

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

抗悪性腫瘍剤

フルダラ[®]錠 10mg

Fludara[®] Tab. 10mg

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	劇薬, 処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1錠中, フルダラビンリン酸エステル10mg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:2007年1月26日 製造販売一部変更承認年月日:2009年11月6日(効能・効果の追加) 薬価基準収載年月日:2007年6月8日 発売年月日:2007年7月12日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入):バイエル薬品株式会社 プロモーション提携:ジェンザイム・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398 受付時間:9:00~17:00(土, 日, 祝日, その他当社の社休日を除く) 医療関係者向けホームページ: http://www.bayer.co.jp/hv/

本IFは2009年11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, 医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>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、添付文書で赤字・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の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、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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	1	
1-3. 識別コード		5
1-4. pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定なpH域等		5
II. 名称に関する項目		
1. 販売名		
1-1. 和名	2	
1-2. 洋名	2	
1-3. 名称の由来	2	
2. 一般名		
2-1. 和名(命名法)	2	
2-2. 洋名(命名法)	2	
2-3. ステム(stem)	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名(命名法)	2	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	
7. CAS登録番号	2	
2. 製剤の組成		
2-1. 有効成分(活性成分)の含量		5
2-2. 添加物		5
2-3. その他		5
3. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意		5
4. 製剤の各種条件下における安定性		6
5. 調製法及び溶解後の安定性		6
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)		6
7. 溶出性		6
8. 生物学的試験法		6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法		6
10. 製剤中の有効成分の定量法		6
11. 力価		7
12. 混入する可能性のある夾雑物		7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報		7
14. その他		7
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質		
1-1. 外観・性状	3	
1-2. 溶解性	3	
1-3. 吸湿性	3	
1-4. 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3	
1-5. 酸塩基解離定数	3	
1-6. 分配係数	3	
1-7. その他の主な示性値	3	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
3. 有効成分の確認試験法	4	
4. 有効成分の定量法	4	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形		
1-1. 剤形の区別, 規格及び性状	5	
1-2. 製剤の物性	5	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果		8
2. 用法及び用量		8
3. 臨床成績		
3-1. 臨床データパッケージ		11
3-2. 臨床効果		11
3-3. 臨床薬理試験: 忍容性試験		12
3-4. 探索的試験: 用量反応探索試験		12
3-5. 検証的試験		
3-5-1. 無作為化並行用量反応試験		12
3-5-2. 比較試験		12
3-5-3. 安全性試験		12
3-5-4. 患者・病態別試験		12
3-6. 治療的使用		
3-6-1. 使用成績調査・特定使用成績調査・ 製造販売後臨床試験		12
3-6-2. 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		12

VI. 薬効薬理に関する項目	6-2. 排泄率 19
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 . 13	6-3. 排泄速度 19
2. 薬理作用	7. 透析等による除去率 19
2-1. 作用部位・作用機序 13	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目
2-2. 薬効を裏付ける試験成績 14	1. 警告内容とその理由 20
2-2-1. 薬理作用 (<i>in vitro</i>) 14	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) . 22
2-2-2. 抗腫瘍効果 (<i>in vivo</i>) 14	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由 22
2-3. 作用発現時間・持続時間 14	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由 23
VII. 薬物動態に関する項目	5. 慎重投与内容とその理由 23
1. 血中濃度の推移・測定法	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法 23
1-1. 治療上有効な血中濃度 15	7. 相互作用
1-2. 最高血中濃度到達時間 15	7-1. 併用禁忌とその理由 24
1-3. 臨床試験で確認された血中濃度 . . 15	7-2. 併用注意とその理由 25
1-4. 中毒域 15	8. 副作用
1-5. 食事・併用薬の影響 16	8-1. 副作用の概要 25
1-6. 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 . . 16	8-2. 重大な副作用と初期症状 25
2. 薬物速度論的パラメータ	8-3. その他の副作用 28
2-1. コンパートメントモデル 17	8-4. 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧 29
2-2. 吸収速度定数 17	8-5. 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度 . . 35
2-3. バイオアベイラビリティ 17	8-6. 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法 35
2-4. 消失速度定数 17	9. 高齢者への投与 35
2-5. クリアランス 17	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 35
2-6. 分布容積 17	11. 小児等への投与 35
2-7. 血漿蛋白結合率 17	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 35
3. 吸収 17	13. 過量投与 35
4. 分布	14. 適用上の注意 36
4-1. 血液-脳関門通過性 18	15. その他の注意 36
4-2. 血液-胎盤関門通過性 18	16. その他 37
4-3. 乳汁への移行性 18	IX. 非臨床試験に関する項目
4-4. 髄液への移行性 18	1. 薬理試験
4-5. その他の組織への移行性 18	1-1. 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照) . 38
5. 代謝	
5-1. 代謝部位及び代謝経路 18	
5-2. 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種 18	
5-3. 初回通過効果の有無及びその割合 . 19	
5-4. 代謝物の活性の有無及び比率 . . . 19	
5-5. 活性代謝物の速度論的パラメータ . 19	
6. 排泄	
6-1. 排泄部位及び経路 19	

1-2. 副次的薬理試験	38
1-3. 安全性薬理試験	38
1-4. その他の薬理試験	39
2. 毒性試験	
2-1. 単回投与毒性試験	39
2-2. 反復投与毒性試験	39
2-3. 生殖発生毒性試験	40
2-4. その他の特殊毒性	41

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間又は使用期限	42
3. 貯法・保存条件	42
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1. 薬局での取り扱いについて	42
4-2. 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき 必須事項等)	42
5. 承認条件等	42
6. 包装	42
7. 容器の材質	42
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月日	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
11. 薬価基準収載年月日	42
12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	42
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	42
14. 再審査期間	42
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
16. 各種コード	43
17. 保険給付上の注意	43

XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	45

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床試験支援情報	48

XIII. 備考

1. その他の関連資料	49
-------------	----

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月より販売されている。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有効性と安全性が確認されており、現在、フルダラビンリン酸エステル注射剤は「慢性リンパ性白血病」の治療薬として本邦を含む103 ヶ国で、「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 ヶ国で使用されている(2009年6月現在)。

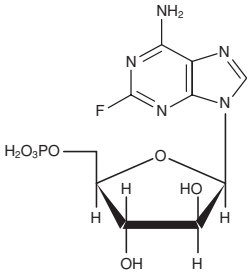
一方、QOLの向上を目的として開発された経口剤(フルダラビンリン酸エステル錠)は、「慢性リンパ性白血病」を適応として世界79 ヶ国で販売されている(2009年6月現在)。また、本邦では、経口剤であるフルダラビンリン酸エステル錠が2007年1月、「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫」を効能・効果として承認され、同年7月より発売されている。

国内においては注射剤が慢性リンパ性白血病の治療薬として使用されているが、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10mg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・効果が追加された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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、マンツル細胞リンパ腫」、「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ある。
2. フルダラ[®]錠10mgの国内第Ⅱ相臨床試験において、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カ月の成績が得られた。(11頁参照)
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)の成績が得られた(海外データ)。(11頁参照)
4. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫を対象とした国内臨床試験における総症例64例中、64例(100.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。(29～32頁参照)
5. 国内外における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、消化管出血、出血性膀胱炎、重篤な皮膚障害、心不全が報告されている。(25～27頁参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
1-1. 和名	フルダラ [®] 錠 10mg
1-2. 洋名	Fludara [®] Tab. 10mg
1-3. 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	
2-1. 和名(命名法)	フルダラビンリン酸エステル(JAN)
2-2. 洋名(命名法)	Fludarabine Phosphate(JAN)
2-3. ステム(stem)	不明
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₀ H ₁₃ FN ₅ O ₇ P 分子量：365.21
5. 化学名(命名法)	(+)-2-Fluoro-9-(5-O-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amine (IUPAC)
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	F-ara-AMP, FAMP, FLUなど SHT586(治験番号)
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

1-1. 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

1-2. 溶解性

1) フルダラビンリン酸エステルの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
N, N-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)	>100000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>100000	ほとんど溶けない

*：25℃における測定値

2) フルダラビンリン酸エステルの各種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	—

1-3. 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。

1-4. 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。

1-5. 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pK₁が1.20(分光光度法)、pK₂が6.14(滴定法)である。

1-6. 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。

〈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	<1.0×10 ⁻³
7	<1.0×10 ⁻³
9	<1.0×10 ⁻³

1-7. その他の主な示性値

- ①旋光度[α]_D²⁰：+11.6~+12.6(脱水物に換算したものの0.1g, 水, 20mL, 100mm)
 ②pH：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

フルダラビリン酸エステルの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.

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



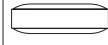
1-1. 剤形の区別, 規格及び性状

区別：錠剤

成分・含量：1錠中，フルダラビンリン酸エステル10mg含有

色：うすい帯黄赤色のフィルムコーティング錠

規格及び性状：

販売名	外形			長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	表面	裏面	側面				
フルダラ®錠 10mg				10.8	4.2	3.3	154

1-2. 製剤の物性

溶出性：「IV. 製剤に関する項目 7. 溶出性」の項を参照.

1-3. 識別コード

錠剤表面に印刷
表面 LN

1-4. pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び 安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

2-1. 有効成分(活性成分)の 含量

1錠中，フルダラビンリン酸エステル10mg含有

2-2. 添加物

添加物として，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，三二酸化鉄を含有する。

2-3. その他

特になし

3. 懸濁剤・乳剤の分散性に 対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

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。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

試験方法：

- ・日本薬局方 溶出試験法第2法(パドル法)により, 毎分50回転で試験を行う。
- ・試料溶液の調製…試験開始20分後, 溶出液10mLをとり, 孔径0.45 μm以下のメンブランフィルターでろ過する。最初のろ液6mLを除いた後の, ろ液を試料溶液とする。
- ・標準溶液の調製…フルダラビンリン酸エステル標準品約10mgを精密に量り, 水に溶かして正確に100mLとする。この液10mLに水を加えて正確に100mLとし標準溶液とする。
- ・試料溶液及び標準溶液について, 紫外可視吸光度を測定し, 波長260nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

判定：20分間の溶出率は85%以上であり適合と判定された。

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

日局 薄層クロマトグラフィーにより行う。

判定：試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの R_f 値は等しい。

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	混入する可能性がある類縁物質(分解生成物) <ul style="list-style-type: none"> ・2-ヒドロキシ体 ・2-ヒドロキシアデニン ・3', 5'-ニリン酸エステル体 ・2-フルオロアデニン ・5'-ヒドロキシ体 ・2-エトキシ体
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

- 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・効果に関連する使用上の注意〉

慢性リンパ性白血病において、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

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。

体表面積*(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)

*：小数点以下2桁に四捨五入

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (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。〔薬物動態〕の項参照

〈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)

〔解説〕 本剤は経口投与後消化管で吸収され、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の総クリアランスが低下することが、フルダラビンリン酸エステル注射剤を用いた海外臨床試験において報告されている。このことから、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、過剰の薬剤に身体が曝露されることから曝露量を正常患者と等しくするため、投与量を減量する必要がある。なお、総クリアランスは全身循環血に入った総薬物量/AUCとして定義されているものであり、投与経路に依存しないため、注射剤のデータが利用可能である。

- (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。

〈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。 <ul style="list-style-type: none"> ● 1週後までに回復した場合は$40\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$で投与を継続する。 ● 2週後までに回復した場合は$30\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$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。

●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。 <ul style="list-style-type: none"> ● 2週後までに回復した場合は$40\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$で投与を継続する。 ● 2週後までに回復しなかった場合、 <ul style="list-style-type: none"> ・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$30\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$に減量する。 ・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$20\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$に減量する。

[解説] 本剤の低悪性度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国内第Ⅱ相臨床試験と慢性リンパ性白血病の海外第Ⅱ相臨床試験における減量基準をもとに、高度の骨髄抑制が認められた際の投与量調整の目安を設定した。本剤の投与に際しては頻回に臨床検査を行うなど、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講じること。

- (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〔「臨床成績」の項参照〕。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。

[解説] 本剤の6クールを超える投与での有効性、安全性については検討されていないため、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。

3. 臨床成績

3-1. 臨床データパッケージ

	剤型	相	対象疾患 治療歴	症例数	生物 薬剤学/ 臨床薬理	有効性	安全性	試験番号
海外臨床試験	注射剤 の水溶液/ 注射剤	第I相	CLL 既治療例	12	△			TB03-1105
			NHL/CLL/頭頸部癌 既治療例	16	△			BL-03-1109
	経口剤/ 注射剤	第I/ II相	低悪性度NHL/B-CLL 既治療例	19	○*			KI194133/ ME94204
				18	○			ME95101/ 1287
				16	○			ME96079
	経口剤	第II相	B-CLL 既治療例	78		○	○	MEB#029
B-CLL 未治療例			81		○	○	303080	
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#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：慢性リンパ性白血病 NHL：非ホジキンリンパ腫 B-CLL：B細胞性慢性リンパ性白血病
MCL：マンテル細胞リンパ腫 ATLL：成人T細胞白血病・リンパ腫

○：評価資料 △：参考資料 *：バイオアベイラビリティ解析は16例。 **：ATLL患者5例を除く。

3-2. 臨床効果

●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テル細胞リンパ腫治療歴を有する下記疾患患者を対象に、本剤の単独投与により実施した国内第II相臨床試験での有効性は以下のとおりであった。投与クールは、最大6クールで、平均は4.7クールであった¹⁾。

	評価 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 (95%信頼区間)	TTFの中央値 (95%信頼区間)
低悪性度B細胞性 非ホジキンリンパ腫	46例	14例	16例	65% (50~79%)	8.6ヵ月 (6.6~12.0ヵ月)
マンテル細胞 リンパ腫	6例	0例	1例	17% (0~64%)	6.1ヵ月 (4.6~8.7ヵ月)

完全寛解：不確定完全寛解を含む、奏効率：部分寛解以上、TTF：治療成功期間

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

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

慢性リンパ性白血病患者を対象に実施された外国の第II相臨床試験での有効性は以下のとおりであった。

	評価 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 (95%信頼区間)	投与クール 最大(平均)
既治療例 ²⁾	78例	14例	26例	51% (40~63%)	8クール (5クール)
未治療例 ³⁾	81例	10例	55例	80.2% (70~88%)	8クール (5.9クール)

奏効率：部分寛解以上 [米国国立がん研究所 (National Cancer Institute: NCI) 規準による全有効性評価対象例での解析]

2) Boogaerts MA, et al: J Clin Oncol. 19(22): 4252-4258(2001)

3) Rossi J-F, et al: J Clin Oncol. 22(7): 1260-1267(2004)

3-3. 臨床薬理試験： 忍容性試験	<p>低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者12例を対象に国内第I相臨床試験を実施した。本剤30, 40, 50mg/m²/日を5日間、ほぼ同一の時刻(朝食後30分以内)に連日経口投与したところ、臨界毒性として、40mg/m²/日投与群でグレード4の高尿酸血症1例、50mg/m²/日投与群でグレード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。また、50mg/m²/日投与群で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。このことより、本剤の最大耐量(MTD)は50mg/m²/日であると考えられた⁴⁾。</p>
3-4. 探索的試験： 用量反応探索試験	<p style="text-align: right;">4) <u>Ogawa Y, et al.: Ann Oncol. 17(2): 330-333(2006)</u></p> <p>「V. 治療に関する項目 3-2. 臨床効果」, 「V. 治療に関する項目 3-3. 臨床薬理試験：忍容性試験」の項を参照。</p>
3-5. 検証的試験	該当資料なし
3-5-1. 無作為化並行用量 反応試験	該当資料なし
3-5-2. 比較試験	該当資料なし
3-5-3. 安全性試験	該当資料なし
3-5-4. 患者・病態別試験	該当資料なし
3-6. 治療的使用	再審査期間中につき記載していない
3-6-1. 使用成績調査・ 特定使用成績調査・ 製造販売後臨床試験	再審査期間中につき記載していない
3-6-2. 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	該当しない

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
2. 薬理作用
 - 2-1. 作用部位・作用機序

プリン誘導体(ペントスタチン, クラドリビン)

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^{5,6)}。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⁷⁻¹²⁾。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、その腫瘍効果が増強される^{13,14)}。

5) 有馬直道ほか: 癌と化学療法 26(5): 619-629(1999)

6) Brockman RW, et al.: Cancer Res. 40(10): 3610-3615(1980)

7) Huang P, et al.: J Biol Chem. 265(27): 16617-16625(1990)

8) Huang P, et al.: Mol Pharmacol. 39(4): 449-455(1991)

9) Tseng W-C, et al.: Mol Pharmacol. 21(2): 474-477(1982)

10) Sandoval A, et al.: Clin Cancer Res. 2(10): 1731-1741(1996)

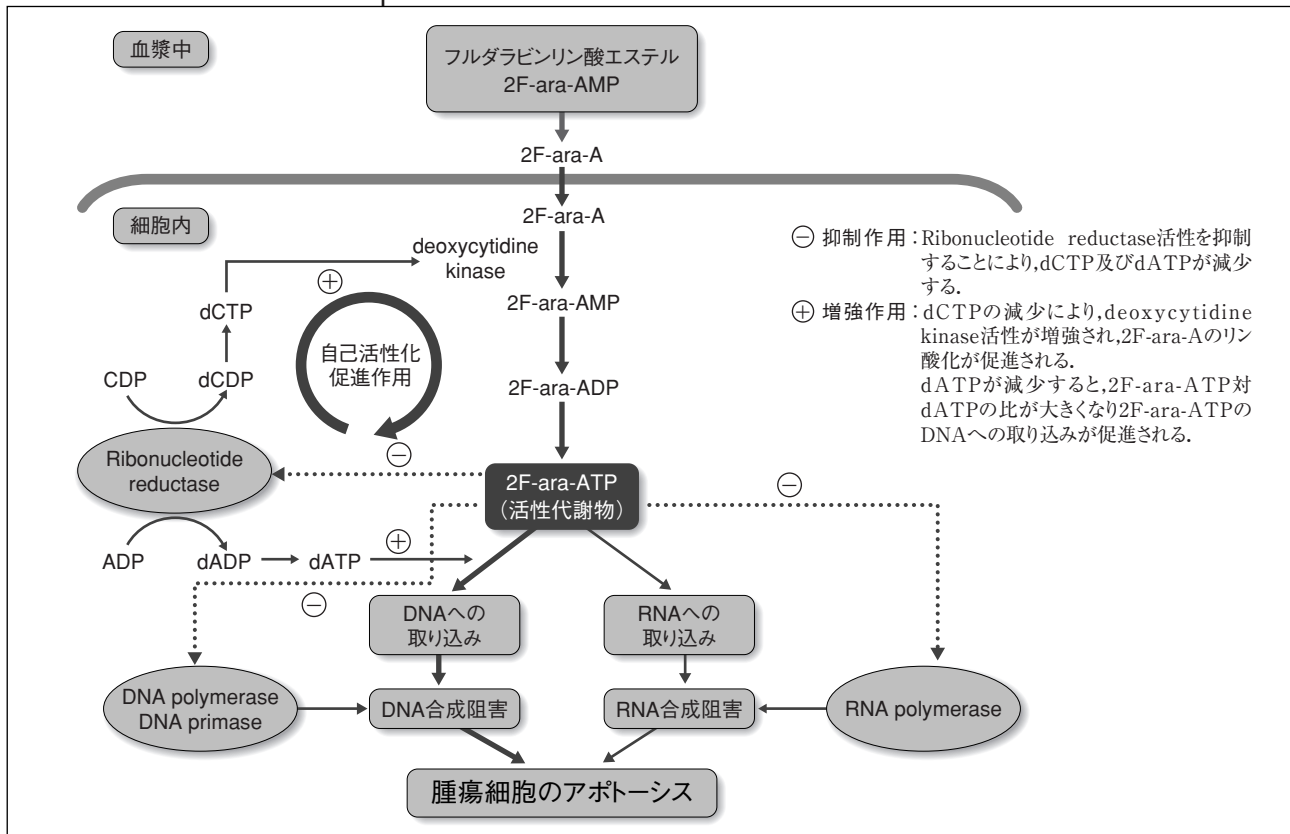
11) Rao VA, et al.: Clin Cancer Res. 9(8): 3204-3212(2003)

12) Yamauchi T, et al.: Clin Cancer Res. 7(11): 3580-3589(2001)

13) White EL, et al.: Cancer Res. 42(6): 2260-2264(1982)

14) Gandhi V, et al.: Cancer Res. 48(2): 329-334(1988)

増殖細胞に対する作用機序



2-2. 薬効を裏付ける試験成績

2-2-1. 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¹⁵⁾。

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。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。更に、マント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2Fara-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^{16~18)}。

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¹⁹⁾。

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²⁰⁾。

¹⁵⁾ バイエル薬品社内資料.

¹⁶⁾ Clodi K, et al.: Br J Haematol. 103(1): 217-219(1998)

¹⁷⁾ Di Gaetano N, et al.: Br J Haematol. 114(4): 800-809(2001)

¹⁸⁾ Lathan B, et al.: Eur J Cancer Clin Oncol. 24(12): 1891-1895(1988)

¹⁹⁾ Spriggs D, et al.: Biochem Pharmacol. 35(2): 247-252(1986)

²⁰⁾ Bai L, et al.: J Cancer Res Clin Oncol. 124(7): 367-373(1998)

2-2-2. 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(50~1350mg/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²¹⁾。

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^{22,23)}。

²¹⁾ バイエル薬品社内資料.

²²⁾ Bai L, et al.: Oncol Rep. 7(11): 33-38(2000)

²³⁾ バイエル薬品社内資料.

2-3. 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

1-1. 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2. 最高血中濃度 到達時間

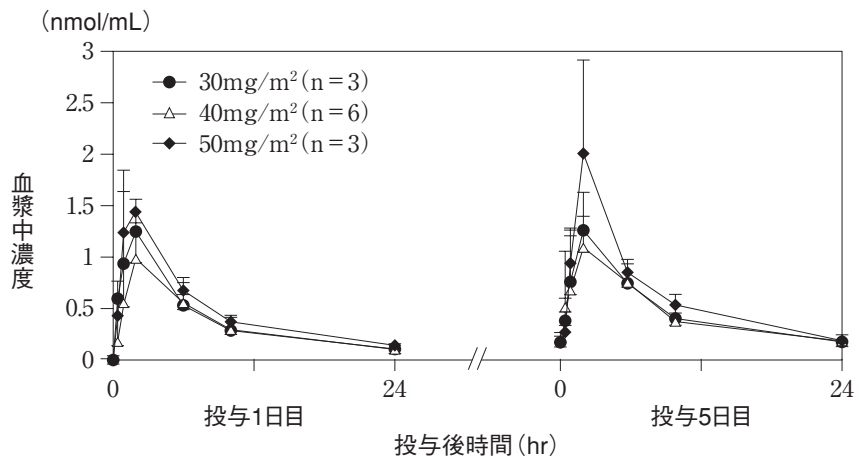
日本人の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫患者にフルダラビンリン酸エステル錠30, 40及び50mg/m²を1日1回5日間連日経口投与したとき、投与(朝食後30分以内)1日目及び5日目の血漿中主代謝物(2F-ara-A)濃度は、30mg/m²の投与5日目の1例を除き、投与1~2時間後に最高値に達した²⁴⁾。

24) バイエル薬品社内資料。

1-3. 臨床試験で確認された 血中濃度

日本人の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫患者にフルダラビンリン酸エステル錠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²⁴⁾。

[注：本剤の承認用量は1日量40mg/m²(体表面積)]



(各薬物動態パラメータ)

投与1日目

用量群 (例数)	C _{max} (nmol/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (nmol·hr/mL)	AUC _{0-∞} (nmol·hr/mL)
30mg/m ² (n=3)	1.27 ± 0.12	1 (1-2) * ²	12.0 ± 0.87 * ²	9.63 ± 1.43	11.7 ± 1.75 * ²
40mg/m ² (n=6)	1.01 ± 0.29	2 (1-2) * ¹	13.2 ± 6.55 * ²	8.74 ± 2.20	11.1 ± 1.82 * ²
50mg/m ² (n=3)	1.54 ± 0.17	2 (1-2) * ²	8.40 ± 0.47	12.0 ± 1.28	13.7 ± 1.43

投与5日目

用量群 (例数)	C _{max} (nmol/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (nmol·hr/mL)	AUC _{0-∞} (nmol·hr/mL)
30mg/m ² (n=3)	1.30 ± 0.31	2 (2-6) * ¹	12.0 ± 0.15 * ²	12.0 ± 1.14	15.1 ± 2.08 * ²
40mg/m ² (n=6)	1.16 ± 0.39	2 (1-2) * ¹	14.0 ± 3.39 * ²	11.5 ± 2.10	15.6 ± 3.54 * ²
50mg/m ² (n=3)	2.03 ± 0.89	2 (2-2) * ¹	8.42 ± 0.93	15.5 ± 3.25	17.7 ± 3.33

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。

24) バイエル薬品社内資料。

1-4. 中毒域

該当資料なし

1-5. 食事・併用薬の影響

外国人16例(B細胞性慢性リンパ性白血病：9例，低悪性度非ホジキンリンパ腫：7例)を対象に本剤90mgを空腹時又は高脂肪食摂取後10分以内に経口投与し，血漿中2F-ara-Aの薬物動態について検討した結果，食事により血漿中2F-ara-A濃度のC_{max}はやや低下し，t_{max}は遅延したが，AUC_{0-48hr}の上昇は僅かであった。よって，本剤は食事の有無によらず投与可能であると考察された²⁵⁾。(外国人のデータ)

	C _{max} (nmol/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} ¹⁾ (hr)	AUC _{0-24hr} (nmol·hr/mL)	AUC _{0-48hr} ²⁾ (nmol·hr/mL)
空腹時	1.71±0.98	1.3±0.7	26.5±10.3	10.7±5.5	13.7±6.2
食後	1.56±0.63	2.2±1.0	26.9±12.7	11.5±5.2	14.8±6.2

平均±標準偏差，1): n=14 2): n=14

25) Oscier D, et al.: Hematology Journal. 2(5): 316-321 (2001)

「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。

1-6. 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/注射剤)

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(CL_{Cr}): > 70mL/min)に25mg/m²及び腎機能低下患者(CL_{Cr}: 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(CL_r)は54.8mL/min/m²，総クリアランス(CL_{tot})は93.0mL/min/m²であり，CL_rはCL_{tot}の約60%であった。CL_r及びCL_{tot}は腎機能低下の程度に比例し，CL_{Cr}が30~70mL/minの患者ではそれぞれ40.6及び71.0mL/min/m²，CL_{Cr}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CL_r及びCL_{tot}とCL_{Cr}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²⁶⁾。

2F-ara-AのCL_{tot}及びCL_{Cr}の関係から，腎機能低下患者における2F-ara-A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×CL_{Cr}の式により算出されることが示された²⁷⁾。

26) バイエル薬品社内資料。

27) Williams G, et al.: Proceedings of ASCO. 17: 219a abstract 845 (1998)

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 (CL _{Cr} : >70mL/min)	腎機能低下 (CL _{Cr} : 30~70mL/min)	腎機能低下 (CL _{Cr} : <30mL/min)
投与量(mg/m ² /日)	25	20	15
n	9~10	8~9	2
CL _{Cr} (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
CL _r (mL/min/m ²)	54.8±22.0	40.6±10.0	15.7
CL _{nr} (mL/min/m ²)	36.6±21.1	33.5±13.1	25.5
CL _{tot} (mL/min/m ²)	93.0±36.9	71.0±18.4	41.2

平均±標準偏差，CL_{Cr}: クレアチニンクリアランス，CL_r: 腎クリアランス，CL_{nr}: 腎外クリアランス，CL_{tot}: 総クリアランス

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1. コンパートメントモデル

該当資料なし

*薬物動態パラメータは、Top Fit(version 2.1)を用いた非コンパートメント解析により算出した。

2-2. 吸収速度定数

該当資料なし

2-3. バイオアベイラビリティ

海外で実施された試験において、フルダラビンリン酸エステル錠を経口投与したときの主代謝物2F-ara-Aの絶対バイオアベイラビリティは、いずれの試験においても50%以上であった。(外国人のデータ)

対象疾患	投与方法	投与量	バイオアベイラビリティ
B-CLL 低悪性度NHL	5日間反復経口	50mg	57.1±20.8%
B-CLL 低悪性度NHL	単回経口	50mg	57.5±13.0%
		70mg	55.6±14.7%
		90mg	55.5±15.1%

B-CLL：B細胞性慢性リンパ性白血病
NHL：非ホジキンリンパ腫

2-4. 消失速度定数

該当資料なし

2-5. クリアランス

169±27.1mL/min/m²(40mg/m²投与時)*

*フルダラビンリン酸エステルが完全に2F-ara-Aに代謝されると仮定し、フルダラビンリン酸エステルとしての投与量を2F-ara-Aに補正して算出。

2-6. 分布容積

該当資料なし

2-7. 血漿蛋白結合率

最終添加濃度0.2~5 μg/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²⁸⁾。また、2F-ara-A(最終添加濃度0.285 μg/mL)のヒト血清アルブミンとの結合率は9.1%であった²⁹⁾。

28) バイエル薬品社内資料.

29) Reichelova V, et al: J Liq Chromatogr. 18: 1123-1135(1995)

3. 吸収

(1)吸収部位

該当資料なし

(2)吸収率

(参考：ラットのデータ)

SD系ラットに¹⁴Cフルダラビンリン酸エステルを経口又は静脈内投与したときの尿中放射能排出率から算出したフルダラビンリン酸エステルの吸収率は雄で57%、雌で70%であった。またWistar系ラットにおける³Hフルダラビンリン酸エステルを経口又は静脈内投与したときの尿中放射能排出率から算出したフルダラビンリン酸エステルの吸収率は雄で87%、雌で88.5%であった³⁰⁾。

30) バイエル薬品社内資料.

(3)腸肝循環

該当資料なし

4. 分布

4-1. 血液－脳関門通過性

(参考：ラットのデータ)

雄ラットに ^{14}C 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、投与後30分及び1時間の脳内放射能濃度(0.511, $1.42 \pm 0.064 \mu\text{g eq./g}$)は血液中濃度(3.70 ± 0.53 , $5.54 \mu\text{g eq./g}$)に比較して低かったが(それぞれ血液中濃度の13.8及び25.6%)、投与後4時間以降は血液中濃度と同程度又は高く、血液-脳関門通過性が認められた³¹⁾。

31) バイエル薬品社内資料。

4-2. 血液－胎盤関門通過性

(参考：ラットのデータ)

妊娠ラットに ^{14}C 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、投与1, 4, 24時間のすべての時点で胎盤の放射能濃度(16.6 ± 3.02 , 11.2 ± 0.546 , $0.468 \pm 0.002 \mu\text{g eq./g}$)は母動物の血液中放射能濃度(7.59 ± 0.236 , 4.94 ± 0.187 , $0 \mu\text{g eq./g}$)よりも高く、また胎児には母動物の血液中濃度と同程度の放射能濃度が認められ、胎盤通過性が認められた³¹⁾。

31) バイエル薬品社内資料。

4-3. 乳汁への移行性

(参考：ラットのデータ)

妊娠ラットに ^{14}C 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、投与1, 4, 24時間の乳腺の放射能濃度(8.08 ± 1.20 , 3.29 ± 1.43 , $0.236 \mu\text{g eq./g}$)は血液中濃度(7.59 ± 0.236 , 4.94 ± 0.187 , $0 \mu\text{g eq./g}$)と比較してやや高く、乳汁中への移行が示唆された³¹⁾。

31) バイエル薬品社内資料。

4-4. 髄液への移行性

該当資料なし

4-5. 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 ^{14}C 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、投与30分後、胃壁、小腸壁及びそれらの内容物、食道、肝臓、腎皮質、腎髄質、心臓、リンパ節、脾臓の放射能濃度が高く、血液の2.5倍以上であった。投与1時間後、ほとんどの組織で放射能濃度は最高濃度を示し、消化管、肝臓、腎臓、リンパ節、脾臓、膵臓、肺、骨髄及び腺組織の放射能濃度は投与4時間後まで血液よりも高かった³¹⁾。

31) バイエル薬品社内資料。

5. 代謝

5-1. 代謝部位及び代謝経路

(参考：マウス及びイヌのデータ)

本剤は経口投与後消化管で吸収され、血液中ですぐやかに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³²⁾。

32) バイエル薬品社内資料。

5-2. 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³³⁾。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。

33) バイエル薬品社内資料。

5-3. 初回通過効果の有無及びその割合

フルダラビンリン酸エステル及び2F-ara-Aの代謝にヒトチトクロームP450(CYP)は関与していないことから、フルダラビンリン酸エステルを経口投与したときのヒトにおける初回通過効果の影響は殆どないと考えられた。

5-4. 代謝物の活性の有無及び比率³⁴⁾

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、最終的に活性代謝物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)

雌雄SD系ラットに¹⁴Cフルダラビンリン酸エステル20mg/kgを経口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
経口	雄	0.5	N.D.	5.22 (70.0)	0.73 (9.78)	N.D.	1.51 (20.2)
		1.5	N.D.	4.60 (63.9)	1.17 (16.3)	N.D.	1.42 (19.8)
		6	N.D.	1.16 (56.8)	0.53 (25.9)	N.D.	0.35 (17.3)
	雌	0.5	N.D.	3.88 (77.8)	0.63 (12.6)	N.D.	0.48 (9.6)
		1.5	N.D.	4.77 (71.9)	0.84 (12.7)	N.D.	1.03 (15.5)
		6	N.D.	1.97 (64.0)	0.69 (22.4)	N.D.	0.42 (13.7)

N.D. 検出されず。
3~4例のプール血漿を用いた。

34) バイエル薬品社内資料.

5-5. 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

6-1. 排泄部位及び経路

本剤は、経口投与後消化管で吸収され、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²⁴⁾。

24) バイエル薬品社内資料.

6-2. 排泄率

日本人の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫患者に本剤30, 40及び50mg/m²/日を1日1回5日間連日投与したとき、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²⁴⁾。

24) バイエル薬品社内資料.

6-3. 排泄速度

該当資料なし

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

【警告】

- (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。

【解説】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。

- (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。〔重要な基本的注意〕の項参照]

【解説】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³⁵⁾。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講ずること。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。また、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。

35) Lenz G, et al.: Cancer. 101(5): 883-893(2004)

- (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、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照]

【解説】フルダラビンリン酸エステル注射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³⁶⁾。本剤の使用においても免疫不全の増悪又は発現が考えられるため、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講ずること。

36) Fenchel K, et al.: Leuk Lymphoma. 18(5-6): 485-492(1995)

(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、溶血性貧血の兆候について綿密な検査を行うこと。

[解説] 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、フルダラビンリン酸エステル注射剤による治療中又は治療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^{37,38)}。本剤の使用においても自己免疫性溶血性貧血の発現のおそれがあるため、溶血性貧血の兆候(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なうこと。

37) Myint H, et al: Br J Haematol. 91(2): 341-344(1995)

38) Weiss RB, et al: J Clin Oncol. 16(5): 1885-1889(1998)

(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。

[解説] 外国において、フルダラビンリン酸エステル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^{39,40)}。また、Williamson, L. M. らは、フルダラビンリン酸エステル注射剤投与終了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報告している⁴⁰⁾。本剤の使用においても同様の事象が発現する可能性が考えられるため、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。

39) Maung ZT, et al: Br J Haematol. 88(3): 649-652(1994)

40) Williamson LM, et al: Lancet. 348(9025): 472-473(1996)

(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。[「禁忌」,「相互作用」の項参照]

[解説] 外国の臨床試験において、フルダラビンリン酸エステル注射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⁴¹⁾。発現の機序は不明だが、本剤の使用においても注射剤と同様の事象が発現する可能性が考えられるため、本剤とペントスタチンの併用はしないこと。

41) Cheson BD, et al: J Clin Oncol. 12(10): 2216-2228(1994)

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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)[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.]

[解説] 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^{27,42)}、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。

27) Williams G, et al.: Proceedings of ASCO. 17: 219a abstract 845(1998)

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

- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]

[解説] フルダラビンリン酸エステル注射剤の投与(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⁴³⁾。また、動物実験において、静脈内投与により、ラット及びウサギの胎児に骨変異の増加等が認められること及びラットへの経口投与において薬剤が胎児に分布することが確認されている。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。

43) Khokha N, et al.: Blood 90. (Suppl 1): 309b abstract 4142(1997)

- (3) ペントスタチンを投与中の患者[「警告」,「相互作用」の項参照]

[解説] 外国の臨床試験において、フルダラビンリン酸エステル注射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⁴¹⁾。発現の機序は不明だが、本剤の使用においても注射剤と同様の事象が発現する可能性が考えられるため、本剤とペントスタチンの併用はしないこと。

41) Cheson BD, et al.: J Clin Oncol. 12(10): 2216-2228(1994)

- (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.]

[解説] フルダラビンリン酸エステル注射剤の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^{37,38)}。本剤の使用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。

37) Myint H, et al.: Br J Haematol. 91(2): 341-344(1995)

38) Weiss RB, et al.: J Clin Oncol. 16(5): 1885-1889(1998)

- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[解説] 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。

「V. 治療に関する項目」の項を参照。

3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

5. 慎重投与内容とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照。

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(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/分の患者)[副作用が強くあらわれるおそれがある.]

[解説] 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^{27,42)}。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(クレアチニンクリアランスが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・用量に関連する使用上の注意>」の項を参照。

27) Williams G, et al.: Proceedings of ASCO. 17: 219a abstract 845(1998)

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

(2) 感染症を合併している患者[骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある.]

[解説] 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のため、感染症が増悪するおそれがあるため慎重に投与すること。

(3) 肝障害のある患者[症状を悪化させるおそれがある.]

[解説] 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。

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

(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)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。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。[「その他の注意」の項参照]

[解説] 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講じること。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。

(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、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシチス・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。

【解説】フルダラビンリン酸エステル注射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³⁶⁾。本剤の使用においても免疫不全の増悪又は発現が考えられるため、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ずること。国内第Ⅱ相臨床試験(52例)で感染症予防に使用された主な薬剤は、ST合剤(41例)、ポビドンヨード(34例)、アシクロビル(11例)、アムホテリシンB(9例)及びフルコナゾール(8例)である。

36) Fenchel K, et al: Leuk Lymphoma. 18(5-6): 485-492(1995)

(3) 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。[「その他の注意」の項参照]

【解説】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週間の休薬期間では回復性が確認されていない。よって、男性不妊の可能性を否定できないため注意が必要である。(「Ⅷ. 15. その他の注意」の項参照)

7. 相互作用

7-1. 併用禁忌とその理由

(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)	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、フルダラビンリン酸エステル注射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⁴¹⁾。発現の機序は不明であるが、本剤の使用においても注射剤と同様の事象が発現する可能性が考えられるため、本剤とペントスタチンを併用しないこと。

41) Cheson BD, et al: J Clin Oncol. 12(10): 2216-2228(1994)

7-2. 併用注意とその理由

(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、フルダラビンリン酸エステル注射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る⁴⁴⁾。また、ara-CTP 濃度の上昇は白血球細胞を用いた *in vitro* の検討結果¹⁴⁾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。

44) Gandhi V, et al: J Clin Oncol. 11(1): 116-124(1993)

14) Gandhi V, et al: Cancer Res. 48(2): 329-334(1988)

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

8-1. 副作用の概要

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総症例64例中、64例(100.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な自覚症状は、悪心26例(40.6%)、食欲不振23例(35.9%)、疲労22例(34.4%)、下痢20例(31.3%)、血尿15例(23.4%)、頭痛15例(23.4%)、上気道炎13例(20.3%)、便秘13例(20.3%)、発疹12例(18.8%)、鼻咽頭炎10例(15.6%)等であった。

主な臨床検査値異常は、リンパ球減少62例(96.9%)、白血球減少62例(96.9%)、好中球減少61例(95.3%)、ヘモグロビン減少42例(65.6%)、赤血球減少39例(60.9%)、血小板減少35例(54.7%)、CRP上昇29例(45.3%)、ALT(GPT)上昇27例(42.2%)、AST(GOT)上昇24例(37.5%)、LDH上昇23例(35.9%)、総ビリルビン上昇17例(26.6%)、高尿酸血症15例(23.4%)、ALP上昇12例(18.8%)、γ-GTP上昇12例(18.8%)等であった¹⁴⁾。(承認時)

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

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

8-2. 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

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ので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、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。

【解説】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講じること。

2) 間質性肺炎(頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

[解説] 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講じること。

3) 精神神経障害(頻度不明): 錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、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、適切な処置を行うこと。

[解説] 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、外国でフルダラビンリン酸エステル注射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⁴⁵⁻⁴⁷。「Ⅷ. 13. 過量投与」の項を参照。

45) Grever M, et al: *Semin Oncol.* 17(5, Suppl 8): 39-48(1990)

46) Warrell PR, et al: *J Clin Oncol.* 4(1): 74-79(1986)

47) Spriggs DR, et al: *Cancer Res.* 46(11): 5953-5958(1986)

4) 腫瘍崩解症候群(頻度不明): 腫瘍崩解症候群(初期症状: 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ので、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(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)。

[解説] 本剤投与により腫瘍崩解症候群の発現が報告されている。Cheson, B. D.らは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解症候群の発現率は低いものの、発現した場合は重篤であると述べている。また、腫瘍崩解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を報告している⁴⁸。

48) Cheson BD, et al: *J Clin Oncol.* 16(7): 2313-2320(1998)

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、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行うこと。

[解説] 本剤投与により肺炎、敗血症等の重症日和見感染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。

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。

[解説] フルダラビンリン酸エステル注射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^{37,38)}。本剤投与期間中は溶血性貧血の兆候(溶血によるヘモグロビン低下及びケームス試験陽性)について綿密な検査を行うこと。

37) Myint H, et al.: Br J Haematol. 91(2): 341-344(1995)

38) Weiss RB, et al.: J Clin Oncol. 16(5): 1885-1889(1998)

7) 自己免疫性血小板減少症(頻度不明): 自己免疫性血小板減少症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。

[解説] 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。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 赤芽球癆(頻度不明): 赤芽球癆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。

[解説] 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。

9) 消化管出血(頻度不明): 消化管出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、適切な処置を行うこと。

[解説] 本剤投与により胃腸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。

10) 出血性膀胱炎(頻度不明): 出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

[解説] 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) 重篤な皮膚障害(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)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。

[解説] 本剤投与によりStevens-Johnson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。

12) 心不全(頻度不明): 心不全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、適切な処置を行うこと。

[解説] 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。

8-3. その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	5%未満	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 ^{注)}
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, 隣酵素変化
肝臓	ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 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, ウロビリルン尿		黄疸
皮膚	発疹, 表皮剥離	皮膚掻痒症	
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 ^{注)} , インフルエンザ様症状 ^{注)} , 末梢性浮腫 ^{注)} , 四肢痛 ^{注)}

注) 外国の臨床試験で報告された有害事象

8-4. 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常
一覧

●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
国内臨床試験における副作用一覧

(第I相臨床試験及び第II相臨床試験の累計〔承認時〕, 解析例数64例)

副作用		Grade				発現数	発現率 (%)
		1	2	3	4		
血液及び リンパ系障害	リンパ球減少症			53		53	82.8
	発熱性好中球減少症			2		2	3.1
心臓障害	動悸	5				5	7.8
	上室性不整脈		1	1		2	3.1
	洞性頻脈	1		1		2	3.1
	心室性不整脈	2				2	3.1
	上室性期外収縮	1				1	1.6
	心室肥大	1				1	1.6
耳及び迷路障害	耳閉感	1				1	1.6
	突発難聴		1			1	1.6
	耳鳴	1				1	1.6
眼障害	結膜炎	1	1			2	3.1
	眼精疲労	1				1	1.6
	結膜出血	1				1	1.6
	複視		1			1	1.6
	角膜炎	1				1	1.6
胃腸障害	悪心	21	4	1		26	40.6
	下痢	15	3	2		20	31.3
	便秘	5	7	1		13	20.3
	胃不快感	5	1			6	9.4
	口内炎	4	1			5	7.8
	腹痛	3				3	4.7
	消化不良	3				3	4.7
	口内乾燥	2				2	3.1
	胃炎		2			2	3.1
	血便排泄	1	1			2	3.1
	軟便	2				2	3.1
	レッチング(嘔気)	2				2	3.1
	歯痛	1	1			2	3.1
	嘔吐	2				2	3.1
	腹部膨満	1				1	1.6
	上腹部痛	1				1	1.6
	歯肉炎	1				1	1.6
	口の感覚鈍麻	1				1	1.6
	全身障害及び 投与局所様態	疲労	19	3			22
発熱		7*				7	10.9
倦怠感		3				3	4.7
末梢性浮腫		2				2	3.1
胸痛		1				1	1.6

GradeはCTC分類(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Ver.2.0)による。

副作用名はMedDRA/J Ver.7.0を使用

*Grade 0 の発熱3例を含む

副作用		Grade				発現数	発現率 (%)
		1	2	3	4		
感染症及び 寄生虫症	鼻咽頭炎	7	3			10	15.6
	感染	3	3	2		8	12.5
	咽頭炎	5	3			8	12.5
	膀胱炎		4			4	6.3
	帯状疱疹		2	2		4	6.3
	単純ヘルペス		2			2	3.1
	気管支炎			1		1	1.6
	慢性副鼻腔炎		1			1	1.6
	毛包炎	1				1	1.6
	ヘルペスウイルス感染	1				1	1.6
	喉頭炎	1				1	1.6
	肺炎			1		1	1.6
	腎盂腎炎			1		1	1.6
	白癬		1			1	1.6
	足部白癬	1				1	1.6
	尿路感染	1				1	1.6
代謝及び 栄養障害	食欲不振	19	4			23	35.9
	高尿酸血症	14*			1	15	23.4
	低アルブミン血症	8				8	12.5
	高カリウム血症	4				4	6.3
	低ナトリウム血症	4				4	6.3
	高カルシウム血症	2				2	3.1
	高血糖	1				1	1.6
	高ナトリウム血症	1				1	1.6
	高トリグリセリド血症	1				1	1.6
	低カルシウム血症	1				1	1.6
	低カリウム血症			1		1	1.6
筋骨格系及び 結合組織障害	背部痛	3				3	4.7
	筋痛	2	1			3	4.7
	関節痛	2				2	3.1
	筋骨格硬直	2				2	3.1
	関節炎		1			1	1.6
	骨痛	1				1	1.6
	頸部痛		1			1	1.6
	弾発指		1			1	1.6

GradeはCTC分類(National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria Ver.2.0)による。

副作用名はMedDRA/J Ver.7.0を使用

*Grade 0 の高尿酸血症を1例含む

副作用		Grade				発現数	発現率 (%)
		1	2	3	4		
神経系障害	頭痛	12	3			15	23.4
	浮動性めまい	4				4	6.3
	感覚減退	4				4	6.3
	味覚異常	3				3	4.7
	神経痛	1	2			3	4.7
	体位性めまい	1				1	1.6
	ニューロパシー	1				1	1.6
	嗅神経障害	1				1	1.6
	口腔知覚不全	1				1	1.6
	錯感覚	1				1	1.6
	末梢性感覚ニューロパシー	1				1	1.6
精神障害	不眠症	7	2			9	14.1
	不安	2				2	3.1
	うつ病	1	1			2	3.1
腎及び尿路障害	血尿	14	1			15	23.4
	蛋白尿	5	1			6	9.4
	頻尿	1	1			2	3.1
	排尿困難	1				1	1.6
	尿閉	1				1	1.6
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	上気道炎	6	4	3		13	20.3
	咳嗽	7				7	10.9
	アレルギー性鼻炎	2	1			3	4.7
	咽喉頭疼痛	2				2	3.1
	呼吸困難		1			1	1.6
	しゃっくり		1			1	1.6
	間質性肺疾患		1			1	1.6
	喉頭痛	1				1	1.6
	鼻部発赤		1			1	1.6
	鼻茸	1				1	1.6
	咽頭不快感	1				1	1.6
	喘鳴	1				1	1.6
	扁桃肥大		1			1	1.6
皮膚及び皮下組織障害	発疹	5	7			12	18.8
	局所性表皮剥脱	4				4	6.3
	多汗症	3				3	4.7
	そう痒症	3				3	4.7
	皮膚乾燥	1				1	1.6
	寝汗	1				1	1.6
血管障害	潮紅	3				3	4.7
	ほてり	2				2	3.1
	低血圧	1	1			2	3.1
	点状出血	1				1	1.6

GradeはCTC分類 (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria Ver.2.0) による。
副作用名はMedDRA/J Ver.7.0を使用

国内臨床試験における臨床検査値異常一覧

(第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験の累計〔承認時〕, 解析例数64例)

臨床検査項目		Grade				発現数	発現率 (%)
		1	2	3	4		
血液学的	白血球減少	3	17	30	12	62	96.9
	好中球減少	2	17	21	21	61	95.3
	ヘモグロビン減少	27	13	1	1	42	65.6
	赤血球減少	38		1		39	60.9
	血小板減少	23	7	5		35	54.7
	リンパ球減少			9		9	14.1
	ヘマトクリット減少	2				2	3.1
	白血球増加	2				2	3.1
	好中球増加	1				1	1.6
	血小板増加	1				1	1.6
	生化学・その他	CRP増加	25	4			29
ALT増加		22	5			27	42.2
AST増加		22	2			24	37.5
LDH増加		23				23	35.9
血中ビリルビン増加		10	6	1		17	26.6
ALP増加		11	1			12	18.8
γ-GTP増加		9	1	2		12	18.8
総蛋白減少		7				7	10.9
尿中ウロビリリン陽性		5				5	7.8
体重減少		5				5	7.8
血中クレアチニン増加		3	1			4	6.3
血中尿素増加		3				3	4.7
血中塩化物増加		2				2	3.1
血中尿酸減少		2				2	3.1
尿中ブドウ糖陽性		2				2	3.1
血中アルブミン減少		1				1	1.6
血中カルシウム減少		1				1	1.6
血中カリウム減少		1				1	1.6
血中ナトリウム増加		1				1	1.6
好酸球増加		1				1	1.6
尿潜血陽性		1				1	1.6
尿中白血球陽性	1				1	1.6	

GradeはCTC分類 (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria Ver.2.0)による。
副作用名はMedDRA/J Ver.7.0を使用

- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
(海外第Ⅱ相臨床試験：既治療例)
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	Grade3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)

- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
(海外第Ⅱ相臨床試験：未治療例)
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	Grade3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

8-5. 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
8-6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌である。
9. 高齢者への投与	<div data-bbox="555 416 1442 510" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> </div> <p>[解説] 一般に高齢者では生理機能が低下しており、薬剤の負担に対する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。</p>
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	<div data-bbox="555 674 1442 808" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 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。]</p> </div> <p>[解説] フルダラビンリン酸エステル注射剤の投与(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⁴³⁾。また、動物実験において、静脈内投与により、ラット及びウサギの胎児に骨変異の増加等が認められること及びラットへの経口投与において薬剤が胎児に分布することが確認されている。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. 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照)</p> <p style="text-align: right;">43) Khokha N, et al: Blood 90. (Suppl 1): 309b abstract 4142(1997)</p> <div data-bbox="555 1122 1442 1216" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中に移行することが認められている。]</p> </div> <p>[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³¹⁾。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。</p> <p style="text-align: right;">31) バイエル薬品社内資料。</p>
11. 小児等への投与	<div data-bbox="555 1413 1442 1507" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p> </div> <p>[解説] 小児等を対象とした臨床試験は実施されておらず、安全性が確立されていない。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」の項を参照
13. 過量投与	<div data-bbox="555 1715 1442 1888" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>徴候, 症状：外国の急性白血病を対象とした注射剤での臨床試験で、過量投与により失明, 昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。 処置：本剤の投与を中止し, 慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。</p> </div> <p>[解説] 外国の急性白血病患者を対象とした臨床試験で、フルダラビンリン酸エステル注射剤の投与(40～150mg/m²/日, 5～7日間連日)が検討され、遅発性の失明, 昏睡又は死亡といった不可逆性の中樞神経系障害の発現が報告されている^{45～47)}。本剤は、国内臨床試験で最大50mg/m²/日(5日間連日)までの投与が行われている</p>

が、重篤な中枢神経系障害は認められていない。しかし、本剤が過量投与された場合には注射剤同様の中枢神経系障害を発現する可能性があると考えられる。なお、本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤は知られていないことから、このような場合は直ちに投与を中止し、補助的療法を行うこと。

45) Grever M, et al.: *Semin Oncol.* 17(5, Suppl 8): 39-48(1990)

46) Warrell PR, et al.: *J Clin Oncol.* 4(1): 74-79(1986)

47) Spriggs DR, et al.: *Cancer Res.* 46(11): 5953-5958(1986)

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。)

[解説] PTPの誤飲対策のためのPTP製剤に共通の注意事項である(平成8年3月27日 日薬連発第240号による)。本剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

15. その他の注意

(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、急性白血病が発生したとの報告がある。

[解説] 外国でフルダラビンリン酸エステル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⁴⁹⁾。

49) Morrison VA, et al.: *J Clin Oncol.* 20(18): 3878-3884(2002)

(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。

[解説] 外国でフルダラビンリン酸エステル注射剤での治療中又は治療後に、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⁵⁰⁾。Davidovitz, Y.らは、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している。

50) Davidovitz Y, et al.: *Acta Haematol.* 98(1): 44-46(1997)

(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。

[解説] 国内第Ⅱ相臨床試験結果に基づき、白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン及び血小板数が最低値に至るまでの期間及び回復までの期間を記載した¹⁾。

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

(4) 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ので, 不妊など性腺に対する影響を考慮すること.

【解説】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⁵¹⁾.

51) バイエル薬品社内資料.

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1. 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

1-2. 副次的薬理試験

該当しない

1-3. 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。
- ・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。

上記の理由から、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〉

(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以上でヘキソ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⁵²⁾。

52) バイエル薬品社内資料。

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 μ g/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⁵³⁾。

53) バイエル薬品社内資料。

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⁵⁴⁾。

54) バイエル薬品社内資料。

④腎機能に対する作用

フルダラビンリン酸エステル⁵⁴⁾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⁵⁵⁾。

55) バイエル薬品社内資料。

(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GOT値、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⁵⁶⁾。

56) バイエル薬品社内資料。

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GOT及びGPT値には影響しなかった⁵⁷⁾。

57) バイエル薬品社内資料。

1-4. その他の薬理試験

特になし

2. 毒性試験

2-1. 単回投与毒性試験

ラット単回経口投与毒性試験

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、痙性歩行、被毛の乱れが、1,500mg/kg以上で軽度のるい瘦が、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が、雌雄のいずれにも死亡は認められなかった。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^{58)~60)}。

58) バイエル薬品社内資料。

59) バイエル薬品社内資料。

60) バイエル薬品社内資料。

2-2. 反復投与毒性試験

ラット反復経口投与毒性試験

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。ラット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/日であり、予定臨床用量を上回るものであった^{61,62)}。

61) バイエル薬品社内資料。

62) バイエル薬品社内資料。

イヌ反復経口投与毒性試験

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ほぼ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。また、15mg/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。イヌにおける無毒性量は、5日間投与試験で15mg/kg/日、4週間投与試験で4mg/kg/日であり、予定臨床用量を上回るものであった^{63,64)}。

63) バイエル薬品社内資料。

64) バイエル薬品社内資料。

2-3. 生殖発生毒性試験

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試験は、以下の理由から実施しなかった。

〈生殖発生毒性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の経口投与によるバイオアベイラビリティはラットで65.9～90.0%、イヌで78～101%と高く、薬物動態は静脈内投与とほぼ同様である。

上記の理由から、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。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。

〈フルダラビンリン酸エステル静脈内投与による生殖発生毒性試験の成績〉

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⁶⁵⁾ (Seg I)、器官形成期投与試験⁶⁶⁾ (Seg II) 及び周産期及び授乳期投与試験⁶⁷⁾ (Seg III) 並びにウサギを用いたSeg II 試験⁶⁸⁾ を実施した。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。

65) バイエル薬品社内資料。

66) バイエル薬品社内資料.
67) バイエル薬品社内資料.
68) バイエル薬品社内資料.

2-4. 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⁶⁹⁾、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験⁷⁰⁾、姉妹染色分体交換試験⁷¹⁾、HGPRT突然変異試験⁷²⁾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代謝活性化、代謝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⁷³⁾では陰性、小核試験⁷⁴⁾では陽性の結果であった。

69) バイエル薬品社内資料.
70) バイエル薬品社内資料.
71) バイエル薬品社内資料.
72) バイエル薬品社内資料.
73) バイエル薬品社内資料.
74) バイエル薬品社内資料.

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、刺激性は認められなかった⁷⁵⁾。

75) バイエル薬品社内資料.

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：フルダラ錠 [®] 10mg 劇薬，処方せん医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方せん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	使用期限：3年(外箱に表示) (安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1. 薬局での取り扱いについて	該当しない
4-2. 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。 「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」の項を参照。
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	錠剤10mg PTP包装 10錠(5錠×2)
7. 容器の材質	アルミニウムPTP(ブリスター包装)
8. 同一成分・同効薬	フルダラ [®] 静注用50mg
9. 国際誕生年月日	1991年4月18日
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：2007年1月26日 承認番号：21900AMY00009 製造販売一部変更承認年月日：2009年11月6日(効能・効果追加)
11. 薬価基準収載年月日	2007年6月8日
12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	2009年11月6日 「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」の効能・効果追加
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
14. 再審査期間	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：6年間(2007年1月26日～2013年1月25日) 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病：3年3ヵ月(2009年11月6日～2013年1月25日)
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。ただし，本剤は5日間連続経口投与した後，23日間の休薬期間を設け，これを1クールとする。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
フルダラ錠®10mg	1178463010101	4229002F1022	620004870

統一商品コード：341105266

JAN(バー)コード：4987341105266

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Tobinai K, et al.: J Clin Oncol. 24(1): 174-180 (2006)
- 2) Boogaerts MA, et al.: J Clin Oncol. 19(22): 4252-4258 (2001)
- 3) Rossi J-F, et al.: J Clin Oncol. 22(7): 1260-1267 (2004)
- 4) Ogawa Y, et al.: Ann Oncol. 17(2): 330-333 (2006)
- 5) 有馬直道ほか: 癌と化学療法 26(5): 619-629 (1999)
- 6) Brockman RW, et al.: Cancer Res. 40(10): 3610-3615 (1980)
- 7) Huang P, et al.: J Biol Chem. 265(27): 16617-16625 (1990)
- 8) Huang P, et al.: Mol Pharmacol. 39(4): 449-455 (1991)
- 9) Tseng W-C, et al.: Mol Pharmacol. 21(2): 474-477 (1982)
- 10) Sandoval A, et al.: Clin Cancer Res. 2(10): 1731-1741 (1996)
- 11) Rao VA, et al.: Clin Cancer Res. 9(8): 3204-3212 (2003)
- 12) Yamauchi T, et al.: Clin Cancer Res. 7(11): 3580-3589 (2001)
- 13) White EL, et al.: Cancer Res. 42(6): 2260-2264 (1982)
- 14) Gandhi V, et al.: Cancer Res. 48(2): 329-334 (1988)
- 15) バイエル薬品社内資料.
- 16) Clodi K, et al.: Br J Haematol. 103(1): 217-219 (1998)
- 17) Di Gaetano N, et al.: Br J Haematol. 114(4): 800-809 (2001)
- 18) Lathan B, et al.: Eur J Cancer Clin Oncol. 24(12): 1891-1895 (1988)
- 19) Spriggs D, et al.: Biochem Pharmacol. 35(2): 247-252 (1986)
- 20) Bai L, et al.: J Cancer Res Clin Oncol. 124(7): 367-373 (1998)
- 21) バイエル薬品社内資料.
- 22) Bai L, et al.: Oncol Rep. 7(11): 33-38 (2000)
- 23) バイエル薬品社内資料.
- 24) バイエル薬品社内資料.
- 25) Oscier D, et al.: Hematology Journal. 2(5): 316-321 (2001)
- 26) バイエル薬品社内資料.
- 27) Williams G, et al.: Proceedings of ASCO. 17: 219a abstract 845 (1998)
- 28) バイエル薬品社内資料.
- 29) Reichelova V, et al.: J Liq Chromatogr. 18: 1123-1135 (1995)
- 30) バイエル薬品社内資料.
- 31) バイエル薬品社内資料.
- 32) バイエル薬品社内資料.
- 33) バイエル薬品社内資料.
- 34) バイエル薬品社内資料.
- 35) Lenz G, et al.: Cancer. 101(5): 883-893 (2004)
- 36) Fenchel K, et al.: Leuk Lymphoma. 18(5-6): 485-492 (1995)
- 37) Myint H, et al.: Br J Haematol. 91(2): 341-344 (1995)
- 38) Weiss RB, et al.: J Clin Oncol. 16(5): 1885-1889 (1998)
- 39) Maung ZT, et al.: Br J Haematol. 88(3): 649-652 (1994)
- 40) Williamson LM, et al.: Lancet. 348(9025): 472-473 (1996)
- 41) Cheson BD, et al.: J Clin Oncol. 12(10): 2216-2228 (1994)
- 42) Malspeis L, et al.: Semin Oncol. 17(5, Suppl 8): 18-32 (1990)
- 43) Khokha N, et al.: Blood 90. (Suppl 1): 309b abstract 4142 (1997)
- 44) Gandhi V, et al.: J Clin Oncol. 11(1): 116-124 (1993)
- 45) Grever M, et al.: Semin Oncol. 17(5, Suppl 8): 39-48 (1990)

- 46) Warrell PR, et al.: J Clin Oncol. 4(1): 74-79(1986)
- 47) Spriggs DR, et al.: Cancer Res. 46(11): 5953-5958(1986)
- 48) Cheson BD, et al.: J Clin Oncol. 16(7): 2313-2320(1998)
- 49) Morrison VA, et al.: J Clin Oncol. 20(18): 3878-3884(2002)
- 50) Davidovitz Y, et al.: Acta Haematol. 98(1): 44-46(1997)
- 51) バイエル薬品社内資料.
- 52) バイエル薬品社内資料.
- 53) バイエル薬品社内資料.
- 54) バイエル薬品社内資料.
- 55) バイエル薬品社内資料.
- 56) バイエル薬品社内資料.
- 57) バイエル薬品社内資料.
- 58) バイエル薬品社内資料.
- 59) バイエル薬品社内資料.
- 60) バイエル薬品社内資料.
- 61) バイエル薬品社内資料.
- 62) バイエル薬品社内資料.
- 63) バイエル薬品社内資料.
- 64) バイエル薬品社内資料.
- 65) バイエル薬品社内資料.
- 66) バイエル薬品社内資料.
- 67) バイエル薬品社内資料.
- 68) バイエル薬品社内資料.
- 69) バイエル薬品社内資料.
- 70) バイエル薬品社内資料.
- 71) バイエル薬品社内資料.
- 72) バイエル薬品社内資料.
- 73) バイエル薬品社内資料.
- 74) バイエル薬品社内資料.
- 75) バイエル薬品社内資料.

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】

フルダラビンリン酸エステル錠及びフルダラビンリン酸エステル注射剤の両製剤が、「再発・難治性の慢性リンパ性白血病」及び「未治療の慢性リンパ性白血病」の両疾患の治療薬として承認されている英国における錠剤の添付文書の概要を以下に示す。

国名	英国
会社名	英国・バイエルヘルスケア社
販売名	Fludara oral 10 mg film-coated tablet.
剤形・規格	フィルムコーティング錠：1錠中、フルダラビンリン酸エステルを10mg含有
発売年	2000年(慢性リンパ性白血病：2004年適応追加)
効能・効果	骨髄機能が十分に保持されているB細胞性慢性リンパ性白血病患者の治療。 フルダラ錠による未治療例への治療は、進行した病態、すなわちRai分類Ⅲ／Ⅳ(Binet分類C)の患者、又はRai分類Ⅰ／Ⅱ(Binet分類A／B)で疾患に伴う症状を呈する患者又は疾患進行を認める患者にのみ開始すること。

用法・用量

フルダラ錠は抗腫瘍薬治療の経験を積んだ医師によって処方されること。

フルダラ錠は空腹時あるいは食後いずれでも服用することができる。錠剤は水とともに服用し、嚥んだり割ったりしてはならない。

・成人

推奨用量はフルダラビンリン酸エステルとして40mg/m²(体表面積)で、28日ごとに5日間連日経口投与する。この用量はフルダラビンリン酸エステル注射剤の推奨用量(1日量25mg/m²)の1.6倍量に相当する。

次表にフルダラ錠の錠数を決定するための手引きを示す。

体表面積 (BSA) [m ²]	体表面積に基づき計算される総1日用量 (整数値に切り上げあるいは切り下げ) [mg/day]	1日あたりの錠数 (総1日用量)
0.75～0.88	30～35	3 (30mg)
0.89～1.13	36～45	4 (40mg)
1.14～1.38	46～55	5 (50mg)
1.39～1.63	56～65	6 (60mg)
1.64～1.88	66～75	7 (70mg)
1.89～2.13	76～85	8 (80mg)
2.14～2.38	86～95	9 (90mg)
2.39～2.50	96～100	10 (100mg)

治療期間は治療の成功及びフルダラ錠への耐受性に依存する。最良の効果が得られるまで(完全寛解あるいは部分寛解、通常6クール)投与し、その後、投与は中止すること。

初回クール(フルダラによる治療開始時)での用量調節は推奨されない(腎機能障害のある患者を除く)。

フルダラによる治療を受けている患者は、効果と毒性の点から綿密に観察すること。

個々の患者の投与量は血液毒性を観察することにより慎重に調節すること。

次クール開始時に細胞数が少なすぎて推奨用量が投与できず、かつ治療に関連した骨髄抑制の徴候が認められる場合には、顆粒球数が $1.0 \times 10^9/L$ 、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上に回復するまで、予定された次クールの治療開始を延期すること。治療の延期は最長2週間までにとどめること。顆粒球数と血小板数が2週間の延期後に回復していない場合、用量は下表中に示した用量調節によって減量すること。

顆粒球数 及び/又は 血小板数 [$10^9/L$]	フルダラビンリン酸エステル用量	
0.5~1.0	50~100	30mg/m ² /日
<0.5	<50	20mg/m ² /日

血小板減少症が原疾患に関連する場合、用量は減量してはならない。

2クールの治療で効果が認められず、また、血液毒性がほとんど認められない場合には、慎重な用量調節により、続く治療クールにおいてより高用量のフルダラビンリン酸エステルの投与は考慮できるかもしれない。

・腎機能障害のある患者

腎機能障害のある患者に対して用量は調節すること。クレアチニンクリアランスが30~70mL/分である場合、用量を50%まで減量し、また、毒性評価のために綿密な血液検査による観察を行うこと。

クレアチニンクリアランスが30mL/分未満の場合、フルダラ錠の使用は禁忌である。

・肝機能障害のある患者

肝機能障害のある患者に対するフルダラの使用についてのデータはない。フルダラを肝機能障害のある患者に投与する場合には十分注意すること。

・小児

小児におけるフルダラ錠の安全性及び有効性は確立していない。したがって、小児へはフルダラを使用しないこと。

・高齢者

高齢者(75歳以上)におけるフルダラの使用データは限定されているので、これらの患者へフルダラを投与する際には注意を払うこと。

70歳以上の患者ではクレアチニンクリアランスを測定すること。

2. 海外における臨床試験
支援情報

FDA薬剤胎児危険度分類：カテゴリ D

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，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】

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 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) 授乳中の女性に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中に移行することが認められている.]

(参考)

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.

XIII 備考

1. その他の関連資料

特になし

製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
<http://www.bayer.co.jp/byl>



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

プロモーション提携

ジェンザイム・ジャパン株式会社
〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目3番1号
<http://www.genzyme.co.jp/>

genzyme

資料記号

FLU-09-9111