

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フルダラ錠 10mg
[一 般 名] リン酸フルダラピン
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 2 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 10 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

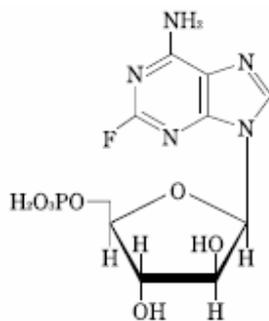
審査報告書

平成 18 年 10 月 11 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

- [販 売 名] フルダラ錠 10mg
- [一 般 名] リン酸フルダラピン
- [申 請 者] 日本シエーリング株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 2 月 7 日
- [剤型・含量] 錠剤・1 錠中リン酸フルダラピン 10mg を含有する
- [申請区分] 医療用医薬品 (3) 新効能医薬品
医療用医薬品 (4) 新投与経路医薬品
- [化学構造]



分子式 : $C_{10}H_{13}FN_5O_7P$

分子量 : 365.21

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 10 月 11 日作成

[販 売 名] フルダラ錠 10mg
[一 般 名] リン酸フルダラピン
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 2 月 7 日
[剤型・含量] 錠剤・1 錠中リン酸フルダラピン 10mg を含有する

審査結果

提出された資料から、「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」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・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

[用法・用量]

通常、成人にはリン酸フルダラピンとして、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間連日経口投与し、23 日間休薬する。これを 1 クールとし、投薬を繰り返す。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

[指示事項]

1. 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実施中あるいは実施予定の本剤とリツキシマブ (遺伝子組換え) の併用に関する臨床試験成績については結果を公表すること。

2. 実地医療での本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用について、使用実態を把握し、併用時の安全性について得られた情報（上記 1 の臨床試験結果を含む。）を本剤の適正使用に活用すること。

審査報告(1)

平成 18 年 9 月 13 日作成

・品目の概要

- [販 売 名] フルダラ錠 10mg
[一 般 名] リン酸フルダラビン
[申 請 者] 日本シエーリング株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 2 月 7 日
[剤型・含量] 錠剤・1 錠中リン酸フルダラビン 10mg を含有する
[申請時の効能・効果]
低悪性度又はる胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫
[申請時の用法・用量]
通常、成人にはリン酸フルダラビンとして、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、投薬を繰り返す。なお、体表面積により、次の投与量を 1 日用量とする。

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

[特記事項] なし

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構という。)からの照会に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リン酸フルダラビンはアデニンヌクレオシド誘導体の抗悪性腫瘍薬であり、血漿中で 2-fluoro-9-β-D-arabinofuranosyl-adenine (2F-ara-A) に代謝された後に DNA 及び RNA 合成を阻害することにより細胞増殖を抑制すると考えられている。

リン酸フルダラビンを有効成分とする注射剤は、1991 年に「再発又は難治性の B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL)」の適応にて米国で承認され、2006 年 8 月時点で同適応にて海外 98 カ国で承認されている。また、同注射剤は、「未治療の B-CLL」の適応にて英国等海外 59 カ国で、「再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫(低悪性度 NHL)」の適応にてカナダ

等海外 28 カ国で、それぞれ承認されている。本邦においては、リン酸フルダラビン注射剤（販売名：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」を効能・効果として 1999 年 9 月に承認されている。

一方、今回申請されたリン酸フルダラビンを有効成分とする錠剤（以下、本剤）は、2006 年 8 月時点で「再発又は難治性の B-CLL」の適応にて英国等海外 72 カ国で承認されている。また、当該錠剤は、「未治療の B-CLL」の適応にて英国等海外 27 カ国で、また「低悪性度 NHL」の適応はベトナム（2006 年 6 月 22 日承認）においてのみ、それぞれ承認されている。なお、米国及びドイツにおいては、当該錠剤は承認されていない。

国内においては、既承認のリン酸フルダラビン注射剤とは異なる適応に対して本剤の臨床開発が行われ、今回、低悪性度 NHL 患者等を対象とした国内臨床試験成績を基に新投与経路医薬品として承認申請がなされた。

機構は、「低悪性度 NHL」に対する本剤の臨床開発は承認申請時には国内のみであり、欧米等の海外で同適応に対する本剤の開発を行わなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の国内第 Ⅰ 相試験を開始するにあたり、国内 9 施設 10 名の専門医にアンケート調査を実施した結果、低悪性度 NHL 患者に望まれている薬剤は経口剤であり、経口剤を臨床現場に提供することが優先されるべきと考え、低悪性度 NHL に対する本剤の開発を行った。海外においては、リン酸フルダラビン注射剤の臨床開発が経口剤である本剤より先行して行われ、再発又は難治性の B-CLL、未治療の B-CLL、再発又は難治性の低悪性度 NHL の適応にて注射剤が各国で承認された。その後、経口剤である本剤の臨床開発が行われ、本剤は再発又は難治性の B-CLL、未治療の B-CLL の治療薬として海外で承認されている（機構注：低悪性度 NHL の適応は 2006 年 6 月 22 日にベトナムで承認）。しかし、本剤の低悪性度 NHL に対する臨床開発については、カナダで実施された低悪性度 NHL に対するリン酸フルダラビン注射剤の第 Ⅰ 相試験において、当該試験対象である低悪性度 NHL 患者には、リン酸フルダラビン注射剤が適応外使用されていることが多いという医療実態のために症例登録が進まず、当初予定していた約半数が組入れられた時点で登録を打ち切らざるを得ない状況となり、新たに低悪性度 NHL を対象に経口剤での臨床試験を海外で実施することは困難であると判断した等の理由により、海外において本剤の低悪性度 NHL を対象とした臨床開発は行われなかった。

機構は、海外におけるリン酸フルダラビン注射剤と経口剤である本剤の開発・使用状況を踏まえると、国内の臨床現場でも B-CLL に対して経口剤による外来治療が期待されている状況や、低悪性度 NHL に対して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には注射剤の使用が期待されている状況が存在すると考える。加えて、リン酸フルダラビン製剤の剤型によって、効能・効果が異なることによる適応外使用や過誤等の安全性上の懸念もあり、経口剤における B-CLL の適応追加、及び注射剤における低悪性度 NHL の適応追加についても、開発が望ましいと考える。以上を踏まえて、機構は今後の本剤及びリン酸フルダラビン注射剤の国内における臨床開発について申請者の見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の申請適応である低悪性度 NHL 及びマントル細胞リンパ腫（MCL）患者の中にも注射剤での治療が望ましい患者は少数例ながら存在すると推定されることから、本剤の承認後、リ

ン酸フルダラビン注射剤における低悪性度 NHL 及び MCL の効能追加に向けて検討する必要があると考える。同様に、リン酸フルダラビン注射剤の適応となる B-CLL の患者の中には、貧血又は血小板減少の程度が比較的軽度な場合や全身状態が良好で外来治療が可能な患者も存在すると考えられ、このような患者では、経口剤である本剤の方が注射剤より望ましい剤型であり、本剤の承認後、B-CLL への適応拡大に向けて検討する必要があると考える。本剤に対する B-CLL の効能追加、リン酸フルダラビン注射剤に対する低悪性度 NHL の効能追加は、国内の臨床現場における各適応への使用実態等を詳細に調査し、承認申請を検討したいと回答した。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、安全性上の観点から速やかに本剤及びリン酸フルダラビン注射剤の適応拡大のための計画を作成する必要があると考える。

2. 品質に関する資料

< 提出された資料の概略 >

1) 原薬

フルダラ錠 10mg の有効成分であるリン酸フルダラビンは、申請者である日本シエーリング株式会社が承認を取得しているフルダラ静注用 50mg に使用されている原薬と同一のものであり、ドイツ Schering AG 社が製造している。したがって、フルダラ錠 10mg の原薬は、フルダラ静注用 50mg で承認されている規格及び試験方法によって規定、管理されている。

2) 製剤

(1) 製剤設計

フルダラ錠 10mg (以下、本剤) は、1 錠中にリン酸フルダラビンとして 10mg を含有するうすい帯黄赤色のフィルムコーティング錠である。

なお、国内臨床試験において使用された製剤では、試験中にステアリン酸マグネシウム含量が ■mg から市販用製剤と同一の ■mg に増量されている。初期の臨床試験に使用された製剤と市販用製剤のステリアン酸マグネシウム含量の相違が、製剤の溶出挙動に与える影響が検討されており、ステリアン酸マグネシウム ■mg 及び ■mg を含有する製剤は、試験液の pH (pH 5.8 及び 7.4 の緩衝液、0.01mol/L 塩酸、水) によらず同様の溶出挙動を示すと判断されている。

(2) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (液体クロマトグラフ法、薄層クロマトグラフ法)、純度試験 (類縁物質)、含量均一性試験、溶出試験、含量が設定されている。なお、本剤に含まれる類縁物質のうち安全性の確認が必要な閾値 (0.3%) を超える類縁物質 (E*、5'-ヒドロキシ体、G*、及び F*) については、毒性試験成績により安全性評価がなされ、問題はないものとされている (「3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」の項参照)。

(3) 安定性

実生産スケールで製造した製剤 3 ロット (ロット番号 I*、II*、III*) について、長期保存試験及び加速試験が実施されている。このうち、ロット番号 III* は、使用している原薬の水分値が国内承認規格 (2.5% 以下) に適合しなかったことから、実生産スケールで製造した製剤 1 ロット

ット（ロット番号IV*）の長期保存試験及び加速試験が追加実施され、申請後に試験成績が提出された。

安定性試験における保存方法、保存期間

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	
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カ月	
加速試験	40	75%RH	暗所	アルミニウムブリスター	1、3、6カ月	
苛酷試験	温度	50	-	暗所	アルミニウムブリスター	1、2、3カ月
	湿度	25	75%RH	暗所	ガラス容器（開栓）	1、2、3カ月
	光	-	-	水銀ランプ	ガラス容器（PVC製フィルムでカバー）	144万lx・hr（3日）

長期保存試験では、経時的に類縁物質の増加が認められ、また含量が僅かに低下する傾向が認められたが、その他の試験項目においては経時的な変化は認められなかった。

加速試験では、経時的に類縁物質の増加が認められ、また含量が僅かに低下する傾向が認められたが、その他の試験項目においては経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）においては、類縁物質の増加及び含量の低下が認められ、■カ月目において含量は■%であった。

苛酷試験（湿度）においては、類縁物質の増加が認められ、特にE*及びG*は顕著な増加が認められた。また、僅かな含量低下■カ月目：■%）が認められている。

苛酷試験（光）においては、いずれの試験項目においても経時変化は認められず、安定であった。

以上、本剤をアルミニウムブリスター包装したものは、長期保存試験及び加速試験において、経時的に類縁物質の増加が認められ、また含量が僅かに低下する傾向が認められたが、いずれも■～■%の範囲内であったこと、及びその他の試験項目において経時変化を認めなかったことから、本剤は室温で保存するとき有効期間は3年と設定された。

< 機構における審査の概略 >

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

1) 製剤設計

機構は、国内臨床試験では2種類の製剤処方（ステアリン酸マグネシウム含量■及び■mg）が用いられていることから、製剤処方を変更した経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の製造法の検討過程においては、1錠中のステアリン酸マグネシウム含量が■～■mgの範囲では、素錠の硬度、崩壊性及び溶出性に顕著な差は認められず、臨床試験の開始当初はステアリン酸マグネシウム含量を■mgとして製造を行っていた。しかし、製剤ロットV*の製造時、混合末の打錠中に下杵に加圧後の製剤の付着及び混合末の付着が認められたため、混合末に1錠中のステアリン酸マグネシウム含量が■mgとなるようにこれを加え、5分間混合したものをを用いて打錠を行ったところ、上記の打錠障害が解消された。このロットの製造過程で

得られたステアリン酸マグネシウム含量が ■■■mg の素錠と ■■■mg の素錠を用いて、溶出率（試験液：水）及び含量均一性を比較した結果、両者に差は認められなかった。1錠中のステアリン酸マグネシウム含量を ■■■mg に変更した以降の製造では、打錠障害が認められなかったことから、最終処方でのステアリン酸マグネシウム含量は ■■■mg とした。また、ステアリン酸マグネシウム含量が ■■■mg と ■■■mg の2種類の製剤は、試験液のpH（pH 5.8及び7.4緩衝液、0.01mol/L塩酸、水）によらず同様の溶出挙動を示すことを確認している。

機構は、製剤処方の変更による溶出性及び含量均一性への影響について検討がなされており、提出された試験成績から両製剤間における溶出性及び含量均一性は同等であると考えた。したがって、上記の製剤処方の変更が行われても、製剤の品質には大きな影響はないものと機構は判断した。

2) 製剤の安定性

機構は、製剤の安定性試験において、長期保存試験及び加速試験を追加実施した経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

原薬であるリン酸フルダラピンは吸湿性があり、通常の保存状態では無水物と一水和物の混合物として存在する。リン酸フルダラピン無水物の室温での吸湿挙動について検討した結果、相対湿度 ■■■%、■■■%、■■■%、■■■%及び■■■%では各々約■■■%、約■■■%、約■■■%、約■■■%及び約■■■%の平衡吸湿度を示した。このことを考慮し、リン酸フルダラピンを製造しているドイツ Schering AG 社では、その水分含量を■■■%以下と規定している。一方、国内では、フルダラ（現フルダラ静注用50mg）の承認審査において、原薬の水分含量の規格値は実測値を踏まえて設定するよう指摘され、リン酸フルダラピン原薬の水分含量を■■■%以下と設定し、承認された。

ドイツ Schering AG 社ではリン酸フルダラピン注射剤に引き続き、本剤の開発に着手し、ロット番号III*に使用されている原薬の水分含量が■■■%と、Schering AG 社の規格に適合することから、Schering AG 社ではロット番号III*を含む3ロットを用いて長期保存試験及び加速試験を実施した。その後、本剤の国内開発が開始され、ロット番号III*に使用された原薬の水分含量は日本の承認規格である■■■%以下に適合しないことから、Schering AG社は、国内規格に適合する原薬（水分含量：■■■%）から製造した製剤1ロット（ロット番号IV*）の長期保存試験及び加速試験を追加実施することとした。

機構は、安定性試験の追加実施は国内外の承認規格の相違によるものであり、品質上に特に問題はないと考え、回答を了承した。

次に機構は、長期保存試験における「含量」については「経時的な変化は認められない」と説明されているものの、保存期間中に一定値を示していないことから、定量法の分析法バリデーションの結果を踏まえて、その理由について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

長期保存試験における「含量」について、ロットI*の3及び24カ月時点並びにII*の24カ月時点ではやや低値を示しているが、各時点における測定方法に特に問題は認められておらず、明確な理由は不明である。

本品の定量法の分析法バリデーション（室内再現精度）は、国内で実施しており、試料を均

一にするため、錠を粉末とした後、本品 1 個に対応する量の粉末をとり試験を行った結果、標準偏差は 1.5% であった。一方、ドイツ Schering AG 社で実施した分析法バリデーション（室内再現精度）では、均一な試料を作成せず、本品 1 個をとり、分析者及び分析日を変更して試験を行った結果、標準偏差は 1.5% であった。国内外における室内再現精度の違いは、試料の均一性の差によるものと考えられ、Schering AG 社で本品 1 個を用いて実施した安定性試験の結果にも、この要因によるばらつきが影響を与えたのではないかと推測する。ただし、試料の均一性、すなわち本品の個々の含量のばらつきは、含量均一性試験に適合していることから、許容される範囲内と考える。

なお、申請時点では長期保存試験における「含量」については「経時的な変化は認められない」としていたが、経時的に類縁物質の増加が認められること、及び承認申請後に追加提出したロット IV* の 3 年間の長期保存試験結果も併せて考察し、本剤はばらつきながらも含量は僅かに低下する傾向があると結論している。ただし、類縁物質及び含量ともすべて設定された規格の範囲内であることから有効期間は 3 年とした。

機構は、安定性試験で得られた実測値から判断して、長期保存試験で認められた類縁物質及び含量の変化は品質に影響を及ぼす程度の変化ではないと判断し、回答を了承した。

3. 非臨床試験に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

< 提出された資料の概略 >

効力を裏付ける試験として、腫瘍細胞移植マウスにおけるリン酸フルダラビン経口/静脈内投与の延命効果を検討した試験成績が提出された。また、参考資料として NHL 細胞に対する *in vitro* でのアポトーシス誘導能、及び他の抗悪性腫瘍薬との併用効果に関する公表論文、並びにリン酸フルダラビンの作用機序に関する 7 報の公表論文が提出された。なお、副次的薬理試験及び安全性薬理試験成績については、リン酸フルダラビンを有効成分とするフルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）の初回承認申請時に提出された一般薬理試験成績で評価がなされているとされ（平成 11 年 8 月 9 日付審査報告書フルダラ 参照）、新たな資料は提出されていない。

1) ヒト白血病細胞移植マウスにおける経口投与での延命効果（評価資料：未公表）

ヒトヘアリーセル白血病由来細胞 JOK-1 (2×10^7 cell) を免疫不全マウス (C.B-17/Icr-scid) の腹腔内に移植し、移植後 1~5 日及び 16~20 日の計 10 日間、6 時間間隔で 1 日 2 回、リン酸フルダラビンを 1 回 135、270、550 及び 1100mg/kg の経口投与群、135mg/kg の静脈内投与群、並びに未処理群（対照群）の計 6 群（各 10 匹）で、生存期間が検討された。その結果、135mg/kg の静脈内投与群並びに 135 及び 270mg/kg の経口投与群で対照群に対して有意な延命効果が認められ、対照群（生存期間中央値 (MST): 29.4 日）に対する延命率（〔治療群の MST - 対照群の MST〕/対照群の MST〕 $\times 100$ ）はそれぞれ 22.4%、22.4%、30.3% であった。なお、550 及び 1100mg/kg 経口投与群では、投与開始後 10 日目までにそれぞれ 8 例及び 10 例にリン酸フルダラビンの毒性によると考えられる死亡が認められた。

2) *in vitro* 細胞増殖抑制効果（参考資料：Br J Haematol 1998; 103: 217-219）

MCL 患者から採取した細胞を用いて、リン酸フルダラビンの主代謝物である 2F-ara-A の *in*

*in vitro*における殺細胞効果についてフローサイトメトリで検討がなされた。対照群でのアポトーシス誘導に比して、 $3\mu\text{mol/L}$ の2F-ara-A処理群では、アポトーシス誘導される細胞の割合は増加した。

3) 他の抗悪性腫瘍薬との併用について (参考資料: Br J Haematol 2001; 114: 800-809)

B-CLL患者の末梢血単核球を2F-ara-A 0.3及び $1\mu\text{g/mL}$ の存在下又は非存在下で24時間培養し、25%ヒト血清(補体)を加えた後にリツキシマブ(遺伝子組換え) $10\mu\text{g/mL}$ の存在下又は非存在下で更に4時間培養し、培養終了後の死細胞の割合が検討された。2F-ara-Aとリツキシマブ(遺伝子組換え)の併用は7試料中5試料においてほぼ相加的な細胞傷害作用が認められた。またヒトNHL由来細胞株を用いた検討では、ろ胞性リンパ腫由来細胞WSU-NHL及びパーキットリンパ腫由来細胞BJABにおいて2F-ara-Aとリツキシマブ(遺伝子組換え)が相加的な作用を示し、ろ胞性リンパ腫由来細胞Karpas422においては相乗的な細胞傷害作用が認められた。

4) 作用機序について

フルダラ(現フルダラ静注用50mg)の「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・効果とした初回承認申請に際しては、増殖細胞におけるリン酸フルダラピンの作用機序について考察されていた。一方、本剤の予定効能・効果である「低悪性度又はろ胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」は、その大部分の細胞が静止期にあることから、本申請においてはDNA複製を行わない静止細胞に対するリン酸フルダラピンの作用機序について、参考資料として提出された公表論文(Blood 2000; 96: 3537-3543, Clin Cancer Res 1996; 2: 1731-1741, Clin Cancer Res 2003; 9: 3204-3212, Clin Cancer Res 2001; 7: 3580-3589, Clin Cancer Res 2003; 9: 3204-3212, Br J Haematol 1999; 105: 986-988, J Biol Chem 2000; 275: 29-34)を基に、申請者は以下のような考察を行っている。

2F-ara-ATPは、静止細胞においては、自発的あるいはDNA損傷刺激により誘発される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。蓄積したDNA損傷やDNA鎖に取り込まれた2F-ara-ATPは、p53依存性及びp53非依存性経路により細胞死を引き起こす。また、DNAに取り込まれていない2F-ara-ATPはミトコンドリアからのチトクロームc放出に続くprocaspase-9活性化の過程に対して*in vitro*で直接の促進作用を有する。RNA合成やタンパク合成に対する阻害作用は、静止細胞においても増殖細胞と同じように寄与すると考えられる。

< 機構における審査の概要 >

機構は、以下のような検討を行った結果、今回提出された薬理試験成績及び公表論文、並びにフルダラ(現フルダラ静注用50mg)初回承認申請時資料(参考資料ホ-1)より、リン酸フルダラピンは静止期にある腫瘍細胞(NHL細胞、MCL細胞)に対しても増殖抑制が期待されるという申請者の考察は概ね受け入れられるものと判断した。

1) *in vivo* 試験について

機構は、今回の申請癌腫である低悪性度 NHL 由来や MCL 由来細胞を用いた *in vivo* 試験が実施されていないことから、実施する必要がないと判断した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

低悪性度 NHL 及び MCL 由来細胞に対しては *in vitro* 試験で 2F-ara-A の有効性が確認されている。リン酸フルダラビンの主たる作用機序と考えられる 2F-ara-ATP の DNA 鎖への取り込みによる DNA 合成・修復の阻害は、B-CLL に特異的なものではなく、他の白血病細胞や正常リンパ球においても認められている (Clin Cancer Res 1996; 2: 1731-1741)。また、低悪性度 NHL 及び MCL が B 細胞に由来する点、増殖細胞の割合が低く増殖の亢進よりはむしろ細胞死の機構の異常が腫瘍細胞の蓄積に関与すると考えられる点 (Blood 2003; 101: 1220-1235) において、B-CLL と類似している。これらのことから低悪性度 NHL 由来及び MCL 由来細胞に対するリン酸フルダラビンの作用機序は B-CLL 由来細胞と共通であり、低悪性度 NHL 及び MCL 由来細胞を用いた *in vitro* での有効性から *in vivo* の有効性が予測できる可能性が高いと判断した。また、リン酸フルダラビン注射剤については、海外での臨床使用経験から B-CLL に加え、低悪性度 NHL 及び MCL に対しても有効性は確認されている。さらに、リン酸フルダラビンの経口剤の有効性も海外臨床試験において B-CLL で確認されている。以上のことから、リン酸フルダラビンの低悪性度 NHL 及び MCL に対する *in vivo* 試験の実施は省略可能であると判断した。

機構は、低悪性度 NHL 及び MCL において、*in vitro* 試験の結果から *in vivo* 試験での有効性が予測できる可能性が高いと申請者は考察している点について、ヒトヘアリーセル白血病由来細胞 JOK-1 の移植マウスを用いた試験と同様の投与量で、低悪性度 NHL 及び MCL 由来細胞を用いたモデルにおいても本剤の有効性が期待できるのか考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

低悪性度 NHL 及び MCL 細胞/細胞株に対するリン酸フルダラビンや 2F-ara-A の *in vitro* での有効濃度は、細胞及び処理時間の長短によって異なっており (患者由来 MCL 細胞を 4 日間処理した場合の $LC_{90}=11\mu\text{mol/L}$ (Anticancer Res 1999; 19: 5329-5334)、WSU-NHL 細胞を $3.5\mu\text{mol/L}$ で 48 時間処理した場合には 80%以上の細胞死 (Br J Haematol 2001; 114: 800-809))、評価基準の差を考慮すれば、これらの細胞/細胞株に対する有効濃度はヒト白血病由来細胞 JOK-1 に対する *in vitro* での IC_{50} 値 ($2.2\mu\text{mol/L}$ 、96 時間処理)と同程度と考えられる。したがって、これらの細胞を免疫不全マウスに腹腔内移植した *in vivo* モデルが成立した場合には、JOK-1 腹腔内移植モデルと同様の投与量で、リン酸フルダラビンの有効性が期待できると考える。

機構は、各 *in vitro* 試験は条件が異なっており、異なる試験条件で得られた結果に基づいて各細胞/細胞株の感受性は「同程度」であるとする申請者の結論は受け入れられない。また、申請者が引用した公表論文 (Br J Haematol 2001; 114: 800-809) においては、ろ胞性リンパ腫由来細胞 Karpas422 及び DHL-4 に対して 2F-ara-A $3.5\mu\text{mol/L}$ 、48 時間処理では細胞死は殆ど認められていないことも報告されており、申請者が回答に示した細胞株の選択にはバイアスが入っていると考える。*in vivo* における低悪性度 NHL 及び MCL 由来細胞の増殖に対するリン酸フルダラビン (2F-ara-A) や併用される他の抗悪性腫瘍薬の影響については、文献調査を含めて今後も情報収集していく必要があると考える。

2) 安全性薬理について

機構は、本剤の臨床投与経路である経口投与でリン酸フルダラビンの安全性薬理についての検討は実施されていないことから、実施する必要がないと判断した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

リン酸フルダラビンをラット(20、75mg/kg)及びイヌ(4.3、13mg/kg)に単回経口投与したときの血漿中 2F-ara-A の濃度-時間曲線下面積(AUC)は、同一用量を静脈内投与したときのAUCを越えるものではなかった。ラットに¹⁴C標識リン酸フルダラビン20mg/kgを経口投与したときの組織中放射能濃度は、消化管を除き³H標識リン酸フルダラビン10mg/kg静脈内投与時の結果と投与量の違いを考慮するとほぼ同等であった。また、ラットにおける血漿中及び尿中代謝物組成は静脈内投与時と経口投与時とで類似していた。これらのリン酸フルダラビンの体内動態特性から、リン酸フルダラビンを経口投与したときの安全性薬理的影響は、消化管への影響を除きリン酸フルダラビンを静脈内投与の試験結果から予測可能と考えられた。

消化管への影響については、マウスにリン酸フルダラビンを単回静脈内投与した一般薬理試験では、500mg/kgまで腸管輸送能への影響は認められず(フルダラ(現フルダラ静注用50mg)初回承認申請資料ホ-6)、ラット2週間投与毒性試験において、75mg/kg/日経口投与群の下痢/軟便及び病理組織学的変化の発現例数が、同用量を静脈内投与したときと比較して増加傾向にあったが、いずれも予定する臨床用量に比べ高用量で認められた所見であり、可逆性の変化であった(「3.3急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」の項参照)。本剤の臨床使用において、消化管に対する有害事象に留意する必要があるが、静脈内投与で実施された一般薬理試験では、リン酸フルダラビンを高用量投与(100mg/kg以上)した場合を除き、心循環器系、中枢神経系、腎機能及び血液系への影響は認められていないことから、本剤の予定臨床用量ではリン酸フルダラビン注射剤の使用経験から予期されない、臨床上新に懸念すべき副作用が発現する可能性は低いと推察される。また、抗ウイルス剤との併用における相互作用についても、静脈内投与の試験結果から評価可能と考えられ(フルダラ(現フルダラ静注用50mg)初回承認申請資料ホ-9、10及び11)、経口投与時の薬力学的薬物相互作用による全身性副作用の発現リスクは低いと考えられる。

機構は、リン酸フルダラビンの投与経路の違いに伴う消化管への影響の程度の違いについては今回提出された毒性試験において検討されており、上記回答を了承した。

3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

< 提出された資料の概略 >

1) 吸収(単回投与)

(1) 標識体

Sprague-Dawley(SD)系ラットに¹⁴C標識リン酸フルダラビン20mg/kgを単回経口/静脈内投与した際、投与15及び30分後の血漿中に未変化体は検出されなかった。

(2) 非標識体

SD系ラットにリン酸フルダラビン20及び75mg/kgを単回経口/静脈内投与したときの血漿中2F-ara-A濃度の薬物動態(PK)パラメータを下表に示す。血漿中2F-ara-Aは、投与経路によ

らずほぼ同じ消失速度で減少し、経口投与されたリン酸フルダラビンは消化管から速やかに吸収され、静脈内投与時と同様、血液中で速やかに脱リン酸化して2F-ara-Aに代謝されると考察されている。なお、いずれの投与経路においても血漿中に未変化体は検出されなかった。

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

各時点5例の平均血漿中2F-ara-A濃度より算出。

- 算出していない又は該当しない。

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

2) 尿中排泄率は10例の平均値±標準偏差。投与されたリン酸フルダラビンが完全に2F-ara-Aに代謝するものとして算出した。

イヌにリン酸フルダラビン4.3及び13mg/kgを単回経口/静脈内投与したときの血漿中2F-ara-AのPKパラメータを下表に示す。いずれの投与経路においても血漿中2F-ara-A濃度は速やかに上昇した後、ほぼ同じ消失速度で減少したことから、ラットと同様、イヌにおいても経口投与後、リン酸フルダラビンは消化管より速やかに吸収され、静脈内投与時と同様に血液中で速やかに脱リン酸化して2F-ara-Aに代謝されると考察されている。

投与経路	性	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	BA ¹⁾ (%)	CL (mL/min/kg)
経口	雄/雌	4.3	4.4±1.1	0.9±0.8	1.9±0.5	13.3±3.4	100.8±15.4	-
	雄/雌	13	10.5±3.1	1.3±0.5	1.8±0.4	36.4±9.4	77.9±1.4	-
静脈内	雄/雌	4.3	-	-	2.0±0.3	13.2±2.2	-	4.5±0.7
	雄/雌	13	-	-	1.9±0.3	46.7±11.6	-	3.9±1.2

雌雄各2例、計4例の平均値±標準偏差を示す。

- 算出していない。

1) BAは経口投与したときの血漿中2F-ara-AのAUC_{0-∞}を静脈内投与したときの血漿中2F-ara-AのAUC_{0-∞}で除して算出した。

2) 吸収(反復投与)

SD系ラットにリン酸フルダラビン20及び75mg/kgを1日1回14日間反復経口/静脈内投与したときの血漿中2F-ara-AのPKパラメータを下表に示す。反復投与後の2F-ara-AのAUC_{0-24h}は初回投与後の2F-ara-AのAUC_{0-∞}の49~91%であり、投与経路及び投与量によらず、蓄積性及び性差は認められないと考察されている。

投与経路	投与回数	投与量 (mg/kg)	性	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ²⁾ (µg·h/mL)	CL (mL/min/kg)	尿中排泄率 ³⁾ (%)
経口	1 ¹⁾	20	雄	2.3	1.0	2.7	17.1	-	28.8 ± 3.97
			雌	3.3	1.0	3.6	20.6	-	27.8 ± 3.93
		75	雄	7.6	2.0	3.4	64.4	-	15.5 ± 3.21
			雌	7.6	2.0	3.2	69.8	-	17.8 ± 2.45
	14	20	雄	3.6	1.0	3.2	15.6	-	28.6 ± 3.56 ⁴⁾
			雌	2.6	1.0	3.2	10.1	-	27.2 ± 6.03 ⁴⁾
		75	雄	4.6	2.0	3.1	39.3	-	11.3 ± 3.26 ⁴⁾
			雌	3.8	1.0	3.2	37.9	-	13.6 ± 5.40 ⁴⁾
静脈内	1 ¹⁾	20	雄	-	-	3.4	24.0	10.8	41.3 ± 2.79
			雌	-	-	3.2	22.9	11.4	35.2 ± 7.81
		75	雄	-	-	3.0	92.1	10.6	30.7 ± 4.34
			雌	-	-	2.9	106.0	9.20	34.6 ± 8.36
	14	20	雄	-	-	2.6	16.7	15.6	40.2 ± 5.79 ⁴⁾
			雌	-	-	3.2	15.3	17.0	37.2 ± 2.97 ⁴⁾
		75	雄	-	-	3.6	59.3	16.5	20.6 ± 10.7 ⁴⁾
			雌	-	-	2.0	55.9	17.4	24.9 ± 8.64 ⁴⁾

各時点 5 例の平均血漿中 2F-ara-A 濃度より算出。

- 算出していない又は該当しない。

1) 単回投与時のデータ。

2) 単回投与時の AUC は 0-∞、14 日間反復投与時の AUC は 0-24h を示す。

3) 尿中排泄率は 10 例の平均値 ± 標準偏差を示す。尿中排泄率は投与されたリン酸フルダラビンが完全に 2F-ara-A に代謝するものとして算出した。投与 12 回後 24 時間までの尿中排泄率。

SD系ラットにリン酸フルダラビン10、25及び75mg/kgを1日1回4週間反復経口投与したとき、初回投与後の2F-ara-AのAUC_{0-6h}は、投与量に比例して直線的に増加した。25回投与後の2F-ara-Aの蓄積係数は、10mg/kgでは雄で2.38、雌で2.83であったが、25及び75mg/kgでは雌雄ともにほぼ1であったことから、ラットの全身曝露に反復投与による影響はないと考察されている。

イヌにリン酸フルダラビン4、16及び60mg/kgを1日1回4週間反復経口投与したとき、初回及び28回投与後の2F-ara-AのC_{max}及びAUC_{0-6h}は投与量増加に伴い増加した。28回投与後における60mg/kgの蓄積係数は雄で2.40、雌で1.94であり、高用量の反復投与により全身曝露上昇の可能性が示唆された。

投与量 (mg/kg)	投与 回数	性	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-6h} (µg·h/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	蓄積係数	DPF
4	1	雄	0.670 ¹⁾	0.5 ¹⁾	3.48 ¹⁾	- ³⁾	-	1
		雌	0.450 ± 0.004	1.5 ± 0	1.87 ± 0.082	- ³⁾	-	1
	28	雄	0.860 ± 0.255	1.5 ± 0	3.38 ± 0.822	- ³⁾	1.23	1
		雌	1.02 ± 0.556	0.83 ± 0.58	3.41 ± 1.15	- ³⁾	1.82 ± 0.59	1
16	1	雄	5.92 ± 1.29	0.5 ± 0	19.9 ± 2.28	- ³⁾	-	1.43
		雌	5.60 ± 0.414	0.83 ± 0.58	16.7 ± 2.44	- ³⁾	-	2.23
	28	雄	4.63 ± 1.09	1.17 ± 0.58	15.4 ± 1.43	- ³⁾	0.78 ± 0.12	1.14
		雌	6.29 ± 3.29	0.83 ± 0.58	16.6 ± 5.59	- ³⁾	1.03 ± 0.47	1.22
60	1	雄	6.46 ²⁾	1.5 ²⁾	29.9 ²⁾	78.8 ¹⁾	-	0.57
		雌	15.8 ± 7.37	1.5 ± 0	64.4 ± 24.6	109 ± 18.2	-	2.29
	28	雄	21.9 ± 2.94	0.5 ± 0	71.7 ± 8.80	99.7 ± 11.5	2.40	1.41
		雌	30.8 ²⁾	1.5 ²⁾	111 ²⁾	178 ¹⁾	1.94	2.17

3 例の平均値 ± 標準偏差 - : 算出していない 1) n=1、2) n=2 (中央値) 3) 評価不能

蓄積係数=28 回投与後の AUC_{0-6h}/初回投与後の AUC_{0-6h}

DPF (投与量比例係数) = Dmg/kg における AUC_{0-6h} / 4mg/kg における AUC_{0-6h} / (Dmg/kg / 4mg/kg)

3) 分布

(1) 組織中濃度

SD系雄性ラットに¹⁴C標識リン酸フルダラビン20mg/kgを単回経口投与した後の放射能は、全身に速やかに広く分布し、投与後30分の放射能濃度は、投与部位である胃壁、小腸壁とそれらの内容物及び食道の他、肝臓、腎皮質、腎髄質、心臓、リンパ節、脾臓で血液中放射能濃度の2.5倍以上であった。一方、骨、脳、脊髄、精囊、精巣、硝子体及び大腸内容物の放射能濃度は血液中放射能濃度の1/2以下であった。投与後1時間に殆どの組織で最高放射能濃度を示し、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後4時間まで血液中濃度よりも高く、骨、脳、脊髄、硝子体の放射能濃度は相対的に低かった。放射能は投与後168時間までにほぼ完全に排泄され、放射能の残留を示す組織はなかった。投与後30分及び1時間の脳内放射能濃度は血液中濃度に比べ低かったが(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-脳関門透過性が認められた。

妊娠ラットに¹⁴C標識リン酸フルダラビン20mg/kgを単回経口投与した際、殆どの組織で放射能濃度は雄性ラットと比較して高かったが、放射能分布の傾向は雄性ラットと同様であった。検討したすべての時点(投与1、4及び24時間)で胎盤中放射能濃度は母動物の血液中濃度よりも高く、胎児では母動物の血液中濃度と同程度の放射能が認められ、胎盤通過性が認められた。また、乳腺中放射能濃度は血液中濃度と比べてやや高く、乳汁中への移行が示唆された。

(2) 経口投与と静脈内投与との比較

経口投与時と静脈内投与時(フルダラ(現 フルダラ静注用 50mg) 初回承認申請資料)の共通測定時点である投与後1、4及び24時間の組織中放射能濃度は、静脈内投与時と比べ経口投与時では同程度かやや高かった。これは経口投与時の用量が静脈内投与時の2倍であること及び吸収の遅延が要因と考えられるが、組織分布の傾向は両投与経路で一致していた。経口投与後30分の胃壁非腺部及び小腸壁の放射能濃度は、静脈内投与後10分の胃及び小腸の放射能濃度と比べてそれぞれ7.8及び4.9倍高く、また、経口投与後4時間の大腸壁の放射能濃度は静

脈内投与後 4 時間の結腸の放射能濃度の 5.5 倍高値を示したことから、経口投与時の消化管局所の曝露は静脈内投与時と比べて高くなることが示唆された。ラット 2 週間反復投与毒性試験における消化器症状（下痢・軟便）及び消化管の病理組織学的変化の発現率が、静脈内投与時より経口投与時に多いことは、投与経路の相違に起因した消化管における分布の差に起因すると推察されている。

4) 代謝

(1) *in vivo*

SD系ラットに¹⁴C標識リン酸フルダラピン20mg/kgを単回経口/静脈内投与又は³H標識リン酸フルダラピン10mg/kgを単回静脈内投与したとき（フルダラ（現 フルダラ静注用50mg）初回承認申請資料）の血漿中の主代謝物は、2F-ara-A及び2-fluoro-9-β-D-arabinofuranosyl-hypoxanthine（2F-ara-Hx）であり、これらの代謝物組成に性及び投与経路による差は認められなかった。また、尿中の主代謝物は2F-ara-A及び2F-ara-Hxであり、性及び投与経路による差は認められなかった。

Wistar系ラットに³H標識リン酸フルダラピン20及び18.75mg/kgをそれぞれ単回経口又は静脈内投与したとき、尿中の主代謝物は2F-ara-A及び未同定代謝物M1（2F-ara-Hxとは異なる）であり、SD系ラットとは相違したものの投与経路による差は認められなかった。投与放射能に対する2F-ara-A及びM1の尿中排泄率は、経口投与時の雄でそれぞれ44.5及び55.5%、雌でそれぞれ49.3及び50.7%、静脈内投与時の雄でそれぞれ52.6及び47.4%、雌でそれぞれ49.9及び50.1%であり、性差はなかった。

(2) 経口投与と静脈内投与との比較

リン酸フルダラピン投与後のSD系ラットにおける血漿中及び尿中代謝物組成は両投与経路で同様であり、リン酸フルダラピンの代謝は投与経路による影響を受けなかったことから、ラットにおいては静脈内投与の結果により経口投与時の代謝データを補完可能であると考察されている。また、他の動物種についても同様に静脈内投与時の結果から経口投与時のリン酸フルダラピンの代謝について推察可能であるとされている。

5) 排泄

(1) 尿糞中排泄

SD系ラットに¹⁴C標識リン酸フルダラピン20mg/kgを単回経口投与したときの放射能は、投与後168時間までに雌雄でそれぞれ46.6及び48.2%が尿中に、25.5及び41.5%が糞中に排泄された。同用量を静脈内投与したときの放射能は、投与後168時間までに雌雄でそれぞれ69.4及び85.4%が尿中に、12.7及び4.3%が糞中に排泄された。静脈内投与時の尿中排泄率は雄に比べて雌で低かったが、血漿中及び尿中の代謝物組成に性差がなかったことから、これは個体間のばらつきにより生じたものと考察されている。経口及び静脈内投与時の尿中放射能排泄率（尿及びケージ洗浄液中の排泄率の和）から算出した吸収率は、雌雄でそれぞれ70.4及び56.5%であった。

Wistar系ラットに³H標識リン酸フルダラピン20又は18.75mg/kgを単回経口投与したときの放射能は、投与後216時間までに雌雄でそれぞれ68.0及び69.5%が尿中に、12.4及び12.1%が糞

中に排泄された。同用量を静脈内投与したときの放射能は、投与後216時間までに雌雄でそれぞれ76.8及び79.8%が尿中に、10.4及び8.82%が糞中に排泄された。経口及び静脈内投与時の尿中放射能排泄率（尿及びケージ洗浄液中の排泄率の和）から算出した吸収率は雌雄でそれぞれ89.1%及び88.3%であった。

以上より、ラットに¹⁴C標識リン酸フルダラピンを経口/静脈内投与したときの放射能排泄率（尿及びケージ洗浄液中の排泄率の和）を基に算出した吸収率は、SD系ラットの雌雄でそれぞれ70.4及び56.5%、Wistar系ラットの雌雄でそれぞれ89.1及び88.3%とばらつき（機構注：SD系及びWistar系ラットの4群間の差）が非常に大きいものの、SD系ラットにおける2F-ara-Aの絶対BAの範囲（雄：71.3及び70.0%、雌：90.0及び65.9%）とほぼ一致しており（機構注：Wistar系ラットにおいて2F-ara-Aの絶対BAは検討されていない。）、またリン酸フルダラピン及び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、リン酸フルダラピン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察されている。

（2）経口投与と静脈内投与との比較

SD系ラットにおける放射能の糞中排泄率は静脈内投与時に比べ経口投与時において高かったが、リン酸フルダラピンの一部が吸収されずに排泄されたためであると考察されている。

6) 薬物動態学的相互作用

ヒト肝ミクロソームにリン酸フルダラピン又は 2F-ara-A 1～100nmol/mL を添加し、CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 活性に対する阻害作用が検討された。各 CYP 分子種に対する IC₅₀ はいずれも 100nmol/mL 以上であり、本剤の臨床使用においては肝薬物代謝酵素を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考察されている。

< 機構における審査の概要 >

機構は、提出された資料及び以下のような検討を行った結果、本剤の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する申請者の考察については概ね受け入れられるものと判断した。ただし、本剤の吸収率と絶対 BA における群間の差が類似していることやリン酸フルダラピン及び 2F-ara-A が CYP の基質でないことに基づいて、本剤が初回通過効果の影響を殆ど受けないとしている点については、ラットにおける本剤の薬物動態の系統差や性差の有無、及び CYP 以外の代謝酵素の影響が考慮されておらず、申請者の考察内容が十分ではないと考える。また、SD 系ラットにおける尿中排泄率の性差、及び雌ラットの 20mg/kg 群においてのみ BA が他の投与群に比して高値を示した理由を、申請者は個体間変動によるものであると説明しているが、個体間のばらつきが生じる機序に関する検討は十分にはなされていないと考える。

機構は、リン酸フルダラピン経口投与後のラット血漿中 2F-ara-A 濃度の変動係数が 6.9～94%とばらついている理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ラットにおける血漿中 2F-ara-A 濃度のばらつきは、下記表に示すように主に投与後 1 時間までの吸収相及び検出限界付近となる投与後 24 時間に観察されており、これらは個体間の吸

収のずれ及び検出値が小さくなったことによるものと推察される。

リン酸フルダラピンをラットに経口投与したときの血漿中 2F-ara-A 濃度

時間 (h)	20mg/kg		75mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
0.25	2970 ± 2200 [74]	6410 ± 1600 [25]	7050 ± 1240 [18]	6570 ± 2860 [44]
0.5	6980 ± 762 [11]	9050 ± 1700 [19]	19200 ± 3990 [21]	21600 ± 4350 [20]
1	8210 ± 5800 [71]	11500 ± 1730 [15]	25000 ± 5980 [24]	26400 ± 5350 [20]
2	8210 ± 2150 [26]	8510 ± 1460 [17]	26500 ± 5160 [20]	26500 ± 3430 [13]
4	4310 ± 2750 [64]	6600 ± 1510 [23]	18200 ± 1590 [8.7]	19000 ± 2030 [11]
6	2910 ± 202 [6.9]	3110 ± 597 [19]	11800 ± 1130 [10]	13400 ± 2300 [17]
24	26.5 ± 25.0 [94]	116 ± 52 [45]	315 ± 259 [82]	261 ± 156 [60]

平均値 ± 標準偏差 (pmol/mL) [変動係数(%)]

次に機構は、ラット単回投与試験における 2F-ara-A の BA は約 70%を示しているが、雌ラットの 20mg/kg 群のみ BA が 90%と高値になった理由について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

雌ラットの 20mg/kg 群における BA が 90%と高値を示したことは、経口投与時の AUC_{0-∞} が雄より高かったことに起因すると考える。しかしながら、75mg/kg 群の AUC_{0-∞}及び BA は雌雄でほぼ同じであり、20mg/kg 群の雄の BA は 75mg/kg 群の BA と同様であったこと、及びいずれの分布、代謝、排泄試験においても性差は認められていないことから、雌ラットの 20mg/kg 群の BA が高値を示したことは性差に起因するものではないと考えられる。

当該試験では、1 グループは投与前、投与後 0.5、2 及び 6 時間に採血し、他のグループは投与後 0.25、1、4 及び 24 時間に採血し、2 グループの異なる個体から得られた計 8 時点の平均血漿中 2F-ara-A 濃度推移より AUC_{0-∞}及び BA を算出した。したがって、AUC_{0-∞}及び BA は、結果として平均値に近似した値が算出されると考えられるが、各採血時点における個々の血漿中濃度の変動 (CV%) は経口投与時において 6.9~94% (n=5)、静脈内投与時において 3~69% (n=5) であり、AUC_{0-∞}及び BA はこれらの範囲で変動する可能性が考えられる。

また、リン酸フルダラピンは初回通過効果を殆ど受けないことから、本剤の BA は吸収率に近似すると考えられる。ラットに放射能標識したリン酸フルダラピンを経口及び静脈内投与した試験において、両投与経路での尿中放射能排泄率から求めた経口投与後の吸収率は 56.5~89.1%を示しており、その上限は雌ラットにおける BA の最高値 (90.0%) とほぼ同じであった。さらに、クロスオーバー法で算出したイヌの BA (76.2~119%) 及びヒトの BA (35.4~82.6%) についても同様の個体間変動が認められていることから、ラットにおける 65.9~90.0% の BA は、個体間変動を反映したものであると考えられる。

ラットにおける 2F-ara-A の AUC と BA

パラメータ	投与経路	20mg/kg		75mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
AUC (pmol·h/mL)	静脈内	84200	80300	320000	372000
	経口	59900	72300	226000	245000
BA (%)	-	71.3	90.0	70.0	65.9

機構は、尿中放射能排泄率（尿及びケージ洗浄液中の排泄率の和）から算出した吸収率の最高値は 89.1%（Wistar 系）であると申請者は説明しているが、当該試験と同種の SD 系ラットにおける尿中放射能排泄率から算出した吸収率の最高値は 70.4%であり、ラットの系統差の有無が考慮されずに考察されていると考える。また、BA に関する種差について考察せずに、イヌやヒトの BA の個体間変動幅とほぼ同程度であったことを以て、ラット単回投与試験において認められた群間の BA の差異を、個体間変動の範囲内であると判断することは適切ではないと考える。以上より、機構は雌ラットの 20mg/kg 投与群のみ BA が他の群に比べて高値になった理由は明確でないと判断した。

リン酸フルダラビン経口投与時の 2F-ara-A の BA や AUC の「ばらつき」の原因について、申請者は個体間での吸収のずれや得られたデータが検出限界付近のものであることによる可能性、AUC が静脈内投与時にも大きく変動することや BA の算出上の問題点を中心に考察している。機構は、動物実験で得られる結果が大きく（個体間で）変動している場合、薬物動態における「ばらつき」の原因となる宿主側の因子を究明していくことは、ヒトにおける個体間での「ばらつき」の原因究明へ繋がる可能性もあり、本来、当該原因究明がなされる必要があると考える。フルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）の承認から既に複数年が経過しており、リン酸フルダラビン静脈内投与でヒトにおける薬物動態のばらつきが明らかであった状況を踏まえると、本剤の開発において、薬物動態に関する「ばらつき」の宿主側の要因について非臨床的なアプローチにより情報の蓄積がなされるべきであったと考える。また、動物実験を含めて継続的に情報を収集することは、リン酸フルダラビンの薬剤としての特性の理解を深めることに留まらず、ヒトでの安全性や適正使用の検討に繋がり得るものと機構は考えており、申請者がリン酸フルダラビンの活性代謝物である 2F-ara-A の薬物動態に関する「ばらつき」の原因について、非臨床試験においても十分に検討することが必要である。

3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

リン酸フルダラビンの毒性についてはフルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）の初回承認申請時に評価がなされているが（平成 11 年 8 月 9 日付審査報告書フルダラ 参照）経口剤である本剤の開発にあたっては、投与経路の違いによる組織分布（特に消化管）の差異を考慮し、新たな試験成績が提出された。

1) 単回投与毒性

単回経口投与毒性試験は、雌雄の Wistar 系ラット（0、1000、1500 及び 2000mg/kg）及び雌雄の SD 系ラット（0、1500 及び 2000mg/kg）を用いて検討された。Wistar 系ラットでは 1000mg/kg 以上で体重増加抑制、無欲状態、痙攣性歩行、被毛の乱れ、1500mg/kg 以上で軽度のるい瘦、2000mg/kg で雄動物の 3 例中 1 例が死亡した。死亡例の剖検では、胸腺及び脾臓の小型化、胃及び膀胱内の出血性内容物が認められている。SD 系ラットでは 1500mg/kg 以上で一過性の消化器症状及び成長遅延、2000mg/kg では被毛の乱れや無欲状態、るい瘦等の一般状態悪化が認められたが、死亡例は認められていない。以上の結果から、ラットにおける概略の致死量は 2000mg/kg と判断されている。なお、非げっ歯類での単回経口投与試験は実施されて

いないが、イヌ 5 日間経口/静脈内投与試験では、最高投与量である 150mg/kg の投与時においても死亡を含む顕著な急性毒性症状は認められていない。

2) 反復投与毒性

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施され、リン酸フルダラビンの経口投与と静脈内投与における毒性プロファイルの差異を確認するために経口投与群に加えて静脈内投与群を設けた試験も実施されている。

ラット 2 週間経口/静脈内投与試験（経口投与：0、20、75、200 及び 250mg/kg/日、静脈内投与：0、20、75 及び 200mg/kg/日、雌雄の SD 系ラット）では、経口投与時に 75mg/kg/日群の雌 1 例、200 及び 250mg/kg/日群では約半数例の動物で死亡が認められ、静脈内投与時においては、200mg/kg/日群の全例で死亡又は瀕死状態による切迫屠殺が行われている。両投与経路とも、75mg/kg/日以上で、下痢/軟便、チアノーゼ及び衰弱状態が観察されたほか、体重及び摂餌量の減少、AST、ALT、ALP 等の増加、骨髄、脾臓、リンパ節における造血抑制所見等の血液系への影響、消化管障害等が認められている。高用量静脈内投与時において投与中の死亡が高率に認められたこと、消化管の変化が経口投与時に強く発現する傾向にあったこと以外は、両投与経路における毒性プロファイルは類似していると考察されており、無毒性量は両投与経路とも 20mg/kg/日と判断されている。

ラット 4 週間経口投与試験（0、10、25、75mg/kg/日、休薬期間：4 週間、雌雄 SD 系ラット）では、75mg/kg 群の雄 1 例で死亡が認められている。生存動物においても 25mg/kg/日以上でリンパ球枯渇等のリンパ組織への影響、大腸の炎症性変化、AST、ALT 等の上昇、甲状腺重量の増加等が認められ、75mg/kg/日群では、立毛、体重増加抑制、白血球数の変化（好中球・単球等の増加、リンパ球減少）、精巣上体における精子減少及び形態異常細胞の出現等が認められている。休薬により、上記の所見の大部分は回復性を示したが、75mg/kg/日群で認められた雄動物の生殖細胞系に対する異常（精巣における精細管萎縮、精子細胞変性、精子形成遅延等、精巣上体における精子減少及び形態異常細胞の出現等）は投与終了時に比して休薬終了時点において、より著明に認められている。以上より、無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

イヌ 5 日間経口/静脈内投与試験（経口投与：1.5、15 及び 150mg/kg/日、静脈内投与：150mg/kg/日、雌雄各 1 例）では、経口投与時に 15mg/kg/日以上で小腸の炎症性変化、150mg/kg/日投与では小腸に加えて大腸の炎症性変化、白血球数の変化（好中球数の増加、リンパ球数の減少）、胸腺リンパ球の枯渇及び骨髄抑制が認められている。静脈内投与時においては、経口投与時に認められた所見に加え、嘔吐、AST、ALT、ALP 等の増加が認められている。経口投与時の無毒性量は 1.5mg/kg/日と考えられるが、雌雄 1 例ずつの結果であるため、信頼性は低いものと考えられた。

イヌ 4 週間経口投与試験（0、4、16 及び 60mg/kg/日、休薬期間：4 週間）では、16mg/kg/日以上で胸腺リンパ球の枯渇、精細管の萎縮、セルトリ細胞空胞化及び精巣上体における精子減少が認められ、60mg/kg/日では、これらの所見に加え、白血球数の減少、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）の低下及びフィブリノーゲンの増加が認められている。休薬により、血液及び胸腺の変化は回復が認められている。一方、精巣の変化については、16mg/kg/日群では回復性が認められたが、60mg/kg/日群で認められた所見については回復性が認められていない。以上より、無毒性量は 4mg/kg/日と判断されている。

これらの反復経口投与試験（イヌ 5 日間投与試験を除く）から得られた無毒性量は、予定臨床投与量を若干上回るものと判断されている（体表面積換算での安全域は 1.8 倍～3.5 倍）。

リン酸フルダラビンの動物における経口投与と静脈内投与試験の結果から考察すると、いずれの投与経路においてもリン酸フルダラビンの毒性プロファイルは類似していると考えられるものの、消化管毒性に関しては経口投与において強く発現するものと考えられている。この原因として、リン酸フルダラビンの消化管組織への分布が静脈内投与に比して経口投与で高値となることが示されている（「3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」の項参照）。

3) 遺伝毒性、生殖発生毒性等

フルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）初回承認申請時資料より、リン酸フルダラビンは遺伝毒性を有し、がん原性も有する可能性が高く、生殖発生毒性試験においては次世代の発生及び発達に影響を与えることが示されており（平成 11 年 8 月 9 日付フルダラ審査報告書 参照）、これらについては経口剤である本剤でも同様に認められるものと判断されている。

4) 類縁物質の毒性

本剤には、安全性の確認が必要な類縁物質が 4 種類（E*、G*、F*及びH*）含有されているが、これらについては今回実施された反復経口投与試験あるいは注射剤の開発時に実施された反復静脈内投与試験の無毒性量中に含まれる量が、臨床使用時の推定 1 日総摂取量を上回ることから、類縁物質の安全性については問題ないものと判断されている。

< 機構における審査の概要 >

機構は、提出された資料及び以下の検討結果より、リン酸フルダラビン経口投与時の毒性プロファイルは静脈内投与時と類似しているものと判断したが、経口剤である本剤の臨床使用にあたっては投与経路の差異に起因する消化管毒性についても注意が必要と考える。また、肝毒性及び骨髄毒性の発現についても注意を払う必要があるものと機構は考えている。

機構は、ラット 2 週間経口/静脈内投与試験において、経口投与時の BA の平均値は約 70% であるにもかかわらず、同一投与量において経口投与時には静脈内投与時と同等あるいは若干強めの肝毒性（生化学検査値の変化）及び骨髄毒性が認められていることから、同一の曝露量（AUC）では経口投与時の方がこれらの毒性が強く発現する可能性があると考えた。本剤の臨床使用においては、ヒトでの BA を考慮して、静脈内投与時の最大投与量の 1.6 倍の投与量が設定されており、注射剤に比して経口剤で肝毒性あるいは骨髄毒性が生じやすいことが予測されたことから、機構は本剤の臨床使用上の安全性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

同一曝露量（AUC）では、静脈内投与に比して経口投与において肝毒性及び骨髄毒性が強く発現する可能性は否定できない。しかし、投与経路の違いにより認められた変化はいずれも重篤なものではなく、本剤の臨床試験で認められた関連する副作用についてもコントロール可能な範囲のものであることから、本剤の臨床使用において問題となるような変化が生じる可能性

は低いものと判断する。

機構は、申請者の回答より本剤の臨床使用において注射剤使用時と比較して直ちに問題となるような副作用が発現する可能性は低いものと判断したが、注射剤に比して経口剤において肝毒性及び骨髄毒性が強く発現する可能性が否定できないことから、製造販売承認後には、本剤の安全性について検討するための適切な調査を行うように申請者に求めた。

申請者は、肝機能及び骨髄機能については製造販売承認後の使用成績調査において、臨床検査値の収集を行い、肝毒性及び骨髄毒性の発現状況を把握する予定であると回答し、機構はこれを了承した。

4. 臨床試験成績に関する資料

以下の記載においては、本剤及びリン酸フルダラビン注射剤の投与量はいずれもリン酸フルダラビンとしての投与量を示す。

4.1 生物学的同等性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

1) バイオアベイラビリティ

(1) 単回投与 (試験番号 MEC*101/1287)

外国人 18 例 (B-CLL : 7 例、低悪性度 NHL : 11 例) を対象に本剤 50、70 及び 90mg を単回経口投与、あるいはリン酸フルダラビン注射剤 50mg を 30 分間点滴静注した際の血漿中 2F-ara-A の薬物動態について検討された。本剤投与後の血漿中 2F-ara-A 濃度は、いずれの投与量においても投与後約 1 時間で C_{max} に達した後、約 3 時間で C_{max} の 1/2 に低下した。2F-ara-A の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量に比例して増加した。本剤経口投与時及びリン酸フルダラビン注射剤点滴静注時における血漿中 2F-ara-A の PK パラメータを以下に示す。

投与経路	投与量(mg)	C_{max} (nmol/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (nmol·h/mL)	BA ¹⁾ (%)
経口	50	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.4	6.2 ± 1.8	57.5 ± 13.0
	70	1.4 ± 0.4	1.2 ± 0.5	8.3 ± 2.5	55.6 ± 14.7
	90	1.7 ± 0.6	1.2 ± 0.6	10.6 ± 3.5	55.5 ± 15.1
静脈内	50	-	-	10.7 ± 2.9	-

平均値 ± 標準偏差 - : 算出していない又は該当しない。 1) : n=15

(2) 反復投与 (試験番号 KIB*133/MEB*204)

外国人 19 例 (B-CLL : 7 例、低悪性度 NHL : 12 例) を対象に本剤 50mg を 1 日 1 回 5 日間連日経口投与又はリン酸フルダラビン注射剤 50mg を 1 日 1 回 5 日間連日点滴静注し、5 回投与後の血漿中 2F-ara-A の薬物動態について検討された。本剤経口投与時とリン酸フルダラビン注射剤点滴静注時における血漿中 2F-ara-A の PK パラメータを下表に示す。血漿中 2F-ara-A 濃度推移には、いずれの投与経路においても癌腫による差は認められなかった。

投与経路	疾患	C _{max} (nmol/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ¹⁾ (h)	AUC _{0-24h} (nmol·h/mL)	CL (mL/min)	BA ²⁾ (%)	尿中排泄率 (%)
経口	B-CLL	0.9±0.5	1.5±0.8	22.1±7.8	8.7±4.8	-	57.1±20.8	18.3±9.2
	低悪性度 NHL	1.1±0.5	1.7±0.8	22.7±3.3	9.8±3.8	-		26.5±12.6
静脈内	B-CLL	-	-	22.2±3.2	16.9±5.6	146±40	-	41.1±8.4
	低悪性度 NHL	-	-	21.5±2.5	16.7±4.6	145±33		44.8±8.6

平均値±標準偏差、-：算出していない又は該当しない

1)：経口投与はB-CLL 6例、低悪性度 NHL 11例

2)：16例 (B-CLL 6例、低悪性度 NHL 10例)

以上の薬物動態試験成績より、ヒトにおける本剤の絶対 BA は約 60%であったことから、既承認のリン酸フルダラビン注射剤の最大投与量 25mg/m² に相当する曝露量が得られる 40 mg/m² を本剤の推奨投与量と設定することは妥当であると申請者は考察している。

2) 本剤の PK に及ぼす食事の影響 (試験番号 MED*079)

外国人 16 例 (B-CLL：9 例、低悪性度 NHL：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された。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_{0-48h} の上昇は僅かであったことから、本剤は食事の有無によらず投与可能であると考察されている。

	C _{max} (nmol/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ¹⁾ (h)	AUC _{0-24h} (nmol·h/mL)	AUC _{0-48h} ²⁾ (nmol·h/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	1.55±0.63	2.2±1.0	26.9±12.7	11.5±5.2	14.8±6.2

平均値±標準偏差 1)：n=14、2)：n=15

< 機構における審査の概略 >

機構は、食事の影響を検討した試験で用いられた製剤と市販用製剤は製剤処方が異なることから、市販用製剤における食事の影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の PK に及ぼす食事の影響を検討した試験で用いられた製剤の 1 錠中のステアリン酸マグネシウム含量は ■mg であり、市販用製剤よりステアリン酸マグネシウム含量は ■mg 低いが、ステアリン酸マグネシウム含量が ■mg と ■mg の 2 製剤は、試験液の pH によらず同様の溶出挙動を示している。また、ステアリン酸マグネシウム含量 ■mg の製剤を用いた海外臨床試験で得られた血漿中 2F-ara-A の C_{max} (0.9~1.4nmol/mL) 及び t_{max} (1.1~1.7 時間) は、リン酸フルダラビン注射剤を経口投与した場合と差異はなく (C_{max}：0.9~1.3nmol/mL、t_{max}：1.3~1.6 時間) 製剤からの溶出過程はリン酸フルダラビンの吸収に影響しなかったことから、食事の影響を検討した試験で用いた製剤と市販用製剤では食事の影響についても同様な結果を示すと考える。

機構は、回答を了承した。

4.2 臨床薬物動態に関する資料

< 提出された資料の概略 >

日本人における本剤の薬物動態は国内第 相試験において検討され、また公表論文及びフルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）初回承認申請資料より 2F-ara-A の血漿中及び細胞内濃度と薬力学との関連性が考察されている。

1) 国内第 相試験（試験番号 304500）

低悪性度 NHL 患者 12 例を対象に本剤 30、40 又は 50mg/m² を 5 日間連日投与し、初回及び 5 回投与後の血漿中 2F-ara-A の薬物動態が検討された。本剤投与後の血漿中 2F-ara-A 濃度は、いずれも投与後 1～6 時間で C_{max} に達した後、二相性に消失した。血漿中 2F-ara-A の PK パラメータを下表に示す。なお、見かけの BA の算出にあたっては、フルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）初回承認申請時の臨床試験成績（リン酸フルダラピン 15、20 及び 25mg/m² を 5 日間連日静脈内投与したときの 5 回投与後の AUC_{0-24h}（各々 7.68、9.0 及び 13.87nmol・h/mL）を用いた。

投与回数	パラメータ	投与量 (mg/m ²)		
		30 (n=3)	40 (n=6)	50 (n=3)
1	C _{max} (nmol/mL)	1.27 ± 0.12	1.01 ± 0.29	1.54 ± 0.17
	t _{max} (h)	1(1-2) ¹⁾	2 (1-2) ¹⁾	2 (1-2) ¹⁾
	t _{1/2} (h)	12.0 ± 0.87 ²⁾	13.2 ± 6.55 ²⁾	8.40 ± 0.47
	AUC _{0-24h} (nmol・h/mL)	9.63 ± 1.43	8.74 ± 2.20	12.0 ± 1.28
	AUC _{0-∞} (nmol・h/mL)	11.7 ± 1.75 ²⁾	11.1 ± 1.82 ²⁾	13.7 ± 1.43
	CL/F (mL/min/m ²)	116 ± 17.3 ²⁾	169 ± 27.1 ²⁾	171 ± 18.9
5	C _{max} (nmol/mL)	1.30 ± 0.31	1.16 ± 0.39	2.03 ± 0.89
	t _{max} (h)	2(2-6) ¹⁾	2 (1-2) ¹⁾	2 (2-2) ¹⁾
	t _{1/2} (h)	12.0 ± 0.15 ²⁾	14.0 ± 3.39 ²⁾	8.42 ± 0.93
	AUC _{0-24h} (nmol・h/mL)	12.0 ± 1.14	11.5 ± 2.10	15.5 ± 3.25
	AUC _{0-∞} (nmol・h/mL)	15.1 ± 2.08 ²⁾	15.6 ± 3.54 ²⁾	17.7 ± 3.33
	CL/F (mL/min/m ²)	89.3 ± 12.4 ²⁾	122 ± 25.1 ²⁾	135 ± 25.0
	見かけの BA	78.1	58.2	55.9
蓄積係数	1.26 ± 0.17	1.43 ± 0.57	1.29 ± 0.22	

平均値 ± 標準偏差、CL/F：見かけの総クリアランス

1)：中央値（範囲）、2)：推定値

また、投与期間中の 1 日あたりの尿中 2F-ara-A 排泄率を下表に示す。

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

平均値 ± 標準偏差

1)：n=5、2)：総投与量に対する%

2) ヒトにおける本剤の薬物動態に関する申請者の考察

(1) 日本人と外国人

国内第 相試験における血漿中 2F-ara-A 濃度の平均 AUC_{0-24h} は $30mg/m^2$ と $40mg/m^2$ で同程度であったものの、国内試験で得られた各被験者の AUC_{0-24h} 値はすべて外国人データ (試験番号 MEC*101/1287 及び MED*079) の分布範囲内であったことから、本剤の PK は日本人と外国人とで相違せず、PK パラメータに線形性が認められた外国人と同様に、日本人においても血漿中 2F-ara-A 濃度の AUC_{0-24h} は用量に比例して増加すると考察されている。また、本剤投与時の見かけの BA は、国内第 相試験の $30mg/m^2$ 群 (78.1%) を除き、日本人と外国人とで同程度 (55.5~58.2%) であった。国内第 相試験の $30mg/m^2$ 群の BA が高かった理由は、全 3 例の AUC_{0-24h} 値が高かったため (外国人データの個体間変動範囲の上限付近) であると考察されている。なお、国内第 相試験において本剤の PK パラメータには大きな個体間変動が認められたが、その程度は過去に実施されたリン酸フルダラビン注射剤の試験成績と同程度であり、また PK パラメータの個体間変動が大きいことは他のヌクレオシド類縁物質と共通していると申請者は説明している。

(2) 腎機能の影響

米国で実施された腎機能障害患者を対象としたリン酸フルダラビン注射剤の臨床試験 (試験番号 BL03-4107) において、2F-ara-A の総クリアランス (CL_{tot}) 及び腎クリアランス (CL_r) とクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) との間に正の相関が認められたことから、注射剤では腎機能の低下に応じて投与量を調節する必要がある旨が注意喚起されている [腎機能低下患者における補正係数 (FD: 腎機能低下患者における投与量 / 標準投与量) は $FD=0.4 + 0.01 \times CL_{cr}$] (平成 11 年 8 月 9 日付フルダラ審査報告書 参照)。 CL_{tot} は全身循環血中に入った総薬物量 / AUC に対して定義され、投与経路に依存しないため、腎機能低下者に対する本剤の減量基準は、静脈内投与時の 2F-ara-A の CL_{tot} と CL_{cr} の関係式が利用可能であると申請者は説明している。

(3) 代謝及び排泄

リン酸フルダラビン及び 2F-ara-A の代謝にヒト肝ミクロソーム、CYP 分子種の関与は認められていないことから、本剤の初回通過効果は小さいと考察されている。

国内第 相試験における本剤投与後 24 時間までの尿中 2F-ara-A 排泄率 (最小値 28.0%、最大値 45.2%) は、本剤の BA を考慮した場合、リン酸フルダラビン注射剤での尿中 2F-ara-A 排泄率 (最小値 28.9%、最大値 64.0%) とほぼ同等の範囲と考察しているが (機構注: 申請者は注射剤での尿中 2F-ara-A 排泄率と BA の最大値 78.1% を基に算出した場合の尿中 2F-ara-A 排泄率 (最小値 22.5%、最大値 49.9%)、国内第 相試験における本剤の尿中 2F-ara-A 排泄率と同程度であると考察していると思われる。なお、BA の最小値 55.5% を基にした場合には (最小値 16.0%、最大値 35.5%)、国内第 相試験における本剤の尿中 2F-ara-A 排泄率よりやや低い傾向にある。)。また、2F-ara-A が脱アミノ化された 2F-ara-Hx の尿中排泄率は本剤では検討されていないが、注射剤での尿中排泄率 (最小値 2.1%、最大値 17.3%) を超えることはないと推察されている。

ドイツで実施された BA 試験 (試験番号 KIB*133/MEB*204) において、経口及び静脈内投与時の CL_{tot} の約 40% が CL_r に相当した。BL03-1109 試験では、リン酸フルダラビン 5 回投与後 24

時間までの定常状態における CL_{tot} は $117 \pm 40 \text{ mL/min}$ 、 CL_R は経口投与で $53 \pm 26 \text{ mL/min}$ 及び静脈内投与で $46 \pm 18 \text{ mL/min}$ であった。このとき、血漿蛋白結合率 (19.3 ~ 29.4%) を基に 2F-ara-A の非結合型分率を 0.75 と仮定すると、非結合型の CL_R は経口投与において 71 mL/min 及び静脈内投与において 61 mL/min であり、 CL_{cr} の 67.2 mL/min とほぼ一致したことから、2F-ara-A は主に腎系球体ろ過により排泄されると推察されている。これは、腎機能障害患者におけるリン酸フルダラビンの CL_R が CL_{cr} と相関したことから支持されていると考察されている。

< 機構における審査の概要 >

1) 海外臨床試験成績の利用について

機構は、本剤の申請適用対象に対する有効性及び安全性情報として、リン酸フルダラビン注射剤の海外臨床試験成績を利用可能とする理由について、リン酸フルダラビンの細胞増殖抑制作用の特徴 (濃度依存性・時間依存性)、ヒトにおける本剤と注射剤の PK の差 (初回通過効果、個体間のばらつき等) の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

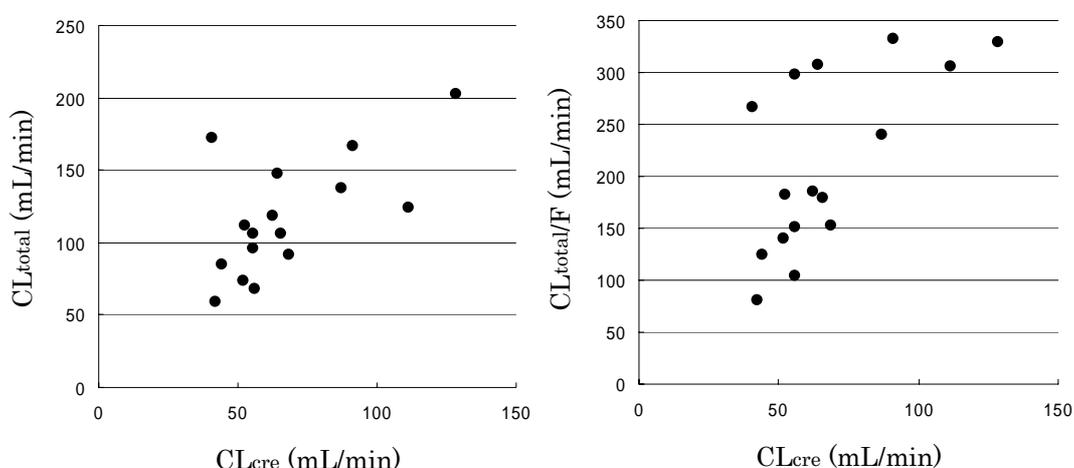
フルダラ (現 フルダラ静注用 50mg) 初回承認申請時に提出したヒト急性前骨髄球性白血病由来細胞 HL-60 を用いた *in vitro* 試験、担癌マウスにリン酸フルダラビンを静脈内投与した試験、今回の申請において参考資料として提出した公表論文 (Leuk Lymphoma 1993; 10: 49-56) より、リン酸フルダラビンは C_{max} に依存して有効性を発現する薬物ではないこと、2F-ara-A の細胞増殖抑制作用が濃度及び時間に依存し、かつ AUC にほぼ依存することが示唆されている。したがって、リン酸フルダラビンの有効性を薬物動態学的観点から予測する場合の指標は、AUC が最も適切であると考えられる。

2つの海外 BA 試験 (試験番号 MEC*101/1287 及び KIB*133/MEB*204) における本剤投与後の 2F-ara-A の AUC_{0-24h} 又は AUC_{0-} の変動係数 (29.0 ~ 32.8% 及び 32.1%) は、各試験の注射剤の変動係数 (26.8% 及び 36.6%) とほぼ同じであったことから、本剤投与後の吸収過程及び初回通過効果は 2F-ara-A の AUC の個体間変動に影響しないことが示唆されている。なお、リン酸フルダラビン及び 2F-ara-A の代謝に CYP 分子種が関与しないこと、ラットにリン酸フルダラビンを静脈内又は経口投与した際の血漿中 2F-ara-A に対する代謝物の濃度比がほぼ同様であったことから、リン酸フルダラビンは初回通過効果を殆ど受けず、2F-ara-A 以外の代謝物の曝露についても本剤と注射剤の差異はないと推察される。

リン酸フルダラビンは 2F-ara-A として主に尿中排泄され、静脈内投与時の CL_R は 2F-ara-A の CL_{tot} の約 60% (機構注: BA 試験における CL_{tot} に占める CL_R は 40% とされている。) を占めている。腎機能障害患者を含む海外臨床試験 (試験番号 BL03-4107) では、リン酸フルダラビン静脈内投与後の 2F-ara-A の CL_{tot} 及び CL_R と CL_{cr} との間にそれぞれ高い相関 (いずれも $r^2=0.7$) が認められたことから、静脈内投与後の 2F-ara-A の全身曝露における個体間変動は、主に腎排泄能の個体差により生じるものと考えられる。なお、2F-ara-A は直接尿中排泄される他、一部はアデノシンデアミナーゼ (ADA) によって 2F-ara-Hx に代謝された後に尿中排泄されるものの、リン酸フルダラビン注射剤の臨床試験における投与後 24 時間までの尿中排泄率は 2F-ara-A (28.9 ~ 42.3%) に比べて 2F-ara-Hx (2.1 ~ 7.9%) で低いことから、2F-ara-A の

CL_{tot} に及ぼす ADA による代謝の寄与は小さく、その個体差が 2F-ara-A 曝露の個体間変動に影響する可能性は殆どないと考えられる。

海外臨床試験（試験番号 BL03-1109）において、CL_{cr} が 41～128mL/min の患者にリン酸フルダラビン注射剤を静脈内/経口投与した際、2F-ara-A の CL_{tot} と CL_{cr} にはいずれの投与経路においても相関が認められた（それぞれ $r^2=0.39$ 及び $r^2=0.43$ ）。個別値の分布傾向には、吸収の個体間変動の影響によると思われる投与経路間の差が認められたが、その影響は小さかった。外国人被験者にリン酸フルダラビン注射剤を静脈内投与（左）及び経口投与（右）したときの 2F-ara-A の CL_{tot} と CL_{cr} との散布図を以下に示す。



以上、リン酸フルダラビンの細胞増殖抑制作用は AUC に依存すること、有効性の指標となる 2F-ara-A の AUC は、本剤と注射剤とで、ばらつきを含めて差異はないこと、及び初回通過効果を殆ど受けず代謝物の曝露に投与経路の差はないと考えられることから、薬物動態学的観点から、本剤では主代謝物である 2F-ara-A の BA の平均値が約 60%であり、本剤 40mg/m² で注射剤 25mg/m² の AUC がほぼ同じになることに基づき、リン酸フルダラビン注射剤 25mg/m² で得られた海外臨床試験における有効性及び安全性データを、本剤の承認申請に利用することは可能と考える。また、2F-ara-A の AUC の個体間変動は、静脈内投与時には主に腎排泄能の個体差、経口投与時にはこれに加えて吸収率の個体間変動の寄与が考えられるが、吸収率の個体間変動の寄与は腎機能の個体差ほど大きくないと考える。

機構は、申請者の考察では、本剤の AUC と有効性との関係が示唆されているのは *in vitro* の試験系においてのみであり、ヒト（及び担癌マウス）において本剤の AUC と有効性との明確な関係を示すデータは提示されていないこと、リン酸フルダラビン及び 2F-ara-A の代謝に CYP 分子種が関与しないことが挙げられているが、CYP 以外の代謝酵素の影響が考慮されていない上（「3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」の項参照）、2F-ara-A 以外の代謝物については注射剤の試験成績からの推察に過ぎず、本剤投与時に代謝の影響は大きくないと結論する根拠が得られていないこと、2F-ara-A の CL_{tot} と CL_{cr} における個別値の分布傾向に認められた投与経路間の差の及ぼす影響は小さいとする根拠は不明確であること、上記

及びより、投与経路の異なる本剤と注射剤との PK の比較及び考察は十分にはなされていないこと等の問題点があり、注射剤の海外臨床試験を本剤使用時のデータとして利用とすることは困難であると考える。

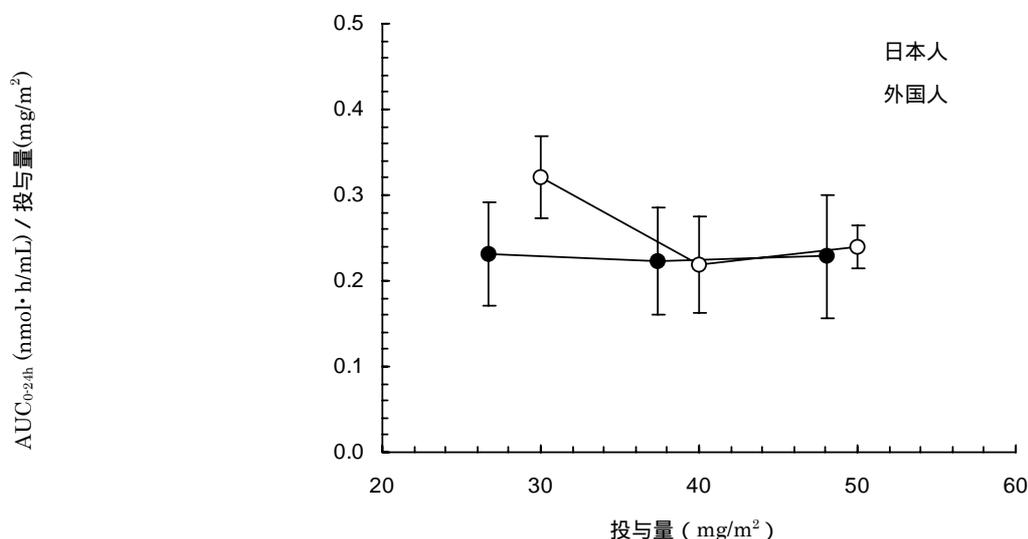
2) 本剤の PK における民族差について

機構は、本剤投与後の血漿中 2F-ara-A 濃度の AUC_{0-24h} について、日本人の値が外国人の個体間変動範囲内であることを根拠に、本剤の PK に民族差はないと申請者は考察しているが、外国人患者における 2F-ara-A の AUC_{0-24h} の個体間のばらつきが日本人より大きいことを踏まえ、本剤の PK における民族差について再度考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

線形性

海外臨床試験(試験番号 MEC*101/1287)において、外国人計 18 例に本剤 50、70 及び 90mg を単回投与した際の 2F-ara-A の AUC_{0-24h} は、個体間変動は大きかったものの、平均値は投与量比に応じて増加し、線形性が認められた。一方、国内臨床試験(試験番号 304500)において、日本人 12 例に本剤を 5 日間連日投与したときの初回投与後の AUC_{0-24h} は、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ と $50\text{mg}/\text{m}^2$ (用量比 1.25) の間ではほぼ用量比に応じて増加したが (1.37 倍) $30\text{mg}/\text{m}^2$ と $40\text{mg}/\text{m}^2$ には殆ど差はなく、線形性は確認できなかった。しかし、投与量で標準化した AUC_{0-24h} ($AUC_{0-24h} / \text{投与量}$) を比較した結果、日本人の $30\text{mg}/\text{m}^2$ 群で高値を示したものの、日本人の $40\text{mg}/\text{m}^2$ と $50\text{mg}/\text{m}^2$ の間には線形性が認められた外国人の $50 \sim 90\text{mg}$ ($27 \sim 48\text{mg}/\text{m}^2$) の値とよく一致した(下図参照)。

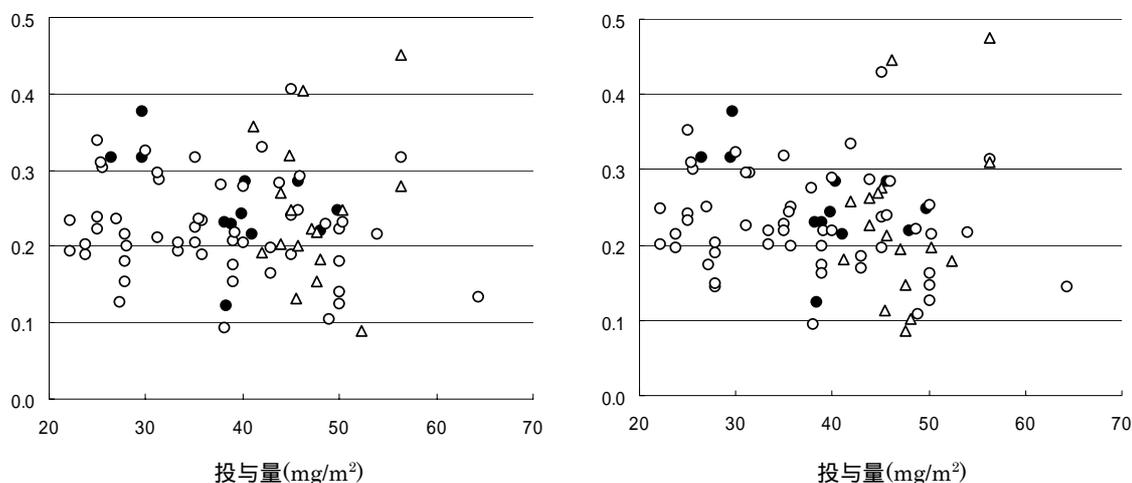


なお、日本人の $30\text{mg}/\text{m}^2$ 群の AUC_{0-24h} の平均値が 40 及び $50\text{mg}/\text{m}^2$ の用量比例関係から乖離した理由については、全 3 例の AUC_{0-24h} 値、患者背景及び併用薬を確認した結果、特定の患者が高値を示したことや背景の違い及び併用薬の影響ではなく、血漿中 2F-ara-A 濃度の個体間変動因子と思われる腎機能、吸収等により各患者の AUC_{0-24h} が高値を示したためと推察された。日本人に本剤 40 又は $50\text{mg}/\text{m}^2$ を投与したときの AUC_{0-24h} は、外国人に本剤 70 又は 90mg

(37 又は 48mg/m²) を投与したときの AUC_{0-24h} とほぼ同じであったこと、及び日本人の 30mg/m² 投与時の AUC_{0-24h} / 投与量は外国人の AUC_{0-24h} / 投与量の変動範囲内であったことを考慮すると、日本人に本剤を投与した際の 2F-ara-A の AUC_{0-24h} も概ね用量に依存して上昇すると考えられる。

日本人と外国人の 2F-ara-A の全身曝露及び血漿中濃度推移の比較

国内第 相試験 (試験番号 304500) と 2 つの海外臨床試験 (試験番号 MEC*101/1287 及び MED*079) を用いて、全身曝露及び血漿中 2F-ara-A 濃度推移について比較した。なお、海外試験における薬物濃度測定のための採血数は国内試験に比べて多かったことから、外国人の AUC_{0-24h} は日本人の採血数に合わせて再計算した値を用い、参考のために再計算前の AUC_{0-24h} を評価した結果も示した (下図参照)。投与量で標準化した AUC_{0-24h} (AUC_{0-24h} / 投与量) は、外国人では大きな個体間変動を示したものの、検討した 22.2 ~ 64.3mg/m² の用量範囲でほぼ均一に分布し、日本人では外国人データの変動範囲を超えておらず、両者に差は認められなかった。すべての投与量の AUC_{0-24h} / 投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、日本人で 0.258 ± 0.064mg/m² / m²、外国人で 0.236 ± 0.073mg/m² であり、日本人でやや高値を示したものの、これを対数変換し一元配置分散分析した結果、この差は統計学的に有意ではなかった。また、日本人と外国人の AUC_{0-24h} / 投与量の平均値の比の 90% 信頼区間 : [0.958, 1.290] は同等性の許容範囲 (0.85 - 1.25) を満たさなかったものの、その差は僅かであり、両者の平均値とばらつきの程度はほぼ同じであると考えられた。



日本人及び外国人における投与量と AUC_{0-24h} / 投与量との関係

○ : 日本人、△ : 外国人 (試験番号 MEC*101/1287) △ : 外国人 (試験番号 MED*079)
日本人の採血点数に合わせて再計算した AUC (左) 及び再計算する前の AUC (右) を用いた結果

また、血漿中 2F-ara-A 濃度推移は、30mg/m² において日本人がやや高値を示す傾向があったが、いずれの投与量においても日本人と外国人で類似しており、その変動範囲内であった。したがって、AUC_{0-24h} / 投与量及び血漿中濃度推移には大きな個体間変動が認められたが、日本人と外国人の PK はほぼ同じであると考えられた。

患者背景及び試験方法の違いが及ぼす影響

海外臨床試験（単回投与：試験番号 MEC*101/1287 及び MED*079（食後投与のみ））のAUC_{0-24h}を国内臨床試験の採血時点の測定値を用いて再計算した結果、AUC_{0-24h}は採血数に依らずほぼ同じ値を示したことから、国内外の臨床試験における採血数の違いによりAUC_{0-24h}が顕著に変化する可能性は低いと考えられた。また、海外臨床試験ではCL_{cr}を測定していないため、外国人と日本人の腎機能を詳細に比較することはできないが、外国人と日本人の血清中クレアチニン濃度（国内：6.5µg/mL、海外：10.1µg/mL）はともに正常範囲内であったことから、個体間変動はあるものの、CL_{cr}が日本人（平均 110.6mL/min、範囲：70.3～223mL/min）と外国人との間で顕著に異なることはないと考えられる。また、疾患の違い（B-CLLと低悪性度 NHL）による PK パラメータの変化は認められていない（試験番号 KIB*133/ME B*204）。また、国内試験では海外試験より女性の割合が高かったものの、リン酸フルダラビンの PK に性差は認められていないことから影響はないと考える。また、各試験間で年齢に差はなかった。

民族的要因による影響

海外臨床試験（試験番号 MED*079）において、臨床上問題となる食事の影響は認められなかった。また、リン酸フルダラビンの代謝酵素（フォスファターゼ、ADA、デオキシシチジンナーゼ）の民族差は報告されておらず（機構注：審査報告作成時点においてはデオキシシチジンナーゼについて遺伝子多型の民族差を示唆する報告（Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 681-684、Pharmacogenetics 2004; 14: 759-768）が認められる。）、民族差の知られている CYP や UGT の分子種はリン酸フルダラビン及び 2F-ara-A の代謝に関与していない。さらに、2F-ara-A のヒト血漿蛋白結合率は 19.3～29.4%と低い上、2F-ara-A はヒト血清アルブミンに結合し、血漿中濃度の民族差が知られている。酸性糖タンパクに特異的に結合するものではない。

以上、国内第 Ⅰ 相試験では明瞭な線形性は確認されなかったものの、日本人の AUC_{0-24h} は外国人の AUC_{0-24h} の変動範囲内に分布しており、本剤の PK は日本人と外国人でほぼ同じであると考えられたこと、臨床試験の実施方法や患者背景、食事の影響、代謝、蛋白結合等は本剤の PK に殆ど影響しないと考えられたことから、本剤投与後の血漿中 2F-ara-A の AUC_{0-24h} は大きな個体間変動を示すものの、民族的要因の影響を受けにくいと判断した。

機構は、申請者の考察は推察・推論を中心としており、また、国内外の試験成績がともに個体間変動範囲内であることを以て PK の類似性があると判断することに依然として固執している点も見受けられることから、試験成績が適切に考察されたとは考えられず、個体間変動範囲内か否かを基準として本剤の PK に民族差がないと結論することは適切ではないと考える。また、得られた結果を適切に解釈し、その問題点も含めて考察していくことは、更なる検討を導く上でも重要であると考え。機構は、これまでに得られている試験成績については、本剤の PK において国内外の患者間で明らかにかけ離れた違いは示されていないと考えるものの、本剤の個体間変動がどの程度あるのかを十分考察することが困難な限られた症例数での検討結果であり、提示された資料により本剤の PK に関する民族差の有無を結論づけることは困難であると考え。また、本剤の PK やその影響因子の民族差について今後新たな知見を得る努力を行い、

得られた結果等を速やかに情報提供する必要があると考える。

3) 薬物動態学的相互作用について

機構は、本剤とシタラピン併用時の注意喚起の必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

In vivo 試験及び *in vitro* 試験において、リン酸フルダラピンが白血病細胞内 ara-CTP 濃度を上昇させることが報告されており、本剤とシタラピンとの併用による骨髄抑制等の副作用増強の可能性は否定できない。また、本剤は承認後、他の抗悪性腫瘍薬と併用される可能性があり、シタラピン以外の他の抗悪性腫瘍薬との併用による骨髄抑制等の副作用増強の可能性についても否定できない。したがって、併用注意の項において「他の抗悪性腫瘍薬」との併用について注意喚起する。

機構は、回答を了承した。

4.3 臨床的有效性及び安全性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

国内で実施された本剤の第 相試験 (304500 試験) 及び第 相試験 (305621 試験) の各成績が評価資料として提出された。また、参考資料として、リン酸フルダラピン注射剤を用いた国内臨床試験 2 試験 (フルダラ (現 フルダラ静注用 50mg) 初回承認申請時資料) 並びに本剤又はリン酸フルダラピン注射剤を用いた海外臨床試験 8 試験が提出された。

	試験番号	相	剤型	対象疾患	解析対象 被験者数	用法・用量	文献名
国内	304500		錠剤	既治療低悪性度 B-NHL, MCL	12 例 (FL 10 例, MCL 2 例)	30、40、50mg/m ² /日 × 5 日、4 週間隔で 1~3 サイクル	Ann Oncol 2006; 17: 330
	305621		錠剤	既治療低悪性度 B-NHL, MCL	52 例 (B-NHL 46 例, MCL 6 例)	40mg/m ² /日 × 5 日、4 週間隔で 3~6 サイクル	J Clin Oncol 2006; 24: 174
	B*376	I	注射剤	既治療 B-CLL/ATL	10 例 (ATL 5 例を除く)	15、20、25mg/m ² /日 × 5 日、点滴静注	癌と化学療法 1999; 26: 619
	D*032	II	注射剤	既/未治療 B-CLL	26 例	13、20mg/m ² /日 × 5 日、4 週間隔で 3~6 サイクル	臨床血液 1999; 40: 1236
海外	KIB*133/ MEB*204	/	錠剤/注射剤	既治療 B-CLL/ 低悪性度 B-NHL	21 例	本剤 50mg/m ² /日又は注射剤 50mg/m ² /日 × 5 日、4 週間隔で 6~8 サイクル	Onkologie 1997; 20: 137
	MEC*101/ 1287	/	錠剤/注射剤	既治療 B-CLL/ 低悪性度 B-NHL	27 例	本剤 50、70、90mg/m ² /日又は注射剤 50mg/m ² /日 × 5 日、4 週間隔で 6~8 サイクル	J Clin Oncol 1999; 17: 1574-1579
	MED*079	/	錠剤/注射剤	既治療 B-CLL/ 低悪性度 B-NHL	22 例	本剤 90mg/m ² /日又は注射剤 25mg/m ² /日 × 5 日、4 週間隔で 6 サイクル	Hematol J 2001; 2: 316-321
	MED*029	II	錠剤	既治療 B-CLL	81 例	40mg/m ² /日 × 5 日、4 週間隔で 6~8 サイクル	J Clin Oncol 2001; 19: 4252-4258
	303080		錠剤	未治療 B-CLL	82 例	40mg/m ² /日 × 5 日、4 週間隔で 6~8 サイクル	J Clin Oncol 2004; 22: 1260-1267

	A*103	III	注射剤	既治療低悪性度 B-NHL	本剤群 47 例、 CVP 群 44 例	25mg/m ² /日 × 5 日、4 週間隔で 最大 10 クール vs CVP(CY 750 mg/m ² + VCR 1.2 mg/m ² day1, PSL 40 mg/m ² day1 ~ 5)	J Clin Oncol 2002; 20: 4649-4654
--	-------	-----	-----	---------------	-------------------------	--	--

B-NHL：B 細胞性非ホジキンリンパ腫、MCL：マンテル細胞リンパ腫、B-CLL：B 細胞性慢性リンパ性白血病、ATL：成人 T 細胞白血病・リンパ腫、FL：ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、CVP：シクロホスファミド、硫酸ピンクリスチン、プレドニゾロン併用療法

1) 国内第 相試験(試験番号 304500、公表論文 Ann Oncol 2006; 17: 330、治験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月)

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫(低悪性度 B-NHL)患者(機構注：本試験における低悪性度 B-NHL にはマンテル細胞リンパ腫(MCL)が含まれる。詳細については、「4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料 4)(1)本剤の投与対象となる組織型について」の項参照。)を対象に本剤(30、40 及び 50mg/m²/回)の最大耐量(MTD)、投与制限毒性(DLT)及び薬物動態を検討する目的とした非盲検非対照試験が実施された(薬物動態成績については「4.2 臨床薬物動態に関する資料」の項参照)。用法・用量は、本剤を 1 日 1 回朝食後 30 分以内に 5 日間連日投与後、23 日間休薬を行う 28 日間を 1 サイクルとする投与スケジュールとされた。

本試験では 12 例(FL 10 例、MCL 2 例)に本剤が投与され、全例が有効性及び安全性評価の対象とされた。本剤の投与量は 30mg/m²群 3 例、40mg/m²群 6 例、50mg/m²群 3 例であった。

有効性は、NHL の国際ワークショップ判定基準(J Clin Oncol 1999; 17: 1244-1253)により判定され、1 サイクル投与終了後の奏効例(完全寛解 <CR> 及び部分寛解 <PR> 例)は 30mg/m²群 3 例中 1 例、40mg/m²群 6 例中 3 例、50mg/m²群 3 例中 2 例であった。

安全性について、有害事象は NCI-CTC で評価され、12 例全例に 118 件の有害事象(30mg/m²群 23 件、40mg/m²群 67 件、50mg/m²群 28 件)が認められ、本剤との関連性が否定できない有害事象(以下、副作用)は 12 例全例に合計 107 件認められた。Grade 3 以上の副作用は、以下の表のとおりである。本試験中に死亡例は認められなかった。なお、発現頻度が 25% 以上の副作用等は「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

40mg/m²群の 1 例に Grade 4 の高尿酸血症が出現し、また 50mg/m²群の 1 例に Grade 4 の白血球数減少及び 38 以上の発熱を伴う Grade 4 の好中球数減少が認められたことから、50mg/m²群が MTD とされ、国内第 相試験の 1 日推奨投与量は 40mg/m² とされた。

	30mg/m ² 群(3 例)	40mg/m ² 群(6 例)	50mg/m ² 群(3 例)
白血球減少	1 例	3 例	2 例
リンパ球減少	2 例	6 例	2 例
好中球数減少	1 例	2 例	3 例
高尿酸血症	0 例	1 例	0 例

2) 国内第 相試験(試験番号 305621、公表論文 J Clin Oncol 2006; 24: 174、治験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月)

低悪性度 B-NHL 患者(機構注：当該試験における低悪性度 B-NHL にはマンテル細胞リンパ腫(MCL)が含まれる。詳細については、「4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料 4)

(1)本剤の投与対象となる組織型について」の項参照。)で、化学療法又は免疫療法(機構注:患者の適格基準においては抗体療法と記載されている)により部分寛解(PR)に至らない、又は完全寛解(CR)後に再発、又はPR到達後に再燃した患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、40mg/m²を1日1回朝食後30分以内に5日間連日投与後、23日間休薬を行う28日間を1サイクルとする投与スケジュールとされた(3~6サイクル繰り返す投与スケジュール)。

本試験では52例(MCL以外の低悪性度B-NHL群46例、MCL群6例)に本剤が投与され、FAS集団とされ、有効性及び安全性評価の対象とされた。なお、REAL分類あるいはWHO分類における内訳(独立中央判定委員会判定)は、small lymphocytic lymphoma 1例、FL 41例、MCL 6例、extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type 1例、不明3例であった。

52例中12例(2サイクル目:4例、3サイクル目:3例、4サイクル目:2例、5サイクル目:1例、6サイクル目:2例)で減量が行われた。

有効性について、主要評価項目は、最良総合効果(各被験者における投与クール中に見られたもっとも高い抗腫瘍効果)の奏効割合(奏効率)(少なくとも1回以上PR以上の抗腫瘍効果を呈した症例の割合)と設定され、副次的評価項目は、CR割合、治療成功期間、全生存期間と設定された。なお、最良総合効果の判定において、NHLの国際ワークショップ判定基準(J Clin Oncol 1999; 17: 1244-1253)に準じた効果判定基準が用いられた。

NHL群における最良総合効果は、65.2%(90%信頼区間:[52.1%, 76.8%])であり、90%信頼区間の下限値が、事前に設定した閾値25%を上回ったが、MCL群における最良総合効果は、16.7%(90%信頼区間:[0.9%, 58.2%])であり、90%信頼区間の下限値は、事前に設定した閾値15%を上回らなかった。

中央判定における最良総合効果の腫瘍縮小効果及び奏効率

疾患	症例数	最良総合効果の腫瘍縮小効果(例)					最良総合効果の奏効率		
		CR	CRu	PR	SD	PD	症例数	(%)	90%信頼区間(%)
低悪性度B-NHL	46	3	11	16	14	2	30	65.2	[52.1, 76.8]
MCL	6	0	0	1	5	0	1	16.7	[0.9, 58.2]

登録日から「疾患の進行」、「死亡」、「次治療の開始日」のいずれか最も早いものまでの期間(Kaplan-Meier法により)

解析集団	低悪性度B胞性NHL(全例)		低悪性度B胞性NHL(奏効例のみ)		MCL(全例)	
	症例数	中央値(日) 95%信頼区間(日)	症例数	中央値(日) 95%信頼区間(日)	症例数	中央値(日) 95%信頼区間(日)
FAS	46	262.0 [202.0, 366.0]	30	366.0 [261.0, -]	6	184.5 [140.0, 263.0]
PPS*	44	262.0 [203.0, 366.0]	30	366.0 [261.0, -]	6	184.5 [140.0, 263.2]

*次クール開始判定基準より逸脱した1例(症例番号O#04)と治療開始前4週間にステロイドを投与された1例(症例番号O#01)を除く

安全性について、有害事象は National Cancer Institute (NCI) CTC ver.2.0 に基づき評価された。副作用は 52 例全例に 794 件認められた。全 52 例における平均投与サイクル数は 4.7 サイクルであり、投与中止例の内訳は、次サイクル開始判定基準不適合 9 例（血小板数減少 5 例、好中球数減少 2 例、GPT 増加 1 例、クレアチニン増加 1 例）、原疾患の進行 6 例（1 例は次サイクル開始判定基準不適合と重複）、有害事象 3 例（帯状疱疹 2 例、間質性肺炎 1 例）、同意撤回 2 例、及び他治療への移行や患者希望による中止例 4 例であった。Grade 4 の血液毒性は好中球減少 36.5%（19 例）、白血球減少 21.2%（11 例）、ヘモグロビン減少 1.9%（1 例）、Grade 3 以上の非血液毒性は上気道炎 5.8%（3 例）、 γ -GTP 増加、下痢、感染、帯状疱疹が各々 3.8%（2 例）であった。治験期間中に死亡例は認められなかった。なお、発現頻度が 20% 以上の主な有害事象等は「 . 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

3) 海外で実施された注射剤の臨床試験（試験番号 CDN/A*/FLU/01(A*103) 試験、公表論文 J Clin Oncol 2002; 20: 4649-4654、参考資料）

参考資料として提出されたリン酸フルダラビン注射剤を用いた海外第 相試験（試験番号 A*103）の概略は以下のとおりである。

本試験は、1 療法以上 4 療法以下の前治療に対して奏効を示した進行期 B-NHL 患者を対象（目標症例数 180 例）に、リン酸フルダラビン注射剤とシクロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾン併用療法（CVP 療法）の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、19 年 月 ~ 19 年 月に実施された。なお、本試験は患者登録が進まずに合計 91 例が登録された時点で登録が打ち切られている（機構注：申請者は、患者登録が進まなかった理由として、当該試験を実施したカナダにおいてリン酸フルダラビン注射剤が NHL に対して適応外使用されていることを説明している。）

登録された患者の病型分類（International Working Formulation 分類）（中央判定）は、small lymphocytic lymphoma（WF A）11 例（注射剤群 8 例、CVP 群 3 例）、follicular small cleaved-cell lymphoma（WF B）37 例（注射剤群 17 例、CVP 群 20 例）、follicular mixed lymphoma（WF C）20 例（注射剤群 12 例、CVP 群 8 例）、Mantle zone lymphoma 1 例（注射剤群 0 例、CVP 群 1 例）、その他 22 例（注射剤群 10 例、CVP 群 12 例）であった。

有効性の主要評価項目とされた奏効率は、以下のとおりであった。

治療群	症例数	CR	PR	SD	PD	評価不能	全奏効率 (%)	p 値 (Fisher's exact test)
注射剤投与群	47	2 (4%)	24 (51%)	5 (11%)	11 (23%)	5 (11%)	55	0.72
CVP 投与群	44	3 (7%)	19 (43%)	5 (11%)	15 (34%)	2 (5%)	50	

また、A*103 試験の観察期間終了後のフォローアップデータを集積した結果（J Clin Oncol 2002; 20: 4649-4654）では、無増悪期間（TTP：登録後 PD までの期間）の中央値は注射剤群で 10.9 カ月（95%信頼区間：[8.8 カ月, 19.3 カ月]）、CVP 療法群で 9.1 カ月（95%信頼区間：[7.1 カ月, 13.3 カ月]）であった。また、後治療移行までの期間（FFAT）の中央値は、順に 15.2 カ月（95%信頼区間：[11.1 カ月, 28.6 カ月]）、11.2 カ月（95%信頼区間：[8.6 カ月, 16.6カ月]）であった。

< 機構における審査の概略 >

以下の記載においては、特段の記載をしない限り、「低悪性度 B-NHL」はいわゆる indolent B cell lymphoma（臨床経過として、緩徐に進行する B-NHL）を示す。

また、申請効能・効果は、「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」とされているが、通常、ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（FL）は低悪性度 B-NHL に含まれる疾患と考えられており、本審査報告では、FL は低悪性度 B-NHL に含まれるものとして記載する。

一方、マントル細胞リンパ腫（MCL）は、臨床経過が他の低悪性度 B-NHL と比較して進行が早いことを特徴としており、通常「低悪性度 B-NHL」としては取り扱われていない。したがって、本審査報告では、MCL は低悪性度 B-NHL に含めないものとして記載する。

1) 本剤の審査方針について

B-NHL を対象とした本剤（経口剤）の臨床試験は国内のみで実施されており、海外での検討は成されていない。

申請者は、以下の比較（ 、 ）より、本剤 40mg/m² とリン酸フルダラビン注射剤 25mg/m² の有効性が臨床的に同等であることが示されたと考察し、海外での低悪性度 B-NHL を対象とした注射剤 25mg/m² のデータは、本剤 40mg/m² のデータとして利用可能である旨を説明している。

B-CLL を対象に、本剤を用いて実施された海外第 相試験（MED*029 試験及び 303080 試験）とリン酸フルダラビン注射剤を用いて実施された海外第 相試験（Pharma Research Report AD86, 19 ）の成績の比較

低悪性度 B-NHL 及び MCL を対象に、本剤を用いて実施された国内第 相試験（305621 試験）と、リン酸フルダラビン注射剤を用いて実施された海外第 相試験（A*103 試験）の成績の比較

申請者は本剤 40mg/m² と注射剤 25mg/m² の効果（奏効率）が同等であることから、現在までに蓄積された注射剤での海外臨床試験や公表論文での有効性及び安全性の結果が、本剤（経口剤）のデータとして利用可能と主張しているが、機構は、当該主張については直接的な比較検討がされていないことから受け入れることは困難と考える。

したがって、経口剤である本剤の低悪性度 B-NHL 及び MCL における評価は、本剤が用いられた国内第 相試験（304500 試験）及び第 相試験成績（305621 試験）を中心として評価を行い、本剤と投与経路が異なる注射剤での海外臨床試験成績や公表論文については本剤の有効性及び安全性に関する議論を補完するために利用することが適切であると判断した。

2) 本剤の有効性について

機構は以下に示す検討の結果、低悪性度 B-NHL 及び MCL に対して本剤は一定の有効性を示すものと判断した。

(1) 国内臨床試験（試験番号 304500、305621）について

今回提出された国内臨床試験 2 試験の対象は、いずれも既治療（再発又は治療抵抗性）の

B-NHL及びMCLであった。国内第 相試験(304500 試験)における奏効率は、低悪性度 B-NHL 10 例では 60%、MCL 2 例では 0%、国内第 相試験の奏効率は、低悪性度 B-NHL 65.2%(30/46 例、90%信頼区間:[52.1%, 76.8%])、MCL 16.7%(1/6 例、90%信頼区間:[0.9%, 58.2%])であった。なお、国内第 相試験で検討された MCL の奏効率(16.7%)は、事前設定の期待奏効率(15%)を僅かに上回っていた。また、国内第 相試験における Kaplan-Meier 法による TTF 中央値(FAS 集団、効果判定委員会判定)は、低悪性度 B-NHL 262.0 日(95%信頼区間:[202.0 日, 366.0 日])、MCL 184.5 日(95%信頼区間:[140.0 日, 263.0 日])であった。

機構は、国内で実施された臨床試験成績に基づき、本剤の有効性について、以下の検討を行った。

低悪性度 B-NHL 患者における治療は、限局例の場合は放射線療法、それ以外は抗悪性腫瘍薬による治療、又は「watch and wait」(腫瘍による臓器障害や自覚症状が出現した場合に初めて抗悪性腫瘍薬による治療を行うこと)が行われることが通常である。腫瘍による臓器障害や自覚症状が出現していない段階から治療を行う場合と「watch and wait」とを比較すると、生存期間、aggressive lymphoma への形質転換の頻度等に差は認められないと報告されている(N Engl J Med 1984; 311: 1471-1475)。

治療レジメンについては、一次治療として CHOP 療法(シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾロン)から塩酸ドキシソルピシンを除いた治療(COP 療法あるいは CVP 療法)等が行われてきたが(J Clin Oncol 1993 11: 644-651)、リツキシマブ(遺伝子組換え)が使用可能となってからは、リツキシマブ単剤あるいはリツキシマブと抗悪性腫瘍薬(CHOP 療法(Semin Oncol 2002; 29(Suppl 2): 36-40)、リン酸フルダラビン(Semin Oncol 2002; 29(Suppl 2): 36-40)、FND 療法(リン酸フルダラビン、塩酸ミトキサントロン、デキサメタゾン)(Semin Oncol 2000; 27(Suppl 12): 37-41)等)との併用が用いられているものと機構は認識している。

現在の医療現場においては、以上のように複数の治療レジメンを用いた治療が実施されており、レジメン間での有効性及び安全性についての優劣についてのエビデンスは乏しく、また、腫瘍縮小と生存期間延長との関係についても明確ではないため、標準治療として確立した一次治療レジメンはないものの、現時点においては、国内外ともにリツキシマブ(遺伝子組換え)と CHOP 療法又は COP 療法の併用が事実上の第一選択療法であり、主流となっているものとする。一方、二次治療以降の救援療法については、標準的な治療はなく、すべての治療が治療選択肢の一つであり、主流と考えられているレジメンは存在しないと機構は認識している。

また、MCL 患者に対する治療は、2000 年 9 月 9 日版 NCCN がん診療ガイドライン(clinical practice guideline version 1, 2006 : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf) や公表論文(Blood 1995; 85: 1075-1082、Blood 1997; 89: 2067-2078)の記載では、Hyper CVAD 療法(シクロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキシソルピシン)、CHOP 療法及び EPOCH 療法(エトポシド、プレドニゾロン、硫酸ビンクリスチン、シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン)の各々にリツキシマブ(遺伝子組換え)が併用されるレジメンが第一選択療法として推奨されているものの、標準的な治療は確立されていない状況とされている。

機構は、以上のように既治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する標準的な治療が存在しないことを考慮し、本剤の国内第 相試験において、限られた症例ではあるものの奏効例が認められていることから、臨床的には既治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する本剤の一定の有効性が示されているものと判断した。

ただし、既治療の MCL に対する本剤の有効性については、加えて以下のような検討を行った。

機構は、公表論文を確認した結果、MCL に対してリン酸フルダラビン注射剤での治療成績が報告されており、注射剤を単剤で使用した場合の奏効率は、未治療例の場合で 73% 及び 41% (J Clin Oncol 2000; 18: 773-779、J Clin Oncol 1999; 17: 546-553)、既治療例の場合は 31% (J Clin Oncol 1998; 16: 579-583) との報告がなされていた。また、リン酸フルダラビン注射剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用における奏効率は、未治療例の場合で 61% (塩酸イダルビシンとの併用 (J Clin Oncol 1998; 16: 579-583)) 及び 80% (シクロホスファミドとの併用 (Blood 2000; 96: 71-75))、既治療例の場合で 58% (リツキシマブ (遺伝子組換え)、シクロホスファミド、塩酸ミトキサントロンとの併用 (J Clin Oncol 1996; 14: 1262-1268)) と報告されていた。さらに、前記の公表論文を基に、リン酸フルダラビンを含む併用療法は MCL に対して有効であること並びにリン酸フルダラビン注射剤単剤での治療は他の治療法が選択できないときにのみ MCL に対して使用されるべきであるとの見解が報告されていた (Cancer 2004; 101: 883-893)。

機構は、国内第 相試験での MCL に対する本剤の有効性の評価においては、MCL については、標準的な治療法は存在しておらず、かつ難治性の疾患であること、国内において MCL が悪性リンパ腫に占める割合は 2.79% と極めて少なく (Pathol Int 2000; 50: 696-702)、MCL の患者数は希少疾病の領域と考えられ、MCL についての新たな臨床試験を実施することは困難と考えられることを考慮する必要があると判断した。また、注射剤においてはリン酸フルダラビンの MCL に対する有効性が文献報告されていることは、国内臨床試験での本剤の MCL に対する有効性を補完し得るものと判断した。以上を考慮し、国内臨床試験において、限られた症例ではあるものの、本剤単独で MCL における奏効例が確認されたことから、本剤の MCL に対する有効性については期待できるものと判断した。

上記、本剤の有効性の機構の判断については、専門協議で議論を行いたい。

(2) 海外で実施された注射剤の臨床試験 (A*103 試験) について

参考資料として提出されたリン酸フルダラビン注射剤を用いた海外第 相試験 (試験番号 A*103、J Clin Oncol 2002; 20: 4649-4654) で対照群として設定された CVP 療法は、NCCN のがん診療ガイドライン (clinical practice guideline version 1. 2006 : http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/myeloma.pdf) において、慢性リンパ性白血病/小細胞性リンパ腫 (CLL/SLL)、ろ胞性リンパ腫 (FL)、辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MZBCL) の一次療法として挙げられていることから、比較対照群の設定に、特段の問題はないものとする。当該試験は患者登録が進まずに、目標症例数に到達する前に登録が打ち切れ途中中止となったため、2 群間の比較を行うことは困難と考える。

しかし、機構は、A*103 試験のリン酸フルダラビン注射剤群において一定の奏効例が認められていること、CVP 療法群との比較は困難であるものの、リン酸フルダラビン注射剤群に

において一定の TTP 及び FFAT に関する成績が得られていることから (TTP 中央値は、リン酸フルダラビン注射剤群で 10.9 カ月 (95%信頼区間 : [8.8 カ月, 19.3 カ月])、CVP 療法群で 9.1 カ月 (95%信頼区間 : [7.1 カ月, 13.3 カ月])、FFAT 中央値は、順に 15.2 カ月 (95%信頼区間 : [11.1 カ月, 28.6 カ月])、11.2 カ月 (95%信頼区間 : [8.6 カ月, 16.6 カ月])、当該海外臨床試験成績はリン酸フルダラビンが低悪性度 B-NHL に対して有効であることを補完し得るものと考ええる。

3) 安全性について

機構は、以下に示す検討を行った結果、本剤の使用により消化管障害等の有害事象が同一有効成分のリン酸フルダラビン注射剤の使用時に比して増加する可能性はあるものの、本剤の安全性プロファイルは注射剤と類似していると判断した。

(1) 本剤と注射剤の安全性の差異について

機構は、申請者に対し、低悪性度 B-NHL 及び MCL での本剤と注射剤の安全性の比較を行うよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

低悪性度 B-NHL 及び MCL について、305621 試験 (国内第 相試験) 及び A*103 試験 (海外第 相試験) における発現頻度 30%以上の有害事象は以下のとおりである。注射剤と比較して本剤では骨髄抑制及び消化管障害が高い頻度で発現すると考えるが、骨髄抑制については国内試験と海外試験における臨床検査の実施頻度の違いによる影響 (305621 試験では週 1回の血液検査であるが A*103 試験では 4 週に 1 回の血液検査である) と考える。また消化管障害については Grade 3 以上の症例は頻度が少なく臨床上問題とならないと考える。

NCI-CTC 項目	本剤 (国内 305621 試験 ; n = 52)				注射剤 (海外 A*103 試験 ; n = 47)			
	全 Grade		Grade 3 以上		全 Grade		Grade 3 以上	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
血液/骨髄								
リンパ球数減少	52	100.0	52	100	-	-	-	-
好中球数減少	51	98.1	36	69.2	29	61.7	10	21.3
白血球数減少	50	96.2	36	69.2	39	83.0	11	23.4
ヘモグロビン減少	38	73.1	2	3.8	18	38.3	2	4.3
血小板数減少	31	59.6	5	9.6	13	27.7	5	10.6
消化管系								
悪心	26	50.0	1	1.9	12	25.5	0	0
食欲不振	22	42.3	0	0	2	4.3	0	0
下痢	19	36.5	2	3.8	8	17.0	1	2.1
全身症状								
疲労	22	42.3	0	0	-	-	-	-
無力症*	-	-	-	-	24	51.1	2	4.3
肝臓								
ALT 増加	22	42.3	0	0	-	-	-	-
AST 増加	20	38.5	0	0	5	10.6	0	0
LDH 増加*	-	-	-	-	34	73.9	0	0

出血								
血尿	17	32.7	1	1.9	0	0.0	0	0
疼痛								
頭痛	16	30.8	0	0	9	19.1	1	2.1

- : 記載なし (* 無力症及びLDH増加についてはNCI-CTCに記載なし)

機構は、骨髄抑制と消化管障害について、B-CLL患者における本剤とリン酸フルダラビン注射剤の安全性の比較、本剤を低悪性度 B-NHL 及び MCL に対して使用した場合と B-CLL に対して使用した場合との安全性の比較、注射剤を低悪性度 B-NHL 及び MCL に対して使用した場合と B-CLL に使用した場合との安全性の比較を行うよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤を用いて実施された海外第 相試験 (MED*029 試験及び 303080 試験) と、注射剤を用いて実施された海外第 相試験 (Pharma Research Report AD86, 19) の成績の比較検討結果は以下のとおりである。注射剤と比較して本剤では消化管障害が高い頻度で発現すると考えるが、Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は両剤型で同程度であり、また消化管障害による投与中止例がないことから許容できる。骨髄抑制等の消化管障害以外の有害事象については、本剤と注射剤とで発現頻度に明らかな差異はないと考える。本剤を低悪性度 B-NHL に対して使用した場合と B-CLL に対して使用した場合との安全性の比較、注射剤を低悪性度 B-NHL に対して使用した場合と B-CLL に使用した場合との安全性の比較を実施した結果では、消化管障害及び骨髄抑制について疾患による差異は生じていない。

**本剤及びリン酸フルダラビン注射剤投与時に認められた有害事象の比較
(B-CLL 既治療例)(申請者作成)**

WHO 毒性規準項目	本剤 (海外第 相臨床試験; n = 78)				リン酸フルダラビン注射剤 (海外第 相臨床試験; n = 53)			
	全 Grade		Grade 3 以上		全 Grade		Grade 3 以上	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
血液学的								
ヘモグロビン減少	51	65.4	19	24.4	38	71.6	12	22.6
白血球数減少	50	64.1	22	28.2	26	49.0	10	18.9
顆粒球数減少	62	79.5	42	53.8	44	83.0	29	54.7
血小板数減少	48	61.5	20	25.6	36	67.9	20	37.7
消化管								
下痢	30	38.5	3	3.8	7	13.2	1	1.8
悪心・嘔吐	30	38.5	1	1.3	8	15.0	0	0
神経系毒性								
意識状態	12	15.4	1	1.3	8	15.0	1	1.9
末梢神経	5	6.4	1	1.3	5	9.4	1	1.9
肺	31	39.7	5	6.4	20	37.7	2	3.8
感染	35	44.9	6	7.7	40	75.5	13	24.0

例数は頻度 (%) から算出

**本剤及びリン酸フルダラビン注射剤投与時に認められた有害事象の比較
(B-CLL 未治療例)(申請者作成)**

WHO 毒性規準項目	本剤 (海外第 相臨床試験；n = 81)				リン酸フルダラビン注射剤 (海外第 相臨床試験；n = 53)			
	全 Grade		Grade 3 以上		全 Grade		Grade 3 以上	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
血液学的								
ヘモグロビン減少	20	24.7	8	9.9	30	56.6	11	20.8
白血球数減少	54	66.7	15	18.5	36	67.9	14	26.4
顆粒球数減少	63	77.8	26	32.1	37	69.8	21	39.6
血小板数減少	20	24.7	4	4.9	20	37.7	9	17.0
出血傾向	4	4.9	0	0	3	5.7	0	0
消化管								
下痢	34	42.0	5	6.2	6	11.3	0	0
悪心・嘔吐	31	38.3	1	1.2	13	24.5	2	3.8
循環器								
脈拍	4	4.9	0	0	1	1.9	0	0
機能	6	7.4	2	2.5	1	1.9	1	1.9
神経系毒性								
意識状態	8	9.9	1	1.2	1	1.9	0	0
末梢神経	4	4.9	1	1.2	1	1.9	1	1.9
肺	19	23.5	1	1.2	7	13.3	1	1.9
感染	41	50.6	4	4.9	30	56.6	4	7.5

機構は、本剤と注射剤とで発現頻度に差異があると申請者が考えている消化管障害及び骨髄抑制について以下のような検討を行った。

消化管障害について

毒性試験においては、リン酸フルダラビン経口投与時には消化管へ分布する割合が静脈内投与時に比して高いため、静脈内投与時よりも低用量から消化管毒性が強く認められている(「3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」の項参照)。申請者が、本剤による消化管障害は臨床的に許容範囲であると考察していることについて、機構は概ね了承するものの、機構は、申請者が実施した低悪性度 B-NHL 及び MCL での本剤と注射剤の安全性の比較、B-CLL での本剤と注射剤の安全性の比較のいずれの比較においても、本剤で消化管系の有害事象の発現頻度は注射剤に比べ高い傾向にあることから、本剤による重篤な消化管障害の発現については注意する必要があると考える。さらに、国内臨床試験で検討された症例数は極めて少ないことから、製造販売承認後においては消化管障害の発現についての調査を重点的に行う必要があると考える(「6) 製造販売承認後の検討事項について」の項参照)。

骨髄抑制について

機構は、血液毒性については、支持療法等によりコントロール可能であり、またそのプロファイルは経口剤と注射剤とで類似し、既知の範囲内と考えられるものの、高い Grade の副作用

発現も認められることから、製造販売後に血液毒性について重点的に調査し、投与量の調節等の更なる検討をする必要があると考える。

(2) 肝毒性について

SD 系ラットでは単回経口投与時における 2F-ara-A の BA は静脈内投与の 65.9% (雌 75mg/kg) 70.5% (雄 75mg/kg) 71.3% (雄 20mg/kg) 及び 90% (雌 20mg/kg) であるが、ラット 14 日間反復投与毒性試験において、同一投与量における静脈内投与時に比べ強い肝毒性(生化学検査値の変化)が、経口投与時に発現する傾向が認められていることから(「3.3 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料」の項参照) 機構は、リン酸フルダラビン注射剤に比べて本剤において、肝毒性が強く発現する可能性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

治療歴を有する低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした本剤の国内第 相及び第 相臨床試験 (304500 及び 305621 試験) では、主な肝機能異常 (有害事象、NCI-CTC) として、ALT 増加 (42.2%)、AST 増加 (37.5%)、ALP 増加 (21.9%) 及び γ -GTP 増加 (18.8%) が認められた。治療歴を有する B 細胞性 CLL 患者を対象とした本剤の海外第 相試験 (MED*029 試験) における主な肝機能異常 (AST 増加 (16.2%)、ALP 増加 (14.1%) 及び ALT 増加 (10.3%)) や、B-CLL 未治療例を対象に実施された本剤の海外第 相臨床試験 (303080 試験) (ALT 増加 (12.3%)、AST 増加 (8.6%) 及び ALP 増加 (6.2%))、治療歴を有する低悪性度 B-NHL 患者を対象としたリン酸フルダラビン注射剤の海外第 相臨床試験 (A*103 試験) (AST 増加 (10.6%)) と比較すると、国内臨床試験で高頻度の肝機能異常が認められたが、この違いは国内外の臨床試験における観察頻度の違い (国内第 相試験では血液検査を週 1 回実施、海外第 相試験では 4 週毎 1 回 (各クール開始前 48 時間以内) の実施) によるものと考えられた。また、これらの肝機能異常は、いずれの試験においても Grade 4 を示したものはなく、本剤の臨床使用において懸念されるような重度の肝機能異常が発現する可能性は低いと考える。

また、海外臨床試験と同一の検査時期である各サイクルにおける投与開始後 4 週の検査値を抽出し、肝機能異常の発現頻度及び重症度を再集計した結果、国内第 相試験における肝機能系の臨床検査値異常は、いずれも海外第 相試験における発現頻度並びに重症度と大きく異ならなかった。

肝機能系臨床検査値異常の比較 (申請者回答より抜粋)

	国内第 相臨床試験 (低悪性度 B 細胞性 NHL ; n=52)								海外第 相臨床試験 (B 細胞性 CLL ; n=78)			
	(全検査日)				(4 週後検査日のみ)							
	全 Grade		Grade3 以上		全 Grade		Grade3 以上		全 Grade		Grade3 以上	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
AST 増加	23	44.2	0	0	13	25.0	0	0	12	16.2	0	0
ALT 増加	22	42.3	0	0	14	26.9	0	0	8	10.3	2	2.6
ALP 増加	18	34.6	0	0	15	28.8	0	0	11	14.1	0	0
γ -GTP 増加	10	19.2	2	3.8	7	13.5	1	1.9	-	-	-	-

機構注: 本表中の国内試験は第 相試験 (305621 試験) のみであり、第 相試験の症例は含まれていない。

機構は、申請者の提示した本剤の国内第 相試験における投与開始 4 週後検査日における肝

機能異常発現頻度は、本剤を既治療の B-CLL に用いた海外第 相試験（試験番号 MED*029）と比較して高い傾向にあり、Grade は低くても、発現頻度が高いことから、本剤の製造販売後には、肝機能についても重点的に調査する必要があると考える（「6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

（3）自己免疫性溶血性貧血について

参考資料として提出された B-CLL 患者を対象とした本剤の海外第 相試験では、自己免疫性溶血性貧血（MED*029 試験：4 件、303080 試験：1 件）が認められている。また、フルダラ静注用 50mg の国内添付文書において、自己免疫性溶血性貧血は警告欄において注意喚起されており、本邦でのリン酸フルダラピン注射剤の第 8 回安全性定期報告書における使用成績調査（調査期間：2000 年 4 月 19 日～2005 年 4 月 17 日）では、溶血性貧血が 242 例中 1 例報告されていた。

機構は、リン酸フルダラピン投与後の自己免疫性溶血性貧血の機序、頻度、及び注射剤と経口剤である本剤での自己免疫性溶血の発現頻度に差異について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

リン酸フルダラピンの B-CLL 治療における主要な副作用の一つである自己免疫性溶血性貧血は、FL 又は MCL 患者を対象とした大規模臨床試験では認められておらず、基礎となるリンパ増殖性疾患が原因と報告されている（Cancer 2004; 101: 883-893）。また、リン酸フルダラピンによる溶血性貧血の既往のある患者に再投与時、重度で致命的であること（J Clin Oncol 1998; 16: 1885-1889）、リン酸フルダラピンを含む数回の治療歴を有する患者で自己免疫性溶血性貧血の発現頻度が高くなることが報告されている（Chronic Lymphoid Leukemias, ed. Cheson B *et al* eds, Marcel Dekker Inc, 2001: 435-458）。

低悪性度 B-NHL 患者を対象に本剤を投与した国内第 相及び第 相試験並びに注射剤を使用した低悪性度 B-NHL 患者を対象とした海外第 相試験においては、自己免疫性溶血性貧血は認められていないが、本剤の添付文書の「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」の項において、自己免疫性溶血性貧血及び溶血性貧血に対する注意喚起を行うこととする。

機構は、回答を了承した。

（4）日和見感染症について

機構は、感染/発熱性好中球減少が国内第 相試験及び 相試験の合計で 65.6%（42/64 例）に発現しており、このうち Grade 3 以上が 17.2%（11/64 例）を占め、ニューモシスチス肺炎（PCP）発症例はなかったものの、日和見感染症に対する注意が必要であると考えます。

また、機構は、国内第 相試験では、ST 合剤、アシクロビル等による感染症予防についてはその使用を考慮することが治験実施計画書に記載されており、実際に国内第 相試験に登録された 52 例中 41 例で ST 合剤が、予防的に投与されていたことについては、添付文書の臨床成績の項で情報提供する必要があると考える（アシクロビルによる予防が成されていた症例数は現在照会中である。）。また、申請者の提出した第 14 回目の定期的安全性報告（報告期間：2003 年 8 月 11 日～2004 年 8 月 10 日）において、「日和見感染発現のリスクが増加している患者には、予防処置を考慮すること」が追加されており、公表論文においては、リン酸フルダラピンを含むレジメンでは、抗悪性腫瘍薬の投与量が増加すると感染症のリスクが増加するため、

dose-intense レジメンでは G-CSF 併用と PCP 予防が推奨されていること (Clin Infect Dis 2001; 33: 139-144) 悪性リンパ腫に対して抗悪性腫瘍薬として用いているステロイドとリン酸フルダラビンの併用時には日和見感染症の予防が必要であること (Am J Hematol 1995; 49: 135-142) dose-intense レジメンに限らず、dose-dense レジメンでも PCP の予防が必要であること (Cancer 2004; 101: 883-893、J Clin Oncol 2000; 18: 987-994) が報告されていることも考慮し、機構は日和見感染に対しては、感染症発現後に速やかな対応をとるのみでなく、あらかじめ適切な措置 (予防) を講ずることを添付文書に注意喚起する必要があると考える。

4) 効能・効果について

以下に示す検討の結果、機構は本剤の効能・効果として「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、マントル細胞リンパ腫」とすることが適切であると判断した。

この機構の判断については、専門協議で議論したい。

(1) 本剤の投与対象となる組織型について

本剤の申請効能・効果は「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」とされている。

機構は、ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は「低悪性度 B 細胞性 NHL」に含まれる疾患と考えられるため、申請者が本剤の投与対象者として想定している組織型について、現在用いられている分類毎に具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の内容を回答した。

本剤の投与対象である「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」は、REAL 分類で indolent に分類される疾患と考えている。ただし、REAL 分類で indolent に含まれるマントル細胞リンパ腫は、Working Formulation 分類では intermediate grade に分類されていることを考慮して、効能・効果においてマントル細胞リンパ腫と低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫と分けて記載した。下表に本剤の投与対象として想定している組織型を示し、各分類の組織型の関係 (対応) を示した。

REAL 分類	WHO 分類	WF 分類*
- small lymphocytic lymphoma	- small lymphocytic lymphoma	- small lymphocytic
- lymphoplasmacytoid lymphoma	- lymphoplasmacytic lymphoma	- small lymphocytic
- splenic marginal zone lymphoma	- splenic marginal zone B-cell lymphoma	- small lymphocytic - diffuse, small cleaved cell
- extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT type)	- extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type	- small lymphocytic - diffuse, small cleaved cell
- nodal marginal zone B-cell lymphoma	- nodal marginal zone B-cell lymphoma	- small lymphocytic - diffuse, small cleaved cell
- follicle center lymphoma, follicular	- follicular lymphoma	- follicular, predominantly small cleaved cell - follicular, mixed small cleaved and large cell - follicular, predominantly large cell
- mantle cell lymphoma	- mantle cell lymphoma	- small lymphocytic

		- follicular, predominantly small cleaved cell
		- diffuse, small cleaved cell

* 組織型が複数存在する場合、主要な組織型を太字で示した。

機構は、本審査報告(1)作成時点の悪性リンパ腫に関する臨床的分類(indolent lymphoma、aggressive lymphoma)と病理組織分類の対応の理解では、ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は「低悪性度 B 細胞性 NHL」に含まれる疾患と考える。したがって、「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と「ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を区別する必要はないと考え、申請時の効能・効果から「又はろ胞性」の記載を削除することが適切であると判断した。なお、本剤と同様の患者集団を対象とするクラドリピンの国内での効能・効果並びに、リツキシマブ(遺伝子組換え)の米国での効能・効果には、「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」の記載が認められるものの、悪性リンパ腫の分類は 1990 年代から現在に至るまでに大きな変更が繰り返されていることから、機構は現時点での解釈に基づき、効能・効果の記載を行うことが適切であると判断した。

また、MCL を「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」と分けて記載することについての申請者の説明は妥当なものとして判断した。

次に機構は、国内臨床試験に組み入れられた症例について、「低悪性度 B 細胞性 NHL」の中に含まれる組織型毎に、どのような結果が得られているか確認するため、組織型別の症例数と奏効例数を申請者に尋ね、申請者は以下の表を提出した。

病型	試験	症例数	奏効例数	奏効率(%)
SLL	国内第 相臨床試験(305621)	1	0	0
	海外第 相臨床試験(A*103)	8	4	50.0
LPL	-	0	0	0
MCL	国内第 相臨床試験(304500)	2	0	0
	国内第 相臨床試験(305621)	6	1	16.7
	海外第 相臨床試験(A*103)	0	0	0
FL	国内第 相臨床試験(304500)	10	8	80.0
	国内第 相臨床試験(305621)	41	27	65.9
	海外第 相臨床試験(A*103)	29	17	58.6
MZBCL (MALT type)	国内第 相臨床試験(305621)	1	0	0

機構は、今回提出されたリン酸フルダラピンを用いた臨床試験からは、lymphoplasmacytic lymphoma(LPL)及び MALT type 以外の marginal zone B-cell lymphoma(MZBCL)において奏効率が確認されていないこと、また他の組織型については症例が極めて少ないことから国内外の文献等の情報について以下の検討を行った。

公表論文を調査した結果、LPL、splenic marginal zone B-cell lymphoma(splenic MZBCL)及び nodal marginal zone B-cell lymphoma(nodal MZBCL)については、リン酸フルダラピン単剤投与による報告例が国内臨床試験では認められなかった。

また、NCCN がん診療ガイドライン(clinical practice guideline version 1, 2006:http://www.

nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf) では、FL 及び MCL 以外の組織型については、CLL/SLL の一次療法として、FC 療法 + リツキシマブ(遺伝子組換え)(J Clin Oncol 2001; 19: 1414-1420)とリン酸フルダラビン + リツキシマブ(遺伝子組換え)(N Engl J Med 2000; 343: 1750-1757)が挙げられていること、MZBCL では臨床病期が Ⅲ 期以上あるいは治療抵抗性の場合には FL 療法に準じて治療することが記載されている。

各組織型の国内発生数は、がんの統計 <2003 年版> がんの統計編集委員会, 2003:46-47 では、1998 年における悪性リンパ腫の年間発生者数(新たにがんと診断された数)は男性 6530 人、女性 4892 人の計 11422 人とされており、Lymphoma study group of Japanese Pathologists による調査(Pathol Int 2000; 50: 696-702)を参考にすると、特に LPL、splenic MZBCL、nodal MZBCL については、患者数が極めて少ない希少な疾患であると考えられた。

機構は、NCCN がん診療ガイドラインの記載に FL 以外の低悪性度 B-NHL に分類される組織型の患者に対して、リン酸フルダラビンの使用が挙げられていること、現時点での低悪性度 B-NHL に含まれる各組織型についての治療方針は基本的に同様であること、当該疾患の発生数と病理組織学的分類毎の発生割合を考慮すると、極めて希少な組織型を含めすべての組織型についてそれぞれ有効性及び安全性を臨床試験において検討することは極めて困難であると考えられることから、当該疾患として分類される希少な組織型を包括して、「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」として効能・効果を設定することは可能と判断した。

また機構は、WHO 分類における FL grade 3 の取扱いについて以下の検討を行った。

機構は、WHO 分類における FL grade 3 の治療は、基本的にびまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫に準じており(NCCN がん診療ガイドライン参照)「低悪性度 B 細胞性 NHL」に含まれる FL grade 1 及び 2 とは、疾患の病態や適切な治療方法が異なるため、FL grade 3 は本剤には含まれないと考える。本剤の使用は、血液悪性腫瘍の診断及び治療を専門とする医師に限定されるのであれば、本剤の効能・効果に含まれない FL grade 3 に対しても適切な治療が成されるものと理解し、FL grade 3 に対する本剤の使用について特段注意喚起を行う必要はないと判断した。

(2) 本剤投与前の治療歴について

今回提出された国内臨床試験 2 試験及び参考資料である海外第 Ⅰ 相試験(A*103 試験)の対象患者は、すべて既治療例であった。

申請者は、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対するリン酸フルダラビンの有効性について、以下のように説明している。

リン酸フルダラビン注射剤の海外臨床研究において、単剤における未治療の低悪性度 B-NHL 患者での奏効率は 48~86%(J Clin Oncol 1996; 14: 514-519、J Clin Oncol 2000; 18: 773-779 等)、未治療 MCL 患者での奏効率は 25~73%(J Clin Oncol 2000; 18: 773-779、J Clin Oncol 1999; 17: 546-553 等)が報告されている。併用療法では、リン酸フルダラビン注射剤を含む併用レジメンを用いて実施された海外臨床研究において、未治療の低悪性度 B-NHL 患者での奏効率は 81~100%、未治療の MCL 患者での奏効率は 61~100%、リン酸フルダラビン注射剤及びリツキシマブ(遺伝子組換え)併用レジメンを用いて実施された海外臨床研究において、未治療低悪性度 B-NHL 患者での奏効率は 89~96%、未治療の MCL 患者では CR 率 93%が報告されている。

機構は、低悪性度 B-NHL 及び MCL に対しては、二次治療以降については確立した治療（レジメン）がない一方で、一次治療については、標準治療として確立したとは言えないまでも、主にリツキシマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍薬の併用（R-CHOP 療法、又は R-COP 療法等）が主に用いられ、事実上の第一選択となっているものと認識している。承認申請資料として提出された臨床試験はいずれも既治療例を対象としたものであり、提出されたデータをもって、未治療例に対して一次治療薬として本剤を用いた場合の有効性及び安全性が示されているとは判断できないと機構は考える。

機構は、未治療の低悪性度 B-NHL 及び MCL に対するリン酸フルダラビンの有効性が公表論文で報告されていることを確認し、今後、本剤（経口剤）のエビデンスが集積されることにより未治療例に対する適応拡大も可能とは考えられるものの、現時点においては未治療例でのエビデンスは乏しいため、本剤は二次治療以降に使用する薬剤として承認することが妥当であると考え。したがって、機構は、効能・効果として、「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、マントル細胞リンパ腫」とすることが適切であると考え。

5) 用法・用量について

機構は、本剤の日本人での低悪性度 B-NHL 及び MCL に対する用法・用量について、以下の検討を行った結果、申請用法・用量に減量に関する記載を追記することが適切であると判断した。他の抗悪性腫瘍薬との併用及び投与サイクル数に関する注意喚起については、専門協議で議論したい。

(1) 投与量の調節について

機構は、本剤の有害事象が、臨床的にコントロール可能であり、かつ注射剤で認められる有害事象の範囲内であると判断している。しかし、リン酸フルダラビン注射剤の B-CLL を対象とした国内第 相及び第 相試験の 20mg/m²（国内の推奨用量（開始用量））と、本剤の低悪性度 B-NHL を対象とした国内第 相及び第 相試験での 40mg/m² における骨髄抑制及び消化管障害の有害事象発現頻度を確認した結果（下表参照）、試験の実施時期や有害事象の集計方法が異なるため、本剤と注射剤の安全性データを単純に比較することは困難ではあるが、注射剤 20mg/m² と比較して、本剤 40mg/m² において、安全性の問題が大きい可能性はあり、有害事象に応じて適切に減量、休薬、中止の判断が実施される必要があると考える。

国内試験におけるリン酸フルダラビン注射剤 20mg/m² 及び本剤 40mg/m² における骨髄抑制及び消化管障害の有害事象発現頻度（申請者回答改変）

有害事象	CLL*				低悪性度 B-NHL			
	注射剤 20mg/m ² (n=30)				経口剤 40mg/m ² (n=58)			
	全 Grade		Grade 3 以上		全 Grade		Grade 3 以上	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
白血球数減少	9	30	4	13.3	56	96.6	39	67.2
好中球数減少	20	66.7	16	53.3	56	96.6	38	65.5
リンパ球数減少	6	20	-	-	58	100	58	100
血小板数減少	15	50	3	10	33	56.9	5	8.6
ヘモグロビン減少	8	26.7	5	16.7	41	70.7	2	3.4
悪心	4	13.3	0	0	27	46.6	1	1.7

嘔吐	0	0	0	0	3	5.2	0	0
下痢	-	-	-	-	20	34.5	2	3.4
便秘	1	3.3	0	0	16	27.6	1	1.7
食欲不振	2	6.7	0	0	23	39.7	0	0

- : 記載なし * Grade 3 以上については、副作用の集計

したがって、機構は本剤の用法・用量に「適宜減量する」内容を記載する必要があると判断した。また、注射剤では、開始用量を 20mg/m²/日とし、安全性に問題なければ最大 25mg/m²/日までの増量が可能とされ、減量基準も設定されている一方で、経口剤での申請用法・用量において、用量調節の方法は記載されていないため、申請者に対し、本剤の用量調節の方法について説明を求めた。申請者は、明確な減量基準の検討はされていないものの臨床試験で取り入れた減量基準に準じて設定すると回答し、機構はこれを了承した。

(2) 他の抗悪性腫瘍薬との併用について

機構は、本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用を推奨するのか否かについて申請者に説明を求めた。

申請者は、公表論文を参考に、以下のように説明した。

リン酸フルダラビン注射剤において低悪性度 B-NHL 患者において高い抗腫瘍効果（奏効率）が示されているが、作用機序の異なる他の抗悪性腫瘍薬と併用することによる効果の増強を期待して、リン酸フルダラビンとシクロホスファミド、塩酸ミトキサントロン、リツキシマブ（遺伝子組換え）等を組み合わせた多剤併用療法の検討が進められ、抗腫瘍効果の更なる増強が報告されている。

本剤及び注射剤の薬物動態、並びに各臨床試験における有効性及び安全性の検討から、本剤 40mg/m²/日は、有効性及び安全性の観点から、注射剤 25mg/m²/日に相当する投与量であることが示されており、リン酸フルダラビン注射剤を本剤に置き換えた場合でも、同程度の効果が期待できると考える。したがって、低悪性度 B-NHL に対する注射剤とリツキシマブ（遺伝子組換え）あるいは他の抗悪性腫瘍薬との併用において、本剤が注射剤の代わりに使用される可能性は非常に高いと考え、本剤とリツキシマブ（遺伝子組換え）の併用時の有効性と安全性を検討する臨床試験を実施する（機構注：当該試験は 20 年 月より治験として開始され、20 年 月時点で 例が登録されている）。

機構は、以下のように考える。

申請者は、本剤 40mg/m²/日が、有効性及び安全性の点で注射剤 25mg/m²/日に相当する投与量であると主張しているが、この根拠は不明確である。更に、申請者が当該主張に基づいて、注射剤と他の抗悪性腫瘍薬の併用のデータを、本剤と他の抗悪性腫瘍薬の併用時のデータとして解釈し応用することが可能としていることについては、今回の申請時に評価資料として提出された臨床試験は、本剤単剤で実施された試験のみであり、現時点においては、本剤（経口剤）を申請用法・用量で他の抗悪性腫瘍薬と併用した場合の具体的なデータは確認されていないことから、安全性上の問題が懸念されると考える。

しかしながら、多くの臨床腫瘍医が参考としている NCCN がん診療ガイドラインや内科学の教科書（Harrison's principles of International Medicine 16th ed. McGraw-Hill）血液学の教

科書（Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. Lippincott W&W）における記載では、B-CLL/SLL 及び FL の治療法として、リン酸フルダラビン単剤あるいは他の抗悪性腫瘍薬との併用療法が記載されていることを考慮すると、本剤は製造販売承認後においては他の抗悪性腫瘍薬との併用で用いられる可能性が高いと予想されるため、機構は、添付文書において、本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用には副作用の増強等、安全性に注意して、慎重に行うことを注意喚起する必要があると考える。

また、製造販売承認後においては、他の抗悪性腫瘍薬の併用に関する情報（併用の有無、併用された患者での本剤及び併用された抗悪性腫瘍薬の用法・用量に関する内容）を収集し、併用時の安全性に関する情報を収集する必要があると考える。

（3）本剤の投与サイクル数について

機構は、本剤の投与サイクル数について以下のような検討を行った。

低悪性度 B-NHL を対象とした本剤の国内第 Ⅲ 相試験（305621 試験）においては、最大投与サイクル数は 6 サイクルと規定されており、一方海外における B-CLL 患者を対象とした本剤の臨床試験（MED*029 及び 303080 試験）では、投与サイクル数は最大 8 サイクルと規定されていた。機構は、国内において 6 サイクルを超える投与がなされていないことから、海外試験において 6 サイクルを超えた症例の有害事象について申請者に尋ねた。

申請者は、MED*029 及び 303080 試験においては最大 8 サイクルまで投与されており、6 サイクルを超えた症例数は MED*029 試験では 78 例中 17 例、303080 試験では 81 例中 23 例であり、また 6 サイクルを超えることにより投与中止例、減量例、投与開始遅延例が増加することはなかった旨を回答した。

機構は、低悪性度 B-NHL において、本剤を 6 サイクルを超えて投与することの安全性についてはデータが少ないものの、本剤は二次治療以降の薬剤としての位置付けであり、二次治療以降の治療選択が限られていることを踏まえると、本剤の使用については 6 サイクル以降の投与も可能と判断する。しかし、添付文書において 6 サイクル以降の投与については、より慎重に実施する必要があることを注意喚起する必要があると考える。

なお、低悪性度 B-NHL において推奨される、リン酸フルダラビンの最大の投与サイクル数については、カナダの添付文書（経口剤及び注射剤）において、「最大の効果が得られるまで投与（一般に 6 サイクル）した後に中止することが望ましい」と記載されており、この記載が成された根拠について現在申請者に照会中である。

6）製造販売承認後の検討事項について

機構は、以上の検討を踏まえ、製造販売承認後には、使用成績調査として、特に本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用について、医療現場での使用実態を把握し、安全性について考察する必要があると考える。したがって、本剤と他の抗悪性腫瘍薬が併用された症例については、本剤の用量及び、併用薬剤の種類と用法・用量について情報収集を行い、重篤な副作用等の安全性との関係を考察する必要があると考える。また、機構は、本剤の投与サイクル数と安全性の関係、本剤の用量調節（減量・休薬・中止）が行われた症例と安全性の関係についても情報収集を実施する必要があると考える。

安全性についての調査は、リン酸フルダラビンの注射剤（海外における推奨用量 25mg/m² 使

用時及び国内における注射剤推奨用量 20mg/m² 使用時)と比較して、高い頻度で発現する可能性のある血液毒性、消化管障害、肝毒性に関する情報を、特に重点的に調査する必要があると考える。また、血液毒性が高い頻度で発現する場合には日和見感染が臨床的に問題となることから、日和見感染症に関する情報も重点的に調査し、加えて、感染症に対する予防的な薬剤(ST 合剤、アシクロビル等)の使用状況についても、調査する必要があると考える。

この機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

なお、現在機構は、申請者に対して、国内での重点的調査・検討事項、検討目的を基にして製造販売後調査の目標症例数を設定し、目標症例数の集積に必要な組入れ期間を設定するよう申請者に照会中である。

・臨床試験において認められた有害事象等

1) 国内第 相試験 (試験番号 304500)

(1) 発現率 25%以上の副作用 (n=12)

有害事象	n (%)	有害事象	n (%)
白血球減少	12 (100)	その他の血液/骨髄毒性	3 (25.5)
リンパ球数減少	10 (83.3)	ALT 増加	5 (41.7)
好中球数減少	10 (83.3)	AST 増加	4 (33.3)
ヘモグロビン減少	5 (41.7)	その他肝臓毒性	3 (25.0)
血小板数減少	4 (33.3)	疲労	3 (25.0)

2) 国内 相臨床試験 (試験番号 305621)

(1) 発現率 20%以上の有害事象 (n=52)

有害事象	n (%)	有害事象	n (%)
リンパ球減少	52 (100)	AST 増加	20 (38.5)
好中球減少	51 (98.1)	下痢	19 (36.5)
白血球減少	50 (96.2)	血尿	17 (32.7)
ヘモグロビン減少	38 (73.1)	頭痛	16 (30.8)
赤血球減少	37 (71.2)	上気道炎	16 (30.8)
CRP 上昇	32 (61.5)	血中ビリルビン増加	15 (28.8)
血小板減少	31 (59.6)	便秘	14 (26.9)
血清 LDH 上昇	27 (51.9)	発疹	13 (25.0)
悪心	26 (50.0)	高尿酸血症	13 (25.0)
血清 ALT 増加	22 (42.3)	不眠症	13 (25.0)
食欲不振	22 (42.3)	ALP 増加	11 (21.2)
疲労	22 (42.3)	γ-GTP 増加	11 (21.2)

(2) 重篤な有害事象 (血液毒性: Grade 4、非血液毒性: Grade 3 以上)

有害事象	発現例数 (%)	有害事象	発現例数 (%)
好中球減少	19 (36.5)	γ-GTP 増加	2 (3.8)
白血球減少	11 (21.2)	下痢	2 (3.8)
ヘモグロビン減少	1 (1.9)	感染	2 (3.8)
上気道炎	3 (5.8)	带状疱疹	2 (3.8)

3) 海外第 相臨床試験 (試験番号 A*103)

(1) 発現率 20%以上の有害事象

有害事象	リン酸フルダラビン 注射剤 (N=47)	CVP 療法 (N=44)	有害事象	リン酸フルダラビン 注射剤 (N=47)	CVP 療法 (N=44)
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
腹痛	7 (14.9)	14 (31.8)	骨痛	3 (6.4)	8 (18.2)
無力症	24 (51.1)	24 (54.5)	筋攣縮	2 (4.3)	6 (13.6)
背部痛	4 (8.5)	6 (13.6)	筋肉痛	2 (4.3)	6 (13.6)
発熱	9 (19.1)	4 (9.1)	頭痛	9 (19.1)	5 (11.4)
インフルエンザ様症状	8 (17)	6 (13.6)	不眠	1 (2.1)	7 (15.9)
四肢痛	5 (10.6)	3 (6.8)	錯感覚	5 (10.6)	24 (54.5)
便秘	5 (10.6)	15 (34.1)	発汗過多	4 (8.5)	5 (11.4)
下痢	8 (17.0)	8 (18.2)	咳嗽増悪	12 (25.5)	6 (13.6)
胃腸痛	0 (0)	6 (13.6)	呼吸困難	8 (17.0)	4 (9.1)
嘔気	12 (25.5)	17 (38.6)	上気道感染	6 (12.8)	5 (11.4)
嘔吐	5 (10.6)	6 (13.6)	脱毛	3 (6.4)	15 (34.1)
末梢性浮腫	6 (12.8)	4 (9.1)	発疹	7 (14.9)	3 (6.8)

胃腸痛：gastrointestinal pain、発汗過多：sweating increased

・資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査が実施され、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 調査が実施され、治験の準備に関する事項及び治験の管理に関する事項に係る問題点が散見されたが、GCP 評価の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

・総合評価

機構は、以上のような検討の結果から、本承認申請については、以下の点を中心に、専門協議で議論し、それを踏まえ承認の可否を含めて最終的に判断したいと考える。

- ・ 本剤の有効性及び効能・効果について
- ・ 本剤の用法・用量について
- ・ 製造販売承認後の検討事項について

審査報告(2)

平成 18 年 10 月 11 日

・申請品目

- [販売名] フルダラ錠 10mg
- [一般名] リン酸フルダラピン
- [申請者] 日本シエーリング株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 2 月 7 日

・審査内容

機構は、審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

1) 有効性について

今回提出された国内臨床試験 2 試験(304500 試験及び 305621 試験)の対象は、いずれの試験も既治療(再発又は治療抵抗性)の「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫(低悪性度 B-NHL)」及び「マントル細胞リンパ腫(MCL)」の患者であり、未治療例は組み入れられていないことから、未治療例に対する本剤の位置付け、有効性及び安全性は明らかにされていないと機構は判断した。

一方、既治療例については、国内第 相試験(305621 試験)において、低悪性度 B-NHL に対する奏効率は 65.2%(30/46 例、90%信頼区間:[52.1%, 76.8%])との成績が得られており、既治療の低悪性度 B-NHL に対する本剤の一定の有効性は示されたと判断した。また、既治療の MCL に対する奏効率として 16.7%(1/6 例、90%信頼区間:[0.9%, 58.2%])の成績が得られており、限られた症例における成績ではあるものの、既治療の MCL に対しても本剤の有効性を期待し得ると判断した。これらの機構の判断について専門協議で議論を行った。

専門協議において、本剤の適用対象を、未治療例は対象とせず「再発又は難治性」の患者に限定すること、また、低悪性度 B-NHL 及び MCL を本剤の適応として設定することについては、専門委員より支持された。しかし MCL に関しては、国内臨床試験では有効例が 1 例に留まり、申請資料から頑健性のあるデータが示されたとは言い難く、他の治療の選択肢がない場合に限り使用されるべきであるとの意見、製造販売後に MCL に対する有効性の更なる情報を収集することが必要であるとの意見が出された。

機構は、製造販売後に本剤の MCL に対する有効性を追加検討することについて、申請者に見解を尋ねた。申請者は、再発又は難治性の MCL 患者を対象に、本剤とリツキシマブ(遺伝子組換え)を併用投与した場合の有効性(主要評価項目は奏効率)及び安全性を検討する臨床試験を実施する計画であることを回答した。

また、申請者は、製造販売後には、再発又は難治性の MCL 患者に対して、リツキシマブ(遺伝子組換え)以外の抗悪性腫瘍薬と本剤が併用される可能性もあるため、使用実態下での MCL に対する安全性及び有効性に関する情報を使用成績調査において情報収集する

予定であると回答した。

機構は回答を了承し、当該試験成績、及び現在実施中である再発又は難治性の低悪性度 B-NHL を対象とした本剤とリツキシマブ（遺伝子組み換え）の併用に関する臨床試験成績については、得られた結果を公表し情報提供するよう申請者に指示を行った。

2) 効能・効果について

申請時の効能・効果は「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫」とされていた。

専門協議において、「審査報告(2)1) 有効性について」の項に記載したとおり、本剤の効能・効果を「再発又は難治性」の疾患に限定するとした機構の判断は支持された。また、「ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」は「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に含まれる疾患と考え、「低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」は「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」とすることが適切であるとの機構の判断についても、専門委員より支持された。

以上より、機構は本剤の効能・効果を「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」と設定するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

また、ろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (FL) のうち、WHO 分類での FL grade 3 に相当する疾患は、grade 1 及び grade 2 と病態や治療方法が異なり、本剤の適用対象には含まれないが、添付文書の警告欄において、「本剤の使用は造血器悪性腫瘍の治療に知識と経験を有する医師に限定する」旨を注意喚起していることにより、FL の grade に応じた適切な治療が選択されるため特段の注意喚起の必要はないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 用法・用量について

(1) 本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用について

今般の申請時に提出された臨床試験成績は、本剤単剤のみの成績である。申請者は、「経口剤たる本剤 40mg/m²/日がリン酸フルダラビン注射剤 25mg/m²/日に相当する投与量である」と主張し、注射剤での他の薬剤との併用の経験を本剤（経口剤）においても応用できると考えているが、機構は、投与経路の異なる製剤間で直接的な比較検討がされていないことから申請者の主張を受け入れることは難しいと考える。特に安全性の観点から、リン酸フルダラビン注射剤と他の抗悪性腫瘍薬の併用時のデータを、本剤併用時のデータとして解釈・応用することは現時点では極めて慎重にする必要があると判断し、実地医療で本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用が行われることを想定し、副作用の増強等の安全性に注意して慎重に行う旨を、本剤の添付文書において注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

さらに、専門委員より、リン酸フルダラビンが白血病細胞内 ara-CTP 濃度を上昇させることが報告されており、シタラビンに関しては、特に本剤との併用時の安全性が懸念されるため、明示的に注意喚起が必要であるとの意見が出された。

機構は、申請者に対し、本剤と他の抗悪性腫瘍薬、特にシタラビンとの併用時には、副作用増強等安全性に注意して慎重に行う必要があることを添付文書で注意喚起するよう指示し、申請者はこれを了承した。

(2) 本剤の6サイクルを超える投与について

機構は、低悪性度 B 細胞性 NHL 及び MCL において、本剤を 6 サイクルを超えて投与する際の安全性についてはデータが少ないものの、本剤が二次治療以降に用いられる薬剤としての位置付けであること、また、二次治療以降の治療選択が限られていることを踏まえ、安全性に問題がない場合に限り本剤の 6 サイクル以降の投与は可能と判断した。しかし、添付文書において 6 サイクル以降の投与については、安全性データが少ないため、より慎重に投与継続の可否を判断することを注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、機構の判断は専門委員より支持された。

また、専門委員より、本剤の BA や AUC は個人差が大きく、反復投与による有害事象の増強が懸念されるため、6 サイクルを超える投与についての安全性が十分検討されていないことについて注意喚起が必要であるとの意見、製造販売後調査において、6 サイクル以降投与した際の安全性を調査すべきであるとの意見が出された。

機構は、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本剤の 6 サイクルを超える投与での有効性及び安全性は確認されていないため、6 サイク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。(臨床成績の項参照)」の旨を記載するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

なお、申請者は、国内臨床試験は 6 サイクルまでの投与としているが、添付文書の臨床成績の項には参考としてリン酸フルダラビン注射剤での海外臨床試験(最大 10 サイクルまでの投与)の成績を記載すると説明した。しかし、本剤(経口剤) 40mg/m² と注射剤 25mg/m² の有効性及び安全性が同等であることは示されていないとした機構の判断は専門委員においても支持されており、機構は、添付文書の臨床成績の項には本剤が使用された臨床試験成績のみを記載するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

(3) その他

以下に、審査報告(1)作成以降に行った、本剤の用法・用量に関する審査内容を記載する。

低悪性度 B-NHL において推奨される、リン酸フルダラビンの最大投与サイクル数については、カナダの添付文書(経口剤及び注射剤)において、「最大の効果が得られるまで投与(一般に 6 サイクル)した後に中止することが望ましい」と記載されている。機構は、当該記載について、安全性上の問題点等を含め記載の経緯の詳細を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

カナダでの本剤(経口剤)の再発・難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)治療薬としての承認申請時には、CLL 既治療例(78 例)を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験が主要試験成績として提出されており、この試験においては、最大 8 サイクルまで投与が行われた。投与サイクル別の抗腫瘍効果の解析では、6 サイクル以降に最良効果が得られた患者が 17 例と最も多かったが、7 及び 8 サイクルで最良効果が得られた患者が 11 例認められたことから、通常は 6 サイクルまでに最大の効果が得られるが、一方で更に投与サイクル数を延長した場合に最大の効果が得られる場合もあると判断し、本剤の CLL 患者に対する使用に関して「最大の治療効果が得られるまで(CR 又は PR、通常 6 サイクル)投与した後に中止することが望ましい」と添付文書に記載した。また、カナダにおいては、本剤の審査の過程において、既承認のフルダラビン注射剤についての投与期間についても統一を図り、本剤と同じ記載に改定されている。

機構は、カナダでの本剤の投与サイクル数に関する添付文書の記載内容は、CLL 患者での有効性の確保を目的として記載されたものであり、6 サイクルを超えて使用した場合の安全性上の問題から記載がなされたものではないと理解した。

4) 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後には、使用成績調査として、特に本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用について、医療現場での使用実態を把握し、安全性について考察する必要があると考えた。したがって、使用成績調査では、本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用時における、本剤及び併用薬剤の用法・用量について情報を入手し、併用時の重篤な副作用の発現状況を調査すること、本剤の投与サイクル数と重篤な副作用発現等安全性の関係について考察すること、本剤の用量調節（減量・休薬・中止）が行われた症例における安全性にかかる理由について情報収集し、副作用の増強について考察すること、が必要であると考えた。

また、本剤の使用時の安全性にかかる調査としては、リン酸フルダラピン注射剤（海外における推奨用量 25 mg/m² 使用時及び国内における推奨用量 20mg/m² 使用時）に比べ高い頻度で発現する可能性のある 血液毒性、消化管障害、肝毒性、及び日和見感染を重点調査項目とする必要があること、加えて、を考察する上で、感染症に対する予防的な薬剤（ST 合剤、アシクロビル等）の使用状況についても、調査する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員より支持され、機構は上記内容を申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

5) 本剤及び注射剤における適応追加の必要性について

専門協議において、低悪性度 B-NHL の一つである small lymphocytic lymphoma (SLL) と B-CLL は臨床的にも区別が困難なこともあり、B-CLL も本剤の適応を取得するべきであるとの意見、注射剤と経口剤の効能・効果が異なることは医療現場に混乱をもたらす可能性があるため、早急に両者の適応拡大を目指した試験の実施が望まれるとの意見が出され、機構は以上の意見を申請者に伝えた。申請者は適応追加の必要性について理解し、速やかに当該内容についての申請を検討する旨を回答した。

6) 本剤の薬物動態について

専門協議において、本剤の薬物動態に関する申請者の考察等について以下の問題点が指摘された。

- ・本剤と注射剤のクロスオーバーデザインによる国内臨床試験が未実施であり、申請者が行った、異なる個体から得られた各剤型における血中濃度からの考察では日本人と外国人の BA の類似性について正確な評価は困難である。したがって、BA の類似性の評価についての申請者の考察は受け入れられない。
- ・国内第 Ⅲ 相試験において経口剤 30、40、50mg/m² の 3 用量の試験結果に注射剤 15、20、25mg/m² の 3 用量の試験結果をそれぞれ対応させて本剤の見かけの BA を算出する根拠は不明である。
- ・申請者が主張するように、静脈内投与時のリン酸フルダラピンの PK が線形であると仮定した場合には国内第 Ⅲ 相試験の 30mg/m² 群では 40 及び 50mg/m² 群よりも AUC/投与量が高値

を示しており、また、動物においても、投与量の増大に伴い BA 及び尿中排泄率は低下していることは、リン酸フルダラビンの吸収過程に投与量に依存する過程が存在する可能性を示唆しているため、リン酸フルダラビンの吸収過程におけるヌクレオシドトランスポーター等の関与の膜透過機構について考察を行う必要がある。

機構は、申請者の考察に関する専門委員の指摘内容について申請者に確認を行った。申請者は指摘について了承し、また、本剤の吸収過程へのヌクレオシドトランスポーターの関与については製造販売後に公表論文等による調査等を継続的に実施し、得られた情報については医療現場に提供すると回答した。

機構は、今般の承認の可否の判断にはかかわらないものの、今後の注射剤及び本剤の開発の際には、クロスオーバーデザインによる臨床試験の実施により、本剤の BA の評価がなされることが望ましいと考える。

7) 感染症に対する予防について

機構は、審査報告(1)作成以降に、感染症に対する予防について以下のような検討を行った。

機構は、国内第 Ⅲ 相試験においては、治験実施計画書において ST 合剤、アシクロビル等の感染症予防についてはその使用を考慮すると記載されていたため、実際に感染症予防がなされた症例数について尋ねた結果、ST 合剤については 52 例中 41 例に用いられ、投与サイクル毎の ST 合剤の使用頻度は、約 70% (58~79%) であった。

機構は、治験実施計画書においては、感染症に対する予防は任意であったにもかかわらず、特に ST 合剤が多くの症例で使用されていたことは重要な情報であると考ええる。機構は、既に、国内の医療現場において、注射剤(リン酸フルダラビン)の使用時にはニューモシスティス肺炎(PCP)を含む日和見感染症の予防の必要性が造血器悪性腫瘍の治療に知識と経験を有する医師において周知されていることを反映したものと推測しているが、臨床試験での安全性のデータは、ST 合剤等の予防措置がなされた上であることに留意する必要があると考える。したがって、機構は、添付文書の重要な基本的注意の項において、「日和見感染の発現を抑制するため、予め適切な措置を講ずること」と記載するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

・総合評価

機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、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対象となる症例が適切に選択され、適性使用が遵守されるのであれば、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は新投与経路、新効能医薬品であることから、再審査期間を 6 年とすることが適当であり、製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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

[用法・用量]

通常、成人にはリン酸フルダラピンとして、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

[指示事項]

1. 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実施中あるいは実施予定の本剤とリツキシマブ (遺伝子組換え) の併用に関する臨床試験成績については結果を公表すること。
2. 実地医療での本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用について、使用実態を把握し、併用時の安全性について得られた情報 (上記 1 の臨床試験結果を含む。) を本剤の適正使用に活用すること。

[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。
- (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]
- (3) 遷延性のリンパ球数減少により、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]
- (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。

- (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。
- (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]
- なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

[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)

- 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>

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

- 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有効性及び安全性は確認されていない[「臨床試験」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。

[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]
- (2) 遷延性のリンパ球数減少（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。
- (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]

・ 審査報告（1）の改訂・追加

p17、下7行目 3.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 <機構における審査の概略>

これらの課題については、臨床試験成績（4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料<機構における審査の概略>の項 参照）よりみて、本剤の承認の可否の判断に影響を及ぼすものではないと機構は考える。しかしながら、将来的に非臨床での更なる検討が行われた場合には、その結果を本剤の適正使用の情報として臨床へ応用することも期待できるため、今後の解明の努力が必要と考える。

該当箇所	改訂前	改訂後
p41,6行目	70.5%（雄 75mg/kg）	70.0%（雄 75mg/kg）