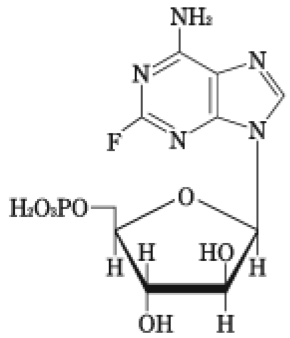
表 1.7-2:　同種同効品一覧表

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	オファツムマブ（遺伝子組換え）
販売名	フルダラ静注用 50 mg	アーゼラ点滴静注液 100 mg アーゼラ点滴静注液 1000 mg
会社名	サノフィ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日 （販売開始日）	2005 年 2 月 9 日 [フルダラ®として 1999 年 9 月 29 日] （2005 年 6 月 10 日） [フルダラ®として 2000 年 4 月 19 日]	2013 年 3 月 25 日 （2013 年 5 月 24 日）
再審査年月日 再評価年月日	－	－
規制区分	劇薬 処方箋医薬品	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品
化学構造式		本質：オファツムマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1である。 オファツムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。 オファツムマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖） 2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量:約149,000）である。 分子式：$C_{6480}H_{10022}N_{1742}O_{2020}S_{44}$（糖鎖部分を含まない） 分子量：約149,000
剤型・含量	注射剤（凍結乾燥製剤） 50 mg 1 バイアル中、フルダラビンリン酸エステル 50 mg 含有	注射剤 100 mg 1バイアル（5 mL）中オファツムマブ（遺伝子組換え）100 mg含有 1000 mg 1バイアル（50 mL）中オファツムマブ（遺伝子組換え）1000 mg含有
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 ・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	再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th><th>オファツムマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td></td><td><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、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。</td><td><効能・効果に関連する使用上の注意>
フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>・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 mg/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 mg/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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
(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30～70 mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］

＜減量の目安＞
<table><tr><th>クレアチニンクリアランス（mL/分）</th><th>投与量（mg/m^2）</th></tr><tr><td>70</td><td>18</td></tr><tr><td>50</td><td>14</td></tr><tr><td>30</td><td>12</td></tr></table>
(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</td><td>通常、成人には週1回、オファツムマブ（遺伝子組換え）として、初回は300 mg、2回目以降は2000 mgを点滴静注し、8回目まで投与を繰り返す。8回目の投与4～5週後から、4週間に1回2000 mgを点滴静注し、12回目まで投与を繰り返す。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
1. 本剤投与時に発現するinfusion reaction（発熱、発疹、疼痛、咳嗽等）を軽減させるために、本剤投与の30分から2時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。なお、3回目以降の投与において、副腎皮質ホルモン剤の前投与は、患者の状態により適宜実施すること。（【警告】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照）
2. 本剤は生理食塩液を用い希釈後の総量として1000 mLとなるよう、下記のとおり、用時希釈調製して使用すること。（「8. 適用上の注意」の項参照）
(1) 初回投与時：300 mg/1000 mL
(2) 2回目以降の投与時：2000 mg/1000 mL
3. 本剤は下記の投与速度で投与すること。
(1) 初回投与時：12 mL/時の投与速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分に観察しなが</td></tr>
</table>

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	オファツムマブ（遺伝子組換え）
用法・用量（続き）	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 mg/m^2/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。［使用経験が限られている。］ (5) 本剤は、通常 2.5 mL の注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル 20 mg/mL）、体表面積より計算した必要量をとり、日局生理食塩液 100 mL 以上に希釈する。	ら、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400 mL/時とする。 時間 / 投与速度（mL/時間） 0～30 分 / 12 31～60 分 / 25 61～90 分 / 50 91～120 分 / 100 121～150 分 / 200 151～180 分 / 300 181 分～ / 400 **(2) 2 回目以降の投与時**：直近の投与時に重度の infusion reaction が発現しなかった場合には、25 mL/時の投与速度で点滴静注を開始することができる。その後、患者の状態を十分に観察しながら、投与速度を 30 分毎に上げることができるが、投与速度の上限は 400 mL/時とする。 時間 / 投与速度（mL/時間） 0～30 分 / 25 31～60 分 / 50 61～90 分 / 100 91～120 分 / 200 121～ / 400 4. Infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中断すること。投与を再開する場合には、患者の状態が安定した後に、下記のとおり、投与速度を変更すること。 (1) **軽度又は中等度の infusion reaction が発現した場合**： 中断時の半分の投与速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。なお、中断時の投与速度が 12 mL/時の場合には、12 mL/時の速度で投与を再開する。 (2) **重度の infusion reaction が発現した場合**： 12mL/時の速度で投与を再開し、患者の状態を十分に観察しながら、前項の投与速度の規定に従い投与速度を上げることができる。 5. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	オファツムマブ（遺伝子組換え）
警告	(1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 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。[「重要な基本的注意」の項参照] (3) 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照] (4) 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の兆候について綿密な検査を行うこと。 (5) 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。 (6) ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。[「禁忌」、「相互作用」の項参照] なお、本剤使用にあたっては、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。[「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照]	1. 本剤の投与は、緊急時に十分に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、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. アナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降、徐脈、心筋梗塞、肺水腫等の infusion reaction が認められている。Infusion reaction は投与回数にかかわらず投与開始後3時間以内に多く認められるが、それ以降でも発現が報告されている。また、infusion reaction により本剤の投与を中断後に再開した場合にも infusion reaction が再び認められているので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。 Infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（<用法及び用量に関連する使用上の注意>、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） 3. B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。本剤の治療期間中又は治療終了後は、肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
禁忌	（次の患者には投与しないこと） (1) 重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス＜24 時間蓄尿により測定＞が 30 mL/分	（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	オファツムマブ（遺伝子組換え）
禁忌 （続き）	未満の患者）［本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ (3) ペントスタチンを投与中の患者［「警告」、「相互作用」の項参照］ (4) フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことのある患者［重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。］ (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (6) 重症感染症を合併している患者［特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。］	
使用上の注意	**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが 30～70 mL/分の患者）［副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (2) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。］ (3) 肝障害のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］	**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。］ (2) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者［B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある（【警告】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）。］ (3) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。］ (4) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者［免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。］ (5) 重篤な骨髄機能低下のある患者［好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。］ (6) 降圧剤による治療中の患者［本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。］
	2. 重要な基本的注意 (1) 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤点滴静注時の infusion reaction として、発熱、発疹、疼痛、咳嗽等が高頻度に報告されており、約半数の患者で複数回の infusion reaction が報告されている。また、2 回目以降の投与時に初めて infusion reaction が発現したとの報告がある。患者の状態を十分に観察

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	オファツムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[「その他の注意」の項参照] (2) 遷延性のリンパ球減少（特に CD4 陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。 (3) 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[「その他の注意」の項参照] (4) 同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。 1）本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。 2）本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。 (5) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）で、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。	し、異常が認められた場合には適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（【警告】、<用法及び用量に関連する使用上の注意>及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること（【警告】、<用法及び用量に関連する使用上の注意>及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）。 (3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の治療開始後及び治療終了後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（【警告】、「1. 慎重投与」及び「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (4) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合には、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 (5) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤の投与により、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたとの報告がある。このような症状が発現した場合には、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。 (6) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイル

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th><th>オファツムマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>スによる感染症が生じる又は悪化する可能性があるので、患者の状態を十分観察すること。感染症が生じた場合には適切な治療を行うこと。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意
（続き）</td><td>3. 相互作用
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>ペントスタチン
(コホリン)</td><td>致命的な肺毒性が発現することがある。</td><td>機序は不明</td></tr></table></td><td>3. 相互作用</td></tr>
<tr><td>(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>シタラビン</td><td rowspan="2">骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。</td><td>in vivo 試験及び in vitro 試験において、シタラビンの活性代謝物である ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。</td></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤</td><td>ともに骨髄抑制作用を有する。</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td><td rowspan="2">ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。</td></tr><tr><td>不活化ワクチン</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td></tr><tr><td>免疫抑制剤</td><td>発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。</td><td>過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	オファツムマブ（遺伝子組換え）
	4. 副作用 慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験において、総症例 41 例中、40 例（97.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な自他覚症状は発熱 11 件（26.8%）、悪心 5 件（12.2%）、疲労 5 件（12.2%）、脱力感 5 件（12.2%）、嘔吐 3 件（7.3%）等であった。 主な臨床検査値異常は好中球減少 25 件(61.0%)、血小板減少 21 件（51.2%）、ヘモグロビン減少 15 件（36.6%）、赤血球減少 14 件（34.1%）等であった。（承認時）	**4. 副作用** 国内第 I 相試験、日本及び韓国で実施した第 I/II 相試験の日本人の評価症例 15 例中全例(100.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 15 例（100.0%)、好中球減少、白血球減少各 10 例（66.7%)、血中乳酸脱水素酵素増加 7 例（46.7%）であった。(承認時) 海外で実施した第 II 相試験の評価症例 223 例中 149 例（66.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 111 例（49.8%)、感染症 44 例（19.7%)、好中球減少 34 例（15.2%）であった。(承認時) 副作用の頻度については、海外で実施した第 II 相試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。
使用上の注意（続き）	**(1) 重大な副作用** **1) 骨髄抑制**（頻度不明）：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 2) **間質性肺炎**（頻度不明）: 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかに X 線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **3) 精神神経障害**（頻度不明）：錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **4) 腫瘍崩解症候群**（頻度不明）：腫瘍崩解症候群（初期症状：側腹部痛、血尿）があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（本剤の治	**(1) 重大な副作用** 1) **Infusion reaction**（49.8%）：アナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降、徐脈、心筋梗塞、肺水腫等を含む infusion reaction があらわれることがあり、また海外では死亡に至った例も報告されている。患者の状態を十分に観察し、重篤な infusion reaction が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（【警告】、<用法及び用量に関連する使用上の注意>及び「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2) **腫瘍崩壊症候群**（0.4%）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 3) **進行性多巣性白質脳症（PML）**（0.4%）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	オファツムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）	療効果が投与開始後１週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること）。 **5) 重症日和見感染**（頻度不明）：敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。 **6) 自己免疫性溶血性貧血**（頻度不明）：致命的な自己免疫性溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸血（放射線照射血）、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。 **7) 自己免疫性血小板減少症**（頻度不明）：自己免疫性血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **8) 赤芽球癆**（頻度不明）：赤芽球癆があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **9) 脳出血、肺出血、消化管出血**（頻度不明）：脳出血、肺出血、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **10) 出血性膀胱炎**（頻度不明）：出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 **11) 重篤な皮膚障害**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **12) 心不全**（頻度不明）：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置	麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) **B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪**（頻度不明）：B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、「1. 慎重投与」及び「2. 重要な基本的注意」の項参照） 5) **肝機能障害、黄疸**（0.9%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) **汎血球減少**（頻度不明）、**白血球減少**（2.2%）、**好中球減少**（15.2%）、**貧血**（5.8%）、**血小板減少**（1.8%）：重篤な血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。 7) **感染症**（19.7%）：細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) **心障害**（頻度不明）：心不全、心筋梗塞、肺水腫、心筋症等があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal**

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th><th>オファツムマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意
（続き）</td><td>を行うこと。
13) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>Necrolysis：TEN）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12) 重篤な腎障害（頻度不明）：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13) 血圧下降（頻度不明）：一過性の血圧下降があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) 重大な副作用（類薬）
1) 消化管穿孔：抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で消化管穿孔が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状：抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）が報告されている。また、治療終了後６ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td>(2) その他の副作用
下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上※</th><th>0.1～5%未満※</th><th>頻度不明※※</th></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素（症）</td><td>上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎</td></tr>
</table></td><td>(3) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>2%以上</th><th>2%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>－</td><td>－</td><td>過敏症、アナフィラキシー反応（アナフィラキシーショックを含む）</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>－</td><td>頻脈</td><td>低血圧、高血圧、動悸</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>フルダラビンリン酸エステル</th><th>オファツムマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐</td><td>便秘、口唇疱疹</td><td>食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>脱力感</td><td>下肢知覚異常、手指感覚異常</td><td>視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）、錯感覚注）</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>不整脈、脈拍数増加</td><td>浮腫、動悸</td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td></td><td></td><td>代謝性アシドーシス、膵酵素変化</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>LDH 上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン上昇</td><td>黄疸、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下</td><td>ウロビリン尿</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>皮膚瘙痒症</td><td>発疹、表皮剥離</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>BUN 上昇、蛋白尿</td><td>クレアチニン上昇</td><td>高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td></td><td>尿中結晶</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>発熱、疲労</td><td>疼痛、水痘、体重減少</td><td>悪寒、倦怠感、腰痛、CRP 上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅、無力症注）、インフルエンザ様症状注）、末梢性浮腫注）、四肢痛注）、粘膜障害</td></tr>
</table>
※：慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度
※※：海外添付文書等で記載のある副作用のため頻度不明
注）外国の臨床試験で報告された有害事象</td><td>
<table>
<tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽</td><td>咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症</td><td>胸部不快感</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢、腹痛</td><td>悪心、嘔吐</td><td>食欲減退</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>－</td><td>発疹、そう痒症、ほてり</td><td>蕁麻疹、潮紅</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>疲労、発熱</td><td>悪寒、筋肉痛、無力症</td><td>多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>－</td><td>高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症</td><td>血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。</td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</td></tr>
</table>

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	オファツムマブ（遺伝子組換え）
	(1) 胎児毒性及び催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。] (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験で乳汁中に移行することが認められている。］	(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。［本剤を用いた動物での出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていないが、サルを用いた胚胎児発生に関する試験においてオファツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児で末梢血 B 細胞数の減少及び脾臓重量の減少が認められている。］ (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。］
使用上の注意（続き）	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が限られている。]	**7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8. 過量投与 **徴候、症状**：外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。 **処置**： 本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。	
	9. 適用上の注意 **(1) 投与時**：調製後は速やかに使用し、残液は適切に廃棄すること。 **(2) 調製方法**： 1) 本剤は、通常 2.5 mL の注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル 20 mg/mL）、体表面積より計算した必要量をとり、日局生理食塩液 100 mL 以上に希釈する。 2) 他の薬剤との混注を避けること。［配合変化を起こす可能性がある。］ 3) 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。	**8. 適用上の注意** (1) 調製時 1) 目視による確認を行い、変色している場合は使用しないこと。 2) 希釈液として生理食塩液以外は使用しないこと。 3) 本剤はたん白製剤であるため、振盪しないこと。 4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 (2) 投与時 1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。 2) 他剤との混注はしないこと。

一般的名称	フルダラビンリン酸エステル	オファツムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意（続き）		(3) 投与速度 1) **初回投与時**：<用法及び用量に関連する使用上の注意>の記載に従って、4.5 時間以上かけて投与すること。 2) **2 回目以降の投与時**：直近の投与時に重度の副作用が発現しなかった場合には、<用法及び用量に関連する使用上の注意>の記載に従って、4 時間以上かけて投与すること。
	10. その他の注意 (1) フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。 (2) 本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。 (3) 固形腫瘍患者を対象とした外国の第Ⅰ相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間（中央値）は、13 日（範囲：3～25 日）であり、血小板については 16 日（範囲：2～32 日）であった。 (4) 動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められ、4 週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。 また、男性において、本剤による治療中、精子の DNA 損傷が認められたという報告がある。	**9. その他の注意** 本剤の投与と抗オファツムマブ抗体の発現との関連性は不明である。
添付文書の作成年月日	2015 年 6 月（第 20 版）	2015 年 11 月（第 4 版）