

再審査報告書

平成 31 年 4 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アラノンジ―静注用 250 mg
有 効 成 分 名	ネララビン
申 請 者 名 *	ノバルティス ファーマ株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、ネララビンとして 1500 mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注する。これを 1、3、5 日目に投与し、その後 16 日間休薬する。21 日間を 1 クールとして、繰り返す。 通常、小児には、ネララビンとして 650 mg/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 年 月 日	平成 19 年 10 月 19 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件 **	なし
備 考	*グラクソ・スミスクライン株式会社から承継された (平成 28 年 4 月 4 日付け)。 **承認時に付された承認条件「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課 (現医薬・生活衛生局医薬品審査管理課) に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている (平成 27 年 11 月 30 日付け事務連絡)。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アラノンジー静注用 250 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤を使用実態下で投与した際の、安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	有害事象（神経毒性、低血圧、血液障害）の発現状況
調査方法	全例調査方式
対象患者	承認日以降に本剤が投与された全ての患者
実施期間	平成 19 年 12 月～平成 29 年 10 月
観察期間	本剤投与開始から 1 年間
実施施設数	170 施設
収集症例数	343 例
安全性解析対象症例数	331 例
有効性解析対象症例数	290 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	<p>【主要目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本人における再発・難治性の T 細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）患者及び T 細胞リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）患者を対象として本剤を投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 本剤投与時の血漿中薬物動態（ネララビン及び 9-β-D-アラビノフラノシルグアニン（ara-G））を評価する。 本剤投与時の細胞内 9-β-D-アラビノフラノシルグアニン三リン酸（ara-GTP）濃度を評価する。 <p>【副次目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本人の再発・難治性の T-ALL 及び T-LBL 患者における本剤投与後の有効性を検討する。
試験デザイン	非対照、非盲検、非無作為化試験
対象患者	再発・難治性の T-ALL 又は T-LBL と診断された 65 歳未満の患者
実施期間	平成 19 年 10 月～平成 21 年 7 月
用法・用量	<p>【Cohort 1（用量漸増群）】：第 1 治療期（第 1 サイクル）において、成人には 1,000 mg/m² 及び小児には 400 mg/m² の本剤を投与する。忍容性ありと判断された被験者には用量を増量し、第 2 治療期（第 2 サイクル）以降、成人には 1,500 mg/m² 及び小児には 650 mg/m² の本剤を投与する。</p> <p>【Cohort 2（固定用量群）】：成人には 1,500 mg/m² 及び小児には 650 mg/m² の本剤を投与する。</p> <p>【Cohort 3（小児、固定用量群）】：650 mg/m² の本剤を投与する。</p> <p>なお、投薬期 5 日間（成人：1、3、5 日目、小児：5 日間連続）+休薬期（16 日間）、計 21 日間で 1 サイクルとして繰り返す。</p>
観察期間	平成 19 年 10 月～平成 21 年 7 月
予定症例数	成人（15 歳以上）6 例、小児（15 歳未満）6 例の計 12 例
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性・忍容性：有害事象、一般状態、臨床検査、12 誘導心電図検査

	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿中ネアラビン及び ara-G の PK パラメータ (AUC、C_{max} 等) ・細胞内 ara-GTP 濃度 (C_{max}、トラフ値等) 【副次評価項目】 <ul style="list-style-type: none"> ・最良総合効果における完全寛解 (CR) 率
投与症例数	13 例 ^{注1)} (成人 7 例、小児 6 例)
安全性解析対象症例数	13 例
有効性解析対象症例数	11 例 (成人 7 例、小児 4 例)
備考	^{注1)} 第 I 相試験からの継続症例 2 例、製造販売後臨床試験で新たに組み入れられた症例 2 例及び製造販売後臨床試験移行前に本剤の投与を中止した症例 9 例の計 13 例 AUC：薬物濃度-時間曲線下面積、C _{max} ：最高血漿中薬物濃度、CL：クリアランス、V：分布容積、t _{1/2} ：生物学的半減期

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 65.3% (216/331 例) であった (国内第 I 相試験～製造販売後臨床試験 13 例における副作用発現割合は 100%)。発現した主な副作用 (発現割合 10%以上) を表 3 に示すが、いずれも使用上の注意に記載のある既知の副作用であり、承認時までの臨床試験時の発現割合を超えるものはなかった。

表 3 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数 (発現割合)
血小板数減少	88 (26.6%)
白血球数減少	78 (23.6%)
好中球数減少	44 (13.3%)
傾眠	41 (12.4%)
貧血	39 (11.8%)

MedDRA/J version (20.0)

4.1.2 重点調査項目

神経系障害に関連した有害事象の発現割合は 26.9% (89/331 例) で、主な有害事象は、傾眠 42 例 (12.7%)、感覚鈍麻 21 例 (6.3%)、頭痛 10 例 (3.0%) であった。重篤な有害事象は 20 例 (6.0%) に認められ、主な重篤な有害事象は、末梢性ニューロパチー 6 例 (1.8%)、感覚鈍麻 4 例 (1.2%)、神経系障害 3 例 (0.9%) であった。

低血圧に関連した有害事象の発現割合は 1.5% (5/331 例) で、いずれの事象も低血圧であった。このうち重篤な低血圧は 2 例であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

血液障害に関連する有害事象の発現割合は 49.2% (163/331 例) で、主な有害事象は、血小板数減少 90 例 (27.2%)、白血球数減少 80 例 (24.2%)、好中球数減少 45 例 (13.6%) であった。

これら重点調査項目の事象については、使用上の注意の「副作用」の項等に記載し注意喚起しており、承認時と比較して発現状況に大きな差異は認められていないことから、新たな対応は不

要と判断した。

4.2 製造販売後臨床試験

安全性解析対象症例 13 例すべてに有害事象が認められ、発現した主なグレード 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 8 例（成人 4 例、小児 4 例）、白血球数減少 6 例（成人 1 例、小児 5 例）であった。主な神経系障害は傾眠 8 例（成人全例、小児 1 例）であったが、グレード 3 以上は認められなかった。なお、バイタルサインが大きく変動した被験者はなく、また、12 誘導心電図が「臨床的に重要な異常」となった被験者もいなかった。本試験では死亡例はなかった。

効果安全性評価委員会での検討では、成人、小児ともに全 Cohort に問題はないと判断され、成人では 1,500 mg/m² の隔日投与（1、3、5 日目）、小児では 650 mg/m² の 5 日間連日投与の忍容性が確認された。

なお、承認審査時において、日本人患者における情報は極めて限られていたことから、実施中であった本試験を完遂し、薬物動態の検討結果を含め、得られた結果を適切に公開することが指示された。本試験結果については、薬物動態の検討結果を含め、添付文書等において情報提供済みである。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用は、142 例 324 件で、そのうち「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 48 例 64 件、「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 121 例 260 件であった。感染症の報告はなかった。

再審査期間中において収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 88 例 170 件であり、主な副作用（基本語で 3 例以上）を表 4 に示すが、本剤との明確な因果関係が疑われる症例が少ないこと等から、現時点で新たな安全対策は不要と判断しているが、今後も類似の報告に留意し、慎重に対処していく。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	88	170	48	64	55	106
血液およびリンパ系障害	17	20	14	16	3	4
播種性血管内凝固	3	3	3	3	0	0
汎血球減少症	5	6	5	6	0	0
骨髄機能不全	6	6	6	6	0	0
免疫系障害	4	4	4	4	0	0
低 γ -グロブリン血症	3	3	3	3	0	0
代謝および栄養障害	13	14	2	2	11	12
高尿酸血症	3	3	0	0	3	3
低アルブミン血症	3	3	0	0	3	3
低ナトリウム血症	3	3	0	0	3	3
精神障害	7	9	1	1	6	8
落ち着きのなさ	3	3	1	1	2	2

神経系障害	20	25	11	12	10	13
構語障害	3	3	0	0	3	3
運動障害	3	3	1	1	2	2
脊髄症	4	4	4	4	0	0
臨床検査	17	27	2	2	15	25
血中乳酸脱水素酵素増加	3	3	0	0	3	3
酸素飽和度低下	3	5	1	1	2	4
アンチトロンビンⅢ減少	4	4	0	0	4	4
傷害・中毒および処置合併症	6	6	2	2	4	4
転倒	4	4	1	1	3	3

MedDRA/J version (20.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

5.1.1 抗腫瘍効果

有効性の評価は、調査責任/分担医師が本剤投与前後と比較して総合的に判断し、主たる病変が骨髄の場合、「完全寛解、部分寛解、無効」の3段階、主たる病変が骨髄以外の腫瘍あるいはリンパ腫の場合、「完全奏効、部分奏効、安定、進行」の4段階、主たる病変が両方に存在する場合は、前述のいずれか一方の基準で判断し、「完全寛解」又は「完全奏効」と評価された症例を完全寛解症例（有効症例）とした。

本調査における完全寛解（CR）率は31.4%（91/290例）であり、患者背景等が異なるため正確な比較は困難であるが、小児を対象とした海外第Ⅱ相試験（PGAA2001試験）のCR率25.7%（18/70例）及び成人を対象とした海外第Ⅱ相試験（PGAA2002試験）のCR率17.9%（7/39例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

5.1.2 寛解持続時間

投与開始後に初めて完全寛解と判定された日から完全寛解でなくなったことが判定された日までの期間を「寛解持続期間」とした時、本調査における寛解持続期間の中央値は72.0日であった。

5.2 製造販売後臨床試験

5.2.1 有効性

安全性解析対象症例13例のうち、効果判定が行われなかったCohort 3の2例を除く11例（成人7例、小児4例）を有効性解析対象症例とした。効果安全性評価委員会による評価で「CR」と判定された症例の割合（CR率）は、Cohort 1及び2において、成人で14.3%（1/7例）、小児で50.0%（2/4例）で、全体では27.3%（3/11例）であった。

5.2.2 薬物動態

成人及び小児における血漿中ネララビンの薬物動態パラメータを表5-a、bに、血漿中ara-Gの薬物動態パラメータを表6-a、bに示す。

成人、小児ともに血漿中ネララビンのC_{max}は点滴投与終了直後に得られ、その後は短時間で消失した。血漿中ara-GのC_{max}も点滴投与終了直後に得られ、ネララビンよりも緩徐に消失し、成人及び小児いずれの用量でも、血漿中ara-GのAUC及びC_{max}は、血漿中ネララビンの値よりも高

値であった。なお、細胞内 ara-G の薬物動態は、個人差が著しく、投与量との明らかな関連性はみられなかった。

表 5-a 成人患者の各投与量の 1 日目における血漿中ネララビンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m ²)	例数	AUC _{0-∞} (μM.h)	AUC _{0-t} (μM.h)	C _{max} (μM)	t _{max} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)	t _{1/2} (h)
1,000	3	36.3 (8.4- 155.8)	36.1 (8.3- 156.1)	28.3 (6.8- 117.6)	2.0 (2.0- 2.0)	148.3 (37.8- 582.4)	65.1 (30.7- 137.9)	0.30 (0.16- 0.59)
1,500	6	33.0 (17.5- 62.1)	32.8 (17.4- 61.8)	26.3 (14.2- 48.7)	2.0 (2.0- 2.2)	244.0 (133.6- 445.7)	81.8 (57.2- 117.0)	0.23 (0.16- 0.34)

平均値 (95%信頼区間)

t_{max} : 点滴投与開始時からの時間の中央値 (範囲)

表 5-b 小児患者の各投与量の 1 日目における血漿中ネララビンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m ²)	症例番号	AUC _{0-∞} (μM.h)	AUC _{0-t} (μM.h)	C _{max} (μM)	t _{max} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)	t _{1/2} (h)
400	1	NA	NA	8.4	1.0	NA	NA	NA
	2	18.8	18.6	23.7	1.0	86.5	26.5	0.21
650	2	44.8	44.6	54.4	1.0	59.1	26.2	0.31
	3	14.4	14.0	17.2	1.0	170.0	65.6	0.27
	4	25.5	25.2	32.3	1.1	75.3	20.4	0.19

個体値を記載

NA : 算出せず

t_{max} : 点滴投与開始時からの時間

表 6-a 成人患者の各投与量の 1 日目における血漿中 ara-G の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m ²)	例数	AUC _{0-∞} (μM.h)	AUC _{0-t} (μM.h)	C _{max} (μM)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)	t _{1/2} (h)
1,000	3	440.7 (263.0- 738.6)	437.0 (259.2- 736.5)	87.0 (65.2- 116.0)	2.0 (2.0- 2.0)	12.2 (7.7- 19.3)	62.4 (31.3- 124.2)	3.54 (2.81- 4.46)
1,500	6	622.5 (390.8- 991.8)	616.4 (389.2- 976.4)	131.8 (108.5- 159.9)	2.1 (2.0- 2.3)	12.9 (8.2- 20.3)	55.5 (41.9- 73.4)	2.98 (2.11- 4.21)

平均値 (95%信頼区間)

t_{max} : 点滴投与開始時からの時間の中央値 (範囲)

表 6-b 小児患者の各投与量の 1 日目における血漿中 ara-G の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/m ²)	症例番号	AUC _{0-∞} (μM.h)	AUC _{0-t} (μM.h)	C _{max} (μM)	t _{max} (h)	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)	t _{1/2} (h)
400	1	77.9	77.1	36.4	1.0	15.9	43.4	1.89
	2	140.3	137.6	45.5	1.0	11.6	32.9	1.97
650	2	245.1	241.0	68.5	1.0	10.8	27.5	1.77
	3	167.2	164.9	58.5	1.0	14.7	37.0	1.75
	4	173.8	172.7	64.3	1.1	11.0	23.8	1.50

個体値を記載

t_{max} : 点滴投与開始時からの時間

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。再審査期間中に研究報告はなかったが、措置報告を2件行った(表7)。いずれも外国における製品回収で、国内の流通製品には影響はなかった。また、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表7 措置報告の概要

措置報告	① 米国内で流通している Arranon Injection 50 mL 製品の安定性試験の結果、3 パッチが規格外(類縁物質の規格逸脱)であったため自主回収が行われた(平成24年10月)。 ② イスラエル及びドイツにおいて、アラノンジー5 mg/mL 注射バイアルが類縁物質の規格不適合のため回収が行われた(平成27年8月)。
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上