

## 審査報告書

平成 21 年 10 月 2 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] フルダラビンリン酸エステル

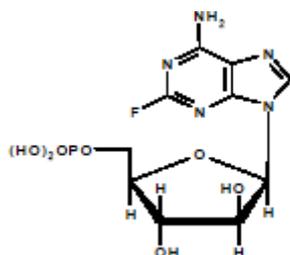
[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成20年3月14日

[剤型・含量] 1錠中にフルダラビンリン酸エステルを10mg含有する錠剤

[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品

[化学構造]



分子式：C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>P

分子量：365.21

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

## 審査結果

平成21年10月2日作成

[販売名] フルダラ錠 10mg  
[一般名] フルダラビンリン酸エステル  
[申請者] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成20年3月14日

### 審査結果

提出された資料から、「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」の効能・効果に対して、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。

#### [効能・効果] (下線部追加)

再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫  
マントル細胞リンパ腫

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

#### [用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、 $40\text{mg}/\text{m}^2$  (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* ( $\text{m}^2$ )	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

## 審査報告 (1)

平成 21 年 8 月 19 日作成

### I. 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] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 3 月 14 日  
[剤型・含量] 1 錠中にリン酸フルダラビンを 10mg 含有する錠剤  
[申請時の効能・効果] (下線部追加)  
再発又は難治性の下記疾患  
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫  
貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病  
[申請時の用法・用量] (変更なし)  
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* ( $\text{m}^2$ )	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

### II. 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) からの照会事項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

##### 1.1 本薬の概要等

リン酸フルダラビン (以下、本薬) はアデニンヌクレオシド誘導体の抗悪性腫瘍剤であり、血漿中で活性体の 2-fluoro-9- $\beta$ -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。

なお、リン酸フルダラビンの一般的名称は、本申請後の平成21年6月10日に提出された軽微変更届において、「我が国における医薬品の一般的名称の変更について (その1)」(平成19年8月6日付薬食審査発第0806002号) に基づき、フルダラビンリン酸エステルに変更されている。

##### 1.2 開発の経緯等

海外において、本薬を有効成分とする錠剤 (以下、本剤) は、「少なくとも 1 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で、骨髄機能が十分に保持されている B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL)」の適応にて 2000 年に英国で承認され、2009 年 6 月時

点で「再発又は難治性の B-CLL」の適応は米国を含む海外 80 カ国で、「未治療の B-CLL」の適応は英国等海外 35 カ国でそれぞれ承認されている。さらに、本薬の注射剤は 1991 年に「少なくとも 1 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 B-CLL」の適応にて米国で承認され、2009 年 6 月時点で「再発又は難治性の B-CLL」の適応は海外 103 カ国で、「未治療の B-CLL」の適応は英国等海外 67 カ国でそれぞれ承認されている。

本邦では、本剤は 2007 年 1 月に「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」を効能・効果として承認されている。また、本剤と同一有効成分の注射剤は 1999 年 9 月に「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・効果として承認されており、2008 年 5 月に「下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」の適応が追加承認されている。

本邦では、上記のように、同一有効成分である錠剤（低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（IL）、マントル細胞リンパ腫（MCL））と注射剤（B-CLL）で取得している適応が異なっており、剤型による当該差異が適応外使用や誤投与等の医療現場での混乱を生じさせ、安全性上の問題が懸念されることから、今般、注射剤で承認されている適応である「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」の効能・効果の追加を目的とした承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更承認申請）がなされた。なお、注射剤についても、本剤（錠剤）が取得している適応の追加を目的とした一部変更承認申請が、本申請と同時に進められている。

## 2. 品質に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

## 4. 臨床試験成績に関する資料

### 4.1 生物薬剤学に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

### 4.2 臨床薬理に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

### 4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、新たな試験として国内第 II 相試験 1 試験が提出された。また、本剤の初回承認申請時に提出された国内第 I 相試験及び第 II 相試験各 1 試験及び海外第 II 相試験 2 試験が評価資料として再度提出された。また、参考資料として、本薬注射剤の初回承認申請時に提出された国内試験 2 試験に加え、新たな試験として国内試験 1 試験が提出された。

臨床試験一覧

地域	剤型	試験名	相	対象	投与例数	用法・用量	主な評価項目	区分
国内	錠剤 (本剤)	304500*1	I	既治療 IL/MCL	12	30、40 又は 50mg/m <sup>2</sup> /日×5 日 4 週間隔で 1~3 クール	安全性	評価
		305621*1	II		52	40mg/m <sup>2</sup> /日×5 日 4 週間隔で 3~6 クール	奏効率 安全性	
		309123	II	既治療 IL	41	本剤 40mg/m <sup>2</sup> /日 (1~5 日目)、リツキシマブ 375mg/m <sup>2</sup> (1 日目) を 4 週間隔で 6 クール	奏効率 安全性	

注射剤	■376*2	I	既治療 B-CLL/ ATLL	15*4	15、20 又は 25mg/m <sup>2</sup> /日×5 日 1クール	安全性	参考
	■032*2	II	未治療及び既治療 B-CLL	26	20mg/m <sup>2</sup> /日×5 日 4 週間隔で 3~6 クール	奏効率 安全性	
	303530	製販後	未治療 B-CLL	10	20 又は 25mg/m <sup>2</sup> /日×5 日 4 週間隔で 3~6 クール	奏効率 安全性	
海外 錠剤 (本剤)	ME■029*3	II	既治療 B-CLL	78	40mg/m <sup>2</sup> /日×5 日 4 週間隔で 6~8 クール	奏効率 安全性	評価
	303080*3	II	未治療 B-CLL	81	40mg/m <sup>2</sup> /日×5 日 4 週間隔で 6~8 クール	奏効率 安全性	

\*1：フルダラ錠 10mg 初回承認申請時評価資料、\*2：フルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）初回承認申請時評価資料、\*3：フルダラ錠 10mg 初回承認申請時参考資料、\*4：ATLL5 例を含む、IL：低悪性度非ホジキンリンパ腫、MCL：マンデル細胞リンパ腫、B-CLL：B 細胞性慢性リンパ性白血病、ATLL：成人 T 細胞白血病・リンパ腫

各試験の概要は下記のとおりであった（フルダラ錠 10mg 又はフルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）の初回承認申請時に評価資料として提出された資料については、試験成績は簡略記載とする。）。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 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。

## 1) 国内試験

### (1) 国内第 I 相試験（試験番号 304500、公表論文: Ann Oncol 2006; 17: 330-333、実施期間: 20■年■月~20■年■月、評価資料 <フルダラ錠10mg初回承認申請時提出>）

既治療のIL又はMCL患者（目標症例数12~18例）を対象に本剤30、40又は50mg/m<sup>2</sup>が1日1回5日間連日投与された。

本試験に登録された 12 例全例（30mg/m<sup>2</sup>群 3 例、40mg/m<sup>2</sup>群 6 例、50mg/m<sup>2</sup>群 3 例）に本剤が投与され、治験期間中に死亡は認められなかった。

### (2) 国内第 II 相試験（試験番号 305621、公表論文: J Clin Oncol 2006; 24: 174-180、実施期間: 2003 年 2 月~20■年■月、評価資料 <フルダラ錠 10mg 初回承認申請時提出>）

再発若しくは再燃の IL 又は MCL 患者（目標症例数 63 例）を対象に、本剤 40mg/m<sup>2</sup>を 1 日 1 回 5 日間連日投与後、23 日間休薬を行う 28 日間を 1 クールとして、これを 3~6 クール繰り返すこととされた。

本試験に登録された52例全例（IL47例、MCL5例）に本剤が投与され、治験期間中に死亡は認められなかった。

### (3) 国内第 II 相試験（試験番号 309123、公表論文なし、実施期間: 20■年■月~20■年■月、評価資料）

再発又は再燃の IL 患者（目標症例数 40 例）を対象に、本剤とリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、リツキシマブ）を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、1 日目にリツキシマブ 375mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与、1~5 日目に本剤 40mg/m<sup>2</sup>を 1 日 1 回 5 日間連日投与後、23 日間休薬を行う 28 日間を 1 クールとして、これを 6 クール繰り返すこととされた。

本試験に登録された 41 例全例に治験薬が投与され、FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率（PR、CRu 及び CR の割合；NHL の国際ワークショップ判定規準（J Clin Oncol 1999; 17: 1244-1253））は 75.6%（95%信頼区間（以下、95%CI）[59.7%, 87.6%]）であった。

**腫瘍縮小効果 (FAS) (独立評価委員会判定、NHL の国際ワークショップ判定規準)**

症例数	最良総合効果 (best response)						最良総合効果の奏効率 (the best overall response rate)
	CR	CRu	PR	SD	PD	NE	n (%) [95%CI]
41	22	6	3	6	2	2	31 (75.6) [59.7, 87.6]

CR : 完全寛解、CRu : 不確定完全寛解、PR : 部分寛解、SD : 安定、PD : 病勢進行、NE : 評価不能

安全性について、治験期間中に死亡は認められなかったが、治験終了後に 3 例の死亡が認められた。これらの症例の死因は病勢進行が 2 例、ニューモシステイス肺炎が 1 例であり、ニューモシステイス肺炎については治験薬との因果関係は否定されなかった。

**(4) 国内第I相試験 (試験番号 ■376、公表論文: 癌と化学療法1999; 26: 619-629、実施期間: 1994年6月~1995年11月、参考資料 <フルダラ静注用50mg初回承認申請時提出>)**

本試験に登録された再発若しくは難治性の B-CLL 又は標準的治療法のない ATLL 患者 15 例全例 (15mg/m<sup>2</sup> 群 3 例、20mg/m<sup>2</sup> 群 6 例、25mg/m<sup>2</sup> 群 6 例) に本薬の注射剤が 5 日間連日投与された。治験期間中に 1 例の死亡が認められた。当該症例は、20mg/m<sup>2</sup> 群の ATLL 患者で、肺出血に伴う気管閉塞による呼吸不全が投与開始 5 日目に発現し、23 日目に死亡した。本薬注射剤との因果関係は否定されなかった。

**(5) 国内第II相試験 (試験番号 ■032、公表論文: 臨床血液1999; 40: 1236-1244、実施期間: 1996年6月~1997年10月、参考資料 <フルダラ静注用50mg初回承認申請時提出>)**

本試験に登録された再発若しくは難治性、又は貧血若しくは血小板減少症 (ヘモグロビン量又は血小板数が各施設の正常値下限未満) を有する B-CLL 患者 27 例のうち、投与開始前に同意撤回のあった 1 例を除く 26 例に本薬の注射剤 (20mg/m<sup>2</sup>/日の 5 日間連日投与後、23 日間休薬を行う 28 日間を 1 クールとし、3~6 クール繰り返す。) が投与された。治験期間中に死亡は認められなかった。

**(6) 国内製造販売後試験 (試験番号 303530、公表論文なし、実施期間: 2000年11月~2005年9月、参考資料)**

本試験に登録された貧血又は血小板減少症を伴う未治療 B-CLL 患者 10 例全例に本薬の注射剤 (5 日間連日投与後、23 日間休薬を行う 28 日間を 1 クールとし、3~6 クール繰り返す。なお、第 1 クールは 20mg/m<sup>2</sup>/日で投与し、第 2 クール以後は「増量基準」に適合した場合に 25mg/m<sup>2</sup>/日への増量が可能とされた。) が投与された。治験期間中に 1 例の死亡が認められた。死因は病勢進行による多臓器不全であり、本薬注射剤との因果関係は否定された。

**2) 海外試験**

**(1) 海外第II相試験 (試験番号 ME ■029、公表論文: J Clin Oncol 2001; 19: 4252-4258、実施期間: 19■年■月~19■年■月、評価資料)**

アルキル化剤を含む標準レジメン (アントラサイクリン系やミトキサントロンは含まない) に無効又は進行性の B-CLL 患者 (目標症例数 80 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 29 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 40mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 5 日間連日投与後、23 日間休薬を行う 28 日間を 1 クールとして、これを 6~8 クール繰り返すこととされた。

本試験に登録された 81 例のうち、本剤が投与されなかった 3 例 (同意撤回 2 例、選択基準逸脱 1 例) を除く 78 例が ITT (Intent To Treat) 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である腫瘍縮小効果は本剤最終投与から 3~5 週間後に National Cancer Institute (以下、NCI) 及び International Working Group for Chronic Lymphocytic Leukemia (以下、IWCLL) 基準に基づいてそれぞれ評価された。各評価基準を用いた Best case

(試験を中止した奏効例を奏効と含む場合) 及び Worst case (試験を中止した奏効例を治療不成功とした場合) での奏効率 (CR 及び PR の割合) は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果 (ITT 集団)

	判定規準	CR	PR	SD	PD	ND/UNK/NA*1	奏効率	
							n (%)	[95%CI]
Best case	IWCLL	16	20	24	11	7	36 (46.2)	[34.8, 57.8]
	NCI	14	26	19	12	7	40 (51.3)	[39.7, 62.8]
Worst case	IWCLL	15	12	—*2	—*2	51*3	27 (34.6)	[24.2, 46.2]
	NCI	14	18	—*2	—*2	46*3	32 (41.0)	[30.0, 52.8]

例、\*1 : ND : not done、UNK : unknown、NA : not applicable、\*2 : データなし、\*3 : non-responder

安全性について、治験期間中に 4 例の死亡が認められ、死因は、蜂巣炎/敗血症、貧血/肺炎/血小板減少症、腸閉塞及び肺感染症が各 1 例であり、腸閉塞以外は本剤との因果関係は否定されなかった。

**(2) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 303080、公表論文: J Clin Oncol 2004; 22: 1260-1267、実施期間: 20 年 月~20 年 月、評価資料)**

未治療 B-CLL 患者 (目標症例数 80 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 24 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 40mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 5 日間連日投与後、23 日間休薬を行う 28 日間を 1 クールとして、これを 6~8 クール繰り返すこととされた。

本試験に登録された 82 例のうち、選択基準逸脱を理由として本剤が投与されなかった 1 例を除く 81 例が ITT 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である腫瘍縮小効果は、本剤最終投与から 3~5 週間後に NCI 及び IWCLL 基準に基づいて評価された。各評価基準を用いた Best case 及び Worst case の奏効率 (CR 及び PR の割合) は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果 (ITT 集団)

	判定規準	CR	PR	SD	PD	not assessable	奏効率	
							n (%)	[95%CI]
Best case	IWCLL	30	28	17	5	1	58 (71.6)	[60.5, 81.1]
	NCI	10	55	9	6	1	65 (80.2)	[69.9, 88.3]
Worst case	IWCLL	27	22	—*1	—*1	32*2	49 (60.5)	[49.0, 71.2]
	NCI	10	46	—*1	—*1	25*2	56 (69.1)	[57.9, 78.9]

例、\*1 : データなし、\*2 : non-responder

安全性について、治験期間中に 1 例の死亡が認められた。死因は、感染/敗血症であり、本剤との因果関係は否定されなかった。また、治験終了後に 3 例の死亡が認められ、死因は心筋梗塞、リクター症候群及び衰弱が各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

**<機構における審査の概略>**

**1) 審査の方針について**

機構は、本剤の B-CLL に対する有効性は海外第Ⅱ相試験 (ME 029 試験及び 303080 試験) を中心に評価し、国内臨床試験は主に日本人における安全性を評価することが適切と判断した。

**2) 有効性について**

機構は、以下に示す検討の結果、本剤は B-CLL に対して一定の有効性が期待されるものと判断した。

未治療 B-CLL 患者を対象とした 303080 試験及び既治療 B-CLL 患者を対象とした ME-029 試験での Rai 分類別及び Binet 分類別の奏効率は下表のとおりであった。

Rai リスクグループ別の奏効率 (Best case)						
ベースライン時の Rai risk グループ*	未治療例 (303080 試験)			再発又は難治例 (ME-029 試験)		
	症例数	奏効率、n (%)		症例数	奏効率、n (%)	
		IWCLL criteria	NCI criteria		IWCLL criteria	NCI criteria
Low (0)	3	3 (100)	3 (100)	3	2 (66.7)	2 (66.7)
Intermediate (I/II)	60	45 (75.0)	51 (85.0)	41	25 (61.0)	28 (68.3)
High (III/IV)	18	10 (55.6)	11 (61.1)	34	9 (26.5)	10 (29.4)
合計	81	58 (71.6)	65 (80.2)	78	36 (46.2)	40 (51.3)

\* : Low = Rai 0、Intermediate = Rai I / II、High = Rai III/IV

Binet 分類別奏効率 (Best case)						
ベースライン時の Binet 分類	未治療例 (303080 試験)			再発又は難治例 (ME-029 試験)		
	症例数	奏効率、n (%)		症例数	奏効率、n (%)	
		IWCLL criteria	NCI criteria		IWCLL criteria	NCI criteria
A *	15	12 (80.0)	14 (93.3)	23	13 (56.5)	15 (65.2)
B	51	38 (74.5)	41 (80.4)	24	14 (58.3)	15 (62.5)
C	15	8 (53.3)	10 (66.7)	31	9 (29.0)	10 (32.3)
合計	81	58 (71.6)	65 (80.2)	78	36 (46.2)	40 (51.3)

\* : 303080 試験では、A 期の進行性の患者

申請者は、303080 試験及び ME-029 試験の対象患者と申請効能・効果の対象との関係、及び申請効能・効果の対象における本剤の有効性について、以下のように説明している。

申請効能・効果の対象となる未治療 B-CLL 患者は、「原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少を伴う B-CLL 患者」、すなわち「Binet 分類で B 若しくは C 期、又は Rai 分類で高リスク群 (III/IV 期) の患者」が該当する。したがって、303080 試験の対象患者のうち、「Binet 分類における A 期の進行性の患者\*1」及び「Rai 分類における 0～II 期の患者」については、申請効能・効果の対象集団には含まれない。申請効能・効果の対象集団である、Binet 分類の B 及び C 期に対する奏効率は、IWCLL 規準では 69.7% (46/66 例)、NCI 規準では 77.3% (51/66 例) であり、Rai 分類の高リスク群 (III/IV 期) に対する奏効率 (Best case) は、IWCLL 規準では 55.6% (10/18 例)、NCI 規準では 61.1% (11/18 例) であり、いずれの判定規準においても、本剤の一定の有効性が期待できる。

\* 1 : Binet 分類における A 期の進行性の患者

以下のうち 1 つ以上を満たすこと

- 1) リンパ球数  $>30 \times 10^9/L$ 、及び 12 カ月未満のリンパ球数の 2 倍以上の持続的増加
- 2) ヘモグロビン又は血小板数の減少傾向
- 3) 肝腫大、脾腫又はリンパ節腫脹の 50%以上の増加、若しくはこれらの新たな出現
- 4) 原疾患に起因する全身症状 (発熱、寝汗、体重減少)

一方、既治療 B-CLL 患者については、「少なくとも 1 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 B-CLL 患者」が申請効能・効果の対象であり、Rai 分類 0 期を除いて、ME-029 試験の対象患者と申請効能・効果の対象はほぼ一致している。申請効能・効果の対象に含まれない Rai 分類の 0 期患者 3 例を除いた、Rai 分類の I～IV 期患者での奏効率 (Best case) は、IWCLL 規準では 45.3% (34/75 例)、NCI 規準では 50.7% (38/75 例) であり、いずれの判定規準においても、本剤の一定の有効性が期待できる。

機構は、303080 試験及び ME-029 試験では、いずれも主要評価項目として腫瘍縮小効果 (奏効) が設定されていることから、B-CLL の有効性評価に際して奏効が適切と考える理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

B-CLL の治療目的は主に症状の改善及び延命であるが、①B-CLL は希少疾患であること、及び②治癒は困難であるものの緩慢な経過をたどり、生存期間は 4～5 年、時に 10 年以上に及ぶこともあることを踏まえると、全生存期間 (overall survival: OS) 等の生存に関わる

指標について十分に追跡することは困難である。一方、リンパ節腫大、血球や貧血改善等の腫瘍縮小に伴う症状の改善については、6コース（6カ月間）程度治療した後の奏効率により評価可能であると考ええる。また、奏効が得られることにより、上述したような症状が改善されることで日常生活に支障を来たさないことは、B-CLL 患者にとって臨床的に意義が高いと考ええる。以上より、B-CLL 患者に対する本剤の有効性評価において、奏効を評価項目とすることは適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

延命や病勢のコントロールが B-CLL の治療目的の一つと考えられることから、B-CLL に対する有効性評価において OS 等の time-to-event の評価を行うことは重要と考ええる。また、B-CLL 治療では、治療の契機となる臨床症状又は状態<sup>\*2</sup>が改善した場合には、治療は終了すべきとされており（Williams HEMATOLOGY 7th edition 2006, McGraw-Hill Co.）、症状に応じたこのような治療方針を踏まえると、B-CLL において奏効が得られることは臨床重要かつ有用であると考ええる。さらに、本剤と同一有効成分を含む注射剤が、本邦において「貧血又は血小板減少症を伴う B-CLL」に対して承認されており、国際的な血液学の教科書（Wintrobe's Clinical Hematology 12<sup>th</sup> edition）には、本薬の注射剤と経口剤（本剤）の効果は同等であることが記載されている。

<sup>\*2</sup>：治療の契機となる臨床症状又は状態

貧血、血小板減少、疾患に関連した症状、巨脾あるいは脾臓に疼痛を伴う場合、症候性のリンパ節腫大、リンパ球倍増時間<6カ月、前リンパ球への形質転換、Richter 症候群

以上より、提出された試験成績では本剤の OS 等に関する time-to-event の結果は得られていないものの、本剤により一定の奏効が得られていること、及び注射剤を含む本薬の成書における記載を総合的に勘案し、本剤の B-CLL に対する有効性は期待できると判断した。ただし、本剤が OS や無増悪生存期間等の time-to-event に及ぼす影響については、製造販売後も引き続き公表論文等を含めた情報収集が必要と考ええる。

### 3) 安全性について

機構は、本剤のIL及びMCLの適応取得に伴い実施中の製造販売後調査の最新の集計結果を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

平成18年10月18日～平成20年10月17日の期間において、調査票が回収された6例のうち、副作用は3例（50.0%）に15件（血小板数減少、白血球数減少各2件、貧血、血中アルブミン減少、血中ビリルビン増加、血中尿酸脱水素酵素増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、赤血球数減少、高尿酸血症、嚥下性肺炎、発疹各1例）報告された。また、使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験における重篤な有害事象（「使用上の注意」から予測できない有害事象を含む）は、調査症例数42例（調査票回収例6例の他、重篤な有害事象が報告された症例数）のうち、8例（19.0%）に10件（NHL2件、特発性血小板減少性紫斑病、帯状疱疹、肺結核、脛骨骨折、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、腎不全、嚥下性肺炎各1件）報告された。

機構は、本剤の製造販売後調査の情報について、初回承認審査時と比べて安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。また、機構は、提出された資料に基づき、本剤の初回承認審査時と同様、対象疾患及び異なる投与経路での安全性の差異を検討した結果、本剤では注射剤に比べて、血液毒性、消化管障害、肝毒性及び感染症が高い割合で発現する可能性があるものの、本剤と注射剤の安全性プロファイルに大きな差異はみられず、加えて疾患により副作用の内容及び発現割合にも大きな違いは認められていないと考える（「平成18年10月11日付審査報告書 フルダラ錠10mg」参照）。ただし、日本人B-CLL患者に対する本剤の投与経験はないことから、製造販売後には、安全性情報を収集し、適切に情報提供が必要であると考え（「7）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

なお、当該資料に加え、公表論文等の以下の内容を確認した結果、本剤使用時には、感染

症、血液毒性（溶血性貧血）等について、引き続き注意すべきと判断した。

- ・ 感染リスクの増加はプリン誘導体による治療後、数カ月又は数年続くことがあること（Cancer 2002; 94: 2033-2039）
- ・ Cochrane 共同レビューグループによる解析結果（Purine Antagonists for Chronic Lymphocytic Leukaemia 2009 issue2）では、プリン誘導体はアルキル化剤含有レジメンと比較して、①Grade 3/4 の好中球減少症の発現割合には有意差が認められないものの（RR (the relative risk) 1.14 (95%CI [0.98, 1.34]))、Grade 3/4 の感染症の発現割合は有意に高い（RR 1.86 (95%CI [1.28, 2.71])) こと、②溶血性貧血の発現割合は1~4%と低いものの、有意に高く認められる（RR 3.36、(95%CI [1.27, 8.91])、p = 0.01）ことが記載されていること
- ・ 血液学の教科書（Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition (2009 Lippincott Williams & Wilkins PA, USA)）では、本薬を使用する際には、剤型を問わず、ニューモシスティス肺炎の予防のためにスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム配合剤やジアフェニルスルホンの内服、及びペンタミジンイセチオン酸塩の吸入を行うべき旨が記載されていること

#### 4) 臨床的位置付けについて

機構は、B-CLL 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下の内容を確認した。

NCCN ガイドライン 2009 v.2 には、17 番染色体短腕（17p）欠失を有さない B-CLL の一次治療として、70 歳以上では本薬単独及び本薬/リツキシマブ併用（FR）が、70 歳未満では本薬単独、FR、本薬/CY 併用（FC）及び本薬/CY/リツキシマブ併用（FCR）が記載されており、二次治療としては、70 歳以上では本薬単独、FR、FC 及び FCR が、70 歳未満では FCR、本薬/アレムツズマブ（遺伝子組換え）（以下、アレムツズマブ）及び本薬/オキサリプラチン/シタラビン/リツキシマブ併用（OFAR）が記載されている。また、17p 欠失を有する B-CLL では、一次治療として FR、FC 及び FCR/アレムツズマブ（CFAR）が、二次治療として CFAR 及び OFAR が記載されている。

NCI の Physician Data Query (NCI-PDQ<sup>®</sup>) には、本薬を含む多剤併用化学療法が治療選択肢として挙げられている。

米国血液学会（Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book）においても、FR、FCR 等は外部対照と比較して OS の延長が示唆されているとされ、再発又は難治例に対する治療選択肢として本薬を含む多剤併用化学療法が挙げられている。

また、三輪血液病学（第3版 2006 文光堂）では、本薬は B-CLL に対する第一選択薬であることが記載されており、国際的に標準とされている血液学の教科書（Wintrobe's Clinical Hematology 12<sup>th</sup> edition 2009 Lippincott Williams & Wilkins PA, USA、Williams Hematology 7<sup>th</sup> edition 2006 McGraw-Hill.co., Inc USA）には、本薬が単独又は CY やリツキシマブとの併用投与として、治療選択肢に挙げられている。

以上より、機構は、本薬は単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、B-CLL の一次及び二次治療における治療選択肢であると考えます。

#### 5) 効能・効果について

機構は、B-CLL 治療における本剤の適応対象について、以下の内容を確認した。

海外第Ⅱ相試験（ME029 試験及び 303080 試験）の対象患者は、それぞれ「標準的なアルキル化剤を含む治療（アントラサイクリン系、ミトキサントロンを除く）に無効又は進行性の患者」及び「原疾患に対する治療を受けていない、Binet 分類における A 期の進行性の患者、又は B、C 期の治療を要する患者」とされている。

また、米国 NCI の CLL ワーキンググループ（NCI-WG）が 2008 年に公表した、B-CLL の診断及び治療のためのガイドライン（Blood 2008; 111: 5446-5456）では、無症候性の早期

の未治療 B-CLL (Rai 分類 0、Binet 分類 A) に対しては疾患進行が認められるまでは経過観察とすることが推奨され、それ以外の未治療 B-CLL では、貧血等の症状<sup>\*3</sup>を有する場合には治療を開始することとされており、再発又は難治性の B-CLL では、未治療例の治療に準じることとされている。

\*3：貧血等の症状

①骨髄抑制の進行：貧血、血小板減少の出現、進行、②著しい脾腫（例えば左季肋下 6cm 以上）あるいは進行性又は症候性の脾腫、③著しいリンパ節腫脹直径（例えば 10cm 以上）あるいは進行性のリンパ節腫脹、④2 カ月で 50%以上のリンパ球増加あるいは 6 カ月以内の 2 倍以上のリンパ球増加、⑤ステロイドホルモン治療に抵抗性の自己免疫性溶血性貧血・血小板減少、⑥疾患に関連した症状のうち以下の少なくとも 1 つが認められること a. 過去 6 カ月間で 10%以上の体重減少、b. 重篤な倦怠感 (ECOG PS2 以上、仕事不可能、通常の日常生活に支障)、c. 2 週間以上続く 38℃以上の感染症を伴わない発熱、d. 感染症を伴わない盗汗

以上を踏まえると、機構は、本剤の投与対象となる B-CLL 患者は本薬の注射剤で承認されている B-CLL の対象患者層と同一であり、注射剤の承認効能・効果である「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」、及び効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起されている「慢性リンパ性白血病において、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 (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。」の設定内容は、現時点においても B-CLL に対する治療体系と一致していると考ええる。

したがって、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意については、注射剤の B-CLL に関する設定と同一の内容を追加することが適切と判断した。

## 6) 用法・用量について

### (1) 本剤の用法・用量について

海外第Ⅱ相試験 (ME-029 試験及び 303080 試験) では、本剤 40mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 5 日間連日投与することと設定され、B-CLL に対する有効性及び安全性が確認された。また、既承認適応の IL 及び MCL 患者ではあるものの、国内臨床試験 (304500 試験、305621 試験及び 309123 試験) の結果、日本人における当該用法・用量の忍容性は確認されている。

機構は、以上を踏まえ、B-CLL に対する本剤の用法・用量を、既承認の再発又は難治性の IL 若しくは MCL に対する用法・用量と同一に設定することは可能と判断した。

### (2) 本剤と注射剤の使い分けについて

申請者は、B-CLL 治療における本剤と注射剤の使い分けについて、以下のように説明している。

経口剤である本剤は外来治療が可能であり、患者の状態に応じて注射剤と使い分けられると考える。なお、注射剤から本剤又は本剤から注射剤への切り替えについて、切り替えが行われる可能性は否定できないが、剤型の違いによる投与量の誤処方回避するためにも、一人の患者の治療には、同一の剤型を使用することが望ましいと考える。

機構は、申請者の説明のとおり、日常診療では本剤と注射剤は B-CLL 患者の状態に応じて使い分けられるものと考えるが、①本剤と注射剤の有効性及び安全性の詳細な比較が可能な情報は得られていないこと、②注射剤から本剤又は本剤から注射剤への切り替えについて検討されていないこと、及び③本剤 40mg/m<sup>2</sup> が、有効性及び安全性の点で注射剤 25mg/m<sup>2</sup> に相当する投与量であるとする申請者の主張の根拠は不明確である（「平成 18 年 10 月 11 日付審査報告書 フルダラ錠 10mg」参照）ことから、製造販売後には注射剤から本剤又は本剤から注射剤に切り替えた際の安全性情報の収集を行うとともに（「7）製造販売後の検討事項について」の項参照）、切り替え直後は、患者の状態をより慎重に観察する必要があると考える。

### (3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、B-CLL 治療における本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、NCCN ガイドラインや複数の公表論文では、本剤単独に加え、CY やリツキシマブ等との併用が挙げられていることから、本邦においても本剤は CY やリツキシマブ等との併用が推奨されると説明している。

機構は、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下のように考える。

日本人 IL 患者において本剤とリツキシマブを併用した臨床試験 (309123 試験) の結果は得られているものの、リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の試験成績は提出されていない。しかしながら、NCCN ガイドラインや国際的な教科書 (Harrison's principles of International Medicine 16<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, Cecil Textbook of Medicine 23<sup>th</sup> ed 2007, Saunders, Wintrobe's Clinical Hematology 12<sup>th</sup> ed. 2009, Lippincott Williams & Wilkins PA, Williams HEMATOLOGY 7<sup>th</sup> ed. 2006, McGraw-Hill Co.) の記載内容を考慮すると、製造販売後に本剤はリツキシマブを含む他の抗悪性腫瘍剤との多剤併用レジメンで使用される可能性が高いと予想される。したがって、他の抗悪性腫瘍剤との併用時には、副作用の増強等安全性により一層注意して、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を有する医師の管理下で慎重に投与を行う必要があると考える。

また、製造販売後には、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する情報 (併用の有無、併用時の本剤及び併用された抗悪性腫瘍剤の用法・用量、併用時の安全性等) を収集する必要があると考える (「7) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。

### 7) 製造販売後の検討事項について

機構は、国内において不足している情報を整理し、日本人 B-CLL 患者での安全性上の懸念事項について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

日本人 B-CLL 患者に対する本剤の情報が得られていないことから、製造販売後には当該患者における骨髄抑制及び消化管系症状の副作用の発現状況の確認が必要と考える。したがって、1%の発現割合の副作用を 95%以上の確率で検出するために必要と考えられる 300 例を集積するため、解析除外症例を考慮して目標症例数を 400 例とした製造販売後調査を実施する。また、本剤の B-CLL に対する有効性については、生存等の time-to-event は、長期的な追跡調査が必要であることから、製造販売後に調査を実施し、情報を収集することが適切である。しかしながら、本剤の製造販売後調査については、再審査期間 (2013 年 1 月 25 日まで) を考慮し、登録期間 1 年、転帰調査期間最長 2 年の調査を予定しており、time-to-event については、可能な範囲で収集及び評価を行うことを考えている。

機構は、以下のように考える。

本剤について、申請効能・効果である B-CLL における日本人での検討はなされておらず、日本人 B-CLL 患者における安全性については有効成分が同一の注射剤での安全性情報、本剤の安全性については IL 又は MCL に対する安全性情報に限定されており、本剤の日本人 B-CLL 患者に対する安全性については十分な情報が得られているとは言えないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する情報 (併用の有無、併用時の本剤及び併用された抗悪性腫瘍剤の用法・用量、併用時の安全性等) も含め、製造販売後の情報の収集及び提供は必要と考える。また、製造販売後には注射剤から本剤又は本剤から注射剤への切り替えが行われることが想定されるが、これまでに注射剤と本剤の切り替えに関する検討等は行われておらず、切り替え後の安全性の情報は収集する必要があると考える。なお、提示された調査計画については実施目的や調査項目、追跡調査期間の設定根拠等が不明確であり、製造販売後の検討事項については専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

### 4.4 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下

のとおりであった。

## 1) 国内試験

### (1) 国内第 I 相試験 (試験番号 304500、評価資料)

有害事象は、本剤が投与された 12 例全例 (30mg/m<sup>2</sup> 群 3 例、40mg/m<sup>2</sup> 群 6 例及び 50mg/m<sup>2</sup> 群 3 例) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も 12 例全例に認められた。各投与量群において、発現例が 2 例以上の有害事象は下表のとおりである。

#### 有害事象 (発現例数 2 例以上)

<30mg/m <sup>2</sup> >		
器官区分・事象名	例 (%) (N=3)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	2 ( 66.7)
血液/骨髄		
白血球数減少	3 (100)	1 ( 33.3)
リンパ球数減少	2 ( 66.7)	2 ( 66.7)
好中球数減少	2 ( 66.7)	1 ( 33.3)
<40mg/m <sup>2</sup> >		
器官区分・事象名	例 (%) (N=6)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)
血液/骨髄		
白血球数減少	6 (100)	3 ( 50.0)
リンパ球数減少	6 (100)	6 (100)
好中球数減少	5 ( 83.3)	2 ( 33.3)
ヘモグロビン減少	3 ( 50.0)	0
血小板数減少	2 ( 33.3)	0
その他	3 ( 50.0)	0
肝臓		
ALT 増加	3 ( 50.0)	0
ALP 増加	2 ( 33.3)	0
AST 増加	2 ( 33.3)	0
その他	2 ( 33.3)	0
消化管系		
便秘	2 ( 33.3)	0
代謝/検査		
高尿酸血症	2 ( 33.3)	1 ( 16.7)
高血糖	2 ( 33.3)	0
<50mg/m <sup>2</sup> >		
器官区分・事象名	例 (%) (N=3)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)
血液/骨髄		
白血球数減少	3 (100)	2 ( 66.7)
好中球数減少	3 (100)	3 (100)
リンパ球数減少	2 ( 66.7)	2 ( 66.7)
消化管系		
口内炎/咽頭炎	2 ( 66.7)	0
その他	2 ( 66.7)	0

重篤な有害事象は 40mg/m<sup>2</sup> 群で 1/6 例 (16.7%) に高尿酸血症が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。なお、本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### (2) 国内第 II 相試験 (試験番号 305621、評価資料)

有害事象は、本剤が投与された 52 例全例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も 52 例全例に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 10%以上）

器官区分・事象名	例 (%) (N=52)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	52 (100)	52 (100)
血液/骨髄		
リンパ球数減少	52 (100)	52 (100)
好中球数減少	51 ( 98.1)	36 ( 69.2)
白血球数減少	50 ( 96.2)	36 ( 69.2)
ヘモグロビン減少	38 ( 73.1)	2 ( 3.8)
血小板数減少	31 ( 59.6)	5 ( 9.6)
その他	39 ( 75.0)	1 ( 1.9)
消化管系		
悪心	26 ( 50.0)	1 ( 1.9)
食欲不振	22 ( 42.3)	
下痢	19 ( 36.5)	2 ( 3.8)
便秘	14 ( 26.9)	1 ( 1.9)
口内炎/咽頭炎	13 ( 25.0)	0
その他	7 ( 13.5)	0
感染/発熱性好中球減少		
好中球数減少を伴わない感染	14 ( 26.9)	5 ( 9.6)
その他	33 ( 63.5)	0
全身症状		
疲労	22 ( 42.3)	0
発熱	6 ( 11.5)	0
肝臓		
ALT 増加	22 ( 42.3)	0
AST 増加	20 ( 38.5)	0
血中ビリルビン増加	15 ( 28.8)	1 ( 1.9)
ALP 増加	11 ( 21.2)	0
γ-GTP 増加	11 ( 21.2)	2 ( 3.8)
低アルブミン血症	8 ( 15.4)	0
その他	9 ( 17.3)	0
代謝/検査		
高尿酸血症	13 ( 25.0)	0
その他	23 ( 44.2)	0
出血		
血尿	17 ( 32.7)	1 ( 1.9)
疼痛		
頭痛	16 ( 30.8)	0
その他	14 ( 26.9)	0
皮膚科/皮膚		
発疹/落屑	14 ( 26.9)	0
神経学		
不眠症	13 ( 25.0)	0
肺		
咳	7 ( 13.5)	0
腎/泌尿生殖器		
タンパク尿	7 ( 13.5)	0
その他	7 ( 13.5)	0
心血管系（不整脈）		
心悸亢進	6 ( 11.5)	0

重篤な有害事象は 7/52 例（13.5%）に認められ、内訳は喉頭癌、腎盂腎炎、帯状疱疹、気管支炎、肺炎、発熱性好中球減少症及び間質性肺炎が各 1 例（1.9%）であった。このうち喉頭炎を除き、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 2/52 例（3.8%）に認められ、内訳は帯状疱疹及び間質性肺炎が各 1 例（1.9%）であった。いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

### (3) 国内第Ⅱ相試験（試験番号 309123、評価資料）

有害事象は、治験薬（本剤及びリツキシマブ）が投与された41例全例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も41例全例に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 10%以上）

器官区分・事象名	例 (%) (N=41)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (100)	41 (100)
胃腸障害		
便秘	9 ( 22.0)	0
下痢	11 ( 26.8)	1 ( 2.4)
悪心	25 ( 61.0)	0
口内炎	13 ( 31.7)	1 ( 2.4)
嘔吐	12 ( 29.3)	2 ( 4.9)
全身障害及び投与局所障害		
悪寒	9 ( 22.0)	0
倦怠感	6 ( 14.6)	1 ( 2.4)
疲労	13 ( 31.7)	0
発熱	13 ( 31.7)	0
注射部位反応	7 ( 17.1)	0
感染及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	11 ( 26.8)	0
臨床検査		
AST 上昇	16 ( 39.0)	3 ( 7.3)
ALT 上昇	20 ( 48.8)	2 ( 4.9)
血中アルブミン減少	5 ( 12.2)	1 ( 2.4)
血中ビリルビン増加	9 ( 22.0)	0
血中クレアチニン増加	9 ( 22.0)	1 ( 2.4)
血中免疫グロブリン A 減少*	10 ( 24.4)	1 ( 2.4)
血中免疫グロブリン G 減少*	10 ( 24.4)	1 ( 2.4)
血中免疫グロブリン M 減少*	15 ( 36.6)	1 ( 2.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	29 ( 70.7)	0
血中ナトリウム減少	5 ( 12.2)	0
好酸球数減少	5 ( 12.2)	0
γ-GTP 増加	6 ( 14.6)	2 ( 4.9)
ヘモグロビン減少（貧血を含む）	27 ( 65.9)	7 ( 17.1)
リンパ球数減少（リンパ球減少症を含む）	41 (100)	41 (100)
単球数減少	26 ( 63.4)	0
好中球数減少（好中球減少症を含む）	41 (100)	39 ( 95.1)
血小板数減少（血小板減少症を含む）	27 ( 65.9)	9 ( 22.0)
総タンパク低下	10 ( 24.4)	0
赤血球数減少（赤血球減少症を含む）	34 ( 82.9)	5 ( 12.2)
体重減少	5 ( 12.2)	0
白血球数減少（白血球減少症を含む）	41 (100)	38 ( 92.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 ( 14.6)	0
代謝及び栄養障害		
食欲不振	17 ( 41.5)	0
骨格筋系及び結合組織障害		
背部痛	9 ( 22.0)	0
神経障害		
めまい	5 ( 12.2)	0
頭痛	11 ( 26.8)	0
皮膚及び皮下組織障害		
掻痒症	6 ( 14.6)	0
発疹	7 ( 17.1)	0

\*：免疫グロブリン減少1例は、血中免疫グロブリン A、G 及び M 減少それぞれにカウントした。

重篤な有害事象（試験期間中）は9/41例（22.0%）に認められ、内訳は汎血球減少症、好

中球数減少、白血球数減少、深部静脈血栓症、胃癌、口内炎、発熱性好中球減少症、溶血性貧血、血中クレアチニン増加、膀胱炎及び好中球減少症が各1例（2.4%）であった。いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は11/41例（26.8%）に認められ、内訳は好中球数減少、血小板数減少（血小板減少症を含む）が各5例、白血球数減少2例であった。いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

#### (4) 国内第 I 相試験（試験番号 ■376、参考資料）

有害事象は本薬注射剤が投与された 15 例全例（15mg/m<sup>2</sup> 群 3 例、20mg/m<sup>2</sup> 群 6 例、25mg/m<sup>2</sup> 群 6 例）に認められ、本薬注射剤との因果関係が否定できない有害事象も 15 例全例に認められた。各投与量群において、発現例が 2 例以上の有害事象は下表のとおりである。

##### 有害事象（発現例数 2 例以上）

<15mg/m<sup>2</sup>>

器官区分・事象名	例 (%) (N=3)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)
全身症状		
発熱	2 ( 66.7)	0
疲労	2 ( 66.7)	0
消化器系症状		
悪心	2 ( 66.7)	0
血液毒性		
血小板数減少	2 ( 66.7)	0
血色素量減少	2 ( 66.7)	1 (33.3)
白血球数減少	2 ( 66.7)	0
好中球数減少	3 (100)	1 (33.3)

<20mg/m<sup>2</sup>>

器官区分・事象名	例 (%) (N=6*)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	4 (66.7)
全身症状		
発熱	3 ( 50.0)	1 (16.7)
疲労	2 ( 33.3)	0
脱力 (感)	2 ( 33.3)	0
血液毒性		
血小板数減少	4 ( 66.7)	2 (33.3)
血色素量減少	3 ( 50.0)	0
好中球数減少	2 ( 33.3)	2 (33.3)
赤血球数減少	2 ( 33.3)	0
臨床検査値		
GOT 増加	2 ( 33.3)	0
BUN 増加	3 ( 50.0)	0
尿タンパク増加	2 ( 33.3)	0
LDH 増加	2 ( 33.3)	0

<25mg/m<sup>2</sup>>

器官区分・事象名	例 (%) (N=6*2)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	5 (83.3)
全身症状		
発熱	5 ( 88.3)	0
脱力 (感)	3 ( 50.0)	1 (16.7)
消化器系症状		
嘔吐	3 ( 33.3)	1 (16.7)
血液毒性		
血小板数減少	4 ( 66.7)	3 (50.0)
血色素量減少	3 ( 50.0)	2 (33.3)
白血球数減少	2 ( 33.3)	1 (16.7)

好中球数減少	3 ( 33.3)	2 (33.3)
赤血球数減少	4 ( 66.7)	0
臨床検査値		
総タンパク増加	2 ( 33.3)	0
アルブミン増加	2 ( 33.3)	0
LDH 増加	4 ( 66.7)	0
BUN 増加	2 ( 33.3)	0
GOT 増加	2 ( 33.3)	0
GPT 増加	2 ( 33.3)	0

ATLL 患者を含む (\*1 : 2 例、\*2 : 3 例)

重篤な有害事象は 25mg/m<sup>2</sup> 群で 1/6 例 (16.7%) に不整脈が認められ、本薬注射剤との因果関係が否定されなかった。なお、本薬注射剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### (5) 国内第Ⅱ相試験 (試験番号 ■032、参考資料)

有害事象は本薬注射剤が投与された 26 例全例に認められ、本薬注射剤との因果関係が否定できない有害事象は 25/26 例 (96.2%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

#### 有害事象 (発現割合 10%以上)

器官区分・事象名	例 (%) (N=26)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26 (100)	18 (69.2)
呼吸器系症状		
咳	4 (15.4)	0
消化器系症状		
悪心	4 (15.4)	0
心臓血管系症状		
血圧上昇	3 (11.5)	1 ( 3.8)
神経系症状		
脱力 (感)	4 (15.4)	0
全身症状		
発熱	7 (26.9)	1 ( 3.8)
疲労	3 (11.5)	0
体重減少	7 (26.9)	0
血液毒性		
赤血球数減少	7 (26.9)	0
血小板数減少	13 (50.0)	3 (11.5)
血色素量減少	7 (26.9)	5 (19.2)
白血球数減少	8 (30.8)	4 (15.4)
好中球数増加	3 (11.5)	0
好中球数減少	18 (69.2)	14 (53.8)
リンパ球数減少	6 (23.1)	0
臨床検査値		
総タンパク減少	4 (15.4)	0
総ビリルビン増加 (N=24)	4 (16.7)	1 ( 4.2)
GPT 増加	4 (15.4)	0
ALP 増加	3 (11.5)	0
LDH 増加	7 (26.9)	0
γ-GTP 増加	3 (11.5)	0

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬注射剤の投与中止に至った有害事象として、1/26 例 (3.8%) で水痘が認められ、本薬注射剤との因果関係は否定されなかった。

(6) 国内製造販売後試験（試験番号 303530、参考資料）

有害事象は本薬注射剤が投与された10全例に認められ、本薬注射剤との因果関係が否定できない有害事象も10例全例に認められた。発現例が2例以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現例数 2 例以上）

器官区分・事象名	例 (%) (N=10)	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	10 (100)	8 (80.0)
胃腸障害		
便秘	3 (30.0)	0
下痢	3 (30.0)	1 (10.0)
口渇	2 (20.0)	0
悪心	3 (30.0)	0
全身障害及び投与/局所障害		
注射部位反応	2 (20.0)	0
疲労	2 (20.0)	0
臨床検査値		
AST 増加	4 (40.0)	0
ALT 増加	5 (50.0)	0
血中ビリルビン増加	5 (50.0)	2 (20.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (70.0)	0
血中尿素増加	3 (30.0)	0
血中尿酸減少	2 (20.0)	0
ヘモグロビン減少	5 (50.0)	2 (20.0)
リンパ球数減少 <sup>*1</sup>	5 (50.0)	2 (20.0)
好中球数減少	8 (80.0)	6 (60.0)
血小板数減少	8 (80.0)	3 (30.0)
総タンパク低下	3 (30.0)	0
赤血球数減少	8 (80.0)	0
体重減少	2 (20.0)	0
体重増加	2 (20.0)	0
白血球数減少	6 (60.0)	4 (40.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (30.0)	1 (10.0)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	3 (30.0)	0
高カリウム血症	2 (20.0)	0
高尿酸血症	3 (30.0)	0
低アルブミン血症	3 (30.0)	0
低カルシウム血症	2 (20.0)	0
低カリウム血症	2 (20.0)	1 (10.0)
神経系障害		
頭痛	3 (30.0)	0
腎及び尿路障害		
血尿	5 (50.0)	0
タンパク尿	3 (30.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳	2 (20.0)	0
呼吸困難	3 (30.0)	1 (10.0)
鼻血	2 (20.0)	0
上気道炎	2 (20.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	5 (50.0)	1 (10.0)

\*1：Grade 3 リンパ球減少症を含む

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬注射剤の投与中止に至った有害事象は 4/10 例（40.0%）に認められ、内訳は心室性期外収縮、血中乳酸脱水素酵素増加、咳、呼吸困難、倦怠感、リンパ球数増加、悪性胸水、

好中球数増加、喀痰を伴う咳、体重増加、白血球数増加、局所性浮腫、尿量減少、発熱、発疹、血中ビリルビン値上昇が各1例（10.0%）であった。このうち、心室性期外収縮、発熱、発疹、血中ビリルビン値上昇は、本薬注射剤との因果関係が否定されなかった。

## 2) 海外試験

### (1) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 ME-029、評価資料）

HARTS コードによる有害事象は 64/78 例（82.1%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 60/78 例（76.9%）に認められた。また、WHO 毒性規準による Grade 3 以上の有害事象は 51/78 例（65.4%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現割合 10%以上）

器官区分・事象名	例 (%) (N=78)	
	全重症度	高度
全有害事象 (HARTS コード)	64 (82.1)	22 (28.2)
消化管系		
食欲不振	15 (19.2)	2 (2.6)
全身症状		
無力症	10 (12.8)	0
発熱	20 (25.6)	2 (2.6)
感染	9 (11.5)	1 (1.3)
呼吸器系		
咳嗽	16 (20.5)	0

器官区分・事象名	例 (%) (N=78)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象 (WHO 毒性規準)	—	54 (69.2)
血液学的		
ヘモグロビン減少	51 (65.4)	19 (24.4)
白血球数減少	50 (64.1)	22 (28.2)
顆粒球数減少	62 (79.5)	42 (53.8)
血小板数減少	48 (61.5)	20 (25.6)
消化管		
血中ビリルビン増加	17 (21.8)	2 (2.6)
AST 増加 (N=74)	12 (16.2)	0
ALT 増加	8 (10.3)	0
ALP 増加	11 (14.1)	0
口腔	10 (12.8)	2 (2.6)
下痢	30 (38.5)	3 (3.9)
悪心・嘔吐	30 (38.5)	1 (1.3)
腎		
血中 BUN 増加 (N=77)	12 (15.6)	1 (1.3)
血中クレアチニン増加	8 (10.3)	1 (1.3)
タンパク尿 (N=43)	9 (20.9)	0
血尿 (N=49)	9 (18.4)	0
肺 (呼吸器)	31 (39.7)	5 (6.4)
発熱	11 (14.1)	0
皮膚	20 (25.6)	2 (2.6)
感染 (特定部位)	35 (44.9)	6 (7.7)
神経系		
意識障害	12 (15.4)	1 (1.3)
便秘	12 (15.4)	1 (1.3)
疼痛	9 (11.5)	1 (1.3)

HARTS コードでは重症度別（軽度・中等度・高度）、WHO 毒性規準では Grade 別（1、2、3、4）の集計のため、それぞれの規準で認められた有害事象を分けて記載した。

重篤な有害事象（HARTS コードに基づく）は 25/78 例（32.1%）に認められ、内訳は発熱 7 例（9.0%）、肺炎 6 例（7.7%）、咳 3 例（3.9%）、溶血性貧血 2 例（2.6%）、感染、尿

路感染、腎感染、呼吸困難、サイトメガロウイルス感染、膨大部癌、貧血、好中球減少症、Elected angioplastic surgery、頭痛、発熱性好中球減少症、喀血、白血球減少症、肺感染、胸水、自己免疫性溶血性貧血、血栓性静脈炎、上気道感染、血管炎、汎血球減少が各 1 例 (1.3%) であった。このうち発熱 2 例、肺炎、感染、膨大部癌、Elected angioplastic surgery、胸水、血栓性静脈炎の各 1 例を除き本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象 (HARTS コードに基づく) は 25/78 例 (32.1%) に認められ、内訳は血小板減少症 5 例 (6.4%)、発熱 3 例 (3.9%)、汎血球減少、貧血、肺炎が各 2 例 (2.6%)、上気道感染、腹部不快感 (腸閉塞)、腎感染、好中球減少症、好中球減少性発熱、クロストリジウム・ディフィシル感染症、溶血性貧血、肺感染、サイトメガロウイルス感染、白血球減少症、膨大部癌、後天性免疫性溶血性貧血、発熱性好中球減少症、胸水、尿路感染、自己免疫性溶血性貧血が各 1 例 (1.3%) であった。このうち上気道感染、腹部不快感 (腸閉塞)、白血球減少症、膨大部癌、胸水の各 1 例を除き、本剤との因果関係は否定されなかった。

## (2) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 303080、評価資料)

HARTS コードによる有害事象は 72/81 例 (88.9%) に、WHO 毒性規準による有害事象は 79/81 例 (97.5%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 65/81 例 (80.2%)、73/81 例 (90.1%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現割合 10%以上)

器官区分・事象名	例 (%) (N=81)	
	全重症度	高度
全有害事象 (HARTS コード)	72 (88.9)	17 (21.0)
全身症状		
無力症	25 (30.9)	3 (3.7)
発熱	9 (11.1)	0
感染	14 (17.3)	3 (3.7)
疼痛	15 (18.5)	0
神経系		
発汗	11 (13.6)	3 (3.7)
呼吸器系		
上気道感染	11 (13.6)	0
鼻炎	9 (11.1)	0

器官区分・事象名	例 (%) (N=81)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象 (WHO 毒性規準)	79 (97.5)	42 (51.9)
血液学的		
ヘモグロビン減少	20 (24.7)	8 (9.9)
白血球数減少	54 (66.7)	15 (18.5)
顆粒球数減少	63 (77.8)	26 (32.1)
血小板数減少	20 (24.7)	4 (4.9)
消化管		
ビリルビン増加	13 (16.0)	1 (1.2)
ALT 増加	10 (12.3)	0
口腔	14 (17.3)	1 (1.2)
下痢	34 (42.0)	5 (6.2)
悪心・嘔吐	31 (38.3)	1 (1.2)
腎		
タンパク尿	25 (30.9)	0
血尿	24 (29.6)	0
神経毒性		
便秘	12 (14.8)	0
肺 (呼吸器)	19 (23.5)	1 (1.2)
発熱	12 (14.8)	0

皮膚	18 (22.2)	0
感染 (特定部位)	41 (50.6)	4 ( 4.9)
疼痛	21 (25.9)	2 ( 2.5)

HARTS コードでは重症度別 (軽度・中等度・高度)、WHO 毒性規準では Grade 別 (1、2、3、4) の集計のため、それぞれの規準で認められた有害事象を分けて記載した。

重篤な有害事象 (HARTS コードに基づく) は 17/81 例 (21.0%) に認められ、内訳は発熱 6 例 (7.4%)、貧血、自己免疫性溶血性貧血が各 3 例 (3.7%)、感染、過量投与、腎機能異常が各 2 例 (2.5%)、腸梗塞、血小板数減少、呼吸異常、腎臓痛、急性腎不全、肺炎、皮疹、アミラーゼ増加、腹部痛、嘔吐、下痢、敗血症、心房細動、心不全、末梢浮腫、呼吸困難が各 1 例 (1.2%) であった。このうち発熱、貧血、感染、皮疹、心房細動、心不全、末梢浮腫、呼吸困難の各 1 例を除き、本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象 (HARTS コードに基づく) は 13/81 例 (16.0%) に認められ、内訳は自己免疫性溶血性貧血 3 例 (3.7%)、感染、貧血が各 2 例 (2.5%)、腸梗塞、血小板減少症、肺炎、敗血症、発熱、下垂足、気管支炎、発疹、顔面浮腫が各 1 例 (1.2%) であった。このうち貧血 1 例を除き、本剤との因果関係は否定されなかった。

### III. 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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて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機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2.4) に対してGCP実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

### IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本剤の有効性について
- ・ 本剤の安全性について
- ・ 本剤の効能・効果について
- ・ 本剤の用法・用量について
- ・ 本剤の製造販売後の検討事項について

## 審査報告 (2)

平成 21 年 10 月 2 日作成

### I. 申請品目

〔販売名〕 フルダラ錠 10mg  
〔一般名〕 フルダラビンリン酸エステル  
〔申請者〕 バイエル薬品株式会社  
〔申請年月日〕 平成 20 年 3 月 14 日

### II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」4（2）を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### 1) 有効性について

機構は、B 細胞性慢性リンパ性白血病（以下、B-CLL）の治療では、治療の契機となる臨床症状又は状態が改善した場合には、治療は終了すべきとされていることを踏まえ、B-CLL において腫瘍縮小効果（奏効）が得られることは临床上重要かつ有用であると判断した。本剤の未治療 B-CLL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（303080 試験）及び既治療 B-CLL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（ME-029 試験）において、一定の奏効が得られていることに加えて、本剤と同一有効成分を含む注射剤が、本邦において「貧血又は血小板減少症を伴う B-CLL」を効能・効果として承認されており、血液学の教科書（Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition）には、本薬の注射剤と経口剤（本剤）の臨床効果は同等であることが記載されていること、本剤の PK は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こと（「平成 18 年 10 月 11 日付審査報告書 フルダラ錠 10mg」参照）等を総合的に勘案し、本剤の B-CLL に対する有効性は期待できると機構は判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

#### 2) 安全性について

機構は、申請資料、本剤の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、IL）及びマントル細胞リンパ腫（以下、MCL）の適応取得に伴い実施中の製造販売後調査結果、並びに公表論文等の内容を確認し、本剤の初回承認審査時と比べて安全性プロファイルに大きな違いはないと判断した。また、機構は、対象疾患及び異なる投与経路での安全性の差異を検討した結果、本剤では注射剤に比べて、血液毒性、消化管障害、肝毒性及び感染症が高い割合で発現する可能性があるものの、投与経路によって安全性プロファイルに大きな差異は認められず、加えて、疾患により副作用の内容及び発現割合にも大きな違いは認められていないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ B-CLL では、注射剤よりも本剤が選択される可能性が高いため、注射剤と比較して注意すべき事象に関する医療現場への情報提供を徹底する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、注射剤に比べて本剤で特に注意が必要な事象（血液毒性、消化管障害、肝毒性、感染症等）に関する医療現場への注意喚起の方策について

申請者に説明を求めたところ、申請者は、情報提供用資材等を用いて注意喚起を行う旨を回答し、機構はこれを了承した。

### 3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

海外第Ⅱ相試験（ME-029 試験及び 303080 試験）の対象患者は、それぞれ「標準的なアルキル化剤を含む治療（アントラサイクリン系、ミトキサントロンを除く）に無効又は進行性の患者」及び「原疾患に対する治療を受けていない、Binet 分類における A 期の進行性の患者、又は B、C 期の治療を要する患者」とされていた。また、海外診療ガイドラインでは、無症候性の早期の未治療 B-CLL（Rai 分類 0、Binet 分類 A）に対しては疾患進行が認められるまでは経過観察とすることが推奨され、それ以外の未治療 B-CLL では、貧血等の症状を有する場合に治療を開始することとされており、再発又は難治性の B-CLL では、未治療例の治療に準じることとされている（Blood 2008; 111: 5446-5456）。

機構は、注射剤の B-CLL に対する効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項の設定内容は、現時点においても B-CLL に対する治療体系と一致しており、注射剤の B-CLL に関する承認時と同様、本薬は単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、B-CLL の一次及び二次治療における治療選択肢であると考え、したがって、本剤の投与対象となる B-CLL 患者は、本薬の注射剤で承認されている B-CLL の対象患者層と同一であると考え、

以上より、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意については、注射剤の B-CLL に関する設定と同一の以下の内容を追加することが適切と判断した。

#### 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

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

慢性リンパ性白血病において、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者（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。

専門協議において、上記の機構の判断は支持された。

機構は、上記の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の内容を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

### 4) 用法・用量について

機構は、①海外第Ⅱ相試験（ME-029 試験及び 303080 試験）では、本剤 40mg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 5 日間連日投与することと設定され、B-CLL に対する有効性及び安全性が確認されたこと、②既承認適応の IL 及び MCL 患者ではあるものの、国内臨床試験（304500 試験、305621 試験及び 309123 試験）の結果、日本人における当該用法・用量の忍容性は確認されていることから、B-CLL に対する本剤の用法・用量を、既承認の再発又は難治性の IL 若しくは MCL に対する用法・用量と同一に設定することは可能と判断した。

ただし、本剤と注射剤は切り替えて使用されることが予想されるものの、本剤から注射剤又は注射剤から本剤へ切り替えた際の安全性情報は得られていないことから、本剤から注射剤又は注射剤から本剤への切り替え後は、患者の状態をより慎重に観察する必要があると考えた。

また、日本人 IL 患者において本剤とリツキシマブ（遺伝子組換え）とを併用した臨床試験（309123 試験）の結果は得られているものの、リツキシマブ（遺伝子組換え）以外の抗

悪性腫瘍剤を併用した場合の試験成績は提出されていないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用時には、副作用の増強等について、より一層注意し、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を有する医師の管理下で慎重に投与を行う必要があると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量は IL 及び MCL と同様の設定とし、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、海外第 II 相試験 (ME-029 試験及び 303080 試験) における設定を基に用量調整基準を情報提供することが適切と判断した。以上より、機構は、以下の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項の内容を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

#### 用法・用量

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、 $40\text{mg}/\text{m}^2$  (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* ( $\text{m}^2$ )	1 日用量 (1 日あたりの錠数)
0.89–1.13	40mg (4 錠)
1.14–1.38	50mg (5 錠)
1.39–1.63	60mg (6 錠)
1.64–1.88	70mg (7 錠)
1.89–2.13	80mg (8 錠)
2.14–2.38	90mg (9 錠)

\* : 小数点以下 2 桁に四捨五入

#### 用法・用量に関連する使用上の注意 (追加部分のみ記載)

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 $1,000/\text{mm}^3$ 以上 及び 血小板数 $100,000/\text{mm}^3$ 以上	次クール開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2 週間までに回復した場合は <math>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}</math> で投与を継続する。</li> <li>・ 2 週間までに回復しなかった場合、 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 好中球数 <math>500/\text{mm}^3</math> 以上、及び血小板数 <math>50,000/\text{mm}^3</math> 以上であれば <math>30\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}</math> に減量する。</li> <li>- 好中球数 <math>500/\text{mm}^3</math> 未満、又は血小板数 <math>50,000/\text{mm}^3</math> 未満であれば <math>20\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}</math> に減量する。</li> </ul> </li> </ul>

また、機構は、本剤から注射剤又は注射剤から本剤への切り替え後は、患者の状態をより慎重に観察する旨を、医療現場に注意喚起するよう求め、申請者は以下のように回答した。

使用製剤の治療途中での切り替えを想定して検討した臨床試験は実施されておらず、切り

替え時の安全性に関する十分な情報はないため、治療期間を通じて同一の剤型を使用することが望ましいと考える。しかしながら、やむを得ず治療方法の変更が必要となった場合等、治療途中で本剤から注射剤又は注射剤から本剤への切り替えが行われる可能性は否定できないことから、切り替え時には副作用の増悪又は発現に留意し、患者の状態を十分に観察するよう、情報提供用資材等を用いて注意喚起を行う。

機構は、申請者の回答は概ね了承するが、投与経路の異なる製剤に切り替えられた際の安全性情報は不明であることも含めて注意喚起を行うこと、また製造販売後には切り替え後の安全性情報を収集する必要があると考える（「5）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

#### 5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、日本人 B-CLL 患者に対する本剤の情報が得られていないことから、当該患者における骨髄抑制及び消化管系症状の副作用の発現状況の確認が必要と判断し、製造販売後に以下のような使用成績調査を計画している。

1%の発現割合の副作用を 95%以上の確率で検出するために必要と考えられる 300 例を集積するため、解析除外症例を考慮して目標症例数を 400 例とした製造販売後調査を実施する。また、本剤の B-CLL に対する有効性については、生存等の time-to-event に関する情報収集が適切であると考え、再審査期間（2013 年 1 月 25 日まで）を考慮し、登録期間 1 年、転帰調査期間最長 2 年の調査を予定しており、time-to-event については、可能な範囲で収集及び評価を行うことを考えている。

機構は、本剤について、申請効能・効果である B-CLL における日本人での検討はなされていないが、IL 及び MCL での安全性情報が集積されつつあること等を踏まえ、製造販売後に想定される、①本剤から注射剤又は注射剤から本剤への切り替え後の安全性情報、②他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する情報（併用の有無、併用時の本剤及び併用された抗悪性腫瘍剤の用法・用量、併用時の安全性等）を収集する必要があると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、検討項目の内容、検討意義、検討時の注意点等について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 安全性に関する情報収集を目的とした製造販売後調査は必要であるが、本剤の B-CLL に対する time-to-event に関する情報を可能な範囲で収集及び評価を行うとする申請者の計画では、調査目的、調査意義及び調査結果の解釈が不明確であり、申請者の示した本剤の B-CLL に対する有効性に関する情報収集は不要と考える。
- ・ B-CLL に対する time-to-event に関する情報は、本来最も重要な情報であるため、調査期間は短いものの、進行例が含まれることを考えれば一定の情報が得られると思われる。
- ・ B-CLL 以外に、前リンパ球性白血病（PLL）等の類縁疾患への投与がなされる可能性もあるため、細胞表面抗原等の正確な診断根拠の情報も調査した方が良いと考える。
- ・ 本剤から注射剤又は注射剤から本剤への切り替え後の安全性情報に加え、製剤を切り替えた理由も収集する必要がある。
- ・ 調査対象施設を限定し、速やかにかつ意味のある調査を実施する必要がある。日本人 B-CLL 患者に対する十分な安全性情報が得られていないことを理由に安全性情報を収集する計画とされているが、投与経路及び疾患によって本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないことから（「2）安全性について」の項参照）、当該調査の実施意義はない。

機構は、専門協議での議論も踏まえて、①細胞表面抗原等の正確な診断根拠の情報、②注射剤から本剤又は本剤から注射剤への切り替え後の安全性情報と製剤を切り替えた理由、

③他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する情報を収集できる計画となるよう、かつ実施意義のある調査となるよう製造販売後調査計画を再考するよう求め、申請者は以下のように回答した。

IL 及び MCL を対象に実施中の本剤の使用成績調査（2013 年 1 月 25 日の再審査期間終了まで）の計画を変更し、B-CLL も調査対象とした調査を行う。B-CLL では、現行の調査項目（年齢、性別、合併症、過敏性素因、既往歴等の患者背景、原疾患に対する診断名、臨床病期、前治療歴、本剤の投与状況、転帰、併用薬剤、臨床検査値の推移、有害事象）に加えて、細胞表面抗原等の正確な診断根拠の情報を収集する。また、本剤から注射剤又は注射剤から本剤への切り替え症例の情報については、実施計画変更後に登録された症例のうち、通常 6 クールを基本とする 1 治療期間内に製剤が切り替えられた症例に関して、切り替え理由、切り替え前又は後の 1 クールの本剤の投与状況、他の抗悪性腫瘍剤の併用状況、安全性情報等を収集する。特に、本剤及び注射剤使用時に注意すべき血液毒性、更に剤型により発現割合が異なる傾向が見られる消化管障害、肝毒性、感染症等については必ず情報収集できるよう調査票等の工夫を行う。なお、本剤から注射剤への切り替え後 1 クール以降に発現した副作用に関しては、副作用自発報告にて適切に収集、検討を行う調査計画に変更する。

調査例数については、現在、収集予定例数 400 例のうち現在約 200 例が登録完了しており、今後残りの約 200 例を目標症例とした調査を実施する。約 200 例のうち、注射剤から本剤への切り替え例は約 20%、本剤から注射剤への切り替えは約 5%と想定しており、それぞれ約 40 例、約 10 例が集積されると考えられる。また、今後登録予定である約 200 例のうち、B-CLL の患者は少なくとも 40 例以上の登録を見込んでいる。

なお、B-CLL 患者での生存期間等の time-to-event に関する情報については、当初、再審査の残余期間での使用成績調査にて収集する計画としたものの、B-CLL は生存期間が長期に及ぶことや対象患者数が非常に少ないことも考慮し、生存期間等の生存に関わる情報収集と収集結果の検討は困難と判断した。なお、切り替え症例の調査予定例数は、現時点での想定に基づくものであり、調査中の当該症例の集積状況を踏まえ、更なる切り替え症例の確保に努めたい。

機構は、今般の承認申請において、本剤の初回承認審査時と比べて安全性に特段懸念される点は認められておらず、投与経路及び疾患によって本薬の安全性プロファイルに大きな差異はないことを踏まえ（「2）安全性について」の項参照）、回答を了承した。

### Ⅲ. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、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対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、本承認事項一部変更承認申請については下記の効能・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、再審査期間は平成 25 年 1 月 25 日まで（残余期間）とする。

[効能・効果]（下線部追加）

再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

マントル細胞リンパ腫

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、40mg/m<sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> )	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

[警告] (変更なし)

- (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。
- (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。
- (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。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

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

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (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。

＜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 <sup>2</sup> )	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＞

●低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

骨髄機能の回復の指標	投与量の調節
好中球数 1,200/mm <sup>3</sup> 以上 及び 血小板数 75,000/mm <sup>3</sup> 以上	次クール開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 1 週後までに回復した場合は 40mg/m<sup>2</sup>/日で投与を継続する。</li> <li>● 2 週後までに回復した場合は 30mg/m<sup>2</sup>/日に減量する。</li> <li>● 2 週後までに回復しなかった場合は投与を中止する。</li> </ul>

●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

骨髄機能の回復の指標	投与量の調節
好中球数 1,000/mm <sup>3</sup> 以上 及び 血小板数 100,000/mm <sup>3</sup> 以上	次クール開始にあたり、好中球数及び血小板数が左記の指標に回復するまで休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>2 週後までに回復した場合は 40mg/m<sup>2</sup>/日で投与を継続する。</u></li> <li>● <u>2 週後までに回復しなかった場合、</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>好中球数 500/mm<sup>3</sup> 以上、及び血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 以上であれば 30mg/m<sup>2</sup>/日に減量する。</u></li> <li>- <u>好中球数 500/mm<sup>3</sup> 未満、又は血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 未満であれば 20mg/m<sup>2</sup>/日に減量する。</u></li> </ul> </li> </ul>

- (3) 国内臨床試験において、本剤の 6 クールを超える投与での低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫に対する有効性及び安全性は確認されていない。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。