

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

年 月作成（第1版）

規制区分：

抗悪性腫瘍剤 アラノンジ[®] 静注用 250mg

Arranon G[®] Injection ネララビン注射液

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号

874229

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

2005年10月

【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、造血管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・用量に関する使用上の注意」及び「副作用」の項参照）。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

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

【効能・効果】

再発又は難治性の下記疾患：

- ・ T細胞急性リンパ性白血病
- ・ T細胞リンパ芽球性リンパ腫

【用法・用量】

通常、成人には、ネララビンとして 1500mg/m²（体表面積）を1日1回2時間以上かけて点滴静注する。これを1、3、5日目に投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

通常、小児には、ネララビンとして 650mg/m²（体表面積）を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

用法・用量に関する使用上の注意

- (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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

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

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

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

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

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

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

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

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

	10～50%未満	1～10%未満
神経	めまい、頭痛	振戦、運動失調、健忘、味覚異常、平衡障害
眼		霧視
呼吸器	胸水、呼吸困難、咳嗽	喘鳴
消化器	下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、腹痛
肝臓		肝機能障害 ^{注1), 2)}
筋骨格	筋痛	筋力低下、関節痛、背部痛、四肢痛
全身	浮腫、末梢性浮腫、疼痛、発熱、疲労、無力症	歩行異常

	10～50%未満	1～10%未満
その他		低カリウム血症 ^{注1)} 、低血糖症 ^{注3)} 、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、低血圧

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

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

注3) 小児を対象とした海外臨床試験に基づく発現頻度

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は避妊するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。

[動物実験において、妊娠7～19日のウサギに本剤を8時間静脈内持続投与した結果、354mg/m²/日（成人用量の約24%）以上の投与量において、胆嚢無発生、肺分葉異常、胸骨分節の癒合又は過剰及び骨化遅延などの胎児の奇形及び変異の発現が対照群に比べて高い頻度で観察された。また、1180mg/m²/日以上（成人用量の約79%）の投与量においては欠指（第1指）、3540mg/m²/日（成人用量の約2倍）の投与量においては口蓋裂、母動物の体重増加量減少及び胎児体重の低値がみられた。]

- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤又は本剤の活性代謝物である ara-G がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与時の報告は知られていないが、過量投与により麻痺、昏睡を含む重度の神経系障害や骨髄抑制が発現し、場合によっては致死的な結果をもたらすおそれもある。海外の臨床試験において、本剤 2200mg/m² を1、3、5日目に投与し、21日毎に繰り返したところ、2例にグレード3^{注3)}に該当する感覚性ニューロパシーが発現し、MRI検査においていずれも頸髄の脱髄と一致する所見が認められたとの報告がある。

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

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- 本剤のがん原性試験は実施していないが、L5178Y/TK マウスリンパ腫細胞を用いた検討において、代謝活性化の有無にかかわらず、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている。また、類薬において二次性悪性腫瘍が発生したとの

報告がある。

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

【薬物動態】

＜外国人における成績＞

- 1. 吸収：**血漿中 ara-G の C_{max} は概して、1 時間又は 2 時間かけたネララビンの持続静注の終了時に認められ、ネララビンの C_{max} よりも高かったことから、ネララビンから ara-G への迅速かつ高度な変換が示された。成人患者に本剤 1500mg/m² を 2 時間かけて持続静注したときの血漿中ネララビン及び ara-G の C_{max} （幾何平均）は、各々 13.9µM 及び 115µM であった。1500mg/m² の投与 1 日目における血漿中 ara-G の AUC₀₋₄ は 535µM・hr であり、血漿中ネララビンの AUC₀₋₄ (17.8µM・hr) よりも 30 倍高かった。1500mg/m² の投与 1 日目における白血球芽球内の ara-G の活性 5'-三リン酸化体（細胞内 ara-GTP）の C_{max} は、投与後 3～25 時間の間に認められ、細胞内 ara-GTP の AUC₀₋₄ は 2214µM・hr で血漿中ネララビンの AUC よりも 124 倍高く、血漿中 ara-G の AUC よりも 4 倍高かった。
- 2. 分布：**ネララビン及び ara-G は体内に広範に分布し、成人患者におけるネララビンの定常状態での分布容積は約 115L/m²、ara-G の定常状態での見かけの分布容積は約 45L/m² であった。ネララビン及び ara-G の *in vitro* のヒト血漿中蛋白結合率は低く（25%未満）、600µM 以下の濃度ではネララビン又は ara-G の濃度に依存しなかった。ネララビンの連日投与又は 1、3、5 日目の隔日投与後の血漿中に、ネララビン又は ara-G の蓄積は認められなかった。白血球芽球の細胞内 ara-GTP 濃度は、長時間にわたって定量可能であった。ネララビンの反復投与により細胞内 ara-GTP が蓄積し、1、3、5 日目の隔日投与試験における試験 3 日目の細胞内 ara-GTP の C_{max} 及び AUC₀₋₄ は、試験 1 日目の値よりも各々約 50%及び約 30%高かった。
- 3. 代謝：**ネララビンの主要代謝経路は ara-G を生成するアデノシンデアミナーゼによる O-脱メチル化であり、ara-G は加水分解されてグアニンに代謝される。また、ネララビンの一部は加水分解されてメチルグアニンとなり、さらに O-脱メチル化によってグアニンに代謝される。グアニンは N-脱アミノ化によってキサンチンとなり、さらに酸化されて尿酸に代謝される。
- 4. 排泄：**ネララビン及び ara-G は血漿中から速やかに消失し、半減期は各々 30 分未満及び 2～3 時間であった。本剤 104～2900mg/m² を投与した第 I 相臨床試験全体の成人患者の成績では、試験 1 日目のネララビンのクリアランスは 138L/hr/m² であり、ara-G の見かけのクリアランスは 9.5L/hr/m² であった。ネララビン及び ara-G の一部は腎を経由して排泄された。成人患者における試験 1 日目のネララビン投与後 24 時間のネララビン及び ara-G の尿中排泄率は各々投与量の約 5%及び約 23%であり、ネララビン及び ara-G の腎クリアランスは各々 16.4L/hr 及び 4.9L/hr であった。
- 5. 特別な患者集団における薬物動態**
 - (1) 小児：**小児患者に本剤 650mg/m² を 1 日 1 回投与したときの薬物動態成績は得られていない。本剤 104～2900mg/m² を投与した第 I 相臨床試験全体の小児患者の成績では、ネララビンの定常状態での分布容積は約 89L/m²、ara-G の定常状態での見かけの分布容積は約 32L/m² であった。小児患者における試験 1 日目のネララビンのクリアランスは 125L/hr/m² であり、ara-G の見かけのクリアランスは 10.8L/hr/m² であった。
 - (2) 性別：**ネララビン及び ara-G の薬物動態に関して性差は認められなかった。
 - (3) 高齢者：**ネララビン及び ara-G の薬物動態に及ぼす年齢の影響は認められなかったが、高齢者では腎機能の低下してい

る場合が多いため ara-G のクリアランスが減少する可能性がある。

- (4) 腎機能障害患者：**腎機能障害患者又は血液透析患者を対象としたネララビン及び ara-G の薬物動態試験は実施されていない。ネララビンの腎からの排泄率は低く（投与量の約 5%）、ara-G としての腎からの排泄率はこれより高い（ネララビン投与量の約 23%）。なお、第 I 相臨床試験で薬物動態を検討した成人及び小児患者をクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 概算値に基づいて、腎機能正常の患者 ($CL_{cr} > 80$ mL/分、n=55)、軽度の CL_{cr} 低下患者 ($CL_{cr} = 50 \sim 80$ mL/分、n=11) 及び中等度の CL_{cr} 低下患者 ($CL_{cr} < 50$ mL/分、n=2) に三分すると、腎機能正常の患者と比べて、ara-G の見かけのクリアランスが、軽度の CL_{cr} 低下患者では約 7%低く、中等度の CL_{cr} 低下患者では約 20～40%低かった。なお、 CL_{cr} が 50 mL/分未満の腎機能障害患者への推奨用量のデータは十分に得られていない。
- (5) 肝機能障害患者：**肝機能障害患者におけるネララビンの薬物動態は検討されていない。
- 6. 薬物相互作用：**ネララビン及び ara-G は、*in vitro* で、主なヒト肝チトクローム P450 (CYP) 酵素である CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 をいずれも 100µM までの濃度で阻害しなかった。難治性の白血病患者を対象として、ネララビン 1200mg/m² 投与の 4 時間前にフルダラビン 30mg/m² を 30 分間持続静注した試験では、12 例の白血病患者（解析例）における血漿中ネララビン及び ara-G 又は白血球細胞内 ara-GTP の薬物動態にフルダラビンの影響は認められなかった。

【臨床成績】

海外で実施された成人及び小児の再発又は難治性 T 細胞急性リンパ性白血病ならびに T 細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした第 II 相臨床試験成績は以下のとおりである。

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

【薬効薬理】

1. 作用機序

ネララビンはアデノシンデアミナーゼによって速やかに ara-G に脱メチル化された後、デオキシグアノシンキナーゼ及びデオキシシチジンキナーゼによって細胞内で 5'-リン酸化体にリン酸化される。5'-リン酸化体はさらに細胞内で活性 5'-三リン酸化体の ara-GTP にリン酸化される²⁾。白血球芽球内に ara-GTP が蓄積すると、デオキシリボ核酸 (DNA) に ara-GTP が優先的に取り込まれ、そのために DNA 合成が阻害されて、最終的に細胞死が誘導される³⁾。

2. 抗腫瘍効果

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

【有効成分に関する理化学的知見】

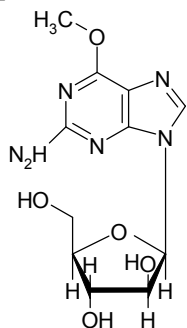
一般名：ネララビン (Nelarabine)

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

分子式：C₁₁H₁₅N₅O₅

分子量：297.27

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

【包装】

アラノンジ―静注用250mg（50mL）：1バイアル

【主要文献】

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

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

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

®登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

再発・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

1.8.2.2. 設定根拠

1.8.2.2.1. T細胞急性リンパ性白血病及びT細胞リンパ芽球性リンパ腫の病態及び治療の現状

急性リンパ性白血病（ALL）の治療の目標は疾患の治癒であり、治療の基本は複数の抗がん剤を用いた化学療法である。化学療法は、まず完全寛解（CR）を目的とした寛解導入療法に続き、寛解後療法（地固め療法、強化療法）を行うのが一般的である。近年確立された標準的治療により、小児 ALL の 65%以上[Horibe, 2001]、成人 ALL の 30～40%が長期生存・治癒するようになってきた[Kantarjian, 2000; Takeuchi, 2002]。しかしながら、急性白血病の寛解導入療法は多種の薬剤を使用し、白血病細胞の根絶を目指して再発させないことを目標として行われているため、再発白血病は前治療薬に対して薬剤耐性を獲得していることが多く、治療抵抗性を示す場合が多い。

T細胞リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）は悪性リンパ腫の臨床病理分類においてリスクが高いリンパ腫として位置付けられており[Hiddemann, 1996]、T-ALL に準じた治療方針が選択されるが[福原, 2001]、白血化や中枢神経浸潤などを伴うことが多く、初回寛解導入療法に反応したとしても再発することが多い。

再発・難治性の T-ALL/T-LBL は本邦並びに海外において確立された診療ガイドラインやアルゴリズムは存在せず、現時点では標準的な治療はなく予後は不良であり、その長期生存率は 10%未満であると考えられている[第 7 回末承認薬使用問題検討会議, 2006]。仮に再寛解導入療法により寛解が得られたとしても一般的に寛解持続期間は短く長期生存を期待することはできない。2 度目の再発を来した T-ALL 患者において既存治療を行った際の生存率は 183 日後で 0%であるとの報告[Sather, 2005]のとおり、再発・難治性の T-ALL/T-LBL に対する既存治療の効果は限定的であることから、非寛解期であっても造血幹細胞移植が行われることがある。日本造血細胞移植学会の報告では、ALL の非寛解期における造血幹細胞移植の 5 年後生存率は小児で 22.6%、成人で 11.3%であり、第 2 寛解期における 5 年後生存率（小児：59.2%、成人：32.0%）及び第 3 寛解期 5 年後生存率（小児：31.0%、成人：20.9%）と比較して著しく劣る[平成 13 年度全国調査報告書, 2001]。

このように、造血幹細胞移植を行う場合であっても、寛解期における移植と非寛解期における場合とでは、移植後の長期生存率に大きな差が生じる。そのため、ネララビンのように効果の高い新たな治療薬が本邦においても開発されることにより、造血幹細胞移植の成功率を上げるとともに、長期生存をめざして移植を実施する機会を増やすことにも貢献できるものと期待される。

1.8.2.2.2. ネララビンの特徴

5.3.5.2.1、5.3.5.2.2

ネララビンは9-β-D-アラビノフラノシルグアニン (ara-G) のプロドラッグであり、T細胞に特異的な造血器悪性腫瘍の治療薬として開発されており、GlaxoSmithKline社 (GSK社) と米国立がん研究所 (NCI) は、1994年より共同でネララビンの臨床試験を実施している。20■年■月末現在までに15の臨床試験及びcompassionate use (special exceptions) において900人以上の患者に対してネララビンが投与された。海外の臨床試験成績から得られているネララビンの特徴は以下のとおりである。

1. 標準的な治療法が現時点では確立されていない再発・難治性の T-ALL/T-LBL に対し、ネララビンの単独投与は既存の多剤併用療法と比較して同程度以上の CR 率であった (2.5.6.2 参照)。
2. ネララビン単独投与により、1回の寛解導入療法に対する再発・難治性の T-ALL/T-LBL のみならず、2回以上の再発・難治例に対しても高い CR 率を示した (2.5.4.3 参照)。
3. 既存療法と比較して高い1年後生存率であった (2.5.4.3 参照)。
4. 多剤併用による寛解導入療法が無効であった難治性の T-ALL/T-LBL に対し、ネララビンの単独投与により完全寛解が得られた被験者が報告されている (2.5.4.3 参照)。
5. ネララビン投与時の安全性は、既存の多剤併用療法と比較して許容しうる範囲内であった (2.5.6.3 参照)。

1.8.2.2.3. 効能・効果の設定根拠

5.3.5.2.1、5.3.5.2.2

GSK社とNCIが共同で実施した臨床試験のうち、再発・難治性の成人及び小児 T-ALL/T-LBL 患者 (一部 T-NHL) を対象として行われた主要な第II相臨床試験 (PGAA2001 試験及び PGAA2002 試験) においては、標準的な治療法のない再発・難治性の T-ALL/T-LBL における有意な成績が得られた。その主要な第II相臨床試験の結果を以下に示す (表 1.8.2-1 及び表 1.8.2-2)。

小児を対象とした PGAA2001 試験の 650mg/m² 投与例における CR 率は、本試験組入れ前の寛解導入療法の回数が1回の被験者では 42% (13/31) であり、2回以上では 13% (5/39) であった。CR の持続期間はばらつきが大きく、寛解導入療法の回数が1回の被験者では 0.9 ~ 260.0 週以上、2回以上では 4.7 ~ 36.4 週であった。寛解導入療法の回数が1回の被験者において CR が得られた 13 例のうち 9 例では CR が 4 週間以上持続し、7 例では 130 週間以上持続した。

CR*率は、組入れ前の寛解導入療法の回数が1回の被験者では48%、2回以上では23%であり、CR*持続時間は、寛解導入療法の回数が1回の被験者では0.9~260.0週以上、2回以上では3.3~42.1週であった。

1年後生存率は、寛解導入療法の回数が1回の被験者では33%であり、2回以上では14%であった。CRが得られた被験者における生存期間は、寛解導入療法の回数が1回の被験者では7.9~262.6週間以上であり、2回以上では16.6~57.4週間であった。

表 1.8.2-1 PGAA2001 試験（小児、650mg/m²）における CR/CR*率及び生存期間

5.3.5.2.1 表 23、表 32、表 14.16.1 及び Listing 16.27 から作成

	1回の寛解導入療法 31例	2回以上の寛解導入療法 39例
CR 及びその期間		
CR 例数 (%) [95%信頼区間]	13 (42) [25~61]	5 (13) [4~27]
CR 持続期間 (週)	0.9~260.0 以上	4.7~36.4
CR* 及びその期間		
CR* 例数 (%) [95%信頼区間]	15 (48) [30~67]	9 (23) [11~39]
CR* 持続期間 (週)	0.9~260.0 以上	3.3~42.1
生存期間及び1年後生存率		
生存期間 中央値 (週) [95%信頼区間]	33.3 [24.1~93.6]	13.1 [8.7~17.4]
1年後生存率 (%) [95%信頼区間]	33 [16~50]	14 [3~26]

成人を対象とした PGAA2002 試験においてネララビン 1500mg/m²が投与された被験者における CR 率は、本試験組入れ前の寛解導入療法の回数が1回の被験者では18% (2/11) であり、2回以上においても18% (5/28) であった。CRの持続期間は寛解導入療法の回数が1回の被験者 (CR: 2例) では51.0週及び212.0週、2回以上では15.1~195.4週以上であった。

CR*率は、組入れ前の寛解導入療法の回数が1回の被験者では27% (3/11)、2回以上では21% (6/28) であり、CR*持続時間は、寛解導入療法の回数が1回の被験者では4.7~215.0週であり、2回以上では4.0~195.4週以上であった。

また、1年後生存率は、寛解導入療法の回数が1回の被験者では36%、2回以上では29%であり、これらをあわせた全体では31%であった。

表 1.8.2-2 PGAA2002 試験（成人）における CR/CR*率及び生存期間

5.3.5.2.2 表 12、表 14、表 16、表 18 及び表 19 から作成

	1回の寛解導入療法 11例	2回以上の寛解導入療法 28例	合計 39例
CR及びその期間			
CR例数 (%)	2 (18)	5 (18)	7 (18)
[95%信頼区間]	[2~52]	[6~37]	[8~34]
CR持続期間 (週)	51.0及び212.0	15.1~195.4以上	15.1~212.0
CR*及びその期間			
CR*例数 (%)	3 (27)	6 (21)	9 (23)
[95%信頼区間]	[6~61]	[8~41]	[11~39]
CR*持続期間 (週)	4.7~215.0	4.0~195.4以上	4.0~215.0
生存期間及び1年後生存率			
生存期間 中央値 (週)	20.1	20.6	20.4
[95%信頼区間]	[12.0~220]	[10.4~36.4]	[12.9~36.4]
1年後生存率 (%)	36	29	31
[95%信頼区間]	[8~65]	[12~45]	[16~45]

これらの成績に基づき、米国においては表 1.8.2-3 の効能・効果で 2005 年 4 月に FDA に承認申請し、2005 年 10 月に承認された。

表 1.8.2-3 米国において承認された効能・効果

米国における効能・効果
INDICATIONS AND USAGE ARRANON is indicated for the treatment of patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma whose disease has not responded to or has relapsed following treatment with at least two chemotherapy regimens. This use is based on the induction of complete responses. Randomized trials demonstrating increased survival or other clinical benefit have not been conducted.

ARRANON：米国におけるネララビンの販売名

米国における効能・効果は、少なくとも 2 回以上の寛解導入療法に対して再発・難治性の T-ALL/T-LBL であり、1 回の寛解導入療法後の再発・難治例に使用される、いわゆる 2nd line としての効能・効果は取得していないが、これは、19■■年■■月の FDA との協議における合意に基づき設定されたものである。本邦と同様に米国においても T-ALL/T-LBL の 2nd line としての標準的な治療法は確立しておらず、1st line 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、2nd line 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、2nd line として適応を取得するのであれば無作為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 回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 回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 に対してネララビンの有用性が期待できると判断され、FDA より非盲検・非対照試験の成績を受け入れる姿勢が示された。このように、米国においては、いわゆる 2nd line としての効能・効果は取得していないが、これはネララビンの有効性が認められないと判断されたためではない。

海外で実施した第Ⅱ相臨床試験において日本人に類似した背景因子（BMI、年齢）を有する集団と他の集団における有効性及び安全性につき検討した。

PGAA2001 試験（小児）において推奨用量である 650mg/m² が投与された被験者における年齢、体重別の有効率を示した（表 1.8.2-4）。一般に、日本で小児と定義される年齢である 15 歳未満と 15 歳以上で層別集計した。また、平成 17 年度学校保健統計調査によると、日本人男子の 15 歳の平均体重が 60.3kg であるため[平成 17 年度学校保健統計調査, 2005]、60kg 以下と 60kg 超で層別集計した。

15 歳未満における CR 率は 28%、CR*率は 36%であり、層別前の全体の結果とほぼ同様であった。また、体重別の結果においても、60kg 以下での CR 率は 27%、CR*率は 37%であり、層別前の全体の結果とほぼ同様であった。

表 1.8.2-4 PGAA2001 試験（小児）における背景因子別の CR 率及び CR*率

5.3.5.2.1

		CR 率	CR*率
年齢	15 歳未満	28% (14/50)	36% (18/50)
	15 歳以上	20% (4/20)	30% (6/20)
	全体	26% (18/70)	34% (24/70)
体重	60kg 以下	27% (14/52)	37% (19/52)
	60kg 超	22% (4/18)	28% (5/18)
	全体	26% (18/70)	34% (24/70)

海外において実施した成人を対象とする第Ⅱ相臨床試験（PGAA2002 試験）における BMI、体重別の CR 率及び CR*率を示した（表 1.8.2-5）。日本人における標準的な BMI である 25 未満における CR 率及び CR*率は各々 21%であり、層別前の全体の結果とほぼ同様の有効性であった。

日本人に類似していると思われる比較的体重の軽い（60kg 以下及び 70kg 以下）被験者における CR 率は各々 33%及び 30%であり、層別前の全体の結果（18%）と比較して高い CR 率であった。60kg 以下における CR*率は 33%、70kg 以下における CR*率は 30%であり、層別前の全体の CR*率（23%）よりも高かった。

表 1.8.2-5 PGAA2002 試験（成人）における背景因子別の CR 率及び CR*率

5.3.5.2.2

		CR 率	CR*率
BMI	25 未満	21% (3/14)	21% (3/14)
	25 以上	13% (3/23)	22% (5/23)
	不明	50% (1/2)	50% (1/2)
	全体	18% (7/39)	23% (9/39)
体重 (60kg で層別)	60kg 以下	33% (1/3)	33% (1/3)
	60kg 超	15% (5/34)	21% (7/34)
	不明	50% (1/2)	50% (1/2)
	全体	18% (7/39)	23% (9/39)
体重 (70kg で層別)	70kg 以下	30% (3/10)	30% (3/10)
	70kg 超	11% (3/27)	19% (5/27)
	不明	50% (1/2)	50% (1/2)
	全体	18% (7/39)	23% (9/39)

本邦において唯一「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ビン大量療法（国内販売名：キロサイド N 注）の国内第 II 相臨床試験結果[宮脇, 1998]では、シタラビン単独投与による再発・難治性の ALL に対する CR 率は 22.2% (2/9) であり、CR が認められた 2 例は共に初回再発例（寛解導入療法が 1 回）であった。本結果を海外におけるネララビン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、ネララビンの臨床試験における初回の再発・難治例での CR 率はシタラビン大量療法と同程度以上であり（小児 42%、成人 18%）、また、2 回以上の再発・難治例におけるシタラビン大量療法の CR 率は 0%であったのに対し、ネララビン投与による CR 率は、小児 13%、成人 18%であった。なお、海外で 1980～1992 年に実施されたシタラビン大量療法と L-アスパラギナーゼの併用による初回再発・難治性の ALL 患者 52 例を対象として実施された臨床試験における CR 率は 42%であり、CR 持続期間（中央値）は 3 ヶ月（範囲：0.7～19 ヶ月）であった[Harris, 1998]。

また、海外において実施されたシタラビン、イダルビシン、エトポシド及びイホスファミドの 4 剤併用による 2 回以上の再発・難治性の小児 ALL 患者 82 例（うち T-ALL は 10 例）を対象として実施された試験における T-ALL の患者での CR 率は 30% (3/10) であった [Bernstein, 1997]。これらの症例での CR 持続期間については「短期間であった」と記載されているのみであり、詳細は不明である。

このように、ネララビンと他剤（多剤併用含む）との有効性について単純比較することは困難ではあるものの、海外の臨床試験において報告されているネララビンの有効性は、他剤（多剤併用含む）と比較しても同等以上であると考えられる。

前述のとおり、造血幹細胞移植を行う場合には、寛解期における移植と非寛解期における場合とでは、移植後の長期生存率に大きな差が生じる。海外において実施された第 II 相臨床試験での被験者のすべてが既に多種類の抗がん剤による強力な化学療法に対して再発もしくは難治例であったことを考慮すると、ネララビン単独使用による臨床成績は、造血幹細胞移

1.8.2.3. 参考文献

Bernstein ML, Abshire TC, Pollock BH et al. Idarubicin and cytosine arabinoside reinduction therapy for children with multiple recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Ped Hematol/Oncol*. 1997;19:68-72.

Harris RE, Sather HN and Feig SA. High-dose cytosine arabinoside and L-asparaginase in refractory acute lymphoblastic leukemia: the Children's Cancer Group experience. *Med Ped Oncol*. 1998;30:233-239.

Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, et al. Lymphoma classification-the gap between biology and clinical management is closing. *Blood*. 1996;88:4085-9.

Horibe K, Tsukimoto I, Ohno R. Clinicopathologic characteristics of leukemia in Japanese children and young adults. *Leukemia*. 2001;15:1256-1261.

Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:457.

Sather. Available from URL:http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4174S2_03_01-GSK-Presentation.ppt. COG (unpublished), USA; 2005.

Takeuchi J, Kyo T, Naito K, Sao H, Takahashi M, Miyawaki S, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia*. 2002;16:1259-66.

宮脇 修一, 溝口秀昭, 朝長万左男, 金丸昭久, 塚越茂, 中村徹ら. Cytarabine (NS-075) 大量療法による再発・難治性急性白血病に対する臨床第Ⅱ相試験. *癌と化学療法*. 1998;14:2229-42.

第7回未承認薬使用問題検討会議. Available from URL:
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0119-4a4-1.pdf>. 厚生労働省, 日本; 2006. ワーキンググループ検討結果報告書 (ネララビン) .

福原 資郎, 藤本正博. エビデンスに基づく標準的治療法、悪性リンパ腫 2-b NHL. 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. *南江堂*. 2001:93-8.

平成 13 年度全国調査報告書. Available from URL:http://www.jshct.com/report_2001/index.html. 日本造血細胞移植学会, 日本; 2001.

平成 17 年度学校保健統計調査. *Available from URL:*

http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/001/003/17/06030312/xls/001.xls. 文部科学省, 日本; 2005.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 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。

1.8.3.2. 設定根拠

1994～1997 年に実施した最初の第 I 相臨床試験（PGAA1001 試験）では、難治性造血器悪性腫瘍の再発例の成人及び小児患者を対象に、5 日間連日投与のレジメンにより、ネララビンを $5\sim 75\text{mg}/\text{kg}$ の範囲で漸増的に投与した。本試験の投与量には $1200\text{mg}/\text{m}^2$ （成人：約 $30\text{mg}/\text{kg}$ 、小児：約 $39\text{mg}/\text{kg}$ ）の用量を含めた。本試験では、用量制限毒性と判断されたグレード 3 及び 4 の神経系障害の有害事象が、成人及び小児で各々 40 及び $60\text{mg}/\text{kg}$ 以上で発現したため、ネララビンの第 II 相臨床試験における用量は、成人及び小児ともに $1200\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間連日投与が妥当であると考えられた。1997 年からは、用法・用量を更に検討するため、3 日間連日投与による第 I 相臨床試験（PGAA1002 試験）並びに 1、3、5 日目の隔日投与による第 I 相臨床試験（PGAA1003 試験）を並行して実施した。これらの試験で成人及び小児における各々の安全性・有効性を検討した結果、成人では $2200\text{mg}/\text{m}^2$ の 1、3、5 日目の隔日投与、小児では $900\text{mg}/\text{m}^2$ 又はそれ以上の 5 日間連日投与が推奨用量と考えられた。更に、ネララビン $1200\text{mg}/\text{m}^2$ とフルダラビン $30\text{mg}/\text{m}^2$ を併用して隔日投与する相互作用試験

（PGAA1005 試験）も実施した。第 I 相臨床試験を通して認められたネララビンの用量制限毒性は、中枢神経系及び末梢神経系のグレード 3 及び 4 以上の神経系障害であった。中枢神経系に関連する有害事象は、傾眠、発作、浮動性めまい、錯乱及び運動失調であり、末梢神経系に関連する有害事象は、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の末梢性ニューロパシーであった。

これらの試験結果をもとに、3 つの第 II 相臨床試験（PGAA2001 試験、PGAA2002 試験、PGAA2003 試験）を実施した。再発・難治性の小児 T-ALL/T-NHL 患者を対象として行われた PGAA2001 試験においては、ネララビン 400、650、900 又は $1200\text{mg}/\text{m}^2$ 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 サイクルとする用法・用量で実施するよう計画していたが、最初にネララビン $1200\text{mg}/\text{m}^2$ を 1～5 日目に投与された被験者においてグレード 4 の神経系障害の有害事象が報告されたため、本試験における最高投与量は $900\text{mg}/\text{m}^2$ と設定した。しかし、 $900\text{mg}/\text{m}^2$ へ減量した後にもネララビンとの因果関係が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 $650\text{mg}/\text{m}^2$ とした。一方、再発・難治性の成人 T-ALL/T-LBL 患者を対象として行われた PGAA2002 試験においては、21 日間を 1 サイクルとしてネララビン $1500\text{mg}/\text{m}^2$ を 1、3、5 日目に静脈内投与

討する予定であったが、本試験において最初にエントリーされ 1200mg/m² を 1 サイクル (5 日間連日投与) 投与された被験者において、グレード 4 の神経系障害の有害事象 (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、本試験における最高投与量を 1200mg/m² から 900mg/m² へ減量した。900mg/m² へ減量した後にネララビンと因果関係の否定できない重篤な神経系障害の有害事象が報告されたために、更に投与量を 650mg/m² へと減量した。

PGAA2001 試験の結果を示した (表 1.8.3-1)。

本試験の 650mg/m² 投与例における CR 率は、本試験組入れ前の寛解導入療法の回数が 1 回の被験者では 42% (13/31) であり、2 回以上では 13% (5/39) であった。CR の持続期間はばらつきが大きく、寛解導入療法の回数が 1 回の被験者では 0.9~260.0 週以上、2 回以上では 4.7~36.4 週であった。寛解導入療法の回数が 1 回の被験者において CR が得られた 13 例のうち 9 例では CR が 4 週間以上持続し、7 例では 130 週間以上持続した。

CR*率は、組入れ前の寛解導入療法の回数が 1 回の被験者では 48%、2 回以上では 23% であり、CR*持続時間は、寛解導入療法の回数が 1 回の被験者では 0.9~260.0 週以上、2 回以上では 3.3~42.1 週であった。

1 年後生存率は、寛解導入療法の回数が 1 回の被験者では 33% であり、2 回以上では 14% であった。CR が得られた被験者における生存期間は、寛解導入療法の回数が 1 回の被験者では 7.9~262.6 週間以上であり、2 回以上では 16.6~57.4 週間であった。

表 1.8.3-1 PGAA2001 試験 (小児、650mg/m²) における CR/CR*率及び生存期間

5.3.5.2.1 表 23、表 32、表 14.16.1 及び Listing16.27 から作成

	1 回の寛解導入療法 31 例	2 回以上の寛解導入療法 39 例
CR 及びその期間		
CR 例数 (%) [95%信頼区間]	13 (42) [25~61]	5 (13) [4~27]
CR 持続期間 (週)	0.9~260.0 以上	4.7~36.4
CR* 及びその期間		
CR* 例数 (%) [95%信頼区間]	15 (48) [30~67]	9 (23) [11~39]
CR* 持続期間 (週)	0.9~260.0 以上	3.3~42.1
生存期間及び 1 年後生存率		
生存期間 中央値 (週) [95%信頼区間]	33.3 [24.1~93.6]	13.1 [8.7~17.4]
1 年後生存率 (%) [95%信頼区間]	33 [16~50]	14 [3~26]

PGAA2001 試験においてネララビン 650mg/m² が投与された 84 例における有害事象発現率は 79% (66/84) であり、高頻度に報告された有害事象は血液障害 (ヘモグロビン減少: 38%、血小板数減少: 30%、白血球数減少: 38%、及び好中球数減少: 37%) であった。650mg/m² 投与例で認められたその他の主な有害事象 (発現率が 10%以上) は、頭痛 (17%)、トランスアミナーゼ上昇 (12%) であった。主なグレード 3 及びグレード 4 の有

有害事象は、血液障害（ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少）であった。650mg/m²投与例におけるネララビンの用量制限毒性である神経系障害の有害事象発現率は、38% (32/84) であり、主な神経系障害の有害事象（発現率が5%以上）は、頭痛、傾眠、感覚減退、末梢性感覚ニューロパシー及び末梢性ニューロパシーであった。グレード3の神経系障害の有害事象発現率は14%であり、グレード4以上は8%であった。グレード5の有害事象は、てんかん重積状態（1例）であり、ネララビンとの因果関係は否定されなかった。なお、本試験においてネララビンのみが原因と判断された死亡例は報告されなかった。

本臨床試験においては、「治療中に末梢神経障害の徴候が認められた場合には、リスク／ベネフィットを勘案し、ネララビン投与の継続・中止を検討すること」と規定し、このルールの適応後にネララビン650mg/m²投与された患者においては、グレード4以上の末梢神経障害の有害事象は報告されなかった。

海外で実施した臨床試験の対象となった被験者のすべてが試験参加前に多種類の強力な抗がん剤による治療を受けていることを考慮すると、標準的治療の確立していない再発・難治性のT-ALL/T-LBL治療におけるネララビンの安全性プロファイルは、想定可能な範囲内であるものと考えられた。ネララビンのリスク／ベネフィットを勘案し、小児におけるネララビンの用法・用量を米国の推奨用法・用量に準じて「通常、ネララビンとして650mg/m²

（体表面積）を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。」と設定した。

1.8.3.2.2. 成人

小児と同様に、成人における用法・用量は‘3+3’用量漸増デザインを用いた3種の異なる投与スケジュールの第I相臨床試験（臨床薬理試験）；5日間連日投与（PGAA1001試験）、3日間連日投与（PGAA1002試験）並びに1、3、5日目の隔日投与（PGAA1003試験）により検討された。その結果、第II相臨床試験では「1、3、5日目にネララビンを2200mg/m²を投与し、16日間休薬する」隔日投与のスケジュールが選択された。これは、この投与スケジュールでは他の2つの投与スケジュールよりも、有害事象の程度が比較的軽度で、1サイクルあたりの累積用量を高くできるためであった。

PGAA2002試験の結果を示した（表1.8.3-2）。

成人を対象としたPGAA2002試験においてネララビン1500mg/m²が投与された被験者におけるCR率は、本試験組入れ前の寛解導入療法の回数が1回の被験者では18% (2/11) であり、2回以上においても18% (5/28) であった。CRの持続期間は寛解導入療法の回数が1回の被験者（CR：2例）では51.0週及び212.0週、2回以上では15.1～195.4週以上であった。

CR*率は、組入れ前の寛解導入療法の回数が1回の被験者では27% (3/11)、2回以上では21% (6/28) であり、CR*持続時間は、寛解導入療法の回数が1回の被験者では4.7～215.0週であり、2回以上では4.0～195.4週以上であった。

また、1年後生存率は、寛解導入療法の回数が1回の被験者では36%、2回以上では29%であり、これらをあわせた全体では31%であった。

表 1.8.3-2 PGAA2002 試験（成人）における CR/CR*率及び生存期間

5.3.5.2.2 表 12、表 14、表 16、表 18 及び表 19 から作成

	1回の寛解導入療法 11例	2回以上の寛解導入療法 28例	合計 39例
CR 及びその期間			
CR 例数 (%) [95%信頼区間]	2 (18) [2~52]	5 (18) [6~37]	7 (18) [8~34]
CR 持続期間 (週)	51.0 及び 212.0	15.1~195.4 以上	15.1~212.0
CR* 及びその期間			
CR* 例数 (%) [95%信頼区間]	3 (27) [6~61]	6 (21) [8~41]	9 (23) [11~39]
CR* 持続期間 (週)	4.7~215.0	4.0~195.4 以上	4.0~215.0
生存期間及び1年後生存率			
生存期間 中央値 (週) [95%信頼区間]	20.1 [12.0~220]	20.6 [10.4~36.4]	20.4 [12.9~36.4]
1年後生存率 (%) [95%信頼区間]	36 [8~65]	29 [12~45]	31 [16~45]

成人を対象とした第Ⅱ相臨床試験（PGAA2002 試験及び PGAA2003 試験）においてネララビン 1500mg/m² 投与時の有害事象発現率は 96%（99/103）であった。高頻度に報告された有害事象は、疲労（50%）、悪心（41%）、血液障害（ヘモグロビン減少：30%、血小板数減少：26%、好中球数減少：23%）、咳嗽（25%）、傾眠（23%）、下痢及び嘔吐（各 22%）、便秘及び浮動性めまい（各 21%）、呼吸困難（20%）であった。主なグレード 3 及びグレード 4 の有害事象は、疲労、発熱性好中球減少症、血液障害（ヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板数減少）、胸水、発熱、筋力低下、呼吸困難であった。ネララビンの用量制限毒性である神経系障害の有害事象発現率は、72%（74/103）であり、主な神経系障害の有害事象は、傾眠、浮動性めまい、感覚減退、錯感覚及び頭痛であった。グレード 3 の神経系障害の有害事象発現率は 10% であり、グレード 4 は 3% であった。これらの有害事象は、メトトレキサート、シタラビンなど、他の代謝拮抗薬やビンクリスチンなど、代表的な抗がん剤においても報告されており、臨床的にコントロール可能な範囲であると考えられた。

PGAA2002 試験及び PGAA2003 試験においてネララビン 1500mg/m² の投与を受けた被験者のうち、ネララビン投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は 10%

（10/103）であった。ネララビンの関連性が否定できないと判断された死亡例は報告されなかった。

PGAA2002 試験においては、「治療中にグレード 2 以上の神経系障害の有害事象が認められた場合には、その有害事象が回復するまでネララビンの投与を中止すること」と規定しており、このような適切な処置を行うことにより、ネララビンの神経系障害の有害事象の重症度を最小限に抑えることが可能になると考えられた。

海外で実施した臨床試験の対象となった被験者のすべてが試験参加前に多種類の強力な抗がん剤による治療を受けていたことを考慮すると、標準的治療の確立していない再発・難治性の T-ALL/T-LBL 治療におけるネララビンの安全性プロファイルは、想定可能な範囲内であるものと考えられ、ネララビンのリスク／ベネフィットを勘案し、成人におけるネララビ

ンの用法・用量を米国の推奨用法・用量に準じて「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。」と設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>注) CTCAE ¹⁾ 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。</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 髄腔内化学療法による治療歴のある患者又は現在治療中の患者[神経系障害のリスクが高まるおそれがある。]</p> <p>(2) 全脳・全脊髄照射の施行歴のある患者[神経系障害のリスクが高まるおそれがある。]</p> <p>(3) 腎機能障害のある患者[本剤及び本剤の活性代謝物である9-β-D-アラビノフラノシルグアニン（ara-G）は一部腎から排泄されるため、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。]</p>	<p>(1) 神経毒性は本剤の用量規制因子であるため、神経系障害の徴候及び症状には特に注意深く観察し、CTCAE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には、直ちに投与を中止する必要があることから設定した。</p> <p>(2) 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ことから記載した。</p> <p>(1)(2) これらの患者では神経系障害の発現のリスクが高まるおそれがあるため十分な注意が必要であることから設定した。</p> <p>(3) 本剤及び本剤の活性代謝物は一部腎から排泄されるが、腎機能障害患者における本剤の推奨用量のデータは十分に得られておらず、慎重に投与する必要があるため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(4) 肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある。]</p>	<p>(4) 本剤は主に肝臓で代謝されるが、肝機能障害患者における薬物動態は検討されておらず、慎重に投与する必要があることから設定した。</p>
<p>(5) 高齢者の患者（「高齢者への投与」の項参照）</p>	<p>(5) 「高齢者への投与」の項参照</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p>	
<p>(1) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるため、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。</p>	<p>(1) 免疫機能が低下している患者に対し、生ワクチンを接種するとワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあることから設定した。</p>
<p>(2) 傾眠が発現することがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。</p>	<p>(2) 傾眠の発現により、これら危険を伴う機械操作を行う上で重大な事故を引き起こすおそれがあり注意が必要であることから設定した。</p>
<p>(3) 本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して適切な避妊を行うよう指導すること（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。</p>	<p>(3) 本剤は動物実験（ウサギ）で催奇形性が認められており、本剤投与中に妊娠した場合、胎児に異常が認められるおそれがあることから、患者だけでなくそのパートナーにも注意喚起する必要があるため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤はアデノシンデアミナーゼによって活性代謝物である ara-G に変換される。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="264 443 1000 842"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 443 500 478">薬剤名等</th> <th data-bbox="500 443 773 478">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="773 443 1000 478">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 478 500 842">アデノシンデアミナーゼ阻害剤 ペントスタチン</td> <td data-bbox="500 478 773 842">これらの薬剤との併用により、本剤の作用が減弱するおそれがある。なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とアデノシンデアミナーゼ阻害剤との併用は避けることが望ましい。</td> <td data-bbox="773 478 1000 842"><i>In vitro</i> において併用によりネララビンから ara-G への変換が阻害されることが示されている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>難治性造血器悪性腫瘍[†]を対象とした成人及び小児における海外臨床試験において発現した臨床検査値異常を含む主な有害事象（本剤との関連性の有無にかかわらず発現した事象）は以下のとおりであった。</p> <p>なお、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における有害事象の発現頻度は成人の臨床試験結果に基づいた。</p> <p>成人：難治性造血器悪性腫瘍[†]を対象とした海外臨床試験における 103 例に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、貧血 102 例（99%）、血小板減少症 89 例（86%）、好中球減少症 83 例（81%）、及び疲労 51 例（50%）であった。</p> <p>小児：再発又は難治性の T 細胞急性リンパ性白血病ならびに T 細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外臨床試験における 84 例（平均年齢 11.9 歳（範囲：2.5～21.7 歳））に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、貧血 80 例（95%）、好中球減少症 79 例（94%）、血小板減少症 74 例（88%）であった。</p> <p>[†]：本邦における効能・効果は、再発又は難治性の T 細胞急性リンパ性白血病ならびに T 細胞リンパ芽球性リンパ腫である。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アデノシンデアミナーゼ阻害剤 ペントスタチン	これらの薬剤との併用により、本剤の作用が減弱するおそれがある。なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とアデノシンデアミナーゼ阻害剤との併用は避けることが望ましい。	<i>In vitro</i> において併用によりネララビンから ara-G への変換が阻害されることが示されている。	<p>アデノシンデアミナーゼ阻害剤との併用により、本剤の活性代謝物である ara-G への変換が阻害され、本剤の作用が減弱する可能性があることから設定した。</p> <p>また併用した場合の臨床データは得られておらず安全性プロファイルへの影響も不明であるため十分注意する必要があると考えた。</p> <p>本邦における臨床試験を実施していないため、海外（米国）での成人及び小児を対象とした臨床試験成績に基づき記載した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
アデノシンデアミナーゼ阻害剤 ペントスタチン	これらの薬剤との併用により、本剤の作用が減弱するおそれがある。なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とアデノシンデアミナーゼ阻害剤との併用は避けることが望ましい。	<i>In vitro</i> において併用によりネララビンから ara-G への変換が阻害されることが示されている。					

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 神経系障害：傾眠（23%）、末梢性ニューロパシー（感覚性及び運動性）（21%）、感覚減退（17%）、錯感覚（15%）及びてんかん様発作（痙攣、大発作痙攣、てんかん重積状態を含む）（1%）があらわれることがある。また、脱髄、ギラン・バレー症候群に類似した上行性の末梢性ニューロパシー、進行性多巣性白質脳症、あるいは致命的なてんかん重積状態も報告されている。神経系障害に対しては特に注意深く観察し、CTCAEのグレード2以上に該当するこれらの神経系の症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。</p> <p>2) 血液障害：貧血（99%）、血小板減少症（86%）、好中球減少症（81%）、発熱性好中球減少症（12%）及び白血球減少症（3%^{注1}）があらわれることがある。血小板を含む全血算を定期的にモニタリングするとともに患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には、休薬期間の延長又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 錯乱状態：錯乱状態（8%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合は休薬期間の延長又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 感染症：敗血症、菌血症、肺炎、真菌感染等の感染症（39%）があらわれることがある。本剤投与中に致命的な日和見感染をおこすおそれがあるので、異常が認められた場合は休薬期間の延長又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>1) 海外（米国）臨床試験において認められた神経系障害について、特にCTCAEのグレード2以上に該当する症状が認められた場合には、直ちに投与を中止する必要があることから記載した。</p> <p>2) 海外（米国）臨床試験において血液障害が報告されているので、定期的なモニタリングが必要であること、また異常が認められた場合は休薬期間の延長や投与中止などの適切な処置を行なうことが必要であることから記載した。</p> <p>3) 海外（米国）臨床試験において錯乱状態が報告されているので、異常が認められた場合は適切な処置を行うことが必要であることから記載した。</p> <p>4) 海外（米国）臨床試験において認められた感染症について、致命的な感染症を引き起こすおそれがあり十分な注意が必要であることから設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠																											
<p>5) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（1%）があらわれることがある。高尿酸血症等を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、輸液投与や高尿酸血症治療剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>5) 海外（米国）臨床試験において腫瘍崩壊症候群が報告されているので、異常が認められた場合には、輸液投与や高尿酸血症治療剤などの適切な処置を行なう必要があるため設定した。</p>																											
<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="272 661 998 1360"> <thead> <tr> <th></th> <th>10～50%未満</th> <th>1～10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経</td> <td>めまい、頭痛</td> <td>振戦、運動失調、健忘、味覚異常、平衡障害</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>霧視</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>胸水、呼吸困難、咳嗽</td> <td>喘鳴</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、悪心、嘔吐、便秘</td> <td>食欲不振、口内炎、腹痛</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>肝機能障害^{注1）、2)}</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>筋痛</td> <td>筋力低下、関節痛、背部痛、四肢痛</td> </tr> <tr> <td>全身</td> <td>浮腫、末梢性浮腫、疼痛、発熱、疲労、無力症</td> <td>歩行異常</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>低カリウム血症^{注1)}、低血糖症^{注3)}、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、低血圧</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 小児を対象とした海外臨床試験において、10～50%未満に認められた有害事象 注 2) AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、血中ビリルビン等の増加を含む。 注 3) 小児を対象とした海外臨床試験に基づく発現頻度</p>		10～50%未満	1～10%未満	神経	めまい、頭痛	振戦、運動失調、健忘、味覚異常、平衡障害	眼		霧視	呼吸器	胸水、呼吸困難、咳嗽	喘鳴	消化器	下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、腹痛	肝臓		肝機能障害 ^{注1）、2)}	筋骨格	筋痛	筋力低下、関節痛、背部痛、四肢痛	全身	浮腫、末梢性浮腫、疼痛、発熱、疲労、無力症	歩行異常	その他		低カリウム血症 ^{注1)} 、低血糖症 ^{注3)} 、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、低血圧	<p>(2) 海外（米国）での成人及び小児を対象とした臨床試験で発現した有害事象に基づき記載した。</p>
	10～50%未満	1～10%未満																										
神経	めまい、頭痛	振戦、運動失調、健忘、味覚異常、平衡障害																										
眼		霧視																										
呼吸器	胸水、呼吸困難、咳嗽	喘鳴																										
消化器	下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、腹痛																										
肝臓		肝機能障害 ^{注1）、2)}																										
筋骨格	筋痛	筋力低下、関節痛、背部痛、四肢痛																										
全身	浮腫、末梢性浮腫、疼痛、発熱、疲労、無力症	歩行異常																										
その他		低カリウム血症 ^{注1)} 、低血糖症 ^{注3)} 、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、低血圧																										
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>十分な症例数ではないものの海外臨床試験での探索的な分析の結果、65歳以上で神経系障害の発現率が高い傾向がみられているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>海外（米国）臨床試験での探索的な分析の結果、高齢者で神経系障害の発現率が高い傾向がみられているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があることから設定した。</p>																											

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は避妊するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[動物実験において、妊娠7～19日のウサギに本剤を8時間静脈内持続投与した結果、354mg/m²/日（成人用量の約24%）以上の投与量において、胆嚢無発生、肺分葉異常、胸骨分節の癒合又は過剰及び骨化遅延などの胎児の奇形及び変異の発現が対照群に比べて高い頻度で観察された。また、1180mg/m²/日以上（成人用量の約79%）の投与量においては欠指（第1指）、3540mg/m²/日（成人用量の約2倍）の投与量においては口蓋裂、母動物の体重増加量減少及び胎児体重の低値がみられた。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤又は本剤の活性代謝物である ara-G がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児に対しては使用経験がなく、乳児に対しては使用経験が少ない）。</p>	<p>(1) 動物実験（ウサギ）で催奇形性が認められていることから、本剤の投与にあたっては、治療上のリスクベネフィットについて患者に対し十分な説明をするべきであると考え設定した。</p> <p>(2) 本剤又は本剤の活性代謝物がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるため、授乳中の患者に対しては、授乳を避けるよう注意が必要であることから設定した。</p> <p>海外（米国）での小児を対象とした臨床試験での使用経験に基づき設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 過量投与</p> <p>徴候・症状：本剤の過量投与時の報告は知られていないが、過量投与により麻痺、昏睡を含む重度の神経系障害や骨髄抑制が発現し、場合によっては致死的な結果をもたらすおそれもある。海外の臨床試験において、本剤 2200mg/m²を1、3、5日目に投与し、21日毎に繰り返したところ、2例にグレード3^{注)}に該当する感覚性ニューロパシーが発現し、MRI検査においていずれも頸髄の脱髄と一致する所見が認められたとの報告がある。</p> <p>処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。本剤の過量投与が疑われた場合は、適切な対症療法を行うこと。</p> <p>注) グレード分類は、SWOG (Southwest Oncology Group) toxicity criteria により評価した。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：本剤は静脈内にのみ投与すること。</p> <p>(2) 投与時：</p> <p>1) 本剤は希釈せずに使用すること。</p> <p>2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。</p>	<p>本剤の過量投与が疑われた場合の徴候、症状等を海外（米国）での臨床試験での使用経験に基づき記載した。</p> <p>(1) 具体的な投与経路を記載するとともに、静脈内以外の投与経路で投与することのないよう注意するため設定した。</p> <p>(2) 1) 本剤は生理食塩液等で希釈した場合のデータは得られていないことから投与時の注意として設定した。</p> <p>2) 他の細胞毒性を有する抗がん剤と同様に、本剤も取扱いに注意を要することから設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 本剤のがん原性試験は実施していないが、L5178Y/TK マウスリンパ腫細胞を用いた検討において、代謝活性化の有無にかかわらず、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている。また、類薬において二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。</p> <p>(2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、類薬では動物実験において精巣毒性が認められているので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p>	<p>(1) 本剤の遺伝毒性試験結果に基づき記載した。また、類薬において二次発がんが報告されている旨を記載した。</p> <p>(2) 類薬において精巣毒性が報告されており、本剤においても性腺に対して何らかの影響を及ぼす可能性があるため記載した。</p>