

審議結果報告書

平成 19 年 9 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アラノン G 静注用 250mg
[一 般 名] ネララビン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 6 月 16 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

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ため、全例調査を行うことを承認条件とした。

また、医療事故防止の観点から、販売名を「アラノン G 静注用 250mg」から「アラノンジー静注用 250mg」に変更することとした。

審査報告書

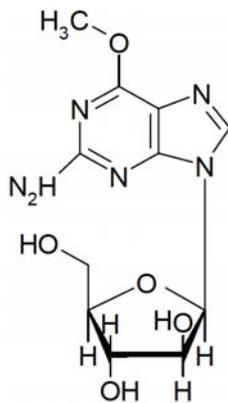
平成 19 年 8 月 10 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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] アラノンジー静注用 250mg
- [一 般 名] ネララビン
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 6 月 16 日
- [剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中にネララビン 250mg を含有する。
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式：C₁₁H₁₅N₅O₅

分子量：297.27

化学名：2-アミノ-9-β-D-アラビノフラノシル-6-メトキシ-9H-プリン

- [特記事項] 希少疾病用医薬品（平成18年6月9日、指定番号（18薬）第188号）
- [審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成19年8月10日作成

- [販売名] アラノジー静注用 250mg
- [一般名] ネララビン
- [申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 6 月 16 日
- [剤型・含量] 注射剤・1バイアル中にネララビン 250mg を含有する。

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：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」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、本品は以下の承認条件を付した上で、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]

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 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ （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 $650\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

[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。

審査報告(1)

平成 19 年 6 月 7 日作成

・品目の概要

[販売名] アラノン G 静注用 250mg

[一般名] ネララビン

[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 6 月 16 日

[剤型・含量] 注射剤・1 バイアル中にネララビン 250mg を含有する。

[申請時の効能・効果]

成人及び小児における再発・難治性の下記疾患：

- ・ T 細胞急性リンパ芽球性白血病
- ・ T 細胞リンパ芽球性リンパ腫

[申請時の用法・用量]

成人：

通常、ネララビンとして $1500\text{mg}/\text{m}^2$ (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：

通常、ネララビンとして $650\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

[特記事項] 希少疾病用医薬品(平成 18 年 6 月 9 日、指定番号(18 薬)第 188 号)

・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

デオキシグアノシンは、細胞内の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)によりデオキシグアノシン 5'-三リン酸(dGTP)に変換され、DNA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。しかし、デオキシグアノシン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、当該酵素による分解に抵抗性を示すデオキシグアノシン誘導体の探索研究が行われた結果、9-β-D-アラビノフラノシルグアニン(ara-G)が見出された。ネララビン(本薬)は、ara-Gの水溶性向上を目指して創出された。

本薬は、末梢血中でアデノシンデアミナーゼ(ADA)によって脱メチル化されて ara-G となり、更に細胞内で三リン酸化体(ara-GTP)に変換され、デオキシグアノシンと同様、DNA合成を拮抗的に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。本薬の代謝に重要な dCK はリンパ系組織に高濃度存在し、特に未分化の T リンパ芽球系細胞で高いとされており(Pharmacol Ther 1995; 14: 155-186)、デオキシグアノシンと同様、本薬も T 細胞系

了後、酵素レジンを経過により除去する。ろ液を冷却し結晶化させる。
第二工程：ネアラビンの粗結晶を活性炭で精製する。
第三工程：ネアラビンをポリエチレン袋に入れる。

重要工程及び重要中間体の管理

すべての工程を重要工程とし、また、本薬の粗結晶を重要中間体とし、確認試験、純度試験（類縁物質）、含量が管理されている。

製造工程の開発の経緯

これまでに開発された製造方法はプロセス1~4であり、非臨床及び臨床試験に使用された全ロットはプロセス1~4のいずれかで合成したものである。変更点は以下の通りである。

プロセス2：第二工程に[]工程を追加

プロセス3：第一工程に[]溶液で懸濁する工程を追加

プロセス4（製造販売予定品プロセス）：

第一工程の[]及び[]の市販品が入手可能となったため、本薬の粗結晶の合成工程の出発物質を[]及び[]から[]及び[]に変更。[]及び[]の[]の変更。触媒として個別に製した固定化[]及び固定化[]を使用。単離工程を[]段階に簡略化
第二工程の精製工程の条件を変更

(2) 特性

一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、融点、pH（25℃における飽和水溶液）、旋光度、解離定数（ pK_a ）、分配係数、及び結晶多形について検討されている。

本薬は白色の結晶性の粉末であり、0.1mol/L塩酸溶液にやや溶けやすく、水、0.9w/v%塩化ナトリウム溶液、0.45w/v%塩化ナトリウム溶液に溶けにくく、0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液にやや溶けにくい。本薬の25℃、95%RH条件下での吸湿性は0.1%未満であり、本薬は分解を伴って融解し、209~217℃の間で特徴的な熱変化による吸熱ピークが現れる。本薬の25℃における飽和水溶液のpHは5.8であり、本薬の水溶液（約0.01g/mL）の旋光度は $+33.0 \sim +34.0^\circ$ 、 pK_{a1} が2.50、 pK_{a2} が12.15であった。分配係数は-0.92であり、本薬の結晶は1種類で、無水物である。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸光スペクトル、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（ 1H -NMR、 ^{13}C -NMR）及び単結晶X線構造解析により支持されている。

(3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（類縁物質）、水分、強熱残分、含量（定量法）が設定されている。

(4) 原薬の安定性

安定性については、下記の試験が実施された。

基準ロット (プロセス 3 によるパイロットスケール: 製造場所 Research Triangle Park サイト (米国))

- ・ 長期保存試験 (30 /60%RH/ポリエチレン袋+プラスチックタイ止め/67 カ月)
- ・ 加速試験 (40 /75%RH/ポリエチレン袋+プラスチックタイ止め/6 カ月)
- ・ 苛酷試験 A (30 /60%RH/ポリエチレン袋 + 開封/6 カ月)
- ・ 苛酷試験 B (25 /近紫外蛍光ランプで 200W・h/m² 以上/曝光又は遮光/2 日)
- ・ 苛酷試験 C (25 /白色蛍光ランプで 120 万 lx・h 以上/曝光又は遮光/1 週間)

追加ロット (プロセス 4 によるパイロットスケール: Stevenage サイト (英国))

- ・ 長期保存試験 (30 /60%RH/ポリエチレン袋+プラスチックタイ止め/12 カ月)
- ・ 加速試験 (40 /75%RH/ポリエチレン袋+プラスチックタイ止め/6 カ月)
- ・ 苛酷試験 D (50 /ポリエチレン袋+プラスチックタイ止め/3 カ月)
- ・ 苛酷試験 E (25 /総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上/5 日)

コミットメントロット (プロセス 4 による実生産スケール: 製造場所 ██████████ 工場 (英国))

- ・ 長期保存試験 (30 /65%RH/ポリエチレン袋+プラスチックタイ止め/18 カ月)
- ・ 加速試験 (40 /75%RH/ポリエチレン袋+プラスチックタイ止め/6 カ月)

基準ロットを用いた安定性試験の結果、長期保存試験では水分が僅かに増加 (試験開始時に比べ最大 █████%) したが、他の検討項目において経時的な変化は認められなかった。また、加速試験及び苛酷試験においても、すべての検討項目において経時的な変化は認められなかった。

追加ロットを用いた安定性試験の結果、加速試験では類縁物質 gsk-a (副生成物及び分解生成物) の僅かな増加 (試験開始時に比べ最大 █████%) が認められたが、他の検討項目において経時的な変化は認められなかった。また、長期保存試験においても、すべての検討項目において経時的な変化は認められなかった。

コミットメントロットを用いた安定性試験の結果、すべての条件下において経時的な変化は認められなかった。

以上より、原薬を密閉容器で室温保存するとき、リテスト期間は 3 年とされた。

2.2 標準品

規格及び試験方法

標準品の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR、¹H-NMR)、純度試験 (類縁物質)、水分、強熱残分、純度 (マスバランス法) が設定されている。

2.3 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、1mL 中にネララピン 5mg を含有する無色澄明の薬液を 1 バイアル中に 50mL (ネララピンとして 250mg) 含む注射剤である。本薬の他、等張化剤及び pH 調節剤として塩化

新薬承認情報提供時に置き換え

ナトリウム、pH 調節剤として塩酸、溶剤として注射用水が処方されている。

2) 製剤設計

開発当初の製剤は、 \blacksquare mL のガラスバイアルに本薬 \blacksquare mg 含有する \blacksquare 品とされていたが、医療現場において、直ちに投与が可能な注射剤として開発することに変更されている。なお、製剤中のネララビン濃度は、水及び 0.45w/v%塩化ナトリウム水溶液に対するネララビンの溶解度（25 及び 5 において各々約 8~9mg/mL 及び約 5mg/mL）を基に 5mg/mL とされた。

3) 製造方法

本薬は、以下の 5 工程からなる製造方法により製造される。工程 1~4 は、 \blacksquare 工場（英国）にて、包装工程は同 \blacksquare 工場 及び \blacksquare 工場にて行う予定とされている。

第一工程：注射用水に塩化ナトリウムを加え溶解する。別に注射用水に \blacksquare を加え \blacksquare 状とし、先の塩化ナトリウム溶液と合わせ、混合する。必要に応じ塩酸溶液、水酸化ナトリウム溶液で pH を調整後、ろ過する。

第二工程： \blacksquare 製メンブランフィルターにてろ過する。

第三工程：滅菌及び脱ピロジェンした無色ガラス製バイアルに充てんし、滅菌済みブチルゴム栓で打栓し、巻き締める。

第四工程：オートクレーブにて最終滅菌する。

第五工程：ラベルを貼付し、紙箱に入れる。

重要工程及び重要中間体の管理

重要工程は第 \blacksquare 、第 \blacksquare 、第 \blacksquare 及び第 \blacksquare 工程とされ、第 \blacksquare 工程では \blacksquare 及び \blacksquare 試験、第 \blacksquare 工程では \blacksquare 、第 \blacksquare 工程では充填量が工程内管理されている。また、重要中間体はない。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量（定量法）が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性については、下記の試験が実施された。

(1) 基準ロット（実生産スケール： \blacksquare 工場（米国））

- ・ 長期保存試験（30 /60%RH/倒立/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したもの/36 カ月）
- ・ 加速試験 A（40 /20%RH/倒立/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したもの/6 カ月）
- ・ 加速試験 B（40 /75%RH/倒立/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したもの/6 カ月）
- ・ 苛酷試験 A（-20 で 1 週間保存した後、30 で 1 週間保存/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したもの/1 カ月)
- ・ 苛酷試験 B (25 /近紫外蛍光ランプで 200W・h/m² 以上/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したもの/2 日)
- ・ 苛酷試験 C (25 /白色蛍光ランプで 120 万 lx・h 以上/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したもの/1 週間)
- ・ 苛酷試験 D(25 /白色蛍光ランプで 60 万 lx・h 以上/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したもの/1 カ月)

(2) コミットメントロット (実生産スケール: [] 工場 (英国))

- ・ 長期保存試験 (30 /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したもの/18 カ月)
- ・ 加速試験 (40 /75%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したもの/6 カ月)

基準ロットを用いた安定性試験の結果、苛酷試験 A において含量の低下 (試験開始時に比べ最大 []%)、苛酷試験 B において pH の低下 (試験開始時に比べ [])、類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ []%) 及び含量の低下 (試験開始時に比べ []%)、苛酷試験 C において pH の低下 (試験開始時に比べ [])、類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ []%) 及び含量の低下 (試験開始時に比べ []%)、苛酷試験 D において類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ []%) 及び含量の低下 (試験開始時に比べ []%) が認められた。

加速試験 A の結果、pH の低下 (試験開始時に比べ最大 []) 及び類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ最大 []%) が認められ、加速試験 B においては、pH の低下 (試験開始時に比べ最大 []) 及び類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ最大 []%) が認められたものの、他の検討項目において経時的な変化は認められなかった。

長期保存試験の結果、pH の低下 (試験開始時に比べ最大 []) 及び類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ最大 []%) が認められたものの、他の検討項目において経時的な変化は認められなかった。

コミットメントロットを用いた安定性試験の結果、加速試験及び長期保存試験において、類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ各々最大 []%、[]%) が認められたものの、他の検討項目において経時変化は認められなかった。

以上より、製剤は密封容器で室温保存するとき、有効期間を 2 年と設定された。なお、長期保存試験については、36 カ月まで継続する予定である。

< 機構における審査の概略 >

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より本薬の品質は適切に管理されるものと判断した。

1) 原薬の管理

機構は、原薬の規格及び試験方法のうち旋光度について、規格が +[] ~ +[]° と設定された経緯について、実測値を踏まえて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

原薬の出発物質の比旋光度が管理されていること、及び申請時までには得られていた結果に基づいて規格値を設定したが、その後製造された 12 ロットの試験結果から旋光度の規格を

+ [] ~ + [] ° に変更する。

機構は上記の回答を了承した。

2) 製剤の有効期間について

機構は、申請時点において、製剤の有効期間は基準ロット及びコミットメントロットを用いた安定性試験結果に基づき3年と設定されていたが、カナダの審査当局からの照会に基づき(2006年12月1日付)、全世界的に製剤の有効期間を2年に統一するに至った経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

カナダ審査当局より製剤の有効期間を36カ月に設定することの妥当性を示すよう求められたことを踏まえ、追加で得られたコミットメントロットでの30 /65%RHで15カ月間及び18カ月間、40 /75%RHで6カ月の安定性試験結果を基に改めて検討を行った。その結果、基準ロットの安定性試験において明らかな増加傾向が認められた2つの分解物(gsk-a 及び gsk-b)が有効期間に影響を与えるものと考え、特に増加傾向の大きかった gsk-b の量について、コミットメントロットデータを基に解析を行った結果、現時点では24カ月の有効期間が妥当であると判断した。

機構は、製剤の有効期間を承認申請時の3年から2年に変更することを了承した。

なお、当該安定性の設定に関しては、安定性試験成績の取扱いについて日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)での合意に基づき既にガイドラインが提示されていること、米国における製剤の有効期間は、2005年10月承認時で15カ月であり、2006年12月時点では18カ月であると説明していること、及び欧州において2006年5月の承認申請時点での製剤の有効期間は2年と設定されていたことにもかかわらず、欧州とほぼ同時期に承認申請した日本において、申請者が有効期間を3年と設定した経緯(理由)について確認中である。

3. 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

< 提出された資料の概略 >

効力を裏付ける試験に関して3つの報告書が評価資料として提出され、薬理作用に関する参考資料として公表論文(Ann NY Acad Sci 1975; 255: 468-480、Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 851-857、Cancer Res 1995; 55: 3352-3356、同1999; 59: 4937-4943、同2002; 62: 3100-3105、Clin Cancer Res 1997 3; 2107-2113、Leukemia 1993; 7: 1261-1267、Nucleic Acid Res 1994; 22: 893-900、Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2004; 23: 375-383、Proc Soc Exp Biol Med 1985; 179: 456-462、Transplantation 1991; 52: 634-640、日眼会誌 1982; 86: 303-311)が提出された。なお、安全性薬理に関する試験は実施されておらず、副次的薬理試験成績として参考資料のみ提出された。

1) 効力を裏付ける試験

(1) *in vitro* 細胞増殖抑制作用 (TEZZ/95/0001)

本薬又はara-Gの存在下、ヒトT細胞性白血病由来細胞株(CEM、CD4+ CEM、MOLT-4)、ヒトB細胞性細胞株(IM-9)、ヒト単球系細胞株(U937、Mono-Mac-6、THP-1)を培養後、DNA 蛍光強度を指標に細胞数を測定し、細胞増殖抑制効果が検討された。また、本薬の作用機序を確認する目的で、細胞増殖抑制に及ぼすADA阻害剤(コホルマイシン(CF)、デ

オキシコホルマイシン (dCF) 及び erythro-9-(2-hydroxy-nonyl)adenine (EHNA) の影響が併せて検討された。

ADA 阻害剤存在下及び非存在下での CEM、CD4 強発現の CD4+ CEM、MOLT-4、U937 に対する細胞増殖抑制効果 [IC₅₀ 値 (μmol/L)] を以下に示す。また、ADA 阻害剤非存在下において、本薬及び ara-G の Mono-Mac-6 に対する IC₅₀ 値は各々 0.8 ± 0.5 及び 0.8 ± 0.4 μmol/L、THP-1 ではともに 50 μmol/L 超、IM-9 では各々 200 及び 100 又は 200 μmol/L 超であった。

本薬の細胞増殖抑制は ADA 阻害剤により抑制されたが、ara-G では ADA 阻害剤の影響は認められなかった。

CEM 株

CF (μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.3	2.4 ± 0.2	14.5 ± 2.7
ara-G	0.7 ± 0.08	0.6 ± 0.05	0.43 ± 0.06	0.6 ± 0.05
dCF (μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	0.36 ± 0.05	0.48 ± 0.08	1.42 ± 0.06	8.4 ± 0.3
ara-G	0.39 ± 0.07	0.37 ± 0.03	0.40 ± 0.02	0.56 ± 0.05
EHNA(μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	1.6 ± 0.14	2.4 ± 0.4	8 ± 1.2	27 ± 7.6
ara-G	0.6 ± 0.01	0.5 ± 0.06	0.5 ± 0.02	0.6 ± 0.02
EHNA(μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	0.307 ± 0.006	0.62 ± 0.05	1.2 ± 0.1	3.0 ± 0.4
ara-G	0.31 ± 0.06	0.32 ± 0.05	0.32 ± 0.02	0.11 ± 0.001

平均値 ± 標準偏差 (4 試験)

CD4+ CEM 株

CF (μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	3.4 ± 0.9	13.7 ± 0.9	75 ± 7	50 ± 10
ara-G	5.0 ± 0.2	3.1 ± 0.2	3.5 ± 0.2	2.6 ± 0.2
EHNA(μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	4.4 ± 0.3	12 ± 1.4	44 ± 4	51 ± 5
ara-G	3.2 ± 0.2	2.0 ± 0.2	2.1 ± 0.1	1.07 ± 0.09

平均値 ± 標準偏差 (4 試験)

MOLT-4 株

CF (μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.02	1.7 ± 0.2	13 ± 3.4
ara-G	1.8 ± 0.2	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.05
dCF (μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	0.71 ± 0.06	0.71 ± 0.06	2.1 ± 0.2	19.7 ± 0.5
ara-G	0.65 ± 0.07	0.74 ± 0.09	0.71 ± 0.08	0.9 ± 0.1
EHNA(μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	1.4 ± 0.02	1.9 ± 0.4	8 ± 1	14 ± 1
ara-G	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.03	1.9 ± 0.1	1.7 ± 0.05
EHNA(μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	0.70 ± 0.09	1.2 ± 0.1	2.8 ± 0.3	7.8 ± 0.9
ara-G	0.63 ± 0.05	0.55 ± 0.02	0.48 ± 0.04	0.34 ± 0.02

平均値 ± 標準偏差 (4 試験)

U937 株

CF (μmol/L)	0	0.1	1	10

本薬	1.27 ± 0.05	3.9 ± 0.5	11 ± 1	57 ± 5
ara-G	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.03
dCF (μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	1.3 ± 0.2	12 ± 2	>50	>50
ara-G	0.67 ± 0.04	0.60 ± 0.02	0.49 ± 0.05	0.53 ± 0.01
EHNA (μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	1 ± 0.1	9.2 ± 0.2	25 ± 4	-
ara-G	0.44 ± 0.04	0.5 ± 0.1	0.48 ± 0.07	-
EHNA (μmol/L)	0	0.1	1	10
本薬	3.9 ± 0.3	13 ± 1	25 ± 7	-
ara-G	0.64 ± 0.06	0.75 ± 0.01	0.64 ± 0.04	-

平均値 ± 標準偏差 (4 試験)

申請者は、当該試験成績及び参考資料として提出した公表論文 (Transplantation 1991; 52: 634-640) を基に、本薬及び ara-G の細胞増殖抑制は、ヒト T 細胞性白血病細胞株及びヒト単球系細胞株に対して選択性を示し、また本薬は ADA により ara-G に変換されて細胞障害活性を示すこと、及び ara-G の活性発現には dCK によるリン酸化が関与することが示唆されたと説明している。

なお、試験毎に IC₅₀ 値が変動する理由について、申請者は使用した細胞の状態や培養前の細胞数の誤差が試験間変動の要因になった可能性があるかと推測しているが、一つの試験内でのばらつきは小さく、試験内での再現性は得られていると説明している。

(2) *in vivo* 細胞増殖抑制作用 (TEZA/93/0127/02)

T 細胞及び B 細胞欠損 Beige Nude Xid マウス (1 群 3 ~ 8 匹) に CEM 株を皮下移植し、移植翌日より ara-G 100mg/kg、本薬 50 又は 100mg/kg を 1 日 1 回 25 日間反復腹腔内し、最終投与 39 日後に腫瘍組織重量を測定し、試験薬の細胞増殖抑制効果が検討された。その結果、本薬と ara-G の腫瘍増殖抑制効果は同程度であると申請者は考察している。

	腫瘍重量 (g) (%), N	
	試験 1	試験 2
生理食塩液	6.9 ± 2.2 (100%), 3	6.9 ± 1.7 (100%), 8
ara-G 100mg/kg	-	0.1 ± 0.1 (1%), 7
本薬 50mg/kg	2.2 ± 0.9 (32%), 5	2.2 ± 1.4 (32%), 8
本薬 100mg/kg	0.7 ± 0.3 (10%), 5	0.4 ± 0.1 (6%), 4

平均値 ± 標準偏差

(3) 細胞内 ara-GTP 濃度 (TEZZ/94/0037/00)

本薬処理後の細胞内 ara-GTP 濃度を検討する目的で、CD4+ CEM 株を ³H 標識した ara-G 又は本薬 100μmol/L の存在下で培養し、培養後の細胞から ara-GTP を分離し、ara-G 分画の放射能が測定された。また、試験薬曝露後の細胞内 ara-GTP 濃度に及ぼす ADA 阻害剤 dCF 1μmol/L の影響も併せて検討された。T 細胞性白血病細胞株において、本薬曝露後の細胞内 ara-GTP 濃度の増加は ADA 阻害薬で抑制されることから、本薬が ADA によって ara-G へ変換された後、ara-GTP にリン酸化されると申請者は考察している。

	ara-GTP (pmol/10 ⁶ cell)	
	dCF 非存在下	dCF 1μmol/L 存在下
ara-G 100μmol/L	55.9 ± 10.4	65.1 ± 22.1
本薬 100μmol/L	54.7 ± 11.3	6.9 ± 0.7

平均値 ± 標準偏差 (3 試験)

2) 安全性薬理試験

本薬の安全性薬理について、毒性試験成績より申請者は以下のように考察している。

一般症状・行動に及ぼす影響については、マウス単回投与毒性試験では、活動性低下、眼瞼下垂が認められ、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において振戦、痙攣、運動失調等の神経毒性が認められていることから、臨床使用においては神経症状に十分注意する必要がある。また、カニクイザルの反復投与毒性試験において、本薬投与は無麻酔下でサル的心電図に対して影響を及ぼさず、心拍数及び呼吸数に対しては、殆どの個体に対して影響は認められなかったこと、心拍数及び呼吸数で一部影響のあったサルでは、同時期に神経症状又は体重減少や全身状態悪化が認められており、行動観察においても呼吸・循環器系パラメータの変化に起因すると考えられる症状が殆ど認められなかったことから、臨床使用において心血管系及び呼吸系に対する重篤な副作用を発現する可能性は低い。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験成績より、本薬は細胞内で ara-GTP に代謝され、T 細胞性白血病細胞及び単球系細胞株の増殖に対する抑制効果は期待できると考える。しかしながら、*in vitro* において ara-G 500mmol/L 以上で前処理したヒト骨髄前駆細胞のコロニー形成は抑制されること（参考資料 Transplantation 1991; 52: 634-640）、また毒性試験及び臨床試験ともに本薬投与により赤血球系への毒性も認められていることから、本薬の T 細胞に対する選択性については明確ではないものと考ええる。

心血管系に対する薬理学的影響については、現時点で非臨床を含めて情報が不足しており、本薬の臨床使用においては心血管系への影響について定期的かつ慎重に観察を行い、今後も情報収集していく必要があると考える。

1) 検討された投与量について

機構は、ヒト T 細胞性白血病細胞株である CEM 株の皮下移植モデルを用いた薬理試験で本薬の用法・用量の設定と臨床用量との関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

腹腔内投与後の薬物動態は検討されていないが、ara-G 100mg/kg をマウスに経口投与した際の血漿中 ara-G 濃度の C_{max} は $36.3\mu\text{mol/L}$ 、投与 3 時間後においても約 $2\mu\text{mol/L}$ と *in vitro* における CEM 株に対する IC_{50} 値以上の濃度が維持され、 AUC_{0-4} は $47.1\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった。一方、予定臨床投与量である本薬 1500mg/m^2 を成人に持続静注したときの血漿中 ara-G の C_{max} 及び AUC_{0-t} は各々 $128\mu\text{mol/L}$ 及び $478\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、マウスの曝露量を上回っている。以上のことから、マウス皮下移植モデルを用いた *in vivo* 試験において、本薬は予定臨床投与量をヒトに投与したときにみられる血漿中 ara-G の曝露量よりも低い曝露量で腫瘍増殖抑制が認められており、ヒトにおいて本薬は T 細胞性白血病に対して十分な有効性を示すものと考えられる。

機構は、効力を裏付ける試験において検討された投与経路は臨床とは異なるが、1 回投与量は臨床使用時の曝露量を大きく上回るものではないこと確認し、申請者の回答を了承した。

2) 耐性について

本薬に対する抵抗性について申請者は公表論文（Biochem Biophys Res Commun 2001; 285: 40-45、同 2002; 293: 1489-1496、同 2002; 298: 338-344、Cancer Res 1985; 45: 1008-1014、Pediatr Hematol Oncol 1999; 16: 239-244）を基に以下のように考察している。

ヒト T 細胞性白血病細胞株を ara-G 存在下で培養し、段階的にその濃度を上昇させると、ara-G に抵抗性を持つ細胞が出現することが報告されている。これらの細胞に対する ara-G の細胞障害活性の IC₅₀ 値は野生株より 100 倍以上高値であり、その機序として dCK 及び dGK の発現又は活性の低下、ミトコンドリア DNA への取り込みの低下、並びに Fas の発現低下に伴うアポトーシス誘導不全等の関与が考えられている。なお、培養液中のデオキシチジン濃度を上昇させると、dCK の競合阻害によりヒト T 細胞性白血病細胞株の細胞内 ara-GTP 濃度が低下し、細胞障害活性が低下するとの報告、及び白血病患者のデオキシチジン濃度は化学療法により変動するとの報告より、本薬の治療においては、血中デオキシチジン濃度を考慮する必要性が考えられる。

機構は、本薬に対する耐性の発現機序は検討段階であり、臨床上重要な情報であることから、今後も情報収集していく必要があると考える。また、細胞外デオキシチジン濃度が本薬に対する感受性に影響を及ぼすとの報告を踏まえ、申請者は血中デオキシチジン濃度を考慮する必要性を考えているが、加えて、細胞内 ara-GTP 濃度の個体間変動に対する血中デオキシチジン濃度の関与についても臨床的に検討していく必要があると機構は考える。

3) 安全性薬理について

機構は、毒性試験では心電図への影響が検討されているが、報告書には定量的な評価結果は記載されておらず、心血管系に対する薬理学的影響については情報が不足しており、本薬の臨床使用においては心血管系への影響について定期的かつ慎重に観察を行い、今後も情報収集していく必要があると考える。しかし、本薬の適用患者は限られていることから、十分な臨床データが得られるまでに時間を要することが想定されるため、類薬の情報及び非臨床成績からも早期に心血管系へのリスクを検討していくことが望ましいと考える。

本薬投与による中枢神経系障害の発現機序について、申請者は、ara-GTP が DNA ポリメラーゼ活性を阻害し、DNA 合成を抑制することにより細胞障害が惹起されると説明しているが、本薬の中枢神経系の移行性は低く、詳細な発現機序は不明であり十分な考察はできていないと機構は考える。中枢神経系障害の発現機序については、文献調査を含めて情報収集していく必要があると考える。

3.2 薬物動態試験に関する資料

< 提出された資料の概略 >

動物における本薬の薬物動態 (PK) は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおいて、リン酸フルダラピンとの薬物動態学的相互作用はサルにおいて検討されている。また、本薬の血漿蛋白結合率、CYP 阻害及び誘導作用、P-糖蛋白質 (Pgp) を介した輸送については、*in vitro* においてそれぞれ検討されている。

1) 吸収

(1) 単回投与

マウスに ¹⁴C 標識した本薬 100mg/kg (300mg/m²) を単回静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後の血漿中放射能は雌雄で各々 64.1 及び 55.9µg eq./g を示し、その後は雌雄ともに経時的に減少した。

サルに ¹⁴C 標識した本薬 100mg/kg (1200mg/m²) を単回静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後の血漿中放射能は雌雄で各々 94.0 及び 79.5µg eq./g を示し、その後はともに経時的に減少した。

マウス及びサルにおいては、血漿中放射能推移は雌雄で同程度であり、これらの動物種の薬物動態に性差はないと考察されている。

雌性のラット、ウサギ及びイヌに本薬を単回静脈内投与し、本薬及び ara-G の PK パラメータが検討された。

動物種	投与量 (mg/kg)	測定物質	C _{max} (μmol/L)	AUC _{0-∞} (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)	CL _p (L/h)
ラット	62.5	本薬	605 ± 78.7	97.9 ± 12.3	0.18 ± 0.02	2.17 ± 0.28
		ara-G	39.2 ± 4.12	23.8 ± 3.45	0.25 ± 0.02	8.99 ± 1.29
ウサギ	20	本薬	7.66 ± 1.51	6.28 ± 1.01	0.29 ± 0.03	10.8 ± 1.89
		ara-G	45.6 ± 2.61	76.9 ± 3.58	0.87 ± 0.16	0.88 ± 0.04
イヌ	25	本薬	8.8 ± 4.2	1.5 ± 0.8	-	-
		ara-G	93.4 ± 5.5	31.3 ± 4.1	0.23 ± 0.01	-

平均値 ± 標準偏差 (N=3~5)

また、マウスに ara-G 100mg/kg (300mg/m²) を単回経口投与したとき、血漿中 ara-G 濃度は投与 0.5 時間後に最高濃度に到達し、消失半減期 (t_{1/2}) は約 0.44h、AUC₀₋₄ は 47.1μmol·h/L であった。

(2) 反復投与

ウサギに本薬 4、8 又は 16mg/kg (47、94 又は 189mg/m²) を 1 日 1 回、12 日間反復静脈内投与したときの血漿中の本薬及び ara-G 濃度が検討された。なお、16mg/kg 群では 12 日間反復投与後に 64mg/kg (755mg/m²) を 1 日 1 回、4 日間反復投与したときの血漿中の本薬及び ara-G 濃度も併せて検討された。各投与群における本薬及び ara-G の PK パラメータは以下に示す。投与 1 及び 12 日目の本薬及び ara-G の PK パラメータに変化は認められなかったことから、反復投与に伴う蓄積性はないとされている。なお、本薬の投与量と ara-G の C_{max} 及び AUC_{0-t} との回帰線はいずれも相関係数 0.9 以上であり、Y 切片の 95% 信頼区間 (CI) が 0 を含むことから両者の関係は線形性を示すと申請者は考察している。

day	投与量 (mg/kg)	測定物質	C _{max} (μmol/L)	AUC _{0-t} (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)	CL _p (L/h/kg)	
1	4	本薬	10.9	1.74	0.11	8.51	
	8		19.8	4.15	0.19	6.72	
	16		54.3	7.96	0.27	5.71	
12	4		10.4	1.84	0.12	7.61	
	8		19.9	4.33	0.23	6.26	
	16		44.6	7.81	0.29	5.95	
16	64		138	31.7	0.31	7.08	
1	4		ara-G	15.2	15.7	0.94	0.88
	8			26.8	25.3	0.81	1.11
	16	57.3		63.4	0.92	0.88	
12	4	14.0		14.0	0.79	1.10	
	8	26.0		25.3	0.75	1.23	
	16	52.9		63.3	0.79	1.00	
16	64	202		278	0.90	0.79	

平均値 (N=5)

サルに本薬 60、150 又は 300mg/kg (720、1800 又は 3600mg/m²) を 1 日 1 回、5 日間反復静脈内投与したときの血漿中の本薬及び ara-G 濃度が検討された。本薬及び ara-G の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はいずれも投与量増加に伴い増加し、また初回と最終投与時の ara-G の C_{max}

及び AUC₀₋₂₄ に差が認められなかったことから、反復投与に伴う蓄積性はないとされている。本薬の PK には線形性が認められ、性差は認められなかったと申請者は説明している。

サルに本薬 10、20 又は 40mg/kg (120、240 又は 480mg/m²) を 1 日 1 回、30 日間反復静脈内投与したときの血漿中の本薬及び ara-G 濃度が検討された(40mg/kg 群は毒性のため 23 日目に投与を中止)。本薬及び ara-G の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はいずれも投与量増加に伴い増加し、投与 3 日目と 28 日目の本薬及び ara-G の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ に差は認められなかったことから、反復投与時の蓄積性はないと申請者は考察している。また、本薬の PK には線形性が認められ、性差は認められなかったと申請者は説明している。

day	投与量 (mg/kg)	測定物質	C _{max} (μmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)	t _{max} (h)	CL _p (L/h/kg)
3	10	本薬	65.1	21.87	0.07	-
	20		165.3	57.06	0.07	-
	40		374.0	130.07	0.07	-
28	10		66.7	22.43	0.07	-
	20		175.7	52.32	0.07	-
3	10		ara-G	24.73	84.88	0.50
	20	50.60		177.03	0.50	0.37
	40	93.30		307.43	0.50	0.43
28	10	24.08		69.43	0.50	0.47
	20	51.34		161.49	0.50	0.41

平均値 (N=3 又は 5)

2) 分布

有色マウスに ¹⁴C 標識した本薬 100mg/kg (300mg/m²) を単回静脈内投与し、組織内放射能分布が検討された。投与終了直後、組織中放射能は、腎錐体、膀胱、腎髄質、胆嚢、腎皮質、唾液腺、肝臓、脾臓、子宮、大動脈及び膵臓で比較的高かった。投与 1 日後の組織中放射能は血液中放射能より高く、投与 7 日後も大部分の組織で放射能が検出された。また、精巣上体、腎錐体、下垂体及び副腎髄質等では投与 35 日後にも比較的高い放射能が検出された。放射能の分布に性差は認められなかった。なお、脳及び脊髄の放射能は他の組織より低く、またブドウ膜及び有色皮膚での放射能も他の組織よりも低かった。

ヒト血漿に、ADA 阻害剤 dCF 2.5μmol/L 存在下又は非存在下、本薬を 6、60 及び 600μmol/L (最終濃度) 添加し、又は dCF 非存在下で ara-G を 6、60 及び 600μmol/L (最終濃度) 添加し、血漿蛋白結合率が限外過法により検討された。血漿蛋白結合率は本薬では 8.95 ~ 14.4% (dCF 存在下) 及び 7.02 ~ 19.6% (dCF 非存在下)、ara-G では 9.78 ~ 24.4% であり、ともに血漿蛋白結合率は 25% 未満と低く、結合率は 600μmol/L まで濃度に依存しないと申請者は考察している (機構注: ara-G の血漿蛋白結合率は濃度に従い高くなっている。)。

マウス及びサルに各々 ¹⁴C 標識した本薬 100mg/kg (マウス 300mg/m²、サル 1200mg/m²) を単回静脈内投与したときの血液及び血漿中放射能を指標として血球中への移行が検討された。マウスでは投与 0.5 時間後の放射能の血液 / 血漿比は、雌雄でそれぞれ約 0.86 及び約 0.84、投与 24 時間後ではそれぞれ 1.10 及び 1.20、サルでは投与 0.5 時間後の放射能比は、雌雄でそれぞれ約 0.97 及び 1.02、投与 24 時間後ではそれぞれ 1.38 及び 2.07 であった。いずれの動物種においても、本薬及び ara-G の血球への移行は低いと申請者は考察している (機構注: マウスの雌雄への投与 96 時間後ではそれぞれ 5.95 及び 4.91、サルの雌雄への投

与 240 時間後ではそれぞれ 2.17 及び 7.72 と高くなっているが、投与 96 時間以降の血液中放射能が低いこと、未変化体が検出されていないことから、本薬及び ara-G の血球への移行は低いと申請者は説明している。)。

3) 代謝

(1) *in vitro* 試験

マウス、ウサギ、サル及びヒト肝細胞に ^{14}C 標識した本薬を $150\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 添加し、代謝物が検討された。本薬の主な代謝物は、マウスでは ara-G 及びアラントイン、ウサギでは ara-G、キサンチン及びアラントイン、サルでは ara-G 及びアラントインであった。ヒト凍結肝細胞及び新鮮肝細胞では、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僅かに検出された。

(2) *in vivo* 試験

胆管カニキュレーション処置 (bile duct-cannulated: BDC) 又は無処置のマウス及びサルに各々 ^{14}C 標識した本薬 100mg/kg (マウス 300mg/m^2 、サル 1200mg/m^2) を単回静脈内投与し、血漿、尿、胆汁及び糞中の代謝物が検討された。なお、以下、各代謝物の割合を示す括弧内の数値は、血漿中については血漿中総放射能に対する割合を、尿、糞及び胆汁中については投与量に対する割合を示す。

マウスでは、投与 0.5 時間後の血漿中には、未変化体 (雌 13.9%、雄 15.3%)、ara-G (雌 31.1%、雄 31.4%)、尿酸 (雌 9.92%、雄 9.49%) 及びアラントイン (雌 44.9%、雄 43.5%) が検出された。尿中には、主に未変化体 (21.5 ~ 27.9%)、ara-G (19.2 ~ 22.5%) 及びアラントイン (19.6 ~ 24.1%) が検出され、グアニン、キサンチン及び尿酸も少量検出された。なお、BDC 処置による違いはみられなかった。糞中には、未変化体、ara-G、メチルグアニン、グアニン、キサンチン、尿酸及びアラントインが検出されたが、いずれも僅かであり、BDC マウスではメチルグアニンは検出されなかった。胆汁中 (1.60%) 放射能の大部分は未変化体 (1.32%) であり、ara-G、メチルグアニン及びアラントインも確認された。

サルでは、投与 0.5 時間後の血漿中には、未変化体 (雌 43.6%、雄 32.8%) 及び ara-G (雌 47.3%、雄 60.9%)、アラントイン (雌 2.17%、雄 1.56%) が検出された。ara-G は、投与 2 ~ 6 時間後に 68.3 ~ 79.1% に増加し、アラントインは、投与 6 時間後には 26% に増加した。尿中には、主に ara-G (44.9 ~ 59.9%) が検出され、その他に未変化体 (3.74 ~ 11.5%)、キサンチン (1.35 ~ 2.26%) 及びアラントイン (2.67 ~ 3.70%) も少量検出された。糞中には、主に ara-G (0.13 ~ 0.64%) が検出された他、アラントイン及びキサンチンが少量検出され、更に BDC 無処置のサルでは未変化体 (0.1% 未満) も少量検出された。胆汁中には、未変化体 (0.40%)、ara-G (0.19%)、アラントイン (0.1% 未満) 及び未知代謝物 2 種が検出された。

マウス及びサルのいずれにおいても、血漿、尿及び糞中に検出された代謝物の割合は雄雌で同程度であったことから、代謝物の組成に性差はないとされている。

4) 排泄

マウス及びサルに ^{14}C 標識した本薬 100mg/kg (マウス 300mg/m^2 、サル 1200mg/m^2) を単回静脈内投与し、放射能の尿糞中排泄が検討された。

マウスでは投与 96 時間後までに、雌雄それぞれで、尿中には投与放射能の 62.3 及び 77.8%、糞中には約 4.2 及び約 3.5% が排泄され、放射能の総回収率は 96.4 及び 93.9% であった。

サルでは投与240時間後までに、雌雄それぞれで、尿中には投与放射能の62.5及び66.9%、糞中には約1.5及び約1.0%が排泄され、放射能の総回収率は79.4及び79.5%であった。

いずれの動物種においても、放射能の大部分が排泄された以降も僅かながら放射能の排泄が持続した。この理由について、申請者は、本薬がグアニン及びその誘導体等の核酸塩基に代謝され、内因性物質と同化し、生体に取り込まれることによると考察している。なお、雌雄で放射能の排泄速度及び経路は同じであったことから、性差はないとされている。

胆管カニュレーション処置を施したマウス及びサルに¹⁴C標識した本薬100mg/kg(マウス300mg/m²、サル1200mg/m²)を単回静脈内投与し、尿糞及び胆汁中排泄が検討された。マウス及びサルにおける放射能の胆汁中排泄率はそれぞれ投与量の約1.7及び0.8%、尿中排泄率は約72及び71.4%、糞中排泄率は約5.5及び約0.8%であり、放射能の総回収率は95.4及び83.0%であった。

本薬の乳汁中への移行性は検討されていないが、類薬(ビダラビン及びリン酸フルダラビン等のプリン誘導体)では、非臨床試験において乳汁中への移行が認められていることから、本薬も乳汁中に移行すると申請者は考察している。

5) 薬物動態学的相互作用の検討

(1) ヒト Pgp (阻害及び輸送)

Pgpの基質であるジゴキシン輸送に及ぼす本薬及びara-G(最終濃度0.3~100µmol/L)の影響がMDCK-MDR1細胞を用いて検討された。MDCK-MDR1細胞のbasolateral側からapical側(B→A)へのジゴキシンの輸送速度は本薬又はara-G存在下において、非存在下のそれぞれ91.7及び92.7%以上であったことから、本薬及びara-GはPgpを介したジゴキシン輸送を阻害しないと申請者は考察している。

また、MDCK-MDR1細胞を用いて、本薬及びara-G(最終濃度約3µmol/L)のPgpを介した輸送について検討された。本薬のefflux比((B→A)/(A→B))は1.0であり、Pgp阻害薬であるGF120918A存在下では0.8であった。ara-Gのefflux比は0.9であり、GF120918A存在下では1.1であった。以上のことから、本薬及びara-GはいずれもヒトPgpの基質ではないことが示唆された。また、本薬及びara-Gの受動的膜透過速度はそれぞれ8.35及び9.44nm/sであったことから、いずれも細胞膜透過性は低い(Low)と申請者は説明している(機構注:申請資料中では、Low<50nm/s、Med 50-250nm/s、High>250nm/sとされている。)

(2) 酵素誘導及び阻害

ヒト肝ミクロソームに本薬又はara-Gを0.1~100µmol/L(最終濃度)添加した際の主なCYP酵素(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対する阻害作用が*in vitro*で検討された。IC₅₀値はいずれも100µmol/Lを超えていたことから、本薬及びara-Gは、ヒトCYP酵素を阻害しないと申請者は説明している。

また、ヒト肝細胞に本薬又はara-Gを3~300µmol/L(最終濃度)添加し、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4に対する誘導作用が*in vitro*で検討された。最高濃度の本薬又はara-G添加時においても、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4の酵素活性及びmRNA量は明らかな増加は示さず、本薬及びara-GがヒトCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4を誘導する可能性は低いと申請者は説明している。

(3) リン酸フルダラビンとの併用

サルにリン酸フルダラビン 5mg/kg を静脈内投与し、4 時間後に本薬 50、100 又は 200mg/kg (600、1200 又は 2400mg/m²) を隔日に計 7 回 (1、3、5、7、9、11 及び 13 日目) 投与したときの血漿中の本薬、ara-G 及びフルダラビン濃度が検討された。本薬及び ara-G の PK パラメータはフルダラビン併用の影響を受けず、フルダラビンの PK パラメータは本薬投与の影響を受けなかった。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床における本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は概ね受け入れられるものと判断した。ただし、神経障害の発現機序、Pgp 以外のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用については、今後更なる情報収集をすべきであると機構は考える。

1) 神経系障害発現の機序

機構は、本薬投与による神経系障害の発現について薬物動態学的観点から説明を求め、申請者は以下のように回答した。

(1) 組織分布の特徴

有色マウスに ¹⁴C 標識した本薬 100mg/kg (300mg/m²) を単回静脈内投与した際、投与 1 時間後までの脳及び脳脊髄中放射能は血液中放射能よりも低値を示し、投与 3 時間以降は血液中放射能と同様に推移した (「分布」の項参照)。一方、サルに本薬約 700mg/m² を 1 時間持続静脈内投与した際、脳脊髄液中に本薬及び ara-G が検出され、脳脊髄液中濃度と血漿中濃度の AUC 比はそれぞれ 29 及び 23% と報告されている (Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59: 743-747)。これらのことから、本薬の中枢移行性は低く、本薬と ara-G は血液 - 脳関門を通過した後に脳 - 脊髄関門から脳脊髄液に移行したことが考えられるが (機構注: 血液 - 脳関門又は血液 - 脳脊髄液関門を経た脳実質又は脳脊髄液への移行が考えられるとの主旨と思われる)、本薬の中枢移行のメカニズムは不明である。

(2) 細胞内への移行及び代謝に関わる分子

神経系障害の原因は ara-GTP が DNA ポリメラーゼ活性を阻害し、DNA 合成を抑制することによる細胞障害であると考えられる。本薬が ADA によって脱メチル化され、生成した ara-G はヒト濃縮型ヌクレオシドトランスポーター (hCNT) に属する csg 又はヒト拡散型ヌクレオシドトランスポーター 1 (hENT1) により細胞内に取り込まれ、細胞内で dCK 又は dGK によるリン酸化を経て、活性体である ara-GTP に変換される。脳内には dCK 活性は示されない (Biochem Biophys Res Commun 1992; 188: 712-718) が、dGK 活性は示される (J Biol Chem 1993; 268: 22847-22852) との報告がある。一方、dCK 及び dGK は多くの組織で発現していることも報告されており (Pharmacol Ther 1995; 67: 155-186)、本薬で神経系障害が発現する場合には、他の DNA の合成が行われている組織でも有害事象が発現すると予想される。

以上より、本薬による神経系障害の発現を薬物動態学的観点から説明することはできなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬又は ara-G の中枢神経系への移行機序に関する申請者の回答には、考察内容を理解し難しい部分もあり、結論として詳細な知見は得られていない状況と考える。本薬投与後には様々な神経系障害が発現することが毒性試験及び臨床試験成績より明らかになっており、本

薬の使用においては当該副作用の発現に留意する必要があると考えるが、本薬の臨床試験における情報は限られていることから、非臨床試験における検討結果や化学構造が類似する他の薬剤の知見も含めて情報収集及び考察を行う必要があると考える。

2) Pgp 以外のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用

機構は、本薬の Pgp 以外のトランスポーターを介した相互作用に関して、現在までに得られている知見及び今後の検討予定について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬又は ara-G の Pgp 以外のトランスポーター (MRP、BCRP、PEPT、OAT、OCT、OATP、CNT 及び ENT) を介した薬物動態学的相互作用について文献検索を行ったが、当該検討を行った報告は存在せず (ただし、ara-G と CNT 及び ENT との関係については、以下の報告がある。)、本薬又は ara-G が Pgp 以外のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性については明らかではない。しかしながら、以下に挙げる理由から、少なくとも csg と hENT1 を介した薬物動態学的相互作用の可能性は低いと考えられる。なお、本薬と Pgp 以外のトランスポーターとの薬物動態学的相互作用に関する検討は、現時点では予定していない。

- ・ ara-G がヌクレオシドトランスポーターである csg 及び hENT1 (es) を介して細胞内へ取り込まれる (Biochem Pharmacol 2003; 66: 733-737)。
- ・ hENT1 はジピリダモール及びジラゼブにより阻害される (Nat Med 1997; 3: 89-93)。
- ・ 一般的なプリン及びピリミジン系化合物は数種類のヌクレオシドトランスポーターの基質となることが多い。
- ・ ヌクレオシドトランスポーターの基質は親和性に差はあるものの、いずれも hENT1 以外のトランスポーターでも輸送される。

機構は、申請者の回答は概ね受け入れ可能と考える。本薬又は ara-G が Pgp 以外のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性については殆ど検討されておらず未知であると理解する。近年、薬物輸送系の検討は数多く行われていること、及び本薬の臨床試験成績は極めて限られていることから、本薬の基礎的情報を充実する意義は高いと機構は考える。現時点、申請者は当該内容の検討を行う予定はないとしているが、本薬の開発者として関連する情報を収集すること等が切に望まれる。

3.3 毒性試験に関する資料

< 提出された試験成績の概要 >

1) 単回投与毒性試験

マウスに最高 600mg/kg (1800mg/m²) まで単回静脈内投与されたが死亡例はなく、概略の致死量は 600mg/kg 超と推定された。サルでの 5 日間静脈内投与試験では、ケタミン塩酸塩麻醉下で最高 300mg/kg/日 (3600mg/m²/日) が投与され、初回投与時での死亡例はなく概略の致死量は 300mg/kg/日と推定された。なお、用量設定試験では、ケタミン塩酸塩麻醉下で 500mg/kg までの静脈内投与が行われ、400mg/kg 以上で深麻醉状態等がみられたが、24 時間後で異常は認めらず、死亡例は認められていない。

2) 反復投与毒性試験

5 日間反復投与試験はマウス及びサルで実施されている。また、臨床試験で投与制限毒性と判定された神経症状はサルでも観察され、かつサルの薬物動態はヒトに類似していること、また臨床での用法は 5 日間投与後に休薬期間を設け、これを 1 サイクルとして投与を繰り返

す予定としていることから、1 サイクルあたりの投与期間（5 日間）の 6 倍に相当する 30 日間の反復投与試験がサルで実施されている。

（1）マウス 5 日間投与試験

最高 500mg/kg/日（1500mg/m²/日）をマウスに 5 日間静脈内投与後、14 日間の休薬期間が設定された。最高用量は、単回静脈内投与試験結果より設定されたが、雄で死亡例が認められず、600mg/kg 群が追加された。

投与期間中に死亡動物は認められず、休薬 5～8 日後に 500 及び 600mg/kg 群で死亡例が認められた。600mg/kg 群で休薬 3 日以降に振戦又は活動性低下等が観察されたが、休薬 14 日後では認められず、剖検では異常は認められなかった。体重増加量や摂餌量の低値がみられているが、休薬後は対照群と同程度まで回復した。以上より、400mg/kg/日までは死亡例は認められず、無毒性量は 200mg/kg/日と推定されている。

（2）サル 5 日間投与試験

カニクイザルで二つの試験が実施された。本薬 150 及び 300mg/kg/日（各々 1800 及び 3600mg/m²/日）をケタミン麻酔下で 5 日間静脈内持続投与し、最終投与 62 日後に剖検された。用量は予備試験において、400mg/kg/日以上で死亡例が認められたことより、最高 300mg/kg/日と設定されたが、死亡動物がみられたため、追加試験では 60mg/kg/日を同様に投与し、最終投与後 59 日間観察されている。本薬及び ara-G の AUC は投与量に比例して増加したが、性差及び反復投与による蓄積は認められていない。

60mg/kg 群で休薬時に振戦、特に動物への刺激時又は取扱い時に顕著であり、また、運動失調及び奥行き知覚の障害がみられた個体があったが、これらの症状は休薬とともに消失した。また、これらの個体では、ケタミン麻酔時に筋痙縮が認められることもあった。

150mg/kg 群では、休薬 5 及び 6 日後に短時間の痙攣及び衰弱がみられ、休薬 7 日後のケタミン投与で痙攣が認められている。また、休薬 13～16 日後に、上部呼吸器症状、衰弱、振戦がみられた個体では、休薬 58 及び 65 日後の心電図検査並びに剖検時に、ケタミン麻酔により痙攣及び全身性の筋痙縮が認められた。

300mg/kg 群では、最終投与後にケタミンを投与したところ、衰弱、横臥位、振戦等が発現し、その後瀕死となり切迫屠殺されている。また、休薬 7 日後に死亡した個体が認められた他、休薬 7～9 日後に筋痙縮（刺激時） 重度協調運動障害及び奥行き知覚の障害、休薬 10 日後で痙攣が認められ、休薬 58 及び 62 日の心電図検査並びに剖検時に、ケタミン麻酔により痙攣が観察されている。

他の所見として、投与中又は投与終了後 15 分以内に嘔吐がみられたが、用量相関性は認められなかった。体重及び摂餌量の減少は神経症状を発現した個体で認められ、神経症状により摂食が障害されたためと考えられ、症状の消失とともに体重も回復した。

本薬群では赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）、血小板数又は白血球数が減少し、休薬 15 日後では回復性が認められないが、休薬期間終了時では概ね回復し、リバウンドと考えられる血小板や白血球の増多も認められている。

神経症状を呈した個体では、AST 及び LDH の軽度上昇及びリパーゼ活性の軽度低下が、また高用量投与では、AST、ALT、LDH 等の血液生化学的パラメータの変動が認められたが、病理組織学的検査では異常が認められず、振戦に伴う筋運動量の増加又は嘔吐・下痢及び神経症状による摂餌・飲水量の減少に起因したものと考えられた。

途中死亡例では、リンパ節のリンパ球枯渇、脾臓萎縮、骨髓低形成及び腸管粘膜上皮の成

熟抑制が観察されたが、生存例ではこれらの所見は認められていない。無毒性量は 60mg/kg/日未満であるが、150mg/kg まで死亡例は認められていない。

60mg/kg 群の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-t}) は、臨床曝露量 (成人 1500mg/m² 投与時) の 0.8 ~ 1.4 倍であった。

(3) サル 30 日間投与試験

最高 40mg/kg/日 (480mg/m²/日) をカニクイザルに静脈内持続投与した。高用量は、5 日間静脈内投与試験より設定された。10 及び 20mg/kg 群 (低中用量群) は 30 ~ 31 日間の投与終了後剖検されたが、480mg/m²/日群 (高用量群) は神経症状に伴う一般状態の悪化により、23 日間投与後 70 日間休薬した後に剖検されている。本薬及び ara-G の AUC は投与量に比例して増加したが、性差及び反復投与による蓄積は認められていない。

10mg/kg 群では、投与開始後 30 日にケタミンを投与したところ、粗大振戦及び痙攣がみられる個体が認められた。それ以外に、投与に関連する一般状態の変化は認められていない。

20mg/kg 群では、投与期間中に粗大振戦がみられ、投与開始後 28 日に一般状態が悪化した個体は切迫屠殺された。投与開始後 30 日に麻酔後の粗大振戦又は痙攣が認められている。

40mg/kg 群では、投与期間中に粗大振戦、痙攣発作 (30 秒間持続) がみられ、一般状態が悪化した個体は切迫屠殺され、投与開始 24 日以降は本薬の投与を中止した。休薬期間中も一般状態悪化のため切迫屠殺される個体があった。投与期間中にみられた粗大振戦は休薬により軽減する傾向を示したが、休薬 70 日 (剖検時) まで消失しなかった。他の所見として、体重の増加抑制又は減少傾向、赤血球系パラメータ及び白血球数の減少、血小板数の減少、AST、BUN 及び総ビリルビンの増加、コレステロール、グルコース及びクレアチニンの低値等が認められたが、5 日間投与と同様な所見であった。

40mg/kg 群で神経症状を有した個体では、軽微 ~ 軽度な小脳・大脳白質空胞化及び中等度の小脳白質変性、中等度の脊髄白質のミエリン変性及び空胞化や軽度の脊髄白質空胞化がみられている。また、神経症状を呈していない個体でも軽度の小脳白質変性及び軽微な脊髄白質空胞化が認められている。

これら脳組織 (小脳・大脳前頭皮質・大脳/海馬・大脳/視床) に含まれるミトコンドリア DNA 量を TaqMan Real-Time PCR 法により定量した結果、休薬 5 日後までの剖検例及び休薬 70 日後の剖検例で、ミトコンドリア DNA 量の低下 (各対照群の 8 ~ 51% 及び 26 ~ 69%) がみられている。以上より、無毒性量は 10mg/kg/日未満で、20mg/kg 群の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-t}) は臨床曝露量 (成人 1500mg/m² 投与時) の 0.3 ~ 0.5 倍であった。

3) 遺伝毒性試験 (マウスリンフォーマ TK 試験)

本薬はマウスリンフォーマ TK 試験では陽性を示し、また作用機序より各種 DNA ポリメラーゼ活性及び DNA 鎖伸長反応を阻害することより、遺伝毒性を有すると考えられ、当該試験以外の遺伝毒性試験は実施されていない。

代謝活性化系非存在下及び存在下の 3 時間処理で本薬の遺伝毒性が検討され、両処理とも 500µg/mL 以上で、tk 遺伝子の変異によると考えられる大コロニー数の高値 (対照群に比べ最大 9 倍) 及び染色体レベルでの異常と考えられる小コロニー数の高値 (最大 5 倍) がみられた。本結果は用量設定試験での陽性 (500µg/mL 以上) 結果と一致し、遺伝子突然変異誘発能及び染色体異常誘発能を有すると判断されている。

4) 生殖発生毒性試験 (ウサギの胚・胎児発生に関する試験)

本薬 30、100 又は 300mg/kg/日 (354、1180 又は 3540mg/m²/日) をウサギ妊娠 7~19 日に静脈内持続投与後、妊娠 29 日に帝王切開された。妊娠 11 日における本薬及び ara-G の C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加したが、反復投与による蓄積は認められていない。

最高用量の母動物は流産や一般状態の悪化で切迫屠殺されている。胎児への影響では、本薬群で骨化遅延 (舌骨等)、胆嚢無発生、肺分葉異常及び胸骨分節過剰・癒合、また欠指 (第一指) 口蓋裂等の奇形及び変異等の発生頻度の増加が用量の増加に応じて認められている。

以上の結果、本薬は催奇形性を有し、無毒性量は母動物では 100mg/kg/日、胎児では 30mg/kg/日未満と推定されている。

5) その他の毒性試験

(1) 局所刺激性試験

反復投与毒性試験において検討され、局所刺激性はないと判断されている。

(2) リン酸フルダラビンとの併用

サルにおけるリン酸フルダラビンとの併用静脈内投与試験が実施された。リン酸フルダラビン併用群では、神経症状については本薬単独投与群と同程度であったが、骨髄抑制の増強に起因する敗血症による死亡が観察されている。

(3) 血液適合性 (溶血性及び血漿蛋白凝固性) に関する試験

ヒトの血液及び血漿を用いて本薬の溶血性及び血漿蛋白凝固性について検討された結果、溶血性や血漿蛋白凝固性はないものと考えられた。

(4) 免疫毒性

反復静脈内投与において白血球数、好中球数及び単球数の減少、頸部及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇又は胸腺重量の減少等が認められており、本薬は免疫抑制作用を有すると考えられる。免疫原性については、分子量(297.27)から完全抗原になり得ないと考えられる。本薬及びその代謝物は、生体内の核酸構成成分であるグアニンの誘導体であり (「3.2 薬物動態試験に関する資料 3) 代謝」の項参照)、本薬及び ara-G の血漿蛋白結合率は 25%未満と非常に低い (「3.2 薬物動態試験に関する資料 2) 分布」の項参照) ことより、ハプテンとして機能し抗原性を示す可能性は低いと考えられている。

(5) 不純物の毒性

本薬が遺伝毒性を有していることから、遺伝毒性試験や一般毒性試験についても、不純物が含まれているバッチが投与され、安全性が評価されたものと考えられている。

(6) 神経毒性

神経毒性に関しては、中枢神経系及び末梢性神経系へ影響し、発現様式 (種類とその発現順序) に一定の傾向はない。また、神経毒性は非可逆的で、その発現機序として神経組織のミトコンドリア障害が示唆されている。

臨床試験において、神経毒性の発現にかかわるリスク因子 (1 サイクルあたりの用量、加齢、本薬投与開始時に中枢神経浸潤を認める患者等) が特定され、中止基準と用法・用量が設定され、添付文書 (案) に神経毒性に関する注意喚起と中止基準が記載されている。

<機構における審査の概略>

本薬の長期の反復投与毒性及びマウスリンフォーマ TK 試験以外の遺伝毒性について、機構は以下のように考える。

サル反復静脈内投与試験で、用量/時間相関的な神経症状(振戦、痙攣、運動失調、興行き知覚の障害)が認められ、高用量では死亡例及び非可逆的な脳・脊髄白質の変性及び空胞化が発現した。神経症状は休薬により軽減する傾向にあるが、グルタミン酸受容体サブタイプの N-methyl-d-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬であるケタミンの投与により、神経症状の増強又は誘発がみられている。更に神経毒性の発現には、脳組織でのミトコンドリアの障害が関与している可能性が示唆されている。非臨床及び臨床試験で観察された神経毒性の発現様式は、中枢神経系障害に起因して発現していると考えられたが、神経症状の発現順序に一定の傾向は認められず、投与量制限毒性は神経毒性とされた。より長期の反復投与毒性試験を実施する場合、投与可能な用量はより低く、発現する毒性も神経毒性と考えられることから、より長期の反復投与毒性試験から新たな知見が得られる可能性は低いと判断した。

マウスリンフォーマ TK 試験以外の遺伝毒性に関して、マウスリンフォーマ TK 試験における突然変異誘発性の検討に加え、コロニーの形態分類を詳細に行うことにより、染色体異常誘発性についても検出可能であるとされていること(平成 11 年 11 月 1 日医薬審第 1604 号) 本薬と同様の核酸誘導体であるシタラビンやリン酸フルダラビンでは染色体異常誘発作用が報告されていることより、本薬が染色体異常誘発能を有することは既知と判断し、二次発がんの可能性について否定できない旨の情報を医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、本薬は投与制限毒性として非可逆性の神経毒性を有し、また遺伝毒性や生殖毒性を示すことが明らかであると判断した。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬の単独投与時及びリン酸フルダラビン併用時における PK は、海外臨床試験において検討されている。なお、日本人を対象とした本薬の PK 試験は実施中であり、日本人の PK データは承認申請時点において提出されていない。

1) 単独投与試験

(1) 国内第 相試験

本薬の国内第 相試験(薬物動態の検討を含む)は実施中であり、報告書は提出されていない。

(2) 海外第 相試験(試験番号 PGAA1001(以下、1001)、実施期間 1994 年 4 月~1997 年 6 月、評価資料)

難治性造血器悪性腫瘍の成人(18 歳以上、75 歳未満)患者及び小児(18 歳未満)患者を対象に、本薬を 1 日 1 回又は 2 回、1 時間かけて点滴静注で 5 日間連日投与する用法について、最大耐量(MTD)、薬物動態等の検討を目的とした非盲検用量漸増試験が海外 8 施設で実施された。

試験に登録された患者は、4 群[成人白血病患者(第 1 コホート)、小児白血病患者(第 2

コホート)、成人リンパ腫患者(第3コホート)及び小児リンパ腫患者(第4コホート)]のいずれかに組み入れられた。

用法・用量は、成人及び小児とも、本薬 5、10、20、40、60 及び 75mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回、5 日間連日静脈内投与し、21~28 日を 1 サイクルとして投与を繰り返すと設定されたが、成人及び小児で各々 1 回 40 及び 60mg/kg 以上の投与レベルにおいて Grade 3~4 の神経系障害が発現したため、用量は体表面積あたりの投与量に変更(40mg/kg 超の用量を投与されたすべての患者では、次回用量を 1200mg/m² の 1 日 1 回 5 日間投与に減量、成人患者の 1 例には 1000mg/m² を投与)された。なお、1 日 1 回投与で MTD に達したため、1 日 2 回の用法については検討されていない。

試験には成人 65 例、小児 28 例が登録され、93 例全例に本薬が 1 回以上投与された。薬物動態の検討として、血漿中の本薬、ara-G 濃度及び細胞(白血病芽球)内 ara-GTP 濃度が測定された。本薬の血漿中濃度は投与終了時に最高値(C_{max})を示した後、速やかに消失し、消失半減期(t_{1/2})は成人及び小児でそれぞれ 18 及び 13 分であった。また、ara-G の血漿中濃度も投与終了時に C_{max} を示した後、本薬より緩徐に消失し、t_{1/2} は成人及び小児でそれぞれ 3.0 及び 2.0 時間であった。本薬及び ara-G のクリアランス(CL 及び CL/F)と定常状態での分布容積(V_{ss} 及び V_{ss}/F)は、成人女性に比べ成人男性で高値を示したが、t_{1/2} は男女とも同様であり、体表面積で補正した値では、クリアランス及び分布容積に性差は認められなかった。血漿中の本薬、ara-G 及び細胞内 ara-GTP の PK パラメータを以下に示す。

投与量別の血漿中 PK パラメータ

測定物質	被験者	投与量	N	パラメータの幾何平均値 [95%CI]					
				C _{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t _{max} (h) 中央値 [範囲]	AUC _{0-t} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	t _{1/2} (h)	CL ^a (L/h)	V _{ss} ^a (L)
本薬	成人	5 mg/kg	4	5.88 [2.65, 13.1]	1.04 [1.00, 1.25]	4.9 [2.5, 9.6]	0.228 [0.195, 0.266]	258 [120, 553]	180 [82.5, 393]
		10 mg/kg	3	13.688 [6.89, 26.6]	1.15 [1.00, 1.25]	10.5 [5.5, 20.1]	0.262 [0.108, 0.637]	290 [213, 396]	212 [155, 291]
		20 mg/kg	3	43.788 [22.4, 85.2]	1.15 [1.02, 1.25]	35.1 [28.0, 44.0]	0.236 [0.205, 0.272]	168 [113, 249]	123 [91.3, 166]
		1000 mg/m ²	1	38.7	1.25	33.5	0.433	184	164
		1200 mg/m ²	13	28.7 [13.8, 59.8]	1.00 [0.92, 1.50]	24.8 [12.3, 50.1]	0.305 ^b [0.246, 0.378]	251 ^b [138, 456]	154 ^b [64.8, 364]
		40 mg/kg	19	45.6 [26.6, 78.4]	1.00 [0.50, 2.00]	40.2 [22.8, 70.8]	0.322 [0.258, 0.402]	232 [132, 407]	157 [82.3, 3301]
		60 mg/kg	4	40.4 [2.81, 581]	1.00 [0.98, 1.00]	35.9 [2.1, 610]	0.390 [0.208, 0.730]	396 [79.8, 7912]	296 [18.2, 4786]
	小児	5 mg/kg	5	19.1 [2.95, 124]	1.08 [1.00, 1.25]	12.9 [2.2, 76.7]	0.137 [0.070, 0.270]	40.4 [8.1, 201]	25.1 [4.5, 139]
		10 mg/kg	1	30.6	1.03	19.3	0.210	48.5	27.5
		20 mg/kg	1	2.50	1.50	2.5	NC	NC	NC
		1200 mg/m ²	2	11.9, 130	1.00, 1.33	10.2, 83.4	0.290, 0.473	82.3, 286	47.8, 267
		40 mg/kg	1	12.6	1.00	7.6	0.101	246	129
		60 mg/kg	6	21.4 [5.29, 86.4]	1.14 [0.25, 1.75]	17.9 [4.5, 70.4]	0.310 [0.193, 0.498]	433 [111, 1690]	235 [30.2, 1833]
		75 mg/kg	1	2909	1.08	2146	0.137 [0.070, 0.270]	NC	NC
ara-G	成人	5 mg/kg	4	20.2 [13.8, 29.6]	1.13 [1.00, 1.58]	69.8 [48.5, 100]	2.03 ^c [1.33, 3.09]	18.4 ^c [10.5, 32.3]	57.1 ^c [24.9, 131]
		10 mg/kg	3	39.2 [27.9, 55.0]	1.15 [1.00, 1.50]	134 [64.0, 282]	1.74, 2.78 ^d	15.6, 26.5 ^d	67.1, 67.6 ^d
		20 mg/kg	3	64.5 [51.2, 81.2]	1.15 [1.02, 1.50]	284 [121, 666]	3.25 [1.53, 6.93]	20.6 [9.1, 46.6]	94.2 [57.1, 156]
		1000 mg/m ²	1	71.2	1.25	206	NC	NC	NC
		1200 mg/m ²	10	84.5 [75.4, 94.6]	1.10 [1.00, 1.50]	262 [204, 337]	2.50 ^c [1.24, 5.04]	20.3 ^c [8.2, 50.1]	73.6 ^c [40.1, 153]
		40 mg/kg	19	145 [132, 160]	1.25 [1.00, 2.00]	575 [477, 694]	3.83 ^b [2.45, 5.99]	13.4 ^b [10.3, 17.3]	70.4 ^b [60.2, 82.3]
		60 mg/kg	4	195 [130, 294]	1.13 [1.00, 1.48]	818 [731, 914]	2.46, 2.93 ^d	13.2, 16.4 ^d	48.8, 83.1 ^d
	小児	5 mg/kg	5	17.2 [12.9, 22.9]	1.08 [1.00, 1.25]	40.0 [27.6, 57.9]	1.68 ^e [0.94, 3.02]	14.2 ^e [7.5, 27.2]	34.4 ^e [22.7, 52.2]
		10 mg/kg	1	26.0	1.03	49.9	1.30	17.4	31.8
		20 mg/kg	2	48.2, 71.7	1.08, 1.50	85.5, 184	2.09 ^f	16.5 ^f	49.2 ^f
		1200 mg/m ²	2	139, 146	1.00, 1.33	352, 462	NC	NC	NC
		60 mg/kg	7	183 [157, 214]	1.75 [0.25, 1.75]	614 [481, 784]	2.61 ^e [1.40, 4.87]	10.9 ^e [5.2, 22.7]	42.5 ^e [17.7, 102]
		75 mg/kg	1	229	1.33	581	1.70	8.8	23.1

a : ara-G においては CL/F、V_{ss}/F、b : N=11、c : N=3、d : N=2、e : N=4、f : N=1、NC : 算出せず

成人男女別の血漿中 PK パラメータ

測定物質	性別	N	パラメータの幾何平均値 [95%CI]				
			CL ^a (L/h)	CL ^a (L/h/m ²)	V _{ss} ^a (L)	V _{ss} ^a (L/m ²)	t _{1/2} (h)
本薬	男性	31	287 [198, 417]	130 ^b [89.9, 188]	189 [123, 292]	85.3 ^b [54.6, 133]	0.295 [0.255, 0.340]
	女性	14	178 [102, 310]	88.6 ^c [55.0, 143]	130 [65.8, 256]	64.4 ^c [34.2, 121]	0.329 [0.262, 0.412]
ara-G	男性	17	18.2 [15.3, 21.7]	9.0 ^d [7.5, 10.8]	75.8 [67.8, 84.7]	39.0 ^d [35.5, 42.9]	2.85 [2.22, 3.66]
	女性	7	12.1 [9.4, 15.4]	7.0 [5.5, 8.9]	59.6 [45.9, 77.5]	34.7 [26.0, 46.3]	3.57 [1.99, 6.39]

a : ara-G においては CL/F、V_{ss}/F、b : N=27、c : N=13、d : N=15

細胞内 ara-GTP の PK パラメータ

測定物質	投与量	N	パラメータの幾何平均値 [95%CI]			
			C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) 中央値 [範囲]	AUC _{0-t} (μmol·h/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)
細胞内 ara-GTP (1日目)	5mg/kg	1	93.0	1.50	1087	1289
	20mg/kg	3	23.2 [16.6, 32.4]	1.02 (1.00, 1.40)	61.3 [1.2, 3028]	275 ^a
	1200mg/m ²	2	35.0, 50.0	0.92, 1.33	22.9, 482	465 ^a
	40mg/kg	9	82.2 [39.8, 170]	5.00 (1.00, 26.1)	787 [179, 3468]	1640 ^b [522, 5157]
	60mg/kg	3	63.2 [4.8, 834]	2.00 (1.00, 4.00)	662 [10.9, 40379]	662 [10.9, 40379]

a : N=1、b : N=7、NC : 算出せず

(3) 海外第 相試験 (試験番号 PGAA1002 (以下、1002)、公表論文なし、実施期間 19■■年■■月~19■■年■■月、評価資料)

難治性造血器悪性腫瘍の成人 (18 歳以上) 患者及び小児 (18 歳未満) 患者を対象に、本薬を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注で 3 日間連日投与する用法について、MTD、薬物動態等の検討を目的とした非盲検用量漸増試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、成人及び小児とも、1 日 1 回 900、1200 又は 1500mg/m² を 3 日間連日静脈内投与し、21~28 日を 1 サイクルとして投与を繰り返すと設定されたが、小児においては、7 例が 1200 又は 1500mg/m² の 3 日間連日投与で反応 (奏効) が得られなかったため、以降に組み入れられた小児の投与量は 1 日 1 回 900mg/m²、5 日間連日投与の固定用量とされ、漸増は行わない計画に変更された。また、成人においては、本薬 1200mg/m² 投与時に Grade 3 の錯乱状態、感覚減退及び無力症、並びに 1500mg/m² 投与時に各々 Grade 4 の傾眠が認められたことから、以降に組み入れられた成人 9 例は 1 日 1 回 900mg/m²、3 日間連日投与とされた。

試験には成人 17 例、小児 10 例が登録され、27 例全例に本薬が 1 回以上投与された。薬物動態の検討として、血漿及び尿中の本薬及び ara-G 濃度並びに細胞内 (白血病芽球) ara-GTP 濃度が検討された。本薬の血漿中濃度は投与終了時に C_{max} を示した後、速やかに消失し、t_{1/2} は成人及び小児でそれぞれ 17 及び 14 分であった。また、ara-G の血漿中濃度も投与終了時に C_{max} を示した後、本薬より緩除に消失し、t_{1/2} は成人 (13 例) 及び小児 (6 例) でそれぞれ 3.0 及び 1.9 時間であった。本薬及び ara-G の C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞} は 1 日目と 3 日目で同様の値を示したことから、本薬の 3 日間連日投与による本薬及び ara-G の蓄積性は認められないとされている。投与後 24 時間までの本薬及び ara-G の蓄積尿中排泄率は各々投与量の約 5.3 及び 27.4% (小児及び成人の合算による) であり、成人と小児に差は認められなかった。血漿中の本薬及び ara-G の PK パラメータを以下に示す。

投与量別の血漿中 PK パラメータ

測定物質	被験者	投与量 (mg/m ²)	N	パラメータの幾何平均値 [95%CI]					
				C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) 中央値 [範囲]	AUC _{0-t} (μmol・h/L)	t _{1/2} (h)	CL ^a (L/h)	V _{ss} ^a (L)
本薬	成人	900	7	9.78 [4.46, 21.5]	2.08 [2.03, 2.50]	12.9 [6.2, 26.7]	0.308 [0.210, 0.452]	426 [214, 850]	539 [245, 1185]
		1200	7	16.2 [5.41, 48.3]	2.03 [1.83, 3.00]	22.0 [6.1, 78.9]	0.254 ^b [0.159, 0.407]	308 ^b [142, 668]	331 ^b [145, 755]
		1500	1	13.8	2.17	18.9	0.244	451	524
	小児	1200	4	22.3 [13.0, 38.3]	2.00 [1.75, 2.00]	27.6 [14.2, 53.5]	0.248 [0.110, 0.557]	207 [158, 272]	222 [172, 285]
		1500	2	27.6, 36.4	2.00, 2.08	36.7, 42.1	0.149, 0.241	179, 204	184, 236
ara-G	成人	900	4	48.8 [19.2, 124]	2.28 [2.07, 2.75]	222 [91.8, 534]	2.83 [1.98, 4.04]	25.1 [8.9, 70.7]	113 [34.3, 371]
		1200	6	78.5 [61.1, 101]	2.06 [1.83, 4.00]	318 [171, 594]	3.24 ^b [1.91, 5.49]	17.8 ^b [11.2, 28.2]	83.4 ^b [71.5, 97.2]
		1500	1	114	2.17	456	2.72	16.0	87.4
	小児	1200	3	77.1 [52.4, 114]	2.00 [1.75, 2.20]	288 [92.3, 899]	2.12 [0.88, 5.12]	18.7 [9.5, 36.5]	61.3 [41.9, 89.8]
		1500	2	93.7, 111	2.00, 2.08	271, 317	1.38, 1.82	22.6, 27.3	59.3, 65.5

a : ara-G においては CL/F、V_{ss}/F、b : N=5

(4) 海外第 相試験 (試験番号 PGAA1003 (以下、1003)、公表論文なし、実施期間 19■■年■■月 ~ 19■■年■■月、評価資料)

難治性造血器悪性腫瘍の成人 (18 歳以上) 患者及び小児 (18 歳未満) 患者を対象に、本薬を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注で 1、3、5 日目に投与する用法について、MTD、薬物動態等の検討を目的とした非盲検用量漸増試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は成人及び小児とも、1 日 1 回 1200、1500、1800、2200 又は 2500mg/m² を 1、3、5 日目に静脈内投与し、21 ~ 28 日を 1 サイクルとして投与を繰り返すと設定されたが、2200mg/m² の投与量レベルまで投与量制限毒性 (DLT) が認められなかったことから、2900 ~ 5000mg/m² の投与量レベルが追加された。その結果、2900mg/m² にて DLT が認められ、また 2500mg/m² において Grade 1 及び 2 の末梢性ニューロパシーが 2/11 例の成人患者に認められたことから、以降に組み入れられた成人患者は 2200mg/m² で投与がなされた。

試験には成人 46 例、小児 2 例が登録され、48 例全例に本薬が 1 回以上投与された。薬物動態の検討として、血漿及び尿中の本薬及び ara-G 濃度並びに細胞 (白血病芽球) 内 ara-GTP 濃度が検討された。本薬の血漿中濃度は投与終了時に C_{max} を示した後、速やかに消失し、t_{1/2} は成人で 20 分 (10 例) であった。また、ara-G の血漿中濃度も投与終了時に C_{max} を示した後、本薬より緩徐に消失し、t_{1/2} は成人で 3.4 時間 (13 例) であった。本薬及び ara-G の C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞} は 1 日目と 5 日目で同様の値を示したことから、本薬の 1、3、5 日目の隔日投与による本薬及び ara-G の蓄積性は認められないとされている。投与後 24 時間までの本薬及び ara-G の蓄積尿中排泄率は各々投与量の約 5.8 及び 20.6% であった。血漿中の本薬及び ara-G 並びに細胞内 ara-GTP の PK パラメータを以下に示す。

投与量別の血漿中 PK パラメータ (成人)

測定物質	試験日	投与量 (mg/m ²)	N	パラメータの幾何平均値[95%CI]					
				C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) 中央値 [範囲]	AUC _{0-t} (μmol・h/L)	t _{1/2} (h)	CL ^a (L/h)	V _{ss} ^a (L)
本薬	1日目	1200	3	18.0 [4.08, 79.5]	2.17 [2.08, 2.42]	22.6 [7.4, 69.3]	0.255, 0.297 ^c	212, 567 ^c	231, 732 ^c
		1500	5	13.9 [5.15, 37.3]	2.08 [2.00, 2.27]	17.6 [7.2, 42.7]	0.281 ^b [0.234, 0.338]	798 ^b [161, 3943]	917 ^b [160, 5258]
		1800	3	33.4 [6.74, 165]	2.25 [2.08, 2.33]	42.6 [4.8, 379]	0.536 ^c	101 ^e	147 ^e
		2200	5	29.6 [9.52, 92.3]	2.00 [1.50, 2.27]	38.0 [11.5, 125]	0.352, 0.437 ^c	147, 361 ^c	47.8, 1067 ^c
		2500	6	33.7 [25.4, 44.5]	2.00 [1.83, 2.13]	35.1 [25.0, 49.3]	0.333 ^e	264 ^e	308 ^e
		2900	2	NC	NC	52.0, 80.9	0.391 ^e	229 ^e	267 ^e
	5日目	1200	2	7.25, 14.5	2.17, 2.25	9.6, 19.5	0.305, 0.356	343, 794	414, 924
		1500	3	18.5 [7.43, 46.2]	1.92 [1.92, 2.00]	24.3 [12.0, 49.0]	0.402 [0.153, 1.06]	384 [251, 589]	454 [225, 916]
		1800	3	42.1 [16.3, 109]	2.25 [2.08, 2.50]	61.3 [22.9, 163.8]	0.307, 0.663 ^c	112, 185 ^c	131, 294 ^c
		2200	1	68.3	2.00	88.4	NC	NC	NC
2900		1	49.9	2.00	67.9	0.382	284	322	
ara-G	1日目	1200	3	97.8 [79.8, 120]	2.17 [2.08, 2.42]	384 [243, 609]	2.69 [1.55, 4.66]	19.2 [10.4, 35.5]	74.5 [63.1, 88.0]
		1500	3	115 [71.7, 184]	2.08 [2.00, 2.17]	565 [219, 1458]	3.24 [2.02, 5.22]	16.0 [8.1, 31.6]	76.8 [35.7, 165]
		1800	2	86.6, 118	2.00, 2.33	356, 660	2.35, 5.43	13.4, 29.8	95.2, 109
		2200	3	130 [70.2, 239]	2.08 [2.00, 2.27]	683 [414, 1130]	3.77 [2.85, 4.99]	20.4 [9.6, 43.5]	103 [49.7, 213]
		2900	2	209, 215	2.00, 2.00	992, 1021	3.47, 4.26	17.5, 18.8	82.3, 106
	5日目	1200	3	89.6 [84.2, 95.4]	2.17 [2.00, 2.25]	283 [153, 524]	2.78 [1.72, 4.49]	19.6 [11.0, 35.0]	76.7 [49.2, 120]
		1500	2	84.8, 104	1.92, 2.00	284, 422	2.00, 3.00	21.1, 29.3	84.1, 91.5
		1800	1	94.2	2.08	176	1.12	44.8	87.0
		2900	1	154	2.00	447	3.49	25.7	125

a : ara-G においては CL/F、V_{ss}/F、b : N=3、c : N=2、d : N=4、e : N=1、NC : 算出せず

細胞内 ara-GTP の PK パラメータ

測定物質	投与量 (mg/m ²)	N	パラメータの幾何平均値[95%CI]			
			C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) 中央値 [範囲]	AUC _{0-t} (μmol・h/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)
細胞内 ara-GTP (1日目)	1200	3	37.8 [20.1, 71.0]	2.42 [2.08, 47.4]	1189 [563, 2511]	599 [381, 941]
	1500	5	95.5 [26.4, 346]	7.92 [3.00, 25.2]	2214 [371, 13194]	1456 [298, 7099]
	1800	3	121 [16.2, 896]	5.33 [3.75, 47.2]	2501 [567, 11034]	1823 [326, 10177]
	2200	4	135 [79.1, 231]	2.64 [2.00, 45.5]	2364 [542, 10298]	2321 [1431, 3765]
	2500	4	112 [58.3, 215]	3.73 [2.00, 22.5]	2388 [1231, 4633]	1831 [961, 3487]
	2900	2	120, 163	2.08, 3.33	2447, 2641	1721, 2589

2) 薬物動態学的相互作用の検討

海外第 相試験 (試験番号 : PGAA1005 (以下、1005))

難治性白血病患者を対象に、リン酸フルダラビン(以下、フルダラビン)30mg/m²を1、3、5日目(初回サイクルは3、5日目のみ投与)に30分かけて静脈内投与し、その4時間後に本薬1200mg/m²を1、3、5日目に2時間かけて静脈内投与する非盲検試験が海外1施設で実施された。

試験には13例が登録され、全例に本薬が1回以上投与された。薬物動態の検討として、血漿中の本薬及び ara-G 濃度並びに細胞(白血病細胞)内 ara-GTP 濃度が検討された。血漿

中の本薬及び ara-G の PK パラメータを以下に示す。

フルダラビン併用投与により、本薬から ara-G への変換並びに本薬及び ara-G の血漿中薬物動態への影響は認められなかった。

細胞内 ara-GTP 濃度は個体間変動が大きく、本薬及び ara-G と比べて曝露期間が長かった。また、 $t_{1/2}$ は殆どの場合推定できなかった。本薬投与 1 及び 3 日目における C_{max} は各々 177 及び 263 $\mu\text{mol/L}$ (幾何平均値)、 AUC_{0-t} は各々 4420 及び 5642 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ (平均値) であり、反復投与により、細胞内 ara-GTP に蓄積が認められた。

血漿中 PK パラメータ

測定物質	試験日	パラメータの幾何平均値[95%CI] N						
		C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)/ (1200mg/m ²)	t_{max} (h) 中央値 [範囲]	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)/ (1200mg/m ²)	AUC_{0-t} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) /(1200mg/m ²)	$t_{1/2}$ (h)	CL ^a (L/h)	V _{ss} ^a (L)
本薬	1 日目	14.3 [8.5, 23.9]	2.00 [1.00, 4.00]	36.1, 43.0 2	17.8 [9.8, 32.4]	0.365, 0.573 2	177, 197 2	212, 239 2
	5 日目	15.7 [10.6, 23.1]	2.04 [1.83, 2.42]	NC	21.0 [13.8, 38.1]	NC	NC	NC ^c
ara-G	1 日目	78.1 [65.6, 92.9]	2.04 [1.00, 2.50]	393 [332, 466]	365 [295, 451]	3.92 [3.24, 4.73]	19.7 [15.5, 25.2]	105 [84.0, 131]
	5 日目	88.7 [75.6, 104]	2.09 [2.00, 2.42]	430 [398, 465]	421 [392, 452]	3.87 [3.29, 4.56]	18.0 [14.6, 22.3]	93.2 [80.8, 107]

a : ara-G においては CL/F、V_{ss}/F、NC : 算出せず

3) 薬物動態に影響する因子

4 つの海外第 相試験 (1001、1002、1003 及び 1005 試験) で得られたデータを併合し、本薬及び ara-G の血漿中薬物動態及び細胞内 ara-GTP の蓄積に影響する可能性のある共変量 (体表面積、投与開始前における CL_{cr} 概算値、年齢、人種、性別、試験、疾患分類) が、ロジスティック回帰分析を用いて評価された。また、1 日目の PK パラメータを算出したすべての患者から得られたデータが解析対象とされ、各共変量をモデルに含めたフルモデルから、変数減少法により共変量の選択が行われ、p 値が 0.05 未満の共変量が有意と取り扱われた。

体表面積は、本薬の V_{ss}、ara-G の CL/F 及び V_{ss}/F の有意な影響因子であり、投与開始前の CL_{cr} 概算値は、ara-G の CL/F の有意な影響因子であった。本薬の CL 及び V_{ss} は、年齢群間で差がある傾向が認められたが、ロジスティック回帰分析の結果では、年齢は、本薬の CL 又は V_{ss} の有意な影響因子ではなかった。この結果は、18 ~ 64 歳の患者における本薬の CL 及び V_{ss} は 18 歳未満又は 65 歳以上の患者よりも高値であった (すなわち、本薬の CL 又は V_{ss} と年齢との間には非線形関係がある) ことによる可能性があるとして申請者は考察している。腎機能障害については、CL_{cr} 概算値が 50 ~ 80mL/分の腎機能が軽度低下した患者では、腎機能が正常な患者 (CL_{cr} 概算値が 80mL/分超) に比して、ara-G の CL/F の値が 7% 低いのみであったことから、CL_{cr} が 50mL/分以上の患者では腎機能低下のための用量調節は必要ないとしている。なお、CL_{cr} 概算値が 50mL/分未満の患者に関する評価可能症例数が 2 例と少ないことから、腎機能障害に関する評価は限定的であるとされている。

性別は、細胞内 ara-GTP の AUC_{0-t} の有意な予測因子であったが、その原因は明らかではなかった (女性の AUC_{0-t} 、 AUC_{0-24} 、 C_{max} は男性よりも約 2 ~ 4 倍高値を示した。)。男女別の細胞内 ara-GTP の PK パラメータを以下に示す。なお、検討した他の要因について、細胞内 ara-GTP の曝露量への影響は認められなかったものの、解析のデータセットが小さかった

こと及び患者間変動が大きかったことにより、性別以外の要因については十分な検討ができていない可能性があるとして申請者は考察している。

男女別の細胞内 ara-GTP の PK パラメータ (1500mg/m² 投与あたり)

測定物質	性別	N	パラメータの幾何平均値 [95%CI]			
			C _{max} (μmol/L)	AUC _{0-t} (μmol·h/L)	AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)	AUC ₀₋₄₈ (μmol·h/L)
細胞内 ara-GTP (1日目)	男性	36	143.104 [52.995, 98.148]	3250.07 [481.85, 1521.67]	2838.89 ^a [755.55, 1780.83]	10981.6 ^b [551.84, 10639.6]
	女性	15	359.300 [74.297, 335.118]	12397.8 [1451.98, 9693.45]	6804.37 [6329.59, 181917]	39621.5 ^c [6329.59, 181917]

a : N=30、 b : N=8、 c : N=3

また、人種 (白人と非白人) は、本薬、 ara-G 及び細胞内 ara-GTP の薬物動態に関する有意な予測因子ではなかったが、非白人 (黒人 23 例、アジア人 1 例、ヒスパニック 5 例、その他 12 例) のデータが一つのカテゴリーに統合されたことにより、非白人に含まれる各人種間の差異は検討できていないと申請者は説明している。

4) 薬物動態と臨床成績

1001、1003 及び 1005 試験の各試験について、細胞内 ara-GTP の C_{max} と臨床効果 (治験責任医師による) との関連性に関する予備的解析が行われた結果 (1002 試験は細胞内 ara-GTP 濃度が測定された患者が 1 例のため本併合解析には含まれていない)、初回投与量で標準化した細胞内 ara-GTP の疾患別 C_{max} は、1001 試験では T-ALL 患者は他の患者よりも高値を示し、1003 試験では T-ALL 患者と他の疾患の患者は同程度、1005 試験では他の T 細胞性疾患の患者と非 T 細胞性疾患の患者とで同程度 (T-ALL 患者は本治験に組み入れられなかった) であった。また、いずれの試験においても、細胞内 ara-GTP の C_{max} は非奏効例に比べて奏効例で高値を示した。

投与 1 日目の細胞内 ara-GTP の C_{max} 値

試験	細胞内 ara-GTP の C _{max} : 中央値 (範囲) μmol/L ^{*1}				
	全疾患		疾患別		
	奏効例 ^{*2}	非奏効例 ^{*3}	T-ALL	他の T 細胞性疾患	非 T 細胞性疾患
1001	139 (24 ~ 420)	46 (20 ~ 93)	129 (40 ~ 395)	42 (21 ~ 103)	39 (26 ~ 90)
1003	292 (260 ~ 324)	100 (23 ~ 196)	85 (56 ~ 191)	49 (23 ~ 324)	62 (36 ~ 121)
1005	835 (353 ~ 1423)	40 (22 ~ 84)	-	189 (22 ~ 937)	40 (34 ~ 1423)

*1 : 疾患別の C_{max} 値は 1 日目における用量で標準化したもの、*2 : CR 又は PR、*3 : 血液学的改善 (IMP)、安定 (SD) 若しくは反応なし (NR)、進行 (PD) 又は明らかな再発 (FR)

1001、1002 及び 1003 試験のデータを併合して、曝露量又は用量と臨床効果 (治験責任医師による) との関係について解析が行われ、本薬の 1 日用量と試験期間中の臨床効果との関連性が評価された。なお、予備的解析で利用された 1005 試験はフルダラビンが併用されていることから、臨床効果へのフルダラビンの影響の可能性が考慮され、当該併合解析からは除外された。

臨床効果と人口統計学的データ (年齢、性別、人種、体表面積)、投与開始前の特性 (診断) 及び薬物動態学的パラメータ値 (AUC、C_{max}、用量) との関係が、ロジスティック回帰分析を用いて検討された。曝露量に関する薬物動態学的指標、人口統計学的データ、診断及び試験をモデルに含めたフルモデルから、変数減少法を用いて共変量の選択が行われ、p 値が 0.05 未満の共変量が有意と取り扱われた。解析結果のまとめを以下に示す。

- ・ 本薬の 1 日用量や 1 サイクル中の累積用量と臨床効果 (奏効) との間には明確な関

連はみられなかった。

- ・ 細胞内 ara-GTP の曝露量は、非奏効例に比べて奏効例で高く、また、血漿中の本薬又は ara-G の曝露量と臨床効果との関連性は認められなかった。当該結果は、本薬の細胞毒性作用が細胞内 ara-GTP によって発現するとされていることと一致すると申請者は考察している。

5) 薬物動態と有害事象

1001、1002 及び 1003 試験のデータを併合して曝露量又は投与量と神経系障害との関係についての解析が行われた(「本薬の初回の投与サイクル中に発現した神経系障害」と「試験期間中の時期を問わずに発現した神経系障害」を各々集計して実施された)。なお、4 つの第 相試験のうち 1005 試験はフルダラピンが併用されていることから、神経系障害へのフルダラピンの影響の可能性が考慮され、当該併合解析からは除外された。神経障害と人口統計学的データ(年齢、性別、人種、体表面積)、投与開始前の特性(診断)及び薬物動態学的パラメータ値(AUC、 C_{max} 、用量)との関係がロジスティック回帰分析を用いて検討された。曝露量に関する薬物動態学的指標、人口統計学的データ、診断及び試験をモデルに含めたフルモデルから、変数減少法を用いて共変量の選択が行われ、p 値が 0.05 未満の共変量が有意と取り扱われた。解析結果のまとめを以下に示す。

- ・ 曝露量と神経系障害との関係について、血漿中の本薬の AUC_{0-t} 及び C_{max} の高値と「試験中の時期を問わない精神状態変化」の発現、細胞内 ara-GTP の AUC_{0-t} 及び C_{max} の高値と「試験中の時期を問わない末梢神経系障害」の発現は各々有意な関連性が認められた。
- ・ 本薬の 1 日用量及び患者の年齢は、「試験中の時期及び Grade を問わないすべての神経系障害」の発現の最も良い予測因子であり、血漿中の本薬及び ara-G 又は細胞内 ara-GTP の曝露量では予測できなかった。この知見と一致して、本薬の 1 日用量の増加及び患者年齢の上昇(特に 65 歳以上)は、「すべての神経系障害」の発現率の上昇と関連する傾向が認められたと申請者は説明している。

6) 細胞内 ara-GTP の曝露量と臨床成績(有効性及び安全性)との関連性について

4 つの海外第 相試験(1001、1002、1003 及び 1005 試験)において細胞内 ara-GTP の曝露量が高値を示した各患者で認められた有害事象の内容及び重篤性を、細胞内 ara-GTP の曝露量が比較的良かった患者群と比較することにより、本薬投与後の有害事象の発現と細胞内 ara-GTP の曝露量との関連性が検討された。

細胞内 ara-GTP の AUC_{0-24} 値(投与 1 日目の静注開始後 24 時間までの AUC)が評価された患者は白人 35 例、非白人 10 例の計 45 例であり、このうちの 44 例が成人であった。成人における臨床効果は CR 又は PR が 13/44 例(CR 5 例、PR 8 例)であり、これらの症例はすべて AUC_{0-24} 値の降順で上位 17 例に含まれ、更に、 AUC_{0-24} 値の上位 11 例中 10 例が CR 又は PR(CR 4 例、PR 6 例)であった。

投与 1 日目の細胞内 ara-GTP の AUC_{0-24} 値の上位 11 例の成人患者と下位 10 例の成人患者の有害事象(有害事象名、発現日、消失日(又は転帰)、Grade 及び重篤性)の比較検討の結果、第 相試験の投与量の範囲内において、重篤な有害事象の発現と細胞内 ara-GTP の曝露量に明らかな関連性はないと申請者は考察している。また、サイクル 1 の有害事象の種類、発現日、転帰及び Grade についても、細胞内 ara-GTP の曝露量との明らかな関連性が示唆されるものではなかったと説明されている。

<機構における審査の概要>

1) 代謝酵素やトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用

申請者は、本薬又は代謝物と各酵素やトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用に関する知見、各酵素やトランスポーターの遺伝子変異の民族差に関する知見について以下の旨を説明している。

本薬が薬効を発現するまでには、代謝酵素として ADA、dCK 及び dGK が、トランスポーターとして csg 及び hENT1 が関与していると考えられる。

<各酵素やトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用>

- ・ 本薬と ADA 阻害薬のペントスタチンとの併用により、本薬の活性代謝物である ara-G への変換が阻害され、作用が減弱する可能性があることから、併用に注意する必要がある。
- ・ hENT1 はジピリダモール及びジラゼブにより阻害されるが、本薬の薬物動態に対する影響は明らかではない。
- ・ dCK、dGK 及び csg を阻害又は誘導する薬剤の報告は見い出せず、これらの薬剤と本薬の薬物動態学的な相互作用については不明である。

<代謝酵素及びトランスポーターの遺伝子変異の民族差>

- ・ ADA 及び dGK の遺伝子変異に関しては、ADA 欠損症又は dGK 欠損症が知られているが、ADA 及び dGK について、本薬の臨床使用時に問題となるような遺伝子変異についての報告は見い出せない。
- ・ csg については分子実態が明らかでなく、その遺伝子変異については不明である。
- ・ dCK 及び hENT1 については、アジア系、白人及びアフリカ系の各人種における SNP のタイプ又はアレル頻度について、何らかの差異が報告されているが、現時点においてこれらの遺伝子変異の差の一般化可能性や機能への影響は明らかではない。

機構は、代謝酵素やトランスポーターの遺伝子変異に関する報告においては、本薬の有効性及び安全性に民族差が認められる可能性についても示唆又は言及されていることから、当該内容については今後の検討課題と考える。これまでに得られている試験においては、アジア人の情報は極めて限られており、また実施中の国内臨床試験も検討症例数は限られていることから、これらの検討結果から明確な民族差の有無について十分議論することは難しいと考える。非臨床での検討結果も含めて継続的な情報収集等を行い、有効性及び安全性へ影響する生体内因子や薬物動態学的相互作用について検討していくことが望ましいと考える。

2) 細胞内 ara-GTP 濃度の性差と個体間変動について

機構は、細胞内 ara-GTP 濃度に大きな個体間変動や性差が認められることから（「3）薬物動態に影響する因子」の項参照）、変動要因、有効性及び安全性に及ぼす影響、変動要因に関する今後の検討予定を尋ね、申請者は、以下の旨を回答した。

(1) 細胞内 ara-GTP 濃度の個体間変動について

細胞内 ara-GTP 濃度の個体間変動の要因を検討する目的の試験は実施していない。

しかし、細胞内のヌクレオシド三リン酸化体 (NA-TP) の形成に dCK が関与するヌクレオシド誘導體 (シタラビン、フルダラビン、ゲムシタビン等) では、細胞内 dCK 活性の低下により細胞内 NA-TP の蓄積が減少すると考えられている。また、ヌクレオ

シドトランスポーター活性の低下によるヌクレオシド誘導体の細胞内取り込み量の低下、又は脱リン酸化作用を有する 5'-ヌクレオチダーゼの過剰発現による細胞内 NA-TP の蓄積の減少が、薬剤抵抗性の原因であると推測されている (Current Drug Targets 2003; 4: 443-460)。

本薬から細胞内 ara-GTP の生成過程には dGK も関与することから、dCK 及び dGK 活性、ヌクレオシドトランスポーター活性の差異等が細胞内 ara-GTP の濃度の個体間変動の要因と考えられる。なお、海外第 Ⅲ 相試験では細胞内 ara-GTP 濃度の影響因子として性別が示唆されているが(「3) 薬物動態の影響因子」の項参照)、細胞内 ara-GTP 濃度の個体間変動を性差のみを以て説明することは不可能であった。

上記 から、代謝酵素又はトランスポーター等に起因する細胞内 ara-GTP 濃度の個体間変動は、本薬の治療効果と関連すると考えられる。また、細胞内 ara-GTP の曝露量と安全性との関連について、海外第 Ⅲ 相試験の併合解析結果より、初回投与後の細胞内 ara-GTP の AUC 及び C_{max} が高値の患者では、末梢神経系障害の有害事象の発現率が増加する傾向にあることが示唆されている(「5) 薬物動態と有害事象との関係」の項参照)。現時点では、実施中の国内第 Ⅲ 相試験の細胞内 ara-GTP 濃度データの収集と解析以外に、日本人での細胞内 ara-GTP 濃度に関する検討は計画していない。なお、細胞内 ara-GTP 濃度の個体間変動の要因を検討する場合には、ヌクレオシドトランスポーター、dCK、dGK 又は 5'-ヌクレオチダーゼの測定が重要と考えられるが、こららの適切な測定法は確立しておらず、臨床試験において検討可能な状況ではないと思われる。

(2) 細胞内 ara-GTP 濃度の性差について

各患者の人口統計学的な背景を比較したが、細胞内 ara-GTP 濃度に性差が認められた要因は明らかではない。

海外第 Ⅲ 相試験では、細胞内 ara-GTP の曝露量と末梢神経系障害との関連性が示唆されたが、末梢神経系障害(感覚減退、錯感覚、末梢性感覚ニューロパシー)の発現率は男女でほぼ同じか、男性の方が 8%高い(末梢性感覚ニューロパシー)値であった。したがって、細胞内 ara-GTP の曝露量の性差に関連すると考えられる有害事象が女性において増加する傾向はみられなかった。加えて、海外第 Ⅲ 相試験(1005 試験は除く)で発現した神経毒性(治験薬との因果関係にかかわらない)について、各投与レベルにおいて男女別に区分したデータからは、「発現例の比率」や各被験者における「発現した神経毒性の種類」及び「最大 Grade」は男女間で類似しており、投与レベルにかかわらず神経毒性の発現に男女間で明らかな差異はないと考えられた。

細胞内 ara-GTP 濃度に普遍的な性差があるかについては、実施中の国内第 Ⅲ 相試験で得られるデータも合わせて更に検討する。また、欧州(ドイツ)の研究グループが細胞内 ara-GTP 濃度を含めた本薬の薬物動態試験を計画中であり、可能であれば、この試験の患者のデータも含めて、細胞内 ara-GTP 濃度の性差の有無を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点において、申請者が細胞内 ara-GTP 濃度の個体間変動の要因と考えている代謝酵素やヌクレオシドトランスポーターについて適切な評価方法がない状況と申請者は説明しているが、細胞内 ara-GTP 濃度は有効性や安全性に影響を与える可能性が示唆されており、申請者として、評価方法の確立とともに、他の要因の探索も含め、今後も継続的な原因究明に努めるべきと考える。また、細胞内 ara-GTP 濃度には性差が示唆されているものの、現時点、