

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] フルダラ静注用50mg

[一 般 名] フルダラビンリン酸エステル

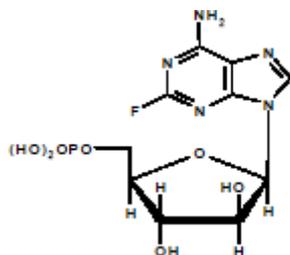
[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成20年3月14日

[剤型・含量] 1バイアル中にフルダラビンリン酸エステルを50mg含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[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-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] フルダラ静注用 50mg
[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、「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)

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

マントル細胞リンパ腫

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

[用法・用量] (下線部追加・波線部変更)

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

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

同種造血幹細胞移植の前治療

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

審査報告 (1)

平成 21 年 8 月 19 日作成

I. 品目の概要

- [販売名] フルダラ静注用 50mg
[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 バイアル中にリン酸フルダラビンを 50mg 含有する注射剤
[申請時の効能・効果] (下線部追加)
貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
再発又は難治性の下記疾患
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫
[申請時の用法・用量] (下線部追加)
貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
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増減する。
再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
通常、成人にはリン酸フルダラビンとして、1日量25mg/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。
[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-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。

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

海外では、本薬の注射剤 (以下、本剤) は、「再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫 (IL)」の適応にてカナダ等海外 33 カ国で、「未治療の IL」の適応にて海外 2 カ国 (アゼルバイジャン及びトルクメニスタン) で、それぞれ承認されている。さらに、本薬の錠剤は「再発又は難治性の IL 及びマントル細胞リンパ腫 (MCL)」及び「未治療の IL 及び MCL」の適応にてベトナム等の海外 6 及び 7 カ国でそれぞれ承認されている。

本邦では、本剤は 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、今回の承認申請後の2008年5月には「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」の効能・効果が追加承認されている。また、錠剤は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。

本邦では、上記のように、同一有効成分である注射剤（B細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL））と錠剤（IL及びMCL）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、錠剤で承認されている適応である「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、錠剤についても、本剤（注射剤）が取得している適応（B-CLL）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製造販売後試験 1 試験が提出された。また、本剤又は本薬錠剤の初回承認申請時に提出された国内第 I 相試験 2 試験、国内第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験が再提出された。また、参考資料として、本薬錠剤の初回承認申請時に提出された国内試験 2 試験及び海外試験 4 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	区分	試験名	相	対象	投与例数	用法・用量	主な評価項目
国内	注射剤 (本剤)	評価	615 ^{*1}	I	既治療 B-CLL/ATLL	15 ^{*4}	15、20又は25mg/m ² /日×5日 1クール	薬物動態 安全性
			376 ^{*1}					
			032 ^{*1}	II	未治療及び既治療 B-CLL	26	13 又は 20mg/m ² /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 ² /日×5日 4週間隔で3～6クール	奏効率 安全性		
	錠剤	参考	304500 ^{*2}	I	既治療 IL/MCL	12	30、40 又は 50mg/m ² /日×5日 4週間隔で1～3クール	安全性
			305621 ^{*2}	II				
309123			II	既治療 IL	41	経口剤 40mg/m ² /日×5日及びリツキシマ ブ 375mg/m ² ×1日、4週間隔で6クール	奏効率 安全性	

海外	注射剤 (本剤)	評価	■103*3	III	既治療 IL	47	25mg/m ² ×5日 3～4週間隔	PFS 安全性
		参考	AU28*3	II		38*5	25mg/m ² ×5日 4週間隔、有害事象による中止まで投与	奏効率 安全性
			AU25*3	II		33*5	18mg/m ² ×5日 4週間隔、有害事象による中止まで投与	奏効率 安全性
			AU29*3	II		34*5	25mg/m ² ×5日 4週間隔、投与期間規定なし	奏効率 安全性
			AU26*3	II		38*5	25mg/m ² ×5日 4週間隔で4～8クール	奏効率 安全性

*1：フルダラ（現 フルダラ静注用 50mg）初回承認申請時評価資料、*2：フルダラ錠 10mg 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、*5：再解析での対象例数、IL：低悪性度非ホジキンリンパ腫、MCL：マントル細胞リンパ腫、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、PFS：無増悪生存期間

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（評価資料）

(1) 国内第I相試験（試験番号 ■615及び■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 <フルダラ静注用50mg初回承認申請時提出>）

再発若しくは難治性のB-CLL又は標準的治療のないATLL患者（目標症例数21例）を対象に、本剤15、20、25又は30mg/m²が1日1回5日間連日投与することとされた。

本試験に登録された15例全例（15mg/m²群3例、20mg/m²群6例、25mg/m²群6例）に本剤が投与されたが、本剤のMTDは25mg/m²と推定されたため、30mg/m²群への組み入れは行われなかった。

治験期間中に1例の死亡が認められた。当該症例は、20mg/m²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。本剤との因果関係は否定されなかった。

(2) 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 <フルダラ静注用50mg初回承認申請時提出>）

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（目標症例数20例）を対象に、本剤20mg/m²を1日1回5日間連日投与後、23日間休薬する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。

本治験に登録された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例に治験薬が投与され、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）

貧血又は血小板減少症を伴う未治療B-CLL患者（目標症例数10例）に対する本剤の有効性及び安全性、並びに増量時の有効性及び安全性を確認する目的の非盲検非対照試験が国内6施設で実施された。

用法・用量は、本剤20mg/m²又は25mg/m²を1日1回5日間連日投与後、23日間休薬する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。第1クルールの用量は20mg/m²とされ、第2クール以後は、「増量基準」に適合した場合に25mg/m²への増量が可能とされた。

本試験に登録された 10 例全例に本剤が投与され、FAS (Full Analysis Set) 及び安全性の解析対象とされ、増量規定に違反した 1 例を除いた 9 例が PPS (Per Protocol Set) とされた。

有効性について、主要評価項目の奏効率は FAS では 80.0% (95%信頼区間 (以下、95%CI) [44.4%, 97.5%])、PPS では 88.9% (95%CI [51.8%, 99.7%]) であった。

腫瘍縮小効果 (FAS 及び PPS) (中央判定)

解析対象集団	評価時期	症例数	評価判定				奏効率	
			CR	PR	NC	PD	n (%)	[95%CI]
FAS	1~3 クール	10	0	8	1	1	8 (80.0)	[44.4, 97.5]
	4~6 クール	7	1	5	1	0	6 (85.7)	[42.1, 99.6]
	最終クール	10	1	7	1	1	8 (80.0)	[44.4, 97.5]
PPS	1~3 クール	9	0	8	0	1	8 (88.9)	[51.8, 99.7]
	4~6 クール	6	1	5	0	0	6 (100)	[54.1, 100.0]
	最終クール	9	1	7	0	1	8 (88.9)	[51.8, 99.7]

安全性について、治験期間中に 1 例の死亡が認められた。死因は病勢進行による多臓器不全であり、本剤との因果関係は否定された。

2) 国内試験 (参考資料)

(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 <フルダラ錠 10mg 初回承認申請時提出>)

本試験に登録された既治療の IL 又は MCL 患者 12 例全例 (30mg/m² 群 3 例、40mg/m² 群 6 例、50mg/m² 群 3 例) に本薬経口剤が 5 日間連日投与され、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 <フルダラ錠 10mg 初回承認申請時提出>)

本試験に登録された再発又は再燃の IL 又は MCL 患者 52 例全例 (IL 47 例、MCL 5 例) に本薬経口剤 (40mg/m²/日の 5 日間連日投与後、23 日間休薬を行う 28 日間を 1クールとして、これを 3~6クール繰り返す) 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)

本試験に登録された再発又は再燃の IL 患者 41 例全例に治験薬 (1 日目にリツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、リツキシマブ) 375mg/m² を静脈内投与、1~5 日目に本剤 40mg/m² 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) が投与された。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、死因は病勢進行が 2 例、ニューモシテイス肺炎が 1 例であり、ニューモシ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。

3) 海外試験 (評価資料)

(1) 海外第 III 相試験 (試験番号 103、公表論文: J Clin Oncol 2002; 20: 4649-4654、実施期間: 1993 年 10 月 ~ 19 年 月)

1~4 レジメンの前治療に対して奏効を示した進行期 IL 患者を対象 (目標症例数 180 例) に、本剤と CVP レジメン (シクロホスファミド (CY)、ビンクリスチン硫酸塩 (VCR)、プレドニゾン (PSN) の 3 剤併用レジメン) の有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、主要評価項目を無増悪生存期間 (Progression free survival: PFS; 機構注: 治療開始から PD が記録された日までの期間。死亡例を含む疾患進行が見られなかった症例については、最終観察日又は次治療が開始された日をもって打ち切りとして取り扱われた。) として、カナダの 19 施設で実施された。なお、本試験の目標症例数は、18 カ月時における無増悪率 (the proportion of subjects free of progression at 18 months) をもと

に設定されたが、患者登録が進まずに計 91 例が登録された時点で登録が打ち切られた（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本剤が非ホジキンリンパ腫 (NHL) に対して適応外使用されていることを挙げている。）。

用法・用量は、本剤 25mg/m² 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、これを繰り返すこととされた。また、CVP は、1 日目に CY 750mg/m² 及び VCR 1.2mg/m² を、1～5 日目に PSN 40mg/m² を投与しこれを 21 日間隔で繰り返すこととされた。

有効性について、奏効率は以下のとおりであった。

腫瘍縮小効果（主治医判定）								
治療群	症例数	CR	PR	SD	PD	評価不能	奏効率 (%)	p 値
本剤	47	2 (4)	24 (51)	5 (11)	11 (23)	5 (11)	55	0.72
CVP	44	3 (7)	19 (43)	5 (11)	15 (34)	2 (5)	50	
例 (%)								
効果判定基準								
完全寛解 (CR)	すべての症状が消失し、臨床学的、組織学的あるいは放射線診断上も病気の兆候を4週間以上認めない。							
部分緩解 (PR)	新病変の出現がなく、すべての測定可能病変の 2 方向積和が 50%以上縮小。							
安定 (SD)	PR と PD の間。							
病勢進行 (PD)	いずれかの測定可能病変の 2 方向積が 25%以上増大、又は新病変の出現。							

また、103 試験の観察期間終了後の追跡調査データを集積した結果（レポート No. A00541）では、計画当初の有効性の主要評価項目とされた PFS の中央値は本剤群で 10.9 カ月（95%CI [8.8 カ月, 19.3 カ月]）、CVP 群で 9.1 カ月（95%CI [7.1 カ月, 13.3 カ月]）であった。また、後治療移行までの期間（Freedom from additional (subsequent) treatment: FFAT）の中央値は、それぞれ 15.2 カ月（95%CI [11.1 カ月, 28.6 カ月]）、11.2 カ月（95%CI [8.6 カ月, 16.6 カ月]）であった。

データベースを固定するまでに死亡は 24 例（本剤群 15 例、CVP 群 9 例）に認められた。本剤群の死因は、疾患進行が 11 例、肺炎／疾患進行、アスペルギルス症／カンジダ症、アスペルギルス症、心不全が各 1 例であり、アスペルギルス症／カンジダ症の 1 例、肺炎／疾患進行の 1 例及び疾患進行の 4 例は本剤との因果関係が否定されなかった。また、CVP 群の死因は、疾患進行が 8 例、不明が 1 例であり、疾患進行の 1 例は CVP との因果関係が否定されなかった。

4) 海外試験（参考資料）

参考資料として、以下の 4 つの公表論文及び当該論文の申請者による再解析結果が提出された。申請者は、研究グループ等によって実施された海外第 II 相試験の有効性及び安全性に関するデータの信頼性を確認するため、カルテや看護記録等の利用可能な原資料とこれらの試験データベースにおける関連データとの照合を行い、更に原資料から得られた追加情報も含めて再解析を行った。なお、当該再解析にあたっては、GCP 遵守状況の確認並びに注射剤の有効性及び安全性を評価する上で必要な情報を補うため、追加データとして以下の①～⑤の情報を収集し、解析が行われた。①患者の適格性及び同意取得状況、②IL に対する治療歴及びこれらの前治療に対する腫瘍縮小効果、③投与量及び投与サイクル数、④感染関連の有害事象、⑤生存に関する有効性評価項目（time to progression、time to treatment failure、overall survival）を検討するために必要な情報：疾患進行の日付、死亡日及び死因。

(1) 海外第 II 相試験（試験番号 AU28、公表論文: J Clin Oncol 1992; 10: 790-794、実施期間: 19 年 月～19 年 月）

前治療歴を有する悪性リンパ腫患者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米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 25mg/m² の 5 日間連日投与を 3～4 週間間隔で行うこととされた。

本試験には 84 例が登録され、このうち評価可能であった 76 例中 38 例が前治療歴を有する IL 患者であり、有効性及び安全性の評価対象とされた。

有効性について、公表論文及び再解析における奏効率及び完全寛解率（以下、CR 率）は下表のとおりであった。

奏効率及び CR 率			
	症例数	奏効率、n (%)	CR 率、n (%)
公表論文	38	21 (55.3)	5 (13.2)
IWF 分類 A	12	4 (33.3)	1 (8.3)
IWF 分類 B	21	13 (61.9)	4 (19.0)
IWF 分類 C	5	4 (80.0)	0
再解析	38	19 (50.0)	6 (15.8)
IWF 分類 A	11	4 (36.4)	1 (9.1)
IWF 分類 B	21	13 (61.9)	5 (23.8)
IWF 分類 C	5	2 (40.0)	0
その他	1	0	0

安全性について、再解析では、治療期間中（最終クール投与開始後 28 日以内と定義）に 3 例の死亡が認められたが、いずれも疾患進行によるものとされた。

(2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 AU25、公表論文: J Clin Oncol 1992; 10: 28-32、実施期間: 19■■年■■月～19■■年■■月）

前治療歴を有するリンパ腫患者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米国 28 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 18mg/m² の 5 日間連日投与を 4 週間間隔で行う投与スケジュールを 2 クール以上行うこととされた。

本試験に登録された 62 例の患者のうち 25 例が IL 患者であったが、再解析では Eastern Cooperative Oncology Group（以下、ECOG）から提供されたデータベースより 34 例が IL 患者と判断され、症例記録用紙からデータを確認することができた 33 例が再解析における有効性及び安全性の評価対象とされた。

有効性について、公表論文及び再解析における奏効率及び CR 率は下表のとおりであった。

奏効率及び CR 率			
	症例数	奏効率、n (%)	CR 率、n (%)
公表論文	25	13 (52.0)	5 (20.0)
IWF 分類 A	5	2 (40.0)	1 (20.0)
IWF 分類 B	11	7 (63.6)	3 (27.3)
IWF 分類 C	9	4 (44.4)	1 (11.1)
再解析	33	15 (45.5)	7 (21.2)
IWF 分類 A	5	2 (40.0)	1 (20.0)
IWF 分類 B	18	9 (50.0)	4 (22.2)
IWF 分類 C	9	4 (44.4)	2 (22.2)

安全性について、再解析では、治療期間中に 1 例の死亡が認められたが、死因は特定されなかった。

(3) 英国 compassionate use program（試験番号 AU29、公表論文: Leuk Lymphoma 1994; 14, S2: 17-23、実施期間: 19■■年■■月～19■■年■■月）

B 細胞性及び T 細胞性腫瘍患者を対象に、compassionate use program が英国 4 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 25mg/m² の 5 日間連日投与を 4 週間間隔で繰り返すこととされた。

本プログラムに登録された 85 例の患者のうち、34 例が IL 患者であり、有効性及び安全性の評価対象とされた。

有効性について、公表論文及び再解析における奏効率及びCR率は下表のとおりであった。

奏効率及びCR率			
	症例数	奏効率、n (%)	CR率、n (%)
公表論文	34	20 (58.8)	5 (14.7)
IWF分類A	8	6 (75.0)	1 (12.5)
IWF分類B	13	9 (69.2)	2 (15.4)
IWF分類C	13	5 (38.5)	2 (15.4)
再解析	34	18 (52.9)	5 (14.7)
IWF分類A	8	6 (75.0)	1 (12.5)
IWF分類B	11	8 (72.7)	2 (18.2)
IWF分類C	13	4 (30.8)	2 (15.4)
その他	2	0	0

安全性について、再解析では、治療期間中に1例の死亡が認められた。当該症例の死因は原疾患の悪化に伴う感染（原文：infection with active disease）とされた。本剤との因果関係は不明である。

(4) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 AU26、公表論文: Semin Oncol 1993; 20, S7: 28-31、実施期間: 19■■年■■月～19■■年■■月）

IL患者（Kiel分類による、中心細胞性/中心芽細胞性（Centrocytic; CC/Centroblastic; CB）、中心細胞性（CC）又はリンパ形質細胞様免疫細胞腫（Lymphoplasmocytoid; LP/Immunocytoma; IC）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験がドイツ9施設で実施された。

用法・用量は、本剤 25mg/m² の5日間連日投与を4週間間隔で繰り返す投与スケジュールを4～8クール行うこととされた。

本試験に登録された患者45例のうち、治療継続中であった7例を除く38例が有効性及び安全性の評価対象とされた。また、再解析では、公表論文のデータ解析時に治療が継続されていた7例についても、別途評価が行なわれた。

有効性について、公表論文及び再解析における奏効率及びCR率は下表のとおりであった。

奏効率及びCR率			
	症例数	奏効率、n (%)	CR率、n (%)
公表論文	38	12 (31.6)	5 (13.2)
再解析	38	11 (29.0)	2 (5.3)
追加症例	7	2 (28.6)	0 (0)
計	45	13 (28.9)	2 (4.4)
LP/IC	18	3 (16.7)	0
CB/CC	15	7 (46.7)	2 (13.3)
CC	1	1 (100)	0
その他	2	0	0
不明 (missing)	2	0	0

安全性について、再解析では、治療期間中に3例の死亡が認められた。死因は、疾患進行が2例、心機能/腎機能異常が1例であり、本剤との因果関係は不明である。

<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IL及びMCLに対する評価は海外第Ⅲ相試験（■■103試験）を中心に評価し、国内臨床試験は本剤の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。

なお、以下の記載においては、特記しない限り、「IL」はいわゆる indolent B cell lymphoma（臨床経過として、緩徐に進行するB細胞性NHL）を示す。また、本報告書では、2001年世界保健機関（World Health Organization: WHO）分類における組織型として、ILを以下の1)

～6) とし、MCL は IL には含めずに記載する。

- 1) small lymphocytic lymphoma (SLL)
- 2) lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)
- 3) splenic marginal zone lymphoma (SMZL)
- 4) extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type (MALT)
- 5) nodal marginal zone B-cell lymphoma (NMZL)
- 6) follicle lymphoma (FL)

2) 有効性について

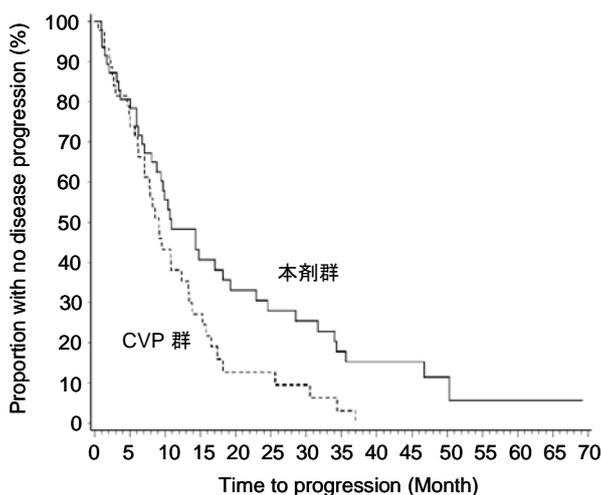
機構は、以下に示す検討の結果、本剤は再発又は難治性の IL に対して一定の有効性が期待されるものと判断した。

(1) 有効性について

機構は、海外第Ⅲ相試験 (■103試験) 成績を中心に以下の検討を行った。

■103試験における対照群の設定に問題はないと考える (「平成18年10月11日付審査報告書 フルダラ錠10mg」参照)。

また、当該試験の計画当初に主要評価項目と設定されたPFSについて、下図のような結果が得られていることを確認した。



PFSのKaplan-Meier曲線

■103試験のPFS (治療開始からPDが記録された日までの期間) では、死亡例を含む疾患進行が見られなかった症例については、最終観察日又は次治療が開始された日を以て打ち切りとして取り扱われたため、機構は、あらゆる原因の死亡をイベントとして取り扱った場合のPFSを再解析するよう求め、本剤群で中央値10.2カ月 (95%CI [7.6カ月, 14.3カ月])、CVP群で8.1カ月 (95%CI [5.7カ月, 10.8カ月]) でありCVP群に対するハザード比は0.60 (95%CI [0.39, 0.93]) であることを確認した。

本試験は、目標症例数が集積される前に中止されたため、対照とされたCVP群との厳密な比較は困難であり、上記のPFSの結果は参考情報に留まると考える。しかしながら、ILは再発と寛解を繰り返しながら、徐々に進行し (Wintrobe's Clinical hematology 12th edition)、組織型が低悪性度の間は再治療により奏効する機会が多い (NCI-PDQ®, 2009/5/22版) とされていることを踏まえると、本試験において上記のような結果が得られていることから、再発又は難治性のILに対する本剤の有効性は期待されるものと判断した。

さらに、機構は、■103試験の有効性に関する情報を補完する成績として、以下の検討を

行った。

■103試験では、奏効率は本剤群で55.3% (26/47例)、CVP群で50.0% (22/44例) と群間で大きな差異はなく、本剤群で一定の奏効率が認められた。

加えて、参考資料として提出された公表論文の再解析結果において、本剤で一定の奏効率が示されており (下表)、■103試験と矛盾しない結果が得られていることを確認した。

奏効率及び奏効例における奏効期間

試験	奏効率、n (%)	奏効例における奏効期間中央値 (カ月)
■103 (本剤群)	26/47 (55.3)	15.2*
AU28 試験 (再解析)	19/38 (50.0)	12.1
AU25 試験 (再解析)	15/33 (45.5)	15.9
AU29 試験 (再解析)	18/34 (52.9)	15.8
AU26 試験 (再解析)	13/45 (28.9)	14.1

* : Freedom from additional (subsequent) treatment 中央値

機構は、①標準的な治療法が確立されていない再発又は難治性の IL において、奏効が得られ、腫瘍量の減少が得られることや、奏効期間の維持により無治療期間が得られることは、臨床的に重要な意味を有するものと考え、及び②剤型の異なる本薬錠剤は再発又は難治性の IL に対して本邦で承認されており、薬理的には、本剤 (注射剤) でも当該疾患に対する有効性が期待できること等を総合的に勘案し、提出された試験成績より再発又は難治性の IL に対して、本剤の一定の有効性は示されているものと判断した。

(2) 病理組織型別の有効性について

機構は、本剤の臨床試験における病理組織型別の試験成績を示すよう求め、申請者は以下のように回答した。

■103試験及び参考資料として提出した海外第Ⅱ相試験 (Kiel分類が用いられたAU26試験を除く) で、ILのうち本剤の有効性が検討された組織型はSLL及びFLのみであり、各試験における病型組織型別の腫瘍縮小効果は、下表のとおりであった。なお、MCLについては、■103試験のCVP群に割り付けられたMantle zone lymphoma 1例のみであり、提出された臨床試験において本剤が投与されたMCL患者はいない。

病理組織別腫瘍縮小効果 (FAS、主治医判定) (■103試験)

病理組織型 (WHO 分類、中央判定)	薬剤	解析例数	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 n (%)
SLL	本剤	8	0	4 (50)	0	3 (38)	1 (13)	4 (50)
	CVP	3	0	2 (67)	0	0	1 (33)	2 (67)
FL*	本剤	29	2 (7)	15 (52)	2 (7)	8 (28)	2 (7)	17 (59)
	CVP	28	1 (4)	12 (43)	2 (7)	12 (43)	1 (4)	13 (46)
MCL	本剤	0	—	—	—	—	—	—
	CVP	1	0	0	1 (100)	0	0	0
Other**	本剤	10	0	5 (50)	3 (30)	0	2 (20)	5 (50)
	CVP	12	2 (17)	5 (42)	2 (17)	3 (25)	0	7 (59)

例 (%)

* : WF 分類における“follicular, small cleaved”及び“follicular, mixed small cleaved and large cell”は、WHO 分類では“follicular cell”に分類された。

** : 中悪性度リンパ腫 (本剤 : 1 例、CVP : 7 例)、病理組織検体不十分のため診断できず (本剤 : 2 例、CVP : 1 例)、病理組織検体未提供 (本剤 : 7 例、CVP : 4 例)

病理組織型別腫瘍縮小効果 (海外臨床試験)

病理組織型	試験	症例数	奏効率、n (%)
SLL	■103	8	4 (50.0)
	AU28 (再解析)	11	4 (36.4)
	AU25 (再解析)	5	2 (40.0)
	AU29 (再解析)	8	6 (75.0)
	計	32	16 (50.0)

	103	29	17 (58.6)
	AU28 (再解析)	26	15 (57.7)
FL*	AU25 (再解析)	27	13 (48.1)
	AU29 (再解析)	24	12 (50.0)
	計	106	57 (53.8)

* : Follicular small cell lymphoma 及び follicular mixed cell lymphoma の合計

機構は、IL のうち検討された病理組織型においては、一定の有効性は示されているものと判断した。しかし、IL のうち検討されていない病理組織型や MCL については、今後も引き続き情報収集が必要と考える。

3) 安全性について

本剤は日本人B-CLL患者に対する一定の投与経験があり、安全性情報は蓄積されている。

機構は、疾患及び投与経路の違いによる安全性の差異を検討した結果、本薬錠剤と比べて本剤で特に注意が必要な有害事象は示唆されておらず、また対象疾患の違いによって本剤と因果関係の否定できない有害事象（副作用）の内容及び発現割合に大きな違いは認められなかった。加えて、プリン誘導体において溶血性貧血が高率に発現すること（Purine Antagonists for Chronic Lymphocytic Leukaemia 2009 issue2等）、及び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）も踏まえ、感染症、溶血性貧血及び血液毒性について国内外の製造販売後の情報も含めて検討した結果、本剤使用時には、感染症、血液毒性（溶血性貧血）等に対して、これまでと同様に注意すべきと判断した。

ただし、日本人の再発又は難治性のIL若しくはMCL患者に対する本剤の投与経験は極めて限られていることから、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）。

(1) 疾患別の安全性について

機構は、提出された臨床試験成績及び本剤の国内使用成績調査の最新情報を踏まえて、疾患別の安全性について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

臨床試験成績を基に、全有害事象、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象及び休薬又は投与中止に至った有害事象を検討した。

全有害事象及びGrade 3以上の有害事象は、疾患ごと、試験ごとにはばらつきが見られるが、いずれの疾患においても主な有害事象は血液毒性であり、IL又はCLLに特異的と考えられる有害事象も見られていない。また、重篤な有害事象及び休薬又は投与中止を必要とする有害事象の多くは、いずれの疾患においても血液毒性や感染に起因するものと考えられる。以上より、IL及びB-CLL患者に対する注射剤の安全性に関して、疾患間の大きな違いはないと考える。

本剤の国内使用成績調査（調査期間：1999年4月18日～2009年4月17日、調査対象例数374例（IL又はMCL：31例、B-CLL：343例））において、副作用は232例（62.0%）に720件の発現が報告された。疾患別では、IL又はMCLでは23例（74.2%）に51件、B-CLLでは209例（60.9%）に669件であった。疾患別の安全性について、IL及びMCL患者が少ないため疾患ごとの安全性プロファイルの厳密な比較は困難であるが、全体の副作用発現割合はIL及びMCLでやや高いものの、疾患ごとの安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

また、最大1回投与量である25mg/m²投与時の疾患別の有害事象について、申請者は以下のように説明した。

初回投与量として25mg/m²が投与された症例は39例（IL及びMCL 5例、B-CLL 30例、ATLL、骨髄異形成症候群、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLCL）及びヘアリー細胞白血病各1例）認められた。初回投与量又は最大投与量として25mg/m²が投与された際の有害事象

の種類にIL及びMCLとB-CLLとの間に大きな違いはなく、本剤単剤投与時に比べて他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時では血液毒性の発現割合が高い傾向が見られた（下表）。

いずれかの投与群で10%以上の症例に報告された有害事象発現件数（初回投与量 25mg/m²）

症例数 有害事象発現例数(%)	IL 及び MCL				B-CLL			
	本剤単剤		他の抗悪性腫瘍剤との併用		本剤単剤		他の抗悪性腫瘍剤との併用	
	0 0(-)		5 4(80.0)		16 12(75.0)		14 11(78.6)	
有害事象発現症例数	重篤 0	非重篤 0	重篤 3	非重篤 2	重篤 6	非重篤 11	重篤 4	非重篤 10
有害事象発現件数	0	0	11	2	9	23	7	29
有害事象の種類	有害事象の種類別発現件数(%)							
貧血	0	0	0	0	0	0	0	3(21.4)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	2(14.3)
発熱	0	0	1(20.0)	0	0	1(6.3)	0	1(7.1)
敗血症	0	0	1(20.0)	0	0	2(12.5)	0	1(7.1)
真菌血症	0	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	1(6.3)	1(7.1)	2(14.3)
血小板数減少	0	0	1(20.0)	0	0	1(6.3)	1(7.1)	4(28.6)
白血球数減少	0	0	1(20.0)	2(40.0)	0	1(6.3)	1(7.1)	3(21.4)
サイトメガロウイルス抗原陽性	0	0	0	0	0	0	0	2(14.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(20.0)	0	0	0	0
貪食細胞性組織球症	0	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1(20.0)	0	0	0	0	0

いずれかの投与群で10%以上の症例に報告された有害事象発現件数（最大投与量 25mg/m²）

症例数 有害事象発現症例数 (%)	IL 及び MCL				B-CLL			
	本剤単剤		他の抗悪性腫瘍剤との併用		本剤単剤		他の抗悪性腫瘍剤との併用	
	0 0(-)		6 5(83.3)		32 20(62.5)		16 11(98.8)	
有害事象発現症例数	重篤 0	非重篤 0	重篤 4	非重篤 2	重篤 8	非重篤 19	重篤 4	非重篤 10
有害事象発現件数	0	0	12	2	11	47	7	29
有害事象の種類	有害事象の種類別発現件数(%)							
貧血	0	0	0	0	0	3(9.4)	0	3(18.8)
便秘	0	0	0	0	0	1(3.1)	0	2(12.5)
発熱	0	0	1(16.7)	0	0	1(6.3)	0	1(7.1)
敗血症	0	0	1(16.7)	0	0	2(6.3)	0	1(6.3)
好中球数減少	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(6.3)	2(12.5)
血小板数減少	0	0	1(16.7)	0	0	2(6.3)	1(6.3)	4(25.0)
白血球数減少	0	0	1(16.7)	2(33.3)	0	2(6.3)	1(6.3)	3(18.8)
サイトメガロウイルス抗原陽性	0	0	0	0	0	0	0	2(12.5)
貪食細胞性組織球症	0	0	1(16.7)	0	0	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	1(16.7)	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	1(16.7)	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	1(16.7)	0	0	0	0	0

機構は、本剤の安全性プロファイルについて、疾患による大きな差異はなく、IL及びMCLに対して本剤を投与した際に新たに問題となる有害事象の発現は認められていないと考える。ただし、本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用されることが想定され、他の抗悪性腫瘍剤の併用時には血液毒性の高率な発現が考えられることから、より慎重に患者の状態を観察する必要がある。

(2) 投与経路別の安全性について

機構は、本薬錠剤の初回承認審査において、本剤（海外推奨用量25mg/m²、国内推奨用量20mg/m²）に比べ高い割合で発現する可能性のある①血液毒性、②消化管障害、③肝毒性、及び④日和見感染を使用成績調査の重点調査項目とする必要があると判断している（「平成18年10月11日付審査報告書 フルダラ錠10mg」参照）。

機構は、初回承認審査時と同様に投与経路別の安全性の差異を検討した結果、現時点、本薬錠剤と比べて本剤で特に注意が必要な新たな有害事象は示唆されていないものの、投与経路の違いに伴う有害事象の発現割合の差異については、引き続き情報を収集する必要があると考える。

(3) 感染症について

安全性定期報告（以下、PSUR）（調査期間：注射剤；1994年8月11日～2007年8月10日、錠剤；2000年8月11日～2007年8月10日）では、約367,000例のうち、敗血症は279件（本剤248件、経口剤10件、剤型不明21件）、肺炎は277件（本剤245件、経口剤15件、剤型不明17件）報告されている。また、本剤の国内使用成績調査（調査期間：1999年4月18日～2007年4月17日）では、重篤な有害事象として肺炎が12件、敗血症が9件報告されている。

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、Grade 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])) ことが報告されている。また、国際的な血液学の教科書 (Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition (2009 Lippincott Williams & Wilkins PA, USA)) においても、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や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。

機構は、本剤使用時には、感染症について引き続き注意が必要であると考えます。

(4) 溶血性貧血について

PSUR では、約 367,000 例のうち、自己免疫性溶血性貧血（溶血性貧血を含む）は 335 件（本剤 285 件、経口剤 17 件、剤型不明 33 件）が報告されている。

また、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、溶血性貧血は、プリン誘導体投与時の発現割合は 1～4%と低いものの、アルキル化剤含有レジメンと比較してプリン誘導体投与時には、溶血性貧血の発現割合が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。

機構は、本剤使用時には、溶血性貧血について引き続き注意が必要であると考えます。

4) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬錠剤の承認以降の本邦における IL 及び MCL に対する治療体系は、イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）が再発・難治例に対する治療薬として加わった点以外は、本薬錠剤承認時と大きな変化はなく、「平成 18 年 10 月 11 日付審査報告書 フルダラ錠 10mg」の記載内容と同様に、以下の状況であることを確認した。

IL に対する一次治療については、標準治療として確立したレジメンはないが、現時点では、リツキシマブと CHOP レジメン (CY、ドキソルビシン塩酸塩 (ADR)、VCR、プレドニゾロン (又は PSN)) 又は COP レジメン (CVP レジメン) の併用が事実上の第一選択となっていると考える。一方、二次治療以降においては、標準的な治療レジメンは存在せず、種々の治療レジメンとともに、本薬の単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用が治療選択肢として認識されていると考える。

また、MCLに対する一次治療については、標準治療として確立したレジメンはなく、また本薬は治療選択肢として認識されていないと考える。一方、二次治療以降においては、標準的な治療は確立されていない状況ではあるが、種々の治療レジメンとともに、本薬が単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用が治療選択肢の一つとされていると認識している。

以上より、機構は、本剤は単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、IL及びMCLの二次治療以降における治療選択肢であると考ええる。

5) 効能・効果について

機構は、「2) 有効性について」及び「4) 臨床的位置付けについて」における検討結果に加え、以下の検討内容を踏まえると、本剤の投与対象となる疾患は錠剤と同一であり、本剤の効能・効果は錠剤の承認効能・効果と同一に「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」と設定することが適切であると判断した。

機構における検討内容は、以下のとおりである。

機構は、臨床試験において本剤の有効性が検討された病理組織型はILに含まれるSLL及びFLのみであったことから（「2) 有効性について」の項参照）、ILの他の組織型及びMCLに対する有効性について考察を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験で検討されていないILの組織型のうち、SMZL、MALT及びNMZLについては、NCCNガイドライン2009年v.2.ではFLに準じた治療法が推奨されており、本薬も治療選択肢として挙げられている。また、LPLについては、NCCNガイドラインには記載されていないものの、治療薬の一つとして本薬が記載されている公表論文（Blood 2007; 109: 5096-5103）がある。以上から、臨床試験において検討されていない組織型に対しても、本剤は治療選択肢の一つとして有用と考える。

また、MCLについては、公表論文（J Clin Oncol 1998; 16: 579-583、J Clin Oncol 2000; 18: 773-779、Leuk Lymphoma 2005; 46: 549-552等）では、既治療のMCLに対する本薬単独及び他の抗悪性腫瘍剤との併用時の奏効率はそれぞれ31%及び29~88%と報告されている。加えて、国内使用成績調査（調査期間：1999年4月18日~2007年4月17日）において、本剤がMCLに適応外使用された症例は3例（いずれも既治療例）認められ、このうち2例（うち1例は最大投与量として25mg/m²以上が投与された症例）でPR以上の腫瘍縮小効果が確認されている。以上より、本剤はMCLに対して有効であると考ええる。

機構は、①検討されたILの各組織型において、本剤の一定の有効性が示されていること（「2) 有効性について」の項参照）、②NCCNガイドライン、NCI PDQ[®]等の海外診療ガイドラインには、ILに分類される組織型及びMCLの患者に対して、本薬の単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用が治療選択肢として挙げられていること、③ILに含まれる各組織型に対する治療方針は基本的に同様であること、④IL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困難であると考えられること、⑤剤型の異なる本薬錠剤は再発又は難治性のIL若しくはMCLに対して本邦で承認されており、薬理的には、本剤でも当該疾患に対する有効性が期待できることを総合的に勘案し、本剤の効能・効果として、本薬錠剤の承認効能・効果と同一の内容を設定することが適切であると判断した。

なお、機構は、提出された臨床試験の対象はいずれも再発又は難治性のIL若しくはMCLであり、未治療のIL及びMCLに対して本剤を用いた場合の有効性及び安全性は不明であると考ええる。

さらに、機構は、現時点では、WHO分類におけるFLはgrade 1、2及び3に分類され、

FL grade 1 及び 2 は低悪性度 B-NHL として治療される一方、FL grade 3 は、中悪性度 B-NHL である DLCL に準じた治療が施行されると理解しているが、申請資料において、FL の grade 別の情報収集が行なわれていないため、grade 別の有効性の結果は得られていない。したがって、FL grade 3 に対する本剤の使用は推奨できないものの、本剤の使用が造血器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、適切な治療選択がな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の注意喚起を行う必要はないと判断した。

6) 用法・用量について

機構は、以下の検討より、用法・用量は B-CLL と同一の「通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 $20\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 5 日間連日点滴静注 (約 30 分) し、23 日間休薬する。これを 1 クールとし、投薬を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜増減する。」の内容を設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

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

機構における検討内容は、以下のとおりである。

(1) 本剤の用法・用量について

本剤の IL 及び MCL に対する申請用法・用量は、海外第Ⅲ相試験 (■103 試験) に基づき、「通常、成人にはリン酸フルダラビンとして、1 日量 $25\text{mg}/\text{m}^2$ (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減量する。」と設定されている。

一方、B-CLL に対する既承認用量は、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ から開始し、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り、次クールから増量 (最大 $25\text{mg}/\text{m}^2$) が可能な設定とされている。

申請者は、IL 及び MCL に対する本剤の初回投与量を、既承認の B-CLL とは異なる $25\text{mg}/\text{m}^2$ と設定した理由について、以下のように説明している。

B-CLL の多くは治療開始前より原疾患に伴う貧血又は血小板減少症等の血球減少を有しており、本剤投与後に骨髄抑制が強く発現する可能性が懸念されたため、日本人 B-CLL 患者での通常用量は、海外承認用量である $25\text{mg}/\text{m}^2$ と異なる $20\text{mg}/\text{m}^2$ とされた。

一方、再発又は難治性の IL 若しくは MCL では、海外臨床試験における有効性及び安全性の結果、並びに国内使用経験 (機構注：製造販売後調査において初回投与量が $25\text{mg}/\text{m}^2$ であった症例は 39 例であり、このうち IL 及び MCL は 5 例であった。) から、日本人における通常用量は、海外と同様の $25\text{mg}/\text{m}^2$ が適切であると考えられ、また、血液毒性や感染が認められた場合には、減量・休薬又は有害事象に対する適切な処置により十分管理可能であると考ええる。

また、申請者は、日本人に初回投与量として本剤 $25\text{mg}/\text{m}^2$ を用いた場合の血液毒性について、以下のように説明している。

国内及び海外試験における Grade 3 以上の血液毒性の発現割合を投与量別に検討した結果、日本人では血液毒性、特に好中球数減少やヘモグロビン減少の発現割合が高い傾向が示唆され (下表)、初回投与量として本剤 $25\text{mg}/\text{m}^2$ を用いた場合、日本人では外国人に比べて血液毒性が高い割合で発現する可能性が懸念される。

Grade 3以上の血液毒性（有害事象）発現割合（最大1日投与量別）

	国内試験（B-CLL 症例のみ） ^{*1} 、n（%）			海外試験 ^{*2} 、n（%）		
	15mg/m ² （n=3）	20mg/m ² （n=30）	25mg/m ² （n=3）	20mg/m ² （n=26）	25mg/m ² （n=23）	30mg/m ² （n=84）
血液毒性	1（33.3）	20（66.7）	2（66.7）	10（38.5）	4（17.4）	7（8.3）
血色素量減少	1（33.3）	5（16.7）	1（33.3）	2（7.7）	0（0）	0（0）
血小板数減少	0（0）	3（10.0）	1（33.3）	6（23.1）	3（13.0）	2（2.4）
好中球数減少	1（33.3）	16（53.3）	1（33.3）	3（12.4）	0（0）	2（2.4）
白血球数減少	0（0）	4（13.3）	0（0）	1（3.8）	2（8.7）	0（0）
汎血球減少	—	—	—	0（0）	0（0）	1（1.2）
骨髄抑制	—	—	—	0（0）	1（4.3）	2（2.4）

*1: 国内第I相（376試験）及びII相試験（3032試験）

*2: 海外第I/II相試験2試験（SWOG試験：20又は25mg/m²、MDACC試験：20、25又は30mg/m²）。投与量に関する情報が確認できなかったため、原資料のまま副作用の発現例数。

機構は、以下のように考える。

①本剤の薬物動態はILとB-CLLで大きな差異はないこと（下表）、②安全性についてIL及びMCLとB-CLLとで大きな違いは認められていないこと（「3）（1）疾患別の安全性について」の項参照）、③外国人に比べて日本人で血液毒性が強く発現する可能性が懸念された結果、初回承認時に初回投与量が海外承認用量より低い20mg/m²と設定された経緯があること（「平成11年8月9日付審査報告書 フルダラ（現フルダラ静注用50mg）」参照）、④本剤の用量として18mg/m²が設定された海外第II相試験（AU25試験）でも、25mg/m²が設定された他の臨床試験と比べて奏効率が著しく劣る傾向は示唆されていないこと（「2）有効性について」の項参照）を考慮すると、再発又は難治性のIL若しくはMCLの用法・用量は、B-CLLに対する既承認内容と同一の「通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜増減する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意もB-CLLと同様に、「好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大25mg/m²/日）を考慮する。」と設定することが適切と考える。

外国人IL（12例）及びB-CLL患者（7例）に本剤50mgを1日1回5日間点滴静注したときの5回目投与時における2F-ara-Aの薬物動態パラメータ

対象疾患	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (nmol・h/mL)	CL (mL/分)	尿中排泄率 (%)
IL	21.5±2.5	16.7±4.6	145±33	44.8±8.6
B-CLL	22.2±3.2	16.9±5.6	146±40	41.1±8.4

平均値±標準偏差

(2) 本剤及び錠剤の使い分けについて

申請者は、IL及びMCL治療における本剤と本薬錠剤の使い分けについて、以下のように説明している。

本邦では錠剤が2007年7月より販売されているものの十分な使用経験やデータはなく、現時点では、錠剤と本剤の使い分けに関しては不明である。ただし、全身状態の悪化、頸部リンパ節腫瘍の増大等に伴い経口摂取が困難な場合や併用する他の抗悪性腫瘍剤の投与経路等を考慮し、本剤の利便性が高い場合も考えられ、患者の状態に応じて両剤が使い分けられていくと考える。なお、錠剤から本剤又は本剤から錠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錠剤はIL及びMCL患者の状態に応じて使い分けられるものと考えているが、①本剤と錠剤の有効性及び安全性を詳細に比較可能な情報は得られていないこと、②錠剤から本剤又は本剤から錠剤への切り替えについて検討されていないこと、及び③錠剤40mg/m²が、有効性及び安全性の点で本剤25mg/m²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、製造販売後には錠剤から本剤又は本剤から錠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、IL 及び MCL 治療における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、成書での記載に基づき、IL にはリツキシマブやミトキサントロン、CY 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。

本剤と他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 16th ed. McGraw-Hill、Cecil Textbook of Medicine 23th ed 2007, Saunders、Wintrobe's Clinical Hematology 12th ed 2009 Lippincott Williams & Wilkins、Williams HEMATOLOGY 7th ed 2006, McGraw-Hill Co.) の記載内容を考慮すると、製造販売承認後に本剤は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、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用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

機構は、国内において不足している情報を整理し、国内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。

本剤においては、初回投与量 $25\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) 投与時の日本人での安全性の確認が必要と考える。

この点を踏まえ、1%の発現率の副作用を 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。

機構は、以下のように考える。

本剤について、申請効能・効果における日本人での検討症例数は限られており、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、製造販売後には錠剤から本剤又は本剤から錠剤への切り替えが行われることが想定されるが、これまでに錠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等が不明確であり、検討事項等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 ■615及び■376、評価資料)

有害事象は本剤が投与された 15 例全例（15mg/m² 群 3 例、20mg/m² 群 6 例、25mg/m² 群 6 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 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/m² >

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/m² >

器官区分・事象名	例 (%) (N=6*1)	
	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/m² >

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/m²群で1/6例(16.7%)に不整脈が認められ、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 ■032、評価資料)

有害事象は本剤が投与された26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、本剤との因果関係は否定されなかった。

(3) 国内製造販売後試験(試験番号 303530、評価資料)

有害事象は本剤が投与された10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 ^{*1}	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、本剤との因果関係が否定されなかった。

(4) 国内第I相試験(試験番号 304500、参考資料)

有害事象は、本薬錠剤が投与された12例全例(30mg/m²群3例、40mg/m²群6例及び50mg/m²群3例)に認められ、本薬錠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/m²>

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 ² >		
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 ² >		
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/m²群で1/6例(16.7%)に高尿酸血症が認められ、本薬錠剤との因果関係は否定されなかった。なお、本薬錠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 305621、参考資料)

有害事象は、本薬錠剤が投与された52例全例に認められ、本薬錠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、本薬錠剤との因果関係が否定されなかった。

本薬錠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。

(6) 国内第Ⅱ相試験 (試験番号 309123、参考資料)

有害事象は、治験薬 (本薬錠剤及びピリツキシマブ) が投与された 41 例全例に認められ、本薬錠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。いずれも本薬錠剤との因果関係は否定されなかった。

本薬錠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。いずれも本薬錠剤との因果関係は否定されなかった。

2) 海外試験

(1) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 ■103、評価資料）

有害事象は、本剤群で 38/47 例 (80.9%)、CVP 群で 44 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 38/47 例 (80.9%)、42/44 例 (95.5%) 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	本剤群 例 (%) (N=47)		CVP 群 例 (%) (N=44)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	38 (80.9)	—	44 (100)	—
全身症状				
腹痛	7 (14.9)	0	14 (31.8)	0
無力症	24 (51.1)	2 (4.3)	24 (54.5)	1 (2.3)
発熱	9 (19.1)	1 (2.1)	4 (9.1)	0
インフルエンザ症候群	8 (17.0)	0	6 (13.6)	0
四肢痛	5 (10.6)	0	3 (6.8)	0
背部痛	4 (8.5)	1 (2.1)	6 (13.6)	0
消化管系症状				
便秘	5 (10.6)	0	15 (34.1)	0
下痢	8 (17.0)	1 (2.1)	8 (18.2)	0
悪心	12 (25.5)	0	17 (38.6)	0
嘔吐	5 (10.6)	0	6 (13.6)	0
胃腸痛	0	0	6 (13.6)	0
代謝・栄養系症状				
末梢性浮腫	6 (12.8)	1 (2.1)	4 (9.1)	0
骨格筋系症状				
骨痛	3 (6.4)	0	8 (18.2)	1 (2.3)
筋けいれん	2 (4.3)	1 (2.1)	6 (13.6)	0
筋痛	2 (4.3)	0	6 (13.6)	0
神経系症状				
頭痛	9 (19.1)	1 (2.1)	5 (11.4)	0
錯感覚	5 (10.6)	0	24 (54.5)	0
多汗	4 (8.5)	0	5 (11.4)	0
不眠症	1 (2.1)	0	7 (15.9)	0
呼吸器系症状				
咳嗽	12 (25.5)	0	6 (13.6)	0
呼吸困難	8 (17.0)	3 (6.4)	4 (9.1)	1 (2.3)
上気道感染	6 (12.8)	0	5 (11.4)	0
皮膚系症状				
発疹	7 (14.9)	0	3 (6.8)	0
脱毛症	3 (6.4)	0	15 (34.1)	0
血液毒性				
ヘモグロビン減少	18 (38.3)	2 (4.3)	15 (34.1)	0
血小板数減少	13 (27.7)	5 (10.7)	3 (6.8)	0
白血球数減少	39 (83.0)	11 (23.4)	24 (54.5)	2 (4.5)
好中球数減少	29 (61.7)	10 (21.2)	20 (45.5)	5 (11.3)
臨床検査値異常				
血中ビリルビン増加	7 (14.9)	0	3 (6.8)	0
血中クレアチニン増加	3 (6.4)	0	5 (11.4)	0
AST 増加*	5 (10.6)	0	4 (9.5)	0
血中 LDH 増加**	34 (73.9)	0	25 (58.1)	1 (2.3)
感染	17 (36.2)	5 (10.6)	12 (27.3)	2 (4.5)
神経毒性	17 (36.2)	1 (2.1)	33 (75.0)	1 (2.3)

*: N=42 (CVP 群) ** : N=46 (本剤群)、N=43 (CVP 群)

重篤な有害事象 (試験期間中) は本剤群で 14/47 例 (29.8%)、CVP 群で 19/44 例 (43.2%) に認められ、内訳は本剤群では発熱 6 例 (12.8%)、好中球数減少 3 例 (6.4%)、肺炎 2 例 (4.3%)、無力症、下腹部痛、腰痛、貧血、血小板数減少、白血球数減少、骨折、悪寒、菌血症、起立性低血圧、下痢、表在性扁平上皮細胞癌、咳嗽、帯状疱疹が各 1 例 (2.1%)、

CVP 群では発熱 6 例 (13.6%)、発熱性好中球減少 4 例 (9.1%)、帯状疱疹、寒気、息切れ、咳嗽、呼吸困難、うっ血性心不全、疾患進行が各 2 例 (4.5%)、下肢脱力、背部痛、高カルシウム血症、倦怠感、咽頭痛、気管支炎、腹痛、リンパ節症、心膜浸出液、上室性頻脈、頭痛、肺炎、尿管ヘルニア、嘔吐、深部静脈血栓、前立腺癌、貧血、疲労、うつ病、胸水、血胸が各 1 例 (2.3%) であった。このうち本剤群の肺炎 2 例、発熱、好中球数減少、咳嗽、帯状疱疹の各 1 例、CVP 群の発熱、疾患進行の各 2 例、尿管ヘルニア、帯状疱疹、息切れ、うっ血性心不全、発熱性好中球減少、嘔吐、深部静脈血栓、前立腺癌、貧血、疲労、うつ病、呼吸困難、咳嗽、胸水、血胸、寒気の各 1 例を除き、本剤又は CVP 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本剤群で 6/47 例 (12.8%)、CVP 群で 4/44 例 (9.1%) に認められ、内訳は本剤群でニューモシスティス・カリニ肺炎、下痢、脱力、疲労、汎血球減少、発熱、胸水、血小板減少症、口内炎、リウマチ様関節炎/多発性関節炎の各 1 例 (2.1%)、CVP 群で一酸化炭素肺拡散能低下、下大動脈部分障害、息切れ、うっ血性心不全、血尿、耳及び口内疼痛、下肢脱力、下痢の各 1 例 (2.3%) であった。いずれも本剤又は CVP 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 AU28、参考資料)

有害事象 (血液毒性及び臨床検査値異常を除く) は、32/38 例 (84.2%) に認められたが、本剤との因果関係については不明である。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=38)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象 (血液毒性及び臨床検査値異常を除く)	32 (84.2)	—
全身症状		
発熱	11 (28.9)	1 (2.6)
倦怠感	10 (26.3)	2 (5.3)
感染	10 (26.3)	1 (2.6)
消化管系		
悪心・嘔吐	8 (21.1)	0
下痢	5 (13.2)	0
口内炎	4 (10.5)	1 (2.6)
神経系		
頭痛	4 (10.5)	0
血液毒性		
貧血	31 (81.6)	15 (39.5)
血小板数減少	28 (73.7)	17 (44.8)
白血球数減少	37 (97.4)	27 (71.0)
顆粒球数減少	35 (92.1)	28 (73.7)
臨床検査値		
AST 増加 (N=25)	17 (68.0)	3 (12.0)
ALT 増加 (N=26)	6 (23.1)	2 (7.6)
クレアチニン増加 (N=37)	8 (21.6)	0

本試験では、重篤な有害事象の情報は得られていない。

本剤の投与中止に至った有害事象は 5/38 例 (13.2%) に認められ、内訳は血小板数減少等の血液毒性 2 例 (5.3%)、神経毒性、貧血、合併症が各 1 例 (2.6%) であった。なお、本剤との因果関係については不明である。

(3) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 AU25、参考資料)

有害事象が認められた全症例数、及び本剤との因果関係については不明である。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=33)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象 (血液毒性及び臨床検査値異常を除く)	—	4 (12.1)
全身症状		
感染	9 (27.3)	1 (3.0)
消化管系		
悪心・嘔吐	10 (30.3)	1 (3.0)
下痢	4 (12.1)	
口内炎	4 (12.1)	
疼痛を含む局所毒性	8 (24.2)	
神経系	20 (60.6)	2 (6.1)
皮膚	7 (21.2)	
泌尿・生殖器系	10 (30.3)	
血液毒性		
貧血	11 (33.3)	1 (3.0)
白血球数減少	26 (78.8)	5 (15.2)
血小板数減少	8 (24.2)	1 (3.0)

本試験では、重篤な有害事象の情報は得られていない。

本剤の投与中止に至った有害事象は 5/33 例 (15.2%) に認められ、内訳は神経毒性、貧血、合併症（腎癌）、好中球数減少／食欲不振／白血球数減少／神経毒性／肺毒性／悪心／嘔吐／泌尿生殖器毒性、好中球数減少／肺毒性／白血球数減少／神経毒性／口内炎／感染／発熱／筋肉痛が各 1 例 (3.0%) であった。なお、本剤との因果関係については不明である。

(4) 英国 compassionate use program（試験番号 AU29、参考資料）

有害事象（血液毒性を除く）は 13/34 例 (38.2%) に認められたが、本剤との因果関係については不明である。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=34)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象（血液毒性を除く）	13 (38.2)	—
全身症状		
感染 (N=30)	13 (43.3)	2 (6.7)
消化管系		
口内炎 (N=30)	3 (10.0)	
血液毒性		
貧血	19 (55.9)	3 (8.8)
白血球数減少	23 (67.6)	11 (32.3)
好中球数減少 (N=27)	17 (63.0)	6 (22.2)
リンパ球減少 (N=22)	16 (72.7)	11 (50.0)
血小板数減少	16 (47.1)	7 (20.6)

本試験では、重篤な有害事象の情報は得られておらず、また本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 AU26、参考資料）

有害事象の認められた全症例数、及び本剤との因果関係については記載されていない。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=38)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	—	—
全身症状		
感染及び発熱 (N=34)	14 (41.2)	1 (2.9)
消化管系		
悪心 (N=34)	6 (17.6)	
血液・リンパ系		
出血 (N=35)	4 (11.4)	1 (2.9)
血液毒性		
貧血	24 (63.2)	2 (5.3)
白血球数減少 (N=37)	20 (54.1)	10 (27.0)
顆粒球数減少 (N=30)	22 (73.3)	13 (43.4)
血小板数減少	27 (71.1)	15 (39.4)
肝毒性 (N=35)	7 (20.0)	1 (2.9)

本試験では、重篤な有害事象の情報は得られておらず、また本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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 (5.3.5.2.11) に対してGCP実地調査が実施された。その結果、一部の市販後臨床試験実施医療機関において、市販後臨床試験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告の一部について試験継続の適否に関し治験審査委員会の意見を聴いていなかったこと、原資料と症例報告書の不整合（併用薬の未記載、臨床検査値の不整合）が認められた。また、市販後臨床試験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報を入手していたにもかかわらず、市販後臨床試験責任医師及び医療機関の長への伝達までに1カ月以上を要した事例があったこと、上記の原資料と症例報告書の不整合について手順書に従った適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況であったことが認められたものの、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]	フルダラ静注用 50mg
[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、海外第Ⅲ相試験（■103 試験）を中心に本剤の再発又は難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（以下、IL）若しくはマンテル細胞リンパ腫（以下、MCL）に対する評価を行った結果、試験計画当初に主要評価項目と設定された無増悪生存期間（PFS；治療開始から病勢進行が記録された日までの期間）については、審査報告（1）「4.3 臨床の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> 2）（1）有効性について」の項の PFS の Kaplan-Meier 曲線の図のような結果が得られていること、また、あらゆる原因の死亡をイベントとして取り扱った場合の PFS 再解析についても、同様の結果が得られていることを確認した（機構注：本試験の本剤群に MCL 患者は組み入れられていなかった。）。

機構は、■103 試験は、目標症例数が集積される前に中止されたため、対照とされた CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾンの 3 剤併用レジメン）群との厳密な比較は困難であり、上記の PFS の結果は参考情報に留まるものとする。しかしながら、①■103 試験及び参考資料として提出された公表論文の再解析結果において、本剤で IL に対して一定の奏効率が示されていること、②標準的な治療法が確立されていない再発又は難治性の IL において、奏効が得られ、腫瘍量の減少が得られることや、奏効期間の維持により無治療期間が得られることは、臨床的に重要な意味を有するものとする、③本剤と同一の有効成分を含む錠剤が、再発又は難治性の IL に対して本邦で承認されており、薬理的に本剤（注射剤）でも当該疾患に対する有効性が期待できること、及び④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 11 年 8 月 9 日付審査報告書 フルダラ（現フルダラ静注用 50mg）」参照）等を総合的に勘案し、再発又は難治性の IL に対して、本剤の一定の有効性は示されているものと判断した。

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。

- ・ 同一有効成分を含む錠剤で IL に対する有効性は確認されているものの、錠剤とは投与経路や用量等が異なるため、本剤の有効性が検証された臨床試験成績は必要であったと考える。しかしながら、再発又は難治性の IL において、奏効が得られ、腫瘍量の減少が認められることや、奏効期間の維持により無治療期間が得られることが確認されていることを踏まえると、本剤の临床上の一定の有効性が示されていると判断することは差し支えない。

2) 安全性について

機構は、本剤は日本人において既承認効能・効果である B-CLL 患者に対する一定の使用実績があり、本剤の日本人における安全性情報は蓄積されていると考える。

また、提出された臨床試験成績及び本剤の国内使用成績調査の最新情報に基づいて、疾患及び投与経路の違いによる安全性の差異を検討した結果、本薬を有効成分とする錠剤と比べて本剤で発現割合が高い可能性がある有害事象は示唆されておらず、また、対象疾患の違いによって本剤と因果関係の否定できない有害事象（副作用）の内容及び発現割合に大きな違いは認められていないと考えた。さらに、公表論文等の記載も踏まえ、感染症、溶血性貧血及び血液毒性について国内外の製造販売後の情報も含めて検討した結果、IL に対して本剤使用時には、感染症、血液毒性（溶血性貧血）等に対して、これまでと同様に注意すべきと判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は支持された。

3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、再発又は難治性の IL 若しくは MCL を適応とする本薬含有の錠剤の承認以降、本邦における IL 及び MCL に対する治療体系は、イットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）が再発・難治例に対する治療薬として加わった以外は、本薬錠剤承認時と大きな変化はない状況であることを確認し、本剤は単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、IL 及び MCL の二次治療以降における治療選択肢の一つであると判断した。

機構は、上記の臨床的位置付けに加え、以下の①から⑤の事項を総合的に勘案し、本剤の投与対象となる疾患は本薬錠剤と同一であり、本剤の効能・効果は錠剤の承認効能・効果と同一に設定することが適切であると判断した。

- ① 検討された IL の各組織型において、本剤の一定の有効性が示されていること
- ② 海外診療ガイドラインには、IL に分類される組織型及び MCL の患者に対して、本薬の単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用が治療選択肢として挙げられていること
- ③ IL に含まれる各組織型に対する治療方針は基本的に同様であること
- ④ IL 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困難であると考えられること
- ⑤ 剤型の異なる本薬錠剤は再発又は難治性の IL 若しくは MCL に対して本邦で承認されており、薬理的に本剤でも当該疾患に対する有効性が期待できること

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、申請効能・効果のとおり、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、マントル細胞リンパ腫」と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

B-CLL に対する本剤の既承認用量は、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ から開始し、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り、次クールから最大 $25\text{mg}/\text{m}^2$ まで増量可能とされている。一方、本剤の IL 及び MCL に対する申請用法・用量は、海外第Ⅲ相試験（■103 試験）に基づき、「通常、成人にはリン酸フルダラビンとして、1 日量 $25\text{mg}/\text{m}^2$ （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減量する。」と設定されていた。

機構は、以下の①から④の事項を総合的に勘案し、IL 及び MCL に対する本剤の用法・用量は B-CLL と同一の「通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 20mg/m² (体表面積) を 5 日間連日点滴静注 (約 30 分) し、23 日間休薬する。これを 1 クールとし、投薬を繰り返す。なお、投与量は症状により適宜増減する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項も B-CLL と同様に、「好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量 (最大 25mg/m²/日) を考慮する。」の内容を設定することが適切と判断した。

- ① 本剤の薬物動態は IL と B-CLL で大きな差異はないこと
- ② 安全性について IL 及び MCL と B-CLL とで大きな違いは認められていないこと
- ③ 外国人に比べて日本人で血液毒性が強く発現する可能性が懸念された結果、本剤の初回承認時に初回投与量が海外承認用量より低い 20mg/m² と設定された経緯があること
- ④ 本剤の用量として 18mg/m² が設定された海外第 II 相試験 (AU25 試験) でも、25mg/m² が設定された他の臨床試験と比べて奏効率が著しく劣る傾向は示唆されていないこと

ただし、本剤と錠剤は切り替えて使用されることが予想されるものの、本剤から錠剤又は錠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、本剤から錠剤又は錠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 B-CLL 患者において本剤と他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概ね支持された。

初回投与量の設定等について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 提出された国内臨床試験成績を含まない試験成績からは、初回投与量に関する国内と海外との相違について科学的な議論をするには限界がある。B-CLL に対する本剤の国内承認用法・用量を踏襲することは、臨床現場における混乱を回避できることに加え、有効性及び安全性の見地からも妥当と考える。
- ・ 申請者は IL 及び MCL に対する本剤の初回投与量として 25mg/m² が適切であると説明しているが、対象疾患が比較的緩徐に進行する腫瘍であるため、初回投与量を 25mg/m² とする今後の臨床開発の必要性はなく、実行可能性も低いと考える。
- ・ IL においては、第 1 クールから化学療法の強度を高めて根治を目指すことは少なく、治療の主たる目的は症状をコントロールして QOL を高めて延命することである。20mg/m² で治療を開始して、治療効果が乏しく副作用が少ない場合には次クールから増量することで対応可能であることから、本剤の初回投与量を 20mg/m² から 25mg/m² に変更しても有効性に差が認められるとは考え難い。したがって、今後、日本人を対象に初回投与量 25mg/m² の検討を目的とした試験を行う意義は乏しい。
- ・ 一般に、化学療法のクール数に応じて、骨髄抑制の回復が遅れることや、骨髄抑制が強く発現することがあるため、低用量から開始後の増量時に骨髄抑制がより強く認められた場合、当該事象が増量又はクール数のいずれに起因するのかを判断することは困難である。一方、治療開始時に最大投与量を用いた場合、減量の要否の判断は容易であり、減量後の経過等の解釈も明らかである。したがって、通常は、低用量から開始して増量するという使用方法は、臨床現場ではあまり行われたい。本剤の初回投与量 25mg/m² での新たな国内試験成績は得られていないものの、国内使用成績調査の使用経験から、初回投与量 25mg/m² が日本人患者でも忍容可能と考えられることから、造血器悪性腫瘍の診断及び治療を専門とする医師が使用する前提であれば、初回投与

量を $25\text{mg}/\text{m}^2$ とし、患者の状態によって適宜減量するよう設定することは可能と考える。

機構は、専門協議での議論、初回投与量を $25\text{mg}/\text{m}^2$ とした国内試験成績が得られていないこと、及び本審査報告書 p.31 の①から④に記載した機構の判断事項を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は、B-CLL と同様の設定とすることが適切と判断した。なお、既承認の B-CLL の用法・用量では、「なお、投与量は症状により適宜増減する。」とされていたが、通常、投与量の調整は患者ごとに患者背景（年齢等）、臨床症状、臨床検査値、副作用発現状況等の患者の状態を総合的に判断して行われることから、「なお、患者の状態により適宜増減する。」と記載整備することが適切であると考え

る。機構は、本剤の用法・用量等を以下の内容に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、1日量 $20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

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

また、以下の理由から、製造販売後には、日本人患者における初回投与量 $25\text{mg}/\text{m}^2$ の臨床開発の可否について検討することが望ましいと機構は考える。

- ・ 海外での承認用量が $25\text{mg}/\text{m}^2$ であること
- ・ 国内使用成績調査の使用経験から、 $25\text{mg}/\text{m}^2$ が日本人患者でも忍容可能な可能性が考えられること
- ・ 本薬錠剤では、海外と同様に、忍容可能な高用量が初回投与量として設定され、次クールでの骨髄抑制に応じた増量は設定されていないこと

機構は、初回投与量 $25\text{mg}/\text{m}^2$ の臨床開発の可否について申請者の見解を求め、申請者は安全性等の情報収集に努め、必要に応じて臨床開発の可能性について検討する旨を回答し、機構はこれを了承した。

さらに、機構は、本剤から錠剤又は錠剤から本剤への切り替え後には、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申請者に求め、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錠剤又は錠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、申請用量である本剤の初回投与量 25mg/m² 投与時の日本人での安全性の確認が必要と考えており、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計画している。

機構は、本剤について、申請者の説明する初回投与量 25mg/m² 投与時の安全性の確認のためではなく、B-CLL での安全性情報が蓄積されていることを踏まえて、IL 若しくは MCL における日本人での安全性情報を確認することを目的として、製造販売後に想定される以下の情報についての情報を収集する必要があると考えた。

- ① 本剤から錠剤又は錠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）

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。

- ・ 再発又は難治性の IL 若しくは MCL における本剤の日本人での情報が限られていることから、製造販売後調査での安全性情報の収集は必要である。製造販売後に収集すべき情報は、本剤から錠剤又は錠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、速やかかつ意味のある調査を実施する必要がある。再発又は難治性の IL 及び MCL における日本人での情報が限られている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、既承認効能・効果である B-CLL と同一用法・用量とするのであれば、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本剤から錠剤又は錠剤から本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、②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。

本剤については、2009 年 9 月に 10 年間の再審査期間及び調査が終了し、国内外の安全性情報の集積結果を基に再審査申請を行う予定である。本剤での新たな調査の計画は行わず、錠剤で IL 及び MCL を対象に実施中の使用成績調査の計画を変更し、現行の調査に加えて、本剤から錠剤又は錠剤から本剤への切り替え症例の情報収集を行う。当該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を切り替え症例として扱い、当該症例に関して、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、本剤及び錠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、錠剤から本剤への切り替え後 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。

調査例数については、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、本剤から錠剤への切り替え例は約 20%、錠剤から本剤への切り替え例は約 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。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、本剤の日本人における安全性情報は B-CLL で蓄積されていること、及び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。

[効能・効果]（下線部追加）

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

マントル細胞リンパ腫

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

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫

通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量 $20\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、投与量は症状患者の状態により適宜増減する。

同種造血幹細胞移植の前治療

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

[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。
同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。
- (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、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること。

[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) 慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫において、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)	投与量 (mg/m ²)
70	18
50	14
30	12

- (2) 慢性リンパ性白血病、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫への本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大 25mg/m²/日）を考慮する。
- (3) 同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。
- (4) 小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性及び安全性は確立していない。
- (5) 本剤は、通常 2.5mL の注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル 20mg/mL）、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液 100mL 以上に希釈する。