

Nihon Schering K.K.

1.8 添付文書（案）

（注）最新の添付文書を参照すること

1.8 添付文書（案）の目次

1.8.1	効能・効果及びその設定根拠.....	2
1.8.2	用法・用量及びその設定根拠.....	3
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.4	参考文献.....	16

1.8 添付文書（案）

本剤の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠をそれぞれ以下に示し、添付文書案を示した。

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

【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

設定根拠

本剤の国内第Ⅱ相臨床試験において、治療歴を有する低悪性度非ホジキンリンパ腫（低悪性度 NHL）患者に対し、第Ⅰ相臨床試験で推奨された 40mg/m²/日の 5 日間連日経口投与及びその後 23 日間の経過観察をもって 1 クールとし、3～6 クールまでの繰り返し投与を行った。その結果、奏効率は、マントル細胞リンパ腫（MCL）を除く低悪性度 NHL（IL）群で 65.2%（30/46 例）、MCL 群で 16.7%（1/6 例）、完全寛解率（CR 率）〔不確定完全寛解（CRu）を含む〕は、IL 群で 30.4%（14/46 例）、MCL 群で 0.0%（0/6 例）であった。また、治療成功期間（TTF）中央値は IL 群で 262.0 日（奏効例で 366.0 日）、MCL 群で 184.5 日であった。これらの成績より、本剤は低悪性度 NHL 患者に対して有用な薬剤であることが確認された。

一方、未治療の低悪性度 NHL 患者を対象にリン酸フルダラビン注射剤を用いて実施された海外臨床研究（文献報告）でも 65～86%と高い奏効率が報告されており、本剤は、既治療例のみならず未治療例に対しても高い抗腫瘍効果が期待できる。

また、MCL 患者（既治療例及び未治療例）を対象にリン酸フルダラビン注射剤を用いて実施された海外臨床研究（文献報告）で、33～73%の高い奏効率が報告されている。国内臨床試験では少数例の登録のため十分な有効性評価は行えなかったが、経口剤においても MCL 患者に対して注射剤と同様に高い奏効率が得られると考えられる。また、MCL は他の低悪性度 NHL よりも予後不良で化学療法剤などに対する奏効率が低く、適当な治療薬がないことから、本剤の効能・効果に MCL を含むことの臨床的意義は大きいと考える。

本剤の国内第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験において認められた主な副作用は、リンパ球数減少（96.9%）、白血球数減少（96.9%）、好中球数減少（95.3%）、ヘモグロビン減少（65.6%）、その他の血液/骨髄毒性（62.5%、赤血球輸血を含む）、血小板数減少（54.7%）、その他の感染（45.3%）、悪心（43.8%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（42.2%）、疲労（39.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（37.5%）、食欲不振（35.9%）、下痢（31.3%）であり、可逆的で、処置可能なものがほとんどであった。

NHL の分類は多岐にわたり、各種分類により構成される組織型や疾患名が異なる。国内第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験においては、World Health Organization による分類（WHO 分類）における以下の組織型を対象疾患を“低悪性度 NHL”と定義して試験を実施した。一方、本剤と同様の患者集団を対象にして本邦で臨床試験が実施され、近年承認されたリツキシマブ（リツキサン[®]）及びクラドリビン（ロイスタチン[®]）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」の記載が認められたものの、現時点での NHL 分類の解釈では、ろ胞性 B 細胞性 NHL は低悪性度 B 細胞性 NHL に含まれる疾患であると考えられることから、本剤の予定する効能・効果を「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」とした。

Nihon Schering K.K.

- small lymphocytic lymphoma
- lymphoplasmacytic lymphoma
- splenic marginal zone B-cell lymphoma
- extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type
- nodal marginal zone B-cell lymphoma
- follicular lymphoma
- mantle cell lymphoma

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

【用法・用量】

通常，成人にはリン酸フルダラビンとして， $40\text{mg}/\text{m}^2$ （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	40 mg（4 錠）
1.14 - 1.38	50 mg（5 錠）
1.39 - 1.63	60 mg（6 錠）
1.64 - 1.88	70 mg（7 錠）
1.89 - 2.13	80 mg（8 錠）
2.14 - 2.38	90 mg（9 錠）

*:小数点以下2桁に四捨五入

設定根拠

海外で実施された各種薬物動態試験において，本剤とリン酸フルダラビン注射剤の血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）比較から，本剤の推奨投与量の検討が行われており，その結果，本剤の絶対バイオアベイラビリティは，リン酸フルダラビン注射剤の約60%であり，リン酸フルダラビン注射剤の標準用量（ $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ）に相当する本剤の推奨投与量として， $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ が適当であるとされている．

国内第I相臨床試験における本剤の用法・用量は，国内外の本剤並びにリン酸フルダラビン注射剤の各種臨床試験成績より，1日1回30，40及び $50\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）の5日間連日経口投与とし，それぞれ3，6及び3例に本剤投与が行われた．その結果， $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与群の1例（グレード4の高尿酸血症）， $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与群の1例（グレード4の白血球数減少，及び 38°C 以上の発熱を伴うグレード4の好中球数減少）に臨界毒性が認められたものの，計画された $30\sim 50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ までの投与量において最大耐量（MTD）には達しなかった．しかしながら， $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与群の他の1例でグレード4の好中球数減少が認められ，顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）製剤の投与により1週間以内に回復したものの，もしG-CSF製剤による処置を行っていなければ，臨界毒性に達していた可能性が否定できず，本剤 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ はMTDに相当する用量であると推察された．また，National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）によるグレード3以上の副作用はリンパ球数減少，白血球数減少，好中球数減少（発熱性好中球減少症を含む）及び高尿酸血症であり，投与量の増量に伴い，発現頻度の増大が示唆された．また，先に慢性リンパ性白血病（CLL）及び成人T細胞白血病・リンパ腫患者を対象に実施された本邦におけるリン酸フルダラビン注射剤の第I

相臨床試験より得られた AUC との比較による日本人でのみかけのバイオアベイラビリティは 56～78%であり，白人での値と同程度であった．よって，次相における本剤の推奨投与量は $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ であると結論付けた．

更に，国内第Ⅱ相臨床試験では，28 日ごとの $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の 5 日間連日経口投与を 1 クールとし，最大 6 クール投与時における有効性及び安全性が検討された．治療歴を有する低悪性度 NHL 患者に対する奏効率は，IL 群で 65.2% (30/46 例)，MCL 群で 16.7% (1/6 例)，CR 率 (CRu を含む) は，IL 群で 30.4% (14/46 例)，MCL 群で 0.0% (0/6 例) であった．また，TTF 中央値はそれぞれ 262.0 (奏効例で 366.0 日)，184.5 日であった．認められた副作用はリンパ球数減少，好中球数減少，白血球数減少，ヘモグロビン減少，血小板数減少などの骨髄抑制やそれに起因する感染，悪心や下痢などの消化管系症状，疲労，ALT 増加及び AST 増加などの肝機能検査値異常などが主なものであり，可逆的で処置可能なものがほとんどであった．また，骨髄機能に関する検査項目は，いずれも 2～3 クール目で最低値を示しており，その後の繰り返し投与による血液毒性の悪化や遷延性の有害事象の発現はほとんど見られなかった．したがって，本剤の繰り返し投与は十分可能であると考ええる．

以上のことから，本剤 $40\text{mg}/\text{m}^2$ の 1 日 1 回 5 日間連日投与は，低悪性度 NHL 患者に対し，有効かつ安全な用法・用量であると考えられた．しかしながら，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，投与の延期や減量などの用法・用量の適正化を図る必要があると判断し，患者の状態を十分考慮して投与量を適宜減量する旨の注意を記載した．

実際の投与量について，国内外の臨床試験及び英国添付文書では，身長・体重より計算された体表面積（小数点以下 2 桁に四捨五入）あたりの投与量 (mg) を整数値に四捨五入した後，安全性の観点から 1 の位を五捨六入している．国内臨床試験では $1.267\sim 1.952\text{m}^2$ の体表面積の患者が登録され，1 日用量 $60\sim 70\text{mg}$ が平均的な投与量であったが，英国添付文書の記載を参考に，実際に投与される可能性のある体表面積として， $0.89\sim 2.38\text{m}^2$ について体表面積あたりの実際の投与量を一覧表で提示した．

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）				設定根拠
＜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〕				リン酸フルダラビン注射剤を用いた海外臨床試験において、血漿中主代謝物である 2F-ara-A の総クリアランスは、腎機能の悪化に伴い低下することが報告されている（1.13.3 フルダラ特別部会用資料概要 p245 参照）。したがって、腎機能障害のある患者では、過剰の薬剤に身体が曝露されることになることから、曝露量を正常患者と等しくするために投与量を減量する必要がある。リン酸フルダラビン注射剤を用いた臨床試験における 2F-ara-A の総クリアランスとクレアチニンクリアランス（CLcr）との関係式から、腎機能低下患者における投与量は $FD = 0.4 + 0.01 \times CLcr$ [FD：投与量÷標準用量，CLcr：クレアチニンクリアランス（mL/分/m ² ）] の式により算出されることが示されている。総クリアランスは全身循環血に入った総薬物量／AUC として定義されているものであり、投与経路に依存しないため、経口投与時にも同じ関係式が利用可能である。 減量の目安として表を記載し、本項を設定した。
＜減量の目安＞				
体表 面積 (m ²)	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	
	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。				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、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行う必要があると考える。 よって、国内第Ⅱ相臨床試験における投与延期並びに減量の基準を基に、投与量調整の目安を記載し、本項を設定した。
＜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 週間までに回復した場合は 40mg/m ² /日 で投与を継続する。 ・ 2 週間までに回復した場合は 30mg/m ² /日に減量する。 ・ 2 週間までに回復しなかった場合は投与を中止する。		

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	国内臨床試験では、最大 6 クールまでの投与が実施され、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ため、本項を設定した。
【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。	最近承認された抗悪性腫瘍薬の添付文書、Company Core Data Sheet (CCDS) 及び海外添付文書（カナダ、英国）の記載を参考に設定した。
(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】	本剤投与並びに原疾患の進展により、骨髄抑制（汎血球減少、好中球減少、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少）が起こり、感染症又は出血傾向等の副作用発現、症状増悪の報告があるため「重要な基本的注意」、「重大な副作用」並びに本項を設定した。また、本邦で低悪性度 NHL 患者を対象に実施された臨床試験における本剤の骨髄抑制の発現時期に関する情報を「その他の注意」の項に別途記載した。
(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】	リン酸フルダラビン注射剤を投与した患者で、免疫不全が発現したとの報告がある（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-5）。本剤投与により、遷延性のリンパ球減少による免疫不全が発現又は増悪する可能性があるため「重要な基本的注意」並びに本項を設定した。
(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。	R. Weiss らは、リン酸フルダラビン投与により発現する溶血性貧血は一般的でないものの、特にリン酸フルダラビン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は、重篤で致命的であり、治療抵抗性であると報告している ¹⁾ 。 CCDS 及び海外添付文書（カナダ、英国）の記載を参考に、「重大な副作用」並びに本項を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 (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．	リン酸フルダラビン注射剤投与中又は投与後に，非放射線照射処理血液の輸血を受けた患者で致命的な移植片対宿主病（GVHD）の発現が報告されている． GVHD 予防のため British Committee for Standards in Hematology は，リン酸フルダラビン投与後の患者は，放射線処理血液の投与を受けるべきと結論している ²⁾ ． 更に L. Williamson らは，リン酸フルダラビン投与後の GVHD 発現のリスクがどの程度持続するか不明であるものの，リン酸フルダラビン投与 11 カ月後に非放射線照射処理血液の投与を受けた患者でも GVHD が発現していることから，安全のため一生涯にわたり，非放射線処理血液の投与を受けるべきではないと報告している ³⁾ ． 上記並びに本邦では既に放射線照射処理血液製剤が承認されていることを踏まえ，本項を設定した．
(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]	慢性リンパ性白血病患者に対してリン酸フルダラビン注射剤とペントスタチンを併用した海外臨床試験において，致命的な肺毒性が報告されている ⁴⁾ ．発現に至る機序は不明であるが，本剤においても，注射剤同様の事象が発現する可能性が考えられる．
【禁忌】（次の患者には投与しないこと）	
(1) 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス＜24 時間蓄尿により測定＞が 30mL/分未満の患者） [本剤は腎から排泄されるので，排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある]	本剤の血漿中主代謝物である 2F-ara-A の総クリアランスは，クレアチニンクリアランスと相関し，これはこの物質の排泄では腎排泄が重要であることを示している．腎機能障害のある患者では，過剰の薬剤に曝露されることになる．したがって，重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満の腎不全患者）では本剤の副作用が強く現れるおそれがあることから，CCDS 及び海外（カナダ，英国）の添付文書を参考に，本項を設定した．

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと）	
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照]	リン酸フルダラビンをを用いて実施された動物での生殖発生毒性試験において，胎児毒性及び催奇形性が認められている．更に，海外で妊娠中にリン酸フルダラビン注射剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がされている ⁵⁾ ． 本剤投与においても同様の事象が発現する可能性が示唆されることから，妊娠中の本剤による治療は避け，また，本剤投与中は妊娠を避けるべきと考え，本項を設定した．
(3) ペントスタチンを投与中の患者 [「警告」，「相互作用」の項参照]	慢性リンパ性白血病患者に対してリン酸フルダラビン注射剤とペントスタチンを併用した海外臨床試験において，致命的な肺毒性が報告されている ⁴⁾ ．発現に至る機序は不明であるが，本剤においても，注射剤同様の事象が発現する可能性が考えられる．
(4) 本剤又は注射剤により溶血性貧血を起こしたことがある患者 [重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある]	R. Weiss らは，リン酸フルダラビン投与により発現する溶血性貧血は一般的でないものの，特にリン酸フルダラビン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は，重篤で致命的であり，治療抵抗性であると報告している ¹⁾ ことから，本項を設定した．
(5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	リン酸フルダラビンあるいは添加物に対し過敏症の既往歴のある患者は，再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがあるため本項を設定した．
【使用上の注意】	
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	
(1) 腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが 30～70mL/分の患者）[副作用が強くあらわれるおそれがある]	本剤の血漿中主代謝物である 2F-ara-A の総クリアランスは，クレアチニンクリアランスと相関し，これはこの物質の排泄では腎排泄が重要であることを示している．腎機能障害のある患者では，過剰の薬剤に身体が曝露されることになるため本項を設定した．
(2) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある]	感染症を合併している患者では本剤の投与による骨髄抑制のため，感染症を増悪するおそれがあるため本項を設定した．
(3) 肝障害のある患者 [症状を悪化させるおそれがある]	肝機能障害を有する患者に対するリン酸フルダラビン使用に関するデータはない．本剤を投与する場合には十分注意することが望ましいと考え，海外（カナダ，英国）添付文書を参考に本項を設定した．

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 重要な基本的注意	
(1) 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。 [「その他の注意」の項参照]	本剤投与並びに原疾患の進展により、骨髄抑制（汎血球減少、好中球減少、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少）が起こり、感染症又は出血傾向等の副作用発現、症状増悪の報告があるため「警告」、「重大な副作用」並びに本項を設定した。また、本邦で低悪性度 NHL 患者を対象に実施された臨床試験における本剤の骨髄抑制の発現時期に関する情報を「その他の注意」の項に別途記載した。
(2) 遷延性のリンパ球減少（特に CD4 陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・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。	リン酸フルダラビン注射剤を投与した患者で、免疫不全が発現したとの報告がある（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-5）。本剤投与により、遷延性のリンパ球減少による免疫不全が発現又は増悪する可能性があるため「警告」並びに本項に感染症リスクに対する注意喚起を記載した。また、国内臨床試験では多くの患者で感染症予防の措置が取られていたことを考慮して、適切な感染症予防の処置を講ずることの注意を記載した。
(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]	動物実験（ラット、イヌ）で性腺への影響が報告されているため本項を設定した。
3. 相互作用	
(1) 併用禁忌（併用しないこと） 薬剤名等：ペントスタチン（コホリン） 臨床症状・措置方法：致命的な肺毒性が発現することがある。 機序・危険因子：機序は不明	慢性リンパ性白血病患者に対してリン酸フルダラビン注射剤とペントスタチンを併用した海外臨床試験において、致命的な肺毒性が報告されている ⁴⁾ 。発現に至る機序は不明であるが、本剤においても、注射剤同様の事象が発現する可能性が考えられる。
(2) 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等：シタラビン 臨床症状・措置方法：骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。 機序・危険因子： <i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、シタラビンの活性代謝物である ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。	リン酸フルダラビンとシタラビンとの併用に関しては、 <i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、リン酸フルダラビンがシタラビンの活性代謝物 ara-CTP の細胞内濃度を上昇させることが報告されているため、本項を設定した。
薬剤名等：他の抗悪性腫瘍剤 臨床症状・措置方法：骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。 機序・危険因子：共に骨髄抑制作用を有する。	他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあるため、本項を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 総症例 64 例中、64 例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 主な自他覚症状は悪心 26 例（40.6%）、食欲不振 23 例（35.9%）、疲労 22 例（34.4%）、下痢 20 例（31.3%）、血尿 15 例（23.4%）、頭痛 15 例（23.4%）、上気道炎 13 例（20.3%）、便秘 13 例（20.3%）、発疹 12 例（18.8%）、鼻咽頭炎 10 例（15.6%）等であった。 主な臨床検査値異常はリンパ球減少 62 例（96.9%）、白血球減少 62 例（96.9%）、好中球減少 61 例（95.3%）、ヘモグロビン減少 42 例（65.6%）、血小板減少 35 例（54.7%）、赤血球減少 39 例（60.9%）、CRP 上昇 29 例（45.3%）、ALT(GPT) 上昇 27 例（42.2%）、AST(GOT) 上昇 24 例（37.5%）、LDH 上昇 23 例（35.9%）、総ビリルビン上昇 17 例（26.6%）、高尿酸血症 15 例（23.4%）、ALP 上昇 12 例（18.8%）、γ-GTP 上昇 12 例（18.8%）等であった。（申請時）	国内第Ⅰ相臨床試験及び第Ⅱ相臨床試験成績に基づき本項を記載した。 なお、集計には MedDRA/J7.0 を用い、発現頻度が 15%以上の副作用について本項に記載した（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-4）。 また、「リンパ球減少」には「リンパ球減少症」及び「リンパ球数減少」を含めた。
(1) 重大な副作用	
1) 骨髄抑制 汎血球減少、好中球減少、血小数減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	本剤投与並びに原疾患の進展により、骨髄抑制（汎血球減少、好中球減少、血小板減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少）が起こり、感染症又は出血傾向等の副作用発現、症状増悪の報告があるため「警告」、「重要な基本的注意」並びに本項を設定した。 また、本邦で低悪性度 NHL 患者を対象に実施された臨床試験における本剤の骨髄抑制の発現時期に関する情報を「その他の注意」の項に別途記載した。
2) 間質性肺炎 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかに X 線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	本剤投与により間質性肺炎が発現したとの報告があるため（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5）、本項を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
3) 精神神経障害 錯乱，昏睡，興奮，けいれん発作，末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．	定期的安全性最新報告（PSUR）の報告（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-5），CCDS 並びに海外添付文書（カナダ，英国）を参考に本項を設定した．
4) 腫瘍崩解症候群 腫瘍崩解症候群（初期症状：側腹部痛，血尿）があらわれることがある．この合併症は高尿酸血症，高リン酸血症，低カルシウム血症，代謝性アシドーシス，高カリウム血症，血尿及び腎不全を伴うことがあるので，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行なうこと（本剤の治療効果が投与開始後 1 週間であらわれることがあるので，この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること）．	B. Cheson らは，リン酸フルダラビン投与による腫瘍崩解症候群の発現率は低いものの，発現した場合は重篤であり，致命的であることを報告している ⁶⁾ ． PSUR の報告（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-5），CCDS 並びに海外添付文書（カナダ，英国）の記載を参考に本項を設定した．
5) 重症日和見感染 敗血症，肺炎等の重症日和見感染があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，抗生剤，抗真菌剤，抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行うこと．	本剤投与により敗血症，肺炎などの重症日和見感染が現れたとの報告があるため（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5），対処法とともに本項を設定した．
6) 自己免疫性溶血性貧血 致命的な自己免疫性溶血性貧血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，輸血（放射線照射血），副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと．	R. Weiss らは，リン酸フルダラビン投与により発現する溶血性貧血は一般的でないものの，特にリン酸フルダラビン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は，重篤で致命的であり，治療抵抗性であると報告している ¹⁾ ． CCDS 及び海外添付文書（カナダ，英国）の記載を参考に，「警告」並びに本項を設定した．

使用上の注意（案）	設定根拠
7) 自己免疫性血小板減少症 自己免疫性血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	本邦で、リン酸フルダラビン注射剤（フルダラ静注用 50mg）市販後に、自己免疫性血小板減少症の症例が集積されたため、本項を設定した。
8) 赤芽球癆 赤芽球癆があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	本邦で、リン酸フルダラビン注射剤（フルダラ静注用 50mg）市販後に、赤芽球癆の症例が集積されたため、本項を設定した。
9) 消化管出血 消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	リン酸フルダラビン注射剤の投与を受けた患者で、消化管出血が発現したとの報告があるため（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-5）、CCDS 及び海外添付文書（カナダ、英国）の記載を参考に本項を設定した。
10) 出血性膀胱炎 出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	リン酸フルダラビン注射剤の投与を受けた患者で、出血性膀胱炎が発現したとの報告があるため（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-5）、CCDS 及び海外添付文書（カナダ、英国）の記載を参考に本項を設定した。
11) 重篤な皮膚障害 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	リン酸フルダラビン注射剤の投与を受けた患者で、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症が発現したとの報告があるため（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-5）、CCDS 及び海外添付文書（カナダ、英国）の記載を参考に本項を設定した。
12) 心不全 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。	リン酸フルダラビン注射剤の投与を受けた患者で、心不全が発現したとの報告があるため（2.7.4.7 付録 表 2.7.4.7-5）、CCDS 及び海外添付文書（カナダ、英国）の記載を参考に本項を設定した。

使用上の注意（案）				設定根拠
(2) その他の副作用				
下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。				本剤の国内の臨床試験における副作用発現例、臨床検査値異常例、国内のリン酸フルダラビン注射剤添付文書及びCCDSの記載に基づき、本項を設定した。
種類 頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	
呼吸器	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、咳	アレルギー性鼻炎、喘鳴、呼吸困難	呼吸障害、低酸素（症）	
消化器	悪心、食欲不振、下痢、便秘、胃部不快感、口内炎	腹痛、消化不良、嘔吐	口唇疱疹	
精神神経系	頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）		脱力感、下肢知覚異常、手指感覚異常、視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手	
循環器	不整脈、動悸	浮腫	脈拍数増加	
代謝異常			代謝性アシドーシス、腓醇素変化	
肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、ウロビリノ尿		黄疸	
皮膚	発疹、表皮剥離	皮膚掻痒症		
腎臓	高尿酸血症、蛋白尿、高カリウム血症、低ナトリウム血症、クレアチニン上昇	BUN上昇、低カルシウム血症	高リン酸血症	
泌尿器			尿中結晶	
その他	CRP上昇、疲労、発熱、体重減少	腰痛、筋肉痛、神経痛、味覚異常、倦怠感、多汗、潮紅	疼痛、水痘、悪寒	

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 高齢者への投与	
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	平成9年4月25日 薬発第607号通知に基づき設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
(1) 胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 [妊娠中に注射剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある]	リン酸フルダラビンを用いて実施された動物での生殖発生毒性試験において、胎児毒性及び催奇形性が認められている。更に、海外で妊娠中にリン酸フルダラビン注射剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告 ⁵⁾ があるため、本項を設定した。
(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 [動物実験で乳汁中に移行することが認められている]	動物実験において、リン酸フルダラビン及びその代謝物は母動物の血液から乳汁に移行することが報告されている。したがって、本剤の治療中には授乳を避けるべきと考え、本項を設定した。
7. 小児等への投与	
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	本剤を用いた小児に対する臨床試験がなく安全性が確立していないので、平成9年4月25日 薬発第607号通知に基づき設定した。
8. 過量投与	
外国の急性白血病を対象とした注射剤での臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。	急性白血病を対象とした海外臨床試験で、リン酸フルダラビン注射剤の過量投与により重篤な精神神経障害の発現が報告されているため本項を設定した。
9. 適用上の注意	
薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	平成8年3月27日 日薬連発第240号通知に基づき設定した。
10. その他の注意	
(1) 本剤あるいは注射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。	V. Morrisonらは、リン酸フルダラビン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報告している ⁷⁾ 。 また、本剤の国内第Ⅱ相臨床試験において、観察期間終了後に骨髄異形成症候群が1例報告されていることから、CCDS及び海外添付文書（カナダ、英国）の記載を参考に、本項を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 注射剤による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。	リン酸フルダラビン注射剤での治療中又は治療後に、過去に皮膚癌であった部位で、可逆性の悪化又は再燃が報告されている ⁸⁾ ので、CCDS 及び海外添付文書（カナダ、英国）の記載を参考に、本項を設定した。
(3) 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象に本剤を用いて実施した第Ⅱ相臨床試験において、白血球数が最低値に至るまでの期間（クールごとの中央値）は 8～14 日、好中球数は 15～21 日、リンパ球数は 7 日、ヘモグロビンは 14～21 日、血小板数は 14～15 日であり、回復までの期間（最低値から、各クール投与開始前のグレードへ改善するまでの期間、クールごとの中央値）は、白血球数：8～14 日、好中球数：7～8 日、リンパ球数：7～15 日、ヘモグロビン：6.5～8 日、血小板数：7～11 日であった。また、全クールを通じての最低値はそれぞれ、49.5 日、61.5 日、68.5 日、72.0 日及び 89.5 日と、投与 2～3 クール目に見られた。	本剤の投与によって白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン及び血小板数が最低値に至るまでの期間及び回復までの期間は、治療上有用な情報であることから、国内第Ⅱ相臨床試験結果に基づき記載した。
(4) 動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められ、4 週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。	動物実験（ラット、イヌ）で性腺への影響が報告されているため本項を設定した。

1.8.4 参考文献

- 1) Weiss R et al., J Clin Oncol 1998;16(5):1885-1889
- 2) The British Committee for Standards in Haematology, Transfus Med 1996;6:261-271
- 3) Williamson L et al., Lancet 1996;348:472-473
- 4) Cheson B et al., J Clin Oncol 1994;12(10):2216-2228
- 5) Khokha N et al., Blood 1997;90(Suppl 1):309b Abstract 4142
- 6) Cheson B et al., J Clin Oncol 1998;16(7):2313-2320
- 7) Morrison V et al., J Clin Oncol 2002;20(18):3878-3884
- 8) Davidovitz Y et al., Acta Haematol 1997;98:44-46

(案)

2006 年 11 月作成 (新様式第 1 版)

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品^{注1)}

抗悪性腫瘍剤

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に使用期限
を表示

フルダラ[®] 錠 10mg
Fludara[®] Tab 10mg
(リン酸フルダラビン錠)

日本標準商品分類番号

874291

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1991 年 4 月

注1) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

【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。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス＜24 時間蓄尿により測定＞が 30mL/分未満の患者）
[本剤は腎から排泄されるので，排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある]
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
[「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照]
- (3) ペントスタチンを投与中の患者
[「警告」，「相互作用」の項参照]
- (4) 本剤又は注射剤により溶血性貧血を起こしたことがある患者
[重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある]
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	フルダラ錠 10mg		
成分・含量	1 錠中，リン酸フルダラビン 10mg 含有		
添加物	乳糖水和物，軽質無水ケイ酸，結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，タルク，酸化チタン，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄		
色・剤形	うすい帯黄赤色のフィルムコーティング錠		
外形 (識別コード)	表	裏	側面
			
大きさ・重量	長径：10.8mm 短径：4.2mm 厚さ：3.3mm 重さ：154mg		

【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	40 mg (4 錠)
1.14 - 1.38	50 mg (5 錠)
1.39 - 1.63	60 mg (6 錠)
1.64 - 1.88	70 mg (7 錠)
1.89 - 2.13	80 mg (8 錠)
2.14 - 2.38	90 mg (9 錠)

*: 小数点以下 2 桁に四捨五入

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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)

- 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 週間までに回復した場合は 40mg/m²/日で投与を継続する。 2 週間までに回復した場合は 30mg/m²/日に減量する。 2 週間までに回復しなかった場合は投与を中止する。

- 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが 30～70mL/分の患者）
[副作用が強くあらわれるおそれがある]
- (2) 感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある]
- (3) 肝障害のある患者
[症状を悪化させるおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
[「その他の注意」の項参照]
- (2) 遷延性のリンパ球減少（特に CD4 陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・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]

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン (コホリン)	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、シタラビンの活性代謝物である ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。

他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある.	共に骨髄抑制作用を有する.
----------	-----------------------	---------------

4. 副作用

総症例 64 例中, 64 例 (100.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた.

主な自他覚症状は悪心 26 例 (40.6%), 食欲不振 23 例 (35.9%), 疲労 22 例 (34.4%), 下痢 20 例 (31.3%), 血尿 15 例 (23.4%), 頭痛 15 例 (23.4%), 上気道炎 13 例 (20.3%), 便秘 13 例 (20.3%), 発疹 12 例 (18.8%), 鼻咽頭炎 10 例 (15.6%) 等であった.

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

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制

汎血球減少, 好中球減少, 血小板減少, ヘモグロビン減少, 赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので, 頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には減量, 休薬等の適切な処置を行うこと.

2) 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 呼吸困難, 咳, 発熱等の症状が認められた場合には速やかに X 線検査を行い, 本剤の投与を中止するとともに, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと.

3) 精神神経障害

錯乱, 昏睡, 興奮, けいれん発作, 末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと.

4) 腫瘍崩解症候群

腫瘍崩解症候群 (初期症状: 側腹部痛, 血尿) があらわれることがある. この合併症は高尿酸血症, 高リン酸血症, 低カルシウム血症, 代謝性アシドーシス, 高カリウム血症, 血尿及び腎不全を伴うことがあるので, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと (本剤の治療効果が投与開始後 1 週間であらわれることがあるので, この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること).

5) 重症日和見感染

敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与など適切な処置を行うこと。

6) 自己免疫性溶血性貧血

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

7) 自己免疫性血小板減少症

自己免疫性血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 赤芽球癆

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

9) 消化管出血

消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 出血性膀胱炎

出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

11) 重篤な皮膚障害

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

12) 心不全

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。

(2) その他の副作用

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

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
[妊娠中に注射剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある]
- (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
[動物実験で乳汁中に移行することが認められている]

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

外国の急性白血病を対象とした注射剤での臨床試験で，過量投与により失明，昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

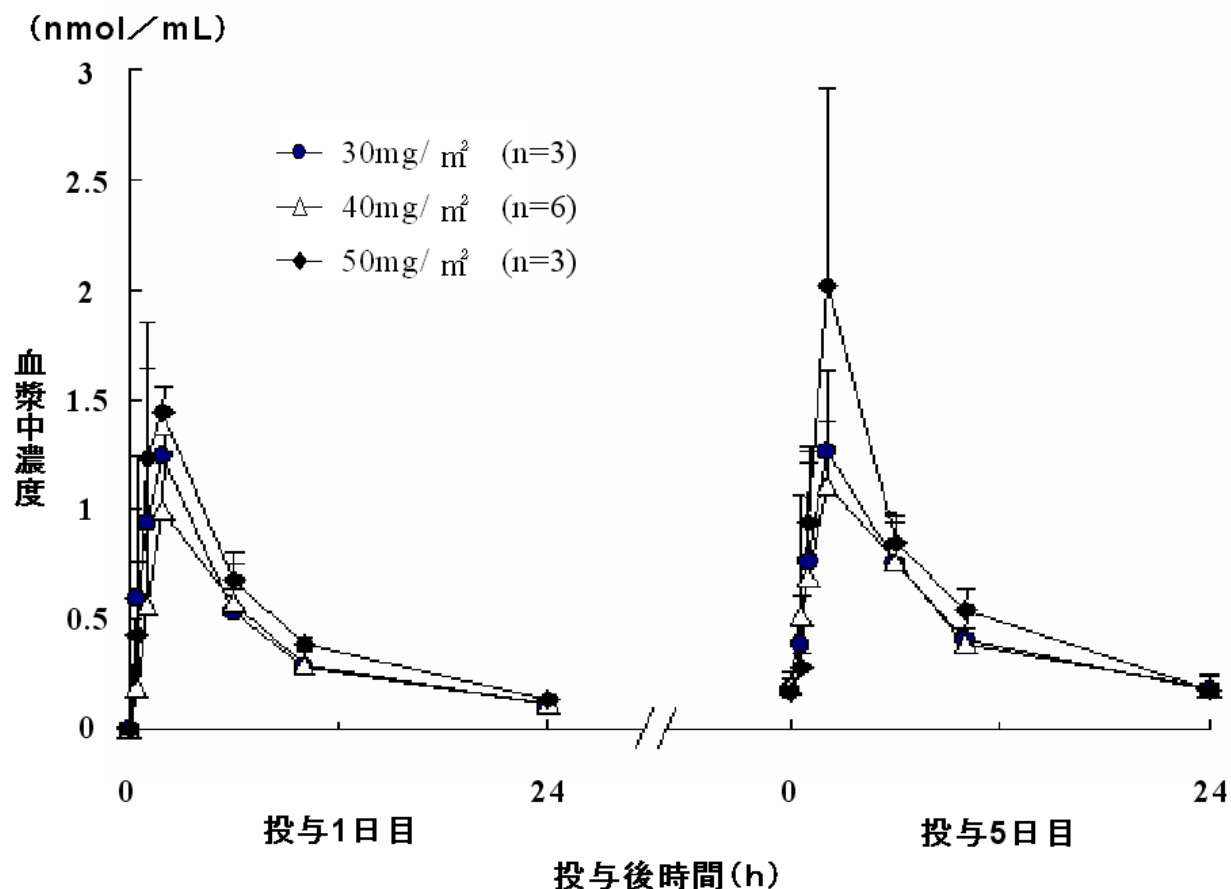
10. その他の注意

- (1) 本剤あるいは注射剤と他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に，骨髓異形成症候群，急性白血病が発生したとの報告がある。
- (2) 注射剤による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。
- (3) 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象に本剤を用いて実施した第Ⅱ相臨床試験において，白血球数が最低値に至るまでの期間（クールごとの中央値）は 8～14 日，好中球数は 15～21 日，リンパ球数は 7 日，ヘモグロビンは 14～21 日，血小板数は 14～15 日であり，回復までの期間（最低値から，各クール投与開始前のグレードへ改善するまでの期間，クールごとの中央値）は，白血球数：8～14 日，好中球数：7～8 日，リンパ球数：7～15 日，ヘモグロビン：6.5～8 日，血小板数：7～11 日であった。また，全クールを通じての最低値はそれぞれ，49.5 日，61.5 日，68.5 日，72.0 日及び 89.5 日と，投与 2～3 クール目に見られた。
- (4) 動物実験（ラット，イヌ）において精巣毒性が認められ，4 週間の休薬期間では回復性が確認されていないので，不妊など性腺に対する影響を考慮すること。

【薬物動態】

1. 薬物動態

日本人の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者に本剤 30，40 及び 50mg/m²を 1 日 1 回 5 日間連日経口投与したとき，投与 1 日目及び 5 日目の血漿中主代謝物（2F-ara-A）濃度は，30mg/m²の投与 5 日目の 1 例を除き，投与 1～2 時間後に最高値に達した後，二相性に消失し，最終相半減期は 8～14 時間であった。また，投与 5 日目の AUC は 1 日目の 1.3～1.4 倍に増加した¹⁾。



[注：本剤の申請用量は1日量 40mg/m² (体表面積)]

2. 蛋白結合

最終添加濃度 0.2～5 μg/mL での 2F-ara-A のヒト血漿との蛋白結合率は 19.3～29.4%であり、濃度によらずほぼ一定であった²⁾。また、2F-ara-A (最終添加濃度 0.285 μg/mL) のヒト血清アルブミンとの結合率は 9.1%であった³⁾。

3. 代謝・排泄

経口投与後消化管で吸収され、血液中で速やかに 2F-ara-A に代謝された後、2F-ara-A として主に尿中に排泄される。日本人の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者に本剤 30, 40 及び 50mg/m²/日を 1 日 1 回 5 日間連日投与したとき、いずれの投与群においても投与 5 日後までに累積投与量の約 33.1～39.0%が 2F-ara-A として尿中に排泄された¹⁾。

[注：本剤の申請用量は1日量 40mg/m² (体表面積)]

4. 腎機能低下患者における動態 (参考：静脈内投与)

腎機能低下患者 (米国人癌患者, 血清クレアチニン濃度 ≥ 1.5mg/dL 又はクレアチニンクリアランス < 70mL/分) に 80～260mg/m² の用量で単回静脈内投与したとき、血漿中 2F-ara-A 濃度の全身クリ

アランスは腎機能の正常な患者に比して低下した⁴⁾。更に、腎機能低下患者（米国人白血病患者、クレアチニンクリアランス<70mL/分）に5日間連日点滴静注したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスとクレアチニンクリアランスには正の相関関係が認められた。また、AUCは、腎機能低下度がより大きい患者では腎機能の正常な患者に比して最大約2倍まで増加した⁵⁾。

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

【臨床成績】

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

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

完全寛解：不確定完全寛解を含む、奏効率：部分寛解以上、TTF：治療成功期間

【薬効薬理】

1. 作用機序

DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼなどを阻害し、DNA及びRNA合成並びにDNA修復を阻害することにより増殖細胞及び静止細胞のいずれにも抗腫瘍効果を発揮する^{7～12)}。

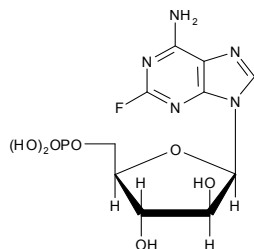
2. 抗腫瘍効果

種々の培養ヒト白血病細胞株を用いた腫瘍選択性試験において、骨髄性白血病細胞に比べ慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病及び成人T細胞白血病・リンパ腫細胞で強い増殖阻害作用を示した¹³⁾。非ホジキンリンパ腫については、患者由来細胞及び株化細胞に対して増殖抑制作用を示し、マントル細胞リンパ腫患者から採取した細胞においてアポトーシス増強作用を示した^{14～16)}。（*in vitro*）

マウスL1210白血病細胞又はヒトJOK-1白血病細胞を腹腔内移植したマウスにおいて、静脈内投与（L1210、JOK-1）、経口投与（JOK-1）ともに延命効果を示した^{17～19)}。（*in vivo*）

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：リン酸フルダラビン (fludarabine phosphate) [JAN]

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

分子式：C₁₀H₁₃FN₅O₇P

分子量：365.21

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。本品は吸湿性である。

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

【取り扱い上の注意】

小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

【包装】

フルダラ錠 10mg 5錠×2（PTP）

【主要文献】

- 1) 江藤茂樹：日本シエーリング社内資料（2003）
- 2) 鷺尾兼寿ほか：日本シエーリング社内資料（1997）
- 3) Reichelova, V. et al. : J. Liq. Chromatogr. 18 : 1123 (1995)
- 4) Malspeis, L. et al. : Semin. Oncol. 17 : 18 (1990)
- 5) Williams, G. et al. : Proceedings of the ASCO 17 : 219a abstract 845 (1998)
- 6) Tobinai, K. et al. : J. Clin. Oncol. 24 : 174 (2006)
- 7) Huang, P. et al. : J. Biol. Chem. 265 : 16617 (1990)
- 8) Huang, P. et al. : Molecular Pharmacology 39 : 449 (1991)
- 9) Tseng, W.-C. et al. : Molecular Pharmacology 21 : 474 (1982)
- 10) Sandoval, A. et al. : Clin. Cancer Res. : 2 : 1731 (1996)
- 11) Rao, V. et al. : Clin. Cancer Res. : 9 : 3204 (2003)
- 12) Yamauchi, T. et al. : Clin. Cancer Res. : 7 : 3580 (2001)
- 13) 白立岩ほか：日本シエーリング社内資料（1997）
- 14) Clodi, K. et al. : Br. J. Haematol. : 103 : 217 (1998)
- 15) Di Gaetano, N. et al. : Br. J. Haematol. : 114 : 800 (2001)
- 16) Lathan, B. et al. : Eur. J. Cancer Clin. Oncol. : 24 : 1891 (1988)
- 17) Southern Research Institute : シエーリング AG 社内資料（1987）
- 18) Bai, L. et al. : Oncol. Rep. : 7 : 33 (2000)
- 19) 辰巳ますみ：日本シエーリング社内資料（1998）

【文献請求先】

日本シエーリング株式会社 安全性統括部

〒532-0004 大阪市淀川区西宮原2丁目6番64号

製造販売（輸入）元 日本シエーリング株式会社

大阪市淀川区西宮原2丁目6番64号