

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[®] 静注用 50mg

Fludara[®] 50 mg

抗悪性腫瘍剤

フルダラビンリン酸エステル点滴静注用

〈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。
同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。
- 1.2 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、9.1.1、11.1.1、11.1.5 参照]
- 1.3 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[8.2 参照]
- 1.4 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。[11.1.6 参照]
- 1.5 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病(GVHD : graft versus host disease)があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。[11.1.6 参照]
- 1.6 ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。[2.3、10.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

CONTENTS

■ 開発の経緯	3
■ 特徴	4
■ 製品情報	
警告	5
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	9
相互作用	10
副作用	10
適用上の注意	12
その他の注意	12
使用上の注意	12
■ 臨床成績	
慢性リンパ性白血病	
■ 国内第Ⅰ相臨床試験(用量探索試験)(試験番号94376)	13
■ 国内第Ⅱ相臨床試験(試験番号96032)	14

日本標準商品分類番号

874229

劇薬・処方箋医薬品[※]

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

フルダラ[®] 静注用 50mg

抗悪性腫瘍剤

Fludara[®] 50 mg

フルダラビンリン酸エステル点滴静注用

〈薬価基準収載〉

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及び

マントル細胞リンパ腫

■ 海外第Ⅲ相臨床試験(試験番号93103)(海外データ) … 22

同種造血幹細胞移植の前治療

■ 国内第Ⅱ相臨床試験(高上班ミニ移植研究) … 26

■ 海外第Ⅱ相臨床試験(試験番号302085)(海外データ) … 31

■ 薬物動態

血漿中濃度

■ 血漿中濃度(成人患者) … 35

分布

■ 活性代謝物2F-ara-ATPの細胞内濃度(成人患者)
(外国人データ) … 38

■ 蛋白結合率(*in vitro*) … 38

■ 組織内分布(ラット) … 39

代謝

■ 推定代謝経路 … 40

排泄

■ 排泄(成人患者) … 41

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) … 42

■ 薬効薬理

作用機序 … 44

非臨床試験 … 46

■ 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

■ 安全性薬理試験(ラット、マウス) … 54

毒性試験

■ 毒性試験(ラット、イヌ、ウサギ) … 55

■ 有効成分に関する理化学的知見 … 58

■ 製剤学的事項 … 59

■ 取扱い上の注意 … 60

■ 包装 … 60

■ 関連情報 … 60

■ 主要文献 … 61

■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 … 62

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。

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

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

また、2019年3月、再生医療等製品の承認に伴い、フルダラ®静注用50mgに「腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置」の効能又は効果が追加され、2022年6月には「再発又は難治性の急性骨髄性白血病」の効能又は効果が追加されました。

特 徴

1. フルダラ[®] 静注用50mgは、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫及び急性骨髄性白血病」、「急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫における同種造血幹細胞移植の前治療」及び、「腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置」を効能又は効果とするプリンアナログ製剤です。
2. 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験では、本剤の奏効率(完全寛解及び部分寛解)は40%(10/25例)でした。(14～21頁)
3. 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(承認時評価資料)*では、本剤の奏効率(完全寛解及び部分寛解)は55.3%(26/47例)でした。[検証的解析結果](22～25頁)
4. 本剤とブスルファン併用による同種造血幹細胞移植の前治療法を検討した国内第Ⅱ相臨床試験では、同種造血幹細胞移植施行後、移植後28日までに移植幹細胞の生着が100%(30/30例)に認められ、移植後100日までに移植関連死亡例は認められませんでした。(26～29頁)
5. 慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中、40例(97.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。
6. 重大な副作用として、骨髄抑制、間質性肺炎、精神神経障害、腫瘍崩壊症候群、重症日和見感染、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、赤芽球癆、脳出血、肺出血、消化管出血、出血性膀胱炎、重篤な皮膚障害、心不全、進行性多巣性白質脳症(PML)が報告されています。主な副作用は悪心、嘔吐、脱力感、LDH上昇、AST上昇、ALT上昇、総ビリルビン上昇、BUN上昇、蛋白尿、発熱、疲労でした。
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。

*:特徴3の臨床成績には承認用量よりも高用量が使用されています。

「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

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。
- 1.2 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.1、9.1.1、11.1.1、11.1.5 参照]
- 1.3 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[8.2 参照]
- 1.4 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。[11.1.6 参照]
- 1.5 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。[11.1.6 参照]
- 1.6 ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。[2.3、10.1 参照]

禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

成分・含量	1バイアル中 フルダラビンリン酸エステル50mg含有
添加剤	D-マンニトール50mg、pH調整剤

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤
pH ^{注)}	7.2~8.2
浸透圧比 ^{注)}	約2(生理食塩液に対する比)

注) 50mgを注射用水1mLに溶解したとき

効能又は効果

4. 効能又は効果

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

効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病〉

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

用法及び用量

6. 用法及び用量

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $20\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜増減する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $30\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を6日間連日点滴静注(約30分)する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病〉

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

用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.1 腎機能が低下している患者(クレアチニンクリアランスが $30\sim 70\text{mL}/\text{分}$)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($\text{mL}/\text{分}$)	投与量(mg/m^2)
70	18
50	14
30	12

7.2 本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量(最大 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$)を考慮する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

7.3 他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。

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

**重要な
基本的注意****8. 重要な基本的注意**

〈効能共通〉

- 8.1 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
[1.2、9.1.1、11.1.1、11.1.5、11.1.9、11.1.10、15.1.3 参照]
- 8.2 遷延性のリンパ球減少(特にCD4陽性リンパ球の減少)により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。[1.3、11.1.5 参照]
- 8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.5 参照]

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

- 8.4 本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
- 8.4.1 本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
- 8.4.2 本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病〉

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

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

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

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

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

9.2 腎機能障害患者

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

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

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

副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

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 参照]

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ヵ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、妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。[2.2、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

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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

相互作用

10. 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		ともに骨髄抑制作用を有する。

副作用

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制(頻度不明)

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

11.1.2 間質性肺炎(頻度不明)

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

11.1.3 精神神経障害(頻度不明)

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

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

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

11.1.5 重症日和見感染(頻度不明)

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

11.1.6 自己免疫性溶血性貧血(頻度不明)

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

副作用

11.1.7 自己免疫性血小板減少症(頻度不明)

11.1.8 赤芽球癆(頻度不明)

11.1.9 脳出血、肺出血、消化管出血(いずれも頻度不明)

[8.1 参照]

11.1.10 出血性膀胱炎(頻度不明)

血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1.11 重篤な皮膚障害(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 心不全(頻度不明)

11.1.13 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

注)慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度

適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル20mg/mL）、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。
- 14.1.2 他の薬剤との混注を避けること。配合変化を起こす可能性がある。
- 14.1.3 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹼でよく洗うこと。

その他の注意

15. 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 本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。
- 15.1.3 固形腫瘍患者を対象とした外国の第I相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間（中央値）は、13日（範囲：3～25日）であり、血小板については16日（範囲：2～32日）であった。[8.1 参照]
- 15.1.4 男性において、本剤による治療中、精子のDNA損傷が認められたという報告がある。[9.4.1、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3版）電子添文に基づき作成

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。

慢性リンパ性 白血病

国内第I相 臨床試験

■国内第I相臨床試験(用量探索試験) (試験番号94376)¹⁾

●試験概要

目的及び対象：慢性リンパ性白血病及び成人T細胞白血病・リンパ腫患者15例を対象に、忍容性、安全性、薬物動態を検討する。

方 法：多施設共同、オープン試験。

フルダラビンリン酸エステル15、20、25mg/m²/日を5日間連日点滴静注する。

評 価 項 目：＜主要評価項目＞

忍容性、安全性(日本癌治療学会・固形がん化学療法効果増強の判定基準に基づいて評価)

＜副次評価項目＞

薬物動態、有効性

●安全性(主要評価項目)

15mg/m²/日投与ではグレード3以上の副作用(自他覚症状及び一般臨床検査値異常)は認められず、20ならびに25mg/m²/日投与では用量依存的にグレード3以上の副作用発現例が増加した。また、血液検査においては血小板減少、好中球減少などの骨髄機能抑制が認められ、本剤のDose limiting factorと考えられた。

これらの成績から、本剤の最大耐量は25mg/m²/日であり、第II相臨床試験での至適投与量は20mg/m²/日と判断された。

投与量別副作用(自他覚症状)

投与量	登録例数	発現例数	発現件数	有害事象				副作用(関連性あり)				
				グレード				全体	グレード			
				1	2	3	4		1	2	3	4
15mg/m ² /日	3	2	9	5	4	0	0	9/9	5	4	0	0
20mg/m ² /日	6	5	13	5	6	1	1	5/13	2	2	0	1
25mg/m ² /日	6	6	18	5	9	4	0	13/18	4	6	3	0

1)有馬直道ほか：癌と化学療法. 26(5): 619-629(1999)(承認時評価資料)

4. 効能又は効果(抜粋)

○貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

6. 用法及び用量(抜粋)

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫〉

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜増減する。

慢性リンパ性
白血病

国内第Ⅱ相
臨床試験

■ 国内第Ⅱ相臨床試験(試験番号96032)^{2, 3)}

● 試験概要

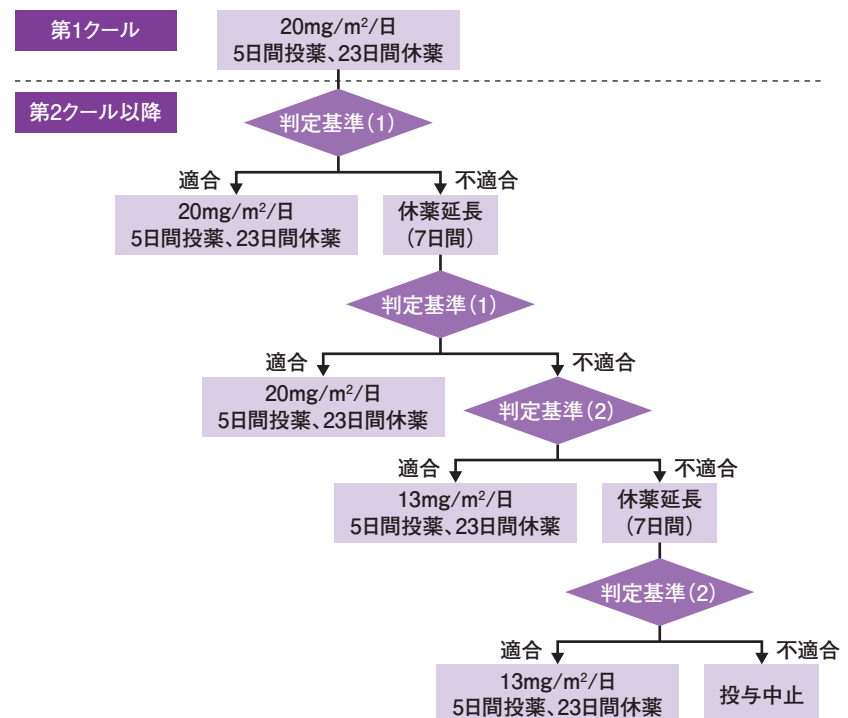
目的及び対象：貧血または血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者、ならびにそれ以外の難治性・再発慢性リンパ性白血病患者26例を対象に、有効性、安全性を検討する。

方 法：多施設共同、オープン試験。

フルダラビンリン酸エステル20mg/m²/日を5日間連日点滴静注(30分)し、その後23日間休薬した。

これを1クールとして3クール投与し、効果が認められない場合は中止、効果が認められた場合は、最大6クールまで投与を繰り返した。なお、第2クール目以降は、血液検査、肝・腎機能検査、その他のグレード3以上の有害事象が認められた場合、休薬期間の延長または投与量を2/3量(13mg/m²/日)に減量した。

・各クールの投与開始方法



[各クール開始判定基準]

	判定基準(1)	判定基準(2)
白血球数	≥3,000/mm ³	≥2,000/mm ³
血小板数	≥50,000/mm ³ (血小板輸血による回復も含む)	≥30,000/mm ³ (血小板輸血による回復も含む)
血色素量	≥8.0g/dL (輸血による回復も含む)	≥8.0g/dL (輸血による回復も含む)
AST(GOT)、ALT(GPT)	≤各施設の正常値上限の3倍 (原疾患による異常を除く)	≤各施設の正常値上限の3倍 (原疾患による異常を除く)
血清クレアチニン	≤1.5mg/dL	≤1.5mg/dL
BUN	≤各施設の正常値上限の1.5倍	≤各施設の正常値上限の1.5倍
総ビリルビン	≤1.5mg/dL	≤1.5mg/dL

2) 宮脇修一ほか：臨床血液. 40(12): 1236-1244(1999)

3) 社内資料 国内第Ⅱ相臨床試験：慢性リンパ性白血病(承認時評価資料)

慢性リンパ性
白血病国内第Ⅱ相
臨床試験

●試験概要(つづき)

評価項目:<主要評価項目>

有効性:下記の基準に従い評価した。

測定可能病変、評価可能病変、末梢血液検査、骨髄検査の4項目を評価し、これら4項目の総合評価(抗腫瘍効果)を主要評価項目とした。

・評価基準

A 測定可能病変・評価可能病変

日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」*1により評価した。

B 末梢血液検査

NCI(National Cancer Institute)効果判定基準を参考に、日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に準じ、CR、PRは以下の基準を4週間以上持続したものとした。

		CR	PR	NC	PD
末梢血液	好中球数	≥1,500/mm ³	≥1,500/mm ³ または 50%以上の改善		—
	血小板数	≥100,000/mm ³	≥100,000/mm ³ または 50%以上の改善	PRとPDの間、 または4週間未 満の改善	—
	血色素量 (輸血なし)	≥11.0g/dL	≥11.0g/dLまたは 50%以上の改善		—
	リンパ球数	≤4,000/mm ³	50%以上の減少		50%以上の増加

C 骨髄検査

NCIの判定基準を参考に、日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に準じ、CRはリンパ球30%以下が4週間以上持続したものとし、それ以外はNCと判定した。

D 総合評価

A～Cの評価項目より、以下の基準で評価した。

CR: 評価病巣の判定全てがCRに該当する場合

PR: 各評価が全てPRか、またはCR、PR、NCが混在する場合はCR+PRの数が半数以上

NC: 各評価が全てNCか、またはCR、PR、NCが混在する場合はNCの数がCR+PRより多い

PD: 各評価病巣の判定のいずれかがPDの場合、または新病巣の出現がある場合

*1 日本癌治療学会:日本癌治療学会誌. 21(5):943-953(1986)

<副次評価項目>

安全性(JCOG[Japan Clinical Oncology Group]の副作用判定基準に基づいて評価)

・安全性評価

JCOG(Japan Clinical Oncology Group)の副作用判定基準*2に従い、記載のない項目については以下の基準で評価した。

グレード0: 症状がみられない、変化がみられない。

グレード1: 患者の日常生活に影響を与えない程度、検査値については補正を必要としない程度の軽度の異常。

グレード2: 患者の日常生活を妨げる程度の中等度の異常。多少の支持、補正のための治療が必要だが、投与は中止する必要がない。

グレード3: 強度の異常で、補正あるいは投与を延期ないし中断する必要がある。

グレード4: 生命の危険を伴う、忍容できない毒性。投与を再開する場合は、再発現のないよう減量する。

この種の毒性は回復困難及び、あるいは致死性である。

*2 Tobinai K, et al.: Jpn J Clin Oncol. 23(4):250-257(1993)

慢性リンパ性
白血病
国内第Ⅱ相
臨床試験

●患者背景

背景因子	全投与例 (例数)	プロトコール 適格例(例数)
性別	男 16 女 10	13 10
年齢	31~44歳 2 45~64歳 12 65~75歳 12	2 9 12
入院・外来	入院 15 入院⇔外来 11	13 10
診断名	B-CLL *1 貧血または血小板減少症 有 1 無*3 T-CLL/PL *2 貧血または血小板減少症 有 1	21 1 1
Rai病期分類	0 1 2 3 4	1 2 5 7 8
Performance status	0 1 2	16 6 1
既往歴	無 有	12 11
合併症	無 有	9 14
アレルギー歴	無 有	22 1
化学療法歴	無 有	9 14
放射線療法歴	無 有	21 2
他の治療歴	無 有	22 1
併用薬・併用療法	無 有	4 19

*1 B-cell chronic lymphocytic leukemia

*2 T-cell chronic lymphocytic leukemiaとprolymphocytic leukemiaの混合型

*3 貧血または血小板減少症を伴わないものの前治療薬に対して無効であり、難治性慢性リンパ性白血病と判定

慢性リンパ性
白血病国内第Ⅱ相
臨床試験

●有効性

・抗腫瘍効果[総合評価](主要評価項目)

貧血または血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病全例における奏効率は、40.0% (10/25例)であった。また、プロトコール適格例における奏効率は、39.1% (9/23例)であった。

測定可能病変及び評価可能病変における奏効率は、それぞれ50.0% (8/16例)、33.3% (5/15例)であった。本試験における難治性慢性リンパ性白血病患者有効例7例の奏効到達までの期間は、中央値8週(範囲:4~17週)であった。

貧血または血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病全例

評価 (例数)				解析対象 (例数)	奏効率 (CR+PR)		
CR	PR	NC	PD		例数	%	(95%信頼区間)
1	9*	11	4	25*	10	40.0	(21.1~61.3)

*13mg/m²/日への減量例2例を含む。

プロトコール適格例

評価 (例数)				解析対象 (例数)	奏効率 (CR+PR)		
CR	PR	NC	PD		例数	%	(95%信頼区間)
1	8*	9	5	23*	9	39.1	(19.7~61.5)

*13mg/m²/日への減量例2例を含む。

測定可能病変、評価可能病変、末梢血液検査、骨髄検査(プロトコール適格例)

抗腫瘍効果	評価 (例数)						解析対象 (例数)	奏効率 (CR+PR)		
	CR	PR	NC	PD	xu	xo		例数	%	(95%信頼区間)
測定可能病変*1	2	6	6	2	0	7	16	8	50.0	(24.7~75.3)
評価可能病変*2	1	4	8	2	1	7	15	5	33.3	(11.8~61.6)
末梢血液検査	4	1	16	2	0	0	23	5	21.7	(7.5~43.7)
骨髄検査	3	—	16	—	4	0	19	3	15.8	(3.4~39.6)

xu:評価不能 xo:評価対象外

*1 リンパ腫等

*2 脾腫、肝腫等

奏効到達期間

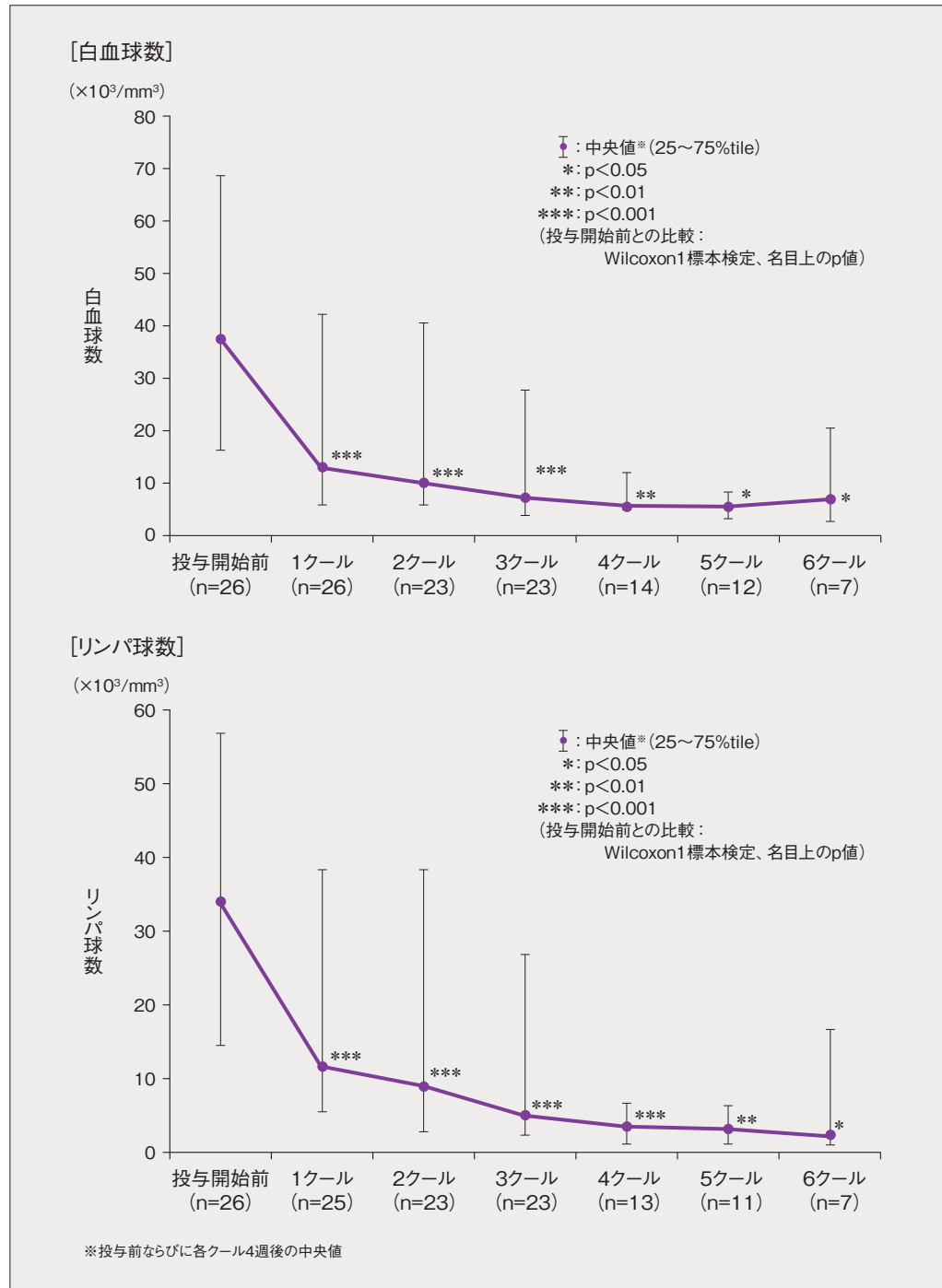
例数	中央値(範囲)
7	8週(4~17週)

慢性リンパ性
白血病
国内第Ⅱ相
臨床試験

・末梢血液検査

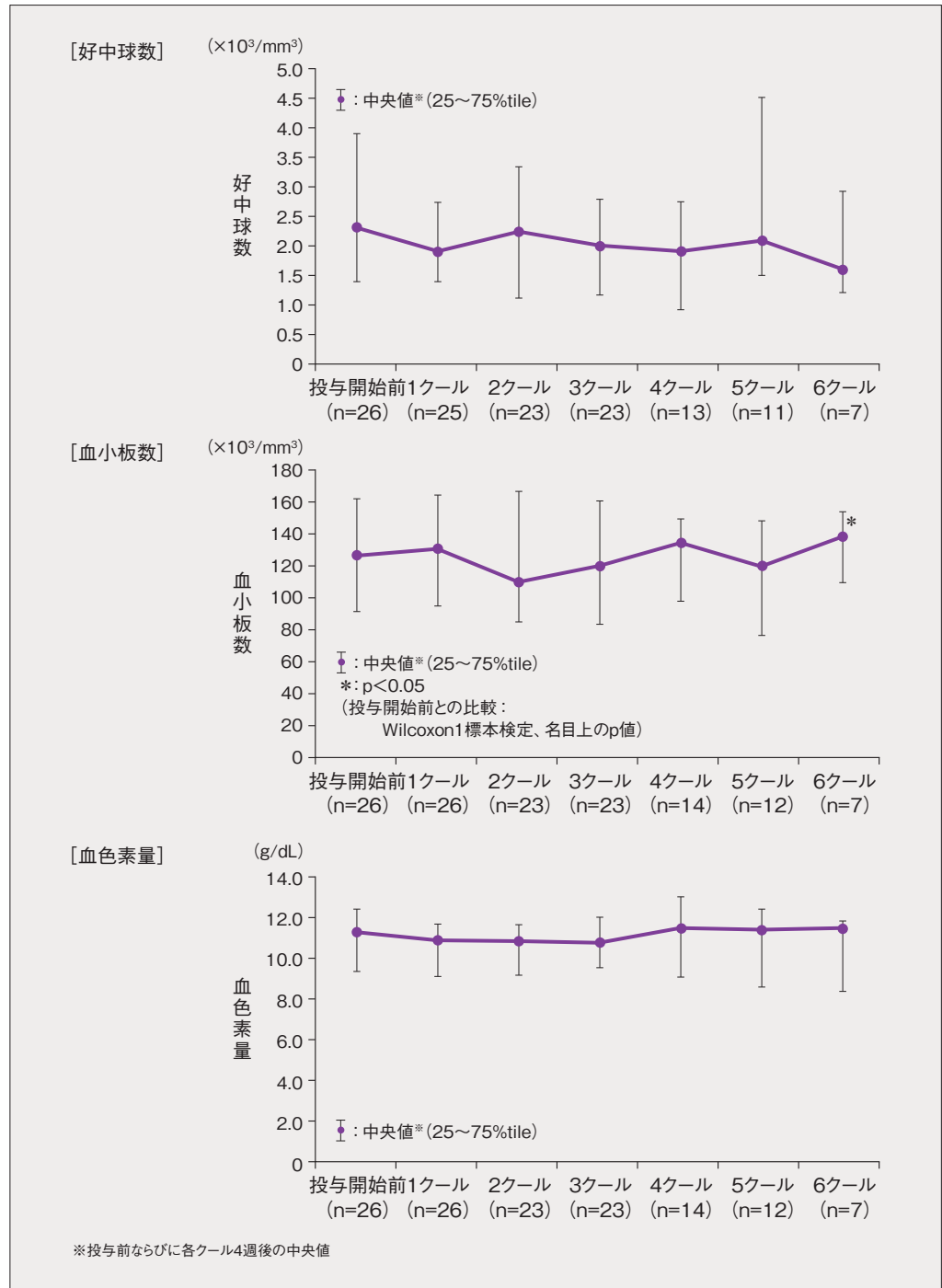
白血球数及びリンパ球数はフルダラビンリン酸エステル投与開始後に減少し、いずれの時期においても投与前に比べ有意な減少が認められた ($p < 0.05 \sim 0.001$ 、Wilcoxon1標本検定、名目上のp値)。

末梢血液検査値の推移(1)



慢性リンパ性
白血病
国内第Ⅱ相
臨床試験

末梢血液検査値の推移(2)



慢性リンパ性
白血病

国内第Ⅱ相
臨床試験

●安全性(副次評価項目)

全投与例26例における自他覚症状の副作用は11例(42.3%)に認められ、主な副作用は発熱4例(15.4%)、悪心、疲労、脱力(感)、手指感覚異常が各2例(7.7%)などであった。

臨床検査値異常の副作用は24例(92.3%)に認められ、主な副作用は好中球減少17例(65.4%)、血小板減少11例(42.3%)、白血球減少8例(30.8%)などであった。

血液化学・尿検査では、肝・腎機能における副作用が6例に認められた。主な検査値異常は、LDH上昇4例(15.4%)、ALT(GPT)上昇2例(7.7%)、尿蛋白異常2例(8.0%)などであった。

重篤な副作用(グレード4)として好中球減少6例、血小板減少1例が認められ、投与中止に至った有害事象が3例(間質性肺炎1例、水痘1例、肝脾腫の増大及び末梢血液検査値の増悪1例)認められ、死亡例は認められなかった。

副作用(自他覚症状)

症 状	発 現 例 数	関連性／グレード										本剤との関連が 疑われた副作用 発現例数(%) (n=26)	
		関連なし				可能性 あり			おそらく あり		不明		
		1	2	3	4	1	2	3	1	2	1		2
総発現例数	20	9				11						11(42.3)	
呼吸器系	咳 咽頭炎 呼吸困難 低酸素血(症) 肺炎 間質性肺炎	4 1 1 2 2 1	2 1	1								1 1 1 1	1(3.8) 1(3.8) 1(3.8) 1(3.8)
骨格筋系	関節痛	1	1										
消化器系	悪心 胃炎 肛門異常 食欲不振 胆道痛 便秘	4 1 1 2 1 1	2 1			1			1				2(7.7) 1(3.8)
心臓血管系	血圧上昇 脈拍数増加	3 2	2 1		1								1(3.8)
神経系	脱力(感) 手指感覚異常 頭痛 めまい	4 2 1 1	2			2 2							2(7.7) 2(7.7)
全身症状	発熱 疲労 さむけ 体重減少 体重増加	7 3 1 7 1	1 1	1 3		1 1	2		1 1				4(15.4) 2(7.7) 1(3.8)
皮膚系	皮膚掻痒症 口唇疱疹 フレグモーネ (蜂巣炎、蜂窩織炎) 水痘	1 1 1 1			1		1			1			1(3.8) 1(3.8) 1(3.8)

慢性リンパ性
白血病
国内第Ⅱ相
臨床試験

臨床検査値異常

検査項目 (n=26)	グレード					異常変動発現例数 (%)
	0	1	2	3	4	
総発現例数	24					24(92.3)
血小板減少	1	4	4	1	1	11(42.3)
血色素量減少	0	0	2	5	0	7(26.9)
白血球減少	0	2	2	4	0	8(30.8)
好中球減少	0	1	3	7	6	17(65.4)
好中球増加	1* ¹					1(3.8)
リンパ球減少* ²	6					6(23.1)
赤血球減少* ²	7					7(26.9)
ALT(GPT)上昇	0	2	0	0	0	2(7.7)
ALP上昇	0	0	1	0	0	1(3.8)
総ビリルビン上昇	0	0	1	0	0	1(4.2)* ³
尿蛋白異常	0	1	1	0	0	2(8.0)* ⁴
γ-GTP上昇* ²	1					1(3.8)
LDH上昇* ²	4					4(15.4)

*1 投与前に低値異常(グレード3)を示していたが、投与後、高値異常を認めた。

*2 グレードの分類なし

*3 n=24

*4 n=25

臨床成績

本剤は、国内において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、国内の承認外となる高用量の成績です。

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

海外第Ⅲ相 臨床試験

■ 海外第Ⅲ相臨床試験(試験番号93103) (海外データ)^{4, 5)}

● 試験概要

目的及び対象：治療歴を有する再発又は再燃低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫47例を対象に、有効性、安全性を検討する。

方 法：多施設共同、非盲検無作為化比較試験。

フルダラビンリン酸エステル25mg/m²/日を5日間連日点滴静注した。投与は28日ごとに、最大10クールまで繰り返した。

評価項目：＜主要評価項目＞

有効性：奏効率(完全寛解及び部分寛解) [検証的な解析項目]、無増悪生存期間(PFS; 治療開始からPDが記録された日までの期間) [検証的な解析項目]

＜副次評価項目＞

有効性：治療成功期間(TTF)、後治療移行までの期間(Freedom from the need for additional therapy)、全生存期間(OS)及びQuality of Life(QOL)を評価した。更にフォローアップ期間ではPFS、後治療移行までの期間及びOSについて追跡を行った。

安全性(NCI-CTCのグレード判定に基づいて評価)

4) 社内資料 海外第Ⅲ相臨床試験：再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫(承認時評価資料)
5) Klasa RJ, et al. : J Clin Oncol. 20(24): 4649-4654(2002)
本試験はBerlex Canada社(現バイエル社)の支援により実施された

4. 効能又は効果(抜粋)

- 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
マンテル細胞リンパ腫
急性骨髄性白血病

6. 用法及び用量(抜粋)

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫〉
通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜増減する。

低悪性度B細胞性
非ホジキンリンパ
腫及びマントル
細胞リンパ腫
海外第Ⅲ相
臨床試験

●患者背景

背景因子		例数
性別	男	27
	女	20
年齢(中央値:範囲) (歳)	男	57.9(32.5~81.0)
	女	60.5(31.8~79.7)
組織分類 (Local pathologist)	SLL	10(21%)
	FSCCL	12(26%)
	FML	23(49%)
	その他	2(4%)
組織分類 (Reference pathologist)	SLL	8(17%)
	FSCCL	17(36%)
	FML	12(26%)
	その他	10(21%)
病期分類 (Ann Arbor)	1	2(4%)
	2	1(2%)
	3	15(32%)
	4	29(62%)
Performance status (WHO)	0	24(51%)
	1	20(43%)
	2	3(6%)

SLL: Small lymphocytic lymphoma

FSCCL: Follicular small cleaved-cell lymphoma

FML: Follicular mixed small cleaved-cell and large-cell lymphoma

WHO: World Health Organization

●有効性

・抗腫瘍効果(主要評価項目)[検証的解析結果]

奏効率(完全寛解及び部分寛解)は55.3%(26/47例;90%信頼区間:42.3~67.8%)であった。寛解に達するまでの平均投与クール数は6.00±1.47クールであった。

抗腫瘍効果(FAS解析)

	解析 例数	抗腫瘍効果(例数)					奏効率(≥PR) 例数(%)
		CR	PR	SD	PD	NE	
フルダラビンリン酸エステル	47	2	24	5	11	5	26(55.3)

CR: Complete response(完全寛解)

PR: Partial response(部分寛解)

SD: Stable disease(安定)

PD: Progressive disease(増悪)

NE: Not evaluated(評価不能)

低悪性度B細胞性
非ホジキンリンパ
腫及びマントル
細胞リンパ腫

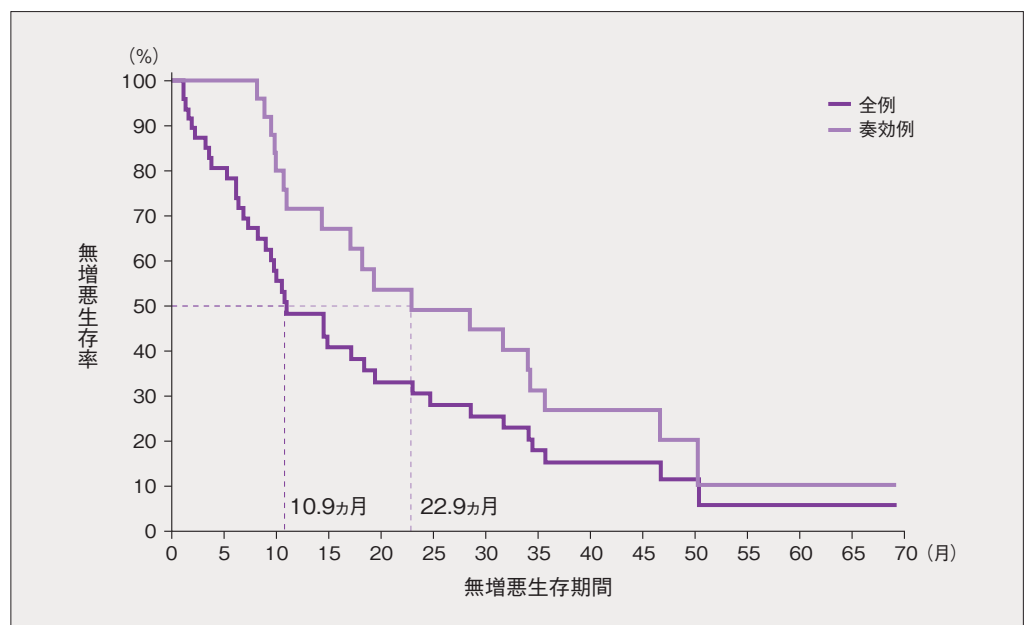
海外第Ⅲ相
臨床試験

・無増悪生存期間(主要評価項目)[検証的解析結果]

全例における無増悪生存期間(PFS)中央値は10.9ヵ月(95%信頼区間:8.8~19.3ヵ月)であり、このうち奏効例におけるPFS中央値は22.9ヵ月(95%信頼区間:14.3~36.6ヵ月)であった。

無増悪生存期間(FAS解析)

	解析例数	中央値(ヵ月)	95%信頼区間(ヵ月)
全例	47	10.9	8.8~19.3
奏効例	26	22.9	14.3~36.6



●安全性(副次評価項目)

フルダラビンリン酸エステル群総症例47例中、38例(80.9%)に有害事象*(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な有害事象は白血球減少39例(83.0%)、LDH増加34例(73.9%)、好中球減少29例(61.7%)、無力症24例(51.1%)、ヘモグロビン減少18例(38.3%)、感染、神経毒性が各17例(36.2%)等であった。

重篤な有害事象は14例に認められ、主な内訳は発熱6例、好中球減少3例、肺炎2例等であった。投与中止に至った有害事象は6例に認められ、その内訳はニューモシスティス・カリニ肺炎、下痢、脱力、疲労、汎血球減少、発熱、胸水、血小板減少症、口内炎、リウマチ様関節炎/多発性関節炎が各1例であった。副作用による死亡例は6例に認められ、その内訳はアスペルギルス症/カンジダ症1例、肺炎/疾患進行1例、疾患進行4例であった。

* 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

低悪性度B細胞性
非ホジキンリンパ
腫及びマントル
細胞リンパ腫
海外第Ⅲ相
臨床試験

有害事象 (発現率10%以上)

器官区分・事象名	症例数 (%) (n=47)	
	全Grade	Grade 3以上
血液毒性		
白血球減少	39(83.0)	11(23.4)
好中球減少	29(61.7)	10(21.2)
ヘモグロビン減少	18(38.3)	2(4.3)
血小板減少	13(27.7)	5(10.7)
全身症状		
無力症	24(51.1)	2(4.3)
発熱	9(19.1)	1(2.1)
インフルエンザ様症状	8(17.0)	0
腹痛	7(14.9)	0
四肢痛	5(10.6)	0
背部痛	4(8.5)	1(2.1)
消化管系症状		
悪心	12(25.5)	0
下痢	8(17.0)	1(2.1)
便秘	5(10.6)	0
嘔吐	5(10.6)	0
代謝・栄養系症状		
末梢性浮腫	6(12.8)	1(2.1)
骨格筋系症状		
骨痛	3(6.4)	0
筋けいれん	2(4.3)	1(2.1)
筋痛	2(4.3)	0
神経系症状		
頭痛	9(19.1)	1(2.1)
錯感覚	5(10.6)	0
多汗	4(8.5)	0
不眠症	1(2.1)	0
呼吸器系症状		
咳嗽	12(25.5)	0
呼吸困難	8(17.0)	3(6.4)
上気道感染	6(12.8)	0
皮膚系症状		
発疹	7(14.9)	0
脱毛症	3(6.4)	0
感染		
感染	17(36.2)	5(10.6)
神経毒性		
神経毒性	17(36.2)	1(2.1)
臨床検査値異常		
血中ビリルビン増加	7(14.9)	0
血中クレアチニン増加	3(6.4)	0
AST増加	5(10.6)	0
LDH増加*	34(73.9)	0

*n=46

同種造血 幹細胞移植 の前治療 国内臨床試験

■国内第Ⅱ相臨床試験(高上班ミニ移植研究)⁶⁾

●試験概要

目的:フルダラビンリン酸エステルとブスルファン(BU)を用いた高齢者におけるミニ移植の有効性、安全性を検討する。

対象:急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性骨髄性白血病(CML)及び骨髄異形成症候群(MDS)の血液悪性腫瘍患者30例。

方法:多施設共同、非盲検、ランダム化試験。

フルダラビンリン酸エステル30mg/m²/日を移植8～3日前までの6日間、1日1回点滴静注投与し、ブスルファンは4mg/kg/日^{*1}を移植6及び5日前の2日間、1日4回に分けて経口投与した。その後、同種造血幹細胞移植を実施した。

	Day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
フルダラビンリン酸エステル	30mg/m ² /日	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
ブスルファン ^{*2}	4mg/kg/日			↓	↓					
同種造血幹細胞移植										↓

^{*1}:ブスルファン散の慢性骨髄性白血病に対する【用法及び用量】は次の通りです。

投与方法1.

ブスルファンとして、通常成人初期1日4～6mgを脾臓の縮小をみながら経口投与し、白血球数が15,000/mm³前後に減少すれば1日2mg又はそれ以下に減量する。維持療法としては、週1回又は2週に1回1日2mgを経口投与する。

投与方法2.

ブスルファンとして、通常成人最初から1日2mg又はそれ以下を経口投与し、白血球数並びに脾臓の縮小をみながら白血球数が15,000/mm³前後になるまで投与する。維持療法としては、週1回又は2週に1回1日2mgを経口投与する。なお、いずれの方法でも、年齢、症状により適宜増減する。

^{*2}:1日4回に分けて経口投与

評価項目：<主要評価項目>

- ・移植後100日時点での生存
- ・完全キメラの達成(移植後90日±7日の時点でドナー由来細胞が90%以上)

<副次評価項目>

- ・移植後180日の全生存率、無病生存率及び抗腫瘍効果、移植後1年の全生存率
- ・前治療の毒性(移植後20日以内)
- ・移植片対宿主病(GVHD)の頻度・重症度の検討
- ・造血回復までの期間、完全キメラ達成までの期間、ならびに移植後120日、180日での完全キメラ達成率
- ・移植後の免疫能回復(CD4/8/19陽性細胞、IgG/A/M定量)
- ・前治療に用いる薬剤の薬物動態
- ・ドナーリンパ球輸注(Donor lymphocyte infusion:DLI)による移植片拒絶の防止、抗腫瘍効果
- ・移植後180日における疾患ごとの全生存率、無病生存率(CMLにおいてはbcra/abl mRNAの評価を含む)

6) Saito AM, et al.: Am J Hematol. 82(10): 873-880(2007)

本試験においてフルダラビンリン酸エステルは日本シエーリング株式会社(現バイエル薬品株式会社)より提供された

4. 効能又は効果(抜粋)

○下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療

急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫

同種造血
幹細胞移植
の前治療
国内臨床試験

●患者背景

評価対象例		30
性別	男性 女性	18(60%) 12(40%)
年齢	～49歳 50～55歳 56～69歳 年齢中央値(範囲)	0 13 17 58.5歳(51～68)
診断名/分類・病期	AML 第一寛解期	8
	AML 第二寛解期	5
	ALL 第一寛解期	1
	ALL 第二寛解期	0
診断名/分類・病期	CML 第一慢性期	2
	CML 第二慢性期	2
診断名/分類・病期	MDS RA	5
	MDS RAEB	6
	MDS RAEB-t	1
PS(ECOG)	グレード1 グレード2	26 4

RA: Refractory anemia

RAEB: Refractory anemia with excess blasts

RAEB-t: Refractory anemia with excess blasts in transformation

PS: Performance status

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

●有効性

(主要評価項目)

30例全例(100%)が移植後100日まで生存しており、移植後100日における完全キメラ達成率は、73.3%(22/30例)であった。残りの8例においても、全例がドナータイプ優位の混合キメラを示した。

(副次評価項目)

移植後28日までに全例で生着が認められた。移植後180日及び1年時の全生存率はそれぞれ90%(27/30例)及び83.3%(25/30例)であった。

・生着率

30例全例で移植後28日以内に生着が認められた。

生着率は移植後28日までの好中球数($\geq 500/\mu\text{L}$)及び血小板数($\geq 20,000/\mu\text{L}$)の回復を指標として29例で検討され、好中球数は中央値13日(範囲:10～25日)で、血小板数は中央値18日(範囲:11～24日)で、それぞれ血液学的回復を達成した。

同種造血
幹細胞移植
の前治療
国内臨床試験

・全生存率及び無病生存率

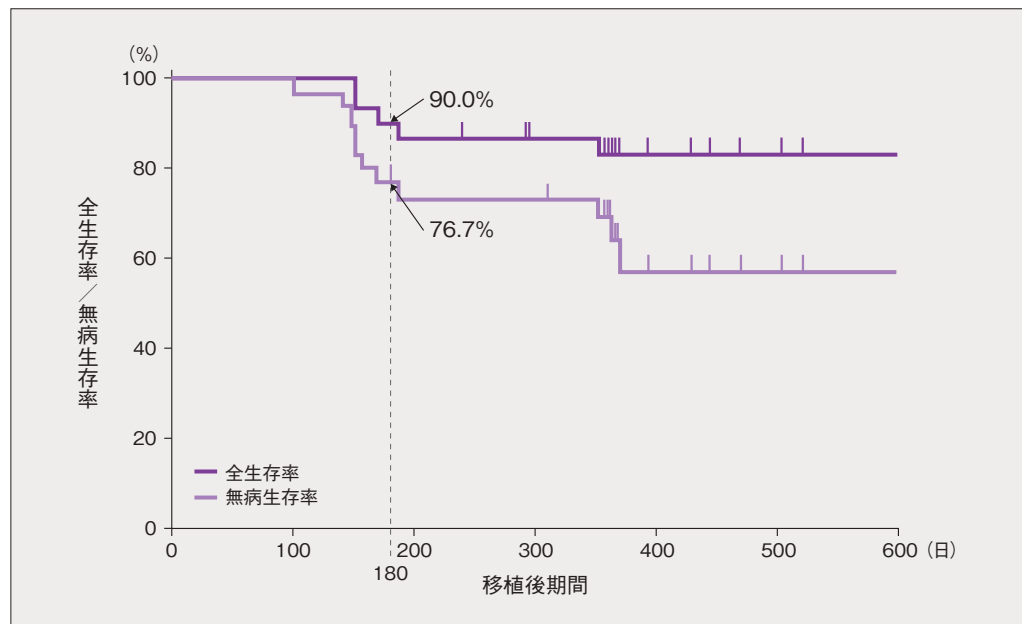
(主要評価項目)

移植後100日までに30例全例が生存しており、移植後100日の全生存率は100%であった。

(副次評価項目)

移植後180日までに3例、180日以降1年以内に3例が死亡し、移植後180日の全生存率は90.0% (27/30例) であった。また、移植後180日までの無病生存率は76.7% (23/30例) であった。

全生存率及び無病生存率



●安全性

移植後1年以内に6例の死亡が報告された。1例は再発による死亡、残る5例は移植片対宿主病 (GVHD)、感染症あるいは合併症の悪化による死亡であった。

・GVHD

急性GVHDは23例 (76.7%) に認められ、グレードII～IVの発現頻度は60.0%、グレードIII以上は10.0%であった。慢性GVHDは86.7%に認められた。

急性GVHDの発現頻度 (n=30)

発現頻度 (全体)	23 (76.7%)
グレードI	5 (16.7%)
グレードII	15 (50.0%)
グレードIII	3 (10.0%)
グレードIV	0 (0.0%)

慢性GVHDの発現頻度 (n=30)

発現頻度 (全体)	26 (86.7%)
限局型	4 (13.3%)
全身型	22 (73.3%)

同種造血
幹細胞移植
の前治療
国内臨床試験

・副作用

副作用は30例中30例(100%)に認められ、主な副作用は好中球減少(30例、100%)、リンパ球減少、血小板減少、白血球減少(各29例、96.7%)、ヘモグロビン減少(23例、76.7%)、悪心(22例、73.3%)、口内炎(14例、46.7%)等であった。

重篤な有害事象は16例に認められ、主な内訳は好中球減少を伴わない感染7例、低酸素血症3例等であった。

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

副作用名はMedDRA/J Ver.7.1を使用

同種造血 幹細胞移植 の前治療 国内臨床試験

参 考

●部分集団における解析結果(主要評価項目)

生着(完全キメラの達成)、全生存率、無病生存率、抗腫瘍効果などの有効性評価項目への影響を、患者年齢(55歳以下 vs 56歳以上)、PS(ECOG)など背景因子及び予後不良因子と考えられている変数について解析した。

その結果、主要評価項目である移植後100日の生存及び完全キメラ達成率には、いずれの因子も影響を及ぼしていなかった。また、移植後180日の全生存率及び無病生存率のいずれにおいても、ドナーとレシピエントの性別の不一致、年齢、診断名、疾患リスク、ABO血液型一致・不一致、CD34陽性細胞の輸注量別による統計学的有意差は認められなかった。更に、移植後90、120及び180日における完全キメラ達成率においても、CD34陽性細胞の輸注量による差は認められなかった。

		合計	キメラ 達成例数	キメラ 達成割合	95%信頼区間	Fisher's Exact test (名目上のp値)
性別	女性ドナーから男性 レシピエントへの移植 上記以外	9	7	77.8%	40.0~ 97.2	p=1.000
		21	15	71.4%	47.8~ 88.7	
年齢	55歳以下	13	10	76.9%	46.2~ 95.0	p=1.000
	56歳以上	17	12	70.6%	44.0~ 89.7	
診断名	AML	13	11	84.6%	54.6~ 98.1	p=0.473
	ALL	1	1	100.0%	2.5~100.0	
	CML	4	3	75.0%	19.4~ 99.4	
	MDS	12	7	58.3%	27.8~ 84.8	
疾患リスク	標準リスク	15	11	73.3%	44.9~ 92.2	p=1.000
	ハイリスク	15	11	73.3%	44.9~ 92.2	
PS(ECOG)	0	26	20	76.9%	56.4~ 91.0	p=0.284
	1	4	2	50.0%	6.8~ 93.2	
	2	0	—	—		
	3	0	—	—		
	4	0	—	—		
ABO	一致	14	9	64.3%	35.1~ 87.2	p=0.417
	不一致	16	13	81.3%	54.4~ 96.0	
Rh	一致	29	22	75.9%	56.5~ 89.7	p=0.267
	不一致	1	0	0.0%	0.0~ 97.5	
CMV抗体	ドナー・レシピエント ともに陰性	1	1	100.0%	2.5~100.0	p=1.000
	上記以外	28	20	71.4%	51.3~ 86.8	
	ドナー・レシピエント ともに未確定	1	1	100.0%	2.5~100.0	
CD34陽性細胞の 輸注量	$\leq 5.0 \times 10^6 / \text{kg}$	21	14	66.7%	43.0~ 85.4	p=0.374
	$> 5.0 \times 10^6 / \text{kg}$	9	8	88.9%	51.8~ 99.7	

4. 効能又は効果(抜粋)

○下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療

急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫

本試験は承認時に評価された海外データですが、国内の承認外となる高用量の成績です。

同種造血 幹細胞移植 の前治療

海外第Ⅱ相 臨床試験

■ 海外第Ⅱ相臨床試験(試験番号302085) (海外データ)⁷⁾

● 試験概要

目的: 年齢及び臨床症状から従来の通常移植が適用できない造血器腫瘍の患者を対象に、フルダラビンリン酸エステルとメルファラン(L-PAM)との併用による骨髄非破壊的前治療の有用性を確認する。

対象: 急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、多発性骨髄腫(MM)、低悪性度非ホジキンリンパ腫(低悪性度NHL)の血液悪性腫瘍患者13例。

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30mg/m²/日を移植7～3日前までの5日間、1日1回点滴静注投与し、併用薬のメルファランは140mg/m²/日を移植2日前に、1日1回静脈内投与した。その後、同種造血幹細胞移植を実施した。

	Day	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
フルダラビンリン酸エステル	30mg/m ² /日	↓	↓	↓	↓	↓			
メルファラン	140mg/m ² /日						↓		
同種造血幹細胞移植									↓

評価項目: <主要評価項目>

- ・ 生着率

<副次評価項目>

- ・ 血液学的回復
- ・ 好中球数・血小板数回復までの期間
- ・ キメリズム
- ・ 抗腫瘍効果
- ・ 再発までの期間
- ・ 再発/進行に対する処置
- ・ 全生存期間
- ・ 移植後100日及び2年の全生存率
- ・ 入院期間
- ・ 血液製剤による支持療法及び輸血依存

7) 社内資料 海外第Ⅱ相臨床試験: 同種造血幹細胞移植の前治療(承認時評価資料)

6. 用法及び用量(抜粋)

<同種造血幹細胞移植の前治療>

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

同種造血
幹細胞移植
の前治療
海外第Ⅱ相
臨床試験

●患者背景

評価対象例		13	
性別	男性 女性	5(38.5%) 8(61.5%)	
年齢(歳)	～49 50～55 56～69 年齢中央値(範囲)	4 7 2 51(26～62)	
診断名／分類・病期	AML	第一寛解期 第二寛解期 非寛解期	1(7.7%) 1(7.7%) 1(7.7%)
	MDS	RAEB	1(7.7%)
	NHL	完全寛解 部分寛解	1(7.7%) 3(23.1%)
	MM	第一安定期 第二安定期	1(7.7%) 4(30.8%)
PS(WHO)	グレード1 グレード2	10(76.9%) 3(23.1%)	

RAEB: Refractory anemia with excess blasts

PS: Performance status

WHO: World Health Organization

●有効性(主要評価項目及び副次評価項目)

移植後100日までに13例中11例(84.6%)に生着が認められた。さらに、移植後3ヵ月以内に完全キメラの達成が確認された。移植後100、180日及び2年の全生存率は、それぞれ84.6%(11/13例)、84.6%(11/13例)及び69.2%(9/13例)であった。

・生着率(主要評価項目)

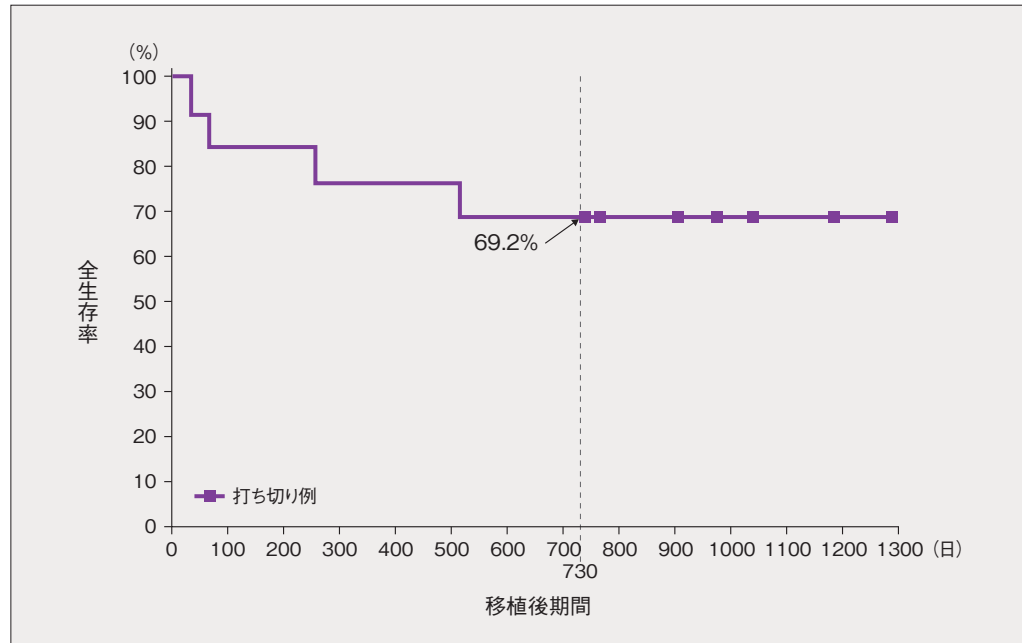
移植後100日までの好中球数($\geq 1,000/\mu\text{L}$)及び血小板数($\geq 50,000/\mu\text{L}$)を回復の指標として評価し、13例中11例(84.6%、95%CI:55～98%)に生着が確認された。好中球数は中央値10日(範囲:9～15日)で、血小板数は中央値15日(範囲:11～22日)でそれぞれ血液学的回復を達成した。

・全生存率、無病生存率及び無増悪生存率(副次評価項目)

移植後180日以内に2例が死亡し、移植後180日の全生存率は84.6%(11/13例)であった。180日以降2年以内に2例が死亡したことから、移植後2年の全生存率は69.2%(9/13例)であった。移植後180日までの無増悪生存率は76.9%(10/13例)であった。

同種造血
幹細胞移植
の前治療
海外第Ⅱ相
臨床試験

全生存率の推移



●安全性(副次評価項目)

移植後100日までに2例が急性GVHDにより、さらに移植後180日以降に2例が感染症により死亡した。また、重篤な有害事象が移植後3ヵ月以内に13例中7例(53.8%)に20件報告された。そのうち、5例(12件)は前治療との因果関係が否定されなかった。急性GVHDが13例中7例(53.8%)に、慢性GVHDが移植後100日以上生存した11例中7例(63.6%)に発現した。

急性GVHDの発現頻度(例)

発現頻度(全体)	53.8%(7/13)
グレードI	23.1%(3)
グレードII	15.4%(2)
グレードIII	0.0%(0)
グレードIV	15.4%(2)

慢性GVHDの発現頻度(例)

発現頻度(全体)	63.6%(7/11)
限局型	18.2%(2)
全身型	45.5%(5)

有害事象

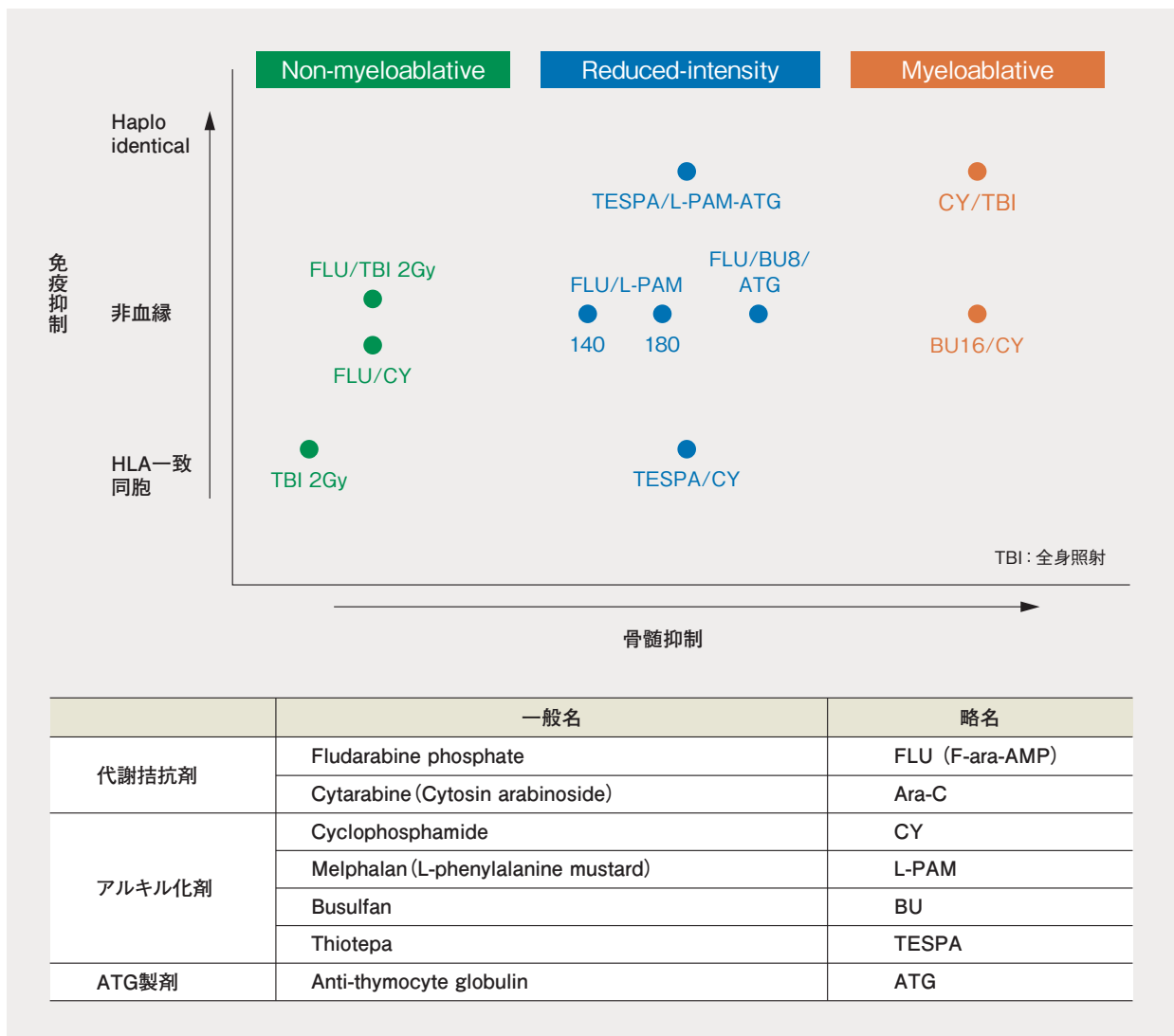
最も多く報告された有害事象はGVHDで、嗜眠及び下気道感染がそれに続いた。これらの有害事象のうち、GVHD 3例、ロタウイルス胃腸炎1例及び悪心1例が重度な事象であったが、そのほかの有害事象は2例の死亡を除き回復した。

参考資料

造血幹細胞移植における主要前治療レジメンとその強度

ミニ移植と総称されている移植前治療には、実際には様々な強度の前治療レジメンが含まれている。極めて骨髄抑制の程度の軽いものから、むしろ骨髄破壊的前治療 (Myeloablative) に近いものもある。移植後の造血幹細胞輸注によるサポートなしで28日以内に造血が回復し、かつ同種造血幹細胞移植後の造血回復時には混合キメラ状態が得られるような前治療を骨髄非破壊的造血幹細胞移植 (Non-myeloablative stem cell transplantation: NST) と定義し、その他のNon-myeloablativeと骨髄破壊的前治療との中間に位置するような前治療については前治療減弱レジメンによる造血幹細胞移植 (Reduced-intensity stem cell transplantation: RIST) と定義することが提唱されている⁸⁾。

●前治療の骨髄抑制及び免疫抑制強度⁹⁾



8) Champlin R, et al. : Br J Haematol. 111 (1): 18-29 (2000)

9) Storb RF, et al. : In : Thomas ED, et al. (eds.) Hematology Am Soc Hematol Educ Program : 375-391 (2001)

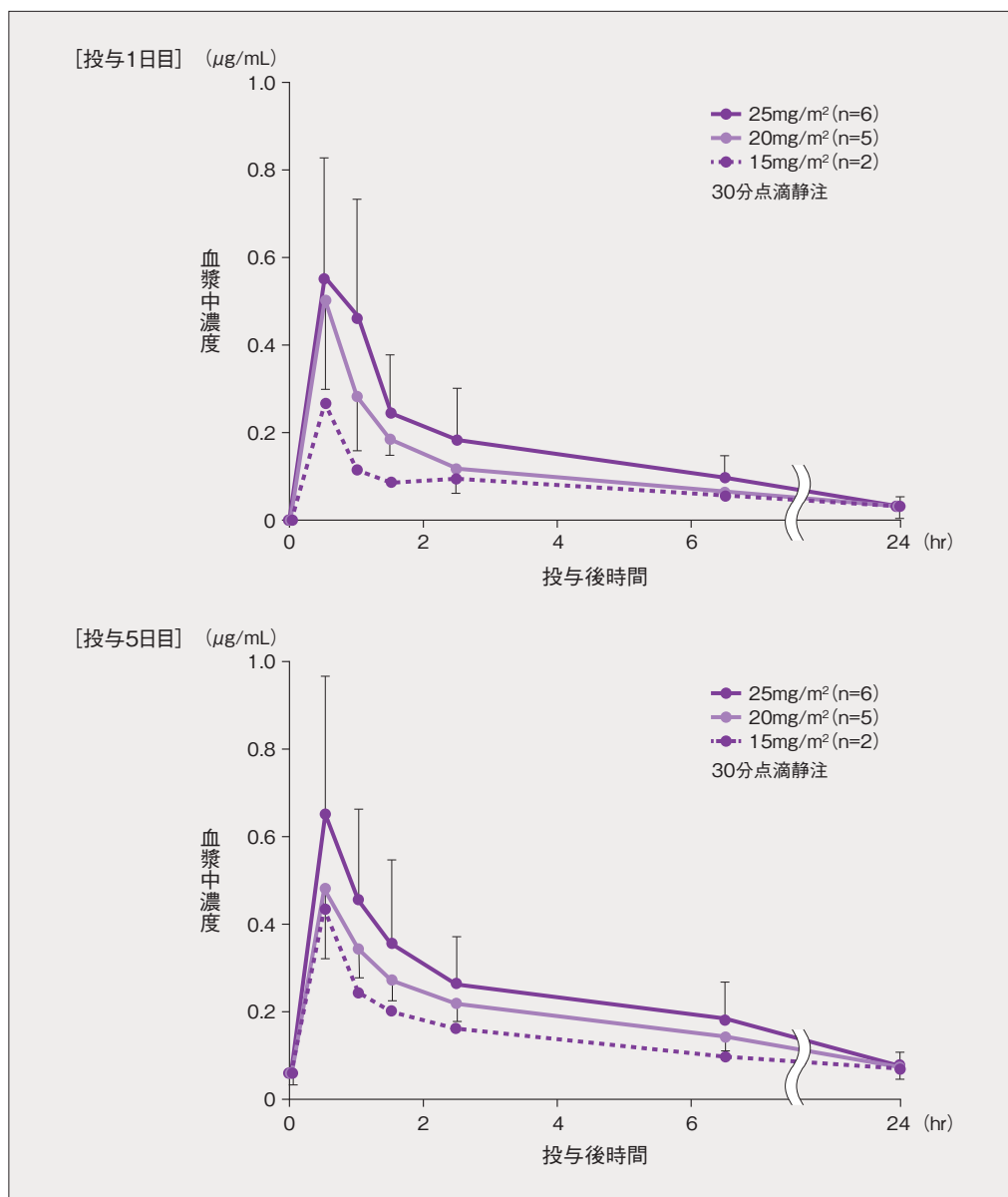
血漿中濃度

■ 血漿中濃度(成人患者)

慢性リンパ性白血病患者にフルダラビンリン酸エステル15、20、25mg/m²を30分点滴静注したときの血漿中代謝物(2F-ara-A)濃度は、半減期0.6~0.8時間及び11~20時間の二相性で消失した¹⁾。

● 白血病患者における代謝物(2F-ara-A)の血漿中濃度推移

血漿中濃度推移



6. 用法及び用量(抜粋)

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫〉

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜増減する。

血漿中濃度

●白血病患者における代謝物(2F-ara-A)の薬物動態パラメータ

慢性リンパ性白血病患者にフルダラビンリン酸エステル15、20、25mg/m²を30分点滴静注したとき、1日目投与後の最高濃度及びAUCは用量依存的に増加し、また5日目投与後のAUCは1日目投与後の約2倍に増加した¹⁾。

投与1日目

用量群	C _{max} (nmol/mL)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (nmol·hr/mL)
15mg/m ² *1	1.00±0.31	0.81±0.83	19.66±20.34	6.90±3.87
20mg/m ²	1.59±0.77	0.59±0.14	14.42± 7.50	7.56±2.27
25mg/m ²	2.31±0.99	0.57±0.19	11.22± 3.66	9.07±4.73

投与5日目

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

平均±S.D. (n=6)

*1 n=3

*2 n=2の平均値

6. 用法及び用量(抜粋)

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンタル細胞リンパ腫〉

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。

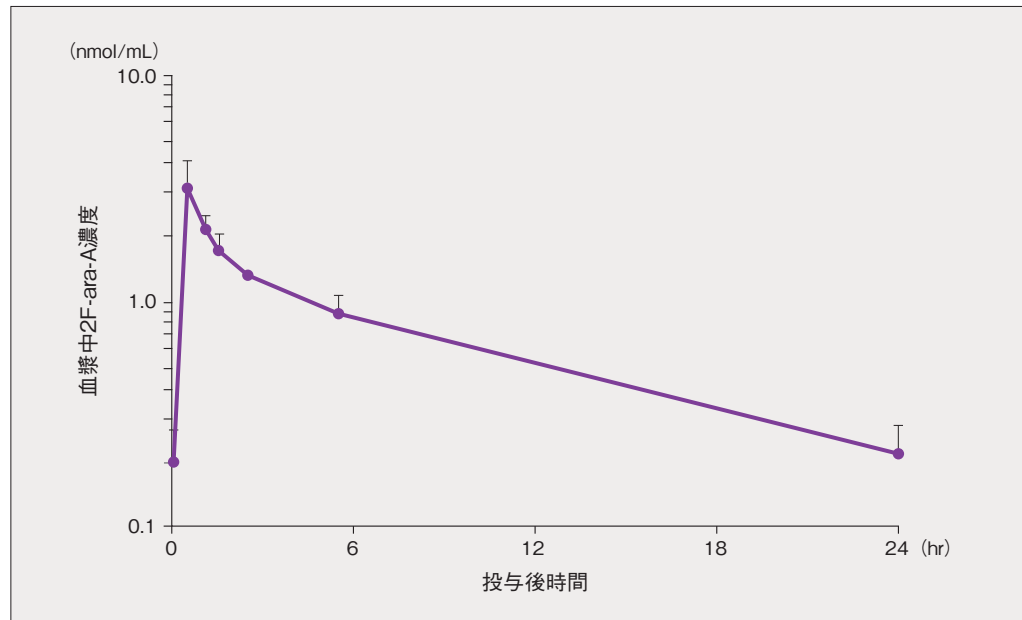
なお、患者の状態により適宜増減する。

血漿中濃度

日本人の急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病^{*}、慢性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者に移植前治療として、フルダラビンリン酸エステル30mg/m²を1日1回30分点滴静注6日間連続投与、ならびにフルダラビンリン酸エステル投与3及び4日にブスルファン1mg/kgを1日4回2日間併用経口投与したとき、投与4日目の血漿中2F-ara-A濃度推移は、日本人の慢性リンパ性白血病及び成人T細胞白血病・リンパ腫患者にフルダラビンリン酸エステルを単独で連日投与したときの投与5日目における血漿中濃度推移¹⁾ (36頁[投与5日目]のグラフ参照)と同様であり、ブスルファン併用の影響は認められなかった⁶⁾。

※本剤の本邦にて承認されている効能又は効果は下記参照。

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



n=6

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

C _{max} (nmol/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (nmol·hr/mL)	AUC (nmol·hr/mL)	CL _{ss} mL/min/m ²
3.12±1.08	8.59±1.57	17.7±2.82	20.5±3.87	78.9±13.1

平均±S.D. (n=6)

4. 効能又は効果 (抜粋)

- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
- 下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療
急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫

■ 活性代謝物2F-ara-ATPの細胞内濃度(成人患者) (外国人データ)

白血病患者にフルダラビンリン酸エステル20～125mg/m²を30分点滴静注により単回投与したところ、白血病細胞内2F-ara-ATP濃度は投与3.5時間後に最高濃度に達し、その後約14～15時間(中央値)の半減期で消失した。

単回投与後の白血病細胞内2F-ara-ATP濃度の薬物動態パラメータより、反復投与時の白血病細胞内2F-ara-ATP濃度は5日間連日投与によりほぼ定常状態に達すると推定された¹⁰⁾。

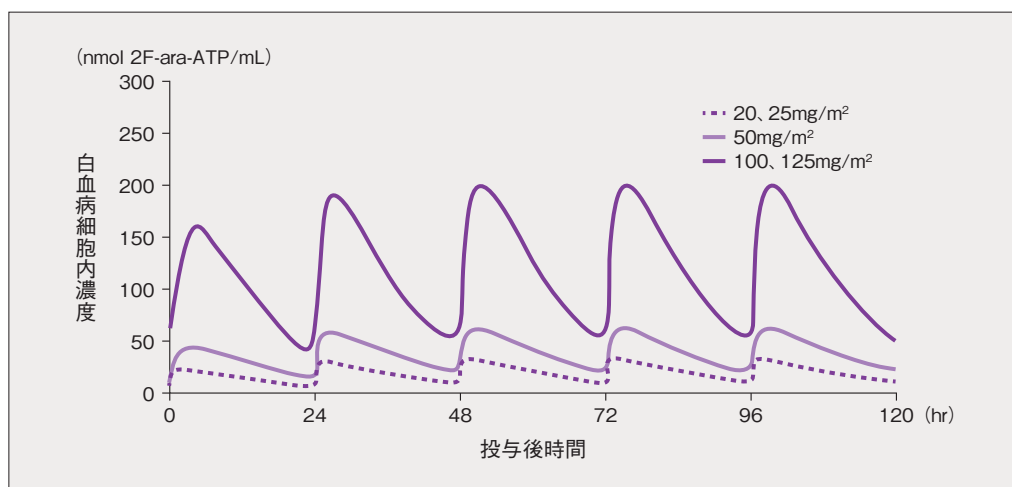
● 白血病細胞内2F-ara-ATPの薬物動態

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量(mg/m ²)	n	C _{max} (nmol/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC(nmol·hr/mL)
20, 25	4	33(15～ 51)	15.3(13.3～>24.0)	540(220～ 840)
50	4	82(47～147)	13.5(10.7～>24.0)	1,060(700～2,060)
100, 125	4	169(1～757)	15.0(5.2～>24.0)	3,015(10～6,050)

中央値(範囲)

1日1回5日間連日静注時に予想される白血病細胞内2F-ara-ATP濃度



■ 蛋白結合率(*in vitro*)

最終添加濃度0.2～5μg/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¹¹⁾。また、2F-ara-A(最終添加濃度0.285μg/mL)のヒト血清アルブミンとの結合率は9.1%であった¹²⁾。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫〉

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。

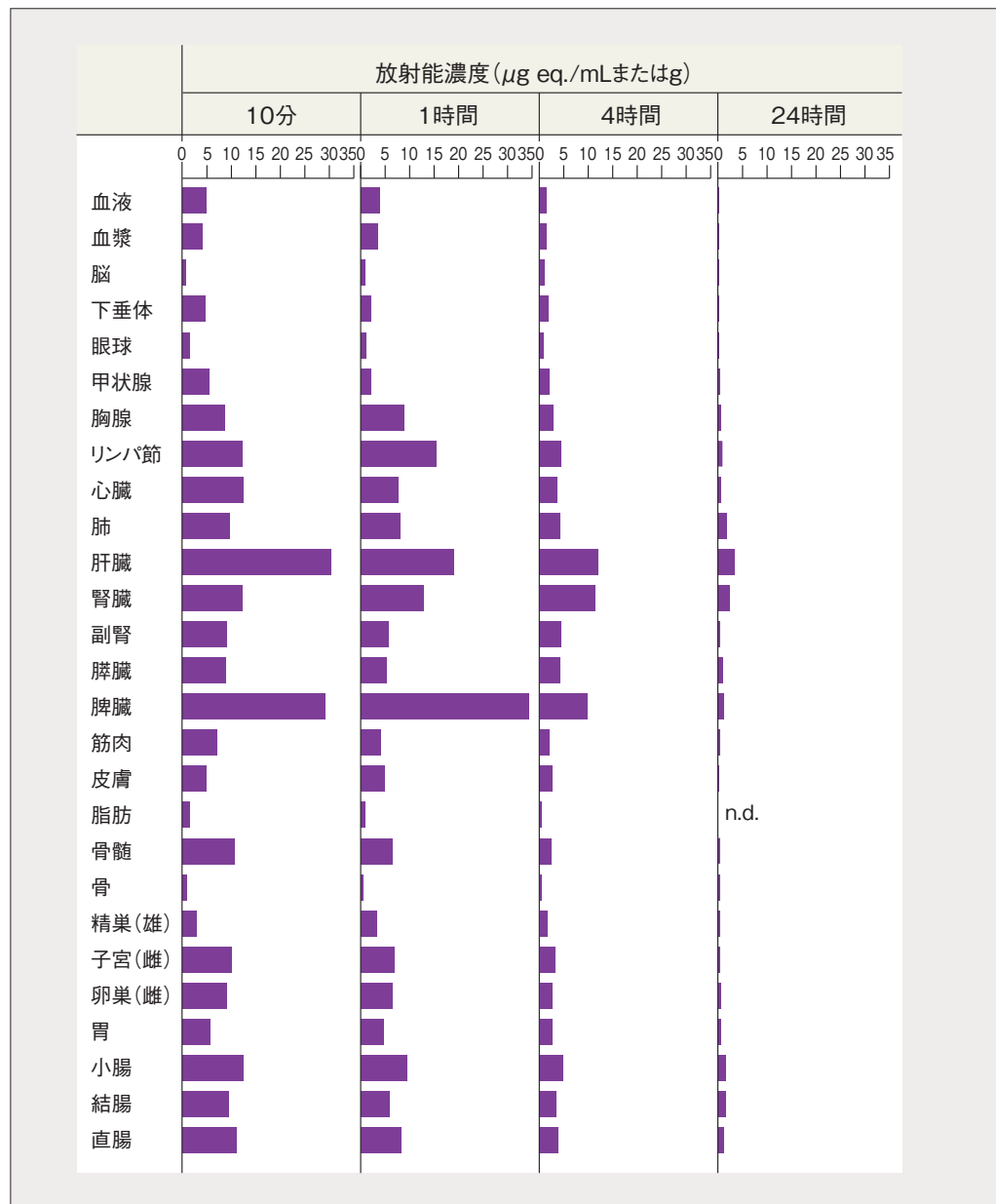
なお、患者の状態により適宜増減する。

分布

■ 組織内分布(ラット)

雌雄ラットに³H-標識フルダラビンリン酸エステル10mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与1時間後の臓器・組織内放射能濃度は血漿に比して脾臓、肝臓、腎臓、リンパ節、心臓、肺、骨髄、小腸及び直腸等で高い値を示したのに対し、脳、眼球、脂肪、骨等の放射能濃度は低い値であった¹³⁾。

³H-標識フルダラビンリン酸エステル単回投与時の臓器・組織内放射能濃度(ラット)



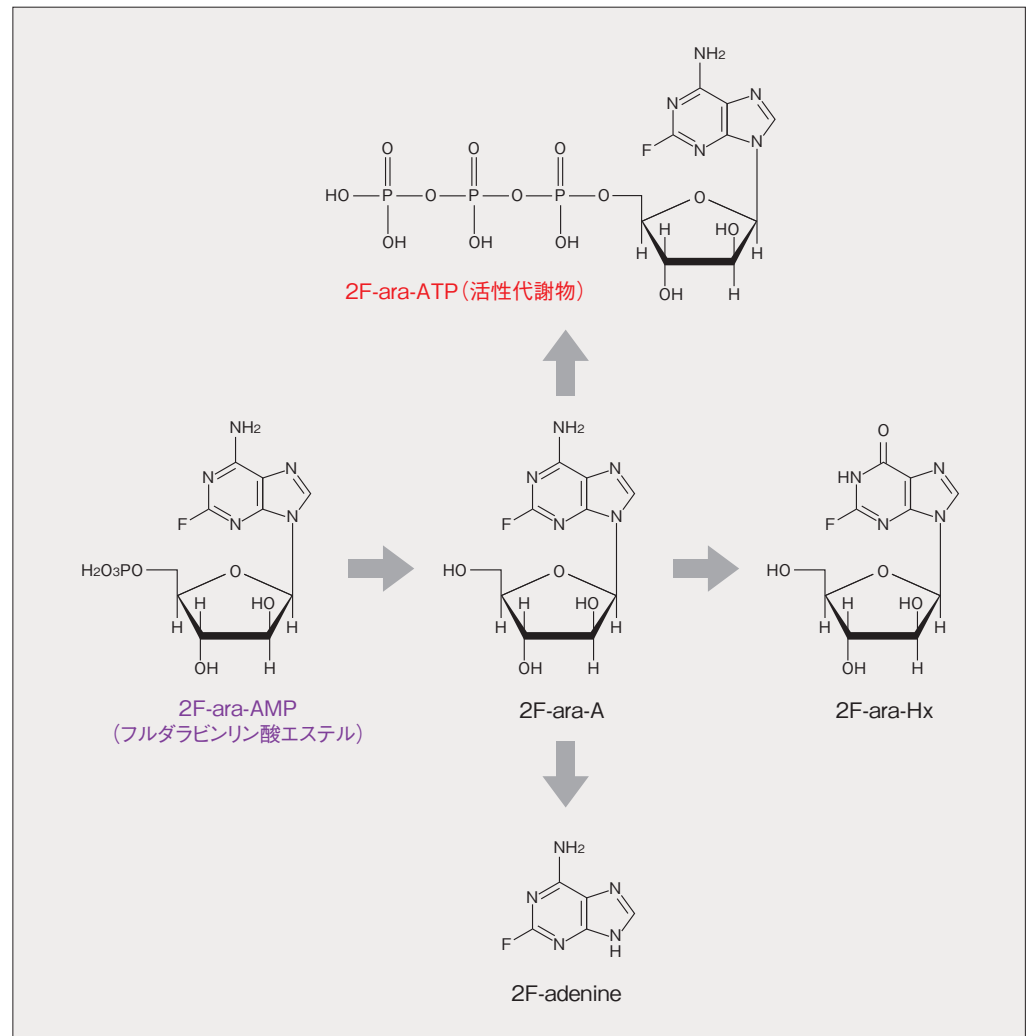
n=4
n.d.:測定限界(1試料中放射能として0.01μg eq.)未満

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、血漿中で脱リン酸化されて2F-ara-Aとなる^{14, 15)}。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¹⁶⁾。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^{14, 15)}。

推定代謝経路



排 泄

■ 排泄(成人患者)

慢性リンパ性白血病患者及び成人T細胞白血病・リンパ腫患者に、フルダラビンリン酸エステル 15、20、25mg/m²を1日1回30分点滴静注、5日間連日投与したところ、2F-ara-Aの尿中排泄率は1日あたり投与量の約29～64%であった^{1, 17)}。

尿中2F-ara-Aの尿中排泄率

期間(日)	1日投与量に対する排泄率(%)		
	15mg/m ² (n=3)	20mg/m ² (n=6)	25mg/m ² (n=6)
1～2	42.3±15.9	28.9±18.7	31.8±12.7
2～3	47.5±20.8	40.2±20.8	42.4±11.8
3～4	62.7*	54.1±26.7	46.1±16.9
4～5	64.0±16.1	52.3±13.1	59.6±29.1
5～6	60.0±21.2	60.5±14.2	46.3±16.0

平均±S.D.

* n=2

4. 効能又は効果(抜粋)

○貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

6. 用法及び用量(抜粋)

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンテル細胞リンパ腫〉

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜増減する。

特殊病態患者 における 薬物動態

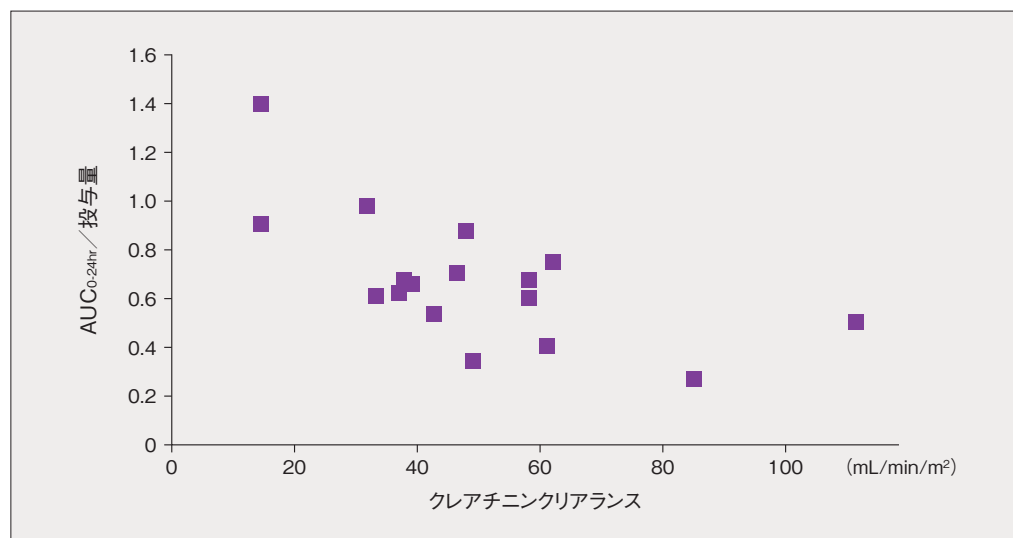
■ 腎機能低下患者における検討(成人患者) (外国人データ)

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 $\geq 1.5\text{mg/dL}$ 又はクレアチニンクリアランス $< 70\text{mL/分}$)に $80\sim 260\text{mg/m}^2$ 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¹⁸⁾。

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 $< 70\text{mL/分}$)に5日間連日点滴静注したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスとクレアチニンクリアランスの関係が認められた¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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: $30\sim 70\text{mL/分}$)に応じて投与量を減量する必要があると考えられる。

腎機能低下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²⁰⁾



1日1回点滴静注、5日間連日投与 n=19

6. 用法及び用量(抜粋)

〈貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンタル細胞リンパ腫〉

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量 20mg/m^2 (体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜増減する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30mg/m^2 (体表面積)を6日間連日点滴静注(約30分)する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

〈再発又は難治性の急性骨髄性白血病〉

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

腎障害のある患者に関する「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「減量の目安」につきましては次頁をご参照ください。

特殊病態患者 における 薬物動態

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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

7.1 腎機能が低下している患者(クレアチニンクリアランスが30~70mL/分)では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。[9.2.2、16.6.1 参照]

7.1.1 減量の目安

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

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あらわれるおそれがある。
[2.1 参照]

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

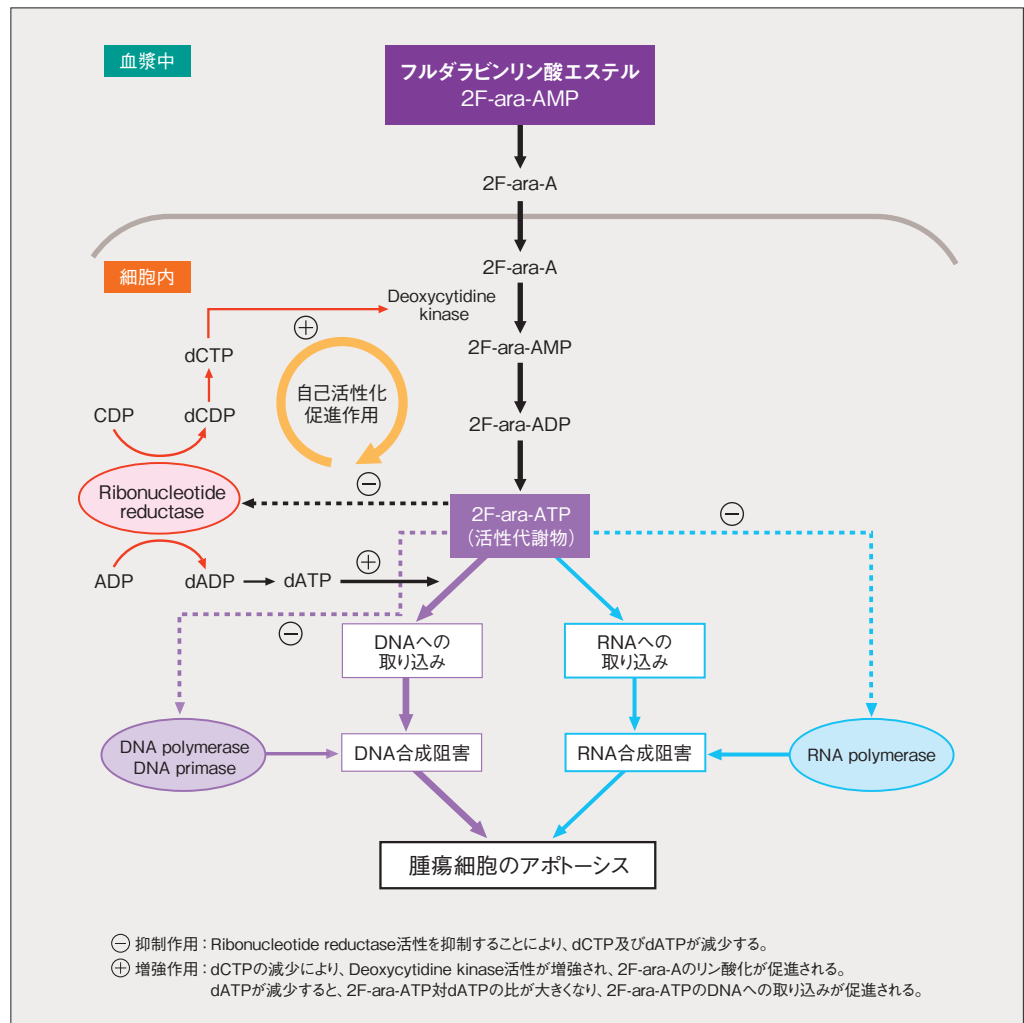
副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

作用機序

フルダラビンリン酸エステル（フルダラビンリン酸）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。また、リンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する²¹⁻²⁷。

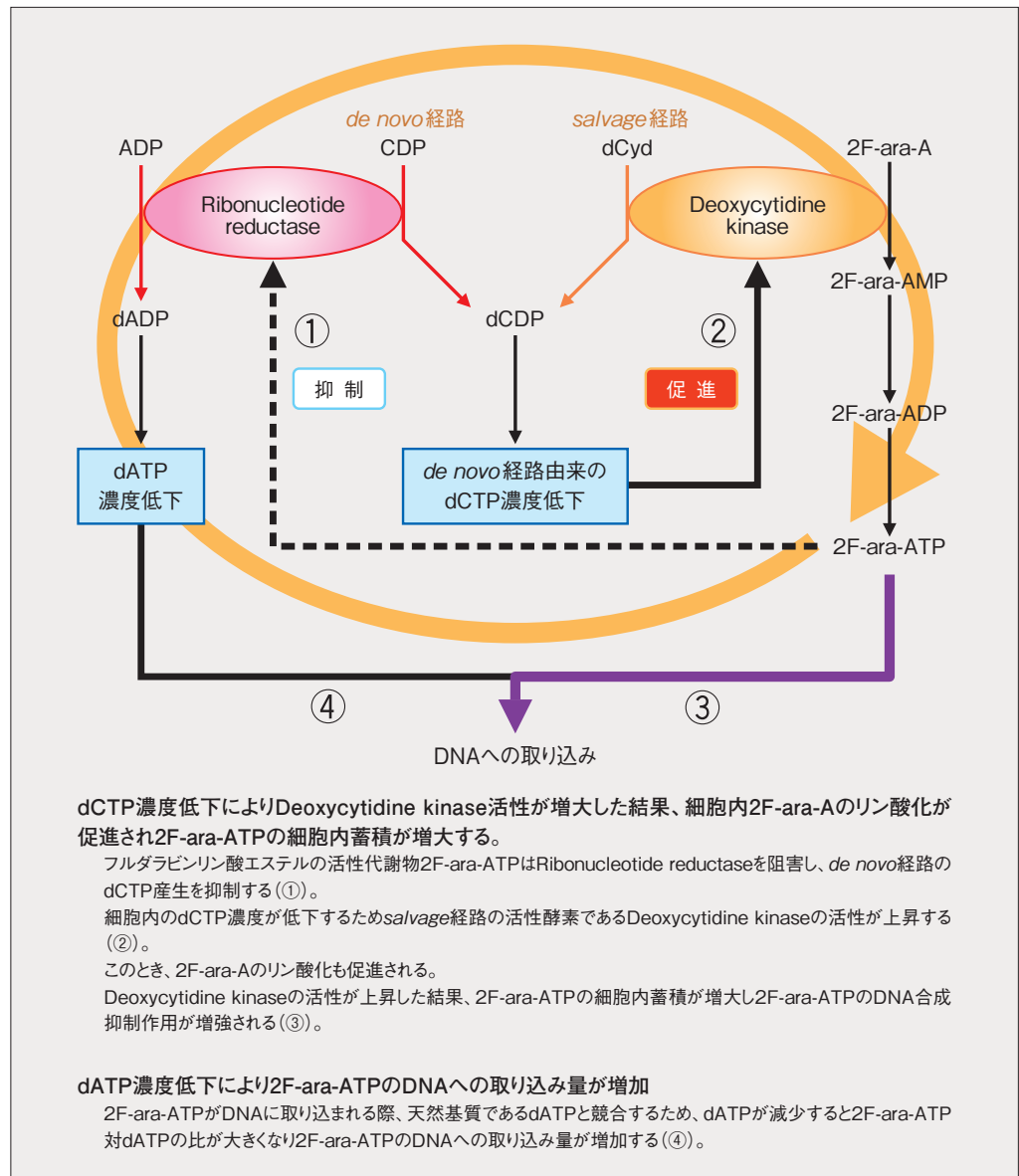
増殖細胞に対する作用機序



作用機序

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^{27, 28)}。

自己活性化促進作用 (Self-potentialiation)

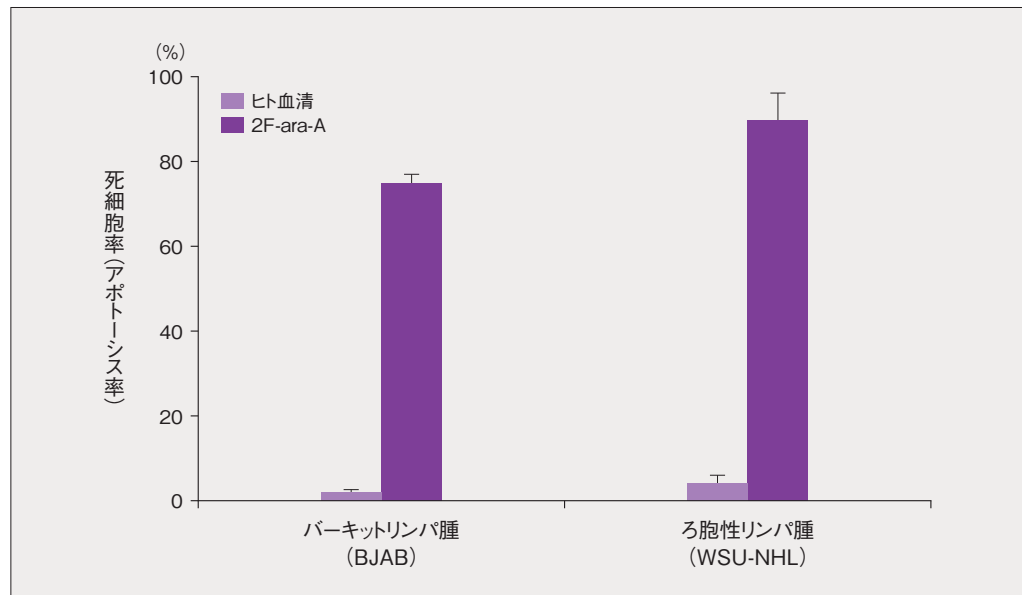


非臨床試験

●抗腫瘍効果(*in vitro*)

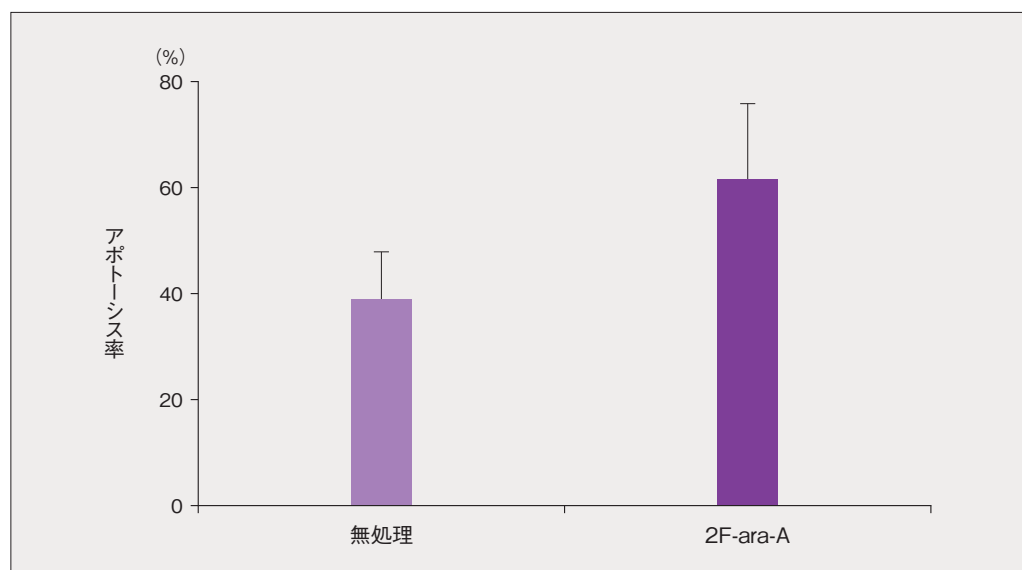
ヒト非ホジキンリンパ腫由来細胞において、2F-ara-Aは1 μ g/mL (3.5 μ M) で殺細胞効果を示した。また、マントル細胞リンパ腫患者から採取した細胞において、2F-ara-Aはアポトーシス増強作用を示した^{29~31}。

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 μ 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



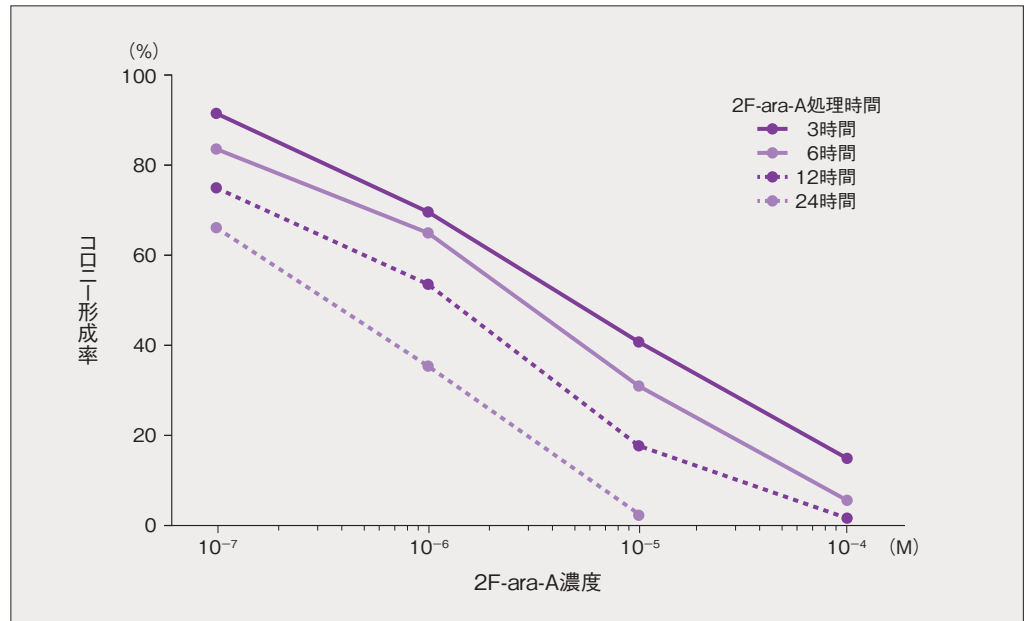
【方法】マントル細胞リンパ腫由来の腫瘍細胞を、無処理または2F-ara-A 3 μ M添加後RPMI1640培地中で2日間培養し、annexin-V結合陽性のアポトーシス細胞をフローサイトメトリーで検出した。

30)Di Gaetano N, et al.: Br J Haematol. 114(4): 800-809(2001)
本試験はRoche Italia社の一部支援により実施された

非臨床試験

ヒトHL-60骨髄性白血病細胞を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³²⁾。

ヒトHL-60骨髄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骨髄性白血病細胞を0.1～100μM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

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³³⁾。

・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。

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静脈内投与により延命効果を示した³⁴⁾。

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。

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

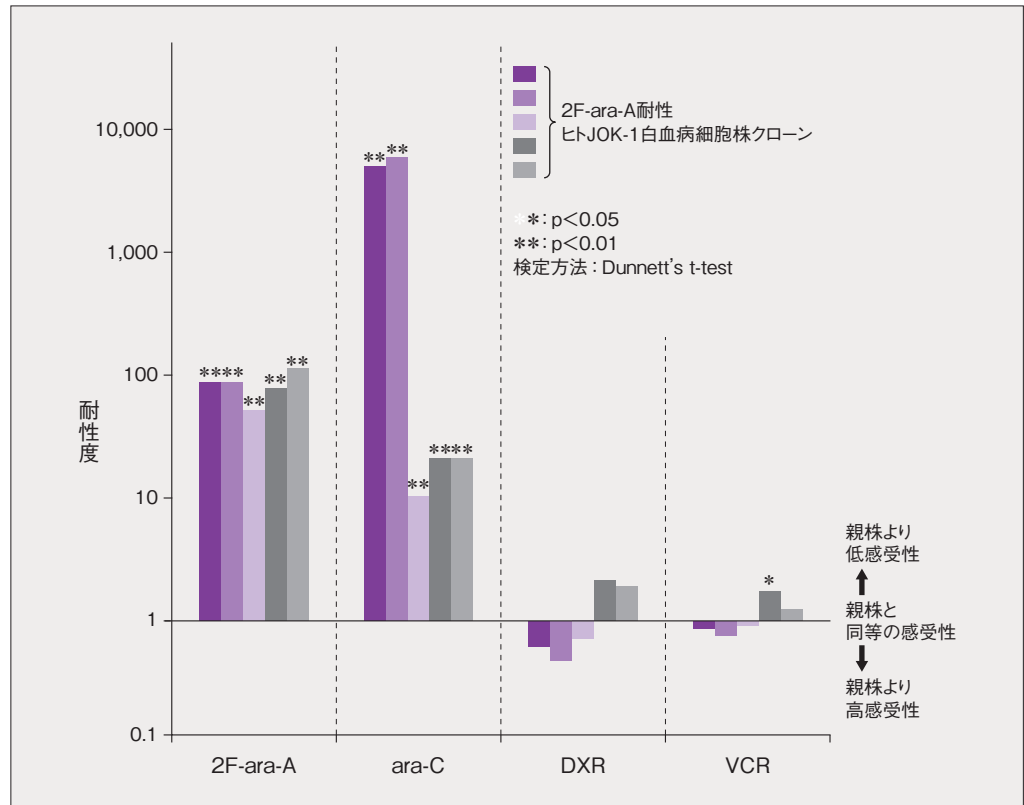
本試験は日本シエーリング株式会社(現バイエル薬品株式会社)により実施された

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³⁵⁾。

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。

35) Bai L, et al.: J Cancer Res Clin Oncol. 124(7): 367-373(1998)
本試験は日本シエリング株式会社(現バイエル薬品株式会社)により実施された

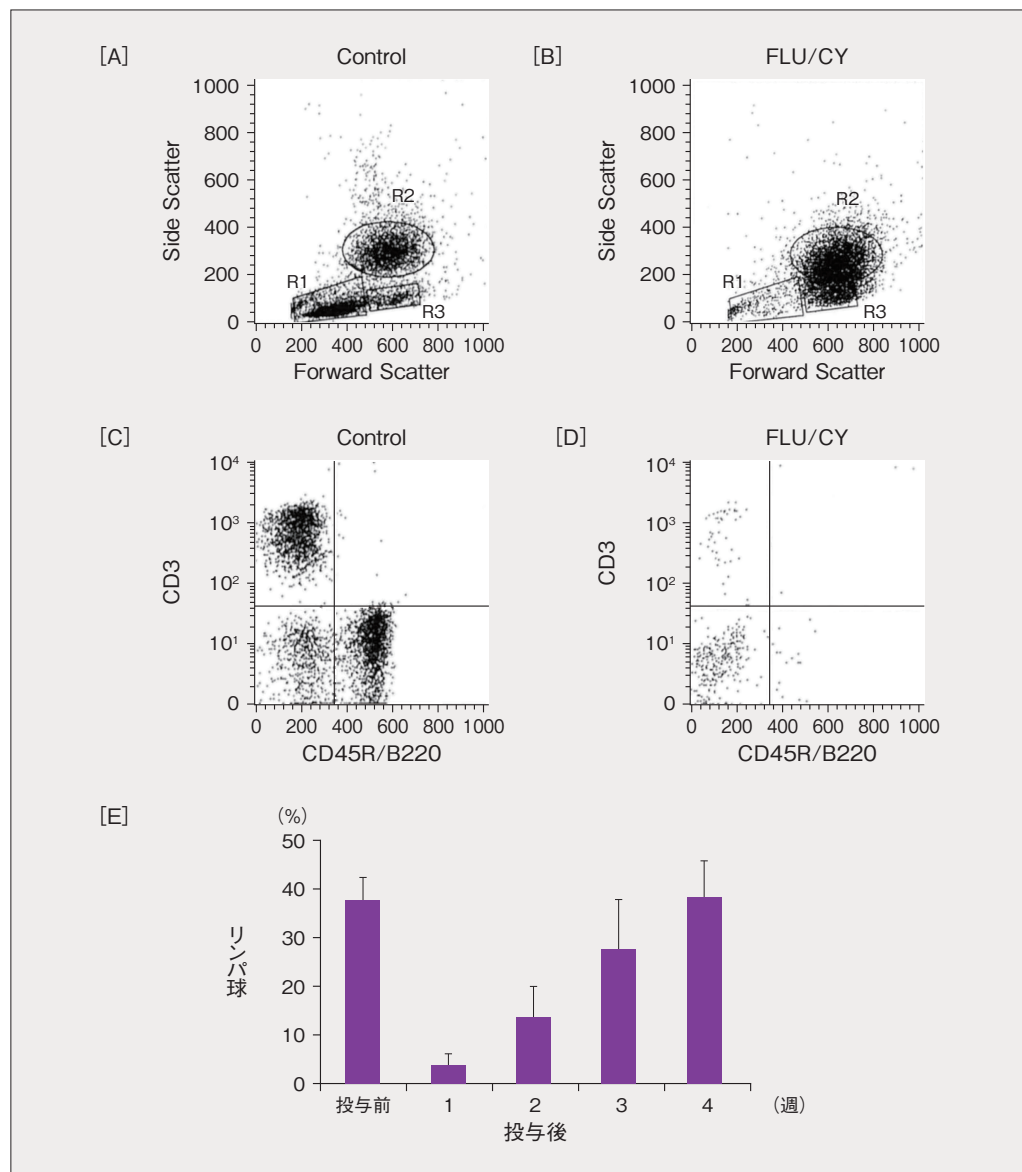
非臨床試験

●免疫抑制作用(マウス)

①マウスにおけるリンパ球減少作用

シクロホスファミドとの併用によるフルダラビンリン酸エステル(1)

マウスにフルダラビンリン酸エステル(400mg/kg)及びシクロホスファミド(200mg/kg)を単回腹腔内投与したところ、末梢血中のリンパ球数は減少し、投与1週間後の白血球数中に占める割合は投与前値の約10%に減少したが、投与4週間後には、ほぼ投与前の値に回復した。一方、顆粒球、単球に及ぼす影響はわずかであり、その細胞傷害性はリンパ球に選択的であった³⁶⁾。



[A]-[B] 未処置マウス[A]及びフルダラビンリン酸エステル/シクロホスファミド(FLU/CY、400mg/kg、200mg/kg)投与1週間後[B]における白血球のフローサイトメトリー;リンパ球(R1)、顆粒球(R2)及び単球(R3)

[C]-[D] 未処置マウス[C]及び投与群[D]におけるT細胞(CD3陽性細胞)及びB細胞(CD45R/B220陽性細胞)

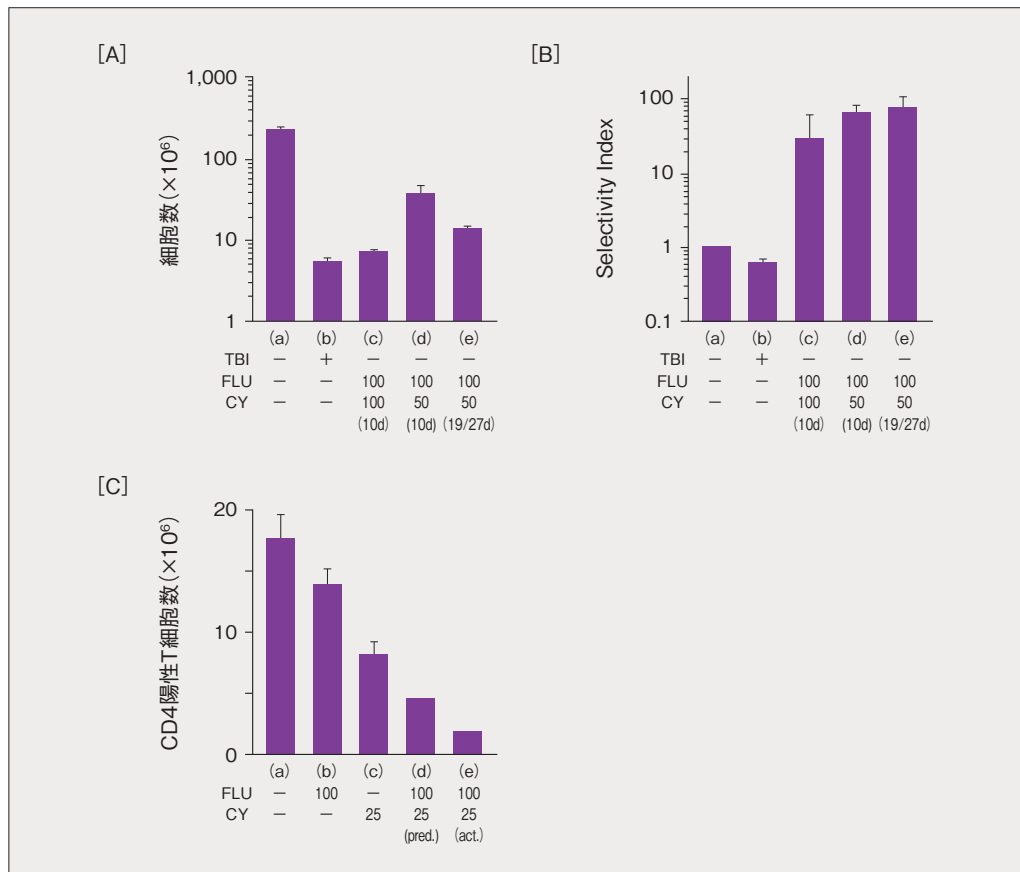
[E] 投与前及び投与1~4週間後における末梢血中のリンパ球(%)

【方法】マウス(n=5)にフルダラビンリン酸エステル(400mg/kg)及びシクロホスファミド(200mg/kg)を腹腔内投与した。

非臨床試験

シクロホスファミドとの併用によるフルダラビンリン酸エステル(FLU)の白血球減少作用(2)

マウスにフルダラビンリン酸エステル(100mg/kg)及びシクロホスファミド(50又は100mg/kg)を1日1回10日間(5日間連日投与、2日間休薬後5日間連日投与)腹腔内投与したとき、投与24時間後に脾細胞数が減少し、この減少は全身放射線照射に比してよりリンパ球に選択的であった。また、フルダラビンリン酸エステルとシクロホスファミドの作用は相乗的であった³⁷⁾。



[A] C57BL/6マウスに各処置を行い24時間後に脾細胞を回収した。(a)対照群、n=13、(b)950cGy全身放射線照射(TBI)、n=11、(c)フルダラビンリン酸エステル(FLU、100mg/kg/日)及びシクロホスファミド(CY、100mg/kg/日)、10日間、n=11、(d)フルダラビンリン酸エステル(100mg/kg/日)及びシクロホスファミド(50mg/kg/日)、10日間、n=8、(e)フルダラビンリン酸エステル(100mg/kg/日)及びシクロホスファミド(50mg/kg/日)、19又は27日間、n=9。値は平均±標準誤差。

[B] [A]の脾細胞についてMac-1(単球)、Gr-1(顆粒球)、CD4、CD8(T細胞)の陽性細胞数をフローサイトメトリーで計測し、Selectivity Index(SI)=(Mac-1陽性細胞数±Gr-1陽性細胞数)/(CD4陽性細胞数+CD8陽性細胞数)を算出した後に対照群の値で除して標準化した。(c)群と(d)群の並び順は図[A]と異なる。

[C] C57BL/6マウス(各群n=5)に以下の薬物を1日1回10日間腹腔内投与し、投与終了翌日に回収した脾細胞中のCD4陽性T細胞を求めた。(a)対照群、(b)フルダラビンリン酸エステル100mg/kg、(c)シクロホスファミド25mg/kg、(d)両剤の効果が相加的であると仮定した場合の理論値、(e)フルダラビンリン酸エステル100mg/kg及びシクロホスファミド25mg/kg。値は平均±標準誤差。

非臨床試験

②マウス骨髄移植モデルにおける前治療

マウス骨髄移植モデルにおけるフルダラビンリン酸エステル前治療の有効性(1)

フルダラビンリン酸エステル (150mg/kg、腹腔内投与、移植8～3日前)、及びシクロホスファミド (150mg/kg、腹腔内投与、移植6～5日前) による骨髄非破壊的な前治療を行ったところ、22例中、生存した14例全てに移植片の生着が認められ、いずれもドナー由来細胞が100%の完全キメラであった³⁸⁾。

群	ドナー (H-2)	レシピエント ^{a)} (H-2)	フルダラビンリン酸エステル (腹腔内投与、mg/kg) Day-8～-3	シクロホスファミド (腹腔内投与、mg/kg) Day-6～-5	前治療による死亡	移植後の死亡	生着数/解析数		ドナー由来細胞 (%)
							21日	42日	
1	C57BL/6 (H-2 ^{b)})	DBA/2 (H-2 ^{d)})	200	150	11/22	5/11	5/5	1/1	100
2					0/6	0/6	0/6	—	ND
3			75	0/8	0/8	0/5	0/3	ND	
4			150	0/22	8/22	9/9	5/5	100	
5			100	0/6	0/6	1/6	—	100	

a) 全ての群でレシピエントはシクロスポリン (移植2日前から18日後の隔日、10mg/kg、腹腔内) を併用

【方法】 主要組織適合抗原 (MHC) 完全不一致のマウス骨髄移植モデルにおいて、異なる用量のフルダラビンリン酸エステル、及びシクロホスファミドで前治療を行った。

マウス骨髄移植モデルにおけるフルダラビンリン酸エステル前治療の有効性(2)

移植前治療の放射線照射 (200cGy) にフルダラビンリン酸エステル (100mg/kg/日、腹腔内投与、移植6～2日前)、または移植後にシクロホスファミド (200mg/kg、腹腔内投与、移植3日後) を投与した場合、いずれか一方のみでは移植細胞の生着は認められないが (群1、2)、両剤を併用することにより、全身放射線照射なしでも生着が可能となった (群3)。さらに、全身放射線照射を併用することにより (群4、5)、全例で生着が認められ、ドナー由来細胞率も上昇した³⁹⁾。

群	ドナー (H-2)	レシピエント (H-2)	フルダラビンリン酸エステル (腹腔内投与、mg/kg) Day-6～-2	全身放射線照射 (200cGy) Day-1	シクロホスファミド (200mg/kg) Day3	生着数/総数	ドナー由来細胞 (%)
1	BALB/c (H-2 ^{d)})	C57BL/10 (H-2 ^{b)})	0	+	+	0/5	ND
2			100	+	—	0/5	ND
3			100	—	+	7/10	2.31±0.9
4			100	+	+	10/10	75.07±4.04
5			200	+	+	5/5	81.77±3.25

【方法】 マウス骨髄移植モデルにおいて、移植前治療の全身放射線照射にフルダラビンリン酸エステル、及び移植後にシクロホスファミドを追加投与した。

39) Luznik L, et al. : Blood. 98(12): 3456-3464 (2001)
本試験はBerlex Pharmaceuticals社 (現バイエル社) の支援により実施された

非臨床試験

マウス骨髄移植モデルにおけるフルダラビンリン酸エステル前治療の有効性(3)

フルダラビンリン酸エステル(400mg/kg、腹腔内投与)及びシクロホスファミド(200mg/kg、腹腔内投与)を共に移植前日に投与したところ、放射線照射を用いることなく移植が可能であった(生着:8例中7例)⁴⁰⁾。

ドナー(H-2)	レシピエント(H-2)	フルダラビンリン酸エステル (腹腔内投与)Day-1	シクロホスファミド (腹腔内投与)Day-1	生着数/ 総数	ドナー由来 細胞 (%)
BALB/c (H-2 ^d)	C57BL/6 (H-2 ^b)	400mg/kg	200mg/kg	7/8	72.6±21.3

【方法】マウス骨髄移植モデルにおいて、移植前治療としてフルダラビンリン酸エステル、及びシクロホスファミドを移植前日に投与した。

安全性
薬理試験

■ 安全性薬理試験(ラット、マウス)

ラットまたはマウスにおいて、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、尿量及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

■毒性試験(ラット、イヌ、ウサギ)

●単回投与毒性試験(ラット、イヌ)

ラット及びイヌを用いて単回静脈内投与により急性毒性を検討した。ラットにおける概略の致死量は雌雄共に500mg/kgであり、活動性の低下、不整呼吸、呼吸緩徐、下痢・軟便などがみられ、死亡例では、リンパ器官のリンパ球壊死、尿細管上皮変性・壊死などが認められた。イヌにおける概略の致死量は524.8mg/kgであり、摂餌量の減少、下痢・軟便が観察されたほか、白血球数の減少、肝酵素の上昇、リンパ組織の萎縮・壊死、骨髄萎縮、尿細管及び精細管の上皮変性・壊死などが認められた。

社内資料

●反復投与毒性試験(ラット、イヌ)

ラットの13週間反復静脈内投与試験では、50mg/kgの投与で自発運動亢進、体重増加抑制、血清酵素の変動がみられ、病理検査では精巣、腎臓に影響がみられた。ラットを用いて4週間反復静脈内投与による毒性所見の回復性を検討した結果、腎臓及び精巣では、4週間の回復期間終了時にも影響が残存した。ラットにおける無毒性量は13週間投与では雌雄共に10mg/kg、4週間投与においては、雄で7mg/kg、雌で20mg/kgと推定された。イヌの13週間反復静脈内投与試験においては、10mg/kg投与群では雄1例で胸腺のリンパ球枯渇が、50mg/kg投与群では死亡(雄1例)、体重減少、白血球・リンパ球・赤血球の減少、血小板減少、胸腺のリンパ球枯渇がみられた。無毒性量は雄で1mg/kg、雌で10mg/kgと推定された。

社内資料

●生殖発生毒性試験(ラット・ウサギ)

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、次世代への影響が認められた。

社内資料

●その他の特殊毒性

変異原性試験

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髄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、マウス骨髄における小核試験では陽性を示した。

社内資料

毒性試験

局所刺激性試験 (ウサギ)

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。いずれの試験においても刺激性は認められなかった。

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量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

毒性試験

●アルキル化剤との併用毒性試験：併用単回投与毒性試験(ラット)

1群雌雄各5匹のSD系ラットを用いて、100又は200mg/kgのフルダラビンリン酸エステルを単回静脈内投与する群、3又は6mg/kgのブスルファンを単回経口投与する群を設けた。また、3mg/kgのブスルファンと100mg/kgのフルダラビンリン酸エステルを併用投与する低用量併用群、並びに6mg/kgのブスルファンと200mg/kgのフルダラビンリン酸エステルを併用投与する高用量併用群を設定した。対照群には投与群の投与用量に合わせた生理食塩液を経口及び静脈内投与した。静脈内投与における投与部位は尾静脈とし、観察は投与後14日間行った。

その結果、フルダラビンリン酸エステル投与群では、高用量の200mg/kgで白血球の減少傾向が観察された。ブスルファン投与群では、低用量の3mg/kgから用量依存的な血小板の減少、平均赤血球容積(MCV)と平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)の増加、白血球百分率における好中球・好酸球・単球の減少とそれに伴うリンパ球の増加が認められた。ブスルファンとフルダラビンリン酸エステルの併用投与群では、用量依存的な血小板の減少、MCV及びMCHの増加、白血球の減少、白血球百分率における好中球・好酸球・単球比率の減少とそれに伴うリンパ球比率の増加が認められたが、これらの所見はブスルファン単独投与群に認められたものと同様の变化であった。それぞれの变化の程度については、ブスルファン低用量群と低用量併用群及びブスルファン高用量群と高用量併用群との間で明らかな違いはみられなかった。

ラットにおける併用単回投与毒性試験(所見ありの項目のみ抜粋)

投与経路	静脈内/ 経口	静脈内	静脈内	経口	経口	静脈内/経口	静脈内/経口
投与物質	生理食塩液	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	ブスルファン	ブスルファン	フルダラビンリン酸エステル/ブスルファン	フルダラビンリン酸エステル/ブスルファン
用量(mg/kg)	0	100	200	3	6	100/3	200/6
動物数	雄5、雌5	雄5、雌5	雄5、雌5	雄5、雌5	雄5、雌5	雄5、雌5	雄5、雌5
死亡動物数	0	0	0	0	0	雄1*	0
血液学的検査(投与後7日目)	—	—	白血球数↓(雄、傾向)	好中球・好酸球・単球%↓ リンパ球%↑	好中球・好酸球・単球%↓ リンパ球%↑	好中球・好酸球・単球%↓ リンパ球%↑	白血球数↓ 好中球・好酸球・単球%↓ リンパ球%↑
血液学的検査(投与後15日目)	—	—	白血球数↓(傾向)	血小板数↓ MCV・MCH↑ 好中球・好酸球・単球%↓ リンパ球%↑	血小板数↓ MCV・MCH↑ 好中球・好酸球・単球%↓ リンパ球%↑	血小板数↓ MCV・MCH↑ 好中球・好酸球・単球%↓ リンパ球%↑	白血球数↓ 血小板数↓ MCV・MCH↑ 好中球・好酸球・単球%↓ リンパ球%↑
骨髓検査	—	—	—	—	—	—	骨髓球系細胞数/赤芽球系細胞数比↓
剖検所見(投与後15日目)	—	—	—	—	—	死亡動物： 膀胱の暗赤色化、 腹腔内の液体貯留、 尿管の拡張	—

— 特記所見なし、↑ 上昇・増加、↓ 低下・減少
*投与後10日目、腎不全によると考えられる

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)-9H-purin-6-amine

分子式:C₁₀H₁₃FN₅O₇P

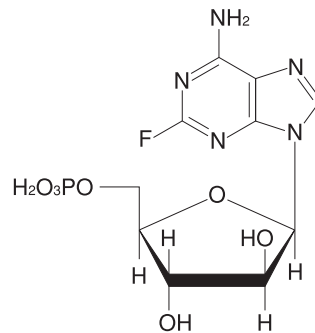
分子量:365.21

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解やすく、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	保存状態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	バイアル*1 (閉栓)	3、6、9、 12、18、 24、36ヵ月	性状、pH、類縁物質、水分及び 含量全て変化しない。	
加速試験	30℃	70%RH	暗所	バイアル*1 (閉栓)	3、6、9、 12ヵ月	性状、pH、類縁物質、水分及び 含量全て変化しない。	
苛酷試験	温度	40℃	75%RH	暗所	バイアル*1 (閉栓)	1、3、6ヵ月	類縁物質は12ヵ月目に総量が規 格値以上であった。性状、pH、水 分及び含量は変化しない。
		60℃	—	暗所		3日、 1、2、3ヵ月	性状は3日目より外観が変化し た。pHは2ヵ月目より規格値以 下であった。類縁物質は2ヵ月目 より2-ヒドロキシ体及び1ヵ月目 よりその他の類縁物質及び総量が 規格値以上であった。含量は1ヵ 月目から規格値以下であった。水 分は変化しない。
	湿度	40℃	75%RH	暗所	バイアル*1 (開栓)	3日、 1、2、3ヵ月	性状は3日目より外観が変化し た。類縁物質は2ヵ月目より5'- ヒドロキシ体が規格値以上であ った。水分は3日目より規格値以 上であった。pH及び含量は変化 しない。
		光	室温	—	白色蛍光 ランプ*2	バイアル*1 (閉栓)	60、 120万lx・hr
室温	—		近紫外蛍光 ランプ	24、48、 120時間			
溶解後の 安定性*3	25℃	60%RH	暗所	バイアル*1 (閉栓)	24時間	いずれの測定項目においても経 時的な変化は認められなかった。	
生理食塩液との 配合変化*4	25℃	60%RH	暗所	バイアル*1 (閉栓)	24時間	いずれの測定項目においても経 時的な変化は認められなかった。	

*1 無色ガラスバイアル

*2 白色蛍光ランプ：1,000lx

*3 本品1バイアルに注射用水2mLまたは2.5mLを加えて溶解した。

*4 本品1バイアルに注射用水2mLを加えて溶解後、生理食塩液と配合した。

社内資料

●配合変化試験成績

フルダラビンリン酸エステルと各種輸液*との配合液につき、配合後6時間までの配合変化試験を実施した(25℃/60%RH、遮光条件下で保存)。結果を以下に示す。

製剤名	規格	販売元	有効成分	配合後6時間までの変化
ラクテックD輸液	250mL	大塚製薬	5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液	含量*1:99.0%以上 性状:変化なし pH:変化なし
ラクテックG輸液	250mL	大塚製薬	5%ソルビトール加乳酸リンゲル液	
キリット注5%	300mL	大塚製薬	キシリトール	
マルトス輸液-10%	250mL	大塚製薬	マルトース	
ソリタ-T3号	100mL	清水製薬	輸液用電解質液	
大塚糖液5%*2	100mL	大塚製薬	ブドウ糖	
アミノレバン	200mL	大塚製薬	アミノ酸注射液	

※試験実施時の規格及び販売元

*1 試験開始時のフルダラビンリン酸エステルの含量を100%として算出した。

*2 保存時間は3及び8時間。ただし、3時間後にはフルダラビンリン酸エステル含量測定を実施しなかった。

【配合液調製法】フルダラビンリン酸エステル1バイアルに注射用水2mLを加えて溶かした液1mLを、それぞれの輸液1バイアル(100mL)に加えて混和した。(配合液中のフルダラビンリン酸エステル濃度:0.25mg/mL)

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

1バイアル

関連情報

- 承認番号：21700AMY00037*
- 承認年月：2005年2月* [フルダラ®として：1999年9月]
2008年5月 同種造血幹細胞移植の前治療 (効能又は効果、用法及び用量追加)
2009年11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テル細胞リンパ腫 (効能又は効果追加)
2019年3月 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置 (効能又は効果追加)
2022年6月 再発又は難治性の急性骨髄性白血病 (効能又は効果追加)
- 国際誕生年月：1991年4月
- 薬価基準収載年月：2005年6月* [フルダラ®として：2000年4月]
- 販売開始年月：2005年6月* [フルダラ®として：2000年4月]
- 再審査期間満了年月：2009年9月(10年)：貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、同種造血幹細胞移植の前治療
- 再審査結果公表年月：2019年3月

※当製品は医療事故防止対策に伴う代替新規承認により2005年6月に販売名を変更しております。

主要文献

- 1) 有馬直道ほか:癌と化学療法. 26(5):619-629(1999) (承認時評価資料)
- 2) 宮脇修一ほか:臨床血液. 40(12):1236-1244(1999)
- 3) 社内資料 国内第Ⅱ相臨床試験:慢性リンパ性白血病(承認時評価資料)
- 4) 社内資料 海外第Ⅲ相臨床試験:再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫(承認時評価資料)
- 5) Klasa RJ, et al.:J Clin Oncol. 20(24):4649-4654(2002)
- 6) Saito AM, et al.:Am J Hematol. 82(10):873-880(2007)
- 7) 社内資料 海外第Ⅱ相臨床試験:同種造血幹細胞移植の前治療(承認時評価資料)
- 8) Champlin R, et al.:Br J Haematol. 111(1):18-29(2000)
- 9) Storb RF, et al.:In:Thomas ED, et al.(eds.)Hematology Am Soc Hematol Educ Program:375-391(2001)
- 10) Danhauser L, et al.:Cancer Chemother Pharmacol. 18(2):145-152(1986)
- 11) 社内資料(蛋白結合, 1997)
- 12) Reichelova V, et al.:J Liq Chromatogr. 18(6):1123-1135(1995)
- 13) 社内資料(組織内分布:ラット)
- 14) Noker PE, et al.:Cancer Treat Rep. 67(5):445-456(1983)
- 15) 社内資料(推定代謝経路:マウス・イヌ)
- 16) Avramis VI:Cancer Invest. 7(2):129-137(1989)
- 17) 社内資料(排泄:成人患者)
- 18) Malspeis L, et al.:Semin Oncol. 17(5, Suppl 8):18-32(1990)
- 19) 社内資料(薬物動態)(承認時評価資料)
- 20) 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)
- 21) Huang P, et al.:J Biol Chem. 265(27):16617-16625(1990)
- 22) Huang P, et al.:Mol Pharmacol. 39(4):449-455(1991)
- 23) Tseng WC, et al.:Mol Pharmacol. 21(2):474-477(1982)
- 24) Sandoval A, et al.:Clin Cancer Res. 2(10):1731-1741(1996)
- 25) Rao VA, et al.:Clin Cancer Res. 9(8):3204-3212(2003)
- 26) Yamauchi T, et al.:Clin Cancer Res. 7(11):3580-3589(2001)
- 27) Gandhi V, et al.:Leuk Lymphoma. 14(Suppl 2):3-9(1994)
- 28) Iwasaki H, et al.:Blood. 90(1):270-278(1997)
- 29) Clodi K, et al.:Br J Haematol. 103(1):217-219(1998)
- 30) Di Gaetano N, et al.:Br J Haematol. 114(4):800-809(2001)
- 31) Lathan B, et al.:Eur J Cancer Clin Oncol. 24(12):1891-1895(1988)
- 32) Spriggs D, et al.:Biochem Pharmacol. 35(2):247-252(1986)
- 33) 社内資料(*in vivo*抗腫瘍効果, 1987)
- 34) Bai L, et al.:Oncol Rep. 7(1):33-38(2000)
- 35) Bai L, et al.:J Cancer Res Clin Oncol. 124(7):367-373(1998)
- 36) Guo Z, et al.:Transplantation. 75(7):909-915(2003)
- 37) Petrus MJ, et al.:Biol Blood Marrow Transplant. 6(2A):182-189(2000)
- 38) Kuwatani M, et al.:Transplantation. 80(9):1145-1152(2005)
- 39) Luznik L, et al.:Blood. 98(12):3456-3464(2001)
- 40) Pan Y, et al.:Transplantation. 76(1):216-224(2003)

製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

製造販売元：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 FAX (03)6301-3010

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。

e-MR

e-MR

検索

Fludara[®]