

細胞内 ara-GTP 濃度の性差が本薬の有効性や安全性に影響を及ぼすことは明確に示されていない状況と考えられ、今後得られる試験成績も併せ、細胞内 ara-GTP 濃度の性差の有無を更に検討するとともに、性差の臨床的意義についても検討・考察していく必要があると考える。

4.2 臨床的有效性及び安全性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性の評価資料として、海外第 相試験 4 試験、海外第 相試験 3 試験の計 7 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 相試験 1 試験、海外第 相試験 6 試験及び海外 compassionate use に関する成績が参考資料として提出された。主な試験の概略は下表の通りである。

試験名	相	資料区分	対象患者	用法用量	被験者数	主要評価項目
PGAA1001		評価	難治性造血器悪性腫瘍再発患者	5、10、20、40、60、75mg/kg 及び 1000、1200mg/m ² を 1 時間かけて静注 (day 1~5) 21~28 日サイクル	成人 65 例、 小児 28 例	初期安全性 抗腫瘍効果
PGAA1002			難治性造血器悪性腫瘍再発患者	900、1200 又は 1500mg/m ² 、2 時間かけて静注 (day 1~5) 21~28 日サイクル	成人 17 例、 小児 10 例	初期安全性 抗腫瘍効果
PGAA1003			難治性造血器悪性腫瘍再発患者	1200、1500、1800、2200、2500 又は 2900mg/m ² を 2 時間かけて静注 (day 1、3、5) 21~28 日サイクル	成人 46 例	初期安全性 抗腫瘍効果
	1200 又は 1500mg/m ² を 2 時間かけて静注 (day1、3、5) 21~28 日サイクル	小児 2 例				
PGAA1005		安全性のみ評価	前治療で難治性の CLL 患者	1200mg/m ² を 2 時間かけて静注 (day1、3、5) 21~28 日サイクル リン酸フルダラビン 30mg/m ² を 30 分間持続静注 (初回サイクルの day3、5 及び第 2 サイクル以降の day1、3、5 の本薬投与 4 時間前) 21~28 日サイクル	13 例	
PGAA2001 (COGP9673)		評価	再発・難治性の小児 T-ALL/T-LBL 患者等 (初回診断時 21 歳以下)	400、650、900 又は 1200mg/m ² を 1 時間かけて静注 (day 1~5) 21 日サイクル	151 例	RR
PGAA2002 (CALGB19801)			再発・難治性の成人 T-ALL/T-LBL (初回診断時 16 歳以上)	1500 又は 2200mg/m ² を 2 時間かけて静注 (day1、3、5) 21 日サイクル	39 例	RR
PGAA2003		安全性のみ評価	前治療無効の成人難治性 CLL 患者	1500 又は 2200mg/m ² を 2 時間かけて静注 (day1、3、5) 28 日サイクル	87 例	

慢性リンパ性白血病 CLL、T-ALL：T 細胞性急性リンパ芽球性白血病、T-LBL：T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫

各試験成績の概略は以下のとおりであった。なお、死亡以外の安全性結果 (有害事象、被験薬との因果関係が否定できない有害事象 [副作用]) は、「4.3 臨床試験で認められた死亡以外の有害事象等」の項に記載する。

1) 海外第 相試験 (試験番号 PGAA1001、J Clin Oncol 1998; 16: 3607-3615、同 2000; 18: 995-1003、同 2005; 23: 3396-3403、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小児患者及び成人患者を対象に、本薬を1日1回又は2回、1時間かけて点滴静注、5日間連日投与する非盲検用量漸増試験が海外で実施された（試験内容の詳細は「4.1 臨床薬理に関する資料」の項参照）。

試験には成人65例、小児28例が登録され、全例が本薬を1回以上投与された。なお、93例全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、治験責任医師により判定され、成人ではCR7例（T-ALL/T-LBL、T-CLL、T-LPD、CML及びCMLの芽球発症）PR18例（T-ALL/T-LBL、T-CLL、T-NHL、その他のT細胞性疾患、B-ALL、B-CLL/B-PLL及びB-NHL）、小児ではCR6例（T-ALL/T-LBL）PR2例（T-ALL/T-LBL及びT-NHL）であった。

安全性について、本薬投与中又は最終投与28日以内の死亡は23例報告され、このうち2例（中枢神経系障害、多臓器不全/呼吸困難各1例）は治験責任医師が本薬と関連する重篤な有害事象が関与する可能性があるとしている。

2) 海外第 相試験（試験番号 PGAA1002、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小児患者及び成人患者を対象に、本薬を1日1回、2時間かけての点滴静注、3日間連日投与する非盲検用量漸増試験が海外で実施された（試験内容の詳細は「4.1 臨床薬理に関する資料」の項参照）。

試験には成人17例、小児10例が登録され、全例が本薬を1回以上投与された。なお、27例全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性については、CR3例（T-ALL/T-LBL（投与量：1200mg/m²及び1500mg/m²）、T-NHL（投与量900mg/m²））PR1例（T-ALL/T-LBL（投与量900mg/m²））であった。

安全性について、死亡は7例報告され、このうち治験責任医師が本薬と関連する可能性があるとしたものはなかった。

3) 海外第 相試験（試験番号 PGAA1003、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小児患者及び成人患者を対象に、本薬を1日1回、2時間かけての点滴静注、3日間連日投与する非盲検用量漸増試験が海外で実施された（試験内容の詳細は「4.1 臨床薬理に関する資料」の項参照）。

試験には成人46例、小児2例が登録され、全例が本薬を1回以上投与された。なお、48例全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性についてはCR2例（T-PLL成人1例、T-ALL/T-LBL小児1例）PR7例（T-NHL、B-CLL及びBNHLの成人）であった。

安全性について、死亡は6例報告され、このうち治験責任医師が本薬と関連する可能性があるとしたものはなかった。

4) 海外第 相試験（試験番号 PGAA1005）

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で実施された（試験内容の詳細は「4.1 臨床薬理に関する資料」の項参照）。

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。なお、13例全例が安全性

の解析対象とされた。

安全性について、死亡は3例報告され、このうち治験責任医師が本薬と関連する可能性があるとしたものはなかった。

5) 海外第 相試験 (試験番号 PGAA2001 (Pediatric), J Clin Oncol 2005; 23: 3376-3382、実施期間 1997年6月~2002年7月、評価資料)

診断時に21歳以下の再発・難治性の T-ALL/T-LBL 小児患者を対象とし、本薬を1日1回1時間かけて、5日間連日投与した場合の有効性及び安全性を検討する目的で、海外78施設で実施された多施設共同非盲検試験である。

用法・用量は、本薬 400、650、900 又は 1200mg/m² を1~5日目に静脈内投与し、その後16日間休薬する21日間を1サイクルとすることが計画されていたが、1200mg/m² を1~5日目に投与された1例で Grade 4 の神経系障害が報告されたため、最高投与量は 900mg/m² とされたが、900mg/m² でも本薬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、投与量を更に減量し 650mg/m² とされた。

有効性の判定基準として、以下のように定義された。

CR	骨髄の芽球 5%以下、髄外病変なし、好中球数 1500/μL 超、血小板数 10 万/μL 超、ヘモグロビン 10g/dL 以上 (2 歳未満) 11g/dL 以上 (2 歳以上)
CRh*	骨髄の芽球 5%以下、末梢血に芽球なし、髄外病変なし、造血機能の一部回復 (好中球数 500/μL 超、血小板数 5 万/μL 超、ヘモグロビン 7g/dL 超)
CR*	骨髄の芽球 5%以下、髄外病変なし。ただし、造血機能の回復は伴わなくてもよい。
mCR	骨髄の芽球 5%以下
mPR	骨髄の芽球 25%以下

本試験には 153 例が組み入れられ、本薬投与前に試験を中止した 2 例を除く 151 例に本薬が投与され、151 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。また、疾患の状態に基づいて、以下の 4 つの Stratum に組み分けられた。151 例の原疾患は T-ALL95 例 (63%)、T-LBL54 例 (36%)、PTCL1 例 (0.7%)、ALCL1 例 (0.7%)、Stratum 1 (37 例) 中では、T-ALL33 例 (89%)、T-LBL3 例 (8%)、PTCL1 例 (3%)、Stratum 2 (48 例) 中では、T-ALL35 例 (73%)、T-LBL13 例 (27%) であった。

Stratum 1 (37 例)	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
Stratum 2 (48 例)	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) 以後の再発・難治性の T-ALL/T-LBL 患者
Stratum 3 (32 例)	中枢神経浸潤 (CNS2:白血球数 5/mm ³ 未満で細胞診陽性の例、CNS3:白血球数 5/mm ³ 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
Stratum 4 (34 例)	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)

難治例 (refractory) は再発例 (relapsed) と同等と定義された。

Stratum 1 及び 2 における有効性については、以下の通りである。

Stratum 1 及び Stratum 2 全体の有効性

過去に受けた寛解導入療法の数		1 回の寛解導入療法	2 回以上の寛解導入療法
CR	n/N、%	14/37 例、38% (95% CI [22%, 55%])	7/48 例、15% (95% CI [6%, 28%])
CR + CR*	n/N、%	17/37 例、46% (95% CI [29%, 63%])	12/48 例、25% (95% CI [14%, 40%])
mCR	n/N、%	17/36 例、47% (95% CI [30%, 65%])	12/44 例、27% (95% CI [15%, 43%])
mCR + mPR	n/N、%	18/36 例、50% (95% CI [33%, 67%])	14/44 例、32% (95% CI [19%, 48%])

CR*:造血の回復を伴わない完全寛解を含めた完全寛解、mCR:骨髄での完全寛解(骨髄芽球 5%以下)、mPR:骨髄での部分寛解(骨髄芽球 25%以下)

Stratum 1 及び Stratum 2 の 650mg/m² 群の有効性

過去に受けた寛解導入療法の数		1 回の寛解導入療法	2 回以上の寛解導入療法
CR	n/N、%	13/31 例、42% (95% CI [25%, 61%])	5/39 例、13% (95% CI [4%, 27%])
CR + CR*	n/N、%	15/31 例、48% (95% CI [30%, 67%])	9/39 例、23% (95% CI [11%, 39%])
CR+CR*までの期間の中央値 (Kaplan-Meier 法)		3.3 週 (95% CI [3.1 週, 3.6 週])	3.4 週 (95% CI [3.0 週, 3.7 週])
全生存期間の中央値 (Kaplan-Meier 法)		33.3 週 (95% CI [24.1 週, 93.6 週])	13.1 週 (95% CI [8.7 週, 17.4 週])

安全性について、本薬投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、21/151 例 (14%) に認められた。このうち 4 例は治験責任医師により本薬と関連する可能性が否定できないと判定された。死亡に至る有害事象は 11 例に 14 件出現し、因果関係の否定できない事象は 4 件認められた。この内訳は 症例 1001 (■歳男性、1200mg/m²) では低血圧、乳酸アシドーシス、症例 1012 (1■歳女性、900mg/m²) では末梢性ニューロパシー、症例 1094 (1■歳男性、400mg/m²) では急性呼吸窮迫症候群、症例 1055 (2■歳女性、650mg/m²) ではてんかん重積発作であった。

6) 海外第 相試験(試験番号 PGAA2002(CALGB19801)、公表論文 Blood 2007 Mar 7; Epub ahead of print、治験実施期間 1998 年 10 月 ~ 2002 年 6 月、評価資料)

診断時に 16 歳以上の再発・難治性 T-ALL 又は T-LBL 患者を対象に、本薬 1500mg/m² の隔日投与スケジュール (1、3、5 日目に投与) による有効性を検討する目的の多施設共同非盲検非対照臨床試験が、海外 26 施設で実施された。

用法・用量は、1 回 2200mg/m² を 1、3、5 日目に 2 時間かけて静脈内投与され、その後 16 日間休薬する治療期を 1 サイクルとして繰り返された。1 サイクル目又は 2 サイクル目で効果が認められた患者には地固め療法として更に 2 サイクル追加投与し、その後の治療は治験責任医師の判断で継続できることとされた。しかし、同時期に実施されていた PGAA2003 試験で 2200mg/m² の投与により重篤な上行性感覚ニューロパシーが 2/20 例に発現したため、本試験における投与量は 1500mg/m² に減量された。

有効性の判定基準として、以下のように定義された。

CR	T-ALL：好中球数 1500/μL 超、末梢血で芽球なし、血小板数 10 万/μL 超、骨髄細胞性 20% 超、骨髄の芽球 5% 未満、髄外病変なし。 T-LBL：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。
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。
mCR	骨髄の芽球 5% 未満 (投与前の骨髄で芽球が 25% 以上の場合のみ)
mPR	骨髄の芽球 25% 未満 (投与前の骨髄で芽球が 25% 以上の場合のみ)

試験には 40 例が組み入れられ、投与開始前に試験を中止した 1 例を除く 39 例に本薬が 1 回以上投与され、39 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。また、39 例の基礎疾患の内訳は T-ALL 26 例 (67%)、T-LBL 13 例 (33%) であった。投与量別では 2200mg/m² は 3 例、1500mg/m² は 36 例であった。

有効性の主要評価項目は、CR 率、CR* 率 (造血の回復を伴わない完全寛解を含めた完全寛解) 及び寛解持続時間とされた。CR 率及び CR* 率は、下表の通りであった。また、疾患

別では、T-ALL では CR 4/26 例[15%(95%CI[4%, 35%] T-LBL では CR 3/13 例[23%(95%CI [5%, 54%]] であった。

過去に受けた寛解導入療法の数		1 回の寛解導入療法	2 回以上の寛解導入療法	計
CR	n/N	2/11 例	5/28 例	7/39 例
	%	18% (95%CI [5%, 52%])	18% (95%CI [6%, 37%])	18% (95%CI [8%, 34%])
CR*	n/N	3/11 例	6/28 例	9/39 例
	%	27% (95%CI [6%, 61%])	21% (95%CI [8%, 41%])	23% (95%CI [11%, 39%])

寛解持続期間(効果が認められた日から再発又は死亡の日又は最終確認日までの期間、ただし、本薬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、寛解期間に含める)は、CR、CR*、mCR (骨髄の芽球 5% 未満) の持続期間の範囲はそれぞれ 15.1 ~ 212.0 週、4.0 ~ 215.0 週、4.0 ~ 217.1 週であった。

安全性について、死亡はデータベース固定時に 34 例 (87%) に認められ、うち、本薬投与中又は本薬最終投与後 30 日以内の死亡は 4 例であったが、本薬との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった。

7) CLL 患者を対象とした海外第 相試験 (試験番号 PGAA2003、公表論文なし、実施期間 19■■年■■月~20■■年■■月、参考資料)

フルダラビン及び少なくとも 1 種のアルキル化剤 (又はアルキル化剤を含むレジメン) が無効であった 18 歳以上の難治性 CLL 患者を対象に、本薬 2200mg/m² の隔日投与とスケジュール (1、3、5 日目に投与) による有効性を検討する目的の多施設共同非盲検非対照臨床試験が、海外 27 施設で実施された。

用法・用量は、1 回 2200mg/m² を 1、3、5 日目に 2 時間かけて静脈内投与し、これを 28 日ごとに繰り返すこととされたが、2/20 例で Grade 3 の重篤な神経系障害の有害事象が発現したために実施計画書が改訂され、投与量は 1500mg/m² に減量された。

試験には 87 例が登録され、全例に本薬が 1 回以上投与され、87 例全例が安全性の解析対象とされた。投与量別では 2200mg/m² は 20 例、1500mg/m² は 67 例であった。

安全性について、治療中又は追跡期間中の死亡は 57% (50/87 例) に認められ、このうち本薬との因果関係が否定されない死亡は、1 例 (症例 1610、2200mg/m² で) に認められた。当該症例は、本薬 1 サイクルの治療を受けたが、試験開始後 35 日目に死亡し、主な死亡原因は肺炎と記録された。なお、別の 1 例 (症例 1712、1500mg/m²) は、白質脳症及び再発性後頭部出血による致死的で重篤な進行性昏睡を発現したが、この重篤な有害事象は、疾患の CLL との関連と同様、本薬との因果関係も否定できないと記録された。しかし、治験責任医師より被験者の死亡は CLL の進行によるものであり、本薬とは関連なしと判断された。

下記の試験で報告された安全性について、参考資料として提出された。

8) 腎機能又は肝機能障害を合併した成人造血器悪性腫瘍患者を対象とした海外第 相臨床試験 (試験番号 CALGB69803、公表論文なし、実施期間 19■■年■■月~20■■年■■月中止、参考資料)

9) 再発・難治性非 T-ALL 患者を対象とした海外第 相臨床試験 (試験番号 SWOG S0010、公表論文なし、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月中止、参考資料)

10) 未治療皮膚 T 細胞性リンパ腫又は再発・難治性皮膚末梢性 T 細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第 相臨床試験 (試験番号 CALGB59901、公表論文なし、実施期間 20■■

年■月～20■年■月、参考資料)

- 11) T細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第 相臨床試験(資料 5.3.5.4.1/ref 3.4、試験番号 MDACC86、公表論文なし、実施期間 20■年■月～20■年■月中止、参考資料)
- 12) 小児初発 PSL 抵抗性の T-ALL 患者を対象とした海外第 相臨床試験(試験番号 AALL00P2、公表論文なし、実施期間 20■年■月～進行中<20■年■月カットオフ>、参考資料)
- 13) 再発及び難治性の緩徐進行型 B 細胞性リンパ腫又は末梢性 T 細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第 相臨床試験(試験番号 MDACC430、公表論文なし、治験実施期間: 20■年■月～進行中<20■年■月カットオフ>、参考資料)
- 14) 再発及び難治性の T-ALL 及び T-LBL 患者を対象とした海外第 相臨床試験(試験番号 TRC9701、公表論文なし、実施期間 19■年■月～進行中<20■年■月カットオフ>、参考資料)
- 15) 他に治療選択肢のない再発及び難治性の T-ALL 及び T-LBL 患者を対象とした compassionate use の成績(試験番号なし、公表論文なし、実施期間 19■年～20■年■月カットオフ)

なお、前記した全参考資料の中では、392 例が登録され、258 例に本薬が投与された。74 例に重篤な有害事象が発現し、うち 44 例が死亡に至った。また、中止された試験については、中止理由が安全性上の問題に起因したものであるか否か、現在照会中である。

<機構における審査の概略>

1) 本薬の審査方針について

今回、提出された資料はすべて海外臨床試験であり、国内で実施中の再発・難治性の「T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)」又は「T 細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T-LBL)」と診断された患者を対象とした非盲検非対照試験 (PGA105446) (目標症例数: 成人及び小児各 6 例) については 2006 年 6 月より開始され、現在試験実施中である。

機構は、当該試験の進捗状況及び試験目的を尋ね、申請者は以下のように回答した。

当該試験は「安全性確認試験」であり国内で可能な限りの症例を収集し、海外で得られた安全性及び薬物動態の成績が日本人でも大きな違いがないことを確認することが目的であり、2007 年 4 月 9 日時点において、成人 4 例、小児 1 例の計 5 例に治験薬が投与されている。また、現時点で得られている海外臨床試験結果を用いて日本人に類似した背景因子(体重等)を有する集団と他の集団とを比較した場合、有効性及び安全性は、成人と小児のいずれにおいても同様であり、国内臨床試験の結果を承認前に必要としないと判断した。

機構は、本薬は希少疾病用医薬品に指定されており、対象患者は極めて少なく、容易には十分な情報を入手することは難しいと理解できること、及び 対象が致死性の疾患であり、かつ治療法が限られている状況であることを踏まえると、実施中の国内臨床試験の情報を確認した上で、海外臨床試験成績を中心に承認の判断をすることはやむを得ないと考えた。

なお、本薬の開発初期段階から国内開発にも着手している状況であれば、申請時点で日本人患者での情報の入手の可能性はあったと考える。また、限られた情報であっても、国内臨床試験の結果を申請前に確認することは承認審査における安全性情報の理解やリスク・ベネフィットの解釈に重要であると考えており、実施中の国内臨床試験から得られている情報について、詳細を確認中である。更に機構は、本薬の有効性には細胞内 ara-GTP 濃度が関係するとの申請者自身の考察を踏まえると、国内臨床試験での薬物動態データは重要であり、早期に収集する必要があると考える。したがって、今後、国内臨床試験において得られた結果

は速やかに解析し、安全性や適正使用に関連する情報を提供することが現時点においては最善であると判断した。

機構の当該方針については専門協議において議論したいと考える。

2) 有効性について

機構は、以下のような検討を行った結果、本薬単独により完全寛解が得られることから、寛解導入療法としての有効性が認められると判断した。

(1) 有効性の評価方法について

今般提出された臨床試験及び申請効能・効果は、再発又は難治性の T-ALL/T-LBL である。T-LBL は T-ALL と本質的には同じ疾患であり (Cancer Principles & Practice of Oncology, 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins) 治療法も T-ALL に準じる (造血器腫瘍白血病・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫. 治癒をめざした診断・治療の実践. 93-98 ed. 南江堂; 2001) ものとされている。

機構は、T-ALL/T-LBL の治療を以下のように考える。

ALL の治療においては、強力な化学療法を施行することが予後の改善につながるとされ、同種造血幹細胞移植 (allo-SCT) の施行を含め強力な化学療法が実施される (J Clin Oncol 2003; 21: 774-780)。ALL のうち、T-cell phenotype は予後不良因子とは考えられていないものの (Blood 1988; 71: 123-131、同 1998; 92: 1556-1564) 寛解例の約半数は 2 年以内に再発する (Semin Oncol 1997; 24: 70-82) ことが知られている。

再発・難治性の T-ALL/T-LBL では、まず化学療法により (再) 寛解導入療法が実施されるが、CR が得られた場合でも化学療法のみでは CR の維持が困難であるため、日本造血細胞移植学会の「造血細胞移植の適応ガイドライン 2002 年 4 月」においては、第二以降の寛解期の症例に対して allo-SCT が推奨 (「積極的に移植を勧める」又は「移植を考慮するのが一般的」) されている。

また、allo-SCT の実施にあたっては、日本造血細胞移植学会平成 16 年度全国調査報告書の成人 (移植時年齢 16 歳以上) における ALL の移植成績、及び平成 17 年度全国調査報告書における小児での移植成績 (下表参照) によると、非寛解期での移植成績が寛解期での移植成績と比べて悪く、寛解期での allo-SCT の施行が一般的であるものと機構は認識している。

本邦における移植後生存率成績 (Kaplan-Meier 法)

	成人 5 年全生存率 [95% CI]	小児 10 年無病生存率 [95% CI]	小児 10 年全生存率 [95% CI]
第一寛解期	0.3645 [0.2840, 0.4452]	0.6207 [0.5753, 0.6698]	0.642 [0.586, 0.7032]
第二寛解期	0.0851 [0.0272, -]	0.5423 [0.4945, 0.5947]	0.6039 [0.5564, 0.6554]
非寛解期	0.0282 [0.0022, 0.1249]	0.2012 [0.1632, 0.2481]	0.2406 [0.1989, 0.2909]

成人：日本造血細胞移植学会平成 16 年度全国調査報告書 (2005 年 2 月、日本造血細胞移植学会全国データ集計事務局発行) 小児：日本造血細胞移植学会平成 17 年度全国調査報告書 (2006 年 2 月、日本造血細胞移植学会全国データ集計事務局発行) より抜粋

以上を踏まえると、対象とする患者に対しては寛解導入を行うこと及びその後の移植に結びつけることに臨床的な意義があると理解でき、本薬の有効性を「完全寛解率」と「完全寛解持続期間」を中心に評価することが妥当であると判断した。なお、「完全寛解」の定義については以後に記載した。

次に機構は「完全寛解」の定義について以下のような検討を行った。

2001 試験及び 2002 試験では、CR の定義に加えて、2001 試験では、CRh* (疾病の徴候がなく、造血が再治療が可能なレベルまで回復した例までを含める)、CR* (疾病の徴候がなければ造血の回復を伴わない例も含める)、mCR (骨髄の芽球 5% 以下)、並びに 2002 試験では CR* (疾病の徴候がなければ造血の回復を伴わない例も含める) 及び mCR (骨髄の芽球 5% 未満) についても判定基準が記載されていた。すなわち、CR* と判定された症例の中に CRh* が、更にその中に CR が含まれると解釈できる。

機構は、一般的には、「完全寛解」として用いられる基準は、両試験ともに「CR」と定義された患者であることから、造血回復が不十分な例が含まれる CRh* 及び CR* を得ることの臨床的意義について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

再発例及び難治例では、過去、多剤併用化学療法に長期間曝露した結果、試験開始時点ですでに造血能が不良な状態にあるため、造血を完全に回復することができない症例がしばしば存在する。造血が完全に回復する前に次の治療を開始する事例も多くあり、これらの完全寛解 (CR) に至らない回復が CR* の導入で評価可能になると考える。造血の不完全な回復は早期再発を意味する場合があるが、CR* 持続時間を評価することで allo-SCT を施行できる可能性を推察できると考える。PGAA2001 試験では、再治療可能なレベルまでの造血機能の回復 (好中球数 500/ μ L 超、血小板数 5 万/ μ L 超、ヘモグロビン値 7g/dL 超) を伴う完全寛解 CRh* というエンドポイントも追加したが、これは探索的なエンドポイントであり有効性の結論を導き出すにあたっては利用していない。

機構は、回答を了承し、2001 試験と 2002 試験における本薬の有効性の評価にあたっては、有効性を評価する上では CR 率及び CR 持続期間の評価を行うことが基本であるが、CR* までを含めた「完全寛解率 (以降、「CR*率」と記載する。)」、及び「完全寛解の持続期間 (以降、「CR*持続期間」と記載する。)」も含めて検討することとした。

(2) 海外臨床試験で得られた有効性の評価について

完全寛解率 (CR 率) について

海外第 相試験 (1001、1002、1003 及び 1005 試験) における CR 率 (2001 試験及び 2002 試験で CR と定義された内容に基づく CR 率) は、T 細胞性腫瘍全体 (小児と成人の合計) で 17.8% (19/107 例)、B 細胞性腫瘍全体で 0.0% (0/57 例) であり、B 細胞系腫瘍に対しては本薬の有効性が期待できないと機構は考える。なお、申請者は当該結果を踏まえて、以後の本薬の開発対象疾患を T 細胞系腫瘍に限定している。

海外第 相試験 (1001、1002、1003 及び 1005 試験) における lineage 別抗腫瘍効果

		N	CR	PR	CR 率 (%)	CR+PR 率 (%)
T 細胞系腫瘍	小児	29	9	2	31.0	37.9
	成人	78	10	20	12.8	38.5
B 細胞系腫瘍	小児	5	0	0	0	0
	成人	52	0	11	0	21.2

海外第 相試験 (2001 試験における申請用量 (650mg/m²) 投与例 (Straum 1 及び 2) 及び 2002 試験) における T-ALL/T-LBL に対する CR 率は、それぞれ 25.7% (18/70 例)、17.9% (7/39 例) であった。

機構は当該試験の対象である T-ALL/T-LBL の有効性について以下の検討を行った。

・ T-ALL と T-LBL 別の CR 率及び CR*率について

2001 試験では推奨用量である 650mg/m² が投与された患者のうち、T-ALL での CR 率は 27.1% (16/59 例) CR*率 (CR*まで含めた場合の「完全寛解」) は 37.3% (22/59 例) であった。T-LBL では CR 率は 18.2% (2/11 例) であり、CRh*及び CR*に該当する例はなかった。

PGAA2002 試験では、1500mg/m² 投与群で、T-ALL での CR 率は 16% (4/25 例)、CR*率は 24% (2/25 例) であった。T-LBL での CR 率は 27% (3/11 例) CR*率は 27% (3/11 例) であった。

機構は、症例数は少ないものの、T-ALL と T-LBL においてはともに本薬により CR が得られており、疾患により本薬の有効性に大きな相違はないものと判断した。

・過去に受けた寛解導入療法の数別の CR 率及び CR*率について

本薬の投与前の前治療歴として寛解導入療法の施行歴について、1 回と 2 回以上のサブグループでの「完全寛解率」を確認した結果、以下のとおりであった。

2001 試験及び 2002 試験における CR 率及び CR*率

寛解導入療法歴	2001 試験 650mg/m ² 投与例			2002 試験		
	1 回	2 回以上	計	1 回	2 回以上	計
N	31	39	70	11	28	39
CR n (%)	13 (42%)	5 (13%)	18 (26%)	2 (18%)	5 (18%)	7 (18%)
CR* n (%)	15 (48%)	9 (23%)	24 (34%)	3 (27%)	6 (21%)	9 (23%)

寛解導入療法の施行歴が 1 回のみの場合、及び 2 回以上の場合のいずれにおいても「完全寛解」例が認められた。

・「再発例 (relapse 例)」と「難治例 (refractory 例)」別の CR 率について

PGAA2001 試験と PGAA2002 試験には、「再発例 (relapse 例)」と「難治例 (refractory 例)」が組み入れられている。申請者は、この二つの患者集団における完全寛解率として以下の成績を提示した (下表)。

2001 試験 650mg/m² 投与例及び 2002 試験における再発/難治例別完全寛解率

PGAA2001 試験、650mg/m ² 投与例、n (%)									
	Stratum 1			Stratum 2			計		
	N	CR	CR*	N	CR	CR*	N	CR	CR*
refractory	11	4 (36.4)	5 (45.5)	20	5 (25.0)	8 (40.0)	31	9 (29.0)	13 (41.9)
relapse	19	9 (47.4)	10 (52.6)	15	0 (0)	1 (6.7)	34	9 (26.5)	11 (32.4)
unknown	1	0 (0)	0 (0)	4	0 (0)	0 (0)	5	0 (0)	0 (0)
PGAA2002 試験、n (%)									
	1 Prior Induction			2 Prior Inductions			計		
	N	CR	CR*	N	CR	CR*	N	CR	CR*
refractory	2	0 (0)	0 (0)	14	2 (14.3)	3 (21.4)	16	2 (12.5)	3 (18.8)
relapse	9	2 (22.2)	3 (33.3)	14	3 (21.4)	3 (21.4)	23	5 (21.7)	6 (26.1)

機構は、Stratum 1 は第一再発期、Stratum 2 は第二再発期以降の患者と定義されているが当該対象患者のなかに難治例 (refractory) が組み入れられていることから、申請者の用いる「再発」及び「難治」の定義を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

一般に「難治性」とは、「寛解導入療法 1 レジメンに反応しない場合」、「再発」とは、「一旦は治療に反応したものの、いずれかの時点で発症した場合」である。米国 GlaxoSmithKline 社はデータを再検討し、直近の前寛解導入療法開始から 60 日以内に反応しなかった症例を「難治」、それ以外は「再発」として解析を行った。「第一再発期」には、再発例に加えて難治例も含まれる場合があり、2001 試験における Stratum 1 は第一再発期、Stratum 2 は第二再

発期又はそれ以降の再発期の患者集団を示す。当該解析結果は、米国 GlaxoSmithKline 社の検討に基づく結果である。なお、2001 試験及び 2002 試験ともに前治療レジメンのサイクル数情報が収集されていないため、「難治」例での成績について、異なる基準で判断した場合の成績を提示することはできない。

機構は、60 日以内に反応しない症例を「難治例 (refractory)」として扱う方法については、緩徐に反応する症例 (slow responder) も「難治例」に含まれてしまうため、一般的な取扱いとはいえないと考える。この点に加えて、申請者が回答に記載する一般的な「再発」及び「難治」の定義と、申請者の解析時の定義の間に差異があることから、「再発例」と「難治例」のそれぞれの結果を区別して評価することが困難となっているものと機構は考える。そこで、機構は、難治性の定義を確認するために、各レジメンの実施サイクル数をもとに再解析をするよう指示したが、2001 試験及び 2002 試験ともに、症例記録用紙が前治療で行った各種レジメンのサイクル数の記録欄までは備えておらず、前治療レジメンのサイクル数の情報が収集されていないため、検討できない旨を申請者は回答した。このように、病期と有効性の関係を考察する上で、病期に関する情報が不十分ではあったが、少なくとも 1 つの寛解導入療法レジメンが施行された後の、非寛解の T-ALL/T-LBL の患者において、本薬により一定の CR 率 (又は CR*率) が得られたものとする。

以上から、機構は、T-ALL/T-LBL の再発又は難治例においては、本薬により一定の完全寛解率が認められることから、本薬の有効性が期待できると判断した。

寛解持続期間について

PGAA2001 試験では、コントロールの困難な有害事象の発現又は疾患の悪化がない場合には最長 2 年間まで本薬を投与することとされ、PGAA2002 試験では 1 又は 2 サイクル目で効果が認められた場合には地固め療法として更に 2 サイクルの投与を追加し、以降の治療の継続については医師の判断により決定することが治験実施計画書に規定されている。

機構は、2001 試験及び 2002 試験の CR*例 (CR+CRh*+CR*) における寛解後の維持療法の実施状況を確認した結果、2001 試験 (Stratum 1 及び 2 の 650mg/m² 投与例) の 5 例、2002 試験の 4 例では、本薬のみの治療が施行されていた。本薬以外の維持治療は、2001 試験 (Stratum 1 及び 2 の 650mg/m² 投与例) の 19 例、2002 試験 5 例で行われており、このうち allo-SCT が施行されたのは、2001 試験では 13 例、2002 試験では 2 例であった。

完全寛解 (CR+CR*) となった合計 33 例での寛解持続期間を表に示す。

寛解 (CR*) 持続時間

Study	Stratum	transplantation	Subject	Duration of CR* from time of response to death, relapse, or last contact (weeks)	Duration of CR* censoring at the time of transplantation (weeks)
2001	1	+	1034	237.3	25.6+
			1042	260.0+	5.9+
			1074	200.1+	4.1+
			1140	133.6+	16.6+
			1078	193.3+	17.7+
			1076	208.1+	5.3+
			1065	24.1	4.0+
			1049	231.6+	8.1+
			1024	2.3	2.3
			1069#	0.9	0.9
	1047	9.1	9.1		
	1133	143.7+	4.7+		
	1123#	9.1	9.1		
	1124#	4.4+	4.4+		
	1040	33.1	33.1		
	2	+	1039	36.4	3.6+
			1081	8.1	5.0+
			1131	36.7	8.7+
			1132	15.7	6.9+
		-	1109	3.6	3.6
1068			3.3	3.3	
1062			42.1	42.1	
1093#			12.3	12.3	
1036#	6.4	6.4			
2002	1 Prior Induction	+	82761	53.4	23.9+
			84144	4.7	4.7
	2 Prior Inductions	-	77661#	215	215
			79729	156.3+	6.3+
		+	83908	15.1	15.1
			77798#	18.9	18.9
			82137#	30.1	30.1
			78326#	195.4+	195.4+
			76143	4	4

+ は All-SCT 時に完全寛解であった症例、#は本薬以外の治療を完全寛解後に実施されていない症例

機構は、2001 試験 Stratum 1 及び 2 の 650mg/m² 投与での奏効例及び 2002 試験 1500mg/m² 投与での奏効例において、登録日から病勢増悪、死亡、造血幹細胞移植のいずれかで最も早いイベントまでの時間を算出するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

2001 試験 Stratum 1 及び 2 の 650mg/m² 投与の奏効例 24 例における期間中央値は 11.3 週 (範囲 5.1 ~ 45.0 週) であった。2002 試験 1500mg/m² 投与の奏効例 9 例における期間中央値は 24.15 週 (範囲 7.7 週 ~ 220.1 週) であったが、いずれの症例も 50 歳未満であった。

登録日から病勢増悪、死亡、造血幹細胞移植のいずれかで最も早いイベントまでの時間 (PGAA2001 試験)

寛解導入回数	症例番号	年齢	対象疾患	COG early marrow response	COG complete marrow response	GSK Best Response	Independent reviewer marrow response	初回投与日から初回イベント発現までの期間 (週)
Stratum 1	1024	1	T-ALL	PR	CR	SCR	LCR	8.0
	1034	2	T-ALL	PR	CR	SCR	CR	28.9
	1040	1	T-ALL	PR	PR	CRh*	LCR	39.1
	1042	1	T-ALL	CR	CR	SCR	CR	8.4
	1047	1	T-ALL	CR	CR	SCR	CR	12.3
	1049	1	T-ALL	CR	CR	SCR	LCR	11.3
	1065	1	T-ALL	PR	CR	SCR	CR	6.9
	1069	1	T-ALL	CR	CR	SCR	CR	16.0

寛解導入回数	症例番号	年齢	対象疾患	COG early marrow response	COG complete marrow response	GSK Best Response	Independent reviewer marrow response	初回投与日から初回イベント発現までの期間 (週)
Stratum 1	1074	1	T-ALL	CR	CR	CRh*	LCR	7.1
	1076		T-ALL	CR	CR	SCR	CR	7.3
	1078		T-ALL	PR	CR	SCR	CR	20.9
	1123	1	T-ALL	NE	CR	SCR	CR	12.1
	1124		T-ALL	CR	CR	SCR	CR	- *
	1133		T-ALL	CR	CR	SCR	-	7.7
	1140		T-ALL	CR	CR	SCR	CR	20.1
Stratum 2	1036	1	T-LBL	CR	CR	SCR	CR	10.1
	1039		T-ALL	CR	CR	SCR	LCR	6.9
	1062	1	T-ALL	TE	CR	CRh*	CR	45.0
	1068	1	T-ALL	PR	CR	CR*	LCR	5.1
	1081	1	T-LBL	CR	CR	SCR	LCR	13.4
	1093	1	T-ALL	CR	CR	SCR	-	15.3
	1109		T-ALL	SD	CR	CRh*	LCR	7.1
	1131	1	T-ALL	CR	CR	CRh*	CR	11.6
	1132	1	T-ALL	PR	CR	SCR	LCR	10.1

*：症例番号 1124 は初回投与から 14.9 週経過を追跡したが、期間中に病勢増悪、死亡、造血幹細胞移植のいずれかのイベントの報告はなかった。

登録日から病勢増悪、死亡、造血幹細胞移植のいずれかで最も早いイベントまでの時間 (PGAA2002 試験)

症例番号	年齢	対象疾患	CALGB Best Response	GSK Best Response	初回投与日から初回イベント発現までの期間 (週)
76143	2	T-ALL	CR	CR*	7.7
77661	2	T-ALL	CR	CR	220.1
77798	2	T-ALL	CR	CR	30.4
78326	3	T-LBL	CRN	CR	- *
79729	1	T-LBL	CRN	CR	9.3
82137	3	T-ALL	CR	CR	33.1
82761	2	T-LBL	CRN	CR	32.4
83908	3	T-ALL	CR	CR	17.9
84144	2	T-ALL	CR	CR*	7.7

*：症例番号 78326 は初回投与から 195.4 週経過を追跡したが、期間中に病勢増悪、死亡、造血幹細胞移植のいずれかのイベントの報告はなく、202.9 週時点での生存が確認されている。

機構は、以上より、寛解後の治療の一つとして allo-SCT が施行された症例では、全例で移植時に寛解を維持していたこと、移植が実施されなかった患者で本薬を寛解後療法として継続した場合でも、寛解維持の期間が比較的長い症例が観察されており、長期 CR の維持が期待できる可能性があると考えられること、登録日から病勢増悪、死亡、造血幹細胞移植のいずれかで最も早いイベントまでの期間は、本邦における非血縁者間同種造血幹細胞移植の際の患者登録から造血幹細胞移植までのコーディネート期間(中央値 154 日、平均値は約 206 日；2005 年度実績、<http://new2.jmdp.or.jp/index.html>) を考慮した場合、寛解の状態が造血幹細胞移植が実施可能であると考えられる症例が認められていることから、臨床的に極めて重要な情報と考える。

性差について

薬物動態の検討においては、細胞内 ara-GTP 濃度が AUC_{0-24} 、 AUC_{0-1} 及び C_{max} のいずれのパラメータも幾何平均値は女性の方が男性よりも 2 倍以上高い値を呈していたことから (「4.1 臨床薬理に関する資料」の項参照) 機構は、女性の方が男性よりも有効性が高い可能性について申請者に見解を求めた。

申請者は、海外の第 相試験において成人患者での有効性を検討した PGAA2002 試験では、有効性と性別との関係は明確ではないと回答した。

男女別 CR 率 (PGAA2001 試験及び PGAA2002 試験)

性別	PGAA2001 試験			PGAA2002 試験		
	Stratum 1	Stratum 2	計	寛解導入療法歴 1 回	寛解導入療法歴 2 回以上	計
男性	10/27 例 (37.0%)	2/25 例 (8.0%)	12/52 例 (23.1%)	2/9 例 (22.2%)	4/23 例 (17.4%)	6/32 例 (18.8%)
女性	3/4 例 (75.0%)	3/14 例 (21.4%)	6/18 例 (33.3%)	0/2 例 (0.0%)	1/5 例 (20.0%)	1/7 例 (14.3%)

また、申請者は、現在、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、GlaxoSmithKline 社はこれに協力し、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 濃度の普遍的な性差の有無を検討する予定である、と回答した。

機構は、回答を了承し、欧州で実施中の当該試験結果が得られた場合には、速やかに公開し情報提供する必要があると考える。

中枢神経浸潤症例について

2001 試験の Stratum 3（中枢神経及び骨髄病変を有する小児患者）では、400mg/m² 及び 650mg/m² 投与群で各々 6/24 例（25%）及び 1/6 例（17%）が CR に至っている。

2002 試験では、「中枢神経浸潤の既往がある症例」4 例（症例番号 83959、78518、78883、85455）はいずれも寛解が得られておらず、機構は当該症例が、本薬投与時の中枢神経浸潤の有無を申請者に確認したが、不明であった。

機構は、中枢神経浸潤は初診の ALL では 10%以下であるが、予防を行なわないと 1 年後には 50～75%の症例に中枢神経再発が認められる（三輪血液病学第 3 版、文光堂）とされており、浸潤の好発部位として知られていると考える。小児においても、診断時の約 5%に中枢神経浸潤が認められ、T-ALL ではより高頻度に認められる（Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed.）ことを念頭におくと、症例数は少ないものの、本薬により CR が得られた症例が存在することから本薬の有効性は示されているものと判断した。

有効性と薬物動態の関係について

細胞内 ara-GTP 濃度には個体差が認められているが、この曝露量の個体間差と有効性との関連について、申請者は以下のように説明している。

血漿中の本薬又は ara-G の曝露量と治療効果に関連性は認められなかったが、細胞内 ara-GTP 濃度の個体間差は、治療効果の有無と関連しており、奏効例（CR 又は PR）の細胞内 ara-GTP の C_{max} 及び AUC は、非奏効例よりも高値であった。

個体間変動に関しては、細胞内 ara-GTP の薬物動態に影響する因子の検討においては、「用量で標準化した細胞内 ara-GTP の AUC_{0-t}」と「性別」が、細胞内 ara-GTP の薬物動態に有意に影響する因子であり、成人女性患者では成人男性患者よりも約 4 倍高値であった。ただし、現時点では、細胞内 ara-GTP 濃度に性差のみられた原因は明らかではなく、また性別のみで細胞内 ara-GTP の曝露量の個体間変動を説明できない。

ara-G の細胞内への取り込みの個人差の原因となる可能性のあるトランスポーターや dCK 及び dGK の活性の差異や遺伝子変異については不明であり、どのような患者で細胞内 ara-GTP の蓄積が高いのかを予測することは困難である。

機構は、回答を了承し、製造販売後において、国内外で情報を収集し、本薬の有効性に影響する可能性のある細胞内 ara-GTP の曝露量に関係する因子を非臨床的なアプローチを含めて特定していく必要があると考える。

(3) 日本人患者における有効性について

現在、国内では再発・難治性の「T細胞急性リンパ芽球性白血病」又は「T細胞リンパ芽球性リンパ腫」と診断された患者を対象とした非盲検非対照試験（PGA105446）（目標症例数は成人、小児各6例）が実施中である。機構は、PGA105446試験について進捗状況を申請者に尋ね、申請者は以下の旨を回答した。

2007年4月9日現在、成人4例、小児1例の計5例に治験薬が投与され、このうち成人3例、小児1例で治験が終了又は中止され、成人1例において治験実施中である。なお、2001試験においては日本人に近いと考えられる体重の集団で、2002試験では日本人に近いと考えられる体重及び日本人の標準的なBMI上限である25未満の集団で、CR率及びCR*率が、それ以外の患者と比較して同様であったことから、国内105446試験の結果が得られるのを待たずとも、国内での有効性は海外と同様であると考ええる。

機構は、細胞内 ara-GTP 濃度には個体間でばらつきが認められており、かつ当該パラメータが本薬の有効性に影響する可能性が示唆されていることから、現在実施中の国内第 相試験結果から、少なくとも日本人での細胞内 ara-GTP 濃度が外国人と比べて明かな差異がないかを確認しておくことは重要であると考ええる。当該試験結果が得られた場合には速やかに公開し情報提供する必要があると考ええる。

国内症例概要

症例番号	割付け	年齢	性別	診断	中枢神経系浸潤	状況	最良総合効果	Grade 3以上の有害事象
11	成人 コホート1	1■	男	T-LBL	あり	終了(3サイクル)	SD	リンパ球数減少
12	小児 コホート1	■	男	T-ALL	不明	中止(第1サイクル)(原疾患の悪化のため)	-	なし
13	成人 コホート1	1■	男	T-ALL	不明	終了(4サイクル)	CR	なし
15	成人 コホート1	4■	男	T-ALL	不明	治験中止(1サイクル)(患者希望による)	SD	なし
14	小児 コホート1	1■	男	T-NHL	-	-	-	呼吸困難、呼吸不全
1	成人 コホート2	-	-	-	-	-	-	-

また、機構は、国内外の小児の体表面積の差異についてもを考察した上で、海外試験（PGAA2001試験）の結果の利用可能性を考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の投与を受けた乳幼児・小児の身長、体重は概ね同年齢層の日本人における平均値 $\pm 2SD$ （標準偏差）の範囲内で推移していることが確認されたため、本薬の投与を受けた乳幼児・小児の体表面積と同年齢層の日本人の体表面積には大きな差がないものと推察され、海外症例の試験結果を同年齢層の日本人に利用することに問題はないものと考ええる。

機構は、回答を了承した。

3) 安全性について

機構は、海外臨床試験から、神経毒性（特に中枢神経毒性及びギラン・バレー様症候群）、低血圧、血液毒性が本薬投与にあたって注意すべき有害事象であると判断した。なお、海外の主要3試験（2001、2002、2003）での有害事象は、それぞれの研究組織（各 Children's Oncology Group、Cancer and Leukemia Group B（CALGB）、申請者）の運営手順に従って管理されたた

め、神経障害は中枢神経系と末梢神経系の区別の判断や有害事象の収集手順等について組織間で統一性がないこと等、安全性を考察する上での情報として成熟したものではない部分があり、安全性の判断については、限界があることに留意する必要があると考える。ただし、いずれにせよ、特に神経毒性及び精神神経障害は多種多様な事象が認められており、可逆性や脱髄の情報は現時点では極めて限定的であるため、本薬の使用にあたっては厳重な注意が必要であると考え。

また、機構は、日本人での安全性の成績が極めて限られているため、国内では製造販売後に安全性に関する情報を適切に収集し注意喚起する必要があると考える。

(1) 神経毒性について

第 相臨床試験で本薬の投与量制限毒性は、中枢神経系及び末梢神経系の両方に影響する Grade 3 及び 4 の神経毒性の有害事象であった。中枢神経系に関する有害事象は、傾眠、発作、浮動性めまい、錯乱及び運動失調であり、末梢神経系に関する有害事象は、感覚減退、錯感覚、四肢痛、末梢性ニューロパシー及びギラン・バレー症候群の症状に類似する上行性末梢性神経毒性であった。

海外第 相試験及び第 相試験の安全性データの併合解析からは、神経毒性の有害事象は 58% (267/459 例) に認められ、末梢神経毒性に分類される有害事象は 28% (127/459 例)、精神状態の変化に分類される有害事象は 36% (167/459 例)、中枢神経毒性に分類される有害事象は 15% (70/459 例)、分類不明 19% (89/459 例) であった。

PGAA2001、2002 及び 2003 試験の神経毒性の有害事象を下表にまとめた。機構は、本薬の神経毒性は、中枢神経毒性、末梢神経毒性及び精神神経障害のいずれにおいても認められ、その症状は多岐にわたっており本薬の使用においては特に注意すべき毒性であると考え。

神経系有害事象 (2001、2002、2003 試験)

	小児 (2001 試験)		成人	
	650mg/m ² (84 例)	計 (151 例)	(2002 試験) 36 例	(2003 試験) 67 例
神経系障害 n (%)	32 (38)	32 (41)	24 (67)	50 (75)
頭痛	14 (17)	23 (15)	5 (14)	10 (15)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (1)
神経系障害	3 (4)	3 (2)	0	0
神経毒性	0	1 (1)	0	0
中枢神経障害				
第 3 脳神経麻痺	1 (1)	1 (1)	0	0
第 6 脳神経麻痺	1 (1)	1 (1)	0	0
顔面神経麻痺	0	1 (1)	0	0
浮動性めまい	0	0	6 (17)	16 (24)
構語障害	1 (1)	2 (1)	0	1 (1)
味覚異常	0	0	0	3 (4)
口の錯感覚	0	1 (1)	0	0
会話障害	0	0	1 (3)	0
運動障害				
運動機能障害	3 (4)	6 (4)	0	0
不全片麻痺	0	0	0	1 (1)
麻痺	1 (1)	1 (1)	0	0
筋緊張亢進	1 (1)	1 (1)	0	0
腓骨神経麻痺	0	2 (1)	0	1 (1)
感覚障害				

	小児 (2001 試験)		成人	
	650mg/m ² (84 例)	計 (151 例)	(2002 試験) 36 例	(2003 試験) 67 例
感覚消失	1 (1)	2 (1)	0	2 (3)
感覚減退	5 (6)	9 (6)	0	18 (27)
錯感覚	3 (4)	7 (5)	0	15 (22)
感覚障害	0	0	0	1 (1)
神経障害性疼痛	0	0	1 (3)	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (1)
灼熱感	0	0	0	1 (1)
反射障害				
反射減弱	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)
末梢神経障害				
ニューロパシー	0	0	0	4 (6)
末梢性ニューロパシー	5 (6)	8 (5)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	5 (6)	7 (5)	13 (36)	0
末梢性運動ニューロパシー	3 (4)	5 (3)	7 (19)	0
意識レベル障害				
意識レベルの低下	0	0	6 (12)	0
傾眠	6 (7)	12 (8)	0	0
嗜眠	1 (1)	4 (3)	0	24 (36)
健忘	0	1 (1)	1 (3)	2 (3)
昏睡	0	0	0	1 (1)
注意力障害	0	0	0	1 (1)
精神的機能障害	1 (1)	1 (1)	0	0
自律神経障害・痙攣				
痙攣	3 (4)	5 (3)	1 (3)	0
振戦	3 (4)	8 (5)	1 (3)	4 (6)
ミオクローヌス	0	1 (1)	0	0
てんかん重積状態	1 (1)	1 (1)	0	0
意識消失	0	0	0	1 (1)
大発作痙攣	1 (1)	1 (1)	0	0
小脳症状				
小脳症候群	0	1 (1)	0	0
平衡障害	0	0	0	2 (3)
失調	2 (2)	4 (3)	3 (8)	6 (9)
協調運動異常	0	0	0	1 (1)
出血				
脳出血	0	0	0	1 (1)
頭蓋内出血	0	0	0	1 (1)
小脳出血	0	1 (1)	0	0
脳症・その他				
脳症	1 (1)	2 (1)	0	0
白質脳症	0	0	0	1 (1)
代謝性脳症	0	0	0	1 (1)
水頭症	1 (1)	1 (1)	0	0
精神障害 n (%)	0	4 (3)	11 (28)	14 (21)
激越	0	1 (1)	2 (5)	0
譫妄	0	1 (1)	7 (18)	1 (1)
幻覚	0	4 (3)	1 (3)	0
失語症	0	0	1 (3)	0
鬱	0	0	2 (5)	4 (6)

	小児 (2001 試験)		成人	
	650mg/m ² (84 例)	計 (151 例)	(2002 試験) 36 例	(2003 試験) 67 例
不安感	0	0	0	3 (4)
bradypnea	0	0	0	1 (1)
不眠	0	0	1 (3)	6 (9)
mood swings	0	0	0	1 (1)
血管障害 n (%)	0	3 (2)	10 (26)	19 (28)
低血圧	0	2 (1)	4 (10)	4 (6)

以下に、特に注目すべき神経毒性について検討した内容を示す。

中枢神経毒性について

機構は、脳症を発現した症例に関して、その画像所見、髄液所見、臨床症状、臨床経過、後治療への反応との関連について説明を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

これまでの臨床試験で脳症の特徴を示す患者は 49 例認められたが、これらに共通した臨床経過の特徴は認められなかった。また、脳症の発症又は回復に関する情報が得られたのは 36/49 例であった。このうち 35/36 例では、本薬投与から 28 日以内に脳症が発症していた(他の 1 例は本薬投与終了約 6 週後に脳症が発症しており発症時の情報がない)。また、この 35 例中 11 例では、本薬投与中止後に回復し、回復までの期間は 1~60 日(平均値 10 日、中央値 5 日)、2 例は観察期間中に回復なし、9 例では回復に関する情報がない、13 例では病勢進行又は他の疾患に関連する合併症(敗血症等)で患者が死亡したため回復について不明である。

また、機構は、PGAA2003 試験(本薬 2200mg/m²を 1、3、5 日目に投与)において、頸髄の脱髄をきたした症例が認められたことから脳症の発症と「脱髄」との関連について、また傾眠や幻覚のような「精神神経症状」についても中枢神経毒性の可能性があると考え、「精神神経症状」の発症と脱髄との関連について各々説明を求めた。

申請者は、脳症及び「精神神経症状」の発症機序は明確でなく脱髄との関係は不明であること、並びに臨床的に中枢神経毒性を伴う有害事象と判断された事象についても、CT 又は MRI 検査で異常が認められない症例も臨床試験では存在していた(例えば、PGAA2003 試験の症例 1660 は有害事象として運動失調が、症例 1716 については有害事象として片側不全麻痺が報告されたにもかかわらず脳の MRI 検査結果は陰性であった。)と回答した。

機構は、本薬の神経毒性の機序については現時点において詳細が不明であり、また脱髄と神経症状及び精神神経症状発現との関連は不明であるため、画像所見上に異常がなくても中枢神経毒性を考える有害事象が出現する場合があることについては情報提供し、個々の症例において慎重に経過観察をし、早期に適切な対応をとる必要があると考える。

上行性多発性神経障害(ギラン・バレー様症候群)について

PGAA2003 試験(本薬 2200mg/m²を 1、3、5 日目に投与)において、重篤な上行性末梢性ニューロパシーが報告されている。機構は、ギラン・バレー様症候群は、重篤な場合には呼吸不全に至る場合もある疾患であることから、中枢神経毒性と同様、本薬投与後には極めて慎重に経過観察を行い、早期に対処すべき疾患であると考ええる。

申請者は、ギラン・バレー様症候群に対する対策として、本薬の中止を推奨している。

臨床試験では、ギラン・バレー症候群の診断が下されたか、又はこの診断名に一致する臨

床像若しくは診断特性を示した9症例(症例 508、1004、1505、5244、236680、301147、E98-509、E98-5209、及び E00-5318)について、末梢神経の脱髄が7例で電気生理学的に認められていた(症例 508、1004、1505、236680、301147、E98-509、及び E98-5209)。当該7例中1例(症例 E98-5209)では、MRI で中枢神経の脱髄(白質脳症)も認められていた。

機構は、本薬により発症したギラン・バレー様症候群には末梢神経の脱髄が伴っている可能性があると考えます。また、本薬による上行性多発性神経障害(ギラン・バレー様症候群)については、その詳細な発現機序は不明であるが、他の神経障害とともに慎重な観察が必要であり、症状が認められた場合には直ちに本薬の投与を中止する必要があることの注意喚起が必要であると考えます。

現在、本薬の海外での使用経験(臨床試験、compassionate use、製造販売後の使用経験)において、上行性多発性神経障害(ギラン・バレー様症候群)を発現した症例に関する情報については申請者に照会中である。

本薬による神経毒性の可逆性について

機構は、本薬の海外での使用経験(臨床試験、compassionate use、製造販売後の使用経験)から得られた神経毒性発現例について調査し、神経毒性の転帰(回復の有無及び回復までの期間)に関して、神経毒性の種類毎に説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

海外で GlaxoSmithKline 社が実施した4つの第 相臨床試験(1001、1002、1003 及び 1005 試験)及び3つの第 相臨床試験(2001、2002 及び 2003 試験)の併合解析において、安全性情報が得られている459例のうち267例845件の神経系障害が有害事象として報告された。845件中548件(64.9%)で回復が認められたが、180件(21.3%)は未回復、111件(13.1%)は最終調査時点で転帰不明であった。

神経系障害の持続期間(回復時期等)については、2001 試験及び2002 試験における情報は限定的である。神経系有害事象の一部の症例は数日から数週間で回復したが、他は回復に長期間を要している。また、神経毒性が未回復の症例の臨床的背景の特徴に関して不明である。

機構は、本薬が多種多様な神経毒性を呈していることから、神経毒性の転帰に関しては製造販売後において特に情報を収集し、不可逆性の神経毒性について確認・解析していく必要があると考えます。

本薬の神経毒性発現の危険因子について

申請者は、神経毒性の発現に関連する因子を探索するために、4つの第 相試験(1001、1002、1003 及び 1005 試験)と3つの第 相試験(2001、2002 及び 2003 試験)の安全性データを併合し(459例)、ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、いずれかの有害事象、精神状態の変化、中枢神経毒性、末梢神経毒性のうち2つ以上に相関のある危険因子は、1サイクルあたりの用量の増加、加齢、本薬投与開始時に中枢神経浸潤を認める患者、頭蓋放射線治療歴を有する患者であった。申請者は、これらの因子を有する患者においては、神経系障害の有害事象発現リスクが高いことが示唆されたと考察している。

機構は、当該解析結果は現時点での危険因子に関する情報として探索的な結果であるが、臨床現場において利用できるものと考えます。これらの危険因子に関する情報については、今後も

引き続き検討が必要であると考える。

(2) 低血圧について

機構は、海外の臨床試験において「低血圧」が、1001 試験（成人及び小児）ではそれぞれ 4/65 例及び 2/28 例、2001 試験（小児）では 2/151 例、2002 試験（成人）では 1/39 例、並びに 2003 試験（成人）では 3/87 例に認められることから、「低血圧」として報告されている有害事象について、心原性に発現した事象と神経原性に発現した事象に区別するよう求めた。

申請者は、「重篤な有害事象」として報告された内容以外は詳細が不明であるとして、24 報（申請資料とされていない NELA-NON-GSK 試験の 12 例を含む）の低血圧を含む重篤な有害事象について考察し、その結果、いずれも心血管系に由来するものと考えられた、と回答した。

機構は、低血圧の有害事象を来した症例のうち、2001 試験及び 2002 試験の各 1 例が死亡に至っていることから、当該 2 例の詳細について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

2001 試験の症例番号 1001 は■歳 T-NHL の男児で、投与終了翌日に傾眠、振戦、錯乱を生じ、その後乳酸アシドーシス及び低血圧で死亡した。本薬投与前の脳の MRI 及び CT 画像は正常であったが、乳酸アシドーシス発現時の脳波所見は脳症に一致していた。この患者における低血圧は、代謝異常が原因の心原性のものである可能性が大きいと思われる。2002 試験の症例番号 83486 は 3■歳 T-NHL の男性で、本薬投与開始から 8 日後に呼吸不全、低血圧、進行性のアシドーシスを生じ、翌日に死亡した。呼吸不全が突然発現しており、低血圧は呼吸不全に起因する心原性のものである可能性が高い。

機構は、回答を了承したが、「神経毒性について」の項で記載したように、本薬は多様な神経毒性が特徴であり、本薬でギラン・バレー様症候群の病態が認められることから、自律神経ニューロパチーが出現する可能性は考慮しておく必要があると考える。自律神経ニューロパチーによって血圧変動や不整脈が発現する場合には突然死に至る可能性もあるため、現段階では神経原性の低血圧の発症も否定できないものとして、本薬投与後には、慎重に患者を観察する必要があると考える。また、降圧薬を使用中の症例等は、特に本薬による低血圧の副作用を増強する可能性が考えられ、使用時には血圧の変化に十分注意を払う必要がある。

(3) 血液毒性について

2001 試験及び 2002 試験における血液毒性の副作用発現率は下表の通りであった。機構は、成人・小児ともに好中球数減少と血小板数減少はやや Grade が高い有害事象が発現する傾向にあると考える。

主な血液毒性（副作用）

	小児（2001 試験）650mg/m ² 群 84 例			成人（2002 試験）1500mg/m ² 群 36 例		
	発現率	Grade 3	Grade 4	発現率	Grade 3	Grade 4
ヘモグロビン値減少	32 (38%)	19 (23%)	4 (5%)	31 (86%)	8 (21%)	2 (5%)
血小板数減少	25 (30%)	4 (5%)	16 (19%)	27 (75%)	8 (21%)	10 (26%)
好中球数減少	31 (37%)	8 (10%)	22 (26%)	27 (75%)	4 (10%)	13 (33%)

また、申請者が実施した第 相試験、第 相試験の安全性データの併合解析では、ヘモグロビン値減少 18% (81/459 例)、血小板数減少 16% (72/459 例) 及び好中球数減少 15% (68/459

例)であった。

血液毒性に関しては、適切な輸血や G-CSF 製剤の投与といった補助療法により対処可能と考えられるが、2002 試験においては 1 例 (73718) ニューモシスティス肺炎で死亡しており、米国添付文書においても致死的な日和見感染が認められる場合があることが注意喚起されていることから、血液毒性に伴う感染症には十分注意が必要であると考えます。

(4) 細胞内 ara-GTP 濃度と安全性の関係について

細胞内 ara-GTP 濃度と安全性の関連については、申請者は以下のように説明している。

第 相試験の投与量の範囲では、重篤な有害事象の発現と初回投与時の細胞内 ara-GTP の曝露量の大小との間に明らかな関係はなかった。また、サイクル 1 及びサイクル 2 の有害事象の種類、発現日、転帰及び Grade についても、初回投与時の細胞内 ara-GTP の曝露量との明らかな関連性は示されなかった。しかし、初回投与後の細胞内 ara-GTP の AUC 及び C_{max} が高い場合には、試験期間中の末梢神経系障害の発現率が増加する傾向のあることが示唆された、と回答した。

機構は、細胞内 ara-GTP 濃度が有効性のみならず安全性においても関係するパラメータである可能性があることから、細胞内 ara-GTP 濃度の測定の意義は高いと考える(「有効性について」の項参照)。製造販売後においては、細胞内 ara-GTP 濃度を含めた適切な有効性及び安全性に関する予測因子を引き続き検討すべきであると考えます。

(5) 過量投与時の安全性について

2003 試験において、 $2200\text{mg}/\text{m}^2$ を 1、3、5 日目に投与された 2 例 (症例番号 1532、1542) で、MRI 検査の結果、頸髄の脱髄が認められた。いずれの症例も、4 サイクル後に Grade 3 の神経障害のため、5 サイクル以後の投与が中止された。申請者は過量投与によって、麻痺、昏睡を含む重度の神経系障害や骨髄抑制が認められ、場合によっては致死的な結果をもたらす恐れがあると説明している。

機構は、これまでの過量投与報告例を尋ねたところ、申請者は本薬に関する過量投与の報告はないが、申請した用法・用量を超える投与量では重篤例を含む神経系の有害事象が発現していると説明した。

機構は、2001 試験では、 $900\text{mg}/\text{m}^2$ 群で重篤な神経毒性の発現のため、投与量は $650\text{mg}/\text{m}^2$ に減量されており、また 2003 試験においても、 $2200\text{mg}/\text{m}^2$ 群でも同様に重篤な神経毒性の発現のため、投与量は $1500\text{mg}/\text{m}^2$ に減量されていることを鑑みると、申請用量以上の用量では、安全性に懸念があることを情報提供し、注意喚起を行う必要があると考える。

また、機構は、本薬の最長使用期間の経験(現在使用経験のある投与期間)を申請者に尋ねた結果、申請者は 2001 試験 ($650\text{mg}/\text{m}^2$ 、5 日間連日投与) 及び 2003 試験 ($1500\text{mg}/\text{m}^2$ 、第 1、3、5 日投与) の 8 サイクルであると回答した。機構は、現在、本薬の蓄積毒性について申請者に照会中である。

(6) 日本人での安全性について

機構は、実施中の国内臨床試験の詳細情報については提出を求めているところであるが、これまでの海外における本薬の海外での使用経験(臨床試験、compassionate use、製造販売後の使用経験)において得られている成績から、東洋人と東洋人以外で認められる本薬の安全性の差異について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬の安全性解析対象集団には、GlaxoSmithKline 社が実施した 7 試験の被験者 459 例が

含まれ、このうち 8 例が担当医師により「アジア人」と記載されていたが、これら被験者の具体的な国籍や出生地等に関する詳細情報は収集しておらず不明である。アジア人被験者は少数のため、本薬の安全性のプロファイルにアジア人とその他の人種間で差があるかどうかについて、明確な結論を下すことは困難であるが、Grade3 以上の有害事象の全体的な発現傾向に違いはないものと考えられた。また、PGAA2002 試験と PGAA2003 試験で、肥満指数 (BMI) と安全性評価項目の関係を検討した結果、Grade3、4 以上の有害事象の発現傾向に BMI の違いによる差は認められなかった。

機構は、現時点で日本人と外国人での本薬の毒性プロファイルの違いは不明であり、十分な考察はできないと考える。しかしながら、対象疾患の希少性及び重篤性を鑑みた場合、安全性の国内外差を製造販売後に慎重に検討する必要があると考える。

4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請効能効果は、「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」である。一方、米国食品医薬品局 (FDA) で承認された効能・効果は「少なくとも 2 つ以上の寛解導入療法レジメン (at least two chemotherapy regimens) に対して再発・難治性の T-ALL/T-LBL」であった。機構は、米国の効能・効果において、「少なくとも 2 つ以上」との記載が成された理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦と同様に米国においても T-ALL/LBL の二次治療としての標準的な治療法は、確立しておらず、一次治療の薬剤の中から耐性を獲得している可能性の低い薬剤を経験的に選択することが多い。しかしながら、二次治療として実施されている多剤併用化学療法によりある程度の治療効果が期待できることから、二次治療として適応を取得するのであればランダム化試験を実施すべきであるとの見解が FDA より示された。一方、2 レジメン以上の寛解導入療法に対して再発・難治性の T-ALL/T-LBL は、1 レジメンの寛解導入療法後の再発・難治例よりも更に予後不良であり、この unmet medical needs に対して本薬の有用性が期待できると判断された。以上の 19■■年■■月の FDA との協議における合意に基づき設定された。更に、機構は、国内での申請時点において、米国と同様の効能・効果（「少なくとも 2 つ以上の寛解導入療法レジメンに対して再発・難治性の T-ALL/T-LBL」）と設定せず、寛解導入療法 1 レジメン後も含めた再発・難治性 T-ALL 及び T-LBL についても適応の範囲内と考えた理由を尋ね、申請者は以下のように回答した。

2001 試験及び 2002 試験の成績から、寛解導入療法 1 レジメンで完全寛解に至らなかった症例及び寛解導入療法 1 レジメン後に再発した症例のいずれにおいても本薬の有効性が示されていると判断した。また、本邦において、「再発・難治性の急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）」の効能・効果にて承認されているシタラピン大量療法による再発・難治性の ALL に対する CR 率は 22.2% (2/9 例) であり、CR が認められた 2 例はともに初回の再発例であった（癌と化学療法 1998; 14: 2229-2242）ことから、本薬の臨床試験結果と一概に比較することは注意を必要とするものの、2002 試験における初回再発例での CR 率はシタラピン大量療法と同程度 (18%) であり、また、2 回以上の再発例におけるシタラピン大量療法の CR 率は 0% であったのに対し、本薬投与による CR 率は 18% であったことから、本邦においては寛解導入療法 1 レジメン後も含めた再発・難治性 T-ALL 及び T-LBL についても適応の範囲内とすることは適切である。

機構は、以下のように考える。

機構は、「有効性について」の項に記載したとおり、T-ALL/T-LBL の多くは再発することが知られており、一次治療はもとより、再発例での治療に関しても、臨床的には非常に重要な位置を占めているものと理解している。従来、大量又は中等量シタラピン療法が再発又は難治性の T-ALL/T-LBL に施行されてきたが、その奏効率は 50% 程度で、寛解維持期間は短期間（6 カ月） 予後も不良（生存期間中央値 5 カ月）であるとされている（Cancer 1999; 86: 1216-1230）。大量又は中等量シタラピン療法が十分満足できる成績でないため、再発又は難治例においては、成人・小児ともに本薬投与により寛解に導入し、造血幹細胞移植を実施することが予後の改善につながるものと判断でき、実際、臨床試験において、寛解導入後には、疾患の進行（PD）や正常末梢血数への回復を待たずに、造血幹細胞移植を含む追加治療が行われたことによって、本薬単独での CR 持続期間が算出できなかった症例が多かったという事実が、寛解導入後の造血幹細胞移植を重視する臨床実態を裏付けているものとする。機構は、提出された臨床試験の結果から、本薬は、再発又は難治性の T-ALL/T-LBL において、前治療歴としての寛解導入療法の回数にかかわらず、寛解導入療法に不応である患者、及び一度完全寛解に入ったものの再発した患者において、本薬単独の投与によって一定の有効性（完全寛解が得られたこと、加えて allo-SCT が実施された例では完全寛解の状態でも allo-SCT が実施できたこと）が認められたことから、治療の選択肢の一つとして位置付けられると判断している。ただし、機構は、2001 試験及び 2002 試験の GlaxoSmithKline 社の解析に用いられた 60 日以内に反応しない症例を「難治例（refractory）」として扱うことについては、緩徐に反応する症例も「難治例」に含まれてしまうため、一般的な取扱いとはいえないことや、申請者は以前に用いられた寛解導入療法のレジメン数や内容に関する情報を収集していないため、患者の病期（初回寛解導入不応例、第一再発例、第一再発での再寛解導入療法不応例）を厳密に区別して有効性を詳細に検討することができなかったという問題点があり、寛解導入療法 1 レジメン後を含めることの妥当性についての解釈は慎重に行う必要があると考える。

また、機構は、第一再発又は初回寛解導入療法不応例（難治例）においては、国内でもシタラピン大量療法は広く用いられていると認識しており、種々の経験から設定されている治療体系上の標準的な位置付けと考えられるが、これまで得られた本薬のデータからは、治療体系上の標準的な治療を覆すエビデンスが得られているとはいえないと考える。以上より、機構は、本薬は治療上標準的に用いられる治療法が実施された後に用いられる薬剤であり、本薬使用に当たっては前治療として 2 レジメン以上が行われた後の臨床的位置付けであると考え。したがって、効能・効果を「成人及び小児における、2 つ以上の寛解導入療法に対して再発・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」と設定した上で、寛解導入療法 1 レジメンが施行された症例、すなわち第一再発又は初回寛解導入療法不応例（難治例）に対する有効性及び安全性が明確ではないことを、更に十分に注意喚起することが妥当と判断した。この機構の判断については専門協議で議論したい。

5) 用法・用量について

申請用法・用量は「成人：通常、ネララピンとして $1500\text{mg}/\text{m}^2$ （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、ネララピンとして $650\text{mg}/\text{m}^2$ （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。」である。機構は、以下に示す事項を検討し、

申請用法・用量を設定することは可能と判断した。

(1) 小児の用法・用量について

小児の用法・用量設定根拠として申請者は以下のように説明している。

1001 試験では ara-G の消失半減期(平均)が成人患者(3.0 時間)に比べて小児患者(2.0 時間)で若干短いという結果が得られ、第 Ⅲ 相試験を統合した解析でも同様の結果が得られた(成人患者 3.12 時間、小児患者 2.03 時間)ことから、小児では成人と異なる投与法が計画された。

隔日投与法の試験(1003 試験)では小児は組み入れができなかったため、MTD を決定するに至っていない。また、3 日間連日投与試験(1002 試験)では、本薬 1200 又は 1500mg/m² に組み入れられた最初の 7 例で臨床効果が認められなかった。5 日間連日投与試験(2001 試験)では、1200mg/m² を 1 サイクル(5 日間連日)投与された最初の症例番号 A0054724A において、Grade 4 の神経系障害(傾眠、錯乱、振戦及び細かい運動協調作業への影響)が報告されたため、900mg/m² へ減量されたが、900mg/m² でも重篤な神経系有害事象が発現したため、更に約 25% 減量して 650mg/m² にされた(症例については、2001 試験の患者(症例番号 A0067536A) NCI による Special Exception Protocol E98-5089 に組み入れた患者(症例番号 A0066574A) 及び NCI による Special Exception Protocol E97-5244 に組み入れた患者(症例番号 A0067557A) が減量後に重篤な神経毒性を呈した)。

機構は、1998 年に重症の神経系事象の発現に基づいて減量を決定した時点での症例数と有害事象の頻度を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

米国 GlaxoSmithKline 社が依頼して実施した治験ではなかったこと、及び当時進行中であった臨床試験は複数あることから、減量を判断した時点での組入れ症例数は把握できておらず、その時点での 900mg/m²/日投与全症例から重篤な神経系有害事象の発現頻度を明らかにすることは困難である。

機構は、以上から、小児においては、申請用法・用量(650mg/m²、5 日間連日投与)までに MTD は求められていないことから、小児用量の今後の最適化に関して見解を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

減量の目的は、リスク・ベネフィット比の改善にあり、650mg/m² は小児ではほぼ 20mg/kg に相当する。なお、1001 試験では、5mg/kg でも有効性が認められた。以上から、650mg/m² では、患者に対し臨床的に意味のある効果を示し、その安全性も許容範囲であることが示されており、リスク・ベネフィットのバランスより臨床的に適切な用量であると考えられる。

機構は、ALL の治療においては、intensive therapy が予後の重要な因子となっており、より強力な化学療法を施行することが予後の改善につながる(J Clin Oncol 2003; 21: 774)ことを鑑みると、MTD が判明していないことは、申請用量の 650mg/m² は、適切な用量ではない可能性が否定できないと考える。しかしながら、本薬の対象患者数は非常に限られており、更なる検討は極めて困難であるため、現在、他の投与スケジュールの検討等より有効で安全な本薬の用法・用量の検討を行うことは予定していないと申請者は説明しており、現時点では、650mg/m²、5 日間連日投与以外の用法・用量の臨床成績が得られておらず、当該用法・用量を設定する以外の判断はないものとする。

(2) 小児の対象年齢と用法・用量について

機構は、「小児」の対象年齢について申請者に確認した結果、申請者は、2001 試験にお

いて小児用量（650mg/m²、5日間連日）が投与された70/84例が16歳未満を占めていること、2002試験が16歳以上を対象にしたことから、小児用量の対象となる年齢は1～15歳と考える旨を回答している。

機構は、15歳～21歳の年齢層の症例は、小児及び成人の用法・用量をともに適用されている（下表）ことから、この年齢層における適切な用法・用量について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

検討症例数が限定されており、この年齢層における至適なレジメンの決定には至っていない。また、15歳未満には小児の用法・用量、15歳以上には成人の用法・用量を用いている現在実施中の国内臨床試験では、発現した副作用は既知の安全性プロファイルの範囲であり、重篤な有害事象の報告は現時点では認めておらず、成人の用法・用量を投与された1例（16歳）ではCRが得られている。したがって、15歳～20歳の患者に成人の用法・用量を適用することで、21歳以上の症例と同様な有効性が認められることから、この年齢層に成人の用法・用量を適用することは適切である。

15歳～21歳の患者における有効性成績

		完全寛解（CR）率	造血の回復を伴わない完全寛解（CR*）率
2001試験	Stratum 1及びStratum 2（1日650mg/m ² 、点滴静注1時間、5日間連日）	20.0%（4/20）	30.0%（6/20）
	Stratum 1～4	14.8%（4/27）	22.2%（6/27）
2002試験（1日1500mg/m ² 、点滴静注2時間、1、3、5日）		16.7%（1/6）	33.3%（2/6）

小児用量並びに成人用量における年齢層別の有効性（CR*を有効例として算出）

用法・用量	16歳～20歳	21歳～
	有効例 ¹ /例数 ² （%）	有効例 ¹ /例数 ² （%）
2001試験小児用量（650mg/m ² ）	2/16（13）	1/2（50）
2002試験成人用量（1500mg/m ² ）	1/5（20）	8/34（24）

機構は、ALLの治療においては、可能な限り高用量を使用することが適切であり、15歳～21歳の年齢層の症例については、小児の用法・用量ではなく成人の用法・用量を適用するという選択肢しかないと判断し、申請者の回答は概ね了承可能と考える。

（3）中枢神経浸潤及び髄外病変を有する症例について

小児の2001試験において、中枢神経浸潤（Stratum 3）及び髄外病変（Stratum 4）を有する患者の開始用量は400mg/m²に減量されていた。申請者は、400mg/m²を開始用量に設定した理由として、本薬と他の抗悪性腫瘍薬を併用するChildren's Oncology Groupの試験（試験AALL00P2）で本薬400mg/m²を投与するにあたって、2001試験で400mg/m²単独投与時の安全性及び有効性に関するデータを収集するためであったと説明している。

機構は、中枢神経浸潤や髄外病変を有する症例について、申請者に推奨用法・用量を尋ね、申請者は、以下のように回答した。

2001試験は至適用量の設定を目的に計画した試験ではなく、この成績から髄外病変のある患者に対する用量として650mg/m²投与と400mg/m²投与のいずれが適切であるかを科学的に評価することは困難だが、650mg/m²において完全寛解が認められており、400mg/m²投与群に比し650mg/m²投与群で全生存期間（中央値）の延長が認められていることから、髄外病変のある患者に対しても小児に対する通常用量である650mg/m²を投与することは適当であると考えられる。

2002試験（成人）には中枢神経浸潤を有する患者は組み入れられておらず、中枢神経浸

潤を有する患者に特化した用量を推奨するにはデータが不十分で、この患者群に特別に推奨できる用量はないものの、中枢神経浸潤又は髄外病変のある患者に対する用法・用量としては、これらの患者以外の患者と同じ用法・用量が適切である。

機構は、以下のように考える。

T-ALL の約半数で縦隔腫瘍を認める（WHO Classification Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues IARC Press, Washington）こと、ALL 初回再発時には、中枢神経系での再発が 30～40% に認められる（Blood 2002; 99: 825-833、同 2003; 101: 3809-3817、J Clin Oncol 2003; 21: 1790-1797）こと、ALL での中枢神経系での再発のリスク因子として小児の T-ALL（J Clin Oncol 2003; 21: 179-181）及び成人での T-ALL（Blood 2006; 108: 465-472）が挙げられていることから、T-ALL/T-LBL の症例のうち、髄外腫瘍及び中枢神経浸潤を有する T-ALL/T-LBL の割合は高く、これらの患者集団に対する用法・用量は極めて重要であると考えられる。申請者は 2001 試験で Straum 3 及び 4 については、Straum 1 及び 2 と異なる用量を設定しているが、回答に示されたように、当該患者集団での用法・用量に関する考察がされておらず、申請者が当該患者集団において推奨する用法・用量は、現時点では明確とは判断できない。ただし、有効性の観点から髄外腫瘍及び中枢神経浸潤を有する患者での用量設定は、これを有しない患者よりも低用量を設定することは適切ではないと考えられることから、成人では $1500\text{mg}/\text{m}^2$ を、小児では $650\text{mg}/\text{m}^2$ を通常用量として設定することは可能であると考えられる。しかし、安全性の観点から、本薬での神経毒性が高頻度で認められることから、髄外腫瘍及び中枢神経浸潤を有する患者集団での用量設定と申請用法・用量における安全性については現時点で不明確であり、製造販売後において当該患者層での安全性と用法・用量の関係を調査し、減量や休薬等の情報を収集していく必要があると考えられる。

なお、機構は、平成 19 年 4 月 9 日提出の国内症例報告中での中枢神経浸潤や髄外病変を有する症例の安全性について申請者に尋ねた結果、中枢神経浸潤のある T-LBL（症例番号 11）、髄外病変（脾臓、肝臓への浸潤）のある T-ALL（症例番号 12）、髄外病変（縦隔腫瘍）のある T-ALL（症例番号 15）、T-NHL（症例番号 14、治験外提供）が各一例含まれているが、いずれの症例も軽度の傾眠等は認められたものの重篤な副作用は報告されていないと回答を得ている。

（４）投与速度について

機構は、2001 試験では本薬を 1 時間かけて投与することとし、2002 及び 2003 試験では 2 時間かけて投与することと設定した理由について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

製剤の濃度は $5\text{mg}/\text{mL}$ で、成人用量 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時の投与量は体表面積を $1.3\sim 2.0\text{m}^2$ と想定すると、1 回あたり $390\sim 600\text{mL}$ になり、また、小児用量 $650\text{mg}/\text{m}^2$ 投与時の投与量は体表面積を $0.5\sim 1.0\text{m}^2$ とすると、1 回あたり $65\sim 130\text{mL}$ になる。投与時間は標準化するため、一回あたりの投与量を勘案し、成人では 2 時間、小児では 1 時間という投与時間（持続静注時間）を選択した。

機構は、規定の投与時間より短時間で投与された症例の有無につき尋ねたところ、申請者は、いずれの試験でも規定（成人 2 時間、小児 1 時間）より短時間で投与された症例はなく、投与速度と安全性の関連について考察することはできない、と回答した。また、同種同効薬であるシタラピン大量療法（販売名：キロサイド N）の添付文書中には、点滴時間が有効性及び安全性に関与しており、投与期間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加

につながるおそれがあり、投与時間の延長は患者の負担の増大・骨髄抑制の遷延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある、という趣旨の記載があることから、本薬では同様の知見は得られていないものの、同様の危険性がないとは断定できない状況に鑑み、本薬を誤って短時間で投与されることのないよう、臨床試験における経験に基づく投与時間を用法・用量の一部として設定した、と回答した。

機構は、回答を了承した。

6) 製造販売後調査について

現在、申請者は本薬の製造販売後調査として、本薬を投与された全患者を対象に投与開始から1年間にわたり使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集する予定であり、調査項目として、本薬投与後の T-ALL/T-LBL に対する治療（化学療法や移植等）に関する項目を含める予定であると説明している。

機構は、本薬の有効性については、海外臨床試験の結果から一定の有効性は得られていると考えるが、本薬の有効性は細胞内 ara-GTP 濃度に関係するという探索的な結果が得られていることから、現在国内で実施中の薬物動態試験の結果を公表し情報提供することに加えて、海外臨床試験では、本薬による寛解後療法の情報が不十分であり、標準的とは言えないまでも既存の治療法があると考えられる初回寛解導入療法不応例及び第一再発例での有効性に関する情報が不足していることから、シタラピン大量療法との位置付けも含め、製造販売後に情報を収集する必要があると考える。

日本人での特に安全性については、使用経験が極めて少ないことから、申請者が予定する本薬投与全例で製造販売後調査を行う必要があると判断した。

機構は、審査での検討内容を踏まえ、当該全例調査での安全性の検討については、重点調査項目として神経系毒性、低血圧及び血液毒性を設定すること、中枢神経浸潤のある患者、高齢者及び小児での安全性の情報や減量・休薬の状況を調査すること、脱髄の有無と副作用発現割合を調査すること、前治療内容による及び男女の違いによる副作用発現割合を調査すること、投与量及び投与速度の実態を把握し、副作用発現との関係について調査すること、発現した中枢神経症状について、発現頻度と転帰（回復性）について調査すること、有害事象の国内外差、及び前治療の情報と本薬の使用実態の把握が必要であると判断した。

加えて、当該全例調査の中で、日本人における本薬の有効性と細胞内 ara-GTP 濃度の関係についての検討に協力が得られる場合には実施し、本薬の有効性の予測因子の検討を行う必要があると考えるが、当該内容については実施可能性も含めて検討する必要があり、専門協議で議論したい。

4.3 臨床試験で認められた死亡以外の有害事象等

1) 海外第 相試験（試験番号 PGAA1001）

安全性について、成人患者における Grade 3 以上の副作用（発現率 3% 以上）は以下のとおりであった。

Adverse Event	Maximum Toxicity Grade (SWOG Criteria) Number (%) of Patients						Total Grade 3/4 (% of total)
	5 mg/kg (N=4)	10 mg/kg (N=4)	20 mg/kg (N=5)	1200 mg/m ² (N=16)	40 mg/kg (N=30)	60 mg/kg (N=5)	
Neutropenia	0	0	0	2 (13)	6 (20)	2 (40)	10 (15)
Thrombocytopenia	0	0	0	2 (13)	6 (20)	1 (20)	9 (14)
Asthenia	0	0	0	1 (6)	6 (20)	1 (20)	8 (12)
Abnormal gait	0	0	0	1 (6)	3 (10)	3 (60)	7 (11)
Anemia	0	0	1 (20)	1 (6)	2 (7)	0	4 (6)
Confusional state	0	0	0	0	3 (10)	1 (20)	4 (6)
Hypoesthesia	0	0	0	1 (6)	2 (7)	1 (20)	4 (6)
Peripheral neuropathy	0	0	0	1 (6)	2 (7)	1 (20)	4 (6)
Ataxia	0	0	0	3 (19)	0	0	3 (5)
Fatigue	0	0	0	0	2 (7)	1 (20)	3 (5)
Mental state changes	0	0	1 (20)	0	2 (7)	0	3 (5)
Pyrexia	0	0	1 (20)	0	1 (3)	0	2 (3)
Somnolence	0	0	1 (20)	0	1 (3)	0	2 (3)
Vomiting	0	0	0	1 (6)	1 (3)	0	2 (3)

小児患者における Grade 3 以上の副作用（2 例以上）は、貧血、血小板減少症、無力症各 2 例であった。

MTD について、本薬 5 日間連日投与における投与量制限毒性（DLT）は神経系障害（以下の重度の神経系障害のうち四肢痛及び歩行異常を除く）であった。Grade 3 以上の重度の神経系障害は、成人では 40mg/kg 以上、小児では 60mg/kg 以上で認められた。重度の神経系障害は、主に発作、錯乱、四肢痛、歩行異常、失調、末梢性ニューロパシー、感覚減退、傾眠及びギラン・バレー症候群様の症状であった。殆どの症例では軽度～中等度の傾眠が 5 日間の投与期間中に認められたが、更に重度の神経系障害は試験 6 及び 7 日目に生じた。

2) 海外第 相試験（試験番号 PGAA1002）

安全性について、主な副作用は成人では傾眠 35%、無力症、悪心各 18%、錯感覚、疲労、嘔吐各 12%、小児では傾眠 30%、無力症、疲労、意味不明な障害、背部痛、側腹部痛、筋骨格痛及び四肢痛各 10% であった。Grade 3 又は 4 の副作用は、成人では好中球減少症、無力症、痙攣、感覚減退、傾眠、錯乱状態各 1 例、小児では好中球減少症、カテーテル関連感染症、筋骨格痛、失見当識、幻覚各 1 例であった。

MTD について、成人患者における用量の増加は、薬物に関連する可能性のある Grade 3 又は 4 の非血液毒性が 1200mg/m² 投与された患者（1 例で Grade 3 の錯乱状態、感覚減退及び無力症）及び 1500mg/m² 投与された患者（1 例で Grade 4 の傾眠）で生じたため中止され、その後、1 日 900mg/m² に下げた用量を 3 日間連日投与した結果、この用量で 1 例（1/9;11%）に DLT（Grade 4 の痙攣及び Grade 3 の失調）が生じた。以上より、3 日間連日投与の場合は 1 回 900mg/m² が推奨された。小児患者における 3 日間又は 5 日間投与での MTD は求められなかった。

3) 海外第 相試験（試験番号 PGAA1003）

安全性について、成人で 10% 以上に発現した副作用は、傾眠 57%、無力症 30%、末梢性ニューロパシー 26%、めまい、感覚減退、筋痛各 15% であった。小児では傾眠 2 例（1200mg/m²、1500mg/m²）及び疲労 1 例（1500mg/m²）であった。Grade 3 以上の非血液毒性の副作用は、

成人では無力症 7%、失調、末梢性ニューロパシー、傾眠各 4%、小児では認めなかった。

MTD について、1、3、5 日目に 1200、1500、1800 又は 2200mg/m² を投与した成人患者では用量制限毒性が発現しなかったため、治験実施計画を変更して、同スケジュールで更に高用量 (2900、3300、3800、4400 及び 5000mg/m²) を投与することとされた。用量制限毒性は、2900mg/m² の用量で成人患者に認められた (2/2 例に Grade 3 の失調) 2500mg/m² の用量で 2/11 例の成人患者に Grade 1 及び 2 の非回復性の末梢性ニューロパシーが認められ、以降、新規登録された成人患者には 1、3、5 日目に 2200mg/m² が投与された。小児患者における用量の漸増は、投与できる患者がいなかったため完了しなかった。

4) 海外第 相試験 (試験番号: PGAA1005 (以下、1005))

安全性について、主な有害事象は、無力症 69%、ラ音、傾眠各 54%、末梢性浮腫、発熱各 46%、めまい、便秘、下痢、排尿困難、呼吸困難、疲労、不眠、錯感覚、咽頭喉頭痛、口内炎各 23% であった。

本薬の主な副作用は、傾眠 54%、無力症 46%、錯感覚 23%、固定姿勢保持困難、錯乱状態、嗜眠、精神状態変化、筋痛各 15% であった。本薬の副作用のうち Grade 3 又は 4 の事象として、血小板減少症、無力症及び神経系障害が報告された。また、Grade 3 又は 4 の貧血 7 例、血小板減少症 4 例、リンパ球減少症 8 例、好中球減少症 6 例及び白血球減少症 4 例も本試験で報告された。

5) 海外第 相試験 (試験番号 PGAA2001 (Pediatric))

安全性について、Stratum 1 全体の 73% (27/37 例 [650mg/m² 群 22 例、900mg/m² 群 5 例])、Stratum 2 全体では 79% (38/48 例 [650mg/m² 群 31 例、900mg/m² 群 7 例]) が 1 件以上の有害事象を発現した。Stratum 1、2 とともに、「臨床検査」を除いた器官大分類別では「神経系障害」 [それぞれ 15/37 例 (41%)、16/48 例 (33%)、以下同様の順] が最も多く、頭痛 [7/37 例 (19%)、4/48 例 (8%)]、振戦 [1/37 例 (3%)、4/48 例 (8%)]、感覚減退 [3/37 例 (8%)、1/48 例 (2%)]、末梢性運動ニューロパシー [0/37 例 (0%)、3/48 例 (6%)]、末梢性感覚ニューロパシー [1/37 例 (3%)、3/48 例 (6%)]、傾眠 [3/37 例 (8%)、3/48 例 (6%)] であった。また、精神障害も各々 3/37 例 (8%)、6/48 例 (13%) に認められた。

Stratum 3 全体の 81% (26/32 例 [400mg/m² 群 19 例、650mg/m² 群 6 例、900mg/m² 群 1 例])、Stratum 4 全体では 79% (27/48 例 [400mg/m² 群 19 例、650mg/m² 群 7 例、900mg/m² 群 1 例]) が 1 件以上の有害事象を発現した。Stratum 1、2 と同様に、臨床検査を除いた器官大分類別では「神経系障害」 [Stratum 3 16/32 例 (50%)、15/34 例 (44%)] が最も多く認められ、精神障害もそれぞれ 4/32 例 (13%)、4/34 例 (12%) に認められた。

投与量別では、650mg/m² 投与 84 例中 66 例 (79%) に有害事象が発現し、器官大分類別では「臨床検査」54 例 (64%)、「神経系障害」32 例 (38%) が認められ、臨床検査値を除いた事象別では頭痛 14 例 (17%) が最も多く認められた。また、Grade 3 の有害事象は 54 例 (64%) に、Grade 4 は 40 例 (48%) に認められた。

本薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、副作用) 発現率は、Stratum 1、2、3、4 の順に 70% (26/37 例)、79% (38/48 例)、75% (24/32 例)、76% (26/34%) であった。投与量別では、650mg/m² 投与 84 例中 65 例 (77%) に副作用が発現し、器官大分類別では「臨床検査」52 例 (62%)、「神経系障害」23 例 (27%) が認められ、臨床検査値を除いた事象別では嘔吐 8 例 (10%) が最も多く認められた。また、Grade 3 の有害事象は 51 例 (61%) に、Grade 4 は 37 例 (44%) に認められ、末梢性感覚ニューロパシー 5 例 (6%) は全例 Grade 3

であった。

	400mg/m ² 投与例					合計 (49例)
	グレード					
	1	2	3	4以上	不明	
因果関係が否定できない有害事象発現例	13 (27)	13 (27)	26 (53)	23 (47)	1 (2)	36 (73)
臨床検査	4 (8)	8 (16)	22 (45)	19 (39)	0	29 (59)
血小板数減少	1 (2)	1 (2)	5 (10)	9 (18)	0	16 (33)
ヘモグロビン減少	1 (2)	2 (4)	9 (18)	3 (6)	0	15 (31)
好中球数減少	1 (2)	2 (4)	1 (2)	7 (14)	0	11 (22)
白血球数減少	1 (2)	2 (4)	4 (8)	3 (6)	0	10 (20)
血中カリウム減少	3 (6)	1 (2)	2 (4)	1 (2)	0	7 (14)
トランスアミナーゼ上昇	0	4 (8)	0	1 (2)	0	5 (10)
血中マグネシウム減少	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	0	4 (8)
血中アルブミン減少	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	4 (8)
神経系障害	7 (14)	2 (4)	8 (16)	6 (12)	1 (2)	20 (41)
頭痛	3 (6)	0	4 (8)	0	1 (2)	8 (16)
傾眠	0	1 (2)	2 (4)	1 (2)	0	4 (8)
錯感覚	3 (6)	0	0	0	0	3 (6)
胃腸障害	4 (8)	4 (8)	1 (2)	1 (2)	0	9 (18)
悪心	4 (8)	1 (2)	0	0	0	5 (10)
嘔吐	1 (2)	2 (4)	1 (2)	0	0	4 (8)
感染症および寄生虫症	2 (4)	2 (4)	4 (8)	2 (4)	0	8 (16)
感染	0	1 (2)	2 (4)	0	0	3 (6)
皮膚および皮下組織障害	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	3 (6)
アレルギー性皮膚炎	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	3 (6)

例数 (%)

	650mg/m ² 投与例				合計 (84例)
	グレード				
	1	2	3	4以上	
因果関係が否定できない有害事象発現例	22 (26)	33 (39)	51 (61)	37 (44)	65 (77)
臨床検査	13 (15)	18 (21)	40 (48)	34 (40)	52 (62)
ヘモグロビン減少	5 (6)	4 (5)	19 (23)	4 (5)	32 (38)
白血球数減少	1 (1)	5 (6)	12 (14)	14 (17)	32 (38)
好中球数減少	1 (1)	0	8 (10)	22 (26)	31 (37)
血小板数減少	4 (5)	1 (1)	4 (5)	16 (19)	25 (30)
トランスアミナーゼ上昇	5 (6)	2 (2)	3 (4)	0	10 (12)
血中カリウム減少	2 (2)	2 (2)	3 (4)	2 (2)	9 (11)
血中アルブミン減少	1 (1)	2 (2)	4 (5)	1 (1)	8 (10)
血中ビリルビン増加	0	0	6 (7)	1 (1)	7 (8)
血中カルシウム減少	3 (4)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	7 (8)
血中クレアチニン増加	3 (4)	2 (2)	0	0	5 (6)
血中ブドウ糖減少	1 (1)	1 (1)	3 (4)	0	5 (6)
血中マグネシウム減少	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0	5 (6)
神経系障害	8 (10)	10 (12)	9 (11)	3 (4)	23 (27)
末梢性感覚ニューロパシー	0	0	5 (6)	0	5 (6)
頭痛	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	4 (5)
傾眠	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0	4 (5)
感覚減退	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0	4 (5)
末梢性ニューロパシー	0	3 (4)	1 (1)	0	4 (5)
胃腸障害	4 (5)	7 (8)	0	1 (1)	12 (14)
嘔吐	3 (4)	5 (6)	0	0	8 (10)
感染症および寄生虫症	2 (2)	2 (2)	6 (7)	4 (5)	13 (15)
感染	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)	4 (5)

例数 (%)

	900mg/m ² 投与例 (18例)				合計
	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4以上	
因果関係が否定できない有害事象発現例	8 (44)	6 (33)	9 (50)	7 (39)	13 (72)
臨床検査	4 (22)	4 (22)	7 (39)	6 (33)	11 (61)
血小板数減少	0	1 (6)	2 (11)	5 (28)	8 (44)
ヘモグロビン減少	0	2 (11)	2 (11)	2 (11)	6 (33)
白血球数減少	0	0	1 (6)	5 (28)	6 (33)
好中球数減少	0	0	1 (6)	3 (17)	4 (22)
血中クレアチニン増加	2 (11)	0	1 (6)	0	3 (17)
血中カリウム減少	0	1 (6)	2 (11)	0	3 (17)
感染症および寄生虫症	2 (11)	0	4 (22)	0	6 (33)
感染	2 (11)	0	1 (6)	0	3 (17)

例数 (%)

6) 海外第 相試験 (試験番号 PGAA2002 (CALGB19801))

有害事象は、39例中38例(97%)に発現した。50%以上に認められた器官大分類別有害事象は、「臨床検査」36例(92%)、「全身障害及び投与局所様態」29例(74%)、「神経系障害」25例(64%)、「胃腸障害」23例(59%)であった。

副作用は、39例中38例(97%)に認められ、50%以上に認められた器官大分類別副作用は、「臨床検査」35例(90%)、「全身障害及び投与局所様態」24例(62%)、「神経系障害」21例(54%)、「胃腸障害」20例(51%)であった。また、Grade 3の副作用は22例(56%)、Grade 4の副作用は16例(41%)であった。

	グレード				合計
	1	2	3	4以上	
因果関係が否定できない有害事象発現例	28 (72)	29 (74)	22 (56)	16 (41)	38 (97)
胃腸障害	13 (33)	11 (28)	1 (3)	0	20 (51)
悪心	6 (15)	5 (13)	0	0	11 (28)
下痢	2 (5)	3 (8)	1 (3)	0	6 (15)
口内炎	3 (8)	3 (8)	0	0	6 (15)
嘔吐	4 (10)	2 (5)	0	0	6 (15)
全身障害および投与局所様態	15 (38)	9 (23)	6 (15)	1 (3)	24 (62)
疲労	10 (26)	3 (8)	6 (15)	1 (3)	20 (51)
浮腫	3 (8)	3 (8)	0	0	6 (15)
発熱	2 (5)	3 (8)	0	0	5 (13)
臨床検査	14 (36)	19 (49)	16 (41)	16 (41)	35 (90)
ヘモグロビン減少	7 (18)	13 (33)	6 (15)	2 (5)	28 (72)
血小板数減少	3 (8)	7 (18)	7 (18)	6 (15)	23 (59)
好中球数減少	1 (3)	5 (13)	5 (13)	11 (28)	22 (56)
AST増加	3 (8)	0	1 (3)	1 (3)	5 (13)
ALT増加	2 (5)	0	1 (3)	1 (3)	4 (10)
筋骨格系および結合組織障害	6 (15)	2 (5)	4 (10)	0	12 (31)
筋力低下	4 (10)	0	4 (10)	0	8 (21)
神経系障害	14 (36)	11 (28)	1 (3)	1 (3)	21 (54)
末梢性感覚ニューロパシー	6 (15)	7 (18)	0	0	13 (33)
末梢性運動ニューロパシー	3 (8)	4 (10)	0	0	7 (18)
浮動性めまい	5 (13)	0	0	0	5 (13)
意識レベルの低下	3 (8)	0	0	1 (3)	4 (10)

例数 (%)

治療中止に至った有害事象は3例(蛋白尿1例、末梢性感覚ニューロパシー2例)で、未

梢性感覚ニューロパシーの2例はいずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7) CLL 患者を対象とした海外第 相試験 (試験番号 PGAA2003、参考資料)

有害事象は87例中84例(97%)に発現〔1500mg/m²開始例96%(64/67例)及び2200mg/m²開始例100%(20/20例)〕した。30%以上に発現した有害事象は1500mg/m²開始例67例中、悪心29例(43%)、疲労28例(42%)、傾眠24例(36%)、便秘20例(30%)及び咳嗽20例(30%)であった。また、2200mg/m²開始例20例中、疲労11例(55%)、傾眠8例(40%)、筋痛8例(40%)、悪心7例(35%)、無力症6例(30%)及び下痢6例(30%)であった。

副作用は1500mg/m²開始例に87%(58/87例)、2200mg/m²開始例に85%(17/20例)発現した。20%以上に発現した副作用は、1500mg/m²開始例67例中、悪心21例(31%)、傾眠21例(31%)、疲労20例(30%)、無力症17例(25%)及び感覚減退17例(25%)であった。また、2200mg/m²開始例20例中、疲労8例(40%)、傾眠8例(40%)、悪心6例(30%)、筋痛5例(25%)、嘔吐4例(20%)、無力症4例(20%)及び感覚減退4例(20%)であった。

致死的な有害事象は5例に認められた。1500mg/m²開始例は3例(症例1612、1684及び1712)で、2200mg/m²開始例は2例(症例1560及び1610)であった。症例1610の脱水、傾眠及び自己免疫性溶血性貧血、症例1712の白質脳症及び後頭部出血による進行性昏睡は、本薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、43/87例(49%)に発現〔1500mg/m²開始例32例(48%)、2200mg/m²開始例11例(55%)〕した。1500mg/m²開始例において5%以上に発現した重篤な有害事象は、発熱7例(10%)、肺炎5例(7%)、発熱性好中球減少症4例(6%)及び脱水4例(6%)であった。2200mg/m²開始例において2例以上に発現した重篤な有害事象は肺炎3例(15%)のみであった。

試験中止に至った有害事象は28例〔1500mg/m²開始例20例(30%)及び2200mg/m²開始例8例(40%)〕であった。試験の中止理由として報告された有害事象は神経系障害の有害事象が最も多く〔1500mg/m²投与群19%(13/67例)、2200mg/m²投与群30%(6/20例)〕で、1500mg/m²投与群において治験の中止理由として報告された有害事象の中で最も多かったのは、「感覚減退」及び「末梢性ニューロパシー」であった(各6%、4/67例)であった。

下記の試験で報告された安全性について、参考資料として提出された。

- 8) 腎機能又は肝機能障害を合併した成人造血器悪性腫瘍患者を対象とした海外第 相臨床試験 (試験番号 CALGB69803、公表論文なし、実施期間 19■■年■■月~20■■年■■月中止、参考資料)
- 9) 再発・難治性 T-ALL 患者を対象とした海外第 相臨床試験 (試験番号 SWOG S0010、公表論文なし、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月中止、参考資料)
- 10) 未治療皮膚 T 細胞性リンパ腫又は再発難治性皮膚末梢性 T 細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第 相臨床試験 (試験番号 CALGB59901、公表論文なし、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月、参考資料)
- 11) T 細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第 相臨床試験 (資料 5.3.5.4.1/ref 3.4、試験番号 MDACC86、公表論文なし、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月中止、参考資料)
- 12) 小児初発 PSL 抵抗性の T-ALL 患者を対象とした海外第 相臨床試験 (試験番号 AALL00P2、公表論文なし、実施期間 20■■年■■月~進行中<20■■年■■月カットオフ>、参考資料)

- 13) 再発及び難治性の緩徐進行型 B 細胞性リンパ腫又は末梢性 T 細胞性リンパ腫患者を対象とした海外第 相臨床試験 (試験番号 MDACC430、公表論文なし、治験実施期間：20■年■月～進行中<20■年■月カットオフ>、参考資料)
- 14) 再発及び難治性の T-ALL 及び T-LBL 患者を対象とした海外第 相臨床試験 (試験番号 TRC9701、公表論文なし、実施期間 19■年■月～進行中<20■年■月カットオフ>、参考資料)
- 15) 他に治療選択肢のない再発及び難治性の T-ALL 及び T-LBL 患者を対象とした compassionate use の成績 (試験番号なし、公表論文なし、実施期間 19■年～20■年■月カットオフ)

なお、前記した全参考資料の中では、392 例が登録され、258 例に本薬が投与された。74 例に重篤な有害事象が発現し、うち 44 例が死亡に至った。また、中止された試験については、中止理由が安全性上の問題に起因したものであるか否か、現在照会中である。

・資料適合性調査結果及び機構の判断

適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され大きな問題は認められなかった。また、海外で実施された臨床試験についても調査が実施され、重要な問題は認められなかったことから、その結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

・総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本薬の有効性の判断について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告(2)

平成 19 年 8 月 10 日作成

・品目の概要

[販売名] アラノンジ―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

・審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性について

今回の承認申請時に提出された資料は海外臨床試験成績のみであり、審査報告(1)作成時点で国内臨床試験(PGA105446 試験)の詳細はまとめられていない。機構は、今回提出された二つの海外第 相試験(小児患者を対象とした PGAA2001 試験及び成人患者を対象とした PGAA2002 試験)の結果を中心に検討した結果、海外臨床試験の有効性評価では、病期(初回寛解導入不応例、第一再発期例等の情報)と本薬の有効性の関係を考察するための情報が十分ではないという問題点はあるものの、一つ以上の寛解導入療法レジメンが施行された後の、非寛解の T-ALL/T-LBL の患者において、本薬により一定の完全寛解(CR)率(又は CR*率)及び寛解持続期間が得られており、本薬の有効性は示されているものと判断した。

専門協議において、専門委員より再発又は難治性の T-ALL/T-LBL に関しては、CR が得られることが臨床的に重要であり、CR 率(又は CR*率)及び寛解持続期間で本薬の有効性を評価することは妥当であるとの意見が得られ、機構の判断は支持された。

2. 安全性について

機構は、海外の主要三試験(PGAA2001 試験、PGAA2002 試験及び PGAA2003 試験)での有害事象は、それぞれの研究組織(各 Children's Oncology Group、Cancer and Leukemia Group B 及び GlaxoSmithKline 社)の運営手順に従って管理されたため、PGAA2001 試験及び PGAA2002 試験については申請者が詳細な情報を入手できない場合もあること、及び申請者が詳細な情報を入手可能な国内臨床試験については現在実施中であることから、本薬の安全性に関する情報は限定されていると考えた。しかしながら、本薬投与にあたって注意すべき安全性上の重要な問題点としては、神経毒性(特に中枢神経毒性及びギラン・バレー様症候群)、低血圧、血液毒性であると判断し、この機構の判断は専門委員より支持された。

また、専門協議において、以下の意見が出された。

- ・ 日本人患者での安全性を国内臨床試験(PGA105446 試験)終了後に評価することが望ましいが、対象疾患が希少であり、国内のみで実施している臨床試験であるため、

早期に完了することが期待できないこと、海外臨床試験成績を用いて、本薬の安全性に関する一定の評価を行うことは可能であることから、国内臨床試験が実施中の段階で本薬の安全性の評価を行なうことは致し方ない。ただし、現在実施中の国内臨床試験(PGA105446 試験)の最新情報を踏まえて、現在得られている日本人の安全性について確認する必要がある。

- 海外臨床試験結果より、細胞内 ara-GTP 濃度が本薬の(有効性及び)安全性に関与する可能性が示唆されていること、及び安全性に関する日本と海外との差異が明確になっていないことから、少なくとも現在実施中の国内臨床試験(PGA105446 試験)は継続・完遂し、申請者は薬物動態の検討結果を含め遅延なく適切に医療現場に情報を提供する必要がある。
- 神経毒性の詳細な機序は現時点で不明であるため、十分な注意喚起を行う必要がある。また、前治療数が多い患者では臓器障害が認められることがあるため、前治療レジメン数と神経毒性の発現頻度の関係を確認しておく必要がある。

機構は、審査報告(1)作成以前より、実施中の国内臨床試験(PGA105446 試験)の最新情報を提出するよう申請者に求めていた。2007年7月13日時点において、日本人患者8例(成人5例、小児3例)に本薬が投与され、5例(成人4例、小児1例)で治験終了又は治験中止され、3例(成人1例、小児2例)が治験実施中であった。申請者は、このうち2例(症例番号1:原疾患の悪化により20■■年■■月■■日に治験中止、症例番号4:第1サイクルの投与実施中)については、症例報告書の回収が未了であると説明し、他の6例(成人4例、小児2例)での安全性(及び有効性)に関するデータを提出した。

機構は、提出されたデータからは、日本人に特有の有害事象の発現や、有害事象が海外臨床試験と比較して重篤化する傾向は認められていないと判断した。また、上記の専門委員の意見を踏まえ、申請者に対し、現在実施中の国内臨床試験(PGA105446 試験)を完遂し、結果が得られ次第、試験成績を公表すること、神経毒性の発現機序を解明するための調査・検討を引き続き行うことを指示し、申請者は了承した。

また、機構は、PGAA2001 試験及び2002 試験において、前治療レジメン数別の神経毒性の発現頻度について申請者に尋ねた結果、申請者は以下の表を提出した。

前治療レジメン数別有害事象の要約(神経系障害) PGAA2001 試験

前治療レジメン数(回)	Stratum 01 (N=37)				Stratum 02 (N=48)			
	全グレード	Grade 2 以上	Grade 3 以上	不明	全グレード	Grade 2 以上	Grade 3 以上	不明
CTCAE グレード	全グレード	Grade 2 以上	Grade 3 以上	不明	全グレード	Grade 2 以上	Grade 3 以上	不明
発現例数	15 (41%)	10 (27%)	6 (16%)	1 (3%)	16 (33%)	12 (25%)	10 (21%)	0
発現件数	33	23	13	2	39	26	18	0
頭痛	7 (19%)	4 (11%)	3 (8%)	0	4 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	0
傾眠	3 (8%)	2 (5%)	1 (3%)	0	3 (6%)	3 (6%)	2 (4%)	0
振戦	1 (3%)	1 (3%)	0	0	4 (8%)	3 (6%)	2 (4%)	0
運動機能障害	2 (5%)	1 (3%)	1 (3%)	0	2 (4%)	1 (2%)	0	0
感覚減退	3 (8%)	3 (8%)	2 (5%)	0	1 (2%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0	3 (6%)	3 (6%)	2 (4%)	0
末梢性ニューロパシー	2 (5%)	2 (5%)	0	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0
末梢性運動ニューロパシー	0	0	0	0	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	0
痙攣	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	0

前治療レジメン数(回)	Stratum 01 (N=37)				Stratum 02 (N=48)			
感覚消失	0	0	0	0	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	0
神経系障害	1 (3%)	1 (3%)	0	0	1 (2%)	1 (2%)	0	0
脳症	1 (3%)	1 (3%)	0	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0
嗜眠	0	0	0	0	2 (4%)	1 (2%)	0	0
腓骨神経麻痺	0	0	0	0	2 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)	0	0
筋緊張亢進	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0	0	0	0	0
健忘	0	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0
構語障害	0	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (2%)	0	0	0
失調	0	0	0	0	1 (2%)	0	0	0
神経毒性	0	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0
水頭症	1 (3%)	0	0	1 (3%)	0	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (2%)	0	0	0
大発作痙攣	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0	0	0	0	0
第3脳神経麻痺	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0	0	0	0	0
第6脳神経麻痺	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0	0	0	0	0
反射減弱	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0
麻痺	1 (3%)	0	0	1 (3%)	0	0	0	0

前治療レジメン数別有害事象の要約(神経系障害) PGAA2002 試験

前治療レジメン数(回)	1 Prior Induction (N=11)				>=2 Prior Inductions (N=28)			
	全グレード	Grade 2 以上	Grade 3 以上	不明	全グレード	Grade 2 以上	Grade 3 以上	不明
CTCAE グレード								
発現例数	8 (73%)	4 (36%)	2 (18%)	0	17 (61%)	11 (39%)	2 (7%)	0
発現件数	24	5	2	0	39	17	2	0
末梢性感覚ニューロパシー	5 (45%)	2 (18%)	0	0	9 (32%)	5 (18%)	0	0
末梢性運動ニューロパシー	2 (18%)	0	0	0	6 (21%)	5 (18%)	1 (4%)	0
意識レベルの低下	1 (9%)	0	0	0	5 (18%)	2 (7%)	1 (4%)	0
浮動性めまい	1 (9%)	0	0	0	5 (18%)	0	0	0
頭痛	1 (9%)	0	0	0	4 (14%)	1 (4%)	0	0
失調	1 (9%)	0	0	0	2 (7%)	2 (7%)	0	0
会話障害	1 (9%)	1 (9%)	0	0	0	0	0	0
眼振	1 (9%)	0	0	0	0	0	0	0
健忘	1 (9%)	0	0	0	0	0	0	0
失語症	1 (9%)	1 (9%)	1 (9%)	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	1 (4%)	0	0	0
神経障害性疼痛	0	0	0	0	1 (4%)	1 (4%)	0	0
痙攣	1 (9%)	1 (9%)	1 (9%)	0	0	0	0	0

機構は、臨床試験での検討症例数が少なく、前治療レジメン数別の神経毒性については明確な傾向は示されていないものとする。神経毒性については、現時点前治療歴の状況に係わらず、副作用発現の十分な注意喚起、及び製造販売後も引き続き神経毒性の発現機序について情報を収集する必要があるものとする。申請者は、今後も神経毒性の発現機序に関する新たな情報収集を積極的に行う旨を回答し、機構は了承した。

3. 効能・効果について

機構は、海外臨床試験成績により本薬の有効性は「少なくとも一つの寛解導入療法レジメンが施行された後」の症例で示されていると判断した。しかし、機構は、国内の医療現場において「一つの寛解導入療法レジメン」が無効であった症例、すなわち「初回完全寛解導入療法不応例（難治例）」及び「第一再発期例」ではシタラピン大量療法等、様々な臨床使用経験から設定されている治療レジメンが広く用いられていると認識しており、現在提出されたデータからは本薬の「初回完全寛解導入療法不応例（難治例）」及び「第一再発期例」での臨床的位置付けが不明確であると判断した。

したがって、機構は、本薬は少なくとも標準的に用いられる治療法が実施された後に用いられる薬剤であり、本薬の投与対象は前治療として2レジメン以上が施行された後の患者であると考え、効能・効果は米国と同様に「成人及び小児における、二つ以上の寛解導入療法（レジメン）に対して再発又は難治性の下記疾患：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」と設定し、寛解導入療法1レジメンが施行された症例、すなわち第一再発又は初回寛解導入療法不応例（難治例）に対する有効性及び安全性が確立されていない旨を、添付文書で注意喚起することが妥当と判断した。

以上の機構の判断に対して、専門委員から以下のような意見が出された（製造販売後に必要な検討事項については、審査報告（2）「製造販売後の検討事項について」の項に記載。）。

- ・ 一つの寛解導入療法レジメンが無効の症例でも一定のCR率（CR*率）が得られており、再発又は難治性のT-ALL/T-LBL患者においては、CR（CR*）が得られることが臨床的に重要である。
- ・ 中等量又は大量シタラピン療法は、再発又は難治性のT-ALL/T-LBLに施行されているものの、本邦では現時点でも一般的に使用されているとは言い難く、これらの患者集団に対する標準的な治療法は確立されていない状況であることから、一つの寛解導入療法レジメンが無効の患者での治療においても、本薬は他の治療法と同様に治療選択肢の一つと位置付けられる。

機構は、海外において再発又は難治性のT-ALL/T-LBLに対する標準治療とされている中等量又は大量シタラピン療法は、本邦では一般的に使用されている現状とは判断できないとの専門委員の意見を踏まえ、本薬は中等量又は大量シタラピン療法を含めた他の治療レジメンと同様に位置付けられるものと考え、「一つの寛解導入療法レジメン」が無効であった患者への使用は許容されるものと判断した。

また、専門委員から、効能・効果におけるALLの日本語での表記に関して、以下のような意見が出された。

「急性リンパ芽球性白血病」は、細胞の起源・由来に着目した新WHO分類に準拠した名称（acute lymphoblastic lymphoma）と考えられる。一方、急性リンパ性白血病（acute lymphocytic leukemia）には、厳密には「急性リンパ芽球性白血病」以外の疾患群が含まれると理解されるが、急性リンパ性白血病（acute lymphocytic leukemia）は、急性白血病（acute leukemia）の内リンパ球系の白血病という概念として多くの医療関係者に用いられている。したがって、ALLは「急性リンパ性白血病」と記載される方が、対象疾患について誤解が生じないと考える。

機構は、新WHO分類に即した場合、血液腫瘍医には「急性リンパ芽球性白血病」が学術的に正確な表記として認識されており、当該疾患名が一般化していくことが予想されるものの、現時点では「急性リンパ性白血病」が一般的な表記として認識されていることから、本薬の効能・効果では、「急性リンパ性白血病」と記載することが望ましいと判断した。

以上より、機構は、本薬の効能・効果を「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」と設定することが妥当であると判断し、申請者に変更を指示し、申請者はこれを了解した。

4. 本薬の用法・用量について

機構は、16 歳から 21 歳の患者での用法・用量、中枢神経浸潤・髄外腫瘤を来たす患者での用法・用量については不明確な部分があると考えたものの、現時点において、海外臨床試験で実施された本薬の用法・用量（申請用法・用量）の内容を設定することが妥当であると判断した。

専門協議において、機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員より他の抗悪性腫瘍薬との併用に関しては、これまでに有効性及び安全性の情報が得られていないため、一定の情報が蓄積されるまでは、本薬単独での使用が原則であるとの意見が出された。

機構は、他の抗悪性腫瘍薬との併用に関して注意喚起を行うよう指示した。申請者は用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬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旨を記載すると回答し、機構は了承した。

5. 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後においては、現在実施中の国内 PGA105446 試験の結果を公表し、また製造販売後調査では全例調査方式によって安全性情報を収集する必要があると考えた。加えて、当該全例調査の中で、日本人における本薬の有効性と細胞内 ara-GTP 濃度の関係について検討することが可能な場合には、本薬の有効性の予測因子の検討を行う必要があると考えた。

上記の機構の判断に対し、専門委員より、有効性の観点から検討すべき事項として以下の意見が出された。

- ・ 本薬の使用領域は希少疾病であり実施の困難性は想定できるが、本薬の臨床的位置付けを明確にするため「1 レジメンの初回寛解導入療法歴を有する患者」での、比較臨床試験を実施する必要がある。
- ・ 非対照デザインの臨床試験であっても、日本人での「1 レジメンの初回寛解導入療法歴を有する患者」における CR 率を得ることは有意義である。
- ・ 本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用による治療レジメンを、臨床試験で検討することが必要である。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、申請者に製造販売後の国内臨床試験の実施についての見解を求め、以下の旨の回答が提出された。

本薬は T-ALL 及び T-LBL を対象として希少疾病用医薬品に指定されており、国内の患者数は非常に限られていることから、現在国内において実施中の臨床試験以外に新たな試験を実施することは実施可能性の点で現実的ではない。しかしながら、本薬の製造販売時点での日本人のデータは限られており、可能な限り投与例全例を対象として製造販売後調査を実施し、有効性及び安全性に関わる情報を収集し、適切に評価し、医療機関へ提供する。

本薬と他の抗悪性腫瘍薬の併用に関しては、Children's Oncology Group が AALL0434 試験を実施している。当該試験は、米国における本剤の迅速承認の条件とされている試験であり、米国 GlaxoSmithKline 社は承認取得者として AALL0434 試験の実施に協力している。当該試験の情報は、本邦においても有用であると考えられるため、試験の進行状況等、情報収集に努める。

機構は、製造販売後調査よりも質の高い臨床データを日本人患者で収集していく上では臨床試験としての実施が重要であり、承認申請後に機を逸せず臨床試験を積極的に実施し、「1レジメンの初回寛解導入療法歴の患者」での本薬の臨床的位置付けや、本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用について検討していくことは、本薬の国内開発者(グラクソ・スミスクライン株式会社)としての責務の一つであり、国内臨床試験の実施に向けて検討していくべきと考える。

6. その他

1) 米国添付文書における薬物動態の民族差に関する記載内容について

機構は、米国添付文書には白人と黒人における本薬の薬物動態の差異が示唆されている旨が記載されており、当該内容が記載された経緯及び今後の臨床試験等を踏まえた当該記載内容の改訂予定について説明を求め、申請者より以下の内容が回答された。

本薬、ara-G 及び細胞内 ara-GTP の薬物動態と人種との関連性については、4つの海外第相試験を併せた解析を行った。当該解析では、白人以外の各人種の患者数が少なかつたため白人と非白人(黒人を含む)のカテゴリーに区分して解析した結果、これらの薬物動態と人種との間に有意な関連性は認められなかった($p > 0.1$)。また、本薬及び ara-G のクリアランス(CL 及び CL/F)と分布容積(V_{ss} 及び V_{ss}/F)について、人種間で薬物動態に明らかな差異はみられなかった。以上のことから、米国申請時の添付文書案には、「本薬及び ara-G の薬物動態に対する人種の影響について、特に試験は実施していない。薬物動態/薬力学的クロス試験解析において、人種(白人/その他)は本薬、ara-G、細胞内 ara-GTP の薬物動態に対する影響はみられなかった。」と記載した。しかしながら、海外第相試験に組み入れられた被験者の多くが白人であり、当時のデータからは、薬物動態に何らかの人種差が存在する可能性を完全には排除できないとして、米国食品医薬品局(FDA)から「一般に、本薬の CL 及び V_{ss} の各平均値は、黒人($n=22$)よりも白人($n=90$)で高い傾向がある(約 30%)。ara-G はその逆で、CL 及び V_{ss} の各平均値は、黒人よりも白人で低い傾向がある(約 30~45%)。」と記載変更するよう求められた。FDA と申請者とは、解析データに食い違いがあり、最終的に現行添付文書の「第相臨床試験に組み入れた患者の大半は白人であった。概して、白人(63例)では本薬の CL 及び V_{ss} の各平均値が黒人(15例)に比較して高い(約 10%)傾向がみられる。ara-G については逆のことがいえ、CL/F 及び V_{ss}/F の各平均値は白人の方が黒人よりも低い(約 15~20%)傾向がみられる。安全性及び有効性には両人種間で差は認められなかった。」との記載になった。なお、現時点までに得られている試験成績から、当該記載内容を改訂する予定はない。

機構は、これまでに得られている臨床試験成績は限られており、得られた成績から本薬及び ara-G の薬物動態に人種差が存在する可能性は排除できず、日本人患者を含め本薬の薬物動態に関する知見は今後も積極的に集積していく必要があると考える。

2) 参考資料として提出された海外臨床試験成績について

機構は、参考資料として提出された海外試験 8 試験(CALGB69803、SWOG S0010、CALGB59901、MDACC86、AALL00P2、MDACC430、TRC9701 及び compassionate use)の各試験の安全性情報について、承認申請時点で報告書が添付されていることから、投与中又は最終投与 30 日以内の死亡症例数及びその死因の詳細な説明を求めたところ、申請者はいずれも米国 GlaxoSmithKline 社が実施した試験ではなく、また、治験実施者との契約もなくデータを入手できないため、これらの安全性情報を提出することはできない旨を回答した。

機構は、参考資料として提出された海外試験 8 試験については、承認申請時点で報告書が添付されているにもかかわらず、これらの試験における死亡症例数及びその死因の詳細をまとめることができない詳細な理由について説明を求め、申請者より以下の旨の回答が提出された。

重篤な有害事象は試験の実施者である Cancer Therapy Evaluation Program 及び National Cancer Institute より米国 GlaxoSmithKline 社に報告される契約がなされていたものの、死亡例のなかには重篤な有害事象として扱われなかった症例も多く、かつ米国 GlaxoSmithKline 社が入手した死亡例の情報の多くで本薬投与期間の情報が欠落しており、最終投与日から死亡までの期間が不明である等、詳細情報は入手できない。

機構は、米国 GlaxoSmithKline 社が依頼した試験ではないが、本薬は動物では比較的毒性が高く、臨床試験においても特に安全性についての情報が限られている状況では、入手可能な安全性情報は積極的に入手して活用すべきであり、契約内容をもって入手困難と回答することは適切ではないと考える。

3) 原薬及び標準品について

原薬の規格及び試験方法として、「残留たん白質」、「エンドトキシン」及び「重金属」、標準品の規格及び試験方法として「残留たん白質」が各々追加設定された。

継続中であった原薬のコミットメントロットによる長期保存試験（24 カ月）データが追加提出され、その結果、平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号「安定性データの評価に関するガイドライン」を踏まえ、機構は原薬を密閉容器で室温保存するとき、リテスト期間を 3 年とすることは妥当であると判断した。

4) 申請資料等について

申請時点では国内症例データが全くなく、審査中に国内臨床試験の薬物動態、安全性に関する情報は逐次提出されたものの、申請者による最新情報の改訂に時間を要したことは、効率的な審査を妨げる主な要因であったことを申請者は認識すべきと考える。また、審査報告書（1）「本薬の神経毒性発現の危険因子について」の項に記載をした「神経毒性の発現に関する因子のロジスティック回帰分析」の説明の中で危険因子のうち、「頭蓋放射線治療歴を有する患者」については、回答として提出された表と本文の記載内容に齟齬があるとの機構からの指摘に対して、申請者から本文中より「頭蓋放射線治療歴を有する患者」を削除するとの回答が提出されたことや、実施した臨床試験での「再発」及び「難治」の定義が申請資料と回答で内容の不一致がある等、申請者自身が作成した申請資料中の内容について十分な理解・確認がなされないままに照会の回答が作成されていたと言わざるを得ない。その結果、当該内容の確認のために照会が繰り返し行われる等、膨大な時間及び労力を費やさざるを得なかったことも効率的な審査の妨げとなった一因である。また、海外における審査状況、申請状況等の検討が十分なされないまま申請時の製剤の有効期間が設定されていたことが審査中に申請者の申し出により明らかとなった（審査報告（2）「」。審査報告（1）の追記」の項参照）。今後、申請者は申請資料の精査や確認の不十分さが医薬品の承認審査へ多大な悪影響をもたらすことを再認識すべきと考える。

・総合評価

本薬の活性代謝物 ara-G はグアニン塩基アナログであり、本薬は代謝拮抗剤に分類され、T 細胞系腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤である。本薬は B 細胞

系腫瘍細胞の増殖抑制は T 細胞系腫瘍細胞系に比して比較的弱いという特徴があると考えられている。

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、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。なお、本申請は希少疾病用医薬品に指定された新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を 10 年とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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、ネララピンとして $1500\text{mg}/\text{m}^2$ （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、ネララピンとして $650\text{mg}/\text{m}^2$ （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。

[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、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

[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) CTCAE¹⁾ 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。

・ 審査報告(1)の追記

審査報告(1)作成時点で申請者に確認中又は照会中であった内容に対して、以下の回答が提出された。

1) 上行性多発性神経障害(ギラン・バレー様症候群)について

本薬の海外での上行性多発性神経障害(ギラン・バレー様症候群)を発現した症例は以下のとおりである。

T細胞急性リンパ球性白血病(1歳男児)、T細胞リンパ芽球性リンパ腫(女性年齢不明)、T細胞リンパ腫(3歳男性)、T細胞リンパ性白血病(7歳男性)、再発性T細胞リンパ腫(1歳男児)、急性リンパ球性白血病(2歳男性)、急性リンパ性白血病(男性)、未分化大細胞型リンパ腫(T及びnull細胞性)(4歳男性)、T細胞急性リンパ性白血病(4歳男性)、難治性T細胞急性リンパ芽球性白血病(歳男児)、難治性CD3、CD45+T細胞リンパ腫(5歳男性)、T細胞白血病-リンパ腫患者(1歳男性)、白血病/リンパ腫(詳細不明)(1歳女児)

機構は、現時点で得られている情報からは、症例数が限定的でもあり、一定の傾向は認められないものの、本薬を使用する上で注意が必要な有害事象であるものと考えられる。

2) 本薬の蓄積毒性について

申請者は以下のように蓄積毒性について考察している。

カニクイザル 30日間静脈内投与毒性試験で認められた脳・脊髄の病理組織学的変化は5日間静脈内投与試験では認められなかったこと、及び毒性発現時の累積投与量は当該所見が認められなかった5日間静脈内投与試験の高用量群の累積投与量を下回ることから、神経毒性は投与回数を重ねることにより増悪する毒性であり、蓄積毒性と考える。

一方、リンパ節のリンパ球枯渇、腸管粘膜上皮の成熟抑制等は5日間静脈内投与試験の高用量群でのみ観察されている。また、血液学的変化は5日間静脈内投与試験と30日間静脈内投与試験で用いた用量が大きく異なっており、程度を比較することはできない。以上、造血器毒性及び胃腸管毒性は、投与回数又は累積投与量の増加に伴い増悪するものか否かを検

討することは困難であり、蓄積毒性によるものかは不明である。

本薬の臨床使用においては、奏効例の場合でも多くの患者は数サイクル投与後に移植等の他治療に移行しており、PGAA2001 試験及び PGAA2002 試験においては 650 又は 1500mg/m² が投与された約 8 割は 2 サイクル以下で投与を終了している。したがって、得られている臨床試験成績から本薬の蓄積毒性の検討を行うことには限界があるが、神経系事象と累積投与量との関係、累積投与量とハザードの関係について検討した結果、累積投与量の増加と神経系事象の発現の間に蓄積毒性を示唆するような明確な関連は認められなかった。

機構は、現時点で得られている情報はきわめて限定的であり明確な蓄積毒性について考察できないが、造血幹細胞移植の適応がない患者には、本薬が長期間投与されることもあり得ると考えるため、製造販売後調査においては蓄積毒性や長期投与に関する情報も積極的に収集し、適切な時期に解析し、情報提供を行うべきであるとする。

3) 海外臨床試験の中止理由について

参考資料として提出した臨床試験の中止理由は以下のとおりであり、T-ALL/T-LBL 患者を対象とした試験では、効果不十分や安全性の問題により中止された試験はない。

試験番号	対象患者	被験者数	中止理由
CALGB 69803	標準的な治療が無効又は標準的な治療がない造血器悪性腫瘍患者（18 歳以上）。	10 例	症例登録が進まなかったため
SWOG S0010	FAB 分類では L1-L2 に分類され、ALL の形態学的な特徴を有する再発・難治性の非 T-ALL で、標準的な寛解導入療法に無効又は寛解導入療法に効果が認められた後に再発した成人患者（16 歳以上）	20 例	評価対象 11 例において本剤の効果が認められなかったため。
CALGB 59901	前治療として全身化学療法を受けていない皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）又は、再発・難治性の非皮膚末梢性 T 細胞性リンパ腫（PTCL）の患者、70 歳未満	19 例	本剤の効果が低く、本剤投与のリスクを上回るベネフィットが認められなかったため。
MDACC 86	前治療を受けている T 細胞性リンパ腫の患者。16 歳以上。	2 例	症例登録が進まなかったため

4) 申請時に設定された有効期間の地域間での差異の理由について

申請時の製剤の有効期間は 3 年と設定され申請されていたが、同時期の欧州への承認申請では製剤の有効期間は 2 年と設定されていた経緯について（審査報告書（1）「製剤の有効期間について」の項参照）申請者に確認中であった。当該有効期間の設定の国・地域間での違いの経緯について以下の旨の回答を得た。

欧州における申請時点（2006 年 5 月 26 日）では、英国 [] 工場（本邦の製造販売用製剤の製造工場）において実生産スケールで製造されたコミットメントロットを用いた安定性試験データが 12 カ月まで蓄積されていたことより、当該データと ICH ガイドライン「安定性データの評価に関するガイドライン」を踏まえて申請時より有効期間を 2 年と設定した。一方、米国、カナダ及び日本では、英国 [] 工場に製造が移管される以前に製造が行われていた米国 [] 工場において実生産スケールで製造された基準ロットを用いた安定性試験データを基に承認申請時には有効期間を 3 年と設定した。米国の承認審査では、基準ロットの長期保存試験成績は評価されず、コミットメントロットを用いた安定性試験成績に基づき承認取得時点（2005 年 10 月）での有効期間は 15 カ月として承認され、承認後には継続中の安定性試験に基づいて、有効期間は 2 年間に延長されている。

本邦の承認申請時点においては、申請者は米国と欧州における審査内容及び申請内容を把

握していたが、製品の取扱いや薬事規制は各国・地域で異なること、基準ロットとコミットメントロットは同様の安定性を有していると考えられること、製剤の有効期間について欧州と同様の変更を行うには、邦文への和訳作業を含め申請資料を変更するための作業に時間を要し、申請時期が遅延する可能性があること、より長い有効期間の設定が安定供給の観点から望ましいと判断し、本邦の承認申請においては製剤の有効期間は欧州と異なる3年と設定した。

機構は、欧州での承認申請時点の情報や米国の承認審査過程における基準ロットの安定性試験成績に対する評価結果を把握していたにもかかわらず、承認申請資料の変更作業に時間を要し、申請者の設定した時期に承認申請ができないという「申請者の都合」を理由として有効期間の改訂がなされないまま国内で承認申請が行われたことは、到底受け入れられるものではないと考える。申請者は現時点の製剤の有効期間は2年であると判断しているが、品質に係る重要情報は迅速に把握し、承認申請時点までに対応すべきことを申請者は認識すべきと考える。

・審査報告(1)の改訂

頁・行	改訂前	改訂後
P5・下6	紫外線可視吸光スペクトル	紫外線可視吸収スペクトル
P6・下1	等張化剤及びpH調節剤として	等張化剤として
P7・1	塩酸、	塩酸及び水酸化ナトリウム、
P14・3	雌性のラット、ウサギ及びイヌ	雌性ラット、雄性ウサギ及び雌性イヌ
P15・下19	膀胱、	(削除)
P15・下11	8.95～14.4%	8.96～15.0%
P20・下18	65日後	62日後
P25・表中	本薬、成人、10mg/kg、 C_{max} : 13.688 20mg/kg、 C_{max} : 43.788 40mg/kg、 V_{ss} : [82.3, 3301] 60mg/kg、 CL : [79.8, 7912]	本薬、成人、10mg/kg、 C_{max} : 13.6 20mg/kg、 C_{max} : 43.7 40mg/kg、 V_{ss} : [82.3, 301] 60mg/kg、 CL : [19.8, 7912]
P26・下7	成人及び小児	成人(13例)及び小児(6例)
P26・下6	成人(13例)及び小児(6例)	成人(10例)及び小児(5例)
P30・表中	試験1005、非T細胞性疾患: 40(34～1423)	試験1005、非T細胞性疾患: 408(34～1423)
P36・6	T-ALL/T-LBL 小児患者	T-ALL/T-LBL 小児患者(T-ALL/T-LBL以外の疾患2例を含む)
P37・中段 表中	T-ALL/T-LBL 患者	T-ALL/T-LBL を対象(T-ALL/T-LBL以外の疾患を含む)
P38・下9	上行性感覚ニューロパシー	上行性末梢ニューロパシー
P38・表中	CR、1回の寛解導入療法: 18%(95%信頼区間[5%, 52%])	CR、1回の寛解導入療法: 18%(95%信頼区間[2%, 52%])
P39・16 P65・10	392例が登録され、258例に本薬が投与された。74例に重篤な有害事象が発現し、うち44例が死亡に至った。	522例が登録され、498例に本薬が投与された。123例に重篤な有害事象が発現し、うち60例が死亡に至った。
P42・4	CR*率は24%(2/25例)	CR*率は32%(8/25例)
P42・5	CR*率は27%(3/11例)	CR*率は36%(4/11例)
P42・下段 表中	2002試験、refractory、2 Prior Inductions CR*: 3(21.4)、計CR*: 3(18.8) relapse、1 Prior Induction、CR*: 3 (33.3)、計CR*: 6(26.1)	2002試験、refractory、2 Prior Inductions CR*: 5(35.7)、計CR*: 5(31.2) relapse、1 Prior Induction、CR*: 4 (44.4)、計CR*: 7(30.4)

頁・行	改訂前	改訂後
P52・表中	成人(2002試験)ヘモグロビン値減少、Grade 3:8(21%)、Grade 4:5(5%) 血小板減少、Grade 3:8(21%)、Grade 4:10(26%) 好中球数減少、発現率 27(75%)、Grade 3:4(10%)、Grade 4:13(33%)	成人(2002試験)ヘモグロビン値減少、Grade 3:7(19%)、Grade 4:2(6%) 血小板減少、Grade 3:7(19%)、Grade 4:10(28%) 好中球数減少、発現率 24(67%)、Grade 3:4(11%)、Grade 4:12(33%)
P52・下2	ヘモグロビン値減少 18%(81/459例)、血小板数減少 16%(72/459例)及び好中球数減少 15%(68/459例)	ヘモグロビン値減少 19%(87/459例)、血小板数減少 17%(77/459例)及び好中球数減少 15%(71/459例)
P57・1	70/84例	66/84例
P61・下14	27/48例	27/34例

改訂前(審査報告(1)p30)

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

改訂後(審査報告(1)p30)

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	72.120 [52.995, 98.148]	856.28 [481.85, 1521.67]	1159.96 ^a [755.55, 1780.83]	2423.08 ^b [551.84, 10639.6]
	女性	15	157.793 [74.297, 335.118]	3751.63 [1451.98, 9693.45]	2737.79 [6329.59, 181917]	33933.2 ^c [6329.59, 181917]

a : N=30、b : N=8、c : N=3

改訂前(審査報告(1)p48~50(改訂必要部分のみ抜粋)

神経系有害事象(2001、2002、2003試験)

	小児(2001試験)		成人	
	650mg/m ² (84例)	計 (151例)	(2002試験) 36例	(2003試験) 67例
神経系障害 n (%)				
末梢性ニューロパシー	32 (38)	32 (41)	24 (67)	50 (75)
意識レベルの低下	5 (6)	8 (5)	0	0
傾眠	0	0	6 (12)	0
嗜眠	6 (7)	12 (8)	0	0
	1 (1)	4 (3)	0	24 (36)
精神障害 n (%)				
激越	0	4 (3)	11 (28)	14 (21)
譫妄	0	1 (1)	2 (5)	0
幻覚	0	1 (1)	7 (18)	1 (1)
鬱	0	4 (3)	1 (3)	0
不安感	0	0	2 (5)	4 (6)
	0	0	0	3 (4)
血管障害 n (%)	0	3 (2)	10 (26)	19 (28)

低血圧	0	2 (1)	4 (10)	4 (6)
-----	---	-------	--------	-------

改訂後（審査報告（1）p48～50（改訂部分のみ抜粋）

神経系有害事象（2001、2002、2003 試験）

	小児（2001 試験）		成人	
	650mg/m ² （84 例）	計 （151 例）	（2002 試験） 36 例	（2003 試験） 67 例
神経系障害 n（%）	32（38）	62（41）	24（67）	50（75）
末梢性ニューロパシー	5（6）	8（5）	0	5（7）
意識レベルの低下	0	0	6（17）	0
傾眠	6（7）	12（8）	0	24（36）
嗜眠	1（1）	4（3）	0	0
精神障害 n（%）	6（7）	17（11）	11（31）	14（21）
激越	1（1）	4（3）	2（6）	0
譫妄	2（2）	5（3）	7（19）	1（1）
幻覚	3（4）	8（5）	1（3）	0
鬱	0	1（1）	2（6）	4（6）
不安感	0	1（1）	0	3（4）
血管障害 n（%）	1（1）	7（5）	10（28）	19（28）
低血圧	0	2（1）	4（11）	4（6）

なお、本改訂後も審査報告（1）に記載した機構の判断に変更はない。