

# 安全性情報

## ビダラビン注射剤 アラセナー-A点滴静注用 300mg

### ペントスタチン(コホリン)との相互作用

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。さて、ビダラビン注射剤については、『コホリン静注用7.5mg』（一般名：ペントスタチン／平成6年承認／効能：成人T細胞白血病リンパ腫及びヘアリーセル白血病／発売：一般財団法人化学及血清療法研究所・日本化薬株式会社）との相互作用により、肝不全、腎不全、神経毒性等の重篤な副作用が発現することが、外国において報告されております。このため、平成6年5月、既に弊社製品『アラセナー-A点滴静注用300mg』の「使用上の注意」には警告欄を設けるなどの改訂を行い、ご案内させて頂きましたが、この度、再度ご案内申し上げます。

敬白

### 警告

ペントスタチンとの併用により、腎不全、肝不全、神経毒性等の重篤な副作用が発現したとの報告があるので、併用しないこと。



持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地

Tel No.03-3225-3873

## 相互作用の報告

\*国内では今のところ報告はありません。  
 \*\*下記文献報告は、アラセナーA及びコホリンの国内における承認効能・効果、用法・用量とは必ずしも符合致しません。

### 1. 「使用上の注意」設定の根拠となった文献

「Lack of significant activity of 2'-deoxycoformycin alone or in combination with adenine arabinoside in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (A randomized phase II trial from the Childrens Cancer Study Group)」  
 (臨床試験)

出典：J.Miser 他, Am.J.Clin.Oncol. 15(6) p490-493, 1992

対象患者：再発性リンパ性白血病の小児患者(47例)

薬剤投与：単独投与群 

ペントスタチン 10mg/m <sup>2</sup> /日
--------------------------------

 × 3日

併用群 

ペントスタチン 10mg/m <sup>2</sup> /日+ビダラビン 250mg/m <sup>2</sup> /日
--

 × 3日

以上を1クールとし、2週間後にも治療が繰り返された。

		単独投与群：1/23例(4.35%)			併用群：5/24例(20.8%)		
		発現日	症状	程度	発現日	症状	程度
副作用	5日目		感覚が鈍くなる	軽度	5日目	腎不全、肝不全〔2例〕	いずれも重篤(グレード4)*
					5日目	けいれん発作、昏睡	
					5日目	けいれん発作、脳浮腫、肺浮腫、肝不全、代謝性アシドーシス	
					17日目	急性腎不全	

\*グレード4：NIH基準(WHO基準と同等)による分類(グレード0-4)のうち、重篤度が最も高い。

以上の結果から、この用法・用量による両剤の併用により重篤な副作用が発現する可能性が示唆された。

### 2. その他参考文献

①出典：J.Miser 他, Proc. Am.Soc.Clin.Oncol. 23 : p182(C-711), 1983

対象患者：急性リンパ性白血病(ALL)等の患者(52例)

薬剤投与：1日併用群(36例) 

ペントスタチン 15mg/m <sup>2</sup>
-----------------------------

 30分後 ⇒ 

ビダラビン(用量適宜：最高1200mg/m <sup>2</sup> )
--------------------------------------

3日併用群(16例) 

ペントスタチン 15mg/m <sup>2</sup>
-----------------------------

 30分後 ⇒ 

ビダラビン(用量適宜)
-------------

 × 3日

副作用発現例数の記載なし

		1日併用群	3日併用群
副作用		嘔気、嘔吐、肝トランスアミナーゼ値の上昇、角結膜炎、錯乱	中枢神経系毒性(4例)、嘔気、嘔吐、肝トランスアミナーゼ値の上昇〔ビダラビン投与量はいずれも200~300mg/m <sup>2</sup> 〕 ※詳細不明ながらも薬剤に起因する死亡1例との記載あり

ペントスタチンの用量が15mg/m<sup>2</sup>の場合、患者は1日の併用療法には耐え得るが、3日間の併用では高い毒性が認められることが示された。

②出典：Michael S. Hershfield 他, Cancer research 43, p3451-3458, 1983

難治性T細胞急性リンパ性白血病の患者1例が、ペントスタチンにて5ヵ月間治療された。治療途中より、ビダラビンとの併用療法が行われた。

		ペントスタチン(1mg/kg)単独投与中	ペントスタチン(1mg/kg)+ビダラビン(20mg/kg)併用療法中*
副作用		軽度の結膜炎、倦怠感、顆粒球減少、血小板減少 各投与クール毎のヘマトクリット値の軽度低下	重篤な顆粒球減少、血小板減少、敗血症、錯乱、見当識障害、高ビリルビン血症(30mg/dL)、剥離性紅斑性皮疹、難治性下痢 なお、一過性の血清クレアチニン上昇及び鬱血性心疾患を合併

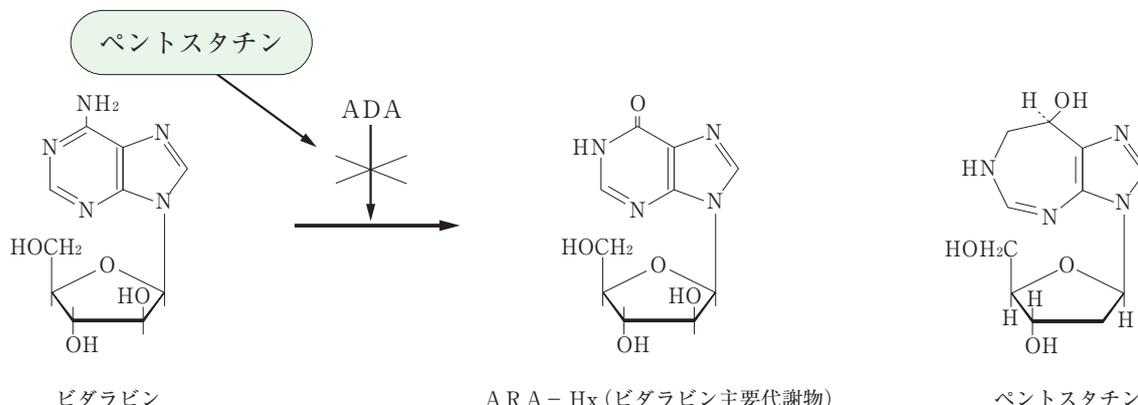
\*重篤な副作用の発現が認められたが有効性を優先し、投与は継続された。

患者は、治療終了38日目に死亡。死因については特定できなかった。また、剖検にて肝細胞壊死が認められた。

## 推測される相互作用発現機序

文献上の記載及び発現した副作用症状から、薬剤相互の毒性が高まっていることがうかがえます。ペントスタチン製剤の薬理作用のひとつに、ADA(アデノシンデアミナーゼ)酵素阻害作用があり\*、下図のようにビダラビンの代謝が阻害されることがわかっておりますが、それ以外の機序については今のところ不明です。

\*R.Agarwal, Cancer Treatment Symposia 2, P17~22, 1984



## 相互作用に関する動物実験の結果

ビダラビンとペントスタチンの相互作用を検討するため、ラットを用いた実験を行い、以下の成績を得ました(出典：持田製薬社内資料)。

### 1. 併用による血中薬物濃度の変化(ラット)

ビダラビンの単独投与では、ビダラビンは速かにAra-Hxに代謝されて血中から検出されなくなる。ところが、ペントスタチンを併用した場合、ビダラビンの高い血中濃度が持続し、ペントスタチンのアデノシンデアミナーゼ阻害作用によりビダラビンの代謝が遅延することが確認された(図1)。また、単回併用投与より7日間併用投与の方が高い血中ビダラビン濃度を示したことから、両薬剤併用の反復によりビダラビンの代謝遅延が増強されることが判明した。

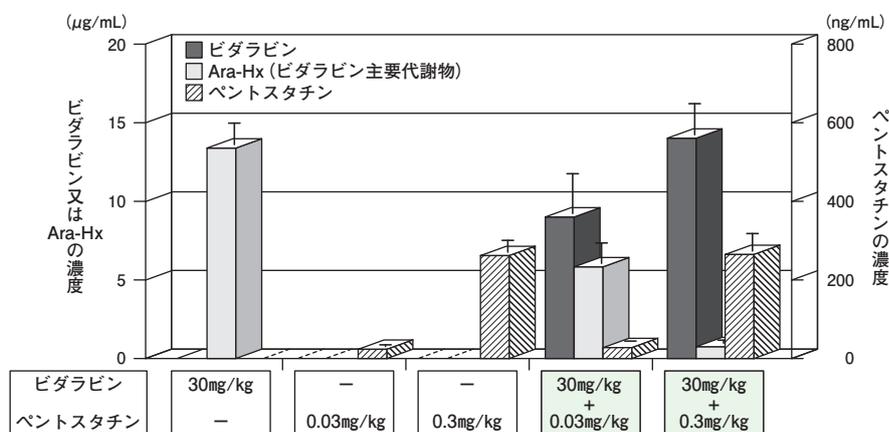


図1. ラットにおける7日間投与後の血中濃度〔最終投与15分後〕  
(併用群ではペントスタチン投与後2分以内にビダラビンを投与した。)

### 2. 併用による毒性の変化(ラット)

ビダラビンの単独投与(30mg/kg：臨床用量の3倍)では著明な毒性はみられず、ビダラビン(30mg/kg)とペントスタチン(0.3mg/kg：臨床用量の約3倍)により、新たに消化管障害(胃表層粘液細胞の萎縮、大腸の炎症、びらん等)が認められ、この変化が摂餌量の減少を伴う体重増加抑制の一因と推察された。また、ペントスタチン(0.3mg/kg)単独でみられたリンパ系組織のリンパ球減少及び造血器系への影響(骨髓細胞の低形成、血小板の増加、好酸球の減少等)がビダラビン(30mg/kg)との併用により、より強く認められた。

両薬剤併用による毒性の増強は、ペントスタチンのアデノシンデアミナーゼ阻害作用により、ビダラビンの血漿中濃度がより長時間に亘って持続することに起因するものと推察された。

※上記の成績は、ビダラビン製剤とペントスタチン製剤を臨床的に併用した場合、既にビダラビン製剤により認められている副作用に加えて、消化管、リンパ組織、造血器系にも副作用が起こる可能性を示唆しております。

**【警告】**

ペントスタチンとの併用により、腎不全、肝不全、神経毒性等の重篤な副作用が発現したとの報告があるので、併用しないこと。

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ペントスタチン（販売名：コホリン）を投与中の患者（「相互作用」の項(1)参照）

**（用法・用量に関連する使用上の注意）**

1. 帯状疱疹患者に投与する場合には、可能な限り早期（発症から5日以内）に投与を開始することが望ましい。
2. 薬液の調製に際しては、「適用上の注意」の項(2)に記載されている点に留意すること。なお、本剤の溶解法については、添付文書4頁の「アラセナー-A 点滴静注用300mgの溶解法」を参照すること。

**【使用上の注意】****1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 腎障害のある患者〔排泄能の低下により、本剤の作用が増強することがある。〕
- (2) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制を助長するおそれがある。〕
- (3) 膠原病の患者〔副作用があらわれやすいとの報告がある。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 乳児・幼児・小児（「小児等への投与」の項参照）

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 重篤な精神神経系の副作用（振戦、しびれ、幻覚、錯乱等）があらわれることがあるので観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止すること。
- (2) 骨髄機能抑制等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

**3. 相互作用****(1) 併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン	腎不全、肝不全、神経毒性等の重篤な副作用が発現することがある。	ペントスタチンが、ビダラビンの代謝に関与するADA（アデノシンデアミナーゼ）酵素の阻害作用を有するため、ビダラビンの血中濃度が高まることによると考えられる。

**(2) 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
キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する薬剤 アロプリノール フェブキソスタット	精神神経障害、骨髄機能抑制等のビダラビンの副作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤が、ビダラビンの主代謝物であるAra-Hxの代謝に関与するキサンチンオキシダーゼの阻害作用を有するため、Ara-Hxの血中濃度が高まることによると考えられる。

**4. 副作用****●単純ヘルペス脳炎**

総症例468例中、63例（13.5%）に副作用が認められている。その主なものは悪心・嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢等の消化器症状（6.0%）、振戦、錯乱、幻覚等の精神神経系症状（4.5%）、発疹等の過敏症状（3.0%）及び発熱（2.4%）等であった。（再審査終了時）

**●帯状疱疹**

総症例6,898例中、391例（5.7%）に副作用が認められている。その主なものは悪心・嘔気、嘔吐、食欲不振等の消化器症状（3.0%）、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常（1.1%）及び発熱（0.8%）等であった。（再審査終了時）

**(1) 重大な副作用**

- 1) **精神神経障害**（0.1～5%未満）精神神経障害（振戦、四肢のしびれ、痙攣、意識障害、幻覚、錯乱、一過性の精神障害等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。
- 2) **骨髄機能抑制**（0.1～5%未満）骨髄機能抑制（赤血球数、白血球数、血小板数の減少及びヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下）があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 3) **ショック**（0.1%未満）、**アナフィラキシー様症状**（頻度不明）ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので観察を十分に行い、血圧低下、胸内苦悶、脈拍異常、呼吸困難、悪心・嘔吐、発疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**(2) その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALPの上昇等
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇等
精神神経系	頭痛・頭重感、不眠、めまい等
過敏症	発疹、痒痒感等 <sup>注)</sup>
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘等
全身症状	発熱、全身倦怠感、疼痛、筋肉痛、体重減少
その他	注射部位の疼痛、性欲減退

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

**5. 高齢者への投与**

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

**6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。  
〔動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。  
〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

**7. 小児等への投与**

乳・幼・小児に対しては必要最小限の使用にとどめるなど、慎重に投与すること。特に、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

**8. 過量投与**

本剤の長期投与、大量投与により、精神神経障害（振戦、しびれ、錯乱等）が発現しやすくなることが示唆されている。

**9. 適用上の注意****(1) 投与経路**

本剤は低溶解性で吸収が不良なため、筋肉内及び皮下への投与は行わないこと。

**(2) 調製時**

本剤は通常、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に溶解して用いることが望ましいが、下記の点に留意すること。

- 1) 患者の状態により他の輸液を用いる場合には、結晶の析出に十分注意すること。
- 2) 輸液500mLあたり本剤2バイアルを溶解する場合には、結晶の析出に十分注意すること。
- 3) 調製した輸液と他剤との混注は本剤が析出するおそれがあるので、可能な限り避けること。
- 4) 結晶析出の有無を確認できない脂質等を含む輸液は用いないこと。
- 5) 本剤は用時調製すること。調製後、長時間放置すると結晶が析出することがあるので、溶解後は速やかに使用すること。

**(3) 投与时**

本剤を点滴静注する際は大量の輸液を用いることから、脳圧亢進等の危険な状態を招くおそれもあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与することが望ましい。