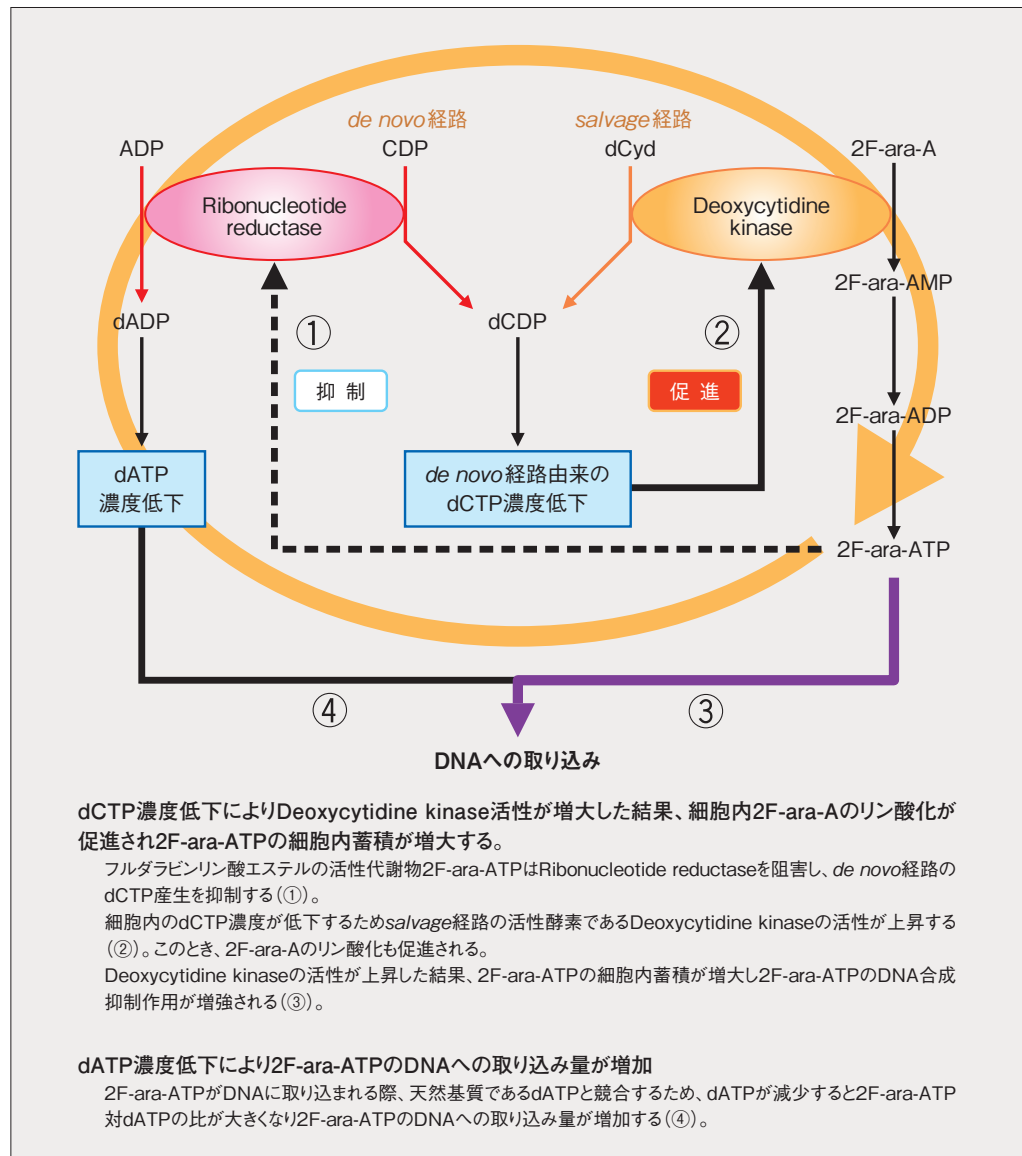
- 16) Huang P, et al. : J Biol Chem. 265(27): 16617-16625 (1990)
- 17) Huang P, et al. : Mol Pharmacol. 39(4): 449-455 (1991)
- 18) Tseng WC, et al. : Mol Pharmacol. 21(2): 474-477 (1982)
- 19) Sandoval A, et al. : Clin Cancer Res. 2(10): 1731-1741 (1996)
- 20) Rao VA, et al. : Clin Cancer Res. 9(8): 3204-3212 (2003)
- 21) Yamauchi T, et al. : Clin Cancer Res. 7(11): 3580-3589 (2001)
- 22) Gandhi V, et al. : Leuk Lymphoma. 14(Suppl 2): 3-9 (1994)

作用機序

●作用機序(2)

2F-ara-ATPがRibonucleotide reductase活性を阻害することにより、2F-ara-ATPの細胞内自己再生的な蓄積の増加とDNAへの取り込み量の増加が起こり、DNA合成抑制作用が増強されると考えられる^{22, 23)}。

自己活性化促進作用 (Self-potentialiation)



22) Gandhi V, et al. : Leuk Lymphoma. 14 (Suppl 2): 3-9 (1994)

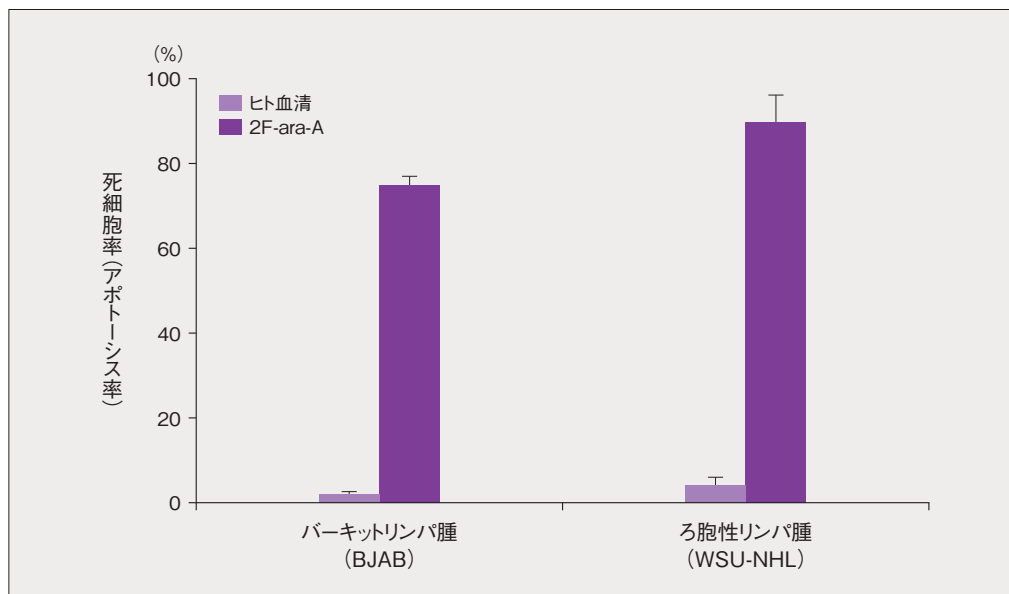
23) Iwasaki H, et al. : Blood. 90 (1): 270-278 (1997)

非臨床試験

●抗腫瘍効果(*in vitro*)

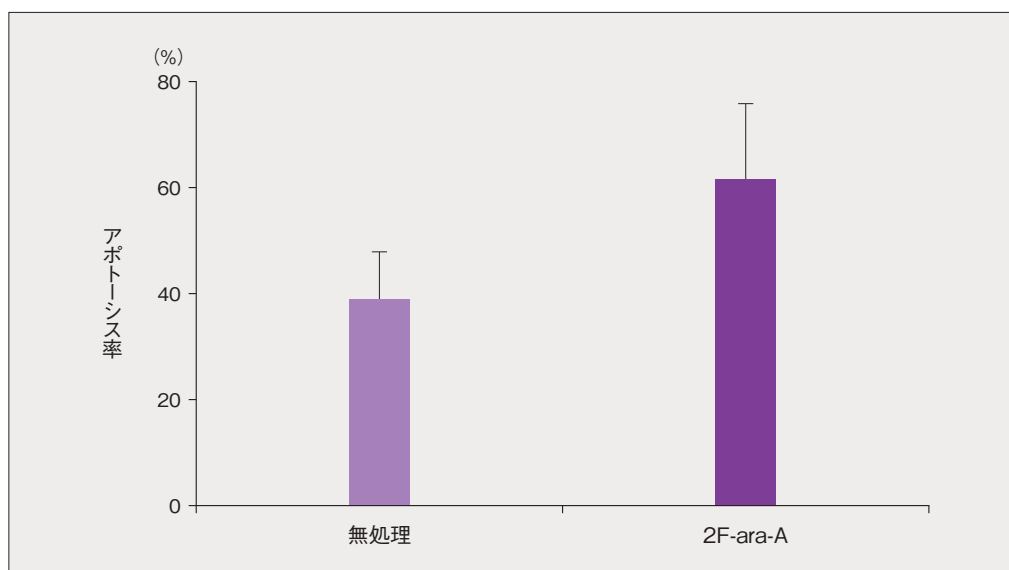
ヒト非ホジキンリンパ腫由来細胞において、2F-ara-Aは $1\mu\text{g/mL}$ ($3.5\mu\text{M}$) で殺細胞効果を示した。また、マントル細胞リンパ腫患者から採取した細胞において、2F-ara-Aはアポトーシス増強作用を示した^{24~26)}。

ヒト非ホジキンリンパ腫由来細胞株における抗腫瘍効果



【方法】ヒト非ホジキンリンパ腫由来細胞株のBJAB(バーキットリンパ腫)、WSU-NHL(ろ胞性リンパ腫)を2F-ara-A $1\mu\text{g/mL}$ で48時間処理した後、死細胞率を測定した。

マントル細胞リンパ腫細胞における抗腫瘍効果



【方法】マントル細胞リンパ腫由来の腫瘍細胞を、無処理または2F-ara-A $3\mu\text{M}$ 添加後RPMI1640培地中で2日間培養し、annexin-V結合陽性のアポトーシス細胞をフローサイトメトリーで検出した。

24) Clodi K, et al. : Br J Haematol. 103(1): 217-219(1998)

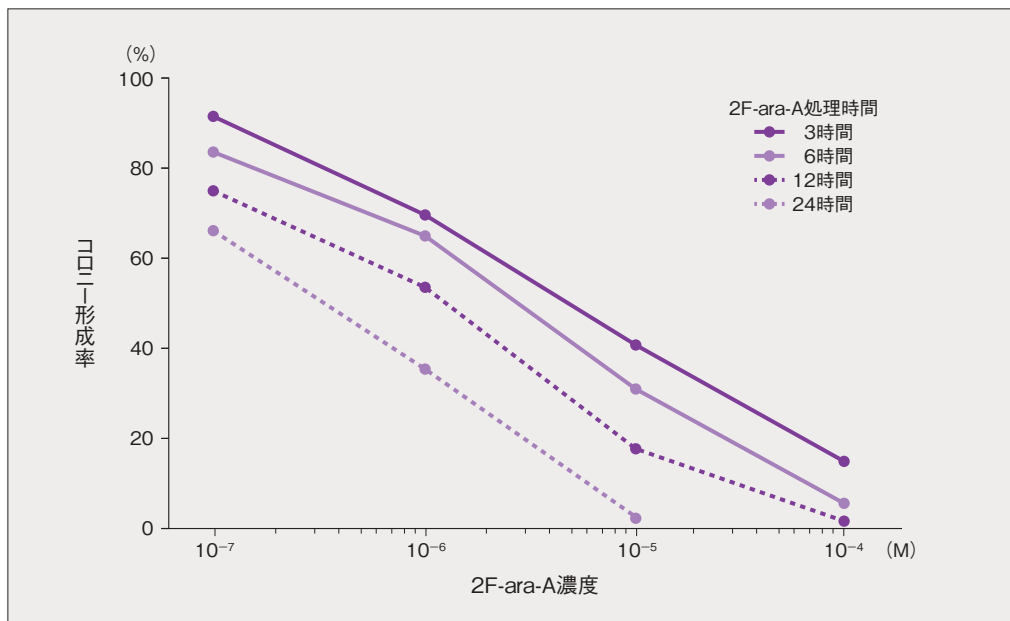
25) Di Gaetano N, et al. : Br J Haematol. 114(4): 800-809(2001)

26) Lathan B, et al. : Eur J Cancer Clin Oncol. 24(12): 1891-1895(1988)

非臨床試験

ヒトHL-60骨髓性白血病細胞を2F-ara-Aで処理し、培養したところ、コロニー形成率は2F-ara-Aの処理濃度及び時間に依存して減少し、細胞増殖阻害作用が認められた²⁷⁾。

ヒトHL-60骨髓性白血病細胞における2F-ara-Aのコロニー形成抑制作用



【方法】ヒトHL-60骨髓性白血病細胞を0.1～100 μ Mの2F-ara-Aでそれぞれ3、6、12及び24時間処理し、軟寒天培地で10日間培養、形成したコロニー数を測定した。

コロニー形成率(%)=(薬剤処理細胞コロニー数/薬剤無処理細胞コロニー数)×100

27) Spriggs D, et al.: Biochem Pharmacol. 35 (2): 247-252 (1986)

非臨床試験

●抗腫瘍効果(マウス)

マウスL1210白血病細胞を腹腔内移植したマウスにおいて、フルダラビンリン酸エステルは投与量に依存した延命効果を示した。投与方法別では、単回投与より連日投与、1日1回投与より分割投与で高い延命率が認められた²⁸⁾。

・延命効果

L1210担癌マウスにおける延命効果

投与方法	投与スケジュール*1	投与量範囲 (mg/kg/回)	至適投与量 (mg/kg/回)	総投与量 (mg/kg)	延命率*2 (%)
腹腔内	移植後(日) 1 2 3 4 5 9				
	① q1d×1	1,350~266	900	900	42
	② q3h×3	250~ 50	250	750	98
	③ q1d×5	600~118	266	1,330	122
	④ q4d×3	1,000~200	670	2,010	122
静脈内	⑤ q3h×3, q4d×3	125~ 50	125	1,125	525
	⑥ q1d×1	1,350~266	600	600	28
	⑦ q1d×5	600~118	266	1,330	95

(n=10)

*1 q1d/1日1回、q3h×3/3時間間隔で3回、q4d×3/4日間隔で3回

*2 延命率(%)=(薬剤処置群のMST-薬剤無処置群のMST)/薬剤無処置群のMST×100

【方法】マウスL1210白血病細胞(10⁵個/マウス)をマウスの腹腔内に移植し、移植翌日よりフルダラビンリン酸エステルを腹腔内または静脈内投与した。

28) 社内資料

ヒトJOK-1白血病細胞を腹腔内移植したSCIDマウスにおいても、フルダラビンリン酸エステルは延命効果を示した²⁹⁾。

ヒトJOK-1白血病担癌SCIDマウスにおける延命効果

薬剤	投与スケジュール (静脈内投与)	投与量 (mg/kg/回)	MST*3 (日)	延命率*4 (%)
無処置	—	—	28.6	—
フルダラビン リン酸エステル	1日2回、5日間連日 (1クール: 移植後1~5日)	135	32.0 [#]	11.9
フルダラビン リン酸エステル	1日2回、5日間連日 (2クール: 移植後1~5、16~20日)	135	38.0 [#]	32.9

(n=10)

*3 Median survival time、生存日数中央値

*4 延命率(%)=(薬剤処置群のMST-薬剤無処置群のMST)/薬剤無処置群のMST×100

p<0.0001(薬剤未処置群に対するLog-Rank検定)

【方法】ヒトJOK-1白血病細胞(2×10⁷個/マウス)をSCIDマウスの腹腔内に移植し、移植翌日よりフルダラビンリン酸エステルを腹腔内または静脈内投与した。

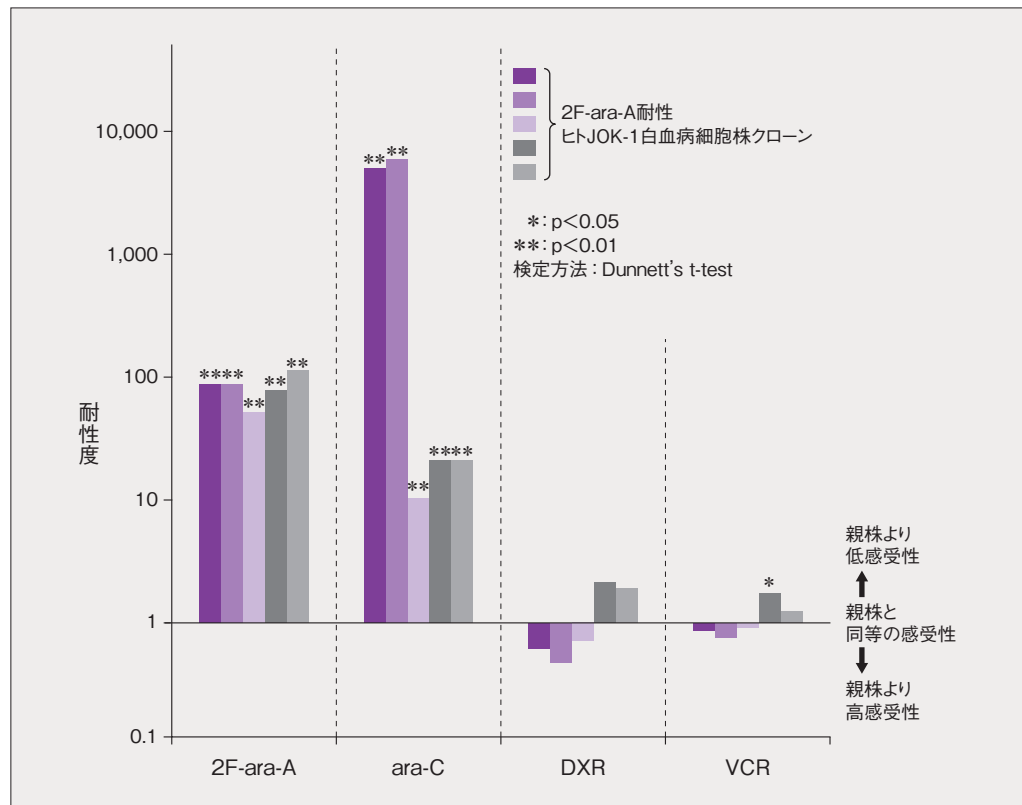
29) Bai L, et al.: Oncol Rep. 7(1): 33-38(2000)

非臨床試験

●その他の作用(2F-ara-A耐性細胞株における交叉耐性[in vitro])

2F-ara-A耐性ヒトJOK-1白血病細胞株はara-Cに対して交叉耐性を示したが、ドキソルビシン(DXR)及びビンクリスチン(VCR)に対しては交叉耐性を示さなかった³⁰⁾。

2F-ara-A耐性ヒトJOK-1白血病細胞株に対する各種抗癌剤の交叉耐性



【方法】2F-ara-A耐性ヒト白血病細胞株JOK-1/2F-ara-Aより分離した耐性クローンに各種抗癌剤を添加し、IC₅₀(50%増殖阻害濃度)を測定した。

交叉耐性の有無は耐性度(=耐性クローンのIC₅₀/感受性親株のIC₅₀)で判定した。

30) Bai L, et al.: J Cancer Res Clin Oncol. 124(7): 367-373(1998)

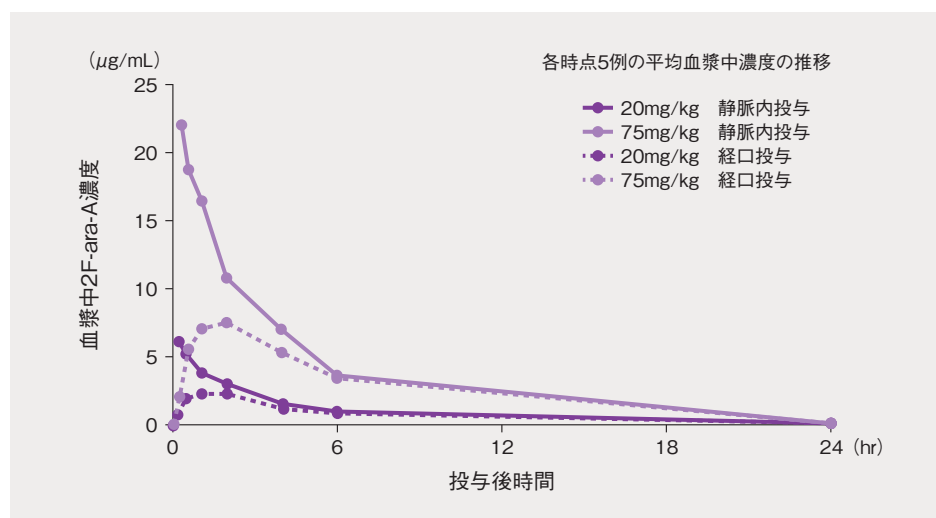
安全性 薬理試験

フルダラビンリン酸エステル経口投与による安全性薬理試験は、以下の理由から実施しなかった。

安全性薬理試験を実施しなかった理由

- フルダラビンリン酸エステル (20、75mg/kg) を雄ラットに単回経口投与したときの血漿中2F-ara-A濃度の消失半減期は、同量を静脈内投与した際とほぼ同様であった (下図)。
- 雄ラット及び雌ラットに経口投与したときの血漿中2F-ara-A濃度推移は同様であり、尿中代謝物に投与経路による差及び性差は認められなかった (下図)。

雄ラットにフルダラビンリン酸エステル20及び75mg/kgを単回経口投与又は単回静脈内投与したときの2F-ara-Aの血漿中濃度推移 (ラット)



雌雄ラットにフルダラビンリン酸エステル20及び75mg/kgを単回経口投与、又は単回静脈内投与したときの血漿中2F-ara-A濃度の薬物動態パラメータ並びに2F-ara-Aの尿中排泄率 (ラット)

投与経路	性	投与量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	BA*1 (%)	CL (mL/min/kg)	尿中排泄率*2 (%)
経口	雄	20	2.3	1.0	2.7	17.1	71.3	—	28.8±3.97
	雌	20	3.3	1.0	3.6	20.6	90.0	—	27.8±3.93
	雄	75	7.6	2.0	3.4	64.4	70.0	—	15.5±3.21
	雌	75	7.6	2.0	3.2	69.8	65.9	—	17.8±2.45
静脈内	雄	20	—	—	3.4	24.0	—	10.8	41.3±2.79
	雌	20	—	—	3.2	22.9	—	11.4	35.2±7.81
	雄	75	—	—	3.0	92.1	—	10.6	30.7±4.34
	雌	75	—	—	2.9	106.0	—	9.20	34.6±8.36

各時点5例の平均血漿中2F-ara-A濃度より算出。

—: 算出していない又は該当しない。

*1 BA (バイオアベイラビリティ) は経口投与したときの血漿中2F-ara-AのAUC_{0-∞}を静脈内投与したときの血漿中2F-ara-AのAUC_{0-∞}で除して算出した。

*2 尿中排泄率は10例の平均値±標準偏差。投与されたフルダラビンリン酸エステルが完全に2F-ara-Aに代謝するものとして算出した。

安全性 薬理試験

前記の理由から、フルダラビンリン酸エステル経口投与による影響は、静脈内投与による試験結果から評価可能と考えられた。静脈内投与による安全性薬理試験の成績は以下のとおりである。

フルダラビンリン酸エステル静脈内投与による安全性薬理試験の成績 (ラット、マウス)

ラット又はマウスにおいて、フルダラビンリン酸エステル100～500mg/kgの静脈内投与で、中枢抑制作用(運動量減少、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間延長、体温下降、酢酸誘発ライジングの抑制)、呼吸数減少が認められた。また、ラットにおいて、フルダラビンリン酸エステル100～250mg/kgの静脈内投与で、尿量および尿中電解質の増加が認められた。さらに、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。

社内資料

毒性試験

●単回投与毒性試験(ラット)

ラットに単回経口投与し、急性毒性を検討した。Wistar系ラットを用いた検討では、1,000mg/kg以上で体重増加抑制、無欲状態、痙攣性歩行、被毛の乱れが、1,500mg/kg以上で軽度のい瘦が、2,000mg/kgで雄1例に死亡が認められた。SD系ラットを用いた検討では、1,500mg/kg以上で一過性の消化器症状及び成長遅延が、2,000mg/kgで一般状態の悪化が認められた。以上より、最大耐量は1,500mg/kgであり、概略の致死量は2,000mg/kgと推定された。

社内資料

●反復投与毒性試験(ラット、イヌ)

ラットへの反復経口投与により25mg/kg以上で造血・リンパ組織障害、消化管障害、血清酵素の上昇が2又は4週間投与により認められ、75mg/kgで骨髄・脾臓の造血抑制が2週間投与により、また精巣の病理組織学的変化が4週間投与により認められた。

イヌにおける5日間又は4週間反復経口投与では、16mg/kg以上でラットに認められたものと同様のリンパ組織障害がみられたほか、4週間の反復投与により16mg/kg以上で精巣の病理組織学的変化が認められた。イヌへの150mg/kg、5日間投与により腸の炎症が軽度みられたが、4週間投与では60mg/kgまで連日投与しても消化管に異常は認められなかった。以上より、反復経口投与による毒性の標的臓器は、ラット、イヌともに造血・リンパ組織、精巣、消化管と考えられた。

ラット及びイヌにおける無毒性量は、ラット2週間投与試験で20mg/kg/日、4週間投与試験で10mg/kg/日、イヌ5日間投与試験で15mg/kg/日、4週間投与試験で4mg/kg/日であった。

社内資料

●生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

フルダラビンリン酸エステル経口投与による生殖発生毒性は、静脈内投与による試験結果から評価可能と考えられたため、経口投与による試験は実施しなかった。静脈内投与による生殖発生毒性試験の成績は以下のとおりである。

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、30mg/kgの投与で精巣毒性に基づく受胎能

毒性試験

の低下が認められた。器官形成期投与試験では10mg/kg以上の投与でラット胎児に骨変異の増加、5及び8mg/kgの投与でウサギ胎児に頭部、四肢、指、尾の奇形及び骨変異の増加が認められた。また、ラットの周産期及び授乳期投与試験において40mg/kgでF1出生児の4日生存率及び離乳率の低下、体重増加抑制及び化骨進行度の遅延などが認められた。

社内資料

●その他の特殊毒性

変異原性試験 (*in vitro*、マウス)

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames試験)、哺乳類細胞を用いたHGPRT突然変異試験、姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、染色体異常試験及びマウスにおける静脈内投与による優性致死試験及び骨髓細胞を用いた小核試験を実施した。Ames試験とHGPRT試験では変異原性は認められず、マウスの優性致死試験でも全精子形成期間にわたってどの生殖細胞期にも優性致死突然変異を起こさなかった。しかしながら、SCE試験及び染色体異常試験においてSCE誘発及び染色体異常が認められ、また、マウス骨髓における小核試験では陽性を示した。

社内資料

類縁物質の毒性試験 (ラット、イヌ)

原薬及び製剤の規格において、安全性の確認が必要と考えられる類縁物質4種 (2-ヒドロキシ体、2-ヒドロキシアデニン、2-エトキシ体及び3',5'-二リン酸エステル体) について、類縁物質が規格値までヒトに投与されたと仮定し、一般毒性試験に使用した原薬中に含まれる類縁物質と各類縁物質におけるヒト推定1日総摂取量とを比較した。これらのヒト推定1日総摂取量が反復投与毒性試験の無毒性量中に含まれる各類縁物質量を下回る (2-ヒドロキシ体、2-ヒドロキシアデニン及び2-エトキシ体) もしくはその類縁物質が2F-ara-Aに代謝される (3',5'-二リン酸エステル体) ことから、各類縁物質は本剤の安全性に影響しないと判断された。

フルダラビンリン酸エステル静脈内投与時の類縁物質の安全性

類縁物質	原薬または製剤の規格値	(A) ヒト推定1日総摂取量 (μg/kg/日)	13週間反復投与毒性試験 (ロット番号AP02-287使用)				(B)/(A)
			毒性試験に用いた動物種	使用ロット中の類縁物質質量	無毒性量 (mg/kg/日)	(B) 無毒性量中の類縁物質質量 (μg/kg/日)	
2-ヒドロキシ体	1.0%以下	9.0	ラット	1.67%	10	167.0	18.6
			イヌ		1	16.7	1.9
2-ヒドロキシアデニン	0.2%以下	1.8	ラット	0.33%	10	33.0	18.3
			イヌ		1	3.3	1.8
3',5'-二リン酸エステル体	0.4%以下	3.6	ラット	0.11%	10	11.0	3.1
			イヌ		1	1.1	0.3
2-エトキシ体	0.2%以下	1.8	ラット	0.31%	10	31.0	17.2
			イヌ		1	3.1	1.7

社内資料

有効成分に 関する 理化学的知見

一般的名称：フルダラビンリン酸エステル (Fludarabine Phosphate) (JAN)

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

分子式：C₁₀H₁₃FN₅O₇P

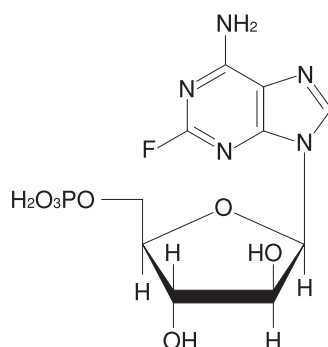
分子量：365.21

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水又は0.1mol/L塩酸試液に溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

化学構造式：



製剤学的事項

●製剤の安定性

製剤の安定性の結果は以下の通りである。

試験		温度	湿度	光	保存形態	試験期間	結果
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	アルミニウム ブリスター	3、6、9、12、 18、24、30、 33、36ヵ月	性状、類縁物質、溶出性及び含 量すべて変化しない。
加速試験		40℃	75%RH	暗所	アルミニウム ブリスター	1、3、6ヵ月	性状、類縁物質、溶出性及び含 量すべて変化しない。
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	アルミニウム ブリスター	1、2、3ヵ月	類縁物質は2ヵ月目より2-ヒドロキ シ体及び総量が規格値以上で あった。含量は2ヵ月目から規格値 以下であった。性状及び溶出性 は変化しない。
	湿度	25℃	75%RH	暗所	ガラス容器 (開栓)	1、2、3ヵ月	類縁物質は2ヵ月目より2-ヒドロキ シ体及び総量が規格値以上で あった。性状、溶出性及び含量は 変化しない。
	光	—	—	水銀 ランプ 2万lx	ガラス容器 (ポリ塩化ビニ ル製フィルムで カバー)	144万lx・hr (3日)	性状、類縁物質、溶出性及び含 量すべて変化しない。

取扱い上の注意

規制区分: 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

貯 法: 室温保存

有効期間: 3年

包 装

10錠[5錠(PTP)×2]

関連情報

- 承認 番 号: 21900AMY00009
- 承認 年 月: 2007年1月
- 国際誕生年月: 1991年4月
- 薬価基準収載年月: 2007年6月
- 販売開始年月: 2007年7月
- 再審査期間満了年月: 2013年1月(6年)

主要文献

- 1) 社内資料(国内第I相臨床試験: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)(承認時評価資料)
- 2) Ogawa Y, et al.: Ann Oncol. 17 (2):330-333 (2006)
- 3) Tobinai K, et al.: J Clin Oncol. 24 (1):174-180 (2006)
- 4) 社内資料(国内第II相臨床試験: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)(承認時評価資料)
- 5) Cheson BD, et al.: J Clin Oncol. 17 (4):1244-1253 (1999)
- 6) Boogaerts MA, et al.: J Clin Oncol. 19 (22):4252-4258 (2001) (承認時評価資料)
- 7) Rossi JF, et al.: J Clin Oncol. 22 (7):1260-1267 (2004) (承認時評価資料)
- 8) 社内資料(血漿中濃度:成人患者)
- 9) 社内資料(組織内分布:ラット)
- 10) Noker PE, et al.: Cancer Treat Rep. 67 (5):445-456 (1983)
- 11) 社内資料(推定代謝経路:ラット)
- 12) Avramis VI: Cancer Invest. 7 (2):129-137 (1989)
- 13) Malspeis L, et al.: Semin Oncol. 17 (5, Suppl 8):18-32 (1990)
- 14) 薬物動態(承認時評価資料)
- 15) 社内資料(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)
- 16) Huang P, et al.: J Biol Chem. 265 (27):16617-16625 (1990)
- 17) Huang P, et al.: Mol Pharmacol. 39 (4):449-455 (1991)
- 18) Tseng WC, et al.: Mol Pharmacol. 21 (2):474-477 (1982)
- 19) Sandoval A, et al.: Clin Cancer Res. 2 (10):1731-1741 (1996)
- 20) Rao VA, et al.: Clin Cancer Res. 9 (8):3204-3212 (2003)
- 21) Yamauchi T, et al.: Clin Cancer Res. 7 (11):3580-3589 (2001)
- 22) Gandhi V, et al.: Leuk Lymphoma. 14 (Suppl 2):3-9 (1994)
- 23) Iwasaki H, et al.: Blood. 90 (1):270-278 (1997)
- 24) Clodi K, et al.: Br J Haematol. 103 (1):217-219 (1998)
- 25) Di Gaetano N, et al.: Br J Haematol. 114 (4):800-809 (2001)
- 26) Lathan B, et al.: Eur J Cancer Clin Oncol. 24 (12):1891-1895 (1988)
- 27) Spriggs D, et al.: Biochem Pharmacol. 35 (2):247-252 (1986)
- 28) 社内資料(*in vivo*抗腫瘍効果, 1987)
- 29) Bai L, et al.: Oncol Rep. 7 (1):33-38 (2000)
- 30) Bai L, et al.: J Cancer Res Clin Oncol. 124 (7):367-373 (1998)

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所
（文献請求先及び
問い合わせ先を
含む）

製造販売元（輸入）：サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

文献請求先及び問い合わせ先：

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

フリーダイヤル 0120-109-905

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。



e-MR

検索

Fludara[®]