

平成 11 年 8 月 9 日

審査報告書

〔審査品目〕 一般名 リン酸フルダラビン
販売名 フルダラ
〔申請年月日〕 平成 10 年 9 月 30 日（輸入承認申請）
〔申請者〕 日本シエーリング株式会社
〔審査担当部〕 医薬品医療機器審査センター審査第一部
〔調査会〕 抗悪性腫瘍剤調査会
〔特記事項〕 希少疾病用医薬品

〔審査結果〕

医薬品医療機器審査センターの審査及び抗悪性腫瘍剤調査会における審議の結果、条件を付し承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

〔用法・用量〕 通常、成人にはリン酸フルダラビンとして、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、投与量は症状により適宜増減する。

〔承認条件〕

本剤の未治療例及び増量時の臨床的有効性及び安全性を確認するため、適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ. 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

本薬は、CLLを適応として米国、ドイツをはじめとする世界39カ国で販売されている。

ロ、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

[illegible]

2

慢性毒性試験を実施しなかった理由について、ADME 等のデータを含め科学的な判断理由を求めたところ、薬物動態パラメータより、5 日間で血漿中濃度が 1/100 にまで減少することから 3 ヶ月間反復投与試験で十分評価できるとの回答が得られ、これを了承した。

変異原性試験のうち、細菌を用いた復帰突然変異試験について試験の信頼性を確認するため用量設定試験の結果も概要へ追記させた。

ホ、薬理作用に関する資料

本薬は、血漿中で脱リン酸化されて 2F-ara-A となる。細胞内に取り込まれた 2F-ara-A は deoxycytidine(dCyd) kinase によりリン酸化され、最終的に活性代謝物 2-fluoro-9- β -D-arabinofuranosyl-adenine triphosphate(2F-ara-ATP) となり、2F-ara-ATP は DNA に取り込まれ、DNA polymerase α 、DNA primase 及び DNA ligase 活性を阻害し、細胞致死作用を示すものと考えられている。また、2F-ara-ATP は RNA 合成に対しても阻害作用を示すことから、本薬は DNA 及び RNA 合成を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

ラット又はマウスにおいて、本薬 100mg/kg 以上の単回静脈内投与で、中枢抑制作用、呼吸数減少、尿量及び尿中電解質排泄量の増加が認められている。麻酔ラットへの急速静注により、25mg/kg（体表面積換算で臨床用量の約 9 倍）の用量から用量依存的な心拍数減少が見られている。ラットの摘出心房標本を用いて心拍数減少作用の機序を検討したが自律神経

系の関与を示唆する結果は得られていない。また、麻酔及び非麻酔ラットのいずれにおいても本薬投与によって不整脈は惹起しなかったとされている。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験

本薬の吸収、分布、代謝、排泄はラット、マウス、イヌ、サル及びヒトを用いて検討された。

ラットに本薬 1、10 及び 50mg/kg を単回静脈内投与後の血漿中 2F-ara-A の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量依存的に増加した。また、ラットに反復静脈内投与したときの血漿中放射能及び 2F-ara-A 濃度推移は単回投与とほぼ同じであった。

ラットに本薬の ^3H -標識体を単回静脈内投与したとき、臓器・組織内放射能は、10 分又は 1 時間後に最高値を示し、脾臓、肝臓、腎臓、リンパ節、心臓、肺、骨髄、小腸及び直腸で血漿に比して高い放射能を示した。ラットに 1 日 1 回 21 日間反復静脈内投与したとき、臓器・組織内放射能は 7~14 回投与後以降ほぼ一定の値を示した。妊娠ラットに単回静脈内投与したとき、胎児中放射能は 10 分後に最高濃度 (胎児一匹あたり投与量の 0.02~0.03%) を示した後減少し、72 時間後には最高濃度の約 4% 以下に消失した。また、代謝物 2F-ara-A のラット及びヒト血漿蛋白結合率 (*in vitro*) は 19.3~29.4%、ヒト血清アルブミンとの結合率は 9.1% であった。

ラット、マウス及びイヌの血漿中主代謝物は、いずれの動物種においても脱リン酸化された 2F-ara-A と、さらに 6 位の脱アミノ化された 2F-ara-Hx であった。

ラットに本薬の ^3H -標識体を単回静脈内投与したとき、放射能は投与 7 日後までに投与量の 92% が尿中に、4.5% が糞中に排泄された。また、1 日 1 回 21 日間反復静脈内投与したとき、単回投与と同様の排泄率であった。

悪性腫瘍患者を対象に実施された米国の臨床試験において、本薬 80~260mg/m² を単回急速静脈内投与したとき、投与 2~4 分後の血漿中に既に未変化体は検出されなかった。本邦において CLL 及び成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 患者に本薬 15、20 及び 25mg/m² を 1 日 1 回 30 分点滴静注 5 日間連日投与したとき、投与 1 日目の血漿中 2F-ara-A 濃度は、半減期 0.6~0.8 時間及び 11~20 時間の 2 相性で減少し、最高血漿中濃度及び AUC は用量依存的に増加した。また、投与 5 日目の AUC は 1 日目の約 2 倍に増加した。

CLL 又は非ホジキンリンパ腫の腎機能正常患者及び腎機能低下患者に、それぞれ 15、20 及び 25mg/m² を 1 日 1 回点滴静注 5 日間連日投与したとき、2F-ara-A の全身クリアランスとクレアチニンクリアランスに正の相関関係が認められ、2F-ara-A の全身クリアランス及び腎クリアランスは、腎機能低下の程度に伴い、より低下し、AUC は腎機能低下度がより大きい患者では、腎機能正常患者に比して最大約 2 倍まで増加したとされている。

米国で実施された臨床試験において、白血病細胞内の 2F-ara-ATP 濃度は、投与約 3 時間後に最高値を示した後、14~15 時間の半減期で減少した。また、本邦において CLL 及び ATL 患者に本薬を 5 日間連日投与したとき、2F-ara-A 及び 2F-ara-Hx の尿中排泄率はそれぞれ 1 日あたり投与量の 29~64% 及び 2~17% であった。

審査センターでは、ヒト血漿及び尿中の代謝物の定量法に関して、J Pharm Sci 81 (3): 309-312, 1992 にあるようなバリデーションの提示法を用いた説明を求めたところ、定量限界に加え、検量線の相関係数、正確性及び精度が示され、ヒトにおける定量法も動物における定量法と同様に信頼性のあるものと判断した。

ヒトと動物において薬物動態パラメータ及び代謝物の尿中排泄率に相違がみられたことから、種差をもたらす要因について説明を求めた。その結果、ヒトにおいて 2F-ara-A の血漿中半減期が遅延する要因としては、代謝速度の違いよりも、他の動物種に比してヒトでの尿中排泄が遅いためと考えられる旨の回答がなされ、これを了承した。

米国及び本邦における臨床試験での薬物動態試験成績の比較については、患者背景及びパラメータの算出法等を考慮して、民族的要因について考察するよう求めた。その結果、対象患者、年齢、前治療の有無の患者背景がほぼ同じであり、投与方法が同一で、投与量が大き

く乖離していない腎機能正常と診断された患者における薬物動態パラメータについて比較がなされ、米国及び本邦で実施された臨床試験における血漿中 2F-ara-A 濃度の AUC の比は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン；H9.12.22 医薬審第 487 号」の基準を参照した場合、同等性評価の許容域の範囲内を示したことから、本薬を 30 分点滴静注時の血漿中 2F-ara-A の薬物動態において、米国人患者と日本人患者はほぼ同じと考えられるとされた。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本邦の第 I 相臨床試験は難治性及び再発性の CLL 患者及び標準的治療法のない ATL 患者 15 例を対象として実施され、第 II 相臨床試験は、希少疾病医薬品指定対象となった「貧血又は血小板減少症を伴う」CLL 患者に加えて、これらの症状は伴わないが「難治性又は再発性の」CLL 患者総計 27 名を対象に実施された。

本邦における第 I 相臨床試験は、米国での承認後に開始され、米国での第 I 相及び第 II 相臨床試験成績をふまえ、また、米国の各種悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相臨床試験で本剤が B リンパ球数のみならず T リンパ球数を顕著に減少させることが認められたこと、並びに本邦において実施された *in vitro* の薬効薬理試験で ATL 細胞株に対して増殖抑制効果を認めたことから、対象疾患は難治性及び再発性 CLL 並びに標準療法が確立されていない ATL とされた。用法・用量の設定は、米国で承認されている CLL に対する標準用法・用量が 28 日ごとの 25mg/m²/日の 5 日間連日点滴静注であること、また SWOG 及び MDAH で実施された難治性及び再発性 CLL を対象とした臨床試験 (SWOG 8378, T83-1275) で 15mg/m²/日の 5 日間連日点滴静注でも有効例が報告されていたことから、本邦では単回投与試験を実施せず、5 日間連日投与で初回投与量は 15mg/m²/日、以後は 20, 25 ならびに 30mg/m²/日投与量群を順次設定するデザインとした。登録された 15 例の内訳は、CLL 10 例、ATL 5 例の計 15 例であった。投与量群別にみると 15mg/m²/日に 3 例 (CLL 3 例)、20mg/m²/日に 6 例 (CLL 4 例、ATL 2 例)、25mg/m²/日に 6 例 (CLL 3 例、ATL 3 例) が登録された。30mg/m²/日投与群に登録された症例はなかった。高度以上 [日本癌治療学会基準 (日本癌治療学会誌、21:943, 1986) グレード 3 又は 4 (以下、国内第 I 相は日本癌治療学会基準)] の副作用として 3 例 (いずれも ATL) に疲労及び脱力感、不整脈、呼吸不全及び総ビリルビン値の上昇が認められた。また、本剤との関連性が不明とされた早期死亡例 (剖検により死因は間質性肺線維症と DIC (播種性血管内凝固) とされている。) が、グレード 3 の呼吸不全及び総ビリルビン値の上昇をきたした ATL 患者 1 例で認められている。なお、投与前よりグレード 3 以上の血液検査値異常を示した症例を除いて、本剤投与により血液毒性がグレード 3 へ悪化した症例を集計すると、グレード 3 以上の好中球減少については 15mg/m²/日投与群 1 例 (CLL)、20mg/m²/日投与群 1 例 (CLL)、25mg/m²/日投与群 2 例 (ATL 1 例、CLL 1 例) で観察されたが、25mg/m²/日投与群の 1 例 (CLL) を除き、経過観察又は G-CSF 投与により回復した。グレード 3 以上の血小板減少については、20mg/m²/日投与群 2 例 (ATL 2 例)、25mg/m²/日投与群 3 例 (ATL 2 例、CLL 1 例) で認められたが、いずれも輸血又は経過観察により回復した。グレード 3 以上の血色素量の低下は 15mg/m²/日投与群 1 例 (CLL)、25mg/m²/日投与群 2 例 (ATL 1 例、CLL 1 例) で認められたが 25mg/m²/日投与群 CLL の 1 例を除き、経過観察により回復した。これらの所見により、本剤の用量規制因子 (DLF) は骨髓抑制と考えられ、5 日間連日投与の最大耐量 (MTD) については、25mg/m²/日と推定された。以上の結果から、第 II 相臨床試験推奨用量は、20mg/m²/日の 5 日間連日点滴静注とされた。対象疾患に関しては、「標準療法が確立されていない ATL」については有害事象の面から対象とすべき症例の選択並びに用法・用量について更なる検討が必要と判断され、第 II 相試験の対象疾患からはずされた。

第 II 相臨床試験では 27 例が登録され、同意撤回のため投与されなかった 1 例を除いた 26 例で解析が行われた。投与中止は 5 例で、内訳は、症状悪化 2 例、合併症の併発 (間質性肺炎) 1 例、水痘発症 1 例、患者都合 1 例であった。奏効率は、38.5% (10/26 :

CR(Complete Response) 3.8%、PR(Partial Response) 34.6%)であり、希少疾病用医薬品に指定された「貧血又は血小板減少症を伴う」CLLにおける奏効率は、40.0% (10/25 : CR 4.0%、PR 36.0%)であった。安全性については、JCOG(Japan Clinical Oncology Group)副作用判定基準(Jpn J Clin Oncol 23:250, 1993)グレード3以上(以下、国内第Ⅱ相はJCOG基準)の自他覚症状として、低酸素血症、血圧上昇、発熱、フレグモーネ及び水痘がそれぞれ1例に認められ、水痘は本薬と関連する可能性ありとされたが、他の症例は本薬との関連性はないと申請者により判定されている。なお、全例とも適切な処置により速やかにこれらの副作用から回復している。グレード3以上の臨床検査値異常は血液検査では好中球減少14例、血色素減少5例、白血球減少4例及び血小板減少3例、生化学検査では総ビリルビン値上昇1例が認められた。これらのうち本剤との関連性が疑われると判定されたものは、好中球減少13例、血色素減少5例、白血球減少4例及び血小板減少2例であった。臨床検査値異常変動は、休薬、輸血、G-CSF投与等の適切な処置により臨床管理可能であった。なお、国内第Ⅱ相臨床試験においては早期死亡例は認められなかった。

米国での二つの臨床試験(SWOG, MDAH)における有効性を比較すると、未治療例を含む非難治性CLLでの奏効率は、本邦では33.3%(3/9)で米国の81.5%(44/54)に比し低かったものの、難治性CLLでの奏効率は、本邦では41.2%(7/17)で米国の41.8%(33/79)と同程度の成績であった。

本邦での第Ⅰ相臨床試験におけるCLL患者10例並びに第Ⅱ相臨床試験におけるCLL患者26例、計36例と米国での二つの臨床試験(SWOG, MDAH)におけるCLL患者133例の有害事象・副作用を比較すると、最も一般的なのは、両国とも骨髄抑制(主に血小板減少、好中球減少)、発熱、悪心・嘔吐、疲労、脱力感などであり、特に両国で出現する有害事象・副作用の種類に差は認められないとされている。また、グレード3以上の副作用の種類については、本邦では骨髄抑制(好中球減少17例、血色素量減少7例、白血球減少4例および血小板減少3例)が大部分を占め、その他水痘が1例認められているが、米国では、骨髄抑制(血小板減少11例、好中球減少5例、白血球減少3例、貧血2例等)のみならず発熱9例、他の神経障害(末梢神経障害、顔面のしびれ等)6例、感染症5例、疲労、倦怠感及び脱力感各4例等が散見され、本邦での臨床試験に比し米国での臨床試験での副作用発現数は高かった。しかしながら、グレード3以上の血液毒性の発現率は、米国に比し本邦の方が高く、投与量の違いを考慮すると、日本人では血液毒性がやや強く現れる可能性があると考えられている。なお、米国で急性白血病を対象とした5日間連日急速静注、あるいは15日ごとの5日又は7日間持続点滴静注の100~150mg/m²/日投与による第Ⅰ相臨床試験でそれぞれ認められた遅発性でかつ重篤な中枢神経症状については、米国のCLLを対象とした臨床試験、ヨーロッパにおけるCLLを対象としたCAP(ドキシソルビシン、シクロホスファミド、プレドニゾロン)との比較臨床試験、並びに本邦での臨床試験のいずれにおいても認められなかった。

【症例選択の妥当性】

プロトコールには臨床病期による症例選択基準は規定されていなかったが、Rai病期分類0~Ⅱである症例は経過観察で対応することが一般的治療法であることから、Rai病期分類0~Ⅱの症例が国内第Ⅰ相試験で3例、第Ⅱ相試験で9例登録されたことの妥当性を尋ねたところ、国内第Ⅰ相の3例のうち2例(症例20-3, 20-5)は再発性であり、1例(症例15-3)は前治療(ビンデシン、シクロホスファミド、プレドニゾロン)が無効であったこと、第Ⅱ相試験の9例のうち8例では血色素値あるいは血小板数がほぼ施設内正常下限未満であり、プロトコールの症例選択基準に合っており、残る1例(症例17)も前治療(エトポシド、脾臓への放射線照射)無効であったことから、症例選択に問題はなかったとの回答を得てこれを了承した。

なお、国内第Ⅰ相試験の症例20-3については、前治療後303日での再発であるが、第Ⅰ相試験登録時の血小板数が10万未満でBinet分類のC期であることから症例のエントリー

は妥当であると判断した。また症例 20-5 については、貧血、血小板減少、脾腫・肝腫を伴わず Rai 分類 I 期、Binet 分類 A 期であったが、ブロピリミン (bropiramine; 経口の治験薬) 投与により一旦効果がみられたが、投与中に再発していることからエントリーは妥当であったと判断した。さらに症例 25-4 (ATL 患者) については、プレドニゾロンのみでの投与で無効例としているが、ATL には標準的といえる治療方法のないこと、またプレドニン 20mg を 51 日間投与され効果は NC (No Change) であった (その後も継続投与) ことから、この症例のエントリーも妥当であったものと審査センターは判断した。

一方、国内第 II 相試験については、症例 14 では投与開始日の血色素値が 12.3g/dL と施設内正常値を若干上回っていたが、登録前の血色素値が施設内正常下限未満であったことから、評価可能と考えられ対象症例としてのエントリーはやむを得なかったと審査センターは判断した。

【国内第 I 相試験における MTD の妥当性】

国内第 I 相試験は CLL 患者のみを対象とした試験ではなく、ATL 患者 5 名と CLL 患者 10 例の異なる疾患群を混合して実施されている。また ATL 患者で発現した重篤な非血液学的副作用の存在が国内第 I 相試験における MTD 決定の重要な判断材料となっていた。しかし申請効能が CLL であることから、CLL 患者のみに絞って第 I 相試験成績を見直したところ、重篤な (日本癌治療学会基準でグレード 3 以上) 副作用は血液系 (血色素減少、好中球数あるいは血小板減少) でのみ発現しており、プロトコールにおいて「最大耐量 (MTD) は原則としてグレード 3 以上の副作用が 1/3 以上に認められる投与量とし、それ以上の用量群は実施しない。ただし、血液学的副作用のみの場合は別途協議する。」と記載されていることを考慮すると、CLL 患者においては MTD に到達していない可能性があるのではないかと申請者に尋ねた。申請者からは、CLL 患者に限った場合、15, 20mg/m²/日投与群では各々 3 例中 1 例 (20mg/m² 投与群での投与前からグレード 3 好中球減少が有り、投与後も好中球減少が継続していた症例 (症例 20-4, 20-6) 2 例は除く) で、グレード 3 以上の本剤との関連が疑われる血液毒性が認められ、25mg/m²/日投与群では 3 例中 2 例にグレード 3 以上の本剤との関連が疑われる血液毒性が認められていることから CLL 患者についても 25mg/m²/日が MTD に到達していると判断できるとの回答を得た。しかし審査センターとしては、CLL 患者については 25mg/m²/日投与群でグレード 3 以上の非血液毒性が発現していない事実と、プロトコールの「血液学的副作用のみの場合は別途協議する。」の規定の存在を考えると、CLL 患者における MTD はより高用量に存在する可能性を否定できないと考える。この判断の妥当性につき調査会においてご検討頂きたい。

【国内第 II 相試験への推奨用量決定の経緯】

国内第 I 相試験のプロトコールの中には、第 II 相試験への推奨用量決定の方法に関する記述がなかったことから、第 II 相試験推奨用量決定の経緯の説明を求めた。申請者は 1996 年 1 月 25 日開催の第 II 相試験実施計画書検討会において、以下のような検討・決定を行ったと回答した。第 I 相試験では症例選択基準により一定以上の骨髓機能 (血小板数 8 万以上、血色素量 9.0 g/dL 以上) を有する症例が登録され、その症例の中で発現した骨髓抑制については CLL と ATL を区別する必要はなく、5 日間連日投与の国内第 I 相試験における MTD は、CLL と ATL の症例両者を合わせた副作用の発現率から 25mg/m²/日としたこと。さらに第 I 相試験でグレード 3 以上 (日本癌治療学会基準) の骨髓抑制が発現した個々の症例における血液検査値の変動を検討するとともに、15mg/m²/日 (starting dose) 及び 20mg/m²/日においてもグレード 3 以上の好中球減少、血色素減少及び血小板減少が発現していたこと、第 I 相試験における有効性に関して、15, 20mg/m²/日投与群の CLL 患者において、7 例中 6 例でリンパ節腫大の縮小、7 例全例で 50% 以上の末梢血リンパ球減少が認められたことから、20mg/m²/日の 5 日間連日静注を CLL を対象とする第 II 相試験における用法・用量とすることに決定したこと。

【再発性の難治性／非難治性の区分における取り扱い】

米国申請資料では「難治性」と「非難治性」の2種類で症例の区分けがされており、「難治性」とは「クロラムブシル、サイクロホスファミドなどアルキル化剤無効並びにこれらの治療を中止している間に再発した症例」と「非難治性」はそれ以外の症例と、申請前 FDA との協議により作成した再解析プロトコールに規定していた。国内臨床試験の治験実施計画書の症例選択基準では「難治性」、「再発性」の表現が使用されていた為、あらかじめ試験開始前に用語の定義をしていたのかと尋ねたところ、あらかじめの定義はしていなかったとの回答を得た。すなわち申請資料をまとめるにあたって「フルダラビン投与前に実施された前治療に対して効果が認められなかった症例を「難治性」、前治療で奏効し治療を中止している間に再発した症例を「再発性」と後付的に分類したものであるとの回答を得た。一方、MDAH と SWOG で各々実施された米国第 I / II 相試験成績と国内臨床試験成績を比較検討する際に、有効率を「難治性」と「非難治性」に区分して集計している為、「非難治性」と「再発性」との相違を尋ねたところ、日米のデータの比較検討に際しては、国内試験において「再発性」に分類した症例も、米国試験における取扱に合わせて「難治性」に含めて集計したこと、その結果国内臨床試験で「非難治性」と分類されていた症例は、全て「未治療」症例となったとの回答を得た。なお、国内第 II 相試験の集計において、「前治療なし」は 8 例となっているのに、日米比較に際して、国内第 II 相試験の「非難治性」の総計が 9 例となっている理由を尋ねたところ、前治療として脾臓摘出のみ実施された症例（症例 10）を癌化学療法を受けていないとの理由で「非難治性」として分類したために生じた不整合であるとの回答を得て、これを了承した。

【国内外の用量の相違】

国内第 I 相試験では未治療 CLL 患者が投与対象として含まれることなく、第 II 相試験推奨用量が決定されたこと、米国の MDAH と SWOG で各々実施された第 I / II 相試験で得られた未治療例あるいは非難治症例での奏効率が、国内第 II 相試験における同様の患者群の奏効率に比べて高かったこと、海外での既承認用量は 1 日量 25mg/m² であることから、国内での今回の申請用量（1 日量 20mg/m²）が未治療 CLL 患者を投与対象とした場合に至適用量となっていない（不足している）可能性がないかと申請者に尋ねたところ、以下のような回答を申請者から得た。

有効性の観点からは、米国データから類推すると、日本人においても 20mg/m²/日から 25mg/m²/日へと用量が上がると奏効率の向上が期待できると考えていること。一方、安全性の観点より、日本の臨床試験結果からは、難治性/非難治性、既治療/未治療に関わらず、重篤な（SWOG 分類グレード 3 以上：日米比較では米国データの取扱いの都合上、有害事象・副作用は SWOG 分類で集計している）血液毒性の発現が懸念されるため、日本での通常用量は 20mg/m²/日とすべきと考えたこと。ただし、国内臨床試験における CLL 患者投与例では、重篤な非血液学的副作用としては水痘が 1 例にみとめられたのみであり、また米国データを見ても用量が上がることによって非血液毒性の発現率が著しく上昇することはなかったことから、難治性/非難治性、既治療/未治療を問わず、本剤 20mg/m²/日投与後に重篤な血液毒性がみとめられない症例については、25mg/m²/日まで増量することにより効果の向上が期待できると考えていること。しかしながら、日本において未治療 CLL 患者についての臨床試験成績が無いことから、用法・用量（案）としては「通常、成人にはリン酸フルダラビンとして、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、投与量は症状により適宜減量する。」と設定したこと。

【効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠】

使用上の注意における副作用に関する記載については、最新の Periodic Safety Update

Report(October 7, 1998 付)等を十分考慮し、発症予測因子、好発時期、蓄積性・遅発性の有無、対処法等を簡潔に記載するように指導した。

海外における適応には「未治療症例」は現在含まれていないが、ヨーロッパで実施された無作為化比較試験の成績(参考資料ト-9:Lancet 347:1432-1438, 1996)及び現在米国で進行中(登録は終了し、観察期間中)の未治療 CLL 患者を対象とした無作為化比較試験(CALGB-9011)の中間成績(Blood 88:141a, 1996 abstr. 552)をみると、CAP 併用療法あるいはクロラムブシル単剤治療に比して、奏効率(CR、PRとも)及び奏効期間が、未治療例/既治療例ともにフルダラビン投与群の方が優れていること、前述したヨーロッパでの比較試験(208例の登録)では、試験期間内死亡がCAP群では3例であるのに対して本薬投与群の方が10例と多かったこと、CALGB-9011試験(395例の登録)では、グレード3/4の重篤な白血球減少の頻度がクロラムブシル群では7%であるのに対して、本薬投与群の方が20%と多かったこと等を考慮しても、欧米に比べてCLL患者数が著しく少ない本邦において、未治療の貧血あるいは血小板減少を有する(血色素量又は血小板数が施設内正常値下限未満; Binet 分類C期に相当)CLL患者9例において、33%の奏効率を上げ、しかも副作用は十分管理可能であったことから、効能・効果については市販後の適正使用が遵守されるという前提において、「未治療例」も含めた形で承認することが妥当であると審査センターは判断した。この判断の妥当性につき、調査会においてご検討頂きたい。

「用法・用量に関連する使用上の注意」において、「腎機能低下が疑われる患者ではクレアチニンクリアランスを測定し、30~70mL/分の場合には投与量を50%まで減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること」と記載されていたが、添付資料へ-22(社内報告):(Proc ASCO 17:219a, 1998 (abstr 845)で学会報告あり)では、より詳細な減量方法に関する情報が述べられていたため、添付文書(案)も詳細記載に改めさせた。さらに「重要な基本的注意」の項で「非照射血の輸血により移植片対宿主病(GVHD)が発生する可能性があることから、照射血の使用が望ましい」旨の記述がされていたが、本邦において放射線処理血液製剤が既に承認されていること、Lancet 348:472-473, 1996の記載やBritish Committee for Standards in Hematologyガイドライン(Transfusion Medicine 6:261-271, 1996)の記載を踏まえて、記載箇所・記載ぶりを再検討させたところ、「警告」の欄において「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。」と記載するとの回答を得て、これを了承した。また「腫瘍崩壊症候群」と「自己免疫性溶血性貧血」の記載については、J Clin Oncol 16:1885-1889, 2313-2320, 3209-3210, 1998の各文献を踏まえた記載ぶりに改めさせた。

一方、フルダラビンがCD4陽性リンパ球を減少(あるいはT細胞機能を低下)させる事実(Ann Intern Med 129:559-566, 1998; J Clin Oncol 13:2431-2448, 1995; Blood 82:1695-1703, 1993; Ann Oncol 4:371-375, 1993; Eur J Hematol 50:292-296, 1993)や国内第II相試験の症例7、14のような症例の存在を踏まえると、細胞性免疫が主たる防御機構を担っていると考えられる感染症等(マイコバクテリウム、ニューモチスシス・カリニ、リステリア、真菌、ウイルスなど)を念頭に置いた対応をすべきであるとの記述が添付文書に必要とならないか尋ねた。これに対し、添付文書(案)において、「警告」の欄(1)として、「本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること」と記載し、さらに、「使用上の注意」の4. 副作用にある(1)重大な副作用の5)重症日和見感染症の項において、「敗血症、肺炎などの重症日和見感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行うこと」と記載し、注意喚起をしていること、また本薬の外国添付文書、他の抗癌剤の添付文書においても同様な記載はなされていないことから、添付文書に審査センターの指摘を反映させる必要はないとの回答を得た。CLLの病態特性(細胞性免疫能の低下、低 γ グロブリン血症など免疫不全状態が生ずることから易感染性であるこ

と)は審査センターとしても承知しているが、フルダラビン投与時に生ずる有害事象の背景となりうる機序をある程度添付文書に盛り込むべきではないかと考えることから、調査会において本件の対応についてのご助言を頂きたい。また、国内第Ⅰ相試験において、20mg/m²/日投与群の1例(ATL患者 症例20-1)が、本剤投与開始後22日目に呼吸不全で死亡していたが、資料概要中の臨床経過の記載が臨床医が読んだ場合に情報不足であった為、剖検結果を含めた臨床経過の詳細を記述させた。なお、本症例の剖検で特定された死因は間質性肺線維症とDICと報告されており、本剤投与との関連性は否定できないとした申請者の判断は妥当であったと審査センターは考えている。この症例の他にも国内Ⅱ相試験においてグレード2の低酸素血症・間質性肺炎(症例5)と本薬との因果関係は否定されている一過性の低酸素血症(X線所見では間質性肺炎の像;症例14)が報告されているが、間質性肺炎については添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項に記載させることで十分といえるか、調査会でご検討頂きたい。

【資料概要の整備に関する言及】

- ・ 国内で実施された試験と海外データを比較考察する際に重要と考えられる情報として、米国で実施された第Ⅰ相試験成績の項については、MTDの定義・増量基準・第Ⅱ相試験推奨用量の決定基準の記載をさせた。さらに米国臨床試験成績の記載には当初、難治性CLL患者の生存成績に関する情報しか記載されていなかったため、未治療例等を含めた全CLL患者の成績を記載させた。
- ・ 国内第Ⅰ相試験において、本薬投与前よりグレード3以上の骨髄抑制のあった症例については、当初資料概要の「血液毒性(グレード3以上)の症例別推移」の表に含まれていなかった為、含めるよう指導した。
- ・ 国内臨床試験成績については、「因果関係なし」とされた有害事象(自他覚症状・臨床検査値異常)についても集計表に加えるよう指導した。さらに国内第Ⅱ相試験において、「因果関係なし」と判定されているグレード3以上の「自他覚症状の有害事象」を発現した症例については、臨床経過を簡潔に記した表を作成させ、概要中に明示させた。
- ・ 未治療CLL患者を効能・効果に含めるか否かの重要な判断材料となると考えられたヨーロッパで実施された無作為化比較試験の成績について資料概要中の記載が不十分であったため、詳述するように指導した。

【総合評価】

審査センターでは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、調査会において特に下記の点について議論した上で、本薬の承認の可否を判断すべきと考えた。

(1) 効能・効果の妥当性

欧米ではCLL治療の第一選択薬であるクロラムブシルに国内承認はなく、申請を意図した臨床試験も本邦では実施されていない現状を考えると、本薬を承認する必要性は高いと審査センターは判断しているが、効能・効果について、難治性・再発性と限定せず、未治療例も含めた「貧血又は血小板減少を伴う慢性リンパ性白血病」とすることは妥当か。

(2) 用量の妥当性

海外での既承認用量は1日量25mg/m²であることから、国内での今回の申請用量(1日量20mg/m²)が未治療CLL患者を投与対象とした場合に至適用量となっていない可能性がないか。

(3) 安全性

国内外で集積された安全性に関するデータが、適切に添付文書に反映され、本剤が安全に使用できる内容となっているか。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱）があったが、審査センターとしては、その報告に関して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判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、GCP 実地調査を行った施設のうちの1施設において、1例に一部試験計画書からの逸脱がみられたが、GCP 不適合とはされず、審査センターとして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判断した。

平成 11 年 5 月 7 日

調査会における審議概要

抗悪性腫瘍剤調査会

I. 審議経過

調査会開催日：平成 11 年 5 月 7 日

調査会結論

提出された資料よりみて、以下の条件を付し、効能・効果、用法・用量、使用上の注意を整備した上で承認して差し支えない。特別部会に上程する。原体及び製剤は劇薬に該当する。

[承認条件]

本剤の未治療例及び増量時の臨床的有効性及び安全性を確認するため、適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

II. 調査会報告書

規格及び試験方法、安定性に関する部分については、既に調査会での審議の前に国立医薬品食品衛生研究所の委員を含め事前に審査がなされており、調査会では特に問題となる点は認められなかった。

毒性に関して、ラットにおける精巣毒性の回復性が明らかに悪いこと及びイヌのデータからだけではヒトへの安全性は推定困難であることから、試験結果及び男性不妊の可能性は否定できない旨の情報を使用上の注意へ反映するよう求め、その後提出された回答を検討した結果、これを了承した。

本薬は、動物実験において心循環器系への用量依存的な影響が認められており、その影響を反映させる副作用は臨床試験ではほとんど認められていないが、今後症例数が増加するに伴い副作用報告例が出てくる可能性もある。作用メカニズムについては摘出心房標本を用いて種々の神経伝達物質受容体との関係について検討しているが、検討した範囲内では受容体との関係は見いだせていない。ここで本薬ならびに生体内に長く存在する主代謝物の構造式を精査してみると、それらは神経伝達物質アデノシンに極めて類似していることがわかり、生体に広く分布するアデノシン受容体を介して副作用を発現している可能性が考えられる。調査会では、本薬とアデノシン受容体との関係について考察したうえで、それが心循環器系へ影響を与えるベースとならないか否かについて説明を求めた。その結果、心血管器系へのアデノシンの作用は多岐にわたっているために動物実験の結果をすべてアデノシン受容体で論じることは難しく、また動物実験での用量は臨床用量に比してかなり高濃度であり、さらにヒトでは当該副作用は極めてまれであることから、アデノシン受容体が心循環器系へ影響を与えるベースとなる可能性は少ないと考える旨の回答がなされ、これを了承した。以上を含め、本薬について一般薬理作用からは臨床上特記すべき問題となるような所見は認められなかった。

本薬の米国及び本邦における臨床試験での薬物動態試験の比較について、臨床試験成績における米国人内の人種の違い（白人、黒人、その他）、更に肝機能の記載の有無などの再確認を求めたが、その後提出された回答を検討した結果、それらを了承した。

臨床試験においては、特に問題となった以下の点について審議がなされ、申請者に回答を求めた。

1. 効能・効果に関して、未治療例を含めるか否かについては、未治療・難治性・非難治性の定義は曖昧であり、必ずしも病態を反映しておらず、この分類での海外試験との比較は重要とは思われないこと及び本邦において CLL の未治療例に対する第一選択薬（クロラムブシル）が未承認であることを考慮し、未治療例を含めることとした。また、鉄欠乏性貧血等を合併した lowrisk 群の CLL に投与されることがないように highrisk 群 (Rai 分類)、または stage B, C (Binet 分類) を明記するなどして、本薬の投与対象群を明確に限定するよう申請者に求めたところ、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、未治療例及び既治療例の場合を区別した投与対象が示されたことから、これらの回答を了承した。
2. 用法・用量に関して、未治療例に対する用量として MTD を決定する対象を全く別の 2 つの疾患群 (ATL と CLL) を同一に扱ったことは問題であり、このために MTD が低用量となり、承認用量が欧米で承認されている $25\text{mg}/\text{m}^2$ を下回る $20\text{mg}/\text{m}^2$ になった可能性が高く、用量の設定は妥当性に乏しいと判断された。また、海外の成績を考慮すると $25\text{mg}/\text{m}^2$ の忍容性も示唆され、血液毒性が強くなければ $25\text{mg}/\text{m}^2$ まで適宜増量することにより効果の向上が期待できると判断されることから、増量時の有効性及び安全性を確認するための適切な臨床試験を未治療を含めた対象で行い、その結果を含めた市販後調査結果の報告を承認条件とすることで増量を認めることとし、記載整備を行うよう指導した。その結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、増量基準の設定がなされ、市販後の対応が示されたことから、回答を検討し、これを了承した。
3. 安全性について、審査センターより意見を求められた間質性肺炎の発現に関する注意等については、原案どおり、使用上の注意の重大な副作用の項に反映することで了承した。また、CLL の病態特性である重症の免疫不全が生じる可能性については、概略を警告の項に記載するとともに、発現機序及び具体的な病原体の名前等の情報を反映するよう求めた。その結果、本剤の投与により、CLL の病態特性である免疫不全の増悪又は遷延性のリンパ球減少（特に CD4 陽性リンパ球の減少）による免疫不全が起こり、重篤な感染症等の副作用発現、症状増悪の報告があるため免疫不全の兆候について綿密な検査を行う必要があること、異常が認められた場合の処置及びカンジダなどの真菌、サイトメガロウイルスなどのウイルス、ニューモシスチス・カリニなどによる重症日和見感染症に注意する必要がある旨を記載した警告及び重要な基本的注意の項を設定するとの回答がなされ、これを了承した。
4. 未治療の CLL を対象とし、クロラムブシルを対照薬とした臨床報告 (American Society of Clinical Oncology, 35th Annual Meeting, Atlanta, 1999, 18:9a に Morrison VA, Rai KR, Peterson B, et al: Therapy-related myelodysplastic syndrome (T-MDS) or acute myeloid leukemia (T-AML) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with chlorambucil (C), fludarabine (F), or fludarabine + chlorambucil (F + C): An intergroup study (cancer and leukemia Group B (CALGB) 9011) [Abstract 29].) において、本薬とクロラムブシルの両薬剤で治療された CLL における骨髓異形成症候群 (MDS) 又は急性骨髄性白血病 (AML) の二次発がんには注意が必要であるとされており、二次発がんの頻度などを追跡調査する必要があると考えられることから、注意喚起の必要性及び市販後の対応について検討するよう求めた。その結果、既承認のアルキル化剤の添付文書における記載ぶりなどを参考にし、本剤と他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者において MDS、AML が発生したとの報告がある旨の情報を使用上の注意に記載するとともに、市販後調査における転帰の追跡調査時に MDS 及び AML の発生に関する情報収集を実施すること並びに文献、学会報告及び海外情報等についても情報収集し、適宜当局に報告を行うことで対応する旨の回答がなされ、これを了承した。
5. Rai 病期分類における貧血の定義は血色素量 $11\text{g}/\text{dL}$ 未満と定義されているにもかかわらず

ず、第Ⅱ相臨床試験において、未治療で Rai 分類 stage0 の症例(登録時の血色素量 13g/dL)が試験の対象とされていたことから、症例選択の妥当性について説明を求めた。その結果、本試験の対象を貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病とし、血色素量又は血小板数については各施設における正常値下限未満を貧血又は血小板減少と規定していたこと。本症例の場合、実施施設の正常値下限が他施設より高いものであったため、貧血患者としての登録基準を満たしていたことが説明された。しかし、今回整備された効能・効果から考察した場合、症例選択は妥当でないと判断されることから、本症例を除いた集計も示され、回答を検討した結果、これを了承した。

以上のような審議の結果、貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者に対して本薬単剤での抗腫瘍効果、安全性は本申請資料で確認できたと判断され、本剤を承認して差し支えないとの結論に達したため、特別部会に上程することとされた。

審査概要書（その2）

平成 11 年 7 月 5 日

I. 調査会審議終了以降の対応

(1) 安定性試験

- 製剤を 25℃/60%RH で 36 箇月間保存した長期保存試験結果が提出され、□□□□□□□□□□□□□□□□、その他の測定項目については安定であった。以上の結果から製剤は、密封容器中 3 年間は安定であるとする申請者の見解は妥当であると、審査センターは判断した。

(2) 効能・効果

- 本薬の対象群を明確に限定するため、調査会の判断どおり、効能・効果に関連する使用上の注意の項を設け、「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。」と記載することとした。

(3) 用法・用量

- 投与量の増減に関して、調査会の判断どおり、前クールにおいて高度（グレード 3）の血液毒性が認められない症例については、増量することにより効果の向上が期待できることから、用法・用量については、「…なお、投与量は症状により適宜増減する。」と記載することとした。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項を設け、「本剤投与にあたっては、好中球、血小板などの変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髓機能抑制が認められなかった場合に限り増量（最大 25mg/m²/日）を考慮する。」と記載し、適宜増量の基準を設定することとした。

(4) 使用上の注意

- CLL の病態特性である重症の免疫不全を生じる可能性については、調査会の判断どおり、警告の欄に「(3) 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]」と記載するとともに、重要な基本的注意の項には「遷延性のリンパ球減少（特に CD4 陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダなどの真菌、サイトメガロウイルスなどのウイルス、ニューモシスチス・カリニなどによる重症日和見感染に注意すること。」と記載し、有害事象の起因となる機序及び注意喚起の必要性のある病原体の名前等の情報を反映することとした。
- 本薬投与により発現する溶血性貧血は、本薬による溶血性貧血の既往のある症例で再投与を行った場合、重篤で致命的であり、治療抵抗性であることが報告されていること（J Clin Oncol 16:1885-1889, 1998）を面接審査会において既に指摘し、警告の項に「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。」と記載することとしていたが、ドイツの添付文書改訂(1999年5月)において、前述と同じ報告を受けて禁忌の項が設定されたことになり、本邦における使用上の注意においても、禁忌の項に「本剤により溶血性貧血をおこしたことがある患者[本剤の再投与により重篤な溶血性貧血をおこすおそれがある]」と追記したいとの申請者の申し出があり、それを了承した。

- イギリス規制当局より、本薬の肝機能障害を有する患者に対する使用経験は十分でないことから、EU各国の添付文書にその旨を反映するよう提案がなされ、ドイツの添付文書も改訂された。本邦においては、国内臨床試験の結果に基づき、副作用の項にGOT上昇、黄疸等を記載しているが、ドイツを含むEU各国の動向を踏まえ、肝機能障害を有する患者に対する本薬の使用についてのデータはないが、慎重投与の項に「肝障害のある患者[症状を悪化させるおそれがある]」と追記することとした。また、市販後調査において患者背景に肝障害のある患者及び有害事象として肝障害を発現した患者に注目して調査を行い、該当症例については詳細情報の収集に努めること並びに副作用自発報告、文献・学会報告及び海外情報についても肝障害に着目して情報収集を行うことで対応する旨の説明がなされ、これを了承した。
- 心不全の発現に関する報告について、ドイツの添付文書改訂時には、発現した心不全が、本薬による直接の心毒性の証拠とはならないと判断しており、その情報を副作用の項に追記しているが、本邦においては、心不全が重篤であることを勘案して、重大な副作用の項に「心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と追記することとした。
- ドイツ・シエーリング社が各国より受け付けた安全性情報において、視神経炎、視神経障害が報告され、その発生頻度がそれぞれ0.0008%、0.0025%と低いことも考慮し、ドイツの添付文書改訂時に副作用の項に追加されたことから、本邦においても、その他の副作用の項に視神経炎、視神経障害を追記することとした。
- ドイツの添付文書改訂を踏まえ、過去に皮膚癌であった部位での悪化又は再燃に関する報告に基づき、その他の注意の項に、「本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌(基底細胞癌又は有棘細胞癌)の可逆性の悪化又は再燃が報告されている。」と追記することとした。
- 本薬投与後の二次発がんについては、調査会の判断どおり、その他の注意の項に、「本剤と他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病が発生したとの報告がある。」と記載し、二次発がんの可能性が示唆される旨を注意することとした。なお、本薬単独投与後の二次発がんについては、情報が不十分であり、本薬との関連性の評価が困難と考えられ、今後も本薬投与後に発生するMDS又はAML症例に注目して情報収集に努め、その集積状況と内容をみて、本薬単独投与におけるMDS又はAMLの発現に関して使用上の注意に記載する必要があるか否かを判断することとした。
- 精巣毒性に関しては、調査会の判断どおり、その他の注意の項に、「動物実験(ラット)において精巣毒性が認められ、4週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。」と追記し、前臨床試験の結果に基づく注意を反映することとした。

(5)「審査概要書(その1)」

ホ. 薬理作用に関する資料

- [illegible]

ト、臨床試験の試験成績に関する資料

- ・ 本邦で実施した第Ⅱ相臨床試験の対象患者に関しては、表現が曖昧であることから、調査会の判断どおり、「…、これらの症状は伴わないが」との記載は、削除することとした。

II. 審查結果

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び抗悪性腫瘍剤調査会における審議の結果、以下の承認条件を付した上で本薬を承認して差し支えないと判断する。

[承認条件]

本剤の未治療例及び増量時の臨床的有効性及び安全性を確認するため、適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。