

# ARRANON G<sup>®</sup>

ARRANON G<sup>®</sup>

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

## アラノンジー<sup>®</sup> 静注用250mg

ARRANON G<sup>®</sup> Injection

ネララビン注射液

### 【警告】

(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)本剤投与後に、傾眠あるいはより重度の意識レベルの変化、痙攣などの中枢神経障害、しびれ感、錯感覚、脱力及び麻痺などの末梢性ニューロパシー、脱髄、ギラン・バレー症候群に類似する上行性末梢性ニューロパシー等の重度の神経系障害が報告されている。

これらの症状は、本剤の投与を中止しても完全に回復しない場合がある。神経系障害に対しては特に注意深く観察し、**神経系障害の徴候が認められた場合には重篤化するおそれがあるので、直ちに投与を中止するなど、適切な対応を行うこと**(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照)。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

「効能・効果」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」はp6～10を、副作用の詳細についてはp25～29をご参照ください。

# 目次

開発の経緯	4
製品の特徴	5
ドラッグインフォメーション	6
警告	6
禁忌	6
組成・性状	6
有効成分に関する理化学的知見	7
効能・効果	7
用法・用量	7
使用上の注意	8
1. 慎重投与	8
2. 重要な基本的注意	8
3. 相互作用	8
4. 副作用	8
5. 高齢者への投与	10
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	10
7. 小児等への投与	10
8. 過量投与	10
9. 適用上の注意	10
10. その他の注意	10
相互作用	11
併用注意	11
臨床試験成績	12
[海外における臨床試験成績]	12
第Ⅱ相臨床試験(16歳以上:PGAA2002)	12
第Ⅱ相臨床試験(21歳以下:PGAA2001)	16
[国内における臨床試験成績(中間解析)]	20
第Ⅰ相臨床試験(PGA105446)	20
[副作用発現率(承認時)]	25
薬物動態	30
[血漿中濃度]	30
成人患者における血漿中濃度(海外データ)	30
成人患者における血漿中濃度(個体値の推移)	30
[分布]	31
分布容積(海外データ)	31
血漿蛋白結合率( <i>in vitro</i> )	31
蓄積(海外データ)	31
中枢への移行(マウス、サル)	31
[代謝]( <i>in vitro</i> )	32
[排泄](海外データ)	32
[特別な患者集団における薬物動態]	32
小児(海外データ)	32

性差(海外データ)	33
高齢者(海外データ)	33
腎機能障害患者(海外データ)	33
肝機能障害患者	33
[薬物相互作用]	34
肝代謝酵素に対する影響( <i>in vitro</i> )	34
フルグラビンとの併用(海外データ)	34
非臨床試験に関する事項	35
[作用機序]	35
[薬効薬理]	36
抗腫瘍効果( <i>in vitro</i> 、マウス)	36
細胞選択性( <i>in vitro</i> )	37
[安全性薬理]	39
中枢神経系に及ぼす影響(サル)	39
心血管系に及ぼす影響(サル)	39
呼吸器系に及ぼす影響(サル)	39
[毒性試験]	40
単回投与毒性試験(マウス、サル)	40
反復投与毒性試験(マウス、サル、ラット)	40
生殖発生毒性試験(ウサギ)	40
遺伝毒性試験( <i>in vitro</i> )	40
局所刺激性試験	40
製剤学的事項	41
[製剤の安定性]	41
取扱い上の注意/包装/関連情報	42
[取扱い上の注意]	42
[包装]	42
[関連情報]	42
主要文献	43
資料請求先	43

アラノンジーは、造血器悪性腫瘍の治療薬として開発されたデオキシグアノシン (dGuo) 誘導体で、9-β-D-アラビノフラノシルグアニン(ara-G)のプロドラッグであり、1981年にKrenitskyらにより合成されました。

dGuoは、細胞内でデオキシシチジンキナーゼ(dCK)及びデオキシグアノシンキナーゼ(dGK)によりリン酸化されてデオキシグアノシン5'-三リン酸(dGTP)となり、DNA合成を阻害して細胞死をもたらします。また、dGuoのリン酸化反応はB細胞に比べてT細胞で比較的高いことから、T細胞系の腫瘍に対する効果が期待されました。しかしながら天然のdGuoはプリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)により異化されることから、PNPによる分解に対し抵抗性を有するdGuo誘導体の開発が行われ、ara-Gが見出されました。さらに、水溶性の低いara-Gに代わる水溶性の高いプロドラッグとしてアラノンジーが創出されました。

英国ウエルカム社(現グラクソ・スミスクライン社)において、1991年からアラノンジーの非臨床試験が開始され、1994年より米国立がん研究所(NCI)と共同で、臨床試験が行われました。1997年から3つの第Ⅱ相臨床試験が実施され、再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫に対する有効性が確認されました。それに伴い米国で2004年8月に希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)の指定を受け、2005年10月に承認されました。またEUでは2006年5月に承認申請が行われ、2007年8月に承認されています。

本邦においては、2006年3月に希少疾病用医薬品等指定申請を行い、2006年6月に指定を受けました。また、未承認薬使用問題検討会議における議論も考慮に入れ、海外臨床試験の成績に基づいて承認申請を行いました。2007年10月に再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫を効能・効果として承認に至りました。2008年12月現在、国内第Ⅰ相臨床試験を実施中です。

■ **アラノンジーは再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫の適応症を持つ初めての治療薬です。** (p7参照)

■ **アラノンジーの主要活性体であるara-Gは、T細胞に高い選択性を示しました。** (in vitro)

ヒトT細胞性白血病細胞株(CEM、CEM CD4+及びMOLT-4)に対し選択的な増殖抑制作用を示しました。 (p36参照)

■ **アラノンジーは再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫の患者さんに、寛解への可能性を広げます。(海外第Ⅱ相臨床試験)**

再発又は難治性T細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、寛解導入療法歴が1回(第一再発期)の症例では16歳以上:18%(2/11例)、21歳以下:42%(13/31例)、2回以上(第二再発期以降)の症例ではそれぞれ18%(5/28例)、13%(5/39例)の完全寛解率を示しました。(p12~19参照)

■ **難治性造血器悪性腫瘍<sup>※1</sup>を対象とした成人及び小児における海外臨床試験において発現した臨床検査値異常を含む主な有害事象<sup>※2</sup>は以下のとおりでした。**

成人: 難治性造血器悪性腫瘍<sup>※1</sup>を対象とした海外臨床試験における103例に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、貧血102例(99%)、血小板減少症89例(86%)、好中球減少症83例(81%)、及び疲労51例(50%)でした。

小児: 再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外臨床試験における84例(平均年齢11.9歳(範囲: 2.5~21.7歳))に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、貧血80例(95%)、好中球減少症79例(94%)、血小板減少症74例(88%)でした。

なお、重大な副作用として、神経系障害、血液障害、錯乱状態、感染症、腫瘍崩壊症候群が報告されています。

■ **アラノンジーの用量規制因子は神経毒性であり、難治性造血器悪性腫瘍<sup>※1</sup>を対象とした成人及び小児における海外臨床試験において、それぞれ72%(74/103例)、38%(32/84例)に神経系有害事象が認められています。**

※1: 本邦における効能・効果は、再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫である。  
 ※2: 本剤との関連性の有無にかかわらず発現した事象

**【効能・効果】**

再発又は難治性の下記疾患:  
 ・T細胞急性リンパ性白血病  
 ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫

「効能・効果」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」はp6~10を、副作用の詳細についてはp25~29をご参照ください。

# ドラッグインフォメーション

## 抗悪性腫瘍剤

劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

# アラノジー®

静注用250mg

ARRANON G® Injection

ネララビン注射液

警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。

## 警告

### 【警告】

- (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)本剤投与後に、傾眠あるいはより重度の意識レベルの変化、痙攣などの中枢神経障害、しびれ感、錯感覚、脱力及び麻痺などの末梢性ニューロパシー、脱髄、ギラン・バレー症候群に類似する上行性末梢性ニューロパシー等の重度の神経系障害が報告されている。  
これらの症状は、本剤の投与を中止しても完全に回復しない場合がある。神経系障害に対しては特に注意深く観察し、**神経系障害の徴候が認められた場合には重篤化するおそれがあるので、直ちに投与を中止するなど、適切な対応を行うこと**(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照)。  
なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

## 禁忌

【禁忌】(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

## 組成・性状

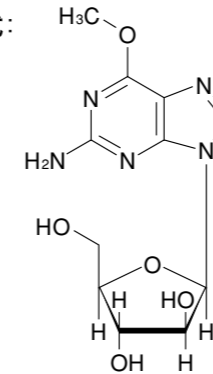
成分・含量	1バイアル(50mL)中にネララビン250mgを含有
添加物	塩化ナトリウム、塩酸(pH調節剤)、水酸化ナトリウム(pH調節剤)
性状	無色澄明の液 pH: 5.0~7.0

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ネララビン(Nelarabine)

化学名: 2-Amino-9-β-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine

構造式:



分子式: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

分子量: 297.27

性状: 白色の結晶性の粉末

## 効能・効果

再発又は難治性の下記疾患:

- ・T細胞急性リンパ性白血病
- ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫

## 用法・用量

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)神経毒性は本剤の用量規制因子である。本剤による治療を受けている患者においては神経系障害の徴候及び症状を注意深く観察すること。なお、Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)<sup>2)</sup>のグレード2以上に該当する神経系障害の徴候が認められた場合は、直ちに投与を中止すること(「警告」及び「副作用」の項参照)。
  - (2)本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する有効性及び安全性は確立していない。
- 注)CTCAE<sup>1)</sup> ver. 3.0に基づき評価する。ただし、「傾眠/意識レベルの低下」については、NCI-CTC ver. 2.0の「意識レベル低下」に従う。

## 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) 髄腔内化学療法による治療歴のある患者又は現在治療中の患者[神経系障害のリスクが高まるおそれがある。]
- (2) 全脳・全脊髄照射の施行歴のある患者[神経系障害のリスクが高まるおそれがある。]
- (3) 腎機能障害のある患者[本剤及び本剤の活性代謝物である9-β-D-アラビノフラノシルグアニン (ara-G) は一部腎から排泄されるため、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]
- (4) 肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (5) 高齢者の患者(「高齢者への投与」の項参照)

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。
- (2) 傾眠が発現することがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。
- (3) 本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して適切な避妊を行うよう指導すること(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

### 3. 相互作用

本剤はアデノシンデアミナーゼによって活性代謝物であるara-Gに変換される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アデノシンデアミナーゼ阻害剤 ベントスタチン	これらの薬剤との併用により、本剤の作用が減弱するおそれがある。なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とアデノシンデアミナーゼ阻害剤との併用は避けることが望ましい。	<i>In vitro</i> において併用によりネララビンからara-Gへの変換が阻害されることが示されている。

### 4. 副作用

難治性造血器悪性腫瘍<sup>†</sup>を対象とした成人及び小児における海外臨床試験において発現した臨床検査値異常を含む主な有害事象(本剤との関連性の有無にかかわらず発現した事象)は以下のとおりであった。

なお、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における有害事象の発現頻度は成人の臨床試験結果に基づいた。

成人: 難治性造血器悪性腫瘍<sup>†</sup>を対象とした海外臨床試験における103例に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、貧血102例(99%)、血小板減少症89例(86%)、好中球減少症83例(81%)、及び疲労51例(50%)であった。

小児: 再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外臨床試験における84例(平均年齢11.9歳(範囲: 2.5~21.7歳))に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、貧血80例(95%)、好中球減少症79例(94%)、血小板減少症74例(88%)であった。

†: 本邦における効能・効果は、再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫である。

### (1) 重大な副作用

- 1) **神経系障害**: 傾眠(23%)、末梢性ニューロパシー(感覚性及び運動性)(21%)、感覚減退(17%)、錯感覚(15%)及びてんかん様発作(痙攣、大発作痙攣、てんかん重積状態を含む)(1%)があらわれることがある。また、脱髄、ギラン・バレー症候群に類似した上行性の末梢性ニューロパシー、進行性多巣性白質脳症、あるいは致死的なてんかん重積状態も報告されている。神経系障害に対しては特に注意深く観察し、CTCAEのグレード2以上に該当するこれらの神経系の症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。
- 2) **血液障害**: 貧血(99%)、血小板減少症(86%)、好中球減少症(81%)、発熱性好中球減少症(12%)及び白血球減少症(3%<sup>注1)</sup>)があらわれることがある。血小板を含む全血算を定期的にモニタリングするとともに患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、休業期間の延長又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **錯乱状態**: 錯乱状態(8%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合は休業期間の延長又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **感染症**: 敗血症、菌血症、肺炎、真菌感染等の感染症(39%)があらわれることがある。本剤投与中に致死的な日和見感染をおこすおそれがあるので、異常が認められた場合は休業期間の延長又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **腫瘍崩壊症候群**: 腫瘍崩壊症候群(1%)があらわれることがある。高尿酸血症等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、輸液投与や高尿酸血症治療剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

	10~50%未満	1~10%未満
神経	めまい、頭痛	振戦、運動失調、健忘、味覚異常、平衡障害
眼		霧視
呼吸器	胸水、呼吸困難、咳嗽	喘鳴
消化器	下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、腹痛
肝臓		肝機能障害 <sup>注1)、2)</sup>
筋骨格	筋痛	筋力低下、関節痛、背部痛、四肢痛
全身	浮腫、末梢性浮腫、疼痛、発熱、疲労、無力症	歩行異常
その他		低カリウム血症 <sup>注1)</sup> 、低血糖症 <sup>注3)</sup> 、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、低血圧

注1) 小児を対象とした海外臨床試験において、10~50%未満に認められた有害事象

注2) AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン等の増加を含む。

注3) 小児を対象とした海外臨床試験に基づく発現頻度

## 5. 高齢者への投与

十分な症例数ではないものの海外臨床試験での探索的な分析の結果、65歳以上で神経系障害の発現率が高い傾向がみられているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は避妊するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[動物実験において、妊娠7～19日のウサギに本剤を8時間静脈内持続投与した結果、354mg/m<sup>2</sup>/日(成人用量の約24%)以上の投与量において、胆嚢無発生、肺分葉異常、胸骨分節の癒合又は過剰及び骨化遅延などの胎児の奇形及び変異の発現が対照群に比べて高い頻度で観察された。また、1180mg/m<sup>2</sup>/日以上(成人用量の約79%)の投与量においては欠指(第1指)、3540mg/m<sup>2</sup>/日(成人用量の約2倍)の投与量においては口蓋裂、母動物の体重増加量減少及び胎児体重の低値がみられた。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤又は本剤の活性代謝物であるara-Gがヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない)。

## 8. 過量投与

**徴候・症状:** 本剤の過量投与時の報告は知られていないが、過量投与により麻痺、昏睡を含む重度の神経系障害や骨髄抑制が発現し、場合によっては致死的な結果をもたらすおそれもある。海外の臨床試験において、本剤2200mg/m<sup>2</sup>を1、3、5日目に投与し、21日毎に繰り返したところ、2例にグレード3<sup>注)</sup>に該当する感覚性ニューロパシーが発現し、MRI検査においていずれも頸髄の脱髄と一致する所見が認められたとの報告がある。

**処置:** 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。本剤の過量投与が疑われた場合は、適切な対症療法を行うこと。

注) グレード分類は、SWOG(Southwest Oncology Group) toxicity criteriaにより評価した。

## 9. 適用上の注意

- (1) 投与経路: 本剤は静脈内にのみ投与すること。
- (2) 投与时:
- 1) 本剤は希釈せずに使用すること。
  - 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

## 10. その他の注意

- (1) 本剤のがん原性試験は実施していないが、L5178Y/TKマウスリンパ腫細胞を用いた検討において、代謝活性化の有無にかかわらず、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている。また、類薬において二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

本剤はアデノシンデアミナーゼによって活性代謝物であるara-Gに変換される。

## 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アデノシンデアミナーゼ阻害剤 ベントスタチン	これらの薬剤との併用により、本剤の作用が減弱するおそれがある。なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とアデノシンデアミナーゼ阻害剤との併用は避けることが望ましい。	<i>In vitro</i> において併用によりネララビンからara-Gへの変換が阻害されることが示されている。

2007年10月作成添付文書より

# 臨床試験成績

「効能・効果」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」はp6～10を、副作用の詳細についてはp25～29をご参照ください。

本剤は海外第I/II相臨床試験成績を基に承認されました。国内における臨床試験は現在実施中です。海外第II相臨床試験結果には、国内の承認内容と異なる用法・用量を用いた成績が含まれています。

## 海外における臨床試験成績

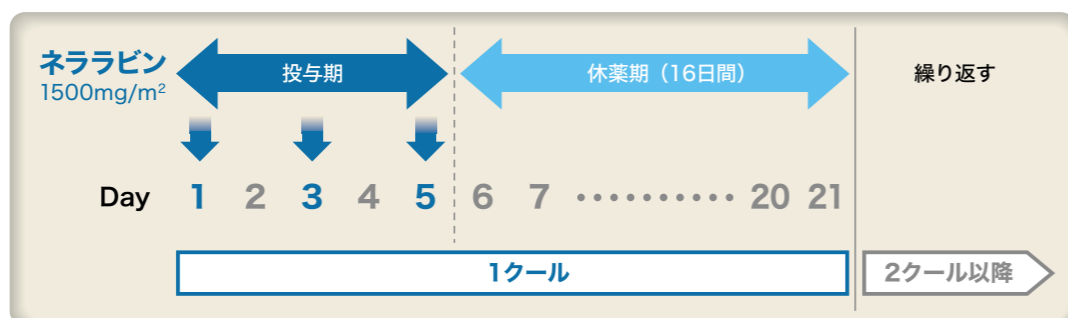
### 第II相臨床試験(16歳以上:PGAA2002)

#### 試験方法

実施国 | 米国

対象 | 再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫(T-LBL)と診断された16歳以上の患者39例

投与方法 | ネララビン1500mg/m<sup>2</sup>\*を1、3、5日目に2時間かけて静脈内投与し、その後16日間休薬する。この21日間を1クールとして治療を繰り返す。なお、1クール目又は2クール目で効果が認められた患者には地固め療法としてさらに2クール追加投与することとし、その後の治療については治験責任医師の判断で継続できることとした。



※:本試験の計画時にはネララビンの投与量を2200mg/m<sup>2</sup>としていたが、別試験において重篤な上行性の末梢性ニューロパシーが報告されたため、本試験においては投与量を1500mg/m<sup>2</sup>へ減量した。なお、2200mg/m<sup>2</sup>が投与された症例は3例であった。

#### 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### 【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

#### 【使用上の注意】(抜粋)

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)  
(5)高齢者の患者(「高齢者への投与」の項参照)

評価基準 | 本試験における主な有効性の判定基準は以下のとおりであった。

	T-ALL	T-LBL
CR:完全寛解 (Complete Response)	好中球数>1,500/μL、末梢血で芽球なし、血小板数>100,000/μL、骨髄細胞性>20%、骨髄の芽球<5%、髄外病変なし。	すべての測定可能な病変の消失、すべての関連する生化学検査において異常を認めず、新たな病変の出現なし。
シアーレスター CR*	CRに準じる。ただし、造血機能の回復は伴わなくてもよい。	

CR及びCR\*の持続期間を算出する際には、ネララビンにより得られた寛解が維持されている間に次の治療を受けた場合であっても、寛解が維持されている間はすべて寛解期間に含めた。また、生存期間はネララビンの投与開始日を起点とし、追跡不能又は試験終了時に生存していた場合は最終確認日で追跡を終了した。

観察期間 | 治療完了後、1年目は3ヵ月ごとに評価し、その後5年間又は再発までの期間は6ヵ月ごとに安全性(及び可能であれば有効性)を評価した。組み入れ後10年間は、生存患者を追跡することとした。

#### 患者背景

寛解導入療法歴1回群	過去に受けた寛解導入療法の数が1回の患者
寛解導入療法歴2回以上群	過去に受けた寛解導入療法の数が2回以上の患者

項目		寛解導入療法歴 1回群 (11例)	寛解導入療法歴 2回以上群 (28例)	合計 (39例)
年齢(歳)	中央値 [範囲]	30.0 [23~66]	34.0 [16~65]	34.0 [16~66]
性別 例数(%)	男性 女性	9 (82%) 2 (18%)	23 (82%) 5 (18%)	32 (82%) 7 (18%)
診断名 例数(%)	T-ALL T-LBL	9 (82%) 2 (18%)	17 (61%) 11 (39%)	26 (67%) 13 (33%)
直前の寛解導入療法 による効果 例数(%)	CR CRに至らず	9 (82%) 2 (18%)	11 (39%) 17 (61%)	20 (51%) 19 (49%)
前治療の種類 例数(%)	化学療法 放射線療法 骨髄移植 手術 免疫療法	10 (91%) 2 (18%) 1 ( 9%) 1 ( 9%) 0	27 (96%) 12 (43%) 4 (14%) 2 ( 7%) 2 ( 7%)	37 (95%) 14 (36%) 5 (13%) 3 ( 8%) 2 ( 5%)

#### 【使用上の注意】(抜粋)

##### 5. 高齢者への投与

十分な症例数ではないものの海外臨床試験での探索的な分析の結果、65歳以上で神経系障害の発現率が高い傾向がみられているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

##### 8. 過量投与

**徴候・症状:** 本剤の過量投与時の報告は知られていないが、過量投与により麻痺、昏睡を含む重度の神経系障害や骨髄抑制が発現し、場合によっては致死的な結果をもたらすおそれもある。海外の臨床試験において、本剤2200mg/m<sup>2</sup>を1、3、5日目に投与し、21日毎に繰り返したところ、2例にグレード3<sup>※</sup>に該当する感覚性ニューロパシーが発現し、MRI検査においていずれも頸髄の脱髄と一致する所見が認められたとの報告がある。  
**処置:** 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。本剤の過量投与が疑われた場合は、適切な対症療法を行うこと。

注) グレード分類は、SWOG (Southwest Oncology Group) toxicity criteria により評価した。

##### 10. その他の注意

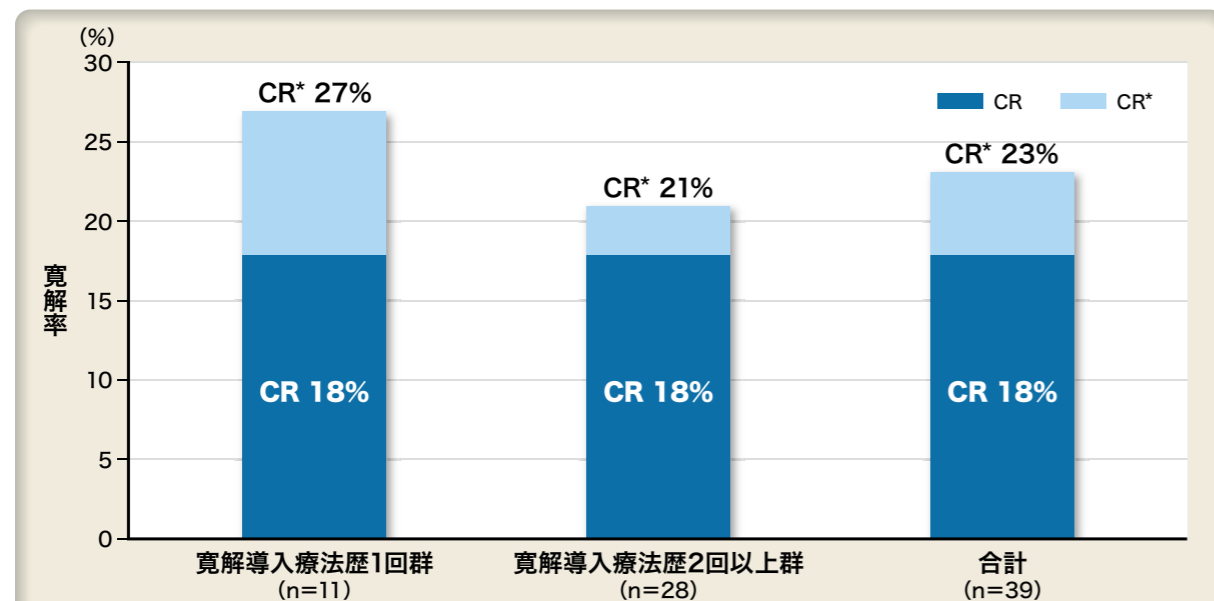
(2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

## 有効性

### 寛解率及び寛解持続期間

CRが得られた患者は計7例(18%)であった。このうち5例は過去に寛解導入療法を2回以上受けており、残る2例は1回の寛解導入療法を受けていた。CR率は、ネララビン投与前の寛解導入療法の回数にかかわらず18%であった。CR\*率は23%(9/39例)であった。疾患別ではT-ALL26例中4例(15%)(95%信頼区間:4~35%)にCRが得られ、T-LBLでは13例中3例(23%)(95%信頼区間:5~54%)にCRが得られた。

CRの持続期間の範囲(最小値~最大値)は、15.1~212.0週間であり、CR\*の持続期間の範囲は4.0~215.0週間であった。



	寛解導入療法歴1回群 (11例)	寛解導入療法歴2回以上群 (28例)	合計 (39例)	
CR	例数(%) [95%信頼区間]	2 (18%) [2~52]	5 (18%) [6~37]	7 (18%) [8~34]
	持続期間(週)	51.0及び212.0	15.1~195.4以上	15.1~212.0
CR*	例数(%) [95%信頼区間]	3 (27%) [6~61]	6 (21%) [8~41]	9 (23%) [11~39]
	持続期間(週)	4.7~215.0	4.0~195.4以上	4.0~215.0

CR:完全寛解 CR\*:CRに準じる。ただし、造血機能の回復は伴わなくてもよい。

### 生存期間

全投与症例39例における生存期間中央値は20.4週間(95%信頼区間:12.9~36.4週間)であった。寛解導入療法歴1回群の生存期間中央値は20.1週間(95%信頼区間:12.0~220週間)、寛解導入療法歴2回以上群の生存期間中央値は20.6週間(95%信頼区間:10.4~36.4週間)であった。

	寛解導入療法歴1回群 (11例)	寛解導入療法歴2回以上群 (28例)	合計 (39例)
中央値(週) [95%信頼区間]	20.1 [12.0~220]	20.6 [10.4~36.4]	20.4 [12.9~36.4]

Kaplan-Meier法による

### 1年生存率

全投与症例39例における1年生存率は31%(95%信頼区間:16~45%)であった。また、寛解導入療法歴1回群の1年生存率は36%(95%信頼区間:8~65%)、寛解導入療法歴2回以上群の1年生存率は29%(95%信頼区間:12~45%)であった。

	寛解導入療法歴1回群 (11例)	寛解導入療法歴2回以上群 (28例)	合計 (39例)
例数(%) [95%信頼区間]	4 (36%) [8~65]	8 (29%) [12~45]	12 (31%) [16~45]

## 安全性

因果関係を問わない有害事象が全投与症例39例中38例(97%)で認められた。発現頻度の高かった有害事象はヘモグロビン減少34例(87%)、血小板数減少28例(72%)、好中球数減少25例(64%)などの血液学的な臨床検査値の異常であった。その他の主な有害事象は疲労23例(59%)、末梢性感覚ニューロパシー14例(36%)、悪心13例(33%)及び呼吸困難12例(31%)であった。

審査資料

### 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### 【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

### 【使用上の注意】(抜粋)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(5) 高齢者の患者(「高齢者への投与」の項参照)

5. 高齢者への投与

十分な症例数ではないものの海外臨床試験での探索的な分析の結果、65歳以上で神経系障害の発現率が高い傾向がみられているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. その他の注意

(2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

海外での臨床試験であり、国内の承認内容と異なる用法・用量を用いた臨床試験の成績が含まれています。

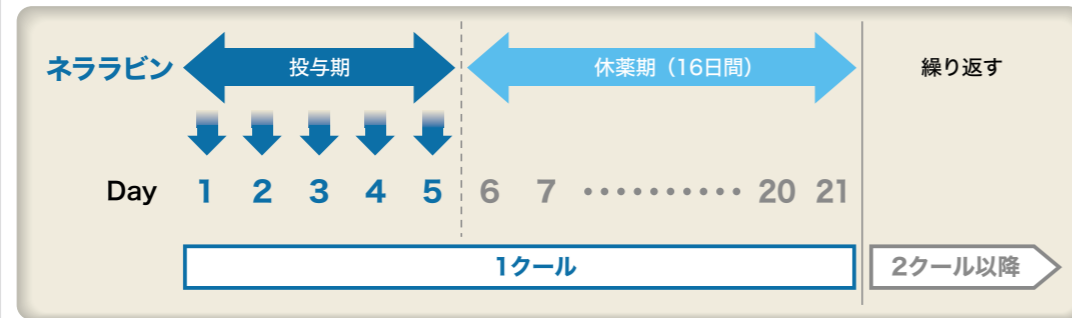
## 第II相臨床試験(21歳以下:PGAA2001)

### 試験方法

**実施国** | 米国、カナダ及びオーストラリア

**対象** | 診断時に21歳以下であった再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)、ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫(T-LBL)を含むT細胞非ホジキンリンパ腫(T-NHL)の患者151例

**投与方法** | ネララビン400mg/m<sup>2</sup>、650mg/m<sup>2</sup>、900mg/m<sup>2</sup>\*<sup>1</sup>又は1200mg/m<sup>2</sup>\*<sup>1</sup>を5日間連日で、1日1回、1時間かけて静脈内投与し、その後16日間休薬する。この21日間を1クールとして治療を繰り返す。また、症状の悪化やコントロールできない有害事象の発現、ネララビンの治療を継続しても効果が期待できない場合、もしくはネララビン治療2年間継続のいずれかの状態にならない限り、21日ごとの治療クールを繰り返すこととした。  
(400mg/m<sup>2</sup>投与例:49例、650mg/m<sup>2</sup>投与例:84例、900mg/m<sup>2</sup>投与例:18例\*<sup>2</sup>)



\*<sup>1</sup>:本試験において最初にネララビン1200mg/m<sup>2</sup>を1~5日目に投与された患者においてグレード4の神経系障害の有害事象が報告されたため、本試験における最高投与量は900mg/m<sup>2</sup>と設定した。しかし900mg/m<sup>2</sup>へ減量した後もネララビンと因果関係の否定できない重篤な神経系障害の有害事象が報告されたため、投与量をさらに減量し650mg/m<sup>2</sup>とした。  
\*<sup>2</sup>:1200mg/m<sup>2</sup>が投与された1例を含む。

#### 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### 【効能・効果】

再発又は難治性の下記疾患：  
・T細胞急性リンパ性白血病  
・T細胞リンパ芽球性リンパ腫

#### 【使用上の注意】(抜粋)

##### 7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない)。

##### 10.その他の注意

(2)本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

**評価基準** | 本試験における主な有効性の判定基準は以下のとおりであった。

<b>CR:完全寛解</b> (Complete Response)	骨髄の芽球≤5%、髄外病変なし、好中球数>1,500/μL、血小板数>100,000/μL、ヘモグロビン≥10g/dL(2歳未満)又は≥11g/dL(2歳以上)。
<b>CR*</b>	CRに準じる。ただし、造血機能の回復は伴わなくてもよい。

CR及びCR\*の持続期間を算出する際には、ネララビンにより得られた寛解が維持されている間に次の治療を受けた場合であっても、寛解が維持されている間はすべて寛解期間に含めた。また、生存期間はネララビンの投与開始日を起点とし、追跡不能又は試験終了時に生存していた場合は最終確認日で追跡を終了した。

### 患者背景(650mg/m<sup>2</sup>投与例)

<b>第一再発期</b>	第一再発期(骨髄芽球25%超で中枢神経系以外の骨髄外再発の有無は問わない)の再発・難治性のT-ALL/T-LBL患者
<b>第二再発期以降</b>	第二再発期(骨髄芽球25%超で中枢神経系以外の骨髄外再発の有無は問わない)以降の再発・難治性のT-ALL/T-LBL患者
<b>中枢神経浸潤症例</b>	中枢神経浸潤(CNS2:白血球数5/mm <sup>3</sup> 未満で細胞診陽性の例、CNS3:白血球数5/mm <sup>3</sup> 以上で細胞診陽性)及び骨髄に病変(骨髄の芽球>5%)のある再発・難治性のT-ALL/T-LBL患者
<b>髄外病変を有する症例</b>	中枢神経系に病変が局在している患者を除いた髄外病変を有する患者で、骨髄芽球数25%未満の再発・難治性のT-ALL/T-LBL患者(中枢神経系に局在する再発は除く)

項目		第一再発期 (31例)	第二再発期以降 (39例)	中枢神経 浸潤症例 (6例)	髄外病変を 有する症例 (8例)	合計 (84例)
年齢(歳)	中央値 [範囲]	11.47 [3.2~21.7]	10.87 [2.5~20.0]	14.29 [6.0~17.9]	15.21 [8.8~21.3]	11.94 [2.5~21.7]
性別 例数(%)	男性 女性	27 ( 87%) 4 ( 13%)	25 ( 64%) 14 ( 36%)	4 ( 67%) 2 ( 33%)	6 ( 75%) 2 ( 25%)	62 ( 74%) 22 ( 26%)
診断名 例数(%)	T-ALL T-LBL	28 ( 90%) 3 ( 10%)	31 ( 79%) 8 ( 21%)	4 ( 67%) 2 ( 33%)	2 ( 25%) 6 ( 75%)	65 ( 77%) 19 ( 23%)
直前の寛解導入療法 による効果 例数(%)	CR CRに至らず 不明	20 ( 65%) 9 ( 29%) 2 ( 6%)	17 ( 44%) 22 ( 56%) 0	2 ( 33%) 3 ( 50%) 1 ( 17%)	5 ( 63%) 3 ( 38%) 0	44 ( 52%) 37 ( 44%) 3 ( 4%)
前治療の種類 例数(%)	化学療法 放射線療法 骨髄移植 手術	31 (100%) 9 ( 29%) 2 ( 6%) 6 ( 19%)	39 (100%) 25 ( 64%) 8 ( 21%) 7 ( 18%)	6 (100%) 2 ( 33%) 1 ( 17%) 1 ( 17%)	8 (100%) 4 ( 50%) 1 ( 13%) 2 ( 25%)	84 (100%) 40 ( 48%) 12 ( 14%) 16 ( 19%)

本試験において650mg/m<sup>2</sup>の投与を受けた第一再発期及び第二再発期以降の患者を本項における有効性の集計解析対象(70例)、650mg/m<sup>2</sup>の投与を受けた患者全体を本項における安全性の集計解析対象(84例)とした。

#### 【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。  
通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意(抜粋)

(1)神経毒性は本剤の用量規制因子である。本剤による治療を受けている患者においては神経系障害の徴候及び症状を注意深く観察すること。なお、Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)<sup>1)</sup>のグレード2以上に該当する神経系障害の徴候が認められた場合は、直ちに投与を中止すること(「警告」及び「副作用」の項参照)。

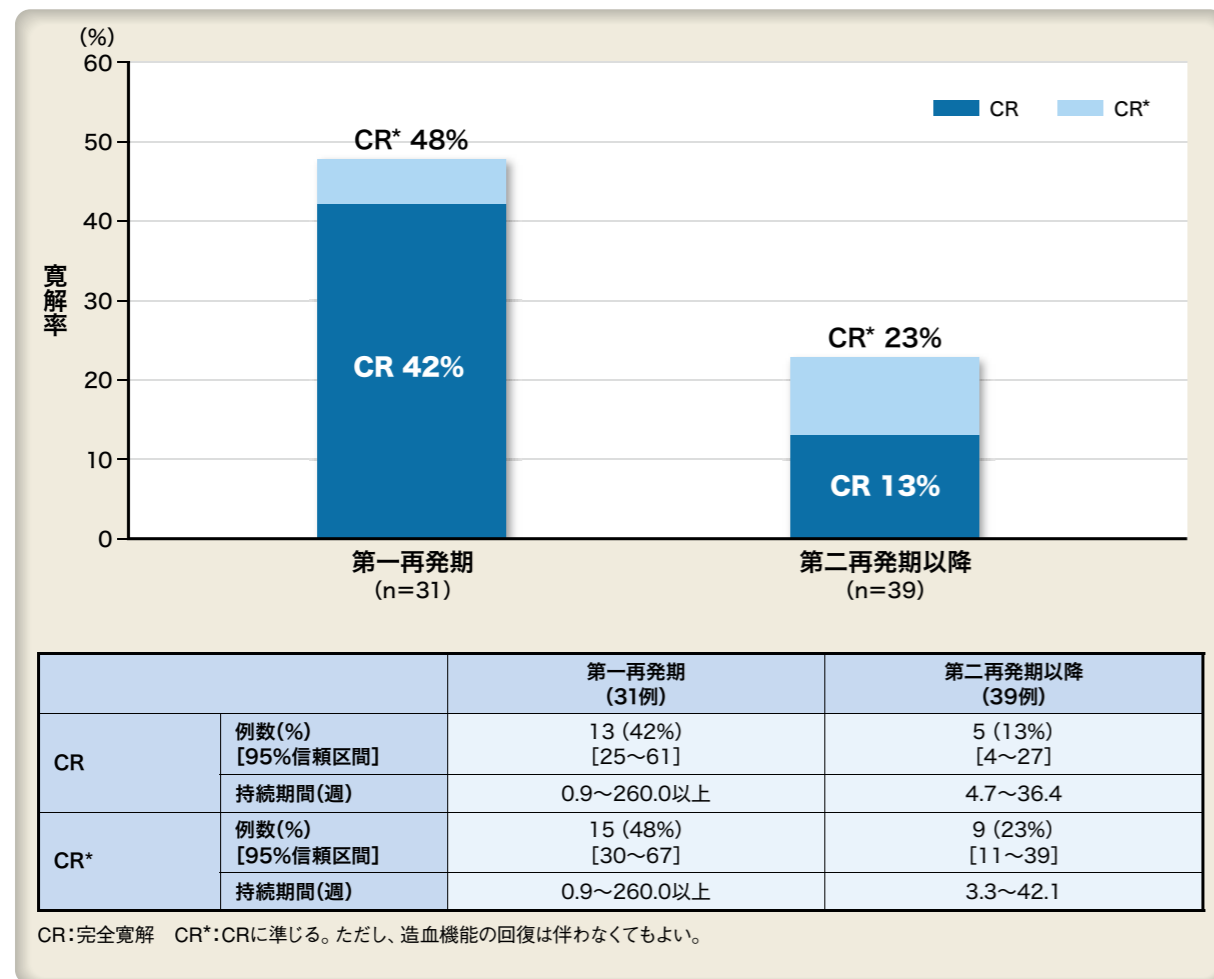
注)CTCAE<sup>1)</sup> ver. 3.0に基づき評価する。ただし、「傾眠/意識レベルの低下」については、NCI-CTC ver. 2.0の「意識レベル低下」に従う。

## 有効性(650mg/m<sup>2</sup>投与例)

### 寛解率及び寛解持続期間

第一再発期においてCRが得られたのは31例中13例、CR率は42% (95%信頼区間: 25~61%)であり、CR\*率は48%であった。第二再発期以降でCRが得られたのは39例中5例、CR率は13% (95%信頼区間: 4~27%)であり、CR\*率は23%であった。

第一再発期の患者におけるCR持続期間の範囲(最小値~最大値)は0.9~260.0週間以上であった。CRが得られた13例のうち9例では4週間以上持続し、7例では130週間以上持続した。また、CR\*の持続期間は0.9~260.0週間以上であった。第二再発期以降においてはCR持続期間は4.7~36.4週間であり、CR\*の持続期間は3.3~42.1週間であった。



#### 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### 【効能・効果】

再発又は難治性の下記疾患：  
 ・T細胞急性リンパ性白血病  
 ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫

### 生存期間

650mg/m<sup>2</sup>投与例における生存期間中央値は、第一再発期で33.3週間(95%信頼区間:24.1~93.6週間)、第二再発期以降で13.1週間(95%信頼区間:8.7~17.4週間)であった。

	第一再発期 (31例)	第二再発期以降 (39例)
中央値(週) [95%信頼区間]	33.3 [24.1~93.6]	13.1 [8.7~17.4]

Kaplan-Meier法による

### 1年生存率

650mg/m<sup>2</sup>投与例における1年生存率は、第一再発期で33% (95%信頼区間:16~50%)であった。1年後に生存が確認された10例中9例は、ネララビン投与後に同種骨髄移植を受けた。第二再発期以降の1年生存率は14% (95%信頼区間:3~26%)であった。

	第一再発期 (31例)	第二再発期以降 (39例)
例数(%) [95%信頼区間]	10 (33%) [16~50]	5 (14%) [3~26]

## 安全性

安全性解析対象84例において、臨床検査値異常を含む因果関係を問わない有害事象は83例(99%)で認められ、主なものは貧血80例(95%)、好中球減少症79例(94%)、血小板減少症74例(88%)であった。

審査資料

#### 【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup> (体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意 (抜粋)

(1) 神経毒性は本剤の用量規制因子である。本剤による治療を受けている患者においては神経系障害の徴候及び症状を注意深く観察すること。なお、Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)<sup>注)</sup>のグレード2以上に該当する神経系障害の徴候が認められた場合は、直ちに投与を中止すること(「警告」及び「副作用」の項参照)。

注) CTCAE<sup>1)</sup> ver. 3.0に基づき評価する。ただし、「傾眠/意識レベルの低下」については、NCI-CTC ver. 2.0の「意識レベル低下」に従う。

#### 【使用上の注意】(抜粋)

##### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない)。

##### 10. その他の注意

(2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

本剤は海外第I/II相臨床試験成績を基に承認されました。国内における臨床試験は現在実施中です。

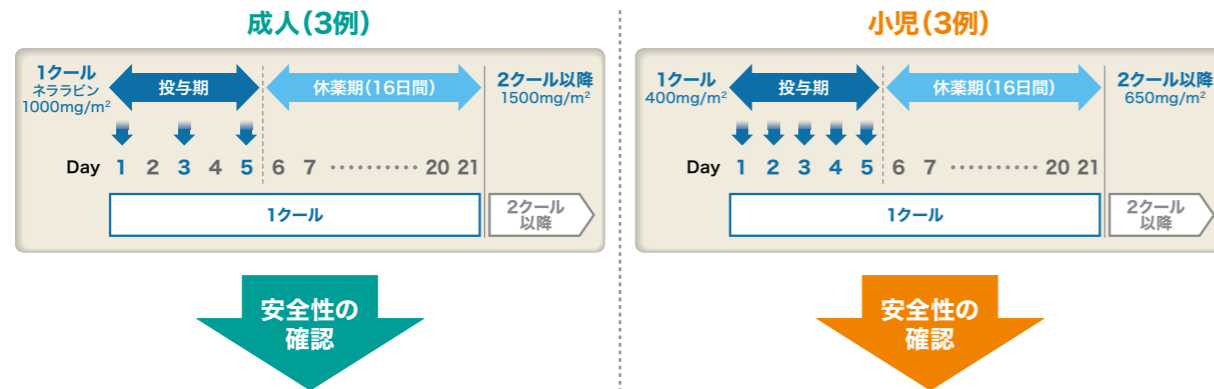
## 国内における臨床試験成績(中間解析)<sup>2)</sup> 第I相臨床試験(PGA105446)

### 試験方法

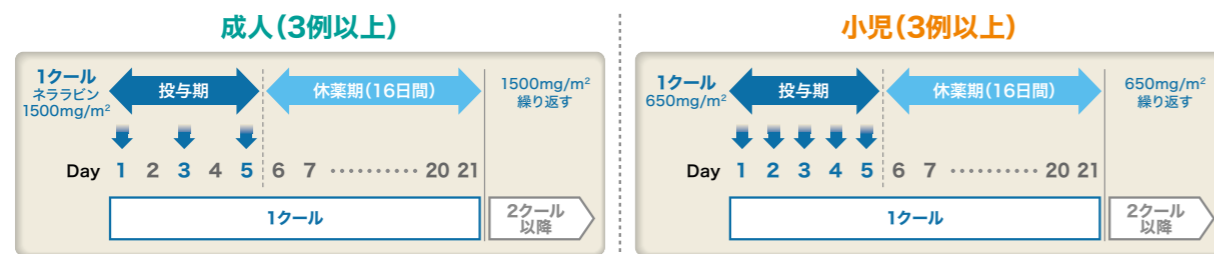
**対象** 日本人の再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫(T-LBL)患者11例(成人7例、小児4例)

**投与方法** 成人及び小児それぞれに最初に登録された3例目まで、第1クールとしてネララビンの低用量(成人1000mg/m<sup>2</sup>、小児400mg/m<sup>2</sup>)を投与し、1クール目の忍容性に問題がない場合には、次クール以降は海外における推奨用量(成人1500mg/m<sup>2</sup>、小児650mg/m<sup>2</sup>)を投与した。成人および小児それぞれ3例において忍容性に問題がないことを確認後、4例目からは推奨用量を1クールから投与することとした。

**Cohort 1: 第1クールは低用量を投与し、第2クールから通常用量を投与する**



**Cohort 2: 第1クールから通常用量を投与する**



#### 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

**評価基準** 本試験における主な有効性の判定基準は以下のとおりであった。

	骨髄浸潤を伴う場合 (T-ALL又はT-LBL)	骨髄浸潤を伴わない場合 (T-LBL)
<b>CR:完全寛解</b> (Complete Response)	骨髄の芽球≤5%、末梢血で芽球なし、好中球数>1,500/μL、血小板数>100,000/μL、髄外白血病なし、T-ALL/T-LBLに伴う症状なし。	4週間以上の間、以下のすべてを満たす:測定可能な病変の完全消失、新たな病変の出現なし、T-LBLに伴う症状なし、腫瘍マーカーの変動なし。
<b>CR*</b>	骨髄の芽球≤5%、末梢血で芽球なし、髄外白血病なし、T-ALL/T-LBLに伴う症状なし。	-

### 患者背景

項目		成人(7例)	小児(4例)	合計(11例)
年齢(歳)	中央値	17	6	16
	【範囲】	[15~48]	[2~11]	[2~48]
性別 例数(%)	男性	6 (86%)	3 (75%)	9 (82%)
	女性	1 (14%)	1 (25%)	2 (18%)
体重(kg)	平均値±標準偏差	56.6±8.5	23.2±11.9	44.4±19.2
	中央値	55.0	20.8	53.9
	【範囲】	[41.0~66.3]	[12.1~39.0]	[12.1~66.3]
診断名(例数)	T-ALL	4	4	8
	T-LBL	3	0	3

#### 【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

#### 【使用上の注意】(抜粋)

##### 7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない)。

##### 10.その他の注意

(2)本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

## 有効性

### ■ 抗腫瘍効果

完全寛解(CR)が得られたのは成人7例中1例、小児4例中2例であった。このうち成人2例、小児1例はネララビン投与後に同種造血幹細胞移植を受けた。

	成人 (7例)	小児 (4例)
T-ALL	4	4
CR	1	2
SD	1	-
無効	2	2
T-LBL	3	0
SD	1	-
PD	2	-

CR:完全寛解 SD:安定 PD:進行 例数

#### 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### ■ 有効性一覧(成人)

症例番号 診断名	評価時期	効果判定	主要な効果判定基準	
			測定可能病変の最長径和	芽球
1 T-LBL	投与前	-	155mm	8.0%
	1クール終了後	PD	178mm	66.0%
4 T-LBL	投与前	-	67.7mm	0%
	1クール終了後	PD	127.1mm	-
5 T-ALL	投与前	-	66.5mm	31.6%
	1クール終了後	無効	55.9mm	0%
	2クール終了後	無効	49.6mm	0%
	3クール終了後	無効	47.8mm	0%
11 T-LBL	投与前	-	20mm	0%
	1クール終了後	SD	20mm	-
	2クール終了後	SD	17mm	-
	3クール終了後 最終観察時	PD	20mm	-
13 T-ALL	投与前	-	-	93.0%
	1クール終了後	無効	-	9.0%
	2クール終了後	CR	-	4.3%
	3クール終了後	CR	-	3.8%
15 T-ALL	投与前	-	79.2mm	0%
	1クール終了後	SD	97.6mm	-
17 T-ALL	投与前	-	-	93.0%
	1クール終了後	無効	-	91.0%

CR:完全寛解 SD:安定 PD:進行 -:測定結果なし

#### 【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

#### 【使用上の注意】(抜粋)

##### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない)。

##### 10. その他の注意

(2)本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

■ 有効性一覧(小児)

症例番号 診断名	評価時期	効果判定	主要な効果判定基準	
			測定可能病変の最長径和	芽球
3 T-ALL	投与前	-	95.7mm	50.8%
	1クール終了後	無効	92.6mm	0%
	2クール終了後	無効	92.6mm	0%
	3クール終了後	無効	85.8mm	0%
	4クール終了後	無効	95.4mm	2.8%
	5クール終了後	無効	99.1mm	0%
6 T-ALL	投与前	-	-	23.8%
	1クール終了後	CR*	-	0%
	2クール終了後	CR*	-	0%
	3クール終了後	CR	-	0%
	4クール終了後	CR*	-	0%
12 T-ALL	投与前	-	-	87.0%
	1クール終了後	無効	-	89.0%
16 T-ALL	投与前	-	-	54.0%
	1クール終了後	無効	-	9.5%
	2クール終了後	CR	-	4.0%
	3クール終了後	CR	-	3.0%
	4クール終了後	CR	-	3.5%
	5クール終了後	CR	-	2.0%

CR:完全寛解 CR\*:造血の回復を伴わない完全寛解 -:測定結果なし

安全性

臨床検査値異常を含む因果関係を問わない有害事象は全投与症例11例中11例(100%)で認められた。主なものは、成人(7例)では傾眠7例(100%)、悪心5例(71%)であり、小児(4例)ではリンパ球数減少3例(75%)、白血球数減少3例(75%)、ヘモグロビン減少3例(75%)、尿中血陽性3例(75%)であった。

社内資料

**【承認条件】**  
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**【用法・用量】**  
通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。  
通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

**【使用上の注意】(抜粋)**  
**7. 小児等への投与**  
低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない)。  
**10. その他の注意**  
(2)本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

副作用発現率(承認時)

難治性造血器悪性腫瘍<sup>※1</sup>を対象とした成人及び小児における海外臨床試験において発現した臨床検査値異常を含む主な有害事象(本剤との関連性の有無にかかわらず発現した事象)は以下のとおりであった。

成人:難治性造血器悪性腫瘍<sup>※1</sup>を対象とした海外臨床試験における103例<sup>※2</sup>に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、貧血102例(99%)、血小板減少症89例(86%)、好中球減少症83例(81%)、及び疲労51例(50%)であった。

小児:再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外臨床試験における84例(平均年齢11.9歳(範囲:2.5~21.7歳))に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、貧血80例(95%)、好中球減少症79例(94%)、血小板減少症74例(88%)であった。

※1:本邦における効能・効果は、再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫である。

※2:慢性リンパ性白血病患者67例を含む。

なお、重大な副作用として、神経系障害、血液障害、錯乱状態、感染症、腫瘍崩壊症候群が報告されている。

■ 海外第Ⅱ相臨床試験(成人)における血液障害<sup>※3</sup>

	例数 (%)					合計 (n=103)
	グレード <sup>※4</sup>				合計	
	1	2	3	4以上		
血液障害の有害事象発現例数	7( 7%)	19(18%)	23(22%)	54(52%)	103(100%)	
貧血に分類された有害事象発現例数	31(30%)	36(35%)	21(20%)	14(14%)	102( 99%)	
臨床検査値異常・ヘモグロビン ヘモグロビン減少	31(30%)	39(38%)	18(17%)	13(13%)	101( 98%)	
貧血	9( 9%)	13(13%)	7( 7%)	2( 2%)	31( 30%)	
	0	0	1( 1%)	1( 1%)	2( 2%)	
血小板減少症に分類された有害事象発現例数	15(15%)	13(13%)	38(37%)	23(22%)	89( 86%)	
臨床検査値異常・血小板	16(16%)	13(13%)	38(37%)	21(20%)	88( 85%)	
血小板数減少	4( 4%)	6( 6%)	7( 7%)	10(10%)	27( 26%)	
血小板減少症	0	0	1( 1%)	1( 1%)	2( 2%)	
好中球減少症に分類された有害事象発現例数	3( 3%)	16(16%)	14(14%)	50(49%)	83( 81%)	
臨床検査値異常・好中球数	2( 2%)	15(15%)	15(15%)	49(48%)	81( 79%)	
好中球数減少	2( 2%)	6( 6%)	4( 4%)	12(12%)	24( 23%)	
好中球減少症	0	0	1( 1%)	1( 1%)	2( 2%)	

社内集計

■ 海外第Ⅱ相臨床試験(小児)における血液障害<sup>※3</sup>

	例数 (%)					合計 (n=84)
	グレード <sup>※4</sup>				合計	
	1	2	3	4以上		
血液障害の有害事象発現例数	2( 2%)	6( 7%)	20(24%)	55(65%)	83(99%)	
貧血に分類された有害事象発現例数	10(12%)	24(29%)	38(45%)	8(10%)	80(95%)	
臨床検査値異常・ヘモグロビン ヘモグロビン減少	11(13%)	23(27%)	38(45%)	8(10%)	80(95%)	
貧血	5( 6%)	4( 5%)	19(23%)	4( 5%)	32(38%)	
血小板減少症に分類された有害事象発現例数	19(23%)	5( 6%)	23(27%)	27(32%)	74(88%)	
臨床検査値異常・血小板	16(19%)	5( 6%)	32(38%)	18(21%)	71(85%)	
血小板数減少	4( 5%)	1( 1%)	4( 5%)	16(19%)	25(30%)	
好中球減少症に分類された有害事象発現例数	5( 6%)	8(10%)	14(17%)	52(62%)	79(94%)	
臨床検査値異常・好中球数	5( 6%)	8(10%)	15(18%)	51(61%)	79(94%)	
好中球数減少	1( 1%)	0	8(10%)	22(26%)	31(37%)	
好中球減少症	0	0	0	1( 1%)	1( 1%)	

※3:本剤との因果関係を問わない有害事象

※4:グレード基準はNCI-CTC ver.2.0を用いて評価した。

社内集計

**【効能・効果】**  
再発又は難治性の下記疾患：  
・T細胞急性リンパ性白血病  
・T細胞リンパ芽球性リンパ腫

■ 海外第Ⅱ相臨床試験(成人)における有害事象(本剤との因果関係を問わない)

症例数	103例
有害事象発現例数(%)	99例(96%)

有害事象	例数(%)
<b>血液及びリンパ系障害</b>	21(20%)
貧血	2( 2%)
播種性血管内凝固	1( 1%)
発熱性好中球減少症	12(12%)
溶血性貧血	1( 1%)
リンパ節炎	1( 1%)
リンパ球減少症	2( 2%)
好中球減少症	2( 2%)
汎血球減少症	2( 2%)
脾腫	1( 1%)
血小板減少症	2( 2%)
<b>心臓障害</b>	16(16%)
心房細動	1( 1%)
うっ血性心不全	1( 1%)
心筋症	1( 1%)
心筋虚血	2( 2%)
心嚢液貯留	1( 1%)
洞性頻脈	8( 8%)
頻脈	3( 3%)
心室性不整脈	1( 1%)
<b>耳及び迷路障害</b>	10(10%)
難聴	3( 3%)
耳痛	3( 3%)
耳そう痒症	1( 1%)
老人性難聴	1( 1%)
耳鳴	2( 2%)
回転性めまい	2( 2%)
<b>内分泌障害</b>	1( 1%)
クッシング様	1( 1%)
<b>眼障害</b>	11(11%)
片側失明	1( 1%)
結膜出血	1( 1%)
眼脂	1( 1%)
眼そう痒症	1( 1%)
強膜出血	1( 1%)
霧視	4( 4%)
視力低下	2( 2%)
視覚障害	1( 1%)
<b>胃腸障害</b>	70(68%)
腹部不快感	2( 2%)
腹部膨満	6( 6%)
腹痛	9( 9%)
上腹部痛	2( 2%)
大腸炎	1( 1%)
便秘	22(21%)
下痢	23(22%)
憩室炎	1( 1%)
口内乾燥	3( 3%)
消化不良	4( 4%)
嚥下障害	2( 2%)
便失禁	1( 1%)
胃炎	3( 3%)
消化器不調	1( 1%)

有害事象	例数(%)
<b>胃腸障害(続き)</b>	
胃食道逆流性疾患	1( 1%)
歯肉出血	2( 2%)
血便排泄	1( 1%)
痔出血	1( 1%)
口唇水疱	1( 1%)
軟便	1( 1%)
メレナ	1( 1%)
口腔内出血	1( 1%)
口腔内潰瘍形成	1( 1%)
悪心	42(41%)
食道痛	1( 1%)
口腔内不快感	1( 1%)
口腔粘膜水疱形成	2( 2%)
口腔粘膜障害	1( 1%)
口腔内痛	1( 1%)
口腔内軟組織障害	1( 1%)
直腸出血	3( 3%)
口内炎	8( 8%)
嘔吐	23(22%)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>	84(82%)
無力症	18(17%)
胸痛	5( 5%)
悪寒(Chills)	2( 2%)
疲労	51(50%)
異常感	1( 1%)
歩行異常	6( 6%)
意味不明な障害	5( 5%)
注射部位反応	1( 1%)
嗜眠	1( 1%)
倦怠感	4( 4%)
小結節	1( 1%)
非心臓性胸痛	5( 5%)
浮腫	11(11%)
末梢性浮腫	15(15%)
疼痛	11(11%)
圧痕浮腫	1( 1%)
発熱	24(23%)
悪寒(Rigors)	8( 8%)
腫脹	1( 1%)
<b>肝胆道系障害</b>	1( 1%)
肝機能異常	1( 1%)
<b>免疫系障害</b>	1( 1%)
過敏症	1( 1%)
<b>感染症及び寄生虫症</b>	40(39%)
菌血症	1( 1%)
気管支炎	2( 2%)
カンジダ症	1( 1%)
カテーテル関連感染	2( 2%)
蜂巣炎	1( 1%)
真菌感染	1( 1%)
単純ヘルペス	3( 3%)
帯状疱疹	2( 2%)

有害事象	例数(%)
<b>感染症及び寄生虫症(続き)</b>	
感染症	9( 9%)
インフルエンザ	2( 2%)
喉頭炎	1( 1%)
大葉性肺炎	1( 1%)
肺感染	2( 2%)
鼻咽頭炎	3( 3%)
中耳炎	1( 1%)
咽頭炎	1( 1%)
肺炎	8( 8%)
肺真菌症	1( 1%)
腎盂腎炎	1( 1%)
敗血症	2( 2%)
副鼻腔炎	7( 7%)
軟部組織感染	1( 1%)
ブドウ球菌感染	1( 1%)
レンサ球菌性菌血症	1( 1%)
上気道感染	4( 4%)
尿路感染	2( 2%)
ウイルス感染	1( 1%)
創傷感染	1( 1%)
<b>傷害、中毒及び処置合併症</b>	10(10%)
血性水疱	1( 1%)
挫傷	2( 2%)
擦過傷	1( 1%)
転倒	2( 2%)
処置後痛	1( 1%)
肋骨骨折	1( 1%)
引っかき傷	1( 1%)
輸血反応	1( 1%)
<b>臨床検査</b>	40(39%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4( 4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6( 6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1( 1%)
血中ビリルビン増加	3( 3%)
血中クレアチニン増加	2( 2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1( 1%)
血中尿素増加	1( 1%)
尿中血	1( 1%)
心雑音	1( 1%)
ヘモグロビン減少	31(30%)
心拍数不整	1( 1%)
好中球数減少	24(23%)
血小板数減少	27(26%)
体重減少	4( 4%)
体重増加	1( 1%)
白血球数減少	3( 3%)
<b>代謝及び栄養障害</b>	28(27%)
食欲不振	9( 9%)
食欲減退	2( 2%)
脱水	7( 7%)
高血糖	6( 6%)
高カリウム血症	2( 2%)
高ナトリウム血症	1( 1%)
高尿酸血症	4( 4%)
低アルブミン血症	1( 1%)
低カルシウム血症	3( 3%)
低カリウム血症	4( 4%)
低マグネシウム血症	4( 4%)
低ナトリウム血症	3( 3%)

有害事象	例数(%)
<b>代謝及び栄養障害(続き)</b>	
代謝障害	1( 1%)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	42(41%)
関節痛	9( 9%)
関節炎	1( 1%)
背部痛	8( 8%)
骨痛	1( 1%)
胸壁痛	3( 3%)
顔面痛	1( 1%)
側腹部痛	1( 1%)
関節運動範囲減少	1( 1%)
筋痙攣	1( 1%)
筋痙攣	1( 1%)
筋力低下	8( 8%)
筋骨格不快感	1( 1%)
筋骨格痛	1( 1%)
筋骨格硬直	1( 1%)
筋痛	13(13%)
頸部痛	2( 2%)
四肢痛	7( 7%)
顎痛	3( 3%)
腱炎	1( 1%)
<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)</b>	4( 4%)
肺小結節	1( 1%)
咽頭の良性新生物	1( 1%)
皮膚癌	1( 1%)
腫瘍崩壊症候群	1( 1%)
<b>神経系障害</b>	74(72%)
健忘	3( 3%)
失語症	1( 1%)
失調	9( 9%)
平衡障害	2( 2%)
灼熱感	1( 1%)
脳出血	1( 1%)
昏睡	1( 1%)
痙攣	1( 1%)
協調運動異常	1( 1%)
意識レベルの低下	6( 6%)
注意力障害	1( 1%)
浮動性めまい	22(21%)
構語障害	1( 1%)
味覚異常	3( 3%)
頭蓋内出血	1( 1%)
頭痛	15(15%)
不全片麻痺	1( 1%)
感覚鈍麻	18(17%)
反射減弱	1( 1%)
白質脳症	1( 1%)
意識消失	1( 1%)
代謝性脳症	1( 1%)
神経障害性疼痛	1( 1%)
ニューロパシー	4( 4%)
末梢性ニューロパシー	5( 5%)
眼振	1( 1%)
錯覚	15(15%)
末梢性運動ニューロパシー	7( 7%)
末梢性感覚ニューロパシー	13(13%)
腓骨神経麻痺	1( 1%)

(次ページに続く)

【効能・効果】

再発又は難治性の下記疾患：  
 ・T細胞急性リンパ性白血病  
 ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫

【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。  
 通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

海外第Ⅱ相臨床試験(成人)における有害事象(本剤との因果関係を問わない)(続き)

有害事象	例数 (%)	有害事象	例数 (%)
<b>神経系障害(続き)</b>		<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害(続き)</b>	
坐骨神経痛	1( 1%)	鼻部障害	1( 1%)
感覚障害	1( 1%)	咽喉頭疼痛	2( 2%)
感覚消失	2( 2%)	胸水	10(10%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1( 1%)	胸膜痛	3( 3%)
傾眠	24(23%)	気胸	1( 1%)
会話障害	1( 1%)	後鼻漏	2( 2%)
振戦	5( 5%)	湿性咳嗽	3( 3%)
<b>精神障害</b>	25(24%)	肺うっ血	1( 1%)
激越	2( 2%)	肺水腫	1( 1%)
不安	3( 3%)	ラ音	1( 1%)
精神緩慢	1( 1%)	呼吸停止	1( 1%)
錯乱状態	8( 8%)	鼻炎	1( 1%)
うつ病	6( 6%)	鼻漏	1( 1%)
幻覚	1( 1%)	副鼻腔うっ血	4( 4%)
不眠症	7( 7%)	喘鳴	5( 5%)
気分動揺	1( 1%)	<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	23(22%)
<b>腎及び尿路障害</b>	15(15%)	脱毛症	2( 2%)
膀胱痛	1( 1%)	皮膚腫脹	1( 1%)
着色尿	1( 1%)	皮膚炎	1( 1%)
排尿困難	2( 2%)	剥脱性皮膚炎	1( 1%)
血尿	1( 1%)	皮膚乾燥	1( 1%)
ヘモグロビン尿	1( 1%)	斑状出血	4( 4%)
失禁	2( 2%)	紅斑	1( 1%)
頻尿	2( 2%)	多汗症	2( 2%)
蛋白尿	2( 2%)	挫傷発生の増加傾向	2( 2%)
腎不全	1( 1%)	寝汗	4( 4%)
腎臓痛	1( 1%)	そう痒症	3( 3%)
腎尿細管壊死	1( 1%)	紫斑	2( 2%)
排尿躊躇	1( 1%)	発疹	4( 4%)
尿失禁	2( 2%)	斑状皮疹	1( 1%)
<b>生殖系及び乳房障害</b>	2( 2%)	皮膚障害	1( 1%)
乳房分泌	1( 1%)	皮膚結節	1( 1%)
陰茎分泌物	1( 1%)	皮膚潰瘍	1( 1%)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	59(57%)	顔面腫脹	2( 2%)
急性呼吸窮迫症候群	1( 1%)	<b>外科及び内科処置</b>	3( 3%)
呼吸音減弱	2( 2%)	前頭洞手術	1( 1%)
気管支痙攣	1( 1%)	副鼻腔ドレナージ	3( 3%)
咳嗽	26(25%)	<b>血管障害</b>	28(27%)
肺ラ音	3( 3%)	深部静脈血栓症	1( 1%)
咽喉乾燥	1( 1%)	潮紅	1( 1%)
呼吸困難	21(20%)	血腫	1( 1%)
呼吸困難増悪	2( 2%)	ほてり	2( 2%)
労作性呼吸困難	7( 7%)	高血圧	2( 2%)
鼻出血	8( 8%)	低血圧	8( 8%)
嘔声	2( 2%)	蒼白	2( 2%)
高炭酸ガス血症	1( 1%)	点状出血	12(12%)
低酸素症	4( 4%)	静脈炎	1( 1%)
肺浸潤	2( 2%)	血栓症	1( 1%)
鼻閉	2( 2%)		

社内集計

【効能・効果】

再発又は難治性の下記疾患：  
 ・T細胞急性リンパ性白血病  
 ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫

海外第Ⅱ相臨床試験(小児)における有害事象(本剤との因果関係を問わない)

症例数	84例
有害事象発現例数(%)	66例(79%)

有害事象	例数 (%)	有害事象	例数 (%)
<b>血液及びリンパ系障害</b>	6( 7%)	<b>代謝及び栄養障害</b>	1( 1%)
骨髄抑制	2( 2%)	低リン酸血症	1( 1%)
リンパ球減少症	3( 4%)	<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	4( 5%)
好中球減少症	1( 1%)	関節痛	1( 1%)
<b>胃腸障害</b>	12(14%)	筋攣縮	2( 2%)
便秘	1( 1%)	四肢痛	2( 2%)
下痢	2( 2%)	<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)</b>	1( 1%)
悪心	2( 2%)	髄膜新生物	1( 1%)
口内炎	1( 1%)	<b>神経系障害</b>	32(38%)
嘔吐	8(10%)	失調	2( 2%)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>	8(10%)	痙攣	3( 4%)
無力症	5( 6%)	構語障害	1( 1%)
疾患進行	1( 1%)	脳症	1( 1%)
疲労	1( 1%)	大発作痙攣	1( 1%)
活動状態低下	1( 1%)	頭痛	14(17%)
発熱	2( 2%)	水頭症	1( 1%)
<b>肝胆道系障害</b>	2( 2%)	筋緊張亢進	1( 1%)
肝腫大	1( 1%)	感覚鈍麻	5( 6%)
門脈圧亢進症	1( 1%)	反射減弱	1( 1%)
<b>感染症及び寄生虫症</b>	13(15%)	第3脳神経麻痺	1( 1%)
細菌感染	1( 1%)	嗜眠	1( 1%)
細菌性敗血症	3( 4%)	精神的機能障害	1( 1%)
耳感染	1( 1%)	運動機能障害	3( 4%)
真菌感染	2( 2%)	神経系障害	3( 4%)
真菌性敗血症	1( 1%)	末梢性ニューロパシー	5( 6%)
带状疱疹	1( 1%)	錯感覚	3( 4%)
感染症	4( 5%)	麻痺	1( 1%)
髄膜炎	1( 1%)	末梢性運動ニューロパシー	3( 4%)
真菌性肺炎	1( 1%)	末梢性感覚ニューロパシー	5( 6%)
ウイルス性肺炎	1( 1%)	感覚消失	1( 1%)
上気道感染	1( 1%)	傾眠	6( 7%)
ウイルス感染	2( 2%)	てんかん重積状態	1( 1%)
<b>臨床検査</b>	54(64%)	振戦	3( 4%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1( 1%)	第6脳神経麻痺	1( 1%)
血中アルブミン減少	8(10%)	<b>精神障害</b>	6( 7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2( 2%)	激越	1( 1%)
血中ビリルビン増加	8(10%)	錯乱状態	2( 2%)
血中カルシウム減少	7( 8%)	妄想	1( 1%)
血中カルシウム増加	1( 1%)	失見当識	1( 1%)
血中クレアチニン増加	5( 6%)	幻覚	3( 4%)
血中ブドウ糖減少	5( 6%)	凝視	1( 1%)
血中マグネシウム減少	5( 6%)	<b>腎及び尿路障害</b>	1( 1%)
血中カリウム減少	9(11%)	後天性ファンコニー症候群	1( 1%)
血中カリウム増加	3( 4%)	<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	2( 2%)
血中ナトリウム減少	2( 2%)	低酸素症	1( 1%)
ヘモグロビン減少	32(38%)	肺障害	1( 1%)
好中球数減少	31(37%)	<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	1( 1%)
血小板数減少	25(30%)	アレルギー性皮膚炎	1( 1%)
プロトロンビン時間延長	2( 2%)	<b>血管障害</b>	1( 1%)
頭蓋X線異常	1( 1%)	高血圧	1( 1%)
トランスアミナーゼ上昇	10(12%)		
体重減少	1( 1%)		
白血球数減少	32(38%)		

社内集計

【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。  
 通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

## 血漿中濃度

### 成人患者における血漿中濃度(海外データ)

難治性造血器悪性腫瘍の成人患者6例にネララビン1500mg/m<sup>2</sup>を2時間かけて静脈内投与し、薬物動態学的特性を検討した結果、ネララビン及びara-Gの投与1日目のC<sub>max</sub>(幾何平均値)は概してネララビン静脈内投与終了時に得られ、それぞれ13.9μM及び115μMであった。血漿中ネララビンのt<sub>1/2</sub>は約16分であり、血漿中ara-Gの3.10時間に比べると、約11分の1の時間であった。ネララビンは血漿中から迅速に消失すること及びara-GのC<sub>max</sub>がネララビンの約8倍と高いことから、ネララビンは迅速かつ高度にara-Gに変換されることが示された。投与1日目の白血病細胞内のara-Gの活性5'-トリリン酸化体(細胞内ara-GTP)のAUC<sub>0-t</sub>は2214μM・hrであった。

#### 投与1日目における血漿中ネララビン及びara-Gの薬物動態パラメータ

測定物質	症例数	C <sub>max</sub> (μM) <sup>*1</sup>	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (μM・hr) <sup>*1</sup>
血漿中ネララビン	6	13.9	0.271 <sup>*2</sup>	17.8
血漿中ara-G	4	115	3.10	535

※1:幾何平均値 ※2:4例のデータ

注) C<sub>max</sub>:最高血漿中濃度、t<sub>1/2</sub>:消失半減期、AUC<sub>0-t</sub>:0からtまでの血漿中濃度(ara-GTPの場合は細胞内濃度)-時間曲線下面積

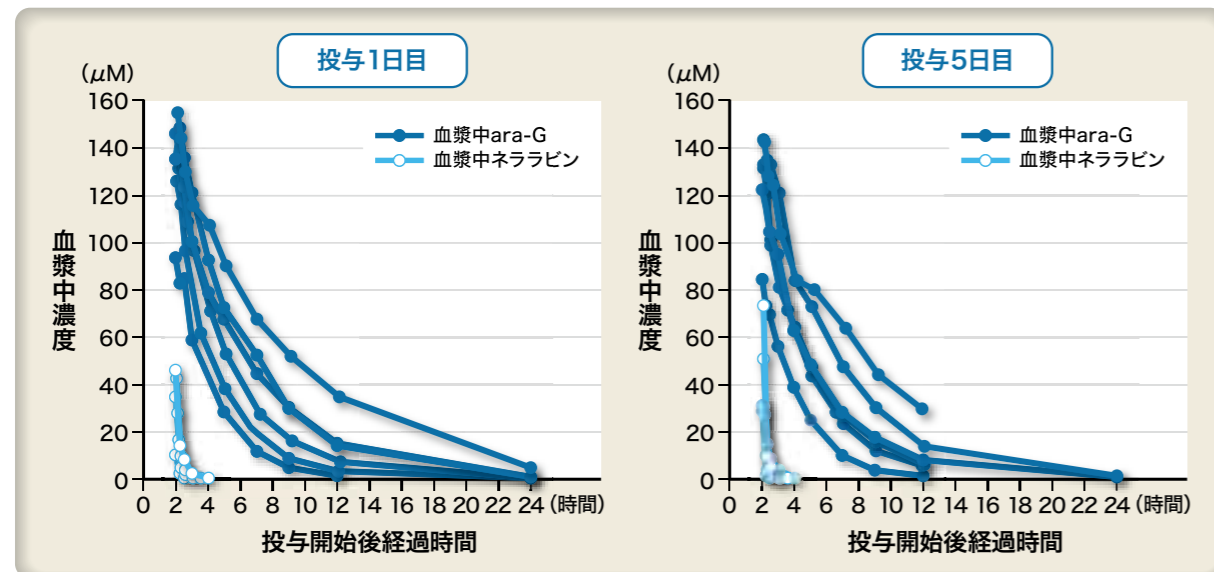
審査資料

### 成人患者における血漿中濃度(個体値の推移)

日本人の再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫(T-LBL)の成人患者6例※にネララビン1500mg/m<sup>2</sup>を隔日(1、3、5日目)に2時間かけて静脈内投与し、薬物動態学的特性を検討した。その結果、投与1日目及び5日目において、血漿中ネララビン及びara-G濃度は静脈内投与終了直後にC<sub>max</sub>に達し、それぞれt<sub>1/2</sub>が30分未満であり、2~4時間で消失した。ネララビンは血中注入後速やかにara-Gに変換されることが示された。また、血漿中にネララビン及びara-Gの蓄積は認められなかった。

※T-ALL患者5例、T-LBL患者1例

#### 投与1日目及び5日目における血漿中ネララビン及びara-G濃度(個体値の推移)



社内資料

## 分布

### 分布容積(海外データ)

ネララビン及びara-Gは体内に広範に分布し、成人患者におけるネララビンの定常状態での分布容積(65例)は約115L/m<sup>2</sup>、ara-Gの定常状態での見かけの分布容積(53例)は約45L/m<sup>2</sup>であった。

審査資料

### 血漿蛋白結合率(in vitro)

ネララビン及びara-Gのヒト血漿蛋白結合率は25%未満と低く、ネララビン又はara-Gの6~600μMの濃度範囲でほぼ一定であった。

審査資料

### 蓄積(海外データ)

ネララビンの連日投与又は1、3、5日目の隔日投与後の血漿中に、ネララビン又はara-Gの蓄積は認められなかったが、白血病細胞の細胞内ara-GTP濃度は長時間にわたって定量可能であった。ネララビンの反復投与により細胞内ara-GTPが蓄積し、1、3、5日目の隔日投与試験における試験3日目の細胞内ara-GTPのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>は、試験1日目の値よりもそれぞれ約50%及び約30%高かった。

審査資料

### 中枢への移行(マウス、サル)

雌雄マウスに<sup>14</sup>C-ネララビンの300mg/m<sup>2</sup>を単回静脈内投与したときの組織内放射能分布を検討した。放射能の中樞神経系への移行は低かった。

サルにネララビンを静脈内投与したときの血漿及び脳脊髄液中のネララビン及びara-Gの濃度を検討したところ、脳脊髄液におけるAUCは血漿のAUCに対してネララビンでは29%、ara-Gでは23%であった。

審査資料

#### 【効能・効果】

再発又は難治性の下記疾患：

- ・T細胞急性リンパ性白血病
- ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫

#### 【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

#### 【使用上の注意】(抜粋)

##### 10. その他の注意

- (2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

## 代謝 (in vitro)

本剤は肝臓で代謝されると考えられる。ヒト凍結肝細胞ならびに新鮮肝細胞において<sup>14</sup>C-ネララビン又は<sup>14</sup>C ara-Gの代謝物を検討したところ、<sup>14</sup>C-ネララビンはそれぞれ47.7及び58.5%が代謝され、いずれの肝細胞においてもara-G、キサンチン及び尿酸が検出され、新鮮肝細胞ではアラントインもわずかに検出された。<sup>14</sup>C ara-Gはヒト凍結肝細胞及び新鮮肝細胞でそれぞれ6.5及び29.6%が代謝され、いずれの肝細胞においてもキサンチン及び尿酸が検出され、新鮮肝細胞ではアラントインもわずかに検出された。

ネララビンの主要代謝経路はara-Gを生成するアデノシンデアミナーゼによるO-脱メチル化であり、ara-Gは加水分解されてグアニンに代謝される。また、ネララビンの一部は加水分解されてメチルグアニンとなり、さらにO-脱メチル化によってグアニンに代謝される。グアニンはN-脱アミノ化によってキサンチンとなり、さらに酸化されて尿酸に代謝される。

審査資料

## 排泄 (海外データ)

主に腎臓より排泄される。ネララビン及びara-Gは血漿中から速やかに消失し、半減期はそれぞれ30分未満及び2～3時間であった。ネララビン104～2900mg/m<sup>2</sup>を投与した第I相臨床試験全体の成人患者の成績では、試験1日目のネララビンのクリアランスは138L/hr/m<sup>2</sup>であり、ara-Gの見かけのクリアランスは9.5L/hr/m<sup>2</sup>であった。

ネララビン及びara-Gの一部は腎臓を経由して排泄された。成人患者における試験1日目のネララビン投与後24時間のネララビン及びara-Gの尿中排泄率はそれぞれ投与量の約5%及び約23%であり、ネララビン及びara-Gの腎クリアランスはそれぞれ16.4L/hr及び4.9L/hrであった。

審査資料

## 特別な患者集団における薬物動態

### 小児(海外データ)

小児患者にネララビン650mg/m<sup>2</sup>を1日1回投与したときの薬物動態成績は得られていない。ネララビン104～2900mg/m<sup>2</sup>を投与した第I相臨床試験全体の小児患者の成績では、ネララビンの定常状態での分布容積は約89L/m<sup>2</sup>、ara-Gの定常状態での見かけの分布容積は約32L/m<sup>2</sup>であった。小児患者における試験1日目のネララビンのクリアランスは125L/hr/m<sup>2</sup>であり、ara-Gの見かけのクリアランスは10.8L/hr/m<sup>2</sup>であった。

#### 小児患者の投与1日目における血漿中ネララビン及びara-Gの薬物動態パラメータ

測定物質	CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	t <sub>1/2</sub> (hr)
血漿中ネララビン	125	89.4	0.222
血漿中ara-G	10.8 <sup>※1</sup>	32.1 <sup>※2</sup>	2.03

幾何平均値

※1：見かけのクリアランス ※2：定常状態における見かけの分布容積

注) CL：クリアランス、V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期

審査資料

#### 【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

### 性差(海外データ)

ネララビン及びara-Gの薬物動態に関して性差は認められなかった。

審査資料

### 高齢者(海外データ)

ネララビン及びara-Gの薬物動態に及ぼす年齢の影響は認められなかったが、高齢者では腎機能の低下している場合が多いためara-Gのクリアランスが減少する可能性がある。

審査資料

### 腎機能障害患者(海外データ)

腎機能障害患者又は血液透析患者を対象としたネララビン及びara-Gの薬物動態試験は実施されていない。ネララビンの腎臓からの排泄率は低く(投与量の約5%)、ara-Gとしての腎臓からの排泄率はこれより高い(ネララビン投与量の約23%)。なお、第I相臨床試験で薬物動態を検討した成人及び小児患者をクレアチニンクリアランス(CL<sub>cr</sub>)概算値に基づいて、腎機能正常の患者(CL<sub>cr</sub>>80mL/分、n=55)、軽度のCL<sub>cr</sub>低下患者(CL<sub>cr</sub>=50～80mL/分、n=11)及び中等度のCL<sub>cr</sub>低下患者(CL<sub>cr</sub><50mL/分、n=2)に三区分すると、腎機能正常の患者と比べて、ara-Gの見かけのクリアランスが、軽度のCL<sub>cr</sub>低下患者では約7%低く、中等度のCL<sub>cr</sub>低下患者では約20～40%低かった。なお、CL<sub>cr</sub>が50mL/分未満の腎機能障害患者への推奨用量のデータは十分に得られていない。

審査資料

### 肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるネララビンの薬物動態は検討されていない。

#### 【使用上の注意】(抜粋)

##### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(3) 腎機能障害のある患者[本剤及び本剤の活性代謝物である9-β-D-アラビノフラノシルグアニン(ara-G)は一部腎から排泄されるため、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。]

(4) 肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある。]

(5) 高齢者の患者(「高齢者への投与」の項参照)

##### 5. 高齢者への投与

十分な症例数ではないものの海外臨床試験での探索的な分析の結果、65歳以上で神経系障害の発現率が高い傾向がみられているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

##### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない)。

##### 8. 過量投与

**徴候・症状：**本剤の過量投与時の報告は知られていないが、過量投与により麻痺、昏睡を含む重度の神経系障害や骨髄抑制が発現し、場合によっては致死的な結果をもたらすおそれもある。海外の臨床試験において、本剤2200mg/m<sup>2</sup>を1、3、5日目に投与し、21日毎に繰り返したところ、2例にグレード3<sup>※</sup>に該当する感覚性ニューロパシーが発現し、MRI検査においていずれも頸髄の脱髄と一致する所見が認められたとの報告がある。  
**処置：**本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。本剤の過量投与が疑われた場合は、適切な対症療法を行うこと。

注) グレード分類は、SWOG (Southwest Oncology Group) toxicity criteria により評価した。

##### 10. その他の注意

(2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

## 薬物相互作用

### 肝代謝酵素に対する影響(*in vitro*)

ネララビン及びara-Gは、主なヒト肝チトクロームP450(CYP)酵素であるCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4をいずれも100 $\mu$ Mまでの濃度で阻害しなかった。

審査資料

### フルダラビンとの併用(海外データ)

難治性の白血病患者を対象として、ネララビン1200mg/m<sup>2</sup>投与の4時間前にフルダラビン30mg/m<sup>2</sup>を30分間持続静注した試験では、12例の白血病患者(解析例)における血漿中のネララビン及びara-G又は白血球細胞内ara-GTPの薬物動態にフルダラビンの影響は認められなかった。

審査資料

#### 【効能・効果】

再発又は難治性の下記疾患：

- ・T細胞急性リンパ性白血病
- ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫

#### 【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして1500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして650mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

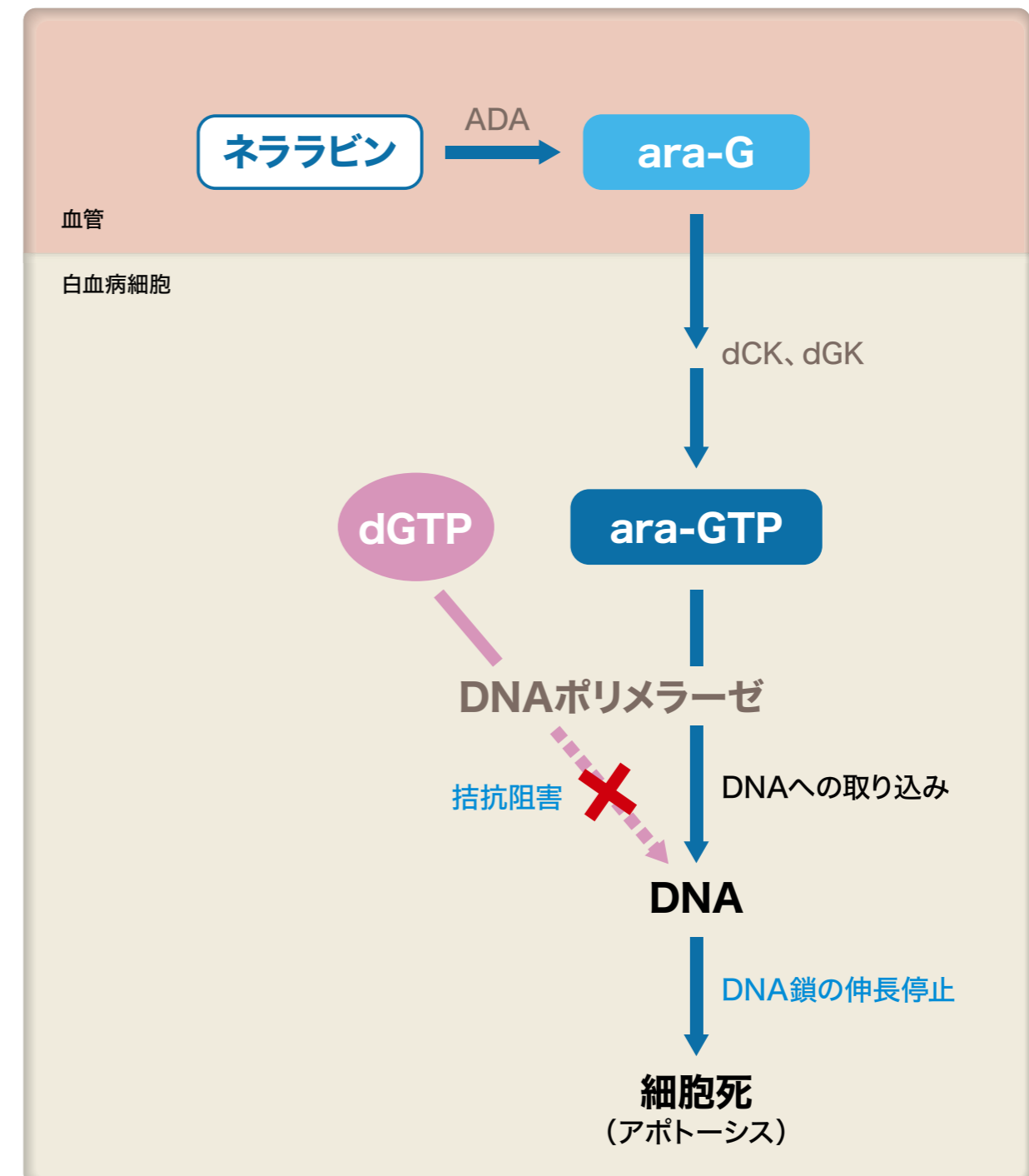
#### 【使用上の注意】(抜粋)

##### 10. その他の注意

(2)本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

## 作用機序

ネララビンは末梢血中でアデノシンデアミナーゼ(ADA)によって速やかに脱メチル化され9- $\beta$ -D-アラビノフラノシルグアニン(ara-G)となり、さらに細胞内でデオキシチジンキナーゼ(dCK)及びデオキシグアノシンキナーゼ(dGK)を介して、活性化体である三リン酸化体(9- $\beta$ -D-アラビノフラノシルグアニン三リン酸、ara-GTP)に変換される<sup>3)</sup>。dCKはリンパ系組織に高濃度存在し、また、その中でも未分化のT細胞であるTリンパ芽球系細胞で高い<sup>4)</sup>。T細胞におけるara-Gのリン酸化反応性はB細胞に比べて高く、ara-GTPの分解は逆にB細胞より遅いことから、T細胞において細胞内ara-GTP濃度が高くなる。ara-GTPは、dGTPと競合拮抗することでDNAポリメラーゼを阻害し、さらに白血球細胞内でara-GTPが蓄積すると、DNAにara-GTPが優先的に取り込まれ、そのためにDNA合成が阻害されて、最終的に細胞死が誘導される<sup>5)</sup>。



# 薬効薬理

## 抗腫瘍効果

### 1. ヒトT細胞性白血病細胞増殖抑制作用及びその選択性(in vitro)

ネララビン及びその活性代謝物ara-GのヒトT細胞性白血病細胞株に対する細胞障害活性とその選択性に関して、ヒトT細胞性白血病細胞株(CEM, CEM CD4<sup>+</sup>及びMOLT-4)、ヒトB細胞株(IM-9)及びヒト単球系細胞株(U937, Monomac-6及びTHP-1)を使用して検討した。

ネララビンはヒトT細胞性白血病細胞株であるCEM, CEM CD4<sup>+</sup>及びMOLT-4に対して細胞増殖抑制作用を示し、そのIC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.307~1.9μM、3.4~4.4μM及び0.7~1.6μMであった。ara-Gもネララビンと同程度の細胞増殖抑制効果を示した。一方、ヒトB細胞株IM-9に対しては、ネララビン、ara-Gともに200μMまで細胞増殖抑制作用を示さなかった。また、ヒト単球系細胞株であるU937及びMonomac-6に対しては、ネララビン及びara-GはT細胞性白血病細胞株に対する作用と同程度の細胞増殖抑制作用を示したが、より高度に分化した単球系細胞株であるTHP-1に対してはネララビン及びara-Gは50μMまで細胞増殖抑制作用を示さなかった。

#### ヒトT細胞性白血病細胞株、B細胞株及び単球系細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株の由来	細胞名	試験 <sup>※1</sup>	増殖抑制作用:IC <sub>50</sub> 値(μM) (mean±S.D. n=4 <sup>※2</sup> )	
			ネララビン	ara-G
ヒトT細胞性白血病細胞株	CEM	A	1.9±0.2	0.7±0.08
		B	1.6±0.14	0.6±0.01
		C	0.36±0.05	0.39±0.07
		D	0.307±0.006	0.31±0.06
	CEM CD4 <sup>+</sup> ※3	A	3.4±0.9	5.0±0.2
		B	4.4±0.3	3.2±0.2
	MOLT-4	A	1.6±0.2	1.8±0.2
		B	1.4±0.02	2.3±0.2
		C	0.71±0.06	0.65±0.07
		D	0.70±0.09	0.63±0.05
ヒトB細胞株	IM-9	A	>200	>200
		B	>200	>100
ヒト単球系細胞株	U937	A	1.27±0.05	0.5±0.4
		B	1±0.1	0.44±0.04
		C	1.3±0.2	0.67±0.04
		D	3.9±0.3	0.64±0.06
		E	1.5±0.4	1.0±0.4
	Monomac-6	E	0.8±0.5	0.8±0.4
	THP-1	E	>50	>50

※1: 独立した5回の試験を便宜上、試験A~Eとした。 ※2: Monomac-6、THP-1ではn=6 ※3: CD4を強発現するCEM細胞系株化細胞

【試験方法】 CEM, CEM CD4<sup>+</sup>, MOLT-4, IM-9, U937, Monomac-6及びTHP-1をネララビンあるいはara-Gの存在下、37°Cで4日間培養した。培養終了後、細胞DNAをヨウ化プロピジウムで染色し、その蛍光強度を測定して細胞数の指標とした。

審査資料

### 2. マウス皮下異種移植モデルにおける抗腫瘍効果(マウス)

ヒトT細胞性白血病細胞株(CEM)を用いたマウス皮下異種移植モデルにおいて、ネララビン及びara-Gの抗腫瘍効果を検討したところ、ネララビン150、300mg/m<sup>2</sup>/日(50及び100mg/kg/日)の25日間反復投与はCEM細胞の腫瘍重量を用量に応じて減少させた。抗腫瘍効果は腹腔内投与と経口投与で同程度であった。またネララビン300mg/m<sup>2</sup>/日(100mg/kg/日)の抗腫瘍効果はara-G 300mg/m<sup>2</sup>/日(100mg/kg/日)と同様であり、いずれも腫瘍重量を90%以上低下させた。

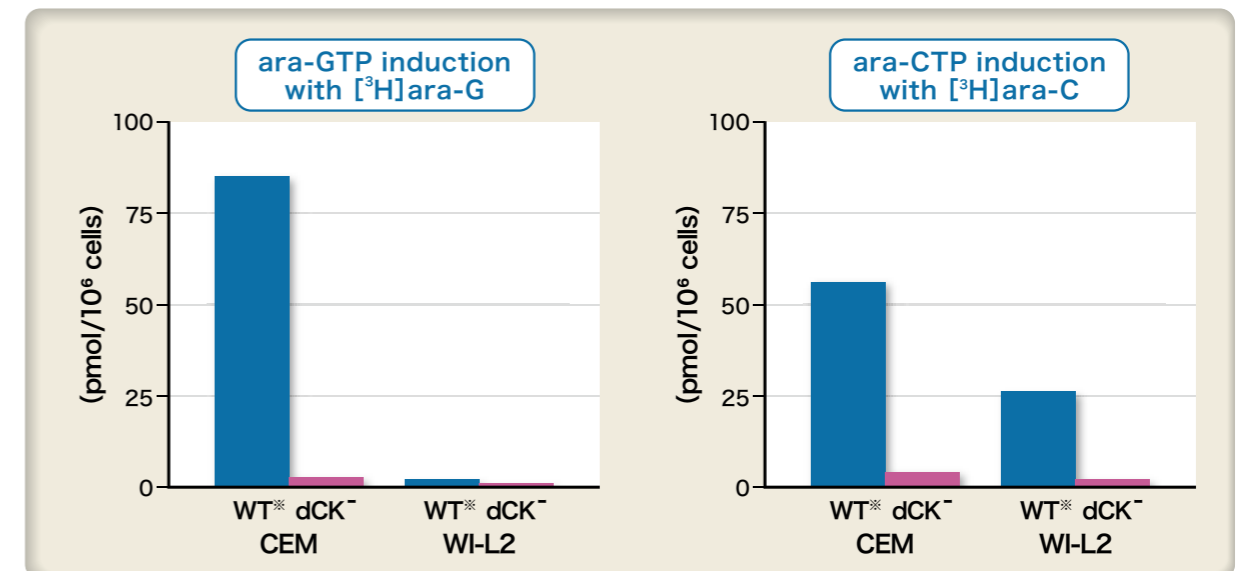
審査資料

## 細胞選択性

### 1. [<sup>3</sup>H]ara-G及び[<sup>3</sup>H]ara-C処理による細胞内ara-GTP、ara-CTPの産生(in vitro)<sup>6)</sup>

ネララビン及びara-GのT細胞性白血病細胞株に対する選択的な細胞障害活性がara-GTP産生能に起因するかを、ヒトT細胞性白血病細胞株(CEM)及びヒト脾臓Bリンパ芽球細胞株(WI-L2)、ならびにそれぞれのdCK欠損変異株(CEM/dCK<sup>-</sup>及びWI-L2/dCK<sup>-</sup>)を用いて検討した。

CEM細胞を[<sup>3</sup>H]ara-G存在下で培養すると、細胞内[<sup>3</sup>H]ara-GTP濃度は80pmol/10<sup>6</sup>細胞となったのに比べ、WI-L2細胞における細胞内[<sup>3</sup>H]ara-GTP濃度は2.5pmol/10<sup>6</sup>細胞と、増加の程度は小さかった。また、CEM及びWI-L2細胞を[<sup>3</sup>H]ara-C存在下で培養したときの両細胞間の濃度差は細胞内[<sup>3</sup>H]ara-GTPの濃度差に比べて小さかった。dCK欠損変異株であるCEM/dCK<sup>-</sup>及びWI-L2/dCK<sup>-</sup>細胞では、ara-GTP及びara-CTP濃度はいずれも野生株であるCEM及びWI-L2細胞に比べて非常に低かった。



※WT: 野生株

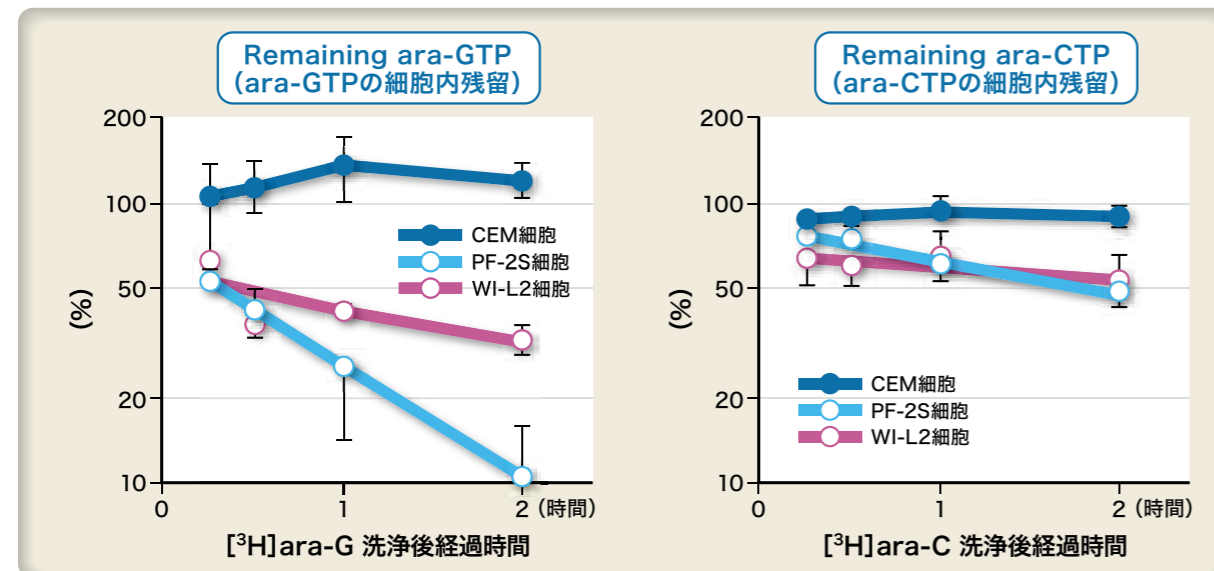
注) ara-C: シタラビン。dCKによりリン酸化され、ara-CTPとなる。ピリミジンヌクレオシド系の代謝拮抗剤であり、作用機序は本剤と同様である。

【試験方法】 ヒトT細胞性白血病細胞株CEM及びヒト脾臓Bリンパ芽球細胞株WI-L2ならびにそれぞれのdCK欠損変異株を100μMの[<sup>3</sup>H]ara-Gあるいは[<sup>3</sup>H]ara-C共存下で、37°C、4時間培養した後、細胞を過塩素酸処理し、試料中の[<sup>3</sup>H]ara-GTP、[<sup>3</sup>H]ara-CTPをイオン交換HPLCで分離し、放射能をLSCで測定した。

## 2. $[^3\text{H}]$ ara-G及び $[^3\text{H}]$ ara-C処理によって産生された細胞内ara-GTP、ara-CTPの分解(*in vitro*)<sup>6)</sup>

ネララビン及びara-GのT細胞性白血病細胞に対する選択的な細胞障害活性が、細胞におけるara-GTPの消失速度の違いに起因するかを、ヒトT細胞性白血病細胞株(CEM)、ヒトB細胞性白血病細胞株(PF-2S)及びヒト脾臓Bリンパ芽球細胞株(WI-L2)を用いて検討した。

CEM細胞では細胞内 $[^3\text{H}]$ ara-GTP濃度は、 $[^3\text{H}]$ ara-G洗浄2時間後においてもほとんど変化しなかった。一方PF-2S細胞及びWI-L2細胞では時間経過とともに低下し、その $t_{1/2}$ は0.8及び2.6時間であった。細胞内 $[^3\text{H}]$ ara-CTP濃度に関しても、CEM細胞ではほとんど変化しなかったが、PF-2S細胞及びWI-L2細胞では時間経過とともに、その程度は小さいものの $[^3\text{H}]$ ara-CTP濃度が低下し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ2.6及び7時間であった。



【試験方法】 ヒトT細胞性白血病細胞株CEM、ヒトB細胞性白血病細胞株PF-2S及びヒト脾臓Bリンパ芽球細胞株WI-L2をそれぞれ10、250及び200 $\mu\text{M}$ の $[^3\text{H}]$ ara-G存在下で、37 $^{\circ}\text{C}$ 、4時間培養し、細胞を洗浄して $[^3\text{H}]$ ara-Gを除いた後、20 $^{\circ}\text{C}$ で15、30、60及び120分間培養した。細胞を過塩素酸処理し、試料中の $[^3\text{H}]$ ara-GTPをイオン交換HPLCで分画し、放射能をLSCで測定した。また、0.5、1及び5 $\mu\text{M}$ の $[^3\text{H}]$ ara-C存在下で同様の試験を行った。

## 安全性薬理

安全性薬理試験は実施しなかった。以下に安全性薬理の試験項目に関する毒性試験結果を示した。

### 中枢神経系に及ぼす影響(サル)

サルを用いた毒性試験において評価されており、神経毒性を有することが示唆された。

審査資料

### 心血管系に及ぼす影響(サル)

サルを用いた5日間及び30日間反復投与毒性試験においては無麻酔下で心電図、心拍数に対する影響は認められなかった。また、行動観察において循環器パラメータ変化に起因すると考えられる症状はほとんどみられなかった。

審査資料

### 呼吸器系に及ぼす影響(サル)

サルを用いた静脈内投与試験においては無麻酔下で呼吸数に対する影響は認められなかった。また、行動観察において呼吸系パラメータ変化に起因すると考えられる症状はほとんどみられなかった。

審査資料

## 毒性試験

### 単回投与毒性試験(マウス、サル)

マウスの単回静脈内投与試験における致死量は1800mg/m<sup>2</sup> (600mg/kg)を超える量と推察された。また、サルの5日間静脈内投与時の急性毒性を評価した結果、致死量は3600mg/m<sup>2</sup>/日(300mg/kg/日)と推定された。

審査資料

### 反復投与毒性試験(マウス、サル、ラット)

マウス5日間静脈内投与試験では、1500mg/m<sup>2</sup>/日(500mg/kg/日)以上の群で、活動性低下、浅呼吸、眼瞼下垂がみられ、休薬5~8日に死亡が認められたが、死因は不明であった。

サルの5及び30日間静脈内投与試験では、それぞれ3600mg/m<sup>2</sup>/日(300mg/kg/日)群及び240mg/m<sup>2</sup>/日(20mg/kg/日)以上の群で死亡(切迫と殺例含む)がみられた。神経系に対する影響として、振戦、痙攣、筋痙縮、協調運動障害、運動失調などの神経症状がみられ、高用量では非可逆的な脳・脊髄白質の変性及び空胞化ならびに脳組織のミトコンドリアDNA量の低下がみられた。神経症状は用量/時間相関的で用量が高いほど早期に発現したが、休薬により軽減した。また、投与期間あるいは休薬期間に麻酔薬のケタミン塩酸塩を投与したところ、麻酔作用の増強あるいは痙攣・筋痙縮・振戦の発現がみられた。造血器及び胃腸管への影響として、頸部・腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇、脾臓萎縮、骨髓低形成及び胸腺重量の低値あるいは腸管粘膜上皮の成熟抑制がみられ、白血球数(主に好中球数及び単球数)、赤血球数及び血小板数の減少も認められたが、休薬により消失した。

トキシコキネティクスでは、ネララビン及び活性代謝物であるara-GのAUC<sub>0-t</sub>は投与量に比例して増加し、性差及び反復投与による蓄積は認められなかった。

無毒性量は、マウス5日間静脈内投与試験では600mg/m<sup>2</sup>/日(200mg/kg/日)と推定されたが、サルの5及び30日間静脈内投与試験ではそれぞれ720及び120mg/m<sup>2</sup>/日(60及び10mg/kg/日)未満であった。しかしながら、5日間のマウス及びサルの反復静脈内投与試験では、それぞれ1200及び1800mg/m<sup>2</sup>/日(400及び150mg/kg/日)まで死亡は認められなかった。

審査資料

### 生殖発生毒性試験(ウサギ)

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、母動物の3540mg/m<sup>2</sup>/日(300mg/kg/日)群で流産及び一般状態の悪化に伴う死亡(切迫と殺)がみられた。胎児で、胆嚢無発生、肺分葉異常、口蓋裂などが認められたことから、ネララビンは催奇形性を有すると考えられる。

審査資料

### 遺伝毒性試験(*in vitro*)

ネララビンはマウスリンフォームTK試験で陽性を示し、DNA合成抑制作用を有することから、遺伝毒性を有すると考えられる。

審査資料

### 局所刺激性試験

該当する試験は実施していないが、静脈内投与による反復投与毒性試験において、投与部位の局所反応性変化(紅斑、発赤、腫脹など)はみられず、組織学的にもネララビンに関連すると考えられる炎症細胞浸潤などの病理組織学的変化は認められなかったことから、ネララビンは局所刺激性を有していないと考えられる。

審査資料

## 製剤の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30°C / 65% RH	無色ガラス製バイアルにゴム栓を施し、アルミニウムキャップで巻き締めたもの	1、3、6、9、12、18、24ヵ月	類縁物質の増加、その他の試験項目は変化なし
加速試験	40°C / 75% RH		1、3、6ヵ月	類縁物質の増加、その他の試験項目は変化なし
苛酷試験(温度)	-20°C / 30°C <sup>※1</sup> サイクル		2週間 1ヵ月	変化なし
苛酷試験(光)	25°C 近紫外蛍光ランプ <sup>※2</sup>		2日間	類縁物質の増加、その他の試験項目は変化なし
	25°C 白色蛍光ランプ <sup>※3</sup>		1週間	類縁物質の増加、その他の試験項目は変化なし

※1：-20°Cで1週間保存した後、30°Cで1週間保存する。

※2：総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上

※3：総照度120万lx・hr以上

審査資料

## 取扱い上の注意

規制区分: 劇薬

指定医薬品

処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

## 包装

アラノンジー静注用250mg(50mL) : 1バイアル

## 関連情報

承認番号: 21900AMX01755000

承認年月: 2007年10月

薬価基準収載年月: 2007年12月

販売開始年月: 2007年12月

承認条件: 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

指示事項: 現在実施中の国内臨床試験(PGA105446試験)を完遂し、薬物動態の検討結果を含め、得られた結果を迅速かつ適切に公開すること。

再審査期間: 10年間 (2007年10月~2017年10月)

## 主要文献

- 1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>)
- 2) 飛内 賢正ほか: 臨床血液, 49, 1054 (2008) 発表資料
- 3) Lambe, C.U., et al.: Cancer Res., 55, 3352-3356 (1995)
- 4) Arner, E.S.J., et al.: Pharmac Ther., 67, 155-186 (1995)
- 5) Rodriguez, C.O.Jr., et al.: Cancer Res., 59, 4937-4943 (1999)
- 6) Fridland, A., et al.: Proc Soc Exp Biol Med., 179, 456-462 (1985)

## 資料請求先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日および当社休業日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)