

審査報告書

平成 31 年 2 月 5 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 50 mg
[一 般 名] フルダラビンリン酸エステル
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 8 月 29 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にフルダラビンリン酸エステル 50 mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（10 の 3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）
[特 記 事 項] 「再生医療等製品の前処置薬に係る承認事項一部変更承認申請の取扱いについて」
（平成 30 年 8 月 27 日付け事務連絡）に基づく承認申請
迅速審査（平成 30 年 10 月 16 日付け薬生薬審発 1016 第 1 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

（下線部追加）

[用法及び用量]

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。

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

（下線部追加）

審査報告

平成 31 年 2 月 4 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	フルダラ静注用 50 mg
[一 般 名]	フルダラビンリン酸エステル
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 8 月 29 日
[剤形・含量]	1 パイアル中にフルダラビンリン酸エステル 50 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・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 <u>再生医療等製品の処置</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	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。 <u>再生医療等製品の処置</u> <u>承認された再生医療等製品の用法及び用量に基づき使用する。</u>
-------------	--

(下線部追加)

1. 総合評価

今般、再生医療等製品であるキムリア点滴静注の前処置として、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物、エトポシド、シタラビン及びベンダムスチン塩酸塩を用いたリンパ球除去化学療法を実施することが推奨されると判断された（「平成31年2月4日付け審査報告書 キムリア点滴静注」参照）。

添付文書による注意喚起が製造販売後に適切に実施され、また、フルダラビンリン酸エステル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、がん化学療法に十分な知識・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、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、フルダラビンリン酸エステルの用法・用量の詳細については、再生医療等製品であるキムリア点滴静注の用法及び用量又は使用方法に設定する。

なお、本承認事項一部変更承認申請は、「再生医療等製品の前処置薬に係る承認事項一部変更承認申請の取扱いについて」（平成30年8月27日付け事務連絡）に基づくものである。

[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

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

[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

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/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、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/m²（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。

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

[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、免疫不全の徴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ため、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、溶血性貧血の徴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ため、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ため併用しないこと。

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。

[禁 忌]（変更なし）

- (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/分未満の患者）[本剤は腎から排泄されるため、排泄遅延により副作用が強くなるおそれがある。]
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- (3) ペントスタチンを投与中の患者
- (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がある患者 [重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。]
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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可能性がある。]

[効能・効果に関連する使用上の注意]（変更なし）

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]（変更なし）

- (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。

＜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 25 mg/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。
[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取り、日局生理食塩液 100 mL 以上に希釈する。

以上