

劇薬、
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)

抗悪性腫瘍剤

アラノジー® 静注用250mg

ARRANON G® Injection
ネララビン注射液

日本標準商品分類番号
874229

承認番号	21900AMX01755
薬価収載	2007年12月
販売開始	2007年12月
国際誕生	2005年10月

貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

【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

【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

【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/m²(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/m²(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)^{注)}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^{注)} 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 ペントスタチン	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ピンから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[†]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[†]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

- 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。
- 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%^{注1)})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、休薬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。
- 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薬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。
- 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薬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。
- 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 ^{注1),2)}
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 ^{注1)} 、低血糖症 ^{注3)} 、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

- 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/m²/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/m²/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/m²/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。]
- 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/m²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^{注)}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) 投与時：
 - 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。

【薬物動態】

<外国人における成績>

1. 吸収：血漿中ara-GのCmaxは概して、1時間又は2時間かけたネララビンの持続静注の終了時に認められ、ネララビンのCmaxよりも高かったことから、ネララビンからara-Gへの迅速かつ高度な変換が示された。成人患者に本剤1500mg/m²を2時間かけて持続静注したときの血漿中ネララビン及びara-GのCmax(幾何平均)は、各々13.9μM及び115μMであった。1500mg/m²の投与1日目における血漿中ara-GのAUC_{0-t}は535μM・hrであり、血漿中ネララビンのAUC_{0-t}(17.8μM・hr)よりも30倍高かった。1500mg/m²の投与1日目における白血病芽球内のara-Gの活性5'-三リン酸化体(細胞内ara-GTP)のCmaxは、投与後3～25時間の間に認められ、細胞内ara-GTPのAUC_{0-t}は2214μM・hrで血漿中ネララビンのAUCよりも124倍高く、血漿中ara-GのAUCよりも4倍高かった。
2. 分布：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は約115L/m²、ara-Gの定常状態での見かけの分布容積は約45L/m²であった。ネララビン及びara-Gの*in vitro*でのヒト血漿中蛋白結合率は低く(25%未満)、600μM以下の濃度ではネララビン又はara-Gの濃度に依存しなかった。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。白血病芽球の細胞内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Cmax及びAUC_{0-t}は、試験1日目の値よりも各々約50%及び約30%高かった。
3. 代謝：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トシンとなり、さらに酸化されて尿酸に代謝される。
4. 排泄：ネララビン及びara-Gは血漿中から速やかに消失し、半減期は各々30分未満及び2～3時間であった。本剤104～2900mg/m²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/m²であり、ara-Gの見かけのクリアランスは9.5L/hr/m²であった。ネララビン及びara-Gの一部は腎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の尿中排泄率は各々投与量の約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各々16.4L/hr及び4.9L/hrであった。

5. 特別な患者集団における薬物動態

- (1) 小児：小児患者に本剤650mg/m²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。本剤104～2900mg/m²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/m²、ara-Gの定常状態での見かけの分布容積は約32L/m²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/m²であり、ara-Gの見かけのクリアランスは10.8L/hr/m²であった。
 - (2) 性別：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。
 - (3) 高齢者：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。
 - (4) 腎機能障害患者：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。ネララビンの腎からの排泄率は低く(投与量の約5%)、ara-Gとしての腎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(CLcr)概算値に基づいて、腎機能正常の患者(CLcr>80mL/分、n=55)、軽度のCLcr低下患者(CLcr=50～80mL/分、n=11)及び中等度のCLcr低下患者(CLcr<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CLcr低下患者では約7%低く、中等度のCLcr低下患者では約20～40%低かった。なお、CLcr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。
 - (5) 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。
6. 薬物相互作用：ネララビン及びara-Gは、*in vitro*で、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100μMまでの濃度で阻害しなかった。難治性の白血病患者を対象として、ネララビン1200mg/m²投与の4時間前にフルダラビン30mg/m²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。

【臨床成績】

海外で実施された再発又は難治性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相臨床試験成績は以下のとおりである。

	16歳以上 ^{注)} 1500mg/m ² (1、3、5日)		21歳以下 ^{注)} 650mg/m ² (1～5日)	
	1回 (11例)	2回以上 (28例)	1回 (31例)	2回以上 (39例)
完全寛解(例数及びその持続期間)				
例数(%)	2(18%)	5(18%)	13(42%)	5(13%)
[95%信頼区間]	[2～52]	[6～37]	[25～61]	[4～27]
持続期間(週)	51.0及び 212.0	15.1～ 195.4以上	0.9～ 260.0以上	4.7～36.4

注) 本剤の通常用量は、成人では「ネララビンとして1500mg/m²(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。」、小児では「ネララビンとして650mg/m²(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。」である。通常、15歳未満の患者には、小児に対する用法・用量にて投与すること。(「用法・用量」の項参照)



【薬効薬理】

1. 作用機序

ネララビンはアデノシンデアミナーゼによって速やかにara-Gに脱メチル化された後、デオキシグアノシンキナーゼ及びデオキシチジンキナーゼによって細胞内で5'-リン酸化体にリン酸化される。5'-リン酸化体はさらに細胞内で活性5'-三リン酸化体のara-GTPにリン酸化される²⁾。白血病芽球内にara-GTPが蓄積すると、デオキシリボ核酸(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³⁾。

2. 抗腫瘍効果

ネララビンは*in vitro*の培養系において、ヒトT細胞性白血病細胞株に対して強い細胞障害活性を示した。一方、ヒトB細胞株に対する細胞障害活性は弱かった。ヒトT細胞性白血病細胞株を用いたマウス皮下異種移植モデルにおいて、ネララビンは反復投与により用量依存的な抗腫瘍活性を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

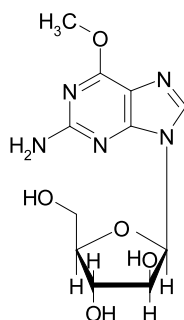
一般名：ネララビン(Nelarabine)

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

分子式：C₁₁H₁₅N₅O₅

分子量：297.27

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

【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じること。

【包装】

アラノンジー 静注用250mg (50mL)：1バイアル

【主要文献】

- 1) Common Terminology Criteria for Adverse Events
(National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>)
- 2) Lambe, C. U., et al. : Cancer Res., **55**, 3352-3356 (1995)
- 3) Rodriguez, C. O. Jr., et al. : Cancer Res., **59**, 4937-4943 (1999)

※【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/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

 GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

1100000005288

® 登録商標

