

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 年に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

アラノンジー® 静注用250mg

ARRANON G® Injection

ネララビン注射液

剤 形	注射液
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル（50mL中にネララビン 250mgを含有）
一般名	和名：ネララビン（JAN） 洋名：Nelarabine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年10月19日 薬価基準収載年月日：2007年12月14日 発売年月日：2007年12月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.novartis.co.jp

®登録商標

本 IF は 2018 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	7
I-1. 開発の経緯	1	V-1. 効能又は効果	7
I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	V-2. 用法及び用量	7
II. 名称に関する項目	3	V-3. 臨床成績	8
II-1. 販売名	3	(1) 臨床データパッケージ	8
(1) 和名	3	(2) 臨床効果	8
(2) 洋名	3	(3) 臨床薬理試験	8
(3) 名称の由来	3	(4) 探索的試験	11
II-2. 一般名	3	(5) 検証的試験	12
(1) 和名(命名法)	3	1) 無作為化並行用量反応試験	12
(2) 洋名(命名法)	3	2) 比較試験	15
(3) ステム	3	3) 安全性試験	15
II-3. 構造式又は示性式	3	4) 患者・病態別試験	15
II-4. 分子式及び分子量	3	(6) 治療的使用	15
II-5. 化学名(命名法)	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	15
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した試験の概要	15
II-7. CAS登録番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	16
III. 有効成分に関する項目	4	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
III-1. 物理化学的性質	4	VI-2. 薬理作用	16
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 吸湿性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
(5) 酸塩基解離定数	4	VII-1. 血中濃度の推移・測定法	18
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	18
(7) その他の主な示性値	4	(2) 最高血中濃度到達時間	18
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
III-3. 有効成分の確認試験法	4	(4) 中毒域	20
III-4. 有効成分の定量法	4	(5) 食事・併用薬の影響	20
IV. 製剤に関する項目	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	20
IV-1. 剤形	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(1) 解析方法	20
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等	5	(2) 吸収速度定数	20
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の 有無及び種類	5	(3) バイオアベイラビリティ	21
IV-2. 製剤の組成	5	(4) 消失速度定数	21
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(5) クリアランス	21
(2) 添加物	5	(6) 分布容積	21
(3) 電解質の濃度	5	(7) 血漿蛋白結合率	21
(4) 添付溶解液の組成及び容量	5	VII-3. 吸収	21
(5) その他	5	VII-4. 分布	21
IV-3. 注射剤の調製法	5	(1) 血液-脳関門通過性	21
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	21
IV-5. 製剤の各種条件下における安定性	5	(3) 乳汁への移行性	21
IV-6. 溶解後の安定性	5	(4) 髄液への移行性	21
IV-7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	(5) その他の組織への移行性	21
IV-8. 生物学的試験法	6	VII-5. 代謝	22
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	22
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法	6	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	22
IV-11. 力価	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
IV-12. 混入する可能性のある夾雑物	6	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22
IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22
IV-14. その他	6		

Ⅶ-6. 排泄	23	X-5. 承認条件等	43
(1) 排泄部位及び経路	23	X-6. 包装	43
(2) 排泄率	23	X-7. 容器の材質	43
(3) 排泄速度	23	X-8. 同一成分・同効薬	43
Ⅶ-7. トランスポーターに関する情報	23	X-9. 国際誕生年月日	43
Ⅶ-8. 透析等による除去率	23	X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24	X-11. 薬価基準収載年月日	43
Ⅷ-1. 警告内容とその理由	24	X-12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	26	X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
Ⅷ-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26	X-14. 再審査期間	44
Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26	X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由	26	X-16. 各種コード	44
Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27	X-17. 保険給付上の注意	44
Ⅷ-7. 相互作用	27	XI. 文献	45
(1) 併用禁忌とその理由	27	XI-1. 引用文献	45
(2) 併用注意とその理由	27	XI-2. その他の参考文献	45
Ⅷ-8. 副作用	28	XII. 参考資料	46
(1) 副作用の概要	28	XII-1. 主な外国での発売状況	46
(2) 重大な副作用と初期症状	28	XII-2. 海外における臨床支援情報	47
(3) その他の副作用	36	XIII. 備考	49
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	36	その他の関連資料	49
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	36	〈別紙〉	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	36	再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病又はT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（PGAA2002試験及び2003試験）における有害事象発現状況一覧（本剤との因果関係を問わない）（成人：1500mg/m ² ）	51
Ⅷ-9. 高齢者への投与	36	再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病又はT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（PGAA2001試験）における有害事象発現状況一覧（本剤との因果関係を問わない）（小児：650mg/m ² ）	55
Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37		
Ⅷ-11. 小児等への投与	38		
Ⅷ-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38		
Ⅷ-13. 過量投与	38		
Ⅷ-14. 適用上の注意	38		
Ⅷ-15. その他の注意	39		
Ⅷ-16. その他	40		
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	41		
Ⅸ-1. 薬理試験	41		
(1) 薬効薬理試験	41		
(2) 副次的薬理試験	41		
(3) 安全性薬理試験	41		
(4) その他の薬理試験	41		
Ⅸ-2. 毒性試験	41		
(1) 単回投与毒性試験	41		
(2) 反復投与毒性試験	41		
(3) 生殖発生毒性試験	41		
(4) その他の特殊毒性	42		
X. 管理的事項に関する項目	43		
X-1. 規制区分	43		
X-2. 有効期間又は使用期限	43		
X-3. 貯法・保存条件	43		
X-4. 薬剤取扱い上の注意点	43		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	43		
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	43		
(3) 調剤時の留意点について	43		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ネララビンは、プリンヌクレオシドであるデオキシグアノシン (dGuo) の誘導体で、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、1981年に Krenitsky¹⁾らにより合成され、造血器悪性腫瘍の治療薬として開発された。dGuoは、細胞内でデオキシシチジンキナーゼ (dCK) 及びデオキシグアノシンキナーゼ (dGK) によりリン酸化されてデオキシグアノシン 5'-三リン酸 (dGTP) となり、DNA 合成を阻害して細胞死をもたらす。また dGuo のリン酸化反応は B 細胞に比べて T 細胞で比較的高いことから²⁾、T 細胞系の腫瘍に対する殺細胞作用が期待された³⁻⁵⁾。しかしながら天然の dGuo はプリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP) により異化されることから、PNP による分解に対し抵抗性を有する dGuo 誘導体の開発が行われ、ara-G が見出された⁶⁾。さらに、水溶性の低い ara-G に代わる水溶性の高いプロドラッグとしてネララビンが創出された^{1,7)}。

ネララビンは末梢血中でアデノシンデアミナーゼ (ADA) によって速やかに脱メチル化され ara-G となり⁷⁾、更に細胞内で dCK 及び dGK を介して三リン酸化体 (9-β-D-アラビノフラノシルグアニン三リン酸、ara-GTP) に変換される。dCK はリンパ系組織に高濃度存在し、その中でも未分化の T 細胞である T リンパ芽球系細胞で高い⁸⁾。dGuo と同様に、T 細胞における ara-G のリン酸化反応性は B 細胞に比べて高く、ara-GTP の分解は逆に B 細胞より遅いことから¹⁶⁾、T 細胞において細胞内 ara-GTP 濃度が高くなる^{3,9,10,12-14)}。ネララビンの主たる作用機序は、活性化された ara-GTP が増殖細胞の DNA に取り込まれ、チェーンターミネーターとして作用して DNA 合成を停止させることである¹¹⁻¹⁴⁾。

英国ウエルカム社 (現グラクソ・スミスクライン社) において、1991 年からネララビンの非臨床試験が開始され、薬理、薬物動態及び毒性の評価が行われた。その結果、リスク・ベネフィットの観点から造血器悪性腫瘍の治療薬としては許容の範疇であり、ヒトへの投与を拒むものではないと考えられ、臨床的試験は海外において米国立がん研究所 (NCI) と共同で 1994 年より開始された。1997 年から 3 つの第 II 相臨床試験が実施され、再発又は難治性の T 細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL) ならびに T 細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T-LBL) に対する有効性が確認された^{15,16)}。それに伴い米国で 2004 年 8 月に希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) の指定を受け、ARRANON[®]として、少なくとも 2 回以上の寛解導入療法に対して再発又は難治性の T 細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL) ならびに T 細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T-LBL) に対する治療薬として 2005 年 10 月に承認され、2006 年 1 月に発売されている。

本邦においては、2006 年 3 月に希少疾病用医薬品等指定申請を行い、2006 年 6 月に指定を受けた。また、未承認薬使用問題検討会議における議論も考慮に入れ、海外臨床試験の成績に基づいて承認申請を行った。2007 年 10 月に再発又は難治性の 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効能・効果として承認に至った。

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アラノンジー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の適応症を持つ初めての治療薬である。(p.7 参照)
- (2) アラノンジーの主要活性体である ara-G は、T細胞に高い選択性を示した (*in vitro*)。

ヒトT細胞性白血病細胞株 (CEM、CEM CD4⁺ 及び MOLT-4) に対し選択的な増殖抑制作用を示した。(p.16~17 参照)

- (3) アラノンジー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の患者に、寛解への可能性を広げる (海外第II相臨床試験)。

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相臨床試験において、寛解導入療法歴が1回 (第一再発期) の症例では16歳以上:18% (2/11例)、21歳以下:42% (13/31例)、2回以上 (第二再発期以降) の症例ではそれぞれ18% (5/28例)、13% (5/39例) の完全寛解率を示した。(p.8、12~15 参照)

- (4) 難治性造血器悪性腫瘍^{*1}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^{*2}は以下のとおりであった。

成人: 難治性造血器悪性腫瘍^{*1}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.28)

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.28)

なお、重大な副作用として、神経系障害、血液障害、錯乱状態、感染症、腫瘍崩壊症候群、横紋筋融解症、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸が報告されている。(p.29~35 参照)

- (5) アラノンジーの用量規制因子は神経毒性であり、難治性造血器悪性腫瘍^{*1}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、それぞれ72% (74/103例)、38% (32/84例) に神経系有害事象が認められている。(p.50~55 参照)

※1: 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。

※2: 本剤との因果関係を問わない事象

Ⅱ. 名称に関する項目

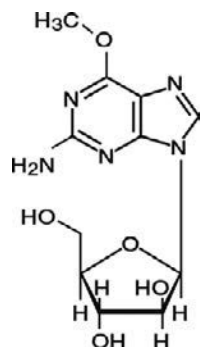
Ⅱ-1. 販売名

- (1) 和名 アラノンジー®静注用 250mg
- (2) 洋名 Arranon G® Injection
- (3) 名称の由来 本剤の販売名に含まれる「アラノン」は米国における販売名「Arranon」に、また「ジー」はネララビンの活性本体である ara-G (9-β-D-アラビノフラノシルグアニン) の「G」に由来する。

Ⅱ-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ネララビン (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Nelarabine (JAN)、nelarabine (INN)
- (3) ステム アラビノフラノシル誘導体:-(ar) abine

Ⅱ-3. 構造式又は示性式



Ⅱ-4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{11}H_{15}N_5O_5$
分子量: 297.27

Ⅱ-5. 化学名 (命名法)

2-アミノ-9-β-D-アラビノフラノシル-6-メトキシ-9H-プリン (IUPAC)
2-Amino-9-β-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine (IUPAC)

Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

506U78 又は GI262250X

Ⅱ-7. CAS 登録番号

121032-29-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

測定温度：25℃

溶媒	溶解後の pH	溶解度 (mg/mL)	溶解性の表現
0.1mol/L 塩酸溶液	2.1	48.6	やや溶けやすい
水	5.8	8.1	溶けにくい
0.9w/v% 塩化ナトリウム溶液	7.6	8.6	溶けにくい
0.45w/v% 塩化ナトリウム溶液	7.7	8.9	溶けにくい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液	12.4	32.3	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

0.1%未満 (25℃、95% RH)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：209～217℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=2.50

pKa₂=12.15

(6) 分配係数

分配係数 (logP) :-0.92 (1-オクタノール / 0.15mol/L 塩化カリウム溶液)

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度 [α]_D²⁰ : +33.0～+34.0° (約 0.01g/mL 水溶液)

2) pH : 5.8 (飽和水溶液)

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験では、水分が増加したが、その他の試験項目において経時的な変化は認められなかった。また、加速試験及び苛酷試験（無包装及び光）においても、すべての試験項目で経時的な変化は認められなかった。

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

Ⅲ-4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------|
| (1) 剤形の区別、外観及び性状 | 区別：溶液
外観及び性状：無色透明の液 |
| (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 | 溶液の pH は 5～7 の範囲が最も安定である。 |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 | 該当しない |

IV-2. 製剤の組成

- | | |
|---------------------|--|
| (1) 有効成分 (活性成分) の含量 | 1 バイアル (50mL) 中にネララビンとして 250mg を含有する。 |
| (2) 添加物 | 塩化ナトリウム (等張化剤)
塩酸 (pH 調節剤)
水酸化ナトリウム (pH 調節剤) |
| (3) 電解質の濃度 | 該当資料なし |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量 | 該当しない |
| (5) その他 | 該当しない |

IV-3. 注射剤の調製法

該当しない

IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30℃ / 65% RH	無色ガラス製バイアルにゴム栓を施し、アルミニウムキャップで巻き締めたもの	1、3、6、9、12、18、24、36ヵ月	類縁物質の増加、その他の試験項目は変化なし
加速試験	40℃ / 75% RH		1、3、6ヵ月	類縁物質の増加、その他の試験項目は変化なし
苛酷試験 (温度)	-20℃ / 30℃ ^{※1} サイクル		2週間 1ヵ月	変化なし
苛酷試験 (光)	25℃ 近紫外蛍光ランプ ^{※2}		2日間	類縁物質の増加、その他の試験項目は変化なし
	25℃ 白色蛍光ランプ ^{※3}		1週間	類縁物質の増加、その他の試験項目は変化なし

※1：-20℃で1週間保存した後、30℃で1週間保存する。

※2：総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上

※3：総照度120万lx・hr以上

IV-6. 溶解後の安定性

該当しない

IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	該当資料なし（本剤と他剤との配合変化試験は実施していない）
IV-8. 生物学的試験法	該当しない
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	紫外可視吸光度測定法
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
IV-11. 力価	該当資料なし
IV-12. 混入する可能性のある夾雑物	製造工程における分解生成物の混在が予想される。
IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
IV-14. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

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

V-2. 用法及び用量

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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 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）
- 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) CTCAE¹⁷⁾ 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。

(解説)

(1) 本剤の用量規制因子は神経毒性である。神経系障害は特に注意深く観察し、米国国立がん研究所によるCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)¹⁷⁾ ver.3.0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、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

以下にCTCAE ver.3.0での主な神経系障害のグレード分類を抜粋した。ただし、「傾眠/意識レベルの低下」については、CTCAE ver.3.0においてグレード1が定義されていないため、NCI-CTC ver.2.0の「意識レベル低下」を参照のこと。

主な神経系障害のグレード分類 (CTCAE ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版より抜粋)

有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
神経障害： 運動性 Neuropathy: Motor	神経障害： 運動性 Neuropathy: Motor	症状がなく、診察/検査によってのみ脱力が確認される	症状を伴う脱力により機能障害はあるが、日常生活には支障がない	脱力により日常生活に支障あり； 歩行時にバランスの確保または補助を要する (例：杖または歩行器)	生命を脅かす； 活動不能/動作不能 (例：麻痺)	死亡
注：運動性脳神経障害 (Cranial nerve <u>motor</u> neuropathy) は神経障害：脳神経-選択 [神経 NEUROLOGY-Neuropathy: cranial] にgradingする。 関連 AE：喉頭神経障害 [神経 NEUROLOGY-Laryngeal]；横隔神経障害 [神経 NEUROLOGY-Phrenic]						
神経障害： 感覚性 Neuropathy: Sensory	神経障害： 感覚性 Neuropathy: sensory	症状がない； 深部腱反射消失 または知覚異常 (疼きを含む) があるが機能障害はない	知覚変化または知覚異常 (疼きを含む) による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	日常生活に支障がある 知覚変化または知覚異常	活動不能/動作不能	死亡
注：感覚性脳神経障害 (Cranial nerve <u>sensory</u> neuropathy) は神経障害：脳神経-選択 [神経 NEUROLOGY-Neuropathy: cranial] にgradingする。						
錯乱 Confusion	錯乱 Confusion	一過性の錯乱、 見当識障害、 集中力の欠如	錯乱、見当識障害、 短時間の集中力の欠如 機能障害はあるが日常生活に支障なし	錯乱またはせん妄 日常生活に支障あり	自傷他害の危険あり； 入院を要する	死亡

痙攣 Seizure	痙攣 Seizure	—	単発の短時間の全般性発作； 鎮痙薬で良好にコントロールされる発作、または日常生活に支障のないまれな巣状痙攣発作	意識変容をきたす発作； 内科的治療を施しても全般化を伴うコントロール不良な痙攣	持続性/反復性/コントロール困難なあらゆる種類の痙攣（痙攣重積状態、難治性てんかん）	死亡
---------------	---------------	---	--	--	--	----

「傾眠/意識レベルの低下」のグレード分類（NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版第2版より抜粋）

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
意識レベル低下 Depressed level of consciousness	正常	傾眠又は鎮静（意識清明でない）； 機能障害なし	傾眠又は鎮静（意識清明でない）； 機能障害はあるが日常生活には支障なし	感覚鈍麻（刺激に対する反応低下）又は昏迷；覚醒困難； 日常生活に支障あり	昏睡

注：失神 syncope は NEUROLOGY 区分に grading する。

神経系障害に関する CTCAE グレードの分類全文については、「X III. 備考」の項を参照のこと。また、「VIII-1. 警告内容とその理由」及び「VIII-8. 副作用」の項もあわせて参照のこと。

(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。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は 2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床効果

1) 海外第 II 相試験（PGAA2001 試験¹⁸⁾、PGAA2002 試験¹⁹⁾、外国人のデータ）
海外で実施された再発又は難治性 T 細胞急性リンパ性白血病ならびに T 細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした第 II 相臨床試験成績は以下のとおりである。

海外第 II 相臨床試験成績

	PGAA2002 試験		PGAA2001 試験	
	16 歳以上 ^{注)} 1500mg/m ² (1, 3, 5 日)		21 歳以下 ^{注)} 650mg/m ² (1~5 日)	
寛解導入回数 (患者数)	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

2) 国内第 I 相試験（PGA105446 試験^{20, 21)}

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国内第 I 相臨床試験において成人 7 例（T 細胞急性リンパ性白血病患者 4 例、T 細胞リンパ芽球性リンパ腫患者 3 例）のうち 1 例で完全寛解が、小児 4 例（いずれも T 細胞急性リンパ性白血病）のうち 2 例で完全寛解が得られた。^{注)}

注) 本剤の通常用量は、成人では「ネララビンとして 1500mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注する。これを 1, 3, 5 日目に投与し、その後 16 日間休薬する。21 日間を 1 クールとして、繰り返す。」、小児では「ネララビンとして 650mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間以上かけて点滴静注する。これを 5 日間連日投与し、その後 16 日間休薬する。21 日間を 1 クールとして、繰り返す。」である。通常、15 歳未満の患者には、小児に対する用法・用量にて投与すること（【用法及び用量】の項参照）。

(3) 臨床薬理試験

本剤は細胞障害作用を有する薬剤であり、健康なボランティアへの投与は適切ではないため、すべての臨床薬理データは白血病/リンパ腫患者の被験者を対象に収集されたものである。

1) 国内第 I 相臨床試験成績 (PGA105446 試験)^{20, 21)}

再発又は難治性の T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) 及び T 細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T-LBL) の成人 7 例及び小児 6 例を対象として、ネララビンの忍容性を検討した。

投与量及び投与方法^{註1)} は以下の通りである。

<成人>

Cohort1: ネララビンを 1、3、5 日目に 2 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与し、その後 16 日間休薬する。21 日間を 1 クールとする。

1 クール目は 1000mg/m² 投与

2 クール目以降は 1500mg/m² 投与

Cohort2: ネララビン 1500mg/m² を 1、3、5 日目に 2 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与し、その後 16 日間休薬する。21 日間を 1 クールとする。

<小児>

Cohort1: ネララビンを 5 日間、1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与し、その後 16 日間休薬する。21 日間を 1 クールとする。

1 クール目は 400mg/m² 投与

2 クール目以降は 650mg/m² 投与

Cohort2 及び 3: ネララビン 650mg/m² を 5 日間、1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与し、その後 16 日間休薬する。21 日間を 1 クールとする。

試験の結果、主な有害事象は成人で傾眠及び悪心、小児でリンパ球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン低下及び尿潜血陽性であった。傾眠を含む神経系障害の有害事象はほとんどがグレード 1 であり、本剤の投与制限が必要なものはなかった。臨床検査に関するグレード 3 又は 4 の有害事象が多くみられたが、その多くが一時的なものであり、治験薬の休薬により回復した。また、本治験では死亡例はなく、重篤な有害事象は小児の 1 例に発現した(帯状疱疹)。治験薬の投与中止、投与量変更、一時中断又は治験の中止に至った有害事象はなかった。

効果安全性評価委員会における検討では、成人、小児ともに、すべての Cohort における安全性に問題はないと判断され、成人における 1500mg/m²、隔日投与 (1、3、5 日目)、小児における 650mg/m²、5 日間連日投与の忍容性が確認された。

主な有害事象<成人: 2 例以上発現> (SP)

有害事象名 (PT)	成人 (N=7)
有害事象発現例数	7 (100)
傾眠	7 (100)
悪心	5 (71)
リンパ球数減少	4 (57)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (57)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (57)
白血球数減少	3 (43)
腹痛	3 (43)
歯肉腫脹	3 (43)
ヘモグロビン低下	2 (29)
尿潜血陽性	2 (29)
好中球数減少	2 (29)
血小板数減少	2 (29)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (29)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (29)
尿中ウロビリルン陽性	2 (29)
頭痛	2 (29)
蕁麻疹	2 (29)
発熱	2 (29)
倦怠感	2 (29)
肺炎	2 (29)
発声障害	2 (29)

例数 (%)

主な有害事象<小児：2例以上発現> (SP)

有害事象名 (PT)	小児 (Cohort1, 2) (N=4)	小児 (Cohort3) (N=2)
有害事象発現例数	4 (100)	2 (100)
白血球数減少	3 (75)	2 (100)
リンパ球数減少	3 (75)	0
ヘモグロビン低下	3 (75)	0
尿潜血陽性	3 (75)	0
好中球数減少	2 (50)	0
下痢	2 (50)	0
発疹	2 (50)	0

例数 (%)

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は、「再発又は難治性の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」、用法及び用量は、「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650mg/m² (体表面積) を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。」である。

2) 海外第I相臨床試験成績 (PGAA1001~1003 及び 1005 試験、外国人のデータ)²²⁾
第I相臨床試験において本剤を1回以上投与された患者は合計181例(成人141例；18歳以上、小児40例；18歳未満)であった。本剤の1日用量の中央値は1360mg/m² (範囲；104~2900mg/m²) で、1患者当たりの投与サイクル数の中央値は1サイクル (範囲1~16)、平均値は2サイクルであった。

成人患者の8~15%にグレード3及び4の臨床生化学検査値の異常が認められた。多く報告された臨床生化学検査値異常は低カリウム血症、高血糖、低カルシウム血症、低ナトリウム血症及びAST増加であった。小児患者でもこれらの臨床生化学検査値異常が同様の頻度及び程度で報告されたが、低カリウム血症は18/40例(45%)の小児患者で報告された。これらの有害事象は概して、治験責任医師から用量制限的とはみなされなかった。併用療法、基礎疾患の経過及び合併症などの複数の因子が臨床生化学検査値異常の原因となった可能性がある。第I相臨床試験を通して認められたネララビンの用量規制因子は、中枢神経系及び末梢神経系の両方に影響するグレード3及び4の神経系障害であった。中枢神経系に関する毒性は、傾眠、発作、浮動性めまい、錯乱及び失調であり、末梢神経系に関する毒性は、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・バレー症候群様の症状であった。ネララビンの1日用量の増加及び年齢(特に65歳以上)は、概してすべての神経系障害の発現率との関連性が認められた。

試験区分	試験 デザイン	対象	例数	投与方法
第I相	非盲検、 用量漸増 非対照試験 (PGAA1001 試験)	難治性造血器悪性腫瘍の 再発例の成人患者 (18歳以 上 ^{注1)})	65例	ネララビンの5、10、20、 40、60mg/kg 及び 1000、 1200mg/m ² 、1時間静脈内 投与、1日1回、5日間連 日投与
		難治性造血器悪性腫瘍の 再発例の小児患者 (18歳未 満 ^{注1)})	26例	ネララビンの5、10、20、 40、60、75mg/kg 及び 1200mg/m ² 、1時間静脈内 投与、1日1回、5日間連 日投与

非盲検、 用量漸増 非対照試験 (PGAA1002 試験)	難治性造血器悪性腫瘍の 再発例の成人患者 (18歳以上 ^{注1)})	17例	ネララビンの900、1200又は1500mg/m ² 、2時間静脈内投与、1日1回、3日間連日投与
	難治性造血器悪性腫瘍の 再発例の小児患者 (18歳未満 ^{注1)})	26例	ネララビンの900、1200又は1500mg/m ² 、2時間静脈内投与、1日1回、3日間又は5日間連日投与
非盲検、 用量漸増 非対照試験 (PGAA1003 試験)	難治性造血器悪性腫瘍の 再発例の成人患者 (18歳以上 ^{注1)})	46例	ネララビンの1200、1500、1800、2200、2500又は2900mg/m ² 、2時間静脈内投与、1、3及び5日目投与
	難治性造血器悪性腫瘍の 再発例の小児患者 (18歳未満 ^{注1)})	2例	ネララビンの1200又は1500mg/m ² 、2時間静脈内投与、1、3及び5日目投与
非盲検、 非対照試験 (PGAA1005 試験)	プリン誘導体又はアルキル化剤あるいは両薬剤による前治療で難治性の慢性リンパ性白血病患者 (15歳以上 ^{注1)})	13例	ネララビンの1200mg/m ² 、2時間静脈内投与：各投与サイクルの1、3及び5日目投与、及び、フルダラビンの30mg/m ² 、30分間静脈内投与：初回の投与サイクルの3、5日目と2回目以後の各投与サイクルの1、3及び5日目の各ネララビン投与4時間前

難治性造血器悪性腫瘍の再発例を対象とした用量漸増試験において、成人17例（18歳以上^{注1)}）、小児10例（18歳未満^{注1)}）に対し、投与量900、1200又は1500mg/m²で、小児には3日間又は5日間、成人には3日間の連日投与を行った。さらに成人46例（18歳以上^{注1)}）に対し投与量1200、1500、1800、2200、2500又は2900mg/m²で、また、小児2例（18歳未満^{注1)}）に対し、1200又は1500mg/m²で、それぞれ1、3及び5日目の隔日投与を行った結果、成人では2200mg/m²の1、3及び5日目の隔日投与、小児では900mg/m²の5日間連日投与が推奨用量と判断された。

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は、「再発又は難治性の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」、用法及び用量は、「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650mg/m²（体表面積）を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。」である。

(4) 探索的試験

ネララビンの「用量反応探索試験」に該当する試験は行われていない。

試験区分	試験デザイン	対象疾患	例数	投与方法
第Ⅱ相	非盲検 非対照 (PGAA2001 試験 ¹⁸⁾)	再発・難治性の 小児 T-ALL/ T-LBL (21歳以下 ^{注1)})	151	ネララビンの400、650、900又は1200mg/m ² 、1時間静脈内投与、1日1回、5日間連日投与。21日間を1クール。
	非盲検 非対照 (PGAA2002 試験 ¹⁹⁾)	再発・難治性の 成人 T-ALL/ T-LBL (16歳以上 ^{注1)})	39	ネララビンの1500mg/m ² 、2時間静脈内投与、1日1回、1、3、5日目、隔日投与。21日間を1クール。
	非盲検 非対照 (PGAA2003 試験 ²³⁾)	難治性の CLL ^{注2)} (18歳以上 ^{注1)})	87	ネララビンの1500又は2200mg/m ² 、2時間静脈内投与、1日1回、1、3、5日目、隔日投与。28日間を1クール。

成人患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（PGAA2002試験及びPGAA2003試験を並行実施）では、第Ⅰ相臨床試験で得られた推奨用量及び投与レジメンである「2時間静脈内投与による2200mg/m²の1、3及び5日目の隔日投与」で試験を開始した。

しかし、2200mg/m²が投与されていた PGAA2003 試験で重篤な神経系障害の有害事象が認められたため、これらの試験の用量を現在の推奨用量である 1500mg/m²の1、3及び5日目の隔日投与に減量した。

小児患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（PGAA2001 試験）では、第Ⅰ相臨床試験（PGAA1001 試験）で得られた推奨用量及び投与レジメンである「1時間静脈内投与による 1200mg/m²の5日間連日投与」で試験を開始した。しかし、この用量を投与された最初の患者で重度の神経障害が発現したため、用量を減量して 900mg/m²の5日間連日投与とした。更に、本試験では 900mg/m²でも重篤な神経学的な有害事象が認められたことから、用量を現在の推奨用量である 650mg/m²の連日5日間投与に減量した。

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は、「再発又は難治性の下細胞急性リンパ性白血病・下細胞リンパ芽球性リンパ腫」、用法及び用量は、「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。」である。

注2) フルダラビン及び1種以上のアルキル化剤又はアルキル化剤を含む治療が無効のCLL。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

1) 海外第Ⅱ相臨床試験成績（PGAA2002 試験、外国人のデータ）^{16, 19)}

試験デザイン	
実施国	米国
対象	再発又は難治性の T-ALL ならびに T-LBL と診断された 16 歳以上の患者 39 例
試験の目的	再発又は難治性の T 細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL) ならびに T 細胞リンパ芽球性リンパ種 (T-LBL) の成人患者におけるネララビン 1、3、5 日目隔日投与の有効性を検討する。
試験方法	<p>ネララビン 1500mg/m²*を 1、3、5 日目に 2 時間かけて静脈内投与し、その後 16 日間休薬する。この 21 日間を 1 クールとして治療を繰り返す。なお、1 クール目又は 2 クール目で効果が認められた患者には地固め療法としてさらに 2 クール追加投与することとし、その後の治療については治験責任医師の判断で継続できることとした。</p> <p>*本試験の計画時にはネララビンの投与量を 2200mg/m²としていたが、別試験において重篤な上行性の末梢性ニューロパシーが報告されたため、本試験においては投与量を 1500mg/m²へ減量した。なお、2200mg/m²が投与された症例は 3 例であった。</p> <p><観察期間> 治療完了後、1 年目は 3 ヶ月ごとに評価し、その後 5 年間又は再発までの期間は 6 ヶ月ごとに安全性（及び可能であれば有効性）を評価した。組み入れ後 10 年間は、生存患者を追跡することとした。</p>
評価基準	<p>本試験における主な有効性の判定基準は以下のとおりであった。</p> <p>CR：好中球数 > 1,500/μL、末梢血で芽球なし、血小板数 > 100,000/μL、骨髓細胞性 > 20%、骨髓の芽球 < 5%、髓外病変なし (T-ALL)。</p> <p>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 (T-LBL)。</p> <p>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。</p> <p>CR 及び CR* の持続期間を算出する際には、ネララビン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、寛解が維持されている間はすべて寛解期間に含めた。また、生存期間はネララビンの投与開始日を起点とし、追跡不能又は試験終了時に生存していた場合は最終確認日で追跡を終了した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：完全寛解 (Complete Response; CR) 又は部分寛解 (Partial Response; PR) が得られた患者の割合、寛解持続期間</p> <p>副次的評価項目：寛解までの期間、全生存期間、1 年後生存率</p> <p>安全性：有害事象、臨床検査、体重</p>

結果	<p><有効性> 寛解率及び寛解持続期間 CRが得られた患者は計7例（18%）であった。このうち5例は過去に寛解導入療法を2回以上受けており、残る2例は1回の寛解導入療法を受けていた。CR率は、ネララビン投与前の寛解導入療法の回数にかかわらず18%であった。CR*率は23%（9/39例）であった。 CRの持続期間の範囲（最小値～最大値）は、15.1～212.0週間であり、CR*の持続期間の範囲は4.0～215.0週間であった。</p>				
	寛解率及び寛解持続期間				
			寛解導入療法歴1回群 (11例)	寛解導入寛解導入療法歴 2回以上群 (28例)	合計 (39例)
	CR	例数 (%)	2 (18%)	5 (18%)	7 (18%)
		[95%信頼区間]	[2～52]	[6～37]	[8～34]
			持続期間 (週)	15.1～195.4 以上	15.1～212.0
	CR*	例数 (%)	3 (27%)	6 (21%)	9 (23%)
		[95%信頼区間]	[6～61]	[8～41]	[11～39]
			持続期間 (週)	4.0～195.4 以上	4.0～215.0
	<p>CR：完全寛解 CR*：CRに準ずる。ただし、造血機能の回復は伴わなくてもよい。</p>				
<p>生存期間 全投与症例39例における生存期間中央値は20.4週間（95%信頼区間：12.9～36.4週間）であった。寛解導入療法歴1回群の生存期間中央値は20.1週間（95%信頼区間：12.0～220週間）、寛解導入療法歴2回以上群の生存期間中央値は20.6週間（95%信頼区間：10.4～36.4週間）であった。</p>					
<p>1年生存率 全投与症例39例における1年生存率は31%（95%信頼区間：16～45%）であった。また、寛解導入療法歴1回群の1年生存率は36%（95%信頼区間：8～65%）、寛解導入療法歴2回以上群の1年生存率は29%（95%信頼区間：12～45%）であった。</p>					
<p><安全性> 有害事象 因果関係を問わない有害事象が全投与症例39例中38例（97%）で認められた。発現頻度の高かった有害事象はヘモグロビン減少34例（87%）、血小板数減少28例（72%）、好中球数減少25例（64%）などの血液学的な臨床検査値の異常であった。その他の主な有害事象は疲労23例（59%）、末梢性感覚ニューロパシー14例（36%）、悪心13例（33%）及び呼吸困難12例（31%）であった。</p>					

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は、「再発又は難治性の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」、用法及び用量は、「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。」である。

2) 海外第Ⅱ相臨床試験成績 (PGAA2001 試験、外国人のデータ) ^{15, 18)}

試験デザイン	
実施国	米国、カナダ及びオーストラリア
対象	診断時に 21 歳以下であった再発又は難治性の T-ALL ならびに T-LBL の患者 151 例
試験の目的	再発又は難治性の T 細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL)、ならびに T 細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T-LBL) を含む T 細胞非ホジキンリンパ腫 (T-NHL) の小児患者におけるネララビン 1 日 1 回 5 日間連日投与時の CR 率及び PR 率を検討する。
試験方法	<p>ネララビン 400mg/m²、650mg/m²、900mg/m²*¹ 又は 1200mg/m²*¹ を 5 日間連日で、1 日 1 回、1 時間かけて静脈内投与し、その後 16 日間休薬する。この 21 日間を 1 クールとして治療を繰り返す。また、症状の悪化やコントロールできない有害事象の発現、ネララビンの治療を継続しても効果が期待できない場合、もしくはネララビン治療 2 年間継続のいずれかの状態にならない限り、21 日ごとの治療クールを繰り返すこととした。</p> <p>(400mg/m² 投与例：49 例、650mg/m² 投与例：84 例、900mg/m² 投与例：18 例*²)</p> <p>※ 1：本試験において最初にネララビン 1200mg/m² を 1～5 日目に投与された患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 900mg/m² と設定した。しかし 900mg/m² へ減量した後も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、投与量をさらに減量し 650mg/m² とした。</p> <p>※ 2：1200mg/m² が投与された 1 例を含む。</p> <p><解析対象></p> <p>本試験において 650mg/m² の投与を受けた第一再発期及び第二再発期以降の患者を本項における有効性の集計解析対象 (70 例)、650mg/m² の投与を受けた患者全体を本項における安全性の集計解析対象 (84 例) とした。</p> <p>第一再発期：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</p> <p>第二再発期以降：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) 以降の再発・難治性の T-ALL/T-LBL 患者</p> <p>中枢神経浸潤症例：中枢神経浸潤 (CNS2：白血球数 5/mm³ 未満で細胞診陽性の例、CNS3：白血球数 5/mm³ 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</p> <p>髄外病変を有する症例：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)</p>
評価基準	<p>本試験における主な有効性の判定基準は以下のとおりであった。</p> <p>CR：骨髄の芽球 ≤ 5%、髄外病変なし、好中球数 > 1,500/μL、血小板数 > 100,000/μL、ヘモグロビン ≥ 10g/dL (2 歳未満) 又は ≥ 11g/dL (2 歳以上)。</p> <p>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。</p> <p>CR 及び CR* の持続期間を算出する際には、ネララビン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、寛解が維持されている間はすべて寛解期間に含めた。また、生存期間はネララビンの投与開始日を起点とし、追跡不能又は試験終了時に生存していた場合は最終確認日で追跡を終了した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：完全寛解 (Complete Response；CR) 又は部分寛解 (Partial Response；PR)、CRh* (再治療可能なレベルまでの造血機能の回復を伴う完全寛解)、CR* (造血の回復を伴わない完全寛解を含めた完全寛解)、mCR 及び mPR (骨髄での完全寛解、及び骨髄での部分寛解)、EmCR/EmPR (21 日間の 1 サイクル終了までの mCR/mPR) が得られた患者の割合</p> <p>副次評価項目：効果の持続期間・効果が得られるまでの時間、生存期間 (投与開始から死亡又は最終観察日)</p> <p>安全性：曝露量、有害事象、重篤な有害事象、死亡、有害事象による中止、ネララビンの減量ならびに血液学的及び臨床検査値の評価</p>

結果	<p><有効性> 寛解率及び寛解持続期間 第一再発期においてCRが得られたのは31例中13例、CR率は42%（95%信頼区間：25～61%）であり、CR*率は48%であった。第二再発期以降でCRが得られたのは39例中5例、CR率は13%（95%信頼区間：4～27%）であり、CR*率は23%であった。 第一再発期の患者におけるCR持続期間の範囲（最小値～最大値）は0.9～260.0週間以上であった。CRが得られた13例のうち9例では4週間以上持続し、7例では130週間以上持続した。また、CR*の持続期間は0.9～260.0週間以上であった。第二再発期以降においてはCR持続期間は4.7～36.4週間であり、CR*の持続期間は3.3～42.1週間であった。</p>			
	寛解率及び寛解持続期間			
			第一再発期 (31例)	第二再発期以降 (39例)
	CR	例数 (%)	13 (42%)	5 (13%)
		[95%信頼区間]	[25～61]	[4～27]
		持続期間 (週)	0.9～260.0 以上	4.7～36.4
	CR*	例数 (%)	15 (48%)	9 (23%)
		[95%信頼区間]	[30～67]	[11～39]
		持続期間 (週)	0.9～260.0 以上	3.3～42.1
	<p>CR：完全寛解 CR*：CRに準ずる。ただし、造血機能の回復は伴わなくてもよい。</p>			
<p>生存期間 650mg/m² 投与例における生存期間中央値は、第一再発期で33.3週間（95%信頼区間：24.1～93.6週間）、第二再発期以降で13.1週間（95%信頼区間：8.7～17.4週間）であった。</p>				
<p>1年生存率 650mg/m² 投与例における1年生存率は、第一再発期で33%（95%信頼区間：16～50%）であった。1年後に生存が確認された10例中9例は、ネララビン投与後に同種骨髄移植を受けた。第二再発期以降の1年生存率は14%（95%信頼区間：3～26%）であった。</p>				
<p><安全性> 有害事象 安全性解群対象84例において、臨床検査値異常を含む因果関係を問わない有害事象は83例（99%）で認められ、主なものは貧血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>				

注1) 本剤の承認されている効能又は効果は、「再発又は難治性の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」である。本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

- | | |
|---|---------------------------|
| 2) 比較試験 | 該当資料なし |
| 3) 安全性試験 | 「V-3. (3) 臨床薬理試験」の項参照 |
| 4) 患者・病態別試験 | 該当資料なし |
| (6) 治療的使用 | |
| 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験） | 該当資料なし |
| 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 | 承認条件により、特定使用成績調査（全例調査）を実施 |

VI. 薬効薬理に関する項目

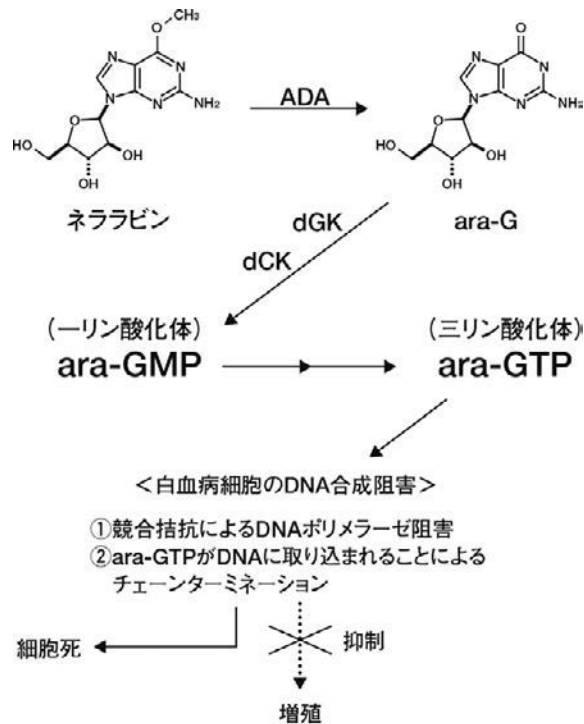
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

シタラビン

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ネララビンはアデノシンデアミナーゼ (ADA) 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 (dGK) 及びデオキシシチジンキナーゼ (dCK) 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⁷⁾。ara-GTP は、d-GTP と競合拮抗することで DNA ポリメラーゼを阻害し、さらに白血病芽球内で ara-GTP 濃度が高くなると、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¹²⁾。



ネララビンの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗腫瘍効果

1) ヒト T 細胞性白血病細胞増殖抑制作用及びその選択性 (*in vitro*)

ネララビン及びその活性代謝物 ara-G のヒト T 細胞性白血病細胞株に対する細胞障害活性とその選択性に関して、ヒト T 細胞性白血病細胞株 (MOLT-4、CEM 及び CEM CD4⁺)、ヒト B 細胞株 (IM-9) 及びヒト単球系細胞株 (U937、Monomac-6 及び THP-1) を使用して検討した。これらの細胞株をネララビンあるいは ara-G の存在下、37°C で 4 日間培養した。培養終了後、細胞 DNA をヨウ化プロピジウムで染色し、その蛍光強度を測定して細胞数の指標とした。また、ネララビン及び ara-G の IC₅₀ 値を算出した。

ヒト T 細胞性白血病細胞株である CEM、CEM CD4⁺ 及び MOLT-4 に対してネララビンは細胞増殖抑制作用を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 0.307~1.9 μM、3.4~4.4 μM 及び 0.7~1.6 μM であった。ara-G はネララビンと同程度の細胞増殖抑制効果を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 0.31~0.7 μM、3.2~5.0 μM 及び 0.63~2.3 μM であった。ヒト B 細胞株 IM-9 に対しては、ネララビン及び ara-G ともに 200 μM まで細胞増殖抑制作用を示さなかった。また、ヒト単球系細胞株である U937 及び Monomac-6 に対して、ネララビン及び ara-G はヒト T 細胞性白血病細胞株に対する作用と同程度の細胞増殖抑制作用を示した。一方、より高度に分化した単球系細胞株である THP-1 に対しては、ネララビン及び ara-G は 50 μM まで細胞増殖抑

制作用を示さなかった。

ヒト T 細胞性白血病細胞株、B 細胞株及び単球系細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株の由来	細胞名	試験 ^{*1}	増殖抑制作用：IC ₅₀ 値 (μ M) (mean ± S.D. n=4 ^{**2})	
			ネララビン	ara-G
ヒト T 細胞性白血病細胞株	CEM	A	1.9 ± 0.2	0.7 ± 0.08
		B	1.6 ± 0.14	0.6 ± 0.01
		C	0.36 ± 0.05	0.39 ± 0.07
		D	0.307 ± 0.006	0.31 ± 0.06
	CEM CD4 ^{+*3}	A	3.4 ± 0.9	5.0 ± 0.2
		B	4.4 ± 0.3	3.2 ± 0.2
	MOLT-4	A	1.6 ± 0.2	1.8 ± 0.2
		B	1.4 ± 0.02	2.3 ± 0.2
C		0.71 ± 0.06	0.65 ± 0.07	
D		0.70 ± 0.09	0.63 ± 0.05	
ヒト B 細胞株	IM-9	A	> 200	> 200
		B	> 200	> 100
ヒト単球系細胞株	U937	A	1.27 ± 0.05	0.5 ± 0.4
		B	1 ± 0.1	0.44 ± 0.04
		C	1.3 ± 0.2	0.67 ± 0.04
		D	3.9 ± 0.3	0.64 ± 0.06
		E	1.5 ± 0.4	1.0 ± 0.4
	Monomac-6	E	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.4
	THP-1	E	> 50	> 50

※1：独立した5回の試験を便宜上、試験A～Eとした。

※2：Monomac-6、THP-1ではn=6

※3：CD4を強発現するCEM細胞系株化細胞

2) マウス皮下異種移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)

ヒト T 細胞性白血病細胞株 (CEM) を用いたマウス皮下異種移植モデルにおいて、ネララビン及び ara-G の抗腫瘍効果を検討した。

T 細胞及び B 細胞が欠損し、ナチュラルキラー細胞及びリンホカイン活性化キラー細胞の活性が低下しているマウスに CEM 細胞 (10⁷ 個 / マウス) を皮下移植した。翌日から生理食塩液 (対照群)、ara-G 300mg/m²/日 (100mg/kg/日)、ネララビン 150mg/m²/日 (50mg/kg/日) 及び 300mg/m²/日 (100mg/kg/日) を 25 日間反復腹腔内又は経口投与した。最終投与日から 39 日後に腫瘍組織の重量を測定した。

ネララビンは 150 及び 300mg/m²/日 (50 及び 100mg/kg/日) の用量で 25 日間反復投与することにより、CEM 細胞の腫瘍重量を用量に応じて減少させた。その抗腫瘍効果は、腹腔内投与と経口投与で同程度であった。またネララビン 300mg/m²/日 (100mg/kg/日) での抗腫瘍効果は ara-G 300mg/m²/日 (100mg/kg/日) と同程度であり、いずれも腫瘍重量は 10% 以下となった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

Ⅶ-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度 該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間 該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 日本人における成績²⁰⁾
<成人>

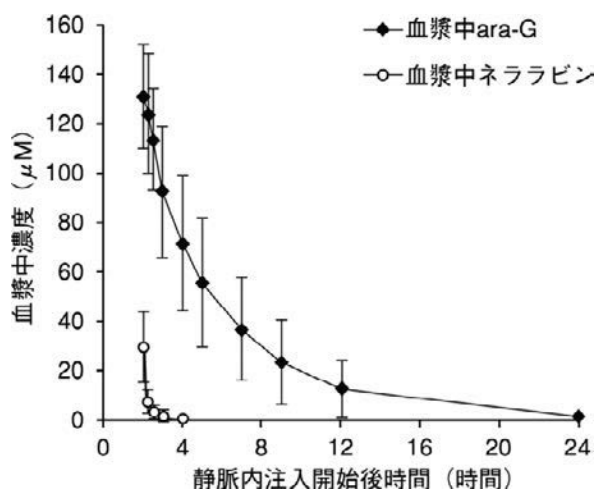
再発又は難治性の T 細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL) ならびに T 細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T-LBL) の成人患者 7 例 (T-ALL : 4 例、T-LBL : 3 例) にネララビンを 1、3、5 日目に 2 時間かけて静脈内投与した時の血漿中ネララビン及び ara-G の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下の通りであった。

成人における薬物動態パラメータ (幾何平均 (95%信頼区間))

投与量	測定対象	評価日	AUC _{0-∞} ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	Cmax (μM)	t _{1/2} (hr)	CL ^{a)} (L/hr)	Vss ^{a)} (L)
1500mg/m ²	ネララビン	1 日目	33 (18-62)	26 (14-49)	0.23 (0.16-0.34)	244 (134-446)	82 (57-117)
		5 日目	46 (29-71)	38 (25-57)	0.22 (0.13-0.38)	176 (112-278)	56 (33-98)
	ara-G	1 日目	623 (391-992)	132 (109-160)	3.0 (2.1-4.2)	12.9 (8.2-20.3)	55 (42-73)
		5 日目	572 (368-890)	124 (101-153)	2.9 (2.0-4.0)	14.1 (9.3-21.3)	58 (52-65)
1000mg/m ²	ネララビン	1 日目	36 (8-156)	28 (7-118)	0.30 (0.16-0.59)	148 (38-582)	65 (31-138)
		5 日目	30 (9-95)	23 (8-69)	0.29 (0.15-0.54)	180 (60-542)	75 (32-171)
	ara-G	1 日目	441 (263-739)	87 (65-116)	3.5 (2.8-4.5)	12.2 (7.7-19.3)	62 (31-124)
		5 日目	399 (235-677)	83 (56-123)	3.4 (1.9-6.2)	13.5 (8.3-21.9)	67 (23-197)

a) ara-G は CL/F 及び V_{ss}/F

(注) 本剤の成人の承認用量は 1 日 1 回 1500mg/m² である。



成人に 1500mg/m² 投与した時 (1 日目) の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

<小児>

再発又は難治性の T 細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL) の小児患者 4 例にネララビンを 5 日間連日 1 時間かけて静脈内投与した時の血漿中ネララビン及び ara-G の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下の通りであった。

小児における薬物動態パラメータ (幾何平均 (95%信頼区間))

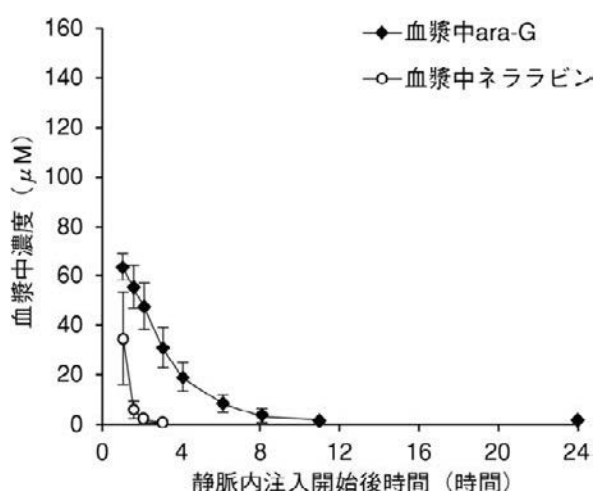
投与量	測定対象	評価日	AUC _{0-∞} (μ M·hr)	Cmax (μ M)	t _{1/2} (hr)	CL ^{a)} (L/hr)	V _{ss} ^{a)} (L)
650mg/m ²	ネララビン	1 日目	25 (6-104)	31 (7-131)	0.25 (0.13-0.47)	91 (23-360)	33 (7-151)
	ara-G		192 (114-325)	64 (52-77)	1.7 (1.3-2.1)	12.1 (7.9-18.5)	28.9 (16.6-50.5)
400mg/m ^{2b)}	ネララビン	1 日目	19, - ^{c)}	8.4, 23.7	0.21, - ^{c)}	86.5, - ^{c)}	26.5, - ^{c)}
	ara-G		78, 140	36, 45	1.9, 2.0	15.9, 11.6	43.4, 32.9

a) ara-G は CL/F 及び V_{ss}/F

b) n=2 のため、個体値を記載

c) Cmax しか検出できず

(注) 本剤の小児の承認用量は 1 日 1 回 650mg/m² である。



小児に 650mg/m² 投与した時 (1 日目) の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、「再発又は難治性の 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」である。本剤の承認されている用法及び用量は、「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 コールとして、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 コールとして、繰り返す。」である。

2) 外国人における成績²⁴⁻²⁷⁾

<成人>

血漿中 ara-G の Cmax は概して、1 時間又は 2 時間かけたネララビンの持続静注の終了時に認められ、ネララビンの Cmax よりも高かったことから、ネララビンから ara-G への迅速かつ高度な変換が示された。成人患者に本剤 1500mg/m² を 2 時間かけて持続静注したときの血漿中ネララビン及び ara-G の Cmax (幾何平均) は、各々 13.9 μ M 及び 115 μ M であった。1500mg/m² の投与 1 日目における血漿中 ara-G の AUC_{0-t} は 535 μ M·hr であり、血漿中ネララビンの AUC_{0-t} (17.8 μ M·hr) よりも 30 倍高かった。

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。

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/m^2 であった。

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/m^2 、ara-G の定常状態での見かけの分布容積は約 45L/m^2 であった。

<小児>

本剤 $104\sim 2900\text{mg/m}^2$ 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/m^2 、ara-G の定常状態での見かけの分布容積は約 32L/m^2 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/m^2 であり、ara-G の見かけのクリアランスは 10.8L/hr/m^2 であった。

3) 性差 (外国人のデータ)²⁷⁾

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。

4) 高齢者 (外国人のデータ)²⁷⁾

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。

5) 腎機能障害患者 (外国人のデータ)²⁷⁾

腎機能障害患者又は血液透析患者を対象としたネララビン及び ara-G の薬物動態試験は実施されていない。ネララビンの腎からの排泄率は低く (投与量の約 5%)、ara-G としての腎からの排泄率はこれより高い (ネララビン投与量の約 23%)。なお、第 I 相臨床試験で薬物動態を検討した成人及び小児患者をクレアチニンクリアランス (CLcr) 概算値に基づいて、腎機能正常の患者 (CLcr> 80mL/分 、n=55)、軽度の CLcr 低下患者 (CLcr= $50\sim 80\text{mL/分}$ 、n=11) 及び中等度の CLcr 低下患者 (CLcr< 50mL/分 、n=2) に三区区分すると、腎機能正常の患者と比べて、ara-G の見かけのクリアランスが、軽度の CLcr 低下患者では約 7% 低く、中等度の CLcr 低下患者では約 20~40% 低かった。なお、CLcr が 50mL/分 未満の腎機能障害患者への推奨用量のデータは十分に得られていない。

6) 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響 (外国人のデータ)

難治性の白血病患者を対象として、ネララビン 1200mg/m^2 投与の 4 時間前にフルダラビン 30mg/m^2 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 又は白血病細胞内 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^{25, 26)}。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

海外第 I 相臨床試験における薬物動態の解析は、非コンパートメント法で行った。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	T-ALL 及び T-LBL の成人患者にネララビンを $1500\text{mg}/\text{m}^2$ 静脈内投与した時のネララビンのクリアランス (CL) は $244\text{L}/\text{hr}$ (幾何平均) であり、ara-G のクリアランス (CL/F) は $12.9\text{L}/\text{hr}$ (幾何平均) であった ²⁰⁾ 。
(6) 分布容積	T-ALL 及び T-LBL の成人患者にネララビンを $1500\text{mg}/\text{m}^2$ 静脈内投与した時のネララビンの分布容積 (Vss) は 82L であり、ara-G の分布容積 (Vss/F) は 55L であった ²⁰⁾ 。
(7) 血漿蛋白結合率	ネララビン及び ara-G のヒト血漿中蛋白結合率は低く (25%未満)、 $600\ \mu\text{M}$ 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 (<i>in vitro</i>) ²⁸⁾ 。
Ⅶ-3. 吸収	該当しない
Ⅶ-4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p><参考> ネララビンは DNA 合成抑制作用を有するため、血液脳関門 (完成時期: 生後 6 ヶ月²⁹⁾) が未熟な小児では、中枢神経系に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p><参考>動物データ 雌雄マウスに ^{14}C-ネララビンの $300\text{mg}/\text{m}^2$ 単回静脈内投与したときの組織内放射能分布を検討したところ、放射能の中枢神経系への移行は低かった。 サルにネララビンを静脈内投与したときの血漿及び脳脊髄液中のネララビン及び ara-G の濃度を検討したところ、脳脊髄液における AUC は、血漿の AUC に対してネララビンでは 29%、ara-G では 23% であった³⁰⁾。</p>
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	<p><外国人のデータ> $1500\text{mg}/\text{m}^2$ の投与 1 日目における白血病芽球内の ara-G の活性 5'-三リン酸化体 (細胞内 ara-GTP) の C_{max} は、投与後 3~25 時間の間に認められ、細胞内 ara-GTP の AUC_{0-4} は $2214\ \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 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²⁷⁾。 白血病芽球の細胞内 ara-GTP 濃度は、長時間にわたって定量可能であった。ネララビンの反復投与により細胞内 ara-GTP が蓄積し、1、3、5 日目の隔日投与試験における試験 3 日目の細胞内 ara-GTP の C_{max} 及び AUC_{0-4} は、試験 1 日目の値よりも各々約 50% 及び約 30% 高かった²⁵⁾。</p> <p><参考>動物データ 雌雄マウスに ^{14}C-ネララビンの $300\text{mg}/\text{m}^2$ を単回静脈内投与したときの組織内放射能分布を検討した。投与終了直後の放射能は、腎錐体、腎髄質、胆嚢、腎皮質、唾液腺、肝臓、脾臓、子宮、大動脈及び膀胱で比較的高かった。放射能は投与 1 時間後には大部分の組織で投与直後よりも減少し、投与 12 時間後まで緩徐に減少した。投与 1 日後の組織内放射能は血液よりも高く、投与 7 日後にも大部分の組織で放射能が検出された。 投与 14 日後には中枢神経系での放射能は定量限界付近まで減少したが投与 35 日後</p>

にも精巣上体、腎錐体、下垂体及び副腎髄質などで比較的高い放射能が確認された。ブドウ膜及び皮膚での放射能は投与直後に最高となり、他の組織と同様に経時的に減少し、投与 35 日後には定量限界未満となった。

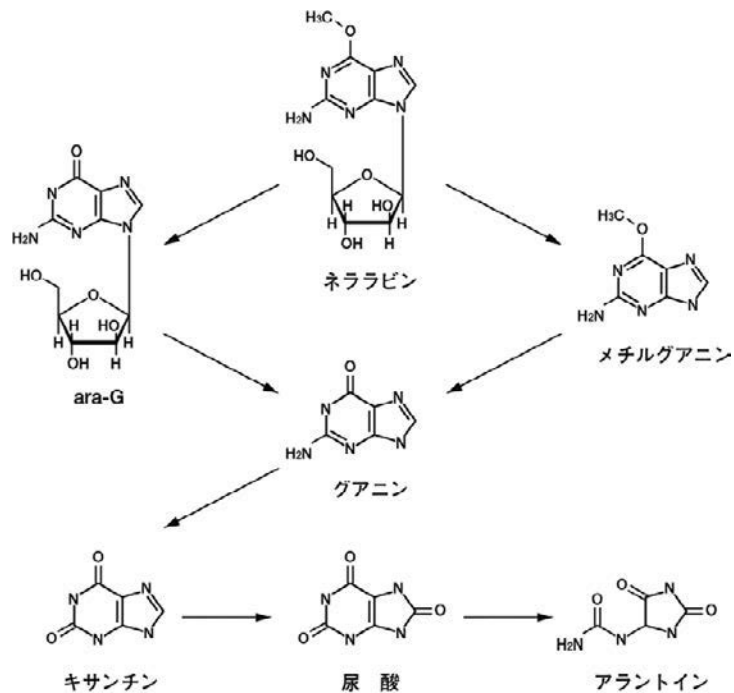
VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は肝臓で代謝されると考えられる。ヒト凍結肝細胞並びに新鮮肝細胞において¹⁴C-ネララビン又は¹⁴C ara-G の代謝物を検討した (*in vitro*)。¹⁴C-ネララビンはそれぞれ 47.7 及び 58.5% が代謝され、いずれの肝細胞においても ara-G、キサンチン及び尿酸が検出され、新鮮肝細胞ではアラントインもわずかに検出された。¹⁴C ara-G はヒト凍結肝細胞及び新鮮肝細胞でそれぞれ 6.5 及び 29.6% が代謝され、いずれの肝細胞においてもキサンチン及び尿酸が検出され、新鮮肝細胞ではアラントインもわずかに検出された³¹⁾。

<外国人のデータ>

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³¹⁾。



ネララビンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ネララビン及び ara-G は、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 100 μ M までの濃度で阻害しなかった (*in vitro*)³²⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

「VI-2. 薬理作用」の項及び「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」、「VII-3. 吸収」、「VII-4. 分布」及び「VII-5. 代謝」の項参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」、「VII-3. 吸収」、「VII-4. 分布」及び「VII-5. 代謝」の項参照

Ⅶ-6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国人のデータ>

ネララビン及び ara-G の一部は腎を經由して排泄された²⁷⁾。

(2) 排泄率

<外国人のデータ>

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% であった²⁷⁾。

(3) 排泄速度

<外国人のデータ>

成人患者における試験 1 日目のネララビン及び 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²⁷⁾。

Ⅶ-7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

Ⅶ-8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

【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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「副作用」の項参照）

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

（解説）

（1）抗悪性腫瘍剤に共通する注意として記載した。

本剤の国内における使用経験は限られており、投与中に予期しない副作用が発現する可能性がある。治療中は十分な観察と速やかな対処ができるよう専門の医療施設及び医師の管理下で投与を行うこと。本剤の使用に際しては、添付文書を熟読し、本剤投与のリスクとベネフィットを十分検討し、投与の可否を判断すること。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤投与のリスクベネフィットを十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。

（2）本剤の用量規制因子は神経毒性で、本剤の投与を中止しても完全に回復しない場合もある。

海外において実施された第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験において、本剤の神経系障害の有害事象は投与終了後にその6割以上が回復したが、一部の被験者では本剤の投与を中止しても完全には回復しない場合があった。また、重篤な神経系障害があらわれる場合もあるので、神経系障害の症状や徴候に対しては特に注意深く観察すること。

また、しびれや錯感覚などは症状が主観的であること、またその障害部位が末梢神経だけでなく他の部位（神経叢、神経根など）による場合もあることから、患者からの訴え（例えば、ボタンがかけにくい、歩きにくい、椅子から立ち上がりにくいなど）を十分に聴取すること。

神経系障害については「V-2. 用法及び用量」の項及び「VIII-8. 副作用」の項もあわせて参照のこと。

なお、海外において実施された第Ⅱ相臨床試験（成人及び小児）におけるグレード別神経系障害の有害事象一覧はそれぞれ以下のとおりである。

海外第Ⅱ相臨床試験（成人：1500mg/m²投与例）における
 グレード別神経系障害の有害事象（PGAA2002 試験及び PGAA2003 試験）
 (MedDRA/J Ver.8.1)

	例数 (%)					
	グレード					合計 (103 例)
	不明	1	2	3	4 以上	
神経系障害の有害事象発現例数	1 (1)	59 (57)	34 (33)	10 (10)	3 (3)	74 (72)
健忘	0	2 (2)	1 (1)	0	0	3 (3)
失語症	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
失調	0	1 (1)	6 (6)	2 (2)	0	9 (9)
平衡障害	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (2)
灼熱感	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
脳出血	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
昏睡	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
痙攣	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
協調運動異常	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
意識レベルの低下	0	4 (4)	1 (1)	0	1 (1)	6 (6)
注意力障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
浮動性めまい	0	14 (14)	8 (8)	0	0	22 (21)
構語障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
味覚異常	0	2 (2)	1 (1)	0	0	3 (3)
頭蓋内出血	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
頭痛	0	11 (11)	3 (3)	1 (1)	0	15 (15)
不全片麻痺	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
感覚減退	1 (1)	5 (5)	10 (10)	2 (2)	0	18 (17)
反射減弱	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
白質脳症	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
意識消失	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
代謝性脳症	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
神経障害性疼痛	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
ニューロパシー	0	0	4 (4)	0	0	4 (4)
末梢性ニューロパシー	0	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0	5 (5)
眼振	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
錯感覚	0	11 (11)	4 (4)	0	0	15 (15)
末梢性運動ニューロパシー	0	3 (3)	3 (3)	1 (1)	0	7 (7)
末梢性感覚ニューロパシー	0	7 (7)	6 (6)	0	0	13 (13)
腓骨神経麻痺	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
坐骨神経痛	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
感覚障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
感覚消失	0	0	2 (2)	0	0	2 (2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
傾眠	0	21 (20)	3 (3)	0	0	24 (23)
会話障害	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
振戦	0	2 (2)	3 (3)	0	0	5 (5)

海外第Ⅱ相臨床試験（小児：650mg/m²投与例）における
 グレード別神経系障害の有害事象（PGAA2001 試験）
 (MedDRA/J Ver.8.1)

	例数 (%)					
	グレード					合計 (84 例)
	不明	1	2	3	4 以上	
神経系障害の有害事象発現例数	1 (1)	12 (14)	13 (15)	12 (14)	7 (8)	32 (38)
頭痛	0	7 (8)	2 (2)	3 (4)	2 (2)	14 (17)
傾眠	0	1 (1)	3 (4)	1 (1)	1 (1)	6 (7)
感覚減退	0	1 (1)	1 (1)	3 (4)	0	5 (6)
末梢性ニューロパシー	0	0	3 (4)	2 (2)	0	5 (6)
末梢性感覚ニューロパシー	0	0	0	5 (6)	0	5 (6)
痙攣	0	0	0	0	3 (4)	3 (4)

運動機能障害	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (4)
神経系障害	0	1 (1)	2 (2)	0	0	3 (4)
錯感覚	0	0	2 (2)	1 (1)	0	3 (4)
末梢性運動ニューロパシー	0	1 (1)	0	2 (2)	0	3 (4)
振戦	0	1 (1)	2 (2)	0	0	3 (4)
失調	0	1 (1)	0	1 (1)	0	2 (2)
構語障害	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
脳症	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)
大発作痙攣	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
水頭症	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
筋緊張亢進	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
反射減弱	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
嗜眠	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
精神的機能障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
麻痺	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
感覚消失	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
てんかん重積状態 ^{a)}	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
第3脳神経麻痺	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
第6脳神経麻痺	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)

a) てんかん重積状態：グレード5

VIII-2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

【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

(解説)

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

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）

(解説)

(1) (2) 神経系障害の発現リスクに関連のある因子として、中枢神経系（CNS）浸潤を認める患者が、海外の臨床試験での探索的解析結果により示唆されている。髄腔内化学療法による治療歴のある患者又は現在髄腔内化学療法にて治療中の患者、あるいは全脳・全脊髄への放射線照射の治療歴のある患者は、CNS浸潤を認めている可能性があるため、本剤投与により神経系障害の発現リスクが高まる可能性がある。したがって、このような患者に投与する際は、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

(3) 本剤及び本剤の活性代謝物 (9-β-D-アラビノフラノシルグアニン (ara-G)) はその一部が腎から排泄されるため、腎機能障害のある患者においては血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能障害患者に対して本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。〔Ⅶ-1. (3) 5) 腎機能障害患者〕の項参照)

(4) 本剤の肝機能障害患者に対する薬物動態は検討されていないが、本剤は主に肝臓で代謝されるので、肝機能障害のある患者においては血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、肝機能障害患者に対して本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

(5) 「Ⅷ-9. 高齢者への投与」の項参照

Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

<p>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ので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。</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>(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>

(解説)

(1) 本剤の投与により免疫抑制の状態にある患者に生ワクチンを接種すると、ワクチンとして接種した病原体が増殖し、病原性を表す可能性がある。したがって、本剤投与中は、生ワクチンの接種を行わないこと。

(2) 海外において実施された成人及び小児を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、傾眠がそれぞれ 23%、7%にみられた。本剤投与後に、自動車の運転など危険を伴う機械を操作する際には傾眠の発現によって重大な事故を引き起こすおそれがあるので十分注意するよう患者を指導すること。

(3) 本剤は動物実験 (ウサギ) において催奇形性が認められている。したがって、本剤投与中に妊娠した場合に胎児に異常が認められるおそれがあることについて、本剤を投与する患者だけでなくそのパートナーに対しても十分に説明し適切な避妊を行うよう指導すること。〔Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照。)

Ⅷ-7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

(解説)

In vitro において、アデノシンデアミナーゼ (ADA) 阻害薬 (例、ペントスタチン) により、ネララビンの細胞増殖抑制作用が著明に減弱したという結果が得られている。ネララビンは ADA によって ara-G に変換され細胞障害活性を示すため、ペントスタチンのような ADA 阻害作用を有する薬剤と併用すると、ネララビンから ara-G への変換が阻害され、ネララビンの作用が減弱される可能性がある。また、ペントスタチン等の ADA 阻害薬との併用に関しての臨床試験も実施していないので、併用した場合の安全性についても確認されていない。したがって、出来るだけ ADA 阻害作用を有する薬剤との併用は避けること。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

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国内第I相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は以下のとおりであった。

成人：7例に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、傾眠7例（100%）、悪心5例（71%）、リンパ球数減少、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加各4例（57%）であった。

小児：6例に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、白血球数減少5例（83%）、リンパ球数減少4例（67%）、ヘモグロビン減少、尿潜血陽性、好中球数減少各3例（50%）であった。

（解説）

海外臨床試験において、成人を対象とした2つの第II相臨床試験103例と小児を対象とした1つの第II相臨床試験84例及び国内第I相臨床試験における成人7例、小児6例に認められた主な有害事象（本剤との関連性の有無にかかわらず発現した事象）を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

（解説）

本剤の投与により、これらの重篤な神経系障害が発現する場合がある。本剤の神経毒性の発現機序については、神経組織におけるミトコンドリア障害が関与している可能性が考えられるが、それを裏付けるためのエビデンスはなく現時点では不明である。

神経画像所見（MRIやCT）上に異常がなくても中枢神経毒性を示唆する症状（例：失調、片側不全麻痺など）があらわれる場合もあるので、患者の状態を十分観察し、米国国立がん研究所によるCTCAE ver.3.0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、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

なお「VIII-1. 警告内容とその理由」及び「V-2. 用法及び用量」の項もあわせて参照のこと。

【用語解説】

●意識レベルの変化（意識障害）

意識状態を示す尺度には種々のものがあるが、以下に示すように清明度を5段階に示し、その他の特殊な型の意識障害として、せん妄、錯乱、無動無言、失外套症候群がある。

意識の清明度の異常	清明 (alert)	正常な意識状態をさし、患者は覚醒しており、それぞれの知能状態に対応した適切な応答が可能である。
	傾眠 (somnia)	軽度の意識障害で、外からの刺激がないと眠り込んでしまうが、呼びかけなどの軽い刺激で、容易に覚醒し、名前、年齢など簡単なことは口頭でも応答が可。
	昏迷 (stupor)	体を揺り動かす、大声で質問するなど、中等度の刺激で暫くの間開眼するが、またすぐ眠り込む。検者の手を力なく握る、痛み刺激に対しそれを払いのけようとするなど、わずかな動作での応答は残るが、口頭での応答は不可。
	半昏睡 (semicoma)	ほとんど睡眠状態にあり、検者の命令への応答は不可能であるが、ときに自動的に開眼したり、四肢を動かしたりすることはある。
	昏睡 (coma)	覚醒することはなく、自動的な動作もない。しかし、痛み刺激に対する除脳硬直姿勢、逃避反射など反射的な動作は残っていることもある。ほとんどの反射が消失すると深昏睡 (deep coma) と呼ばれる。
特殊な意識障害	せん妄 (delirium)	軽度の意識混濁に興奮状態が加わり、更にせん妄の中心的症状である幻覚が存在する。幻視幻聴がみられるが幻視のほうが多い。患者と意思の疎通が困難である。
	錯乱 (confusion)	軽度の意識混濁に興奮状態が加わる点はせん妄に似ているが、幻覚はみられない。見当識、病識の障害がみられ、患者との意思の疎通は困難である。
	無動無言 (akinet mutism)	患者との意思の疎通はまったくとれず、手足の動きもみられないが、開眼していることが多く、自動的な眼球運動がかなり活発にみられる（しかし、命令に応じた眼球運動ではない）。また口唇や口中を舌圧子などで刺激すると、咀嚼、嚥下様運動が誘発される。
	失外套症候群 (apallic syndrome)	無動無言に似た状態が、大脳皮質の広範な障害による場合に用いられる。多少異なる点は必ずしも無動とはならない点で、自動的な動きが四肢にみられることもある。

(神経内科ハンドブックより改変)

●中枢神経系障害

《脳症》

原因は問わず、それによって起こる脳障害の総称。脱髄性脳症、透析性脳症、ビリルビン脳症、ピンスワンガー白質脳症、無酸素性脳症などがある。

(医学大辞典 医学書院 第1版より抜粋)

《脱髄疾患》

有髄神経線維に起こる疾患で、軸索が保たれるにもかかわらず髄鞘の崩壊が起こる状態である。典型的な病巣は中枢神経系の白質にみられ、髄鞘の消失、静脈周囲の細胞浸潤が認められる。代表的な疾患として、多発性硬化症、急性播種性脳脊髄炎、視神経脊髄炎などがある。原因は不明であるが、ウイルス感染又は自己免疫疾患ではないかと考えられている。

(南山堂医学大辞典 第18版より抜粋)

《進行性多巣性白質脳症》

パポーウイルスによる亜急性の脱髄性疾患で、悪性リンパ腫や白血病など免疫力の低下しているときにみられる稀な疾患である。癌や免疫抑制剤の投与を受けている場合でも報告されているが、最近ではAIDSの患者にみられることが多い。パポーウイルスのなかでもほとんどがJCウイルスによる。

症 状：病巣のできる部位によるが、片麻痺、感覚障害、視力低下などの局所症状を示し、進行すると痴呆を呈する。大部分は1年以内に死亡する。

検査所見：CT、MRIで白質の多巣性の病巣をみる手がかりとなるが、確定診断は病理組織の検索による。

(標準神経病学 第1版より抜粋)

《てんかん重積状態》

てんかん発作が短い間隔をおいて長時間にわたって繰り返す起り、意識障害から回復しない状態。持続時間についての定義はないが、一般には30～60分以上持続する場合をいう。てんかん重積状態には痙攣型と非痙攣型がある。痙攣型で多いのは大発作が重積する場合で、脳の外傷や抗てんかん薬の突然の中止などが原因で起こる。心機能低下や呼吸麻痺などを起こし死亡率も高い。非痙攣型として欠伸発作重積と精神運動発作重積がある。欠伸発作重積では、脳波上に3～4Hzの棘除波結合がみられ、数時間以上にわたって軽い意識障害と精神活動の低下が起こる。精神運動発作重積は稀。

(医学大辞典 医学書院 第1版より抜粋)

●末梢神経障害

末梢神経障害は機能的、解剖学的及び原因別に表3のように分類することができる。そしてさらに神経が1本だけ(正中神経や腓骨神経など大きな神経が)圧迫、外傷などの原因で障害される単神経炎、大きな神経が2本以上障害される多発性単神経炎、そして臨床的には頻度が高い多数の神経が末梢でより強く障害される型の多発神経炎の三つに分類される。

表3 末梢神経障害の分類

- | |
|-----------------------|
| I. 機能的分類 |
| 1) 感覚性ニューロパチー |
| 2) 運動性ニューロパチー |
| 3) 自律神経ニューロパチー |
| II. 解剖学的分類 |
| 1) 軸索変性型ニューロパチー |
| 2) 脱髄性ニューロパチー |
| III. 原因による分類 |
| 1) 薬物、中毒 |
| 2) 代謝(糖尿病など)、ビタミン欠乏症 |
| 3) 血液疾患(悪性貧血など) |
| 4) アルコール |
| 5) 炎症性、または感染後のニューロパチー |
| 6) 外傷、圧迫 |
| 7) リウマチ疾患、膠原病 |
| 8) サルコイドーシス |
| 9) 虚血性 |
| 10) 先天性 |
| 11) 癌性 |

(標準神経病学 第1版より抜粋)

《錯感覚》

神経支配が障害されているが完全には機能が失われていない部位での病的又は倒錯した感覚で、焼けるような、刺されるような、蟻走感があるなどの異常な感覚。英語の *dysesthesia*、*paresthesia* に対し、錯感覚、異常感覚のいずれかを対応させるということだけでなく、日本独自として、錯感覚、異常感覚の語を用い、その意味は、錯感覚とは外界から与えられた感覚刺激とは異なって感ずることを指し、異常感覚は外界からの刺激によらず自発的に生ずる自覚的な感覚異常を指すとしている(日本神経学会用語委員会の見解)。

(医学大辞典 医学書院 第1版より抜粋)

《ギラン・バレー症候群》

Guillain, Barré, Strohl によって 1916 年、[脳脊] 髄液 cerebrospinal fluid のタンパク細胞解離を特長とした予後良好な急性多発性神経根炎 acute polyradiculitis として記載された疾患。前駆症状として感冒様症状、あるいは下痢、腹痛などの腹部症状があり、その後 1~2 週間ぐらいして急性に神経症状が発現し、1 ヶ月以内に症状が完成し、以後しばらくプラトーの状態が続き、その後 3 ヶ月~1 年で徐々に回復し、多くは単相性の経過をたどる。神経症状の中心は、弛緩性の運動麻痺で、深部腱反射は早期より回復する。顔面神経麻痺、嚥下障害、構音障害、深部感覚障害、自律神経症状（不整脈、洞性頻脈、血圧の変動、発汗異常）を伴う場合がある。臨床型として、急性脱髄型と急性軸索型があり、急性脱髄型は比較的予後は良好である。急性軸索型は、グラム陰性桿菌（*Campylobacter jejuni*, Penner 19 型）感染が前駆することが多く、血清中に抗ガングリオシド抗体（GM₁、GD_{1a}）が出現し、症状は重症で回復が遷延することが多い。治療としては、血漿交換（免疫吸着 immunosorbent technique）療法（プラスマフェレーシス）、高ガンマグロブリン大量静注法などが行われている。

（南山堂医学大辞典 第 18 版より抜粋）

重大な副作用

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。

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

(解説)

本剤は細胞毒性を有しており、海外臨床試験において、本剤の投与により骨髓機能が低下し、貧血や血小板減少症、好中球減少症などの血液障害が高頻度に認められている。本剤投与中は、頻回に臨床検査を実施するなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、患者の状態を考慮の上、休薬期間の延長や本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

以下に、成人を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験における主な血液障害（貧血、血小板減少症、好中球減少症）をグレード別にまとめた結果^{注)}を示す。

海外第Ⅱ相臨床試験（成人：1500mg/m²投与例）における
グレード別血液障害の有害事象（PGAA2002 試験及び PGAA2003 試験）

	例数 (%)				合計
	グレード*				
	1	2	3	4 以上	
血液障害の有害事象発現例数	7 (7)	19 (18)	23 (22)	54 (52)	103 (100)
貧血に分類された有害事象発現例数	31 (30)	36 (35)	21 (20)	14 (14)	102 (99)
臨床検査値異常変動・ヘモグロビン ヘモグロビン減少	31 (30)	39 (38)	18 (17)	13 (13)	101 (98)
貧血	9 (9)	13 (13)	7 (7)	2 (2)	31 (30)
	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
血小板減少症に分類された有害事象 発現例数	15 (15)	13 (13)	38 (37)	23 (22)	89 (86)
臨床検査値異常変動・血小板	16 (16)	13 (13)	38 (37)	21 (20)	88 (85)
血小板数減少	4 (4)	6 (6)	7 (7)	10 (10)	27 (26)
血小板減少症	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
好中球減少症に分類された有害事象 発現例数	3 (3)	16 (16)	14 (14)	50 (49)	83 (81)
臨床検査値異常変動・好中球数	2 (2)	15 (15)	15 (15)	49 (48)	81 (79)
好中球数減少	2 (2)	6 (6)	4 (4)	12 (12)	24 (23)
好中球減少症	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)

*：グレード基準は CTC version 2.0 を用いて評価した。

注)：成人を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（2 試験）のうち、1 つの臨床試験においては、重篤でない臨床検査値異常は有害事象として報告しないことと規定されていたため、血液障害が発現していた場合でも有害事象として報告されておらず、評価基準に相違があった。したがって、基準を統一し、2 試験を併合した。

小児を対象とした第Ⅱ相臨床試験についても、成人と同じ基準でまとめた結果を表5に示した。

海外第Ⅱ相臨床試験（小児：650mg/m²投与例）における
グレード別血液障害の有害事象（PGAA2001試験）

	例数（%）				合計 (84例)
	グレード*				
	1	2	3	4以上	
血液障害の有害事象発現例数	2 (2)	6 (7)	20 (24)	55 (65)	83 (99)
貧血に分類された有害事象発現例数	10 (12)	24 (29)	38 (45)	8 (10)	80 (95)
臨床検査値異常変動・ヘモグロビン ヘモグロビン減少	11 (13) 5 (6)	23 (27) 4 (5)	38 (45) 19 (23)	8 (10) 4 (5)	80 (95) 32 (38)
血小板減少症に分類された有害事象 発現例数	19 (23)	5 (6)	23 (27)	27 (32)	74 (88)
臨床検査値異常変動・血小板 血小板数減少	16 (19) 4 (5)	5 (6) 1 (1)	32 (38) 4 (5)	18 (21) 16 (19)	71 (85) 25 (30)
好中球減少症に分類された有害事象 発現例数	5 (6)	8 (10)	14 (17)	52 (62)	79 (94)
臨床検査値異常変動・好中球数 好中球数減少 好中球減少症	5 (6) 1 (1) 0	8 (10) 0 0	15 (18) 8 (10) 0	51 (61) 22 (26) 1 (1)	79 (94) 31 (37) 1 (1)

*：グレード基準は CTC version 2.0 を用いて評価した。

重大な副作用

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。

（解説）

本剤の投与により、錯乱が報告されている。患者の精神状態を十分観察し、異常が認められた場合は、休薬期間の延長や本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【用語解説】

《錯乱状態》

思考や話、行動にまとまりを欠く状態をいう。かつては内因性精神障害（内因性精神病）で思路や会話が奔逸的に飛んだり、滅裂な思考や行動のことを意味していたが、現在では意識障害に伴う興奮状態 **excited state** をさしている。症状精神病、中毒性精神病、器質性精神病、てんかん、ヒステリー反応などで意識が混濁し、周囲を十分に認識できず、見当識が障害されて、時に幻視、幻聴などの幻覚がみられ、困惑を呈することがある。せん（譫）妄、アメンチア、もうろう状態などを包含している場合がある。

（南山堂医学大辞典 第18版より抜粋）

重大な副作用

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。

（解説）

本剤の投与後に好中球減少や白血球減少が発現し、免疫力が低下することにより敗血症や菌血症などの感染症をおこすおそれがある。頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、休薬期間の延長又は本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

重大な副作用

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。

(解説)

本剤の投与により、腫瘍崩壊症候群が発現するおそれがある。尿酸値や電解質などの臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常がみられた場合には、本剤の投与を中止し、輸液投与や高尿酸血症治療剤の投与等を行うなど、適切な処置を行うこと。

【用語解説】**《腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome)》**

腫瘍組織が化学療法により一挙に崩壊する結果、細胞内成分が血中に流出し高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症、乳酸アシドーシスを生じる病態。急性腎不全になりやすい。

化学療法に対する感受性の高いバーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病で生じやすい。

(医学大辞典 医学書院 第1版)

重大な副作用

6) 横紋筋融解症：横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

(解説)

国内外において副作用の報告が集積されたことに基づき記載した。国内症例の概要は以下の通りである。

※おおよその本剤の推定使用患者数は280人（2012年7月時点）。

本邦において報告された重篤な症状を発現した症例のうち、本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症に関連した症例の報告は2例（横紋筋融解症、血中CK増加）（2012年7月時点）。

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置等
性 年齢	原疾患・合併症		
男性 幼児	T細胞性急性リンパ性 白血病（再発） 慢性肝炎 化学療法に伴う嘔吐症 深在性真菌症	650mg/m ² 5日間	投与開始日：アラノンジ投与開始。 投与開始4日後：アラノンジ投与終了。 投与終了3日後：採血にて血中CK：6380IU/Lと著明高値あり。アルトラーゼ：87.8IU/L、CK分画はMMが90%を占めていた。 投与開始4日後の残血清にてCK：571IU/Lと上昇しており、横紋筋融解症と診断（発症は投与開始4日後）。なお、筋痛など横紋筋融解症を示唆する所見はなかった。 投与終了7日後：経過観察にて採血上CK正常値となり、軽快。腎機能異常も認めなかった。
(併用薬) アロプリノール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、シタラビン、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、ミカファンギンナトリウム、塩酸オンダンセトロン、リン酸フルダラビン、塩酸イダルビシン、メトトレキサート、L-アスパラギナーゼ			

<検査値>

検査項目名	単位	正常域 下限	正常域 上限	投与 開始日	投与開始 4日後	投与終了 3日後	投与終了 4日後	投与終了 6日後	投与終了 7日後	投与終了 12日後
クレアチンホスホキナーゼ	IU/L	55	204	27	571	6380	1775	321	142	
アルドラーゼ	IU/L	2	6			87.8				12.1
血中ミオグロビン	ng/mL	0	60			100				16

重大な副作用

7) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎（頻度不明）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等を伴う肝機能障害（9%^{注1)}、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。
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

(解説)

国内外において副作用の報告が集積されたことに基づき記載した。国内症例の概要は以下の通りである。

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・年齢			経過及び処置	
1	男・20代	T細胞リンパ芽球性リンパ腫再発（気管支喘息）	1500mg/m ² 2日間おきに計3回、2クール	肝機能障害、傾眠、好酸球（486 μ L）軽度上昇 <治療歴> シクロホスファミド投与（2日間） 塩酸ダウノルピシン投与（3日間） 硫酸ビンクリスチン投与（1日間） <本剤投与前所見> 縦隔腫瘍、脾臓、リンパ節への浸潤あり。 投与約1年9ヵ月前 HLA 一致同胞より同種末梢血幹細胞移植。 投与開始 本剤第1クール投与開始。（2日おきに計3回）自覚症状は傾眠がわずかにみられたが肝機能は正常。 投与15日後 好酸球8%（486/μ L） 投与21日後 本剤第2クール投与開始。（2日おきに計3回） 投与25日後 本剤投与中自覚症状はなかったが、 ALT 50 IU/L、LDH 231 IU/L と軽度上昇あり。好酸球8%（344/μ L） これ以降の本剤投与中止。 投与中止4日後 肝機能障害発現。 AST 1076 IU/L、ALT 1263 IU/L、LDH 1093 IU/L と肝胆道系酵素の著明な上昇を認めた。 （Common terminology criteria for adverse events v3.0, grade4） ウルソデスオキシコール酸 600mg/日を開始。CT 上肝胆道系異常なく、hepatitis（typeA、B、C）、cytomegalo、Epstein-Barr virus 肝炎は免疫学検査で否定的。 投与中止13日後 好酸球15%（1110/μ L） 投与中止17日後 T-Bil 17.17mg/dL（D-Bil 11.02mg/dL）となったためウルソデスオキシコール酸を900mg/日に増量し、プレドニゾン 30mg/日、フェノバルビタール 30mg/日を開始。 その後肝機能は著明に改善。 投与中止153日後 肝機能障害は回復。	

臨床検査値

検査項目名	投与 9日前	投与 開始日	投与 7日後	投与 21日後	投与 中止 4日後	投与 中止 5日後	投与 中止 7日後	投与 中止 17日後	投与 中止 55日後	投与 中止 143日後
T-Bil (mg/dL)		0.52	0.66	0.54	2.86			17.17	1.21	0.85
D-Bil (mg/dL)								11.02	0.50	0.18
AST (IU/L)		24	27	25	1076		2143		41	29
ALT (IU/L)		35	27	22	1263		1255		61	21
LDH (IU/L)		331	287	224	1093		1255		485	662
ALP (IU/L)	303					704		436	307	188
γ-GTP (IU/L)		170	124	73	314			96	315	53

併用薬：フルコナゾール、ウルソデスオキシコール酸、酸化マグネシウム、モンテルカストナトリウム、テオフィリン、塩酸ラニチジン、アロプリノール、プロピオン酸フルチカゾン、キシナホ酸サルメテロール

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
2	男・ 20代	T細胞リンパ芽球 性リンパ腫難治 (なし)	1500mg/m ² 2日間おきに 計2回	急性肝不全、DIC <治療歴> HyperCVAD療法(シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、 デキサメタゾン)(8コース) シタラビン投与(437日間) エトポシド投与(3日間) <本剤投与前所見> 骨髄への浸潤あり。 投与約7カ月前 自家末梢血造血幹細胞移植。 投与開始 本剤1500mg/m ² 静注投与。 投与2日後 本剤1500mg/m ² 、2回目を静注投与。 投与4日後 投与前の血液検査でAST、ALT異常高値。本剤の3回目 投与中止。急性肝不全の為、血漿交換、血小板輸血。DIC の治療、GI療法、PGE投与。 ロキソプロフェンナトリウム内服。 投与中止1日後 意識消失、心肺停止。心臓マッサージ、気管内挿管。 死亡確認。	

臨床検査値

検査項目名	投与 3日前	投与 開始日	投与 1日後	投与 3日後	投与 4日後	投与中止 1日後
白血球数(×10 ³ /μL)	8.1	6.9	5.1	6.8	8.7	9.4
赤血球数(×10 ⁴ /μL)	344	331	282	261	226	211
ヘモグロビン(g/dL)	11.1	10.3	8.9	8.1	7.2	6.7
ヘマトクリット(%)	32.5	30.7	26.5	24.9	23.4	22.4
MCV(fL)	94.5	92.7	94.0	95.4	103.5	106.2
MCH(pg)	32.3	31.1	31.6	31.0	31.9	31.8
MCHC(%)	34.2	33.6	33.6	32.5	30.8	29.9
血小板数(×10 ⁴ /μL)	4.1	4.4	3.2	1.4	0.4	0.7
AST(IU/L)	14	16	43	3715	9706	10218
ALT(IU/L)	15	16	80	4413	5472	5547
LDH(IU/L)	196	268	305	7354	13557	14181
ALP(IU/L)	203	169	249	309	306	307
γ-GTP(IU/L)	44	37		318	193	192
プロトロンビン時間(%)		65.0		19.1	13.6	
PTINR		1.19		2.89	4.06	
フィブリノゲン(mg/dL)		242		252	182	
Dダイマー(μg/mL)					33.6	
FDP(μg/mL)					97.0	

併用薬：塩酸グラニセトロン、フロセミド、塩酸オキシコドン水和物、マレイン酸プロクロロールペラジン、フルコナゾール、レボフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム

(3) その他の副作用

	10～50%未満	1～10%未満	頻度不明
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	—
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	—
皮膚	—	発疹、紅斑	—
その他	—	低カリウム血症 ^{注1)} 、低血糖症 ^{注2)} 、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	心室瀬拍

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) 小児を対象とした海外臨床試験に基づく発現頻度

(解説)

海外臨床試験（成人を対象とした2つの第Ⅱ相臨床試験103例と小児を対象とした1つの第Ⅱ相臨床試験84例）で認められた有害事象のうち、注意喚起が必要な有害事象について、成人での発現頻度をもとに「10～50%未満」と「1～10%未満」のカテゴリに分けて記載した。なお、小児のみに発現した有害事象又は小児の発現頻度が成人に比べて高かった有害事象については、脚注にその旨を記載した。

上記3つの海外臨床試験において認められた本剤との因果関係に関わらない全ての有害事象（以下、有害事象という）をそれぞれ別添に示した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病又はT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（PGAA2002試験及び2003試験）における有害事象発現状況一覧（本剤との因果関係を問わない）（成人：1500mg/m²）

別紙参照

再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病又はT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（PGAA2001試験）における有害事象発現状況一覧（本剤との因果関係を問わない）（小児：650mg/m²）

別紙参照

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照

Ⅷ-9. 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。

(解説)

十分な症例数ではないが、海外で実施されたすべての第Ⅰ相臨床試験の薬物動態試験を併合解析した結果、年齢の上昇（特に65歳以上）に伴い、試験中の時期を問わない「神経系障害全般」の有害事象の発現率が高くなる傾向がみられている。高齢者へ投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

年齢別の試験中の時期を問わない神経系障害の有害事象に関する要約表

年齢 (歳)	試験中の時期を問わない神経系障害の有害事象							
	神経系障害全般 n (%)		中枢神経系 n (%)		精神状態変化 n (%)		末梢神経系 n (%)	
	有	無	有	無	有	無	有	無
< 18	16 (55)	13 (45)	3 (10)	26 (90)	11 (38)	18 (62)	3 (10)	26 (90)
18-<65	50 (67)	25 (33)	8 (11)	67 (89)	40 (53)	35 (47)	21 (28)	54 (72)
≥ 65	17 (94)	1 (6)	6 (33)	12 (67)	14 (78)	4 (22)	5 (28)	13 (72)
≥ 18	67 (72)	26 (28)	14 (15)	79 (85)	54 (58)	39 (42)	26 (28)	67 (72)

Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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女性には、本剤による投与中及び投与終了後一定期間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。〕
- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験において遺伝毒性が報告されている。〕
- (3) 授乳中の女性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。〕

（解説）

(1) 妊婦を対象とした試験は実施しておらず、また海外における臨床試験においては妊婦に対する本剤の使用例はなく、妊婦に対する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ）において催奇形性が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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女性には、本剤による投与中及び投与終了後一定期間は妊娠を避け、適切な避妊法を使用するよう患者に指導すること。（「Ⅸ-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照）

<参考>

海外及び国内において実施したすべての臨床試験において、妊婦使用例はなかった（承認時）。

(2) マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験において遺伝毒性が報告されているので、パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を使用するよう指導すること。（「Ⅷ-15. その他の注意」の項参照）

<参考>

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者においては、精子形成期間を考慮して投与終了後少なくとも3ヵ月は適切な避妊を行うことが推奨される。また、妊娠する可能性のある女性においても、男性と同様に投与終了後少なくとも3ヵ月は適切な避妊を行うことが推奨される。

欧州添付文書においても、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び終了後少なくとも3ヵ月は適切な避妊を行うことが推奨されている。

欧州添付文書（Atriance[®] (nelarabine) 5mg/ml solution for infusion、2018年4月版）

(3) ネララビンの乳汁への移行については検討されておらず、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。しかしながら、ビダラビン及びプリン酸フルダラビンなどの本剤と同じプリン骨格を有する薬剤では、動物実験において乳汁中への移行が報告されていることから、ネララビンも乳汁中に移行する可能性が考えられる。したがって、授乳婦に対し本剤を投与する際は、授乳を避けるよう患者に指導すること。

VIII-11. 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）。

(解説)

低出生体重児（出生体重が 2500g 未満）、新生児（出生後 4 週未満）、乳児（1 歳未満）における本剤の安全性は確立されていない。海外において実施された第Ⅱ相臨床試験（小児）において、本剤の推奨用量である 650mg/m² が投与された安全性解析対象症例 84 例のうち、3 歳未満の患者は 2 例と少なく、低出生体重児及び新生児（出生後 4 週未満）の投与例はなかった。

なお、海外において実施された第Ⅱ相臨床試験（小児）にて発現した全てのグレード別神経系障害一覧は、「VIII-1. 警告内容とその理由」の項、全ての有害事象一覧については「VIII-8. 副作用」の項を参照のこと。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

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

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

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

(解説)

海外の臨床試験において、本邦での承認用量を超える用量である 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 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。

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。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認められ、場合によっては致死的な結果をもたらすおそれもあるので、過量投与が疑われた場合は本剤の投与を中止するなど、適切な対症療法を行うこと。

VIII-14. 適用上の注意

(1) 投与経路：本剤は静脈内にもみ投与すること。

(2) 投与时：

1) 本剤は希釈せずに使用すること。

2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(解説)

(1) 本剤は静脈内投与製剤である。静脈内以外の投与経路で投与しないよう注意すること。

(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ので、希釈せずに使用すること。

2) 本剤は細胞毒性を有する薬剤である。薬剤が直接体に触れることのないよう注意すること。もし万が一、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。

<参考：抗がん剤の安全な取扱に必要な防護物品>

物品名	理由・着用方法・その他
手袋	<p><素材> 抗がん剤汚染が最も起こりやすいのは手である。手袋は手のバリアプロテクションとして最も重要である。そこで問題となるのが、手袋の透過性である。手袋の外側面に付着した抗がん剤が、手袋の内側面（皮膚と接触している面）に容易に透過するとしたら、防護の意味をなさない。防護に適した手袋としてラテックス素材のものが強く推奨されている。ラテックスアレルギーのある人には、ニトリル素材のものが勧められている。</p> <p><着用方法> 手袋の着用では、2重重ね（とくに調剤やスピルの処理時）が推奨されている。また、手袋を着用する際には、ガウンの袖口の上に手袋がくるようにする。このようにすれば、前腕部は、ガウンの袖、手袋で保護されることとなる。</p> <p><着脱後> 抗がん剤に汚染された手袋を着脱した場合は、すぐに十分な流水と石けんで手を洗うことが推奨されている。抗がん剤が手の皮膚に透過してきている可能性があること、手袋の小さいピンホールや作業中の破れから抗がん剤が手の皮膚に付着している可能性を考えての処置である。</p>
マスク	調査をする過程で発生するエアゾル、スプラッシュの吸入を防ぐために着用する。
ガウン	抗がん剤が体幹、上腕に付着することを防護するために身につける。調剤時、スピルの処理時など、身体に抗がん剤が付着する可能性の高い場合に着用する。手袋と同様、抗がん剤の透過を防ぐ材質、厚さのものでなければならない。つまりガウンの外側面に抗がん剤を付着させ、ガウンを着用している医療者の衣服と接するガウンの内側で抗がん剤の透過を止められるような材質、構造が必要となる。ガウンの材質として不織布のものが推奨されている。
ゴーグル	抗がん剤の目への飛び散りを防ぐために着用する。また、抗がん剤に汚染された手指で、無意識に目や目の周囲をさわったり、目や目の周囲を汚染することを予防する。
キャップ	抗がん剤が髪に付着することを予防するために着用する。

抗がん剤を取り扱うにあたって：月刊ナーシング Vol.23 No.14 2003.12 より改変

VIII-15. その他の注意

- | |
|--|
| <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> |
|--|

(解説)

(1) ネララビンの遺伝毒性を評価するためにマウスリンフォーマ TK 試験を実施した結果、ネララビンは陽性を示し遺伝子突然変異誘発作用を有することが報告されている。また本剤と同様に DNA 合成を阻害し遺伝毒性を有する代表的な抗がん剤（シタラビン、リン酸フルダラビンあるいはメトトレキサート）では二次性悪性腫瘍（急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫など）が報告されていることから、本剤においてもがん原性を有する可能性は否定できないものと考えられる。

<マウスリンフォーマ TK 試験>

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いて、代謝活性化系非存在下及び存在下で 100～5000 μ g/mL の 3 時間処理により検討した。最高濃度は、本試験方法における推奨最高濃度である 5000 μ g/mL とした。

その結果、代謝活性化系非存在下及び存在下とも、500 μ g/mL 以上において、tk 遺伝子に局限された変異によると考えられる大コロニー数の高値（対照群に比べて最大 9 倍）及び tk 遺伝子を含む染色体領域の消失などの染色体レベルでの異常を示唆する小コロニー数の高値（最大 5 倍）がみられ、陽性を示した。なお、5000 μ g/mL での相対増殖率（RTG）はそれぞれ 14 及び 11% であった。また、本試験結果は代謝活性化系非存在下で実施した用量設定試験において陽性（ \geq 500 μ g/mL）であったことと一致していた。

(2) 本剤の性腺に対する影響については不明だが、本薬の作用機序及び以下の類薬(2018年9月現在)では精巣毒性が報告されていることを考慮すると、特に精巣関門が未熟な小児では、性腺に対して何らかの影響を及ぼす可能性が考えられる。小児及び生殖可能な年齢の患者へ投与する必要がある場合は、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮すること。

製品名 (一般名)	フルダラ [®] 静注用 50mg (フルダラビンリン酸エステル)	ロイスタチン [®] 注 8mg (クラドリビン)
効能・効果	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫 下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫	ヘアリーセル白血病 再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫
使用上の注意	その他の注意 動物実験(ラット、イヌ)において精巣毒性が認められ、4 週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。 また、男性において、本剤による治療中、精子の DNA 損傷が認められたという報告がある。	その他の注意 動物実験(カニクイザル)において、7 日間投与、21 日間休薬の投与スケジュールで 1.0mg/kg を 1 年間皮下投与したとき、精巣毒性が認められているので、性腺に対する影響を考慮すること。
	2015 年 6 月改訂(第 20 版)添付文書より抜粋	2018 年 4 月改訂(第 9 版)添付文書より抜粋

VIII-16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

サルを用いた毒性試験において評価されており、神経毒性を有することが示唆された。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

サルを用いた5及び30日間反復投与毒性試験においては無麻酔下で心電図、心拍数及び呼吸数に対して影響を及ぼさないことが示された。また、行動観察においては循環器、呼吸器系パラメータ変化に起因すると考えられる症状がほとんど認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスを用いた単回静脈内投与試験における概略の致死量は1800mg/m² (600mg/kg) を超える量と推察された。また、サルを用いた5日間静脈内投与試験における急性毒性を評価した結果、概略の致死量は3600mg/m²/日 (300mg/kg/日) と推察された。

(2) 反復投与毒性試験

マウスを用いた5日間静脈内投与試験では、1500mg/m²/日 (500mg/kg/日) 以上の群で、活動性低下、浅呼吸、眼瞼下垂などがみられ、休薬5～8日に死亡が認められたが、死因は不明であった。

サルを用いた5及び30日間静脈内投与試験では、それぞれ3600mg/m²/日 (300mg/kg/日) 群及び240mg/m²/日 (20mg/kg/日) 以上の群で死亡 (切迫と殺例含む) がみられた。神経系に対する影響として、振戦、痙攣、筋痙縮、協調運動障害、運動失調などの神経症状がみられ、高用量では非可逆的な脳・脊髄白質の変性及び空胞化並びに脳組織のミトコンドリアDNA量の低下がみられた。

神経症状の程度は用量/時間相関的で用量が高いほど早期に発現したが、休薬により軽減した。また、投与期間あるいは休薬期間に麻酔薬のケタミン塩酸塩を投与したところ、麻酔作用の増強あるいは痙攣・筋痙縮・振戦の発現がみられた。造血器及び胃腸管への影響として、頸部・腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇、脾臓萎縮、骨髓低形成及び胸腺重量の低値あるいは腸管粘膜上皮の成熟抑制がみられ、白血球数 (主に好中球数及び単球数)、赤血球数及び血小板数の減少も認められたが、休薬により消失した。

トキシコキネティクスでは、ネララビン及び活性代謝物である ara-G の AUC_{0t} は投与量に比例して増加し、性差及び反復投与による蓄積は認められなかった。

無毒性量は、マウス5日間静脈内投与試験では600mg/m²/日 (200mg/kg/日) と推定されたが、サルの5及び30日間静脈内投与試験ではそれぞれ720及び120mg/m²/日 (60及び10mg/kg/日) 未満であった。しかしながら、予定臨床投与期間に相当する5日間のマウス及びサルの反復静脈内投与試験では、それぞれ1200及び1800mg/m²/日 (400及び150mg/kg/日) まで死亡は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する生殖発生毒性試験では、ネララビンの354、1180及び3540mg/m²/日 (それぞれ30、100及び300mg/kg/日) を各群17～22匹のNZWウサギに妊娠7～19日 (妊娠0日 = 交尾確認日) に静脈内持続投与し、妊娠29日に帝王切開した。対照群には媒体 (0.45%塩化ナトリウム水溶液) を同様に投与した。

高用量は、非妊娠動物及び妊娠動物を用いた静脈内持続投与による用量設定試験の

結果を基に設定した。すなわち、非妊娠動物を用いた検討（1日8あるいは24時間の持続静脈内投与）では、 $3540\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （ $300\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）以上で、体重減少、摂餌量及び排便回数の低下、白血球数、リンパ球数、好中球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び網状赤血球数の低値がみられたことから、 $3540\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （ $300\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）に設定した。

その結果、妊娠11日におけるネララビン及び ara-G の C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加し、反復投与による蓄積は認められなかった。

母動物では、 $3540\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 群の1例で流産（妊娠22日）がみられ、更にもう1例で円背位、食欲低下、活動性低下、努力呼吸などの一般状態の悪化（妊娠11日）が観察されたため、切迫と殺した。その他、努力呼吸、食欲低下、消瘦、排便回数の低下が1～3例にみられた。また、妊娠7～25あるいは7～29日の体重増加量の低値（最大で対照群の48%の値まで減少）がみられた。

胎児では、全投薬群で骨化遅延（舌骨など）、胆嚢無発生、肺分葉異常及び胸骨分節過剰・癒合、 $1180\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 以上の群で欠指（第一指）、 $3540\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 群では口蓋裂など、用量に応じた奇形及び変異の発生頻度の増加が認められた。

以上のことから、ネララビンは催奇形性を有していると考えられ、無毒性量は母動物に対しては $1180\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （ $100\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）、胎児に対しては $354\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （ $30\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）未満と推定された。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：アラノンジ―静注用 250mg 劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること) 有効成分：ネララビン 劇薬
X-2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく） 包装に表示
X-3. 貯法・保存条件	室温保存
X-4. 薬剤取扱い上の注意点	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：本剤は静脈内にもみ投与すること。</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、ただちに多量の流水でよく洗い流すこと。</p> </div> <p>(1) 薬局での取扱い上の留意点について</p> <p>本剤は、他の抗悪性腫瘍剤と同様に細胞毒性が認められていることから、残液の廃棄に際しては十分注意すること。</p> <p>(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）</p> <p>該当しない</p> <p>(3) 調剤時の留意点について</p> <p>該当しない</p>
X-5. 承認条件等	<p>本剤は成人及び小児における再発・難治性の下記疾患に対し希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として指定されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・T細胞性急性リンパ芽球性白血病 ・T細胞性リンパ芽球性リンパ腫 ・成人T細胞白血病/リンパ腫 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>注）本剤の承認されている効能又は効果は「再発又は難治性の下記疾患： ・T細胞性急性リンパ性白血病 ・T細胞性リンパ芽球性リンパ腫」である。</p> </div>
X-6. 包装	アラノンジ―静注用 250mg（50mL） 1バイアル
X-7. 容器の材質	無色ガラス製バイアル、ゴム栓
X-8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：なし
X-9. 国際誕生年月日	2005年10月28日（米国）
X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2007年10月19日 承認番号：21900AMX01755000
X-11. 薬価基準収載年月日	2007年12月14日

X-12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-14. 再審査期間

2007年10月19日～2017年10月18日（希少疾病用医薬品）

X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X-16. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 コード	HOT（13桁）番号
アラノンジー静注用 250mg	4229402A1028	620005897	1182248020101

X-17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) Krenitsky, TA. et al. : Carbohydr. Res. 97(1), 139, 1981 [20152542]
- 2) Carson, DA. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74(12), 5677, 1977 [20152098]
- 3) Carson, DA. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76(5), 2430, 1979 [20152102]
- 4) Cohen, A. et al. : J. Clin. Invest. 61(5), 1405, 1978 [20152103]
- 5) Cohen, A. et al. : Blood 61(4), 660, 1983 [20152104]
- 6) Reist, EJ. et al. : Biochemistry 3(1), 15, 1964 [20152329]
- 7) Lambe, CU. et al. : Cancer Res. 55(15), 3352, 1995 [20152006]
- 8) Arner, ES. et al. : Pharmacol. Ther. 67(2), 155, 1995 [20152034]
- 9) Mitchell, BS. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 75(10), 5011, 1978 [20152106]
- 10) Fridland, A. Verhoef, V. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 179(4), 456, 1985 [20152039]
- 11) Rodriguez, CO Jr. et al. : Cancer Res. 59(19), 4937, 1999 [20152011]
- 12) Shewach, DS. & Mitchell, B.S. : Cancer Res. 49, 6498, 1989 [20152099]
- 13) Shewach, DS. et al. : Cancer Res. 45, 1008, 1985 [20152100]
- 14) Verhoef, V. et al. : Cancer Res. 45(8), 3646, 1985 [20152101]
- 15) Berg, SL. et al. : J. Clin. Oncol. 23(15), 3376, 2005 [20152014]
- 16) De Angelo, DJ. et al. : Blood 109(12), 5136, 2007 [20152015]
- 17) "Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>)"
- 18) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 (PGAA2001) [20160348]
- 19) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 (PGAA2002) [20160349]
- 20) 堀部敬三ほか：臨床血液 52(6), 406, 2011 [20152162]
- 21) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験 (PGA105446) [20160350]
- 22) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験併合データを用いた解析 [20160352]
- 23) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 (PGAA2003) [20160351]
- 24) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (PGAA1002) [20160346]
- 25) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (PGAA1005) [20160347]
- 26) Gandhi, V. et al. : J. Clin. Oncol. 19(8), 2142, 2001 [20152952]
- 27) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験併合データを用いた PK 解析 [20160353]
- 28) 社内資料：in vitro 血漿蛋白結合 [20160354]
- 29) 加藤隆一：臨床薬物動態学・臨床薬理学・薬物療法の基礎として, 改訂第3版, p37, 2003 [20152005]
- 30) Berg, SL. et al. : Cancer. Chemother. Pharmacol. 59(6), 743, 2007 [20152038]
- 31) 社内資料：in vitro 代謝 [20160355]
- 32) 社内資料：CYP に対する in vitro 代謝障害 [20160356]

XI-2. その他の参考文献

- Giblett, ER. et al. : Lancet 1(7914), 1010, 1975 [20152107]
- Carson, DA. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74(12), 5677, 1977 [20152098]

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

米国において ARRANON（米国の販売名）が、世界で最初（2005年10月28日）に承認された。2007年10月現在の承認国は、米国に加え、EU加盟27カ国、スイス、ノルウェー、アイスランド、カナダとなっている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国の承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

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。

米国及びEU（添付文書）における承認状況を下表に示す。なお、海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

米国における承認内容

販売名	ARRANON
剤型・規格	注射剤（静脈内点滴用液剤） 250mg/50mL
承認年月	2005年10月
効能・効果	ARRANONは2回以上の化学療法による治療の効果がみられなかったか、又は治療後に再発した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患者の治療に適応とされる。本適応は完全寛解の導入を指標とした結果に基づくものであり、生存期間の延長又はその他の臨床効果を実証するための無作為化試験は実施していない。
用法・用量	成人：ARRANONの成人に対する推奨用量は、1500mg/m ² を1日目、3日目及び5日目に2時間以上かけて持続静注し、これを21日毎に繰り返す。ARRANONは希釈せずに投与する。 小児：ARRANONの小児に対する推奨用量は、連続5日間、1日650mg/m ² を1時間以上かけて持続静注し、これを21日毎に繰り返す。ARRANONは希釈せずに投与する。 成人及び小児に対する推奨治療期間は確立されていない。臨床試験では、疾患の増悪を示す証拠が認められるか、許容範囲を超える毒性が発現するか、骨髄移植の候補者となるか、継続しても治療によるベネフィットが得られなくなるまで治療を継続することと設定した。 (2018年7月改訂)

EUにおける承認内容

販売名	Atriance
剤型・規格	注射剤（静脈内点滴用液剤） 250mg/50mL
承認年月	2007年8月
効能・効果	ネララビンは2回以上の化学療法による治療の効果がみられなかったか、又は治療後に再発したT細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）及びT細胞リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）の患者の治療に適応とされる。この患者の患者数が少ないため、これらの適応を支持する情報は限られたデータに基づいている。
用法・用量	成人（16歳以上）：ネララビンの成人に対する推奨用量は、1500mg/m ² を1日目、3日目及び5日目に2時間以上かけて持続静注し、これを21日毎に繰り返す。 小児（21歳以下）：ネララビンの小児に対する推奨用量は、連続5日間、1日650mg/m ² を1時間以上かけて持続静注し、これを21日毎に繰り返す。 臨床試験においては16～21歳の患者には、650mg/m ² と1500mg/m ² の両方の用量が用いられ、有効性及び安全性は両レジメンで同様であった。処方医は、この年齢範囲の患者を治療する際には、どちらのレジメンが適切か、検討すべきである。 4歳未満の患者の臨床薬理に関しては、限られたデータしか得られていない。 (2018年4月改訂)

XII-2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本剤における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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女性には、本剤による投与中及び投与終了後一定期間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。〕
- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔マウスリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験において遺伝毒性が報告されている。〕
- (3) 授乳中の女性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。〕

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月改訂)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary Based on its mechanism of action and findings in animal studies, ARRANON can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. Limited available data with ARRANON use in pregnant women are insufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the pregnant woman associated with untreated leukemia or lymphoma (see <i>Clinical Considerations</i>). In animal reproduction studies, intravenous administration of nelarabine to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in teratogenicity at maternal doses below the recommended human adult dose of 1500 mg/m²/day (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Clinical Considerations Disease-associated maternal and/or embryo-fetal risk There are risks to the mother from untreated leukemia or lymphoma, including anemia, thrombocytopenia, and death.</p> <p>Data Animal Data In an embryo-fetal development study in which pregnant rabbits were administered daily doses of nelarabine during organogenesis, increased incidences of fetal malformations, anomalies, and variations were observed at doses greater than or equal to 360 mg/m²/day (8-hour IV infusion; approximately 25% of the recommended human adult dose compared on a mg/m² basis), which was the lowest dose tested. Cleft palate was seen in rabbits given 3,600 mg/m²/day (approximately 2-fold the adult dose), absent pollices (digits) in rabbits given greater than or equal to 1,200 mg/m²/day (approximately 75% of the recommended adult dose), while absent gall bladder, absent accessory lung lobes, fused or extra sternbrae, and delayed ossification was seen at all doses. Maternal body weight gain and fetal body weights were reduced in rabbits given 3,600 mg/m²/day (approximately 2-fold the adult dose), but could not account for the increased incidence of malformations seen at this or lower administered doses.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月改訂)	<p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of nelarabine or ara-G in human or animal milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child from ARRANON, such as severe neurological reactions, advise women not to breastfeed during treatment with ARRANON.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> ARRANON can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting treatment with ARRANON.</p> <p><u>Contraception</u> Females ARRANON can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>, <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Because of the potential for genotoxicity, advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ARRANON.</p> <p>Males Because of the potential for genotoxicity, advise males (including those who have had vasectomies) with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with ARRANON and for 3 months after the last dose [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>

(2) 小児等に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りである。

【使用上の注意】「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）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月改訂)	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ARRANON has been established in pediatric patients. The safety and effectiveness of ARRANON in pediatric patients has been studied in a clinical trial which included 84 patients aged 21 years and younger, who had relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) or Tcell lymphoblastic lymphoma (T-LBL). The most frequent adverse events of any grade occurring on treatment in this study were hematologic laboratory abnormalities, most considered to be possibly related to nelarabine. Hematologic toxicity observed in the pediatric population was higher than that seen in the adult population. However, the incidence observed on this study was similar to that observed with other cytotoxic agents used for treatment of relapsed /refractory T-ALL/ T-LBL in this population [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i>, <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>Nervous system adverse reactions, regardless of drug relationship, have been reported for 42% of pediatric patients across the Phase I and Phase II trials. The incidence of nervous system adverse reactions was less in the pediatric population than that seen in adult patients with relapsed/refractory T-ALL/T-LBL [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>Due to lack of long-term follow up data, a determination of the impact of ARRANON on the growth and pubertal development of pediatric patients cannot be made.</p>
英国の SPC (2018年4月改訂)	Limited clinical pharmacology data are available for patients below the age of 4 years.

XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料

<参考>

CTCAE ver.3.0のグレード基準のうち、本剤投与により特に注意すべき有害事象である「神経系障害」を下表に抜粋した。

「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 - 2004年10月27日」より抜粋

神経 NEUROLOGY						
		Grade				
有害事象	Short Name	1	2	3	4	5
検索上の注意: 注意欠陥障害(Attention Deficit Disorder:ADD)は、認知障害【神経NEUROLOGY-Cognitive】にgradingする。						
検索上の注意: 受容性失語や表出性失語(Aphasia, receptive and/or expressive)は、言語障害【神経NEUROLOGY-Speech】にgradingする。						
無呼吸 Apnea	無呼吸 Apnea	—	—	あり	呼吸を要する	死亡
くも膜炎/髄膜炎/神経根炎 Arachnoiditis/ meningismus/ radiculitis	くも膜炎/髄膜炎/神経根炎 Arachnoiditis	症状があるが、機能障害はない 内科的治療を要する	症状があり(例: 羞明, 悪心), 機能障害はあるが、日常生活に 支障がない	症状があり、日常生活に支障あり	生命を脅かす; 活動不能/動作不能(例: 対麻痺)	死亡
関連AE: 発熱 (ANC < 1.0 x 10 ³ /Lと定義される好中球減少がない場合【全身症状CONSTITUTIONAL-Fever】; Grade 3-4の好中球減少を伴う感染【臨床的または微生物学的に確認】-選択【感染INFECTION-Infection】; 好中球数が正常またはGrade 1-2の好中球減少を伴う感染-選択【感染INFECTION-Infection】; 好中球数が不明な感染-選択【感染INFECTION-Infection】; 疼痛-選択【疼痛PAIN-Pain】; 嘔吐【消化管GASTROINTESTINAL-Vomiting】						
運動失調 (協調運動障害) Ataxia (incoordination)	運動失調 Ataxia	症状がない	症状があるが、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり; 補助器具を要する	活動不能/動作不能	死亡
注: 運動失調 (協調運動障害)は、内科的治療または外科的処置の結果によるものである。						
脳神経腫瘍 Brachial plexopathy	脳神経腫瘍 Brachial plexopathy	症状がない	症状があるが、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり	活動不能/動作不能	死亡
中枢神経系脳血管虚血 CNS cerebrovascular ischemia	中枢神経虚血 CNS ischemia	—	症状がなく、画像所見のみ	≤24時間の一過性脳虚血発作(TIA)	脳血管障害(脳卒中) >24時間の神経障害	死亡
検索上の注意: 中枢神経出血(CNS hemorrhage/bleeding)は、中枢神経出血【出血HEMORRHAGE-Hemorrhage, CNS】にgradingする。						
中枢神経壊死/囊胞形成 CNS necrosis/cystic progression	中枢神経壊死 CNS necrosis	症状がなく、画像所見のみ	症状があるが、日常生活には支障がない;内科的治療を要する	症状があり、日常生活に支障あり; 高圧酸素療法を要する	生命を脅かす; 活動不能/動作不能; 中枢神経壊死/囊胞形成の予防または治療のための外科的処置を要する	死亡
認知障害 Cognitive disturbance	認知障害 Cognitive disturbance	作業/学業/日常生活に支障のない軽度の認知障害;特別な教育/器具は要さない	中等度の認知障害; 作業/学業に支障があるが、自立した生活は可能;専門職員による短時間の定期的ケアを要する	高度の認知障害; 作業/学業に重大な障害	日常生活が不可能; 専門職員による常時ケアまたは入院を要する	死亡
注: 認知障害は、注意欠陥障害(ADD)に適用することもある。						
錯乱 Confusion	錯乱 Confusion	一過性の錯乱。見当識障害。集中力の欠如	錯乱。見当識障害。短時間の集中力の欠如 機能障害はあるが日常生活に支障なし	錯乱またはせん妄 日常生活に支障あり	自傷他害の危険あり; 入院を要する	死亡
注: 注意欠陥障害 (Attention Deficit Disorder:ADD)は、認知障害【神経NEUROLOGY-Cognitive】にgradingする。						
検索上の注意: 脳神経障害(Cranial neuropathy)は、神経障害【神経NEUROLOGY-Neuropathy】としてgradingする。						
めまい Dizziness	めまい Dizziness	頭位変換または眼振の時のみ; 機能障害はない	機能障害はあるが、日常生活に支障がない	日常生活に支障あり	活動不能/動作不能	—
注: めまいには、平衡失調、ふらつき(light-headedness)、回転性めまいを含める。						
関連AE: 神経障害; 脳神経-選択【神経NEUROLOGY-Neuropathy】; 失神【神経NEUROLOGY-Syncope】						

神経 NEUROLOGY						
		Grade				
有害事象	Short Name	1	2	3	4	5
検索上の注意: 受容性不全失語や表出性不全失語(Dysphasia, receptive and/or expressive)は、言語障害(例: 不全失語または失語)【神経NEUROLOGY-Speech】にgradingする。						
脳症 Encephalopathy	脳症 Encephalopathy	—	軽度の徴候または症状; 日常生活に支障がない	徴候または症状があり、日常生活に支障あり;入院を要する	生命を脅かす; 活動不能/動作不能	死亡
関連AE: 認知障害【神経NEUROLOGY-Cognitive】; 錯乱【神経NEUROLOGY-Confusion】; めまい【神経NEUROLOGY-Dizziness】; 記憶障害【神経NEUROLOGY-Memory】; 精神状態【神経NEUROLOGY-Mental】; 気分変動-選択【神経NEUROLOGY-Mood】; 精神病(幻覚/妄想)【神経NEUROLOGY-Psychosis】; 傾眠/意識レベルの低下【神経NEUROLOGY-Somnolence】						
随意的運動/不随意運動/静止不能 Extrapyramidal/involuntary movement/restlessness	不随意運動 involuntary movement	軽度の不随意運動があるが機能障害はない	中等度の不随意運動があり機能障害はあるが、日常生活に支障はない	高度の不随意運動または斜頸により日常生活に支障あり	活動不能/動作不能	死亡
検索上の注意: 頭痛/神経障害による疼痛(headache/neuropathic pain)(例: 頸痛, 神経痛, 幻肢痛, 感染後神経痛または疼痛性神経障害)は、疼痛-選択【疼痛PAIN-Pain】にgradingする。						
水頭症 Hydrocephalus	水頭症 Hydrocephalus	症状がなく、画像所見のみ	軽度-中等度の症状があるが、日常生活に支障はない	高度の症状または神経障害により日常生活に支障あり	活動不能/動作不能	死亡
易刺激性(3歳未満の小児) Irritability (children < 3 years of age)	易刺激性 Irritability	軽症; 簡単に治まる	中等症; 注意を要する	重症; 治まらない	—	—
喉頭神経障害 Laryngeal nerve dysfunction	喉頭神経 Laryngeal nerve	症状がなく、診察/検査のみで視力を確認	症状があるが日常生活に支障なし;治療を要さない	症状があり、日常生活に支障あり;治療を要する(例: 甲状腺形成術, 声帯注射)	生命を脅かす; 気管切開を要する	死亡
脳脊髄液漏出 Leak, cerebrospinal fluid (CSF)	髄液漏 CSF leak	一過性の頭痛; 体位の工夫を要する	症状があるが日常生活に支障なし;アラッドパッチを要する	症状があり、日常生活に支障あり;外科的処置を要する	生命を脅かす; 活動不能/動作不能	死亡
注: 脳脊髄液漏出は手術に付随して起こり、>72時間持続する脳脊髄液漏出に適用することもある。						
白質脳症(画像所見) Leukoencephalopathy (radiographic findings)	白質脳症 Leukoencephalopathy	軽度のくも膜下腔拡大; 軽度の脳室拡大; 脳室周囲の白質または<1/3の大幅白質に小さな(単発多発問わず)星状のT2強調像	中等度のくも膜下腔拡大; 中等度の脳室拡大; 半額門に至る、または大幅白質の1/3-2/3にまで拡大した星状のT2強調像	高度のくも膜下腔拡大; 高度の脳室拡大; 白質のおおむね全体に及ぶT2強調像またはび慢性低吸収域(CT)	—	—
注: 白質脳症とは、白質のび慢性病変であって、特に壊死を伴わないものをさす。白質脳症(画像所見)には神経組織の欠損であるラクナ(lacuna)を含めない。						
記憶障害 Memory impairment	記憶障害 Memory impairment	機能障害がない記憶障害	記憶障害により機能障害があるが、日常生活には支障がない	記憶障害により日常生活に支障あり	健忘症	—
精神状態 Mental status	精神状態 Mental status	—	ミニメンタルテスト(MMSE)で年齢および教育レベル標準値を1-3ポイント下回る	MMSEで年齢および教育レベル標準値を>3下回る	—	—

7 Folstein MF, Folstein, SE and McHugh PF (1975) "Mini-Mental State: A Practical Method for Grading the State of Patients for the Clinician," Journal of Psychiatric Research, 12: 189-198

神経 NEUROLOGY						Page 3 of 4
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
気分変動 選択: Mood alteration-Select: —興奮Agitation —不安Anxiety —鬱Depression —多幸Euphoria	気分変動-選択: Mood alteration-Select	軽度の気分変動, ただし機能障害はない	中等度の気分変動により機能障害はあるが, 日常生活に支障はない;薬物治療を要する	高度の気分変動により日常生活に支障あり	自殺企図; 自傷他害の危険あり	死亡
脊髄炎 Myelitis	脊髄炎 Myelitis	症状がなく, 軽度の徴候を示す(例:Babinski 徴候, Lhermitte 徴候)	脱力または感覚障害があるが, 日常生活に支障はない	脱力または感覚障害により日常生活に支障あり	活動不能/動作不能	死亡
検索上の注意: 神経障害による疼痛(Neuroathic pain)は, 疼痛-選択[疼痛PAIN-Pain]にgradingする。						
神経障害: 脳神経-選択: Neuropathy: cranial-Select: —第I 脳神経CN I 嗅覚Smell —第II 脳神経CN II 視覚Vision —第III 脳神経CN III 瞳孔, 上眼筋, 眼球運動Pupil, upper eyelid, extra ocular movements —第IV 脳神経CN IV 眼球の下方, 内転運動Downward, inward movement of eye —第V 脳神経CN V 顎運動: 顔面知覚Motor-jaw muscles; Sensory-facial —第VI 脳神経CN VI 眼球の外転Lateral deviation of eye —第VII 脳神経CN VII 顔面の運動: 味覚Motor-face; Sensory-taste —第VIII 脳神経CN VIII 聴覚および平衡感覚Hearing and balance —第IX 脳神経CN IX 咽頭の運動: 耳, 咽頭, 舌の知覚Motor-pharynx; Sensory-ear, pharynx, tongue —第X 脳神経CN X 口蓋, 咽頭, 喉頭の運動Motor-palate; pharynx, larynx —第XI 脳神経CN XI 胸鎖乳突筋および僧帽筋の運動Motor-sternomastoid and trapezius —第XII 脳神経CN XII 舌の運動Motor-tongue	神経障害: 脳神経-選択 Neuropathy: cranial-Select	症状がなく, 診察/検査によってのみ確認される	症状があるが, 日常生活に支障がない	症状があり, 日常生活に支障あり	生命を脅かす; 活動不能/動作不能	死亡
神経障害: 運動性 Neuropathy: Motor	神経障害: 運動性 Neuropathy-motor	症状がなく, 診察/検査によってのみ脱力が確認される	症状を伴う脱力により機能障害はあるが, 日常生活には支障がない	脱力により日常生活に支障あり; 歩行時にバランスの確保または補助を要する(例:杖または歩行器)	生命を脅かす; 活動不能/動作不能(例:麻痺)	死亡
注: 運動性脳神経障害(Cranial nerve motor neuropathy)は, 神経障害: 脳神経-選択[神経NEUROLOGY-Neuropathy: cranial]にgradingする。 関連AE: 喉頭神経障害[神経NEUROLOGY-Laryngeal]; 横隔神経障害[神経NEUROLOGY-Phrenic]						
神経障害: 感覚性 Neuropathy: sensory	神経障害: 感覚性 Neuropathy-sensory	症状がない; 深部腱反射消失または知覚異常(疼きを含む)があるが機能障害はない	知覚変化または知覚異常(疼きを含む)による機能障害はあるが, 日常生活には支障がない	日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常	活動不能/動作不能	死亡
注: 感覚性脳神経障害(Cranial nerve sensory neuropathy)は, 神経障害: 脳神経-選択[神経NEUROLOGY-Neuropathy: cranial]にgradingする。						
人格/行動 Personality/behavioral	人格 Personality	変化はあるが, 患者または家族にとって有害な影響はない	患者または家族にとって有害な変化	精神医学的治療を要する	自傷他害の危険あり; 入院を要する	死亡
横隔神経障害 Phrenic nerve dysfunction	横隔神経 Phrenic nerve	症状がなく, 診察/検査によってのみ脱力が確認される	症状があるが, 日常生活に支障はない; 治療を要しない	顕著な機能障害; 処置を要する(例:横隔神経腫)	生命を脅かす呼吸障害; 人工呼吸を要する	死亡

神経 NEUROLOGY						Page 4 of 4
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
精神病(幻覚/妄想) Psychosis (hallucinations/delusions)	精神病 Psychosis	—	一過性	日常生活に支障あり; 薬物療法, 監視または拘束を要する	自傷他害の危険あり; 生命を脅かす	死亡
錐体路障害 (例: 筋緊張, 反射亢進, Babinski 反射陽性, 巧緻協調運動障害) Pyramidal tract dysfunction (e.g., ↑ tone, hyperreflexia, positive Babinski, ↓ fine motor coordination)	錐体路障害 Pyramidal tract dysfunction	症状はなく, 診察/検査でのみ確認される異常	症状あり, 機能障害はあるが日常生活には支障はない	日常生活に支障あり	活動不能/動作不能; 麻痺	死亡
痙攣 Seizure	痙攣 Seizure	—	単発の短時間の全般的発作; 鎮痙薬で良好にコントロールされる発作, または日常生活に支障のないまれな局状痙攣発作	意識喪失をきたす発作; 内科的治療を施しても全般的発作を伴うコントロール不良な痙攣	持続性/反復性/コントロール困難なあらゆる種類の痙攣(例: 痙攣重積状態, 難治性てんかん)	死亡
傾眠/意識レベルの低下 Somnolence/depressed level of consciousness	傾眠 Somnolence	—	傾眠または鎮静により機能低下をきたすが, 日常生活には支障がない	感覚鈍麻または誤速; 覚醒困難; 日常生活に支障あり	昏睡	死亡
言語障害 (例: 不全失語/失語) Speech impairment (e.g., dysphasia or aphasia)	言語障害 Speech impairment	—	自覚できる受容性失語または表出性失語, 意思疎通に支障なし	受容性失語または表出性失語; 意思疎通に支障あり	意思疎通不能	—
注: 言語障害とは, 原発性中枢神経病変を意味しており, 神経障害または臓器の機能障害によるものを意味しない。 関連AE: 喉頭神経障害[神経NEUROLOGY-Laryngeal]; 声の変化(例: 嚙声, 声の消失または変化, 喉頭炎)[肺PULMONARY-Voice]						
失神 Syncope (fainting)	失神 Syncope (fainting)	—	—	あり	生命を脅かす	死亡
関連AE: 中脳神経脳血管虚血[神経NEUROLOGY-ONS]; 伝導異常/房室ブロック-選択[不整脈CARDIAC-Conduction]; めまい[神経NEUROLOGY-Dizziness]; 上室性および結核性不整脈-選択[不整脈CARDIAC-Supraventricular]; 血管迷走神経症候[不整脈CARDIAC-Vasovagal]; 心室性不整脈-選択[不整脈CARDIAC-Ventricular]						
検索上の注意: 味覚変化(CN VII, IX)(Taste alteration (dysgeusia))は, 消化管[GASTROINTESTINAL-Taste]にgradingする。						
振戦 Tremor	振戦 Tremor	短時間または間欠的, かつ軽度; 機能障害なし	中等度の振戦; 機能障害はあるが日常生活には支障なし	高度の振戦, 日常生活に支障あり	活動不能/動作不能	—
神経-その他 (具体的に記載) Neurology-Other (Specify,)	神経-その他 Neurology-Other	軽症	中等症	重症	生命を脅かす; 活動不能/動作不能	死亡

別紙

再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病又はT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (PGAA2002 試験及び 2003 試験) における有害事象発現状況一覧 (本剤との因果関係を問わない)
(成人: 1500mg/m²)

症例数	103 例
有害事象発現例数 (%)	99 例 (96%)

有害事象	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	21 (20%)
貧血	2 (2%)
播種性血管内凝固	1 (1%)
発熱性好中球減少症	12 (12%)
溶血性貧血	1 (1%)
リンパ節炎	1 (1%)
リンパ球減少症	2 (2%)
好中球減少症	2 (2%)
汎血球減少症	2 (2%)
脾腫	1 (1%)
血小板減少症	2 (2%)
心臓障害	16 (16%)
心房細動	1 (1%)
うっ血性心不全	1 (1%)
心筋症	1 (1%)
心筋虚血	2 (2%)
心嚢液貯留	1 (1%)
洞性頻脈	8 (8%)
頻脈	3 (3%)
心室性不整脈	1 (1%)
耳および迷路障害	10 (10%)
難聴	3 (3%)
耳痛	3 (3%)
耳そう痒症	1 (1%)
老人性難聴	1 (1%)
耳鳴	2 (2%)
回転性めまい	2 (2%)
内分泌障害	1 (1%)
クッシング様	1 (1%)
眼障害	11 (11%)
片側失明	1 (1%)
結膜出血	1 (1%)
眼脂	1 (1%)
眼そう痒症	1 (1%)
強膜出血	1 (1%)
霧視	4 (4%)
視力低下	2 (2%)
視覚障害	1 (1%)
胃腸障害	70 (68%)
腹部不快感	2 (2%)
腹部膨満	6 (6%)
腹痛	9 (9%)
上腹部痛	2 (2%)

有害事象	例数 (%)
胃腸障害 (続き)	70 (68%)
大腸炎	1 (1%)
便秘	22 (21%)
下痢	23 (22%)
憩室炎	1 (1%)
口内乾燥	3 (3%)
消化不良	4 (4%)
嚥下障害	2 (2%)
便失禁	1 (1%)
胃炎	3 (3%)
消化器不調	1 (1%)
胃食道逆流性疾患	1 (1%)
歯肉出血	2 (2%)
血便排泄	1 (1%)
痔出血	1 (1%)
口唇水疱	1 (1%)
軟便	1 (1%)
メレナ	1 (1%)
口腔内出血	1 (1%)
口腔内潰瘍形成	1 (1%)
悪心	42 (41%)
食道痛	1 (1%)
口腔内不快感	1 (1%)
口腔粘膜水疱形成	2 (2%)
口腔粘膜障害	1 (1%)
口腔内痛	1 (1%)
口腔内軟組織障害	1 (1%)
直腸出血	3 (3%)
口内炎	8 (8%)
嘔吐	23 (22%)
全身障害および投与局所様態	84 (82%)
無力症	18 (17%)
胸痛	5 (5%)
悪寒 (Chills)	2 (2%)
疲労	51 (50%)
異常感	1 (1%)
歩行異常	6 (6%)
意味不明な障害	5 (5%)
注射部位反応	1 (1%)
嗜眠	1 (1%)
倦怠感	4 (4%)
小結節	1 (1%)
非心臓性胸痛	5 (5%)

有害事象	例数 (%)
全身障害および投与局所様態 (続き)	84 (82%)
浮腫	11 (11%)
末梢性浮腫	15 (15%)
疼痛	11 (11%)
圧痕浮腫	1 (1%)
発熱	24 (23%)
悪寒 (Rigors)	8 (8%)
腫脹	1 (1%)
肝胆道系障害	1 (1%)
肝機能異常	1 (1%)
免疫系障害	1 (1%)
過敏症	1 (1%)
感染症および寄生虫症	40 (39%)
菌血症	1 (1%)
気管支炎	2 (2%)
カンジダ症	1 (1%)
カテーテル関連感染	2 (2%)
蜂巣炎	1 (1%)
真菌感染	1 (1%)
単純ヘルペス	3 (3%)
帯状疱疹	2 (2%)
感染症	9 (9%)
インフルエンザ	2 (2%)
喉頭炎	1 (1%)
大葉性肺炎	1 (1%)
肺感染	2 (2%)
鼻咽頭炎	3 (3%)
中耳炎	1 (1%)
咽頭炎	1 (1%)
肺炎	8 (8%)
肺真菌症	1 (1%)
腎盂腎炎	1 (1%)
敗血症	2 (2%)
副鼻腔炎	7 (7%)
軟部組織感染	1 (1%)
ブドウ球菌感染	1 (1%)
レンサ球菌性菌血症	1 (1%)
上気道感染	4 (4%)
尿路感染	2 (2%)
ウイルス感染	1 (1%)
創傷感染	1 (1%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (10%)
血性水疱	1 (1%)
挫傷	2 (2%)
擦過傷	1 (1%)
転倒	2 (2%)
処置後痛	1 (1%)
肋骨骨折	1 (1%)

有害事象	例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症 (続き)	10 (10%)
引っかき傷	1 (1%)
輸血反応	1 (1%)
臨床検査	40 (39%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1%)
血中ビリルビン増加	3 (3%)
血中クレアチニン増加	2 (2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1%)
血中尿素増加	1 (1%)
尿中血	1 (1%)
心雑音	1 (1%)
ヘモグロビン減少	31 (30%)
心拍数不整	1 (1%)
好中球数減少	24 (23%)
血小板数減少	27 (26%)
体重減少	4 (4%)
体重増加	1 (1%)
白血球数減少	3 (3%)
代謝および栄養障害	28 (27%)
食欲不振	9 (9%)
食欲減退	2 (2%)
脱水	7 (7%)
高血糖	6 (6%)
高カリウム血症	2 (2%)
高ナトリウム血症	1 (1%)
高尿酸血症	4 (4%)
低アルブミン血症	1 (1%)
低カルシウム血症	3 (3%)
低カリウム血症	4 (4%)
低マグネシウム血症	4 (4%)
低ナトリウム血症	3 (3%)
代謝障害	1 (1%)
筋骨格系および結合組織障害	42 (41%)
関節痛	9 (9%)
関節炎	1 (1%)
背部痛	8 (8%)
骨痛	1 (1%)
胸壁痛	3 (3%)
顔面痛	1 (1%)
側腹部痛	1 (1%)
関節運動範囲減少	1 (1%)
筋痙縮	1 (1%)
筋攣縮	1 (1%)
筋力低下	8 (8%)

有害事象	例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害 (続き)	42 (41%)
筋骨格不快感	1 (1%)
筋骨格痛	1 (1%)
筋骨格硬直	1 (1%)
筋痛	13 (13%)
頸部痛	2 (2%)
四肢痛	7 (7%)
顎痛	3 (3%)
腱炎	1 (1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (4%)
肺小結節	1 (1%)
咽頭の良性新生物	1 (1%)
皮膚癌	1 (1%)
腫瘍崩壊症候群	1 (1%)
神経系障害	74 (72%)
健忘	3 (3%)
失語症	1 (1%)
失調	9 (9%)
平衡障害	2 (2%)
灼熱感	1 (1%)
脳出血	1 (1%)
昏睡	1 (1%)
痙攣	1 (1%)
協調運動異常	1 (1%)
意識レベルの低下	6 (6%)
注意力障害	1 (1%)
浮動性めまい	22 (21%)
構語障害	1 (1%)
味覚異常	3 (3%)
頭蓋内出血	1 (1%)
頭痛	15 (15%)
不全片麻痺	1 (1%)
感覚鈍麻	18 (17%)
反射減弱	1 (1%)
白質脳症	1 (1%)
意識消失	1 (1%)
代謝性脳症	1 (1%)
神経障害性疼痛	1 (1%)
ニューロパシー	4 (4%)
末梢性ニューロパシー	5 (5%)
眼振	1 (1%)
錯感覚	15 (15%)
末梢性運動ニューロパシー	7 (7%)
末梢性感覚ニューロパシー	13 (13%)
腓骨神経麻痺	1 (1%)
坐骨神経痛	1 (1%)
感覚障害	1 (1%)

有害事象	例数 (%)
神経系障害 (続き)	74 (72%)
感覚消失	2 (2%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1%)
傾眠	24 (23%)
会話障害	1 (1%)
振戦	5 (5%)
精神障害	25 (24%)
激越	2 (2%)
不安	3 (3%)
精神緩慢	1 (1%)
錯乱状態	8 (8%)
うつ病	6 (6%)
幻覚	1 (1%)
不眠症	7 (7%)
気分動揺	1 (1%)
腎および尿路障害	15 (15%)
膀胱痛	1 (1%)
着色尿	1 (1%)
排尿困難	2 (2%)
血尿	1 (1%)
ヘモグロビン尿	1 (1%)
失禁	2 (2%)
頻尿	2 (2%)
蛋白尿	2 (2%)
腎不全	1 (1%)
腎臓痛	1 (1%)
腎尿細管壊死	1 (1%)
排尿躊躇	1 (1%)
尿失禁	2 (2%)
生殖系および乳房障害	2 (2%)
乳房分泌	1 (1%)
陰茎分泌物	1 (1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59 (57%)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1%)
呼吸音減弱	2 (2%)
気管支痙攣	1 (1%)
咳嗽	26 (25%)
肺ラ音	3 (3%)
咽喉乾燥	1 (1%)
呼吸困難	21 (20%)
呼吸困難増悪	2 (2%)
労作性呼吸困難	7 (7%)
鼻出血	8 (8%)
嘔声	2 (2%)
高炭酸ガス血症	1 (1%)
低酸素症	4 (4%)
肺浸潤	2 (2%)
鼻閉	2 (2%)

有害事象	例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (続き)	59 (57%)
鼻部障害	1 (1%)
咽喉頭疼痛	2 (2%)
胸水	10 (10%)
胸膜痛	3 (3%)
気胸	1 (1%)
後鼻漏	2 (2%)
湿性咳嗽	3 (3%)
肺うっ血	1 (1%)
肺水腫	1 (1%)
ラ音	1 (1%)
呼吸停止	1 (1%)
鼻炎	1 (1%)
鼻漏	1 (1%)
副鼻腔うっ血	4 (4%)
喘鳴	5 (5%)
皮膚および皮下組織障害	23 (22%)
脱毛症	2 (2%)
皮膚嚢腫	1 (1%)
皮膚炎	1 (1%)
剥脱性皮膚炎	1 (1%)
皮膚乾燥	1 (1%)
斑状出血	4 (4%)
紅斑	1 (1%)
多汗症	2 (2%)

有害事象	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害 (続き)	23 (22%)
挫傷発生の増加傾向	2 (2%)
寝汗	4 (4%)
そう痒症	3 (3%)
紫斑	2 (2%)
発疹	4 (4%)
斑状皮疹	1 (1%)
皮膚障害	1 (1%)
皮膚結節	1 (1%)
皮膚潰瘍	1 (1%)
顔面腫脹	2 (2%)
外科および内科処置	3 (3%)
前頭洞手術	1 (1%)
副鼻腔ドレナージ	3 (3%)
血管障害	28 (27%)
深部静脈血栓症	1 (1%)
潮紅	1 (1%)
血腫	1 (1%)
ほてり	2 (2%)
高血圧	2 (2%)
低血圧	8 (8%)
蒼白	2 (2%)
点状出血	12 (12%)
静脈炎	1 (1%)
血栓症	1 (1%)

(MedDRA/J Ver.8.1)

再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病又はT細胞リンパ芽球性リンパ腫を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (PGAA2001 試験) における有害事象発現状況一覧 (本剤との因果関係を問わない)

(小児：650mg/m²)

症例数	84 例
有害事象発現例数 (%)	66 例 (79%)

有害事象	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	6 (7%)
骨髄抑制	2 (2%)
リンパ球減少症	3 (4%)
好中球減少症	1 (1%)
胃腸障害	12 (14%)
便秘	1 (1%)
下痢	2 (2%)
悪心	2 (2%)
口内炎	1 (1%)
嘔吐	8 (10%)
全身障害および投与局所様態	8 (10%)
無力症	5 (6%)
疾患進行	1 (1%)
疲労	1 (1%)
活動状態低下	1 (1%)
発熱	2 (2%)
肝胆道系障害	2 (2%)
肝腫大	1 (1%)
門脈圧亢進症	1 (1%)
感染症および寄生虫症	13 (15%)
細菌感染	1 (1%)
細菌性敗血症	3 (4%)
耳感染	1 (1%)
真菌感染	2 (2%)
真菌性敗血症	1 (1%)
带状疱疹	1 (1%)
感染症	4 (5%)
髄膜炎	1 (1%)
真菌性肺炎	1 (1%)
ウイルス性肺炎	1 (1%)
上気道感染	1 (1%)
ウイルス感染	2 (2%)
臨床検査	54 (64%)
活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	1 (1%)
血中アルブミン減少	8 (10%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2%)
血中ビリルビン増加	8 (10%)
血中カルシウム減少	7 (8%)
血中カルシウム増加	1 (1%)
血中クレアチニン増加	5 (6%)
血中ブドウ糖減少	5 (6%)
血中マグネシウム減少	5 (6%)
血中カリウム減少	9 (11%)

有害事象	例数 (%)
臨床検査 (続き)	54 (64%)
血中カリウム増加	3 (4%)
血中ナトリウム減少	2 (2%)
ヘモグロビン減少	32 (38%)
好中球数減少	31 (37%)
血小板数減少	25 (30%)
プロトロンビン時間延長	2 (2%)
頭蓋X線異常	1 (1%)
トランスアミナーゼ上昇	10 (12%)
体重減少	1 (1%)
白血球数減少	32 (38%)
代謝および栄養障害	1 (1%)
低リン酸血症	1 (1%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5%)
関節痛	1 (1%)
筋攣縮	2 (2%)
四肢痛	2 (2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1%)
髄膜新生物	1 (1%)
神経系障害	32 (38%)
失調	2 (2%)
痙攣	3 (4%)
構語障害	1 (1%)
脳症	1 (1%)
大発作痙攣	1 (1%)
頭痛	14 (17%)
水頭症	1 (1%)
筋緊張亢進	1 (1%)
感覚鈍麻	5 (6%)
反射減弱	1 (1%)
第3脳神経麻痺	1 (1%)
嗜眠	1 (1%)
精神的機能障害	1 (1%)
運動機能障害	3 (4%)
神経系障害	3 (4%)
末梢性ニューロパシー	5 (6%)
錯感覚	3 (4%)
麻痺	1 (1%)
末梢性運動ニューロパシー	3 (4%)
末梢性感覚ニューロパシー	5 (6%)
感覚消失	1 (1%)
傾眠	6 (7%)
てんかん重積状態	1 (1%)

有害事象	例数 (%)
神経系障害 (続き)	32 (38%)
振戦	3 (4%)
第 6 脳神経麻痺	1 (1%)
精神障害	6 (7%)
激越	1 (1%)
錯乱状態	2 (2%)
妄想	1 (1%)
失見当識	1 (1%)
幻覚	3 (4%)
凝視	1 (1%)

有害事象	例数 (%)
腎および尿路障害	1 (1%)
後天性ファンコニー症候群	1 (1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2%)
低酸素症	1 (1%)
肺障害	1 (1%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1%)
血管障害	1 (1%)
高血圧	1 (1%)

(MedDRA/J Ver.8.1)

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1 〒105-6333

ARG00004ZG0001 (DK)