

# 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(1998年9月)に準拠して作成

抗ウイルス剤

#処方せん医薬品

**アラセナ-A 点滴静注用 300mg****ARASENA-A 300mg for I.V. Infusion**

(ビダラビン・注射用凍結乾燥製剤)

剤形	注射用凍結乾燥製剤
規格・含量	1バイアル中、ビダラビン 300mg
一般名	和名：ビダラビン(JAN) 洋名：vidarabine (INN、BAN、USAN、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：2006年1月30日 薬価基準収載年月日：2006年6月9日 発売年月日：1984年3月19日(旧販売名)
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL — — FAX — —

本IFは2011年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

## 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

## 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 一 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の特徴及び有用性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
  - (1) 和 名 ..... 2
  - (2) 洋 名 ..... 2
  - (3) 名称の由来 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
  - (1) 和 名(命名法) ..... 2
  - (2) 洋 名(命名法) ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名(命名法) ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
7. CAS登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 ..... 3
2. 物理化学的性質 ..... 3
  - (1) 外観・性状 ..... 3
  - (2) 溶解性 ..... 3
  - (3) 吸湿性 ..... 3
  - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 ..... 3
  - (5) 酸塩基解離定数 ..... 3
  - (6) 分配係数 ..... 3
  - (7) その他の主な示性値 ..... 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 3
4. 有効成分の確認試験法 ..... 3
5. 有効成分の定量法 ..... 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 ..... 4
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 ..... 4
  - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 ..... 4
  - (3) 酸価、ヨウ素価等 ..... 4
  - (4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 ..... 4
2. 製剤の組成 ..... 4
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量 ..... 4
  - (2) 添加物 ..... 4
  - (3) 添付溶解液の組成及び容量 ..... 4
3. 注射剤の調製法 ..... 4

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 4
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
6. 溶解後の安定性 ..... 5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 5
8. 電解質の濃度 ..... 5
9. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 6
10. 生物学的試験法 ..... 6
11. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 6
12. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 6
13. 力 価 ..... 6
14. 容器の材質 ..... 6
15. その他 ..... 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 7
2. 用法及び用量 ..... 7
3. 臨床成績 ..... 8
  - (1) 臨床効果 ..... 8
  - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 ..... 9
  - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 ..... 9
  - (4) 検証的試験 ..... 9
    - 1) 無作為化並行用量反応試験 ..... 9
    - 2) 比較試験 ..... 9
    - 3) 安全性試験 ..... 9
    - 4) 患者・病態別試験 ..... 10
  - (5) 治療的使用 ..... 10
    - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 ..... 10
    - 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 ..... 10

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 11
2. 薬理作用 ..... 11
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 11
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 11

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 12
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 12
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 12
  - (3) 通常用量での血中濃度 ..... 12
  - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 ..... 12
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 12
  - (1) 吸収速度定数 ..... 12
  - (2) バイオアベイラビリティ ..... 12

(3) 消失速度定数	12
(4) クリアランス	12
(5) 分布容積	12
(6) 血漿蛋白結合率	12
3. 吸 収	13
4. 分 布	13
(1) 血液-脳関門通過性	13
(2) 胎児への移行性	13
(3) 乳汁中への移行性	13
(4) 髄液への移行性	13
(5) その他の組織への移行性	13
5. 代 謝	14
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	14
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
6. 排 泄	14
(1) 排泄部位	14
(2) 排泄率	14
(3) 排泄速度	14
7. 透析等による除去率	14
(1) 腹膜透析	14
(2) 血液透析	14
(3) 直接血液灌流	14

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由	15
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	16
(1) 併用禁忌とその理由	16
(2) 併用注意とその理由	16
8. 副作用	16
(1) 副作用の概要	16
1) 重大な副作用と初期症状	16
2) その他の副作用	17
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	17
(3) 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	19
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20

13. 過量投与	20
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	20
15. その他の注意	20
16. その他	20

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	21
2. 毒 性	23
(1) 単回投与毒性試験	23
(2) 反復投与毒性試験	23
(3) 生殖発生毒性試験	23
(4) その他の特殊毒性	24

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包 装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	25
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	25
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26

## XI. 文 献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況	28
------------	----

## XIII. 備 考

その他の関連資料	29
----------	----

# I 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アラセナ-A点滴静注用300mgの有効成分であるビダラビン（通称Ara-A）は、1960年Leeら<sup>1)</sup>により合成されたアデニンアラビノシドで、その薬理作用については1965年Rudderら<sup>2)</sup>によりヘルペスウイルスやワクチニアウイルスに対する抗ウイルス作用が、1969年にはMillerら<sup>3)</sup>により水痘・帯状疱疹ウイルスに対する抗ウイルス作用が確認された。臨床的にはTaberら<sup>4)</sup>やWhitleyら<sup>5)</sup>の研究により、ビダラビンは単純ヘルペス脳炎患者の死亡率を有意に低下させ、かつ正常生活への復帰率も高いと報告された。

我国においても、基礎研究並びに臨床評価の結果、上述と同様の成績をおさめ、1984年に「単純ヘルペス脳炎」に次いで、1985年に免疫能が低下していると考えられる高齢者等といった「免疫抑制患者における帯状疱疹」に対して有用性の高い薬剤として承認された。

1990年に「単純ヘルペス脳炎」及び「免疫抑制患者における帯状疱疹」の再審査結果が公表され、効能又は効果、用法及び用量の変更はなかった。

また、従来の製剤はビダラビンの溶解性が低い為、輸液の加温などの煩雑な調製操作が必要であったが、20℃以上の室温で生理食塩液や5%ブドウ糖注射液に速やかに溶解可能となる溶解性改良製剤が2002年に一部変更として承認された。

更に、2006年、販売名をアラセナ-A点滴静注用300mgに変更した。

## 2. 製品の特徴及び有用性

1. 単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスに対して良好な最小発育阻止濃度を示す。(in vitro)
2. 単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスのチミジンキナーゼ欠損株や変異株に対しても有効です。(in vitro)
3. 単純ヘルペス脳炎、免疫抑制患者における帯状疱疹に優れた有効性を示す。
4. 1日1回の点滴静注により治療効果が得られます。
5. 副作用は以下の通りです。

### ●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)

なお、重大な副作用として精神神経障害(振戦、四肢のしびれ、幻覚、錯乱、一過性の精神障害)、骨髓機能抑制(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)、ショックが報告されています。

## II 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和 名

アラセナ-A点滴静注用300mg

(2) 洋 名

ARASENA-A 300mg for I.V. Infusion

(3) 名称の由来

ビダラビンの通称 Ara-A (adenine arabinoside) に由来する。

### 2. 一般名

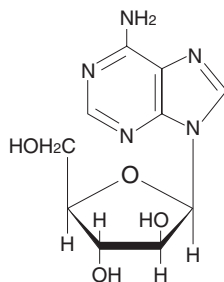
(1) 和 名(命名法)

ビダラビン (JAN)

(2) 洋 名(命名法)

vidarabine (INN、BAN、USAN、JAN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

分子量：267.24

### 5. 化学名(命名法)

9-β-D-arabinofuranosyladenine (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

別 名：アデニンアラビノシド

略 名：ARA-A

記号番号：MJD-1721

### 7. CAS登録番号

5536-17-4

### Ⅲ 有効成分に関する項目

#1. 有効成分の規制区分	なし
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。
(2) 溶解性	ジメチルスルホキシドに溶けやすく、酢酸 (100) に溶けにくく、水又はエタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	吸湿性である。
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	融点：約250℃ (分解)
(5) 酸塩基解離定数	pKa=3.7
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ : +5~+7° (乾燥後、0.5g、0.1mol/L塩酸、200mL、100mm) 吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (259nm) : 557~577 (乾燥後、20mg、水、2,000mL)
3. 有効成分の各種条件下における安定性	気密容器中室温・遮光下、室温・散乱光下の条件で、3年間以上の観察の結果、性状、pH、含量にほとんど変化は認められず、いずれも安定であった。また、6ヵ月までの高温 (45℃)・遮光下、高湿 (60%)・遮光下、紫外線 (25℃、60%) 下で検討した結果、性状、含量にほとんど変化は認められず、いずれも安定であった。
4. 有効成分の確認試験法 <sup>6)</sup>	(1)クエン酸の無水酢酸溶液による呈色反応 (第3級アミンの確認) (2)ペントース (五炭糖) によるビアル試験 (3)紫外可視吸光度測定法 (4)吸光度測定法
5. 有効成分の定量法 <sup>6)</sup>	電位差滴定法

## IV 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

白色の注射用凍結乾燥製剤

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

1バイアルを250mLの日局生理食塩液に溶解した時のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH : 3.0~3.7

浸透圧比：約1 (生理食塩液に対する比)

(3) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素ガス

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1バイアル中にビダラビンを300mg含有する。

(2) 添加物

成分	含量
D-マンニトール	1,000mg
グリシン	400mg
L-システイン塩酸塩水和物	5mg
硫酸	0.015mL
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

「V. 2. 用法及び用量」の項参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない



5. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

高温保存 (40℃、相対湿度75%) の条件下において6ヵ月間安定であった。

長期保存試験

試験項目		開始時	1年	2年	3年	4年
性状	外観	白色の凍結乾燥体				
	溶状 (生理食塩液)	無色澄明	—	—	—	無色澄明
確認試験		ビダラビン標準品の吸収スペクトルと、同一波長のところに同様の強度の吸収を認めた。				
pH (1バイアル/250mL生理食塩液)		3.35	—	—	—	3.35
定量 (%)		99.7	99.9	99.3	99.3	98.7

6. 溶解後の安定性

溶解性と溶解後の安定性  
輸液への溶解性

種類	輸液名	室温 (25℃) での溶解性	
		2バイアル/500mL	1バイアル/500mL
5%ブドウ糖注射液	大塚糖液5%	○	○
	テルモ糖注	○	○
	グルノン5% (-PL)	○	○
生理食塩液	大塚生食注	○	○
	フィシザルツ (-PL)	○	○
	テルモ生食	○	○

○：溶解する (溶解後24時間まで安定)

参考までに、その他の輸液への溶解性 (25℃) について検討した結果を示す。

種類	2バイアル/500mLに溶解する	1バイアル/500mLに溶解する	溶解しない
糖質輸液	マルトス-10、キリット注5%		
電解質輸液		フィジオゾール・3号、ソリター-T1号、ソリター-T2号、ソリター-T3号、ソリター-T3号G、ソリター-T4号、KN補液3B、ポタコールR、ソルデム3A	EL-3号、ラクテック注、アクチット注、ヴィーンD注、ヴィーンF注
アミノ酸輸液		アミカリック	
その他	グリセオール注、低分子デキストラン糖注	低分子デキストランL注	

(溶解後はいずれも24時間安定)

注意：脂質を含む輸液は結晶析出の有無が確認できないので、使用しないこと。  
例えば、イントラリピッド10%、イントラファット注など

7. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

「IV. 6. 溶解後の安定性」の項参照

8. 電解質の濃度

該当資料なし

9. 混入する可能性のある 夾雑物	ビダラビンの日本薬局方外医薬品規格に準ずる。 アデニンについて、ビダラビンの日本薬局方外医薬品規格の純度試験により試験するとき、ビダラビン以外のピークを認めない。
10. 生物学的試験法	該当しない
11. 製剤中の有効成分の 確認試験法	紫外可視吸光度測定法
12. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフ法
13. 力 価	該当しない
14. 容器の材質	無色透明のガラス、アルミニウム、ゴム及びポリプロピレン
15. その他	特になし

## V 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

単純ヘルペス脳炎、免疫抑制患者における帯状疱疹

### 2. 用法及び用量

本剤は、通常、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を用いて用時溶解し、輸液500mLあたり2～4時間かけて点滴静注する。

#### ●単純ヘルペス脳炎の場合

ビダラビンとして、通常1日10～15mg/kg、10日間点滴静注する。

なお、症状・腎障害の程度により適宜増減する。

#### ●免疫抑制患者における帯状疱疹の場合

ビダラビンとして、通常1日5～10mg/kg、5日間点滴静注する。

なお、症状・腎障害の程度により適宜増減する。

#### 薬液の調製法

通常、輸液（5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液）500mLあたり本品1バイアルを溶かして用いる。なお、薬液の調製は次の操作で行う。

(1)輸液用容器より輸液約10mLを取り、本品1バイアルに注入し、約15秒間よく振り混ぜ、本品の懸濁液を調製する。

(2)本品の懸濁液を輸液用容器に戻し、よく振り混ぜ本品の溶解液を調製する。

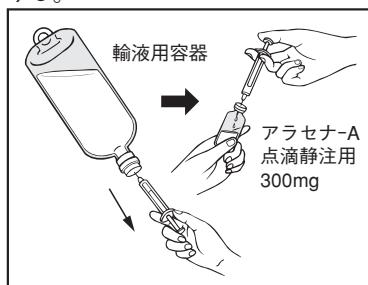
#### (用法・用量に関連する使用上の注意)

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「Ⅷ. 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）」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、8頁の「アラセナ-A点滴静注用300mgの溶解法」を参照すること。

## アラセナ-A点滴静注用 300mg の溶解法

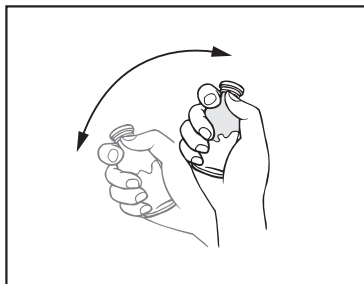
①

輸液用容器 (500mL、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液) から注射筒で輸液を約10mL抜き取り、アラセナ-A点滴静注用300mgのバイアルに注入する。



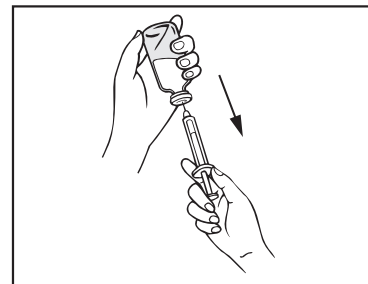
②

注入後、バイアルを約15秒間よく振り混ぜ、白色の懸濁液を調製する。



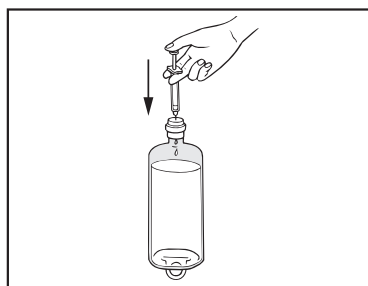
③

バイアルから懸濁液を注射筒で抜き取る。



④

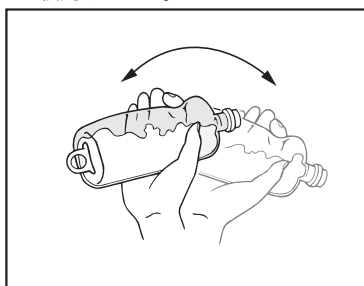
注射筒の懸濁液をもとの輸液に戻す。



⑤

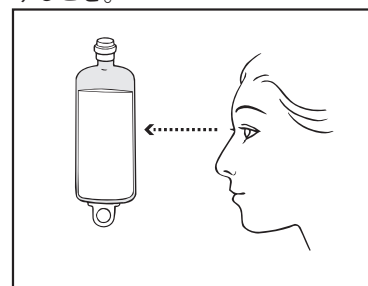
よく振り混ぜ、完全に溶解\*させる。

\*: 冬場など輸液の温度が低い場合には溶けにくいので、輸液の温度をあらかじめ20℃以上の室温に戻してから使用すること。



⑥

透視して、不溶物のないことを確認する。特に、輸液500mLにアラセナ-A点滴静注用300mgを2バイアル溶解させる場合は結晶の析出に十分注意すること。



### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

- 「単純ヘルペス脳炎」に対する臨床評価においては他剤で治療した過去5年間のretrospective dataと比較検討した結果、対照群の致死率に比べアラセナ-A点滴静注用300mg投与群の致死率は有意に低く、かつ正常生活に復帰できるようになった症例が多く、「寝たきり」の症例は有意に少なかった。さらに、アラセナ-A点滴静注用300mg投与開始時の意識障害が軽度なほど、また投与時期が早期なほど予後良好であった<sup>7)</sup>。
- 「免疫抑制患者における帯状疱疹」に対する臨床評価として、免疫能が低下していると考えられる高齢者に発症した帯状疱疹に対し比較試験を行った結果、高い有用率が確認された<sup>8)</sup>。また、悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹を対象に高用量と低用量で二重盲検試験を実施した結果、高用量群 (300mg/日) は低用量群 (50mg/日) に比し、有意に高い有用率を示した。特に、一般状態の悪い患者では疼痛等の神経症状の消失が高用量群で早期に認められた<sup>9)</sup>。

これらの臨床効果はアラセナ-A点滴静注用300mgが帯状疱疹ウイルスの増殖を強く抑制することにより発揮されるものと推察される。

(2) 臨床薬理試験：  
忍容性試験

健常男子成人3例に対してピダラビン10mg/kg相当量を5%ブドウ糖輸液に溶解し、3時間の点滴静注した結果、血圧、脈拍数、体温及び臨床検査所見に影響は認められなかった。

(3) 探索的試験：  
用量反応探索試験

「単純ヘルペス脳炎」：該当資料なし

「免疫抑制患者における帯状疱疹」

基礎疾患として悪性腫瘍があることより免疫抑制状態にある26例に併発した帯状疱疹にアラセナ-A点滴静注用300mg 5～10mg/kg/日を5日間点滴静注した結果、約5mg/kg/日 5日間投与で有用であった<sup>10)</sup>。さらに、高齢のため免疫抑制状態にある32例には発症した帯状疱疹にアラセナ-A点滴静注用300mg 10mg/kg/日あるいは5mg/kg/日を5日間点滴静注し、その効果を対照群 (16例、従来の治療を実施) と比較した結果、アラセナ-A点滴静注用300mgは5mg/kg/日 5日間投与で帯状疱疹に対して有用であるが、免疫低下状態がさらに強いと考えられる高齢者においては、10mg/kg/日 5日間投与が有用であると判断された<sup>8)</sup>。

[久木田淳 他：皮膚 26(4), 978～988(1984)]

[新村真人 他：西日本皮膚科 47(2), 292～301(1985)]

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「単純ヘルペス脳炎」：該当資料なし

「免疫抑制患者における帯状疱疹」：該当資料なし

2) 比較試験

「単純ヘルペス脳炎」

ウイルス血清学的検査成績を中心とした診断基準に従って、HSV脳炎と判定した症例群を対象とする薬効評価試験では、対照群 (43例) の致死率が33%であったのに対して、アラセナ-A点滴静注用300mg投与群の致死率は8%であった。治療群の致死率は、有意差 ( $p < 0.05$ ) に対照群のそれより低かった。投与後90日で判定した後遺症の程度についても、アラセナ-A点滴静注用300mg投与群が軽かった。アラセナ-A点滴静注用300mg投与群内層別を行い、各層間の致死率、後遺症の程度に関する検定を行なった結果、層別因子のなかで、アラセナ-A点滴静注用300mgの薬効に影響するものは、投与開始病日であった<sup>7)</sup>。

[大谷杉士 他：感染症学雑誌 56(9), 799～824(1982)]

「免疫抑制患者における帯状疱疹」

悪性腫瘍症例104例に併発した帯状疱疹に対し、アラセナ-A点滴静注用300mg高投与群 (300mg/日投与) と低投与群 (50mg/日投与) の比較による多施設二重盲検比較試験を実施した。高投与群の有用性は、低投与群に比べ有意に高いことを確認した (FISHERの直接確率法、 $p < 0.01$ )<sup>9)</sup>。

[久木田淳 他：Chemotherapy 33(1), 53～73(1985)]

3) 安全性試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

「単純ヘルペス脳炎」

使用成績調査：アラセナ-A点滴静注用300mgの発売日（昭和59年3月19日、承認日：昭和59年2月15日）以降、平成2年2月14日までの6年間に調査票形式で実施し、全国238施設から376例を収集した。収集された376例のうち、単純ヘルペス脳炎の確定診断を受けた症例は142例であった。生存率の検討にはこの生死の別が不明の4例を除く138例を、また有効性の検討には、113例を対象とした。生存率は、84.1%（138例中116例）であった。改善以上の有効率は、74.1%（27例中20例）であった。

なお、有効性については、5段階の判定（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）の改善度評価にて有効性についての検討を行なった。

特別調査・市販後臨床試験：該当しない

「免疫抑制患者における帯状疱疹」

使用成績調査：効能（免疫抑制患者における帯状疱疹に対する適応追加）、用法の一部変更承認取得日（昭和60年4月16日）以降、平成2年2月14日までの5年間に調査票形式で実施し、全国791施設から6,679例を収集した。有効性については、5,095例を対象とした。改善以上の有効率は、87.5%（5,095例中4,457例）であった。

なお、有効性については、5段階の判定（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）の改善度評価にて有効性についての検討を行なった。

特別調査・市販後臨床試験：該当しない

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

該当しない

1. 薬理的に関連ある  
化合物又は化合物群

特になし

## 2. 薬理作用

## (1) 作用部位・作用機序

ウイルスのDNA依存DNAポリメラーゼを強力に阻害することにより抗ウイルス作用が発現するものと推察されている<sup>11)</sup>。

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績

## 抗ウイルス作用

(1) *In vitro*の実験で、ビダラビンは単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、ワクチニアウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス等のDNAウイルスに対して強い増殖抑制作用を有するが、インフルエンザウイルス等のRNAウイルスに対する増殖抑制作用は認められていない<sup>3, 12)</sup>。

(2) 実験的に感染させた単純ヘルペス脳炎動物（ウサギ、ハムスター）の20日間生存率は無処置群20～40%、ビダラビン投与群90～100%で、ビダラビン投与により生存率が著明に増大した<sup>13)</sup>。

## VII 薬物動態に関する項目

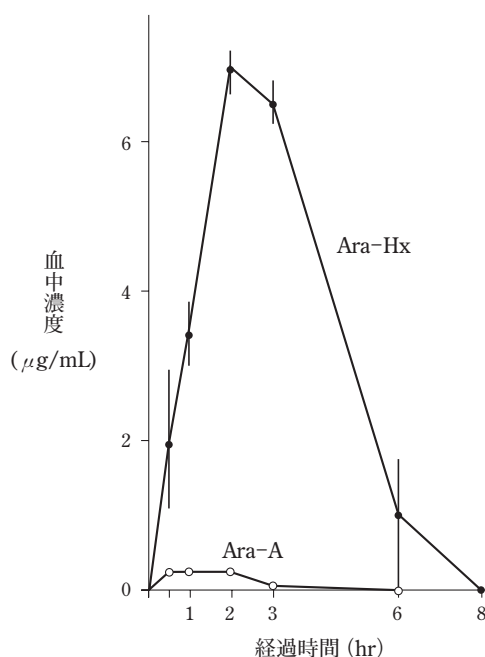
### 1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度  
 (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし  
 該当資料なし

- (3) 通常用量での血中濃度

健常成人男子にビダラビン10mg/kgを3時間で点滴静注したところ、ビダラビンの血漿中濃度は0.2 $\mu$ g/mLであった。また、主代謝物であるAra-Hx (9- $\beta$ -D-arabinofuranosyl hypoxanthine) は点滴開始2時間後に最高 (7.2  $\mu$ g/mL) となり、以後漸減して投与終了5時間後には血中から消失した。



- (4) 中毒症状を発現する  
 血中濃度

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数  
 (2) バイオアベイラビリティ  
 (3) 消失速度定数  
 (4) クリアランス  
 (5) 分布容積

該当資料なし  
 該当資料なし  
 該当資料なし  
 該当資料なし  
 該当資料なし

- (6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率は55.5%であった (*in vitro*)。

参考：<sup>3</sup>H-ビダラビン10mg/kgを静脈内投与した時の15分後の血漿蛋白結合率は38.7%であった(ラット)。



### 3. 吸 収

該当資料なし

参考：ビダラビン10mg/kgを静脈内投与したラットの血漿中ビダラビン濃度は速やかに低下し、投与1分後で5.8 $\mu$ g/mL、2.5分後で2.0 $\mu$ g/mLとなり5分後には検出限界以下となった。1及び2.5分後の濃度より算出したビダラビンの消失半減期は約1分であった。主な代謝物Ara-Hxの濃度は1分後で10.2 $\mu$ g/mL、30分後で1.2 $\mu$ g/mLを示し、1時間後には検出限界以下となった。one compartment modelにあてはめて算出したAra-Hxの半減期は10分であった。

### 4. 分 布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

参考：妊娠12日のラットに<sup>3</sup>H-ビダラビンを静脈内投与したところ、投与1時間後の胎仔中濃度は母獣血液中濃度とほぼ同等であったが、投与24時間後は母獣血液中濃度の1/3であった。

#### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

参考：授乳中ラットに<sup>3</sup>H-ビダラビンを静脈内投与すると乳仔へ移行するが、乳仔の血液中濃度は母獣の1/10～1/240と極めて低かった。

#### (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

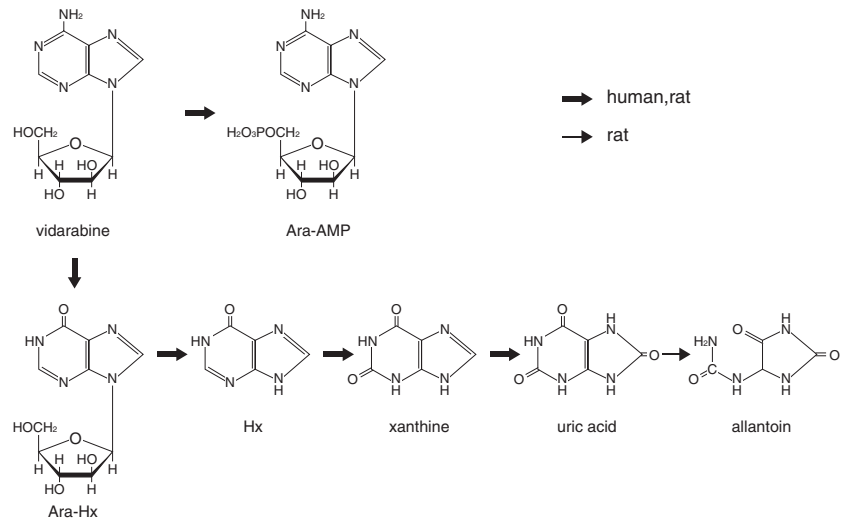
該当資料なし

参考：<sup>3</sup>H-ビダラビン10mg/kgをラットに静脈内投与後の臓器内分布は、投与直後雄ラットでは腎臓>脾臓>心臓>肝臓の順に、雌ラットでは腎臓>肝臓>脾臓>心臓の順に高い濃度であり、以後速やかに低下した。臓器内分布に性差はほとんど認められなかった。7日間連日静脈内投与時の、各臓器内濃度は1回静脈内投与時の1.9～4.2倍であったが、臓器内濃度の増加は血中濃度の増加によるものと推察され、蓄積性は少ないものと思われる。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

主な代謝物はAra-Hxであり、その他に肺でHx(ヒポキサンチン)、赤血球でHx及びAra-AMPが認められた。



### (2) 代謝に關与する酵素 (CYP450等)の分子種

該当資料なし

### (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

該当資料なし

参考：主代謝物Ara-Hxの急性毒性は、静脈内投与可能な最大量である100mg/kg投与においても死亡は認められなかった。また、Ara-Hxはビダラビンと同じく、DNAウイルスに対し、*in vivo*及び*in vitro*で抗ウイルス活性を示したが、ビダラビンのそれに比し弱かった。また、Ara-Hxの一般薬理作用はビダラビンのそれと同等か、弱いものであった。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位

健常成人男子にビダラビン10mg/kgを点滴静注した結果、投与後24時間までの尿中排泄は未変化体として1.7%、主代謝物であるAra-Hxとして47.5%であった。

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

### (3) 直接血液灌流

# VIII

## 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【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<sup>14)</sup>、併用しないこと。

記載理由：「VIII. 7. 相互作用」の項(1)参照

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 禁忌(次の患者には使用しないこと)

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

### 3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

### 4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

#### (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「VIII. 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)」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、8頁の「アラセナ-A点滴静注用300mgの溶解法」を参照すること。

### 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)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)

### 6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法

#### 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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 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 <sup>14)</sup> 。	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 <sup>15)</sup> 。

### ##(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
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 <sup>16)</sup> 。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### ●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) 重大な副作用と 初期症状

#### (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

(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)、A $\ell$ -P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。

(2) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一  
覧

アラセナ-A点滴静注用300mg (注射剤) 国内における副作用発現状況  
(開発段階十使用成績調査)

時 期	単純ヘルペス脳炎			帯状疱疹			総計
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S59.2.15~H2.2.14	計	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S60.4.16~H2.2.14	計	
症 例 数	92	376	468	219	6,679	6,898	7,366
副作用発現症例数	12	51	63	26	365	391	454
副作用発現件数	13	118	131	36	881	917	1,048
副作用発現症例率	13.00%	13.60%	13.50%	11.90%	5.50%	5.70%	6.16%

●副作用の種類別発現症例 (件数) 率

( )内: %

副作用の種類	単純ヘルペス脳炎			帯状疱疹			総計
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S59.2.15~H2.2.14	計	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S60.4.16~H2.2.14	計	
皮膚・皮膚付属器障害	6例(6.52)	8例(2.13)	14例(2.99)	1例(0.46)	25例(0.37)	26例(0.38)	40例(0.54)
皮 疹		7 (1.86)	7 (1.50)		17 (0.25)	17 (0.25)	24 (0.33)
発 疹	6 (6.52)		6 (1.28)		1 (0.01)	1 (0.01)	7 (0.10)
蕁麻疹					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
痒痒症		3 (0.80)	3 (0.64)		15 (0.22)	15 (0.22)	18 (0.24)
瘙 痒					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
紅 斑				1 (0.46)		1 (0.01)	1 (0.01)
筋・骨格系障害		1例(0.27)	1例(0.21)		2例(0.03)	2例(0.03)	3例(0.04)
筋肉痛		1 (0.27)	1 (0.21)		2 (0.03)	2 (0.03)	3 (0.04)
中枢・末梢神経系障害	1例(1.09)	13例(3.46)	14例(2.99)		20例(0.30)	20例(0.29)	34例(0.46)
振 戦	1 (1.09)	7 (1.86)	8 (1.71)		7 (0.10)	7 (0.10)	15 (0.20)
振戦悪化					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい		2 (0.53)	2 (0.43)		11 (0.16)	11 (0.16)	13 (0.18)
ふらつき					2 (0.03)	2 (0.03)	2 (0.03)
四肢のしびれ		2 (0.53)	2 (0.43)		1 (0.01)	1 (0.01)	3 (0.04)
両手のしびれ					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
発語障害					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
運動能遅延		2 (0.53)	2 (0.43)				2 (0.03)
痙 攣		1 (0.27)	1 (0.21)				1 (0.01)
意識レベル低下		1 (0.27)	1 (0.21)				1 (0.01)
譫 妄		1 (0.27)	1 (0.21)				1 (0.01)
運動障害					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
筋硬直					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
夜間不穏行動					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)

●副作用の種類別発現症例(件数)率

( )内: %

副作用の種類	単純ヘルペス脳炎			帯状疱疹			総計
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S59.2.15~H2.2.14	計	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S60.4.16~H2.2.14	計	
精神障害		10例(2.66)	10例(2.14)		13例(0.19)	13例(0.19)	23例(0.31)
錯乱		6(1.60)	6(1.28)		8(0.12)	8(0.12)	14(0.19)
幻覚		6(1.60)	6(1.28)		4(0.06)	4(0.06)	10(0.14)
幻聴		2(0.53)	2(0.43)				2(0.03)
精神疾患		1(0.27)	1(0.21)				1(0.01)
不眠					2(0.03)	2(0.03)	2(0.03)
眠気					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
いらいら感					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
消化器系障害	4例(4.35)	24例(6.38)	28例(5.98)	13例(5.94)	191例(2.86)	204例(2.96)	232例(3.15)
嘔気・悪心	1(1.09)	13(3.46)	14(2.99)	9(4.11)	131(1.96)	140(2.03)	154(2.09)
嘔吐	1(1.09)	11(2.93)	12(2.56)	4(1.83)	85(1.27)	89(1.29)	101(1.37)
食欲不振	1(1.09)	12(3.19)	13(2.78)	2(0.91)	91(1.36)	93(1.35)	106(1.44)
下痢	2(2.17)	6(1.60)	8(1.71)		13(0.19)	13(0.19)	21(0.29)
便秘		1(0.27)	1(0.21)		5(0.07)	5(0.07)	6(0.08)
腹痛					3(0.04)	3(0.04)	3(0.04)
胃部不快感				1(0.46)	2(0.03)	3(0.04)	3(0.04)
腹部膨満感					2(0.03)	2(0.03)	2(0.03)
胸やけ					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
腹部不快感					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
嚥下時痛					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
耳下腺腫脹				1(0.46)	1(0.01)	2(0.03)	2(0.03)
口渇				1(0.46)		1(0.01)	1(0.01)
肝臓・胆管系障害		4例(1.06)	4例(0.85)	4例(1.83)	69例(1.03)	73例(1.06)	77例(1.05)
肝機能検査異常				2(0.91)	54(0.81)	56(0.81)	56(0.76)
肝障害				1(0.46)	1(0.01)	2(0.03)	2(0.03)
肝機能障害		3(0.80)	3(0.64)		11(0.16)	11(0.16)	14(0.19)
肝機能障害増悪				1(0.46)		1(0.01)	1(0.01)
AST(GOT)上昇		1(0.27)	1(0.21)				1(0.01)
ALT(GPT)上昇		1(0.27)	1(0.21)				1(0.01)
黄疸					2(0.03)	2(0.03)	2(0.03)
LDH上昇					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
LAP上昇					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
代謝・栄養障害				1例(0.46)	2例(0.03)	3例(0.04)	3例(0.04)
アミラーゼ上昇					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
耐糖能異常					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
高カリウム血症				1(0.46)		1(0.01)	1(0.01)
心・血管障害(一般)				1例(0.46)	3例(0.04)	4例(0.06)	4例(0.05)
血圧低下					2(0.03)	2(0.03)	2(0.03)
血圧上昇				1(0.46)	1(0.01)	2(0.03)	2(0.03)
血管(心臓外)障害					3例(0.04)	3例(0.04)	3例(0.04)
血管痛					2(0.03)	2(0.03)	2(0.03)
静脈炎					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
呼吸器系障害					1例(0.01)	1例(0.01)	1例(0.01)
チアノーゼ					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
赤血球障害		1例(0.27)	1例(0.21)	1例(0.46)	11例(0.16)	12例(0.17)	13例(0.18)
貧血		1(0.27)	1(0.21)		2(0.03)	2(0.03)	3(0.04)
貧血悪化					1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
骨髄抑制				1(0.46)	1(0.01)	2(0.03)	2(0.03)
赤血球減少					6(0.09)	6(0.09)	6(0.08)
ヘモグロビン減少					5(0.07)	5(0.07)	5(0.07)
ヘマトクリット値減少					3(0.04)	3(0.04)	3(0.04)
白血球・網内系障害		1例(0.27)	1例(0.21)	2例(0.91)	11例(0.16)	13例(0.19)	14例(0.19)
白血球減少		1(0.27)	1(0.21)	1(0.46)	7(0.10)	8(0.12)	9(0.12)
顆粒球減少				1(0.46)	1(0.01)	2(0.03)	2(0.03)
好酸球増多					3(0.04)	3(0.04)	3(0.04)

●副作用の種類別発現症例(件数)率

( )内: %

副作用の種類	単純ヘルペス脳炎			帯状疱疹			総計
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S59.2.15~H2.2.14	計	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S60.4.16~H2.2.14	計	
血小板・出血凝血障害		4例(1.06)	4例(0.85)		7例(0.10)	7例(0.10)	11例(0.15)
血小板減少		2 (0.53)	2 (0.43)		3 (0.04)	3 (0.04)	5 (0.07)
吐血		1 (0.27)	1 (0.21)				1 (0.01)
血小板減少の悪化					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
出血傾向(皮下)					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
下血		1 (0.27)	1 (0.21)		1 (0.01)	1 (0.01)	2 (0.03)
鼻出血					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
血尿					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害				2例(0.91)	13例(0.19)	15例(0.22)	15例(0.20)
腎機能検査異常					9 (0.13)	9 (0.13)	9 (0.12)
腎障害悪化					2 (0.03)	2 (0.03)	2 (0.03)
腎障害				1 (0.46)		1 (0.01)	1 (0.01)
クレアチンクリアランス低下					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
尿量減少					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
尿量増加				1 (0.46)		1 (0.01)	1 (0.01)
尿蛋白					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
一般的全身障害	1例(1.09)	16例(4.26)	17例(3.63)	5例(2.28)	99例(1.48)	104例(1.51)	121例(1.64)
発熱	1 (1.09)	10 (2.66)	11 (2.35)	4 (1.83)	49 (0.73)	53 (0.77)	64 (0.87)
倦怠感		4 (1.06)	4 (0.85)		32 (0.48)	32 (0.46)	36 (0.49)
頭痛					19 (0.28)	19 (0.28)	19 (0.26)
神経痛様疼痛		4 (1.06)	4 (0.85)		9 (0.13)	9 (0.13)	13 (0.18)
体重減少		3 (0.80)	3 (0.64)		4 (0.06)	4 (0.06)	7 (0.10)
ショック症状					3 (0.04)	3 (0.04)	3 (0.04)
悪寒					3 (0.04)	3 (0.04)	3 (0.04)
胸苦感					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
胸部不快感					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
全身灼熱感					2 (0.03)	2 (0.03)	2 (0.03)
浮腫(顔面)					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
眼瞼浮腫					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
浮腫(下肢)					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
顔のほてり					1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)
腰痛				1 (0.46)		1 (0.01)	1 (0.01)
適用部位障害		1例(0.27)	1例(0.21)		12例(0.18)	12例(0.17)	13例(0.18)
注射部疼痛		1 (0.27)	1 (0.21)		12 (0.18)	12 (0.17)	13 (0.18)

(3)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

(4)薬物アレルギーに  
対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往症のある患者には投与しないこと。

9. 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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。]</p> <p>(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。]</p>
11. 小児等への投与	<p>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。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当資料なし</p>
13. 過量投与	<p>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<sup>17)</sup>。</p>
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>(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。</p> <p>(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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> <p>(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。</p>
15. その他の注意	<p>特になし</p>
16. その他	<p>特になし</p>



# IX 非臨床試験に関する項目

## 1. 一般薬理

### 1. 中枢神経系に対する作用

ビダラビンは中枢神経系に対し、高用量において抑制作用を有すると思われるが、その作用は弱く、また、一過性のものであった。

項目	使用動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
一般行動	マウス	腹注	30	影響はなかった。
			100, 300	投与15分後から退避反応、位置視覚反応及び腰部の高さに軽度な低下が認められた。また、300mg/kg投与ではWrithingも観察された。
自発運動	マウス	腹注	30, 100, 300	対照群と有意な差は認められなかった。
抗痙攣作用	マウス	腹注	30	有意な影響は認められなかった。
			100, 300	強直性伸展及び死亡の発現の抑制傾向が認められたが、対照群に比し、有意差は認められなかった。
抗痙攣作用	マウス	腹注	30, 100	痙攣症状に有意な差は認められなかった。
			300	間代性痙攣、強直性伸展の発現及び死亡までの時間が有意に延長されたが、死亡発現率には影響しなかった。
睡眠増強作用 (チオペンタール睡眠)	マウス	腹注	10, 30	有意な作用は認められなかった。
			100, 300	睡眠時間の有意な延長が認められた。
鎮痛作用 (圧刺激法)	マウス	腹注	30, 100	有意な疼痛閾値の上昇は認められなかった。
			300	軽微ながら有意な疼痛閾値の上昇が認められた。
正常体温に対する作用	マウス	腹注	30	有意な体温下降は認められなかった。
			100, 300	有意な体温下降が認められたが、投与180分後には正常体温に復帰した。
解熱作用 (イースト発熱)	ラット	腹注	30, 100	有意な体温下降は認められなかった。
			300	軽微ながら有意な体温下降が認められた。
筋弛緩作用	マウス	腹注	30, 100, 300	影響は全く認められなかった。
急性脳波に及ぼす影響	ウサギ	静注	10, 30	影響は認められなかった。
			100	投与約1分後から5分後まで運動領及び知覚領の徐波化傾向が認められ、海馬においては投与1分後から2分後まで非同期化が認められた。また、扁桃核においても投与1分後から5分後まで徐波化が認められた。

### 2. 自律神経系に対する作用

ビダラビンは自律神経系に対しては、消化器系に対して影響を及ぼすことが推察された。

項目	使用動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果	
摘出平滑筋に及ぼす影響	(1)回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	回腸の緊張に及ぼす直接作用、抗コリン作用、抗ヒスタミン作用及び抗BaCl <sub>2</sub> 作用は認められなかった。
		ウサギ	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	自動運動に及ぼす影響は認められなかった。
	(2)胃条片	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	胃条片の緊張及び抗セロトニン作用は認められなかった。
	(3)気管	モルモット	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	気管の緊張及び抗ヒスタミン作用は認められなかった。
	(4)輪精管	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	輪精管の緊張及び抗ノルアドレナリン作用は認められなかった。
(5)子宮	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	自動運動に対する作用は認められなかった。	
消化器系	腸管輸送能	マウス	腹注	10	炭末輸送能は抑制されなかった。
				30, 100, 300	用量依存的に炭末輸送能は抑制された。
	胃粘膜	ラット	腹注	30, 100, 300	胃粘膜刺激作用は認められなかった。
	潰瘍形成	ラット	腹注	30, 100, 300	潰瘍抑制傾向が認められた。
	胃液分泌	ラット	腹注	30, 100, 300	胃液量、酸度及びペプシン活性は用量依存的に抑制された。
催吐作用	イヌ	静注	10, 30	催吐作用は認められなかった。	
			100	催吐作用が認められた。	
			点滴静注	120×4日間	催吐作用は認められなかった。
瞳孔に対する作用	マウス	腹注	30, 100, 300	作用は認められなかった。	
瞬膜に対する作用	ネコ	静注	10, 30, 100	ほとんど作用は認められなかった。	

### 3. 末梢神経系・骨格筋に対する作用

ビダラビンは軽度の局所刺激作用を除けば、末梢神経系及び骨格筋にほとんど影響を及ぼさないと思われる。

項目	使用動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果	
神経筋伝達	ラット	静注	10, 30, 100	坐骨神経刺激による腓腹筋の反射に対する影響は認められなかった。	
脊髄反射	ネコ	静注	10, 30, 100	単及び多シナプス反射に対する作用はほとんど認められなかった。	
局所麻酔作用	表面麻酔作用	ウサギ	点眼	0.25, 0.5, 1 (%)	表面麻酔作用は認められなかった。
	浸潤麻酔作用	モルモット	皮下注	0.25, 0.5, 1 (%)	1%の濃度においても作用は認められなかった。
局所刺激作用	眼粘膜	ウサギ	点眼	0.25 (%)	刺激作用は認められなかった。
				0.5 (%)	滴下20分後から瞬膜の軽微な血管拡張がみられたが120分後には消失した。
				1 (%)	滴下10分後から瞬膜の血管拡張及び30分後から虹彩の軽度な充血がみられたが、いずれも24時間以内に消失した。
				20%DMSO	溶媒である20%DMSO生理食塩液においても滴下20分後から120分後にかけて軽微な瞬膜の血管拡張が認められた。
	皮膚	モルモット	皮下注	0.25 (%)	刺激作用は認められなかった。
				0.5 (%)	30分後に軽微な浮腫の形成が認められたが、2時間後には消失した。
				1 (%)	30分後から浮腫及び発赤の出現が認められ、浮腫は2時間後には消失したが、発赤は72時間後まで認められた。
				20%DMSO	溶媒である20%DMSO生理食塩液においても、30分後から24時間後にかけて浮腫及び発赤の出現が認められた。

### 4. 呼吸・循環器系に対する作用

ビダラビンの呼吸・循環器系に及ぼす影響は弱いことが推察された。

項目	使用動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図	イヌ	静注	10, 30, 100	100mg/kgにおいてもほとんど影響は認められなかった。また、アセチルコリン、アドレナリン及びヒスタミンによる血圧反応に対しても影響はなかった。
			ウサギ	静注
				100
摘出心房	モルモット	in vitro	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ (g/mL)	拍動数及び収縮力に作用は認められなかった。
			$10^{-4}$ (g/mL)	拍動数及び収縮力の軽度の抑制が認められた。

### 5. 薬物代謝酵素に対する作用

高用量のビダラビン腹腔内投与により肝薬物代謝酵素活性の抑制が認められた。

項目	使用動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
アミノピリン-N-デメチラーゼ活性 アニリン-P-ヒド ロキシラーゼ活性	ラット	腹注	10, 30, 100	100mg/kg投与により肝薬物代謝酵素活性の抑制が認められた。

## 6. 免疫能に及ぼす影響

ビダラピンは体液性免疫、細胞性免疫及び食細胞機能には影響を及ぼさなかった。

項目	使用動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
体液性免疫能	マウス	腹注	15、50	影響は認められなかった。
細胞性免疫能	マウス	腹注	15、50	影響は認められなかった。
食細胞機能	マウス	腹注	15、50	影響は認められなかった。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	性	静脈内	腹腔内	皮下	経口
マウス	♂	442	3,057	5,086	>10,000
	♀	470	3,149	4,182	>10,000
ラット	♂	302	1,476	8,914	>10,000
	♀	307	1,285	9,002	>10,000

### (2) 反復投与毒性試験

#### 亜急性毒性

ラットにビダラピンを3、10、30、100、300mg/kg、30日間連日腹腔内投与したところ、300mg/kg投与群に摂餌量の減少に伴う体重増加の抑制がみられた。また、100及び300mg/kg投与群に腹腔内臓器癒着と、これに起因すると考えられる貧血、白血球数の増加及びA/G比の低下が認められた。

チンパンジーにビダラピンを20、30mg/kg、10日間点滴静注したところ、20及び30mg/kg投与により、摂餌量の減少に伴う一過性の体重減少がみられた。また、白血球減少も認められたが、60日後には回復した。

#### 慢性毒性

ビーグル犬にビダラピンを3、10、30、100mg/kg、26週間連日静脈内投与したところ、30mg/kg以上の投与群で可逆性の脱毛が観察された。100mg/kg投与群で体重増加、摂餌量の減少が認められた。血液学的検査、肝・腎機能検査、病理組織学的検査等に著変は認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 妊娠前及び妊娠初期試験

ビダラピン3、10、30、及び100mg/kgを雄ラットに63日間及び雌ラットに14日間、腹腔内投与したのち、交配させ、交配期間中及び雌ラットにはさらに妊娠7日目まで投与した。母獣を妊娠20日目に開腹し、母獣及び胎仔に及ぼす影響を検討したところ、催奇形性作用は認められなかった。

#### 器官形成期投与試験

ラットの胎仔器官形成期にビダラピンを10、30、100、150mg/kg静脈内投与したところ、高投与量群において胎仔の骨格変異が認められたが、

外表奇形、骨格奇形、内臓異常等の明らかな催奇形性作用は認められなかった。ウサギの胎仔器官形成期にビダラビンを10、30、150mg/kg静脈内投与したところ、高投与量群において胎仔の骨格変異が認められたが、外表奇形、骨格奇形、内臓異常等の明らかな催奇形性作用は認められなかった。

#### 周産期及び授乳期投与試験

ビダラビン10、30、及び100mg/kgをラットの妊娠17日目から出産後21日目まで連日腹腔内投与し、母獣及び自然分娩させて得られた新生仔(F<sub>1</sub>)、更にF<sub>1</sub>の交配によって得られた胎仔(F<sub>2</sub>)に及ぼす影響を検討したところ、高用量投与により摂餌量の減少にともなう体重増加抑制、ならびに新生仔体重の減少及び生存率の低下が認められたが、機能、生殖能等に及ぼす影響は認められなかった。

#### (4) その他の特殊毒性

#### 抗原性試験

全身性アナフィラキシー反応(モルモット)、IgE抗体産生試験(マウス)、受身皮膚アナフィラキシー反応(PCA反応、ウサギ)及び間接赤血球凝集反応(*in vitro*)の結果、いずれも陰性で、ビダラビンの抗原性作用は認められなかった。

#### 突然変異原性試験

Ames試験で陰性であった。染色体異常誘発試験では、マウス腹腔内にビダラビン800mg/kg以上投与した群に染色体の構造異常細胞の有意な増加が認められた。

# X

## 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3.5年（直接容器及び外箱に表示）
2. 貯法・保存条件	室温保存
#3. 薬剤取扱い上の注意点	規制区分：処方せん医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	300mg：5バイアル
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ピフデン点滴静注用300mg（富士製薬工業） アラセナ-A軟膏（持田製薬） アラセナ-Aクリーム3%（持田製薬） 同効薬：アシクロビル
7. 国際誕生年月日	1978年（アメリカで注射剤が発売）
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	アラセナ-A点滴静注用300mg：製造販売承認年月日：2006年1月30日 承認番号：21800AMX10062000 アラセナ-A（旧販売名）：製造販売承認年月日：1984年2月15日 承認番号：（59AM）第188号
9. 薬価基準収載年月日	アラセナ-A点滴静注用300mg：2006年6月9日 アラセナ-A（旧販売名）：1984年3月17日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	1985年4月16日：免疫抑制患者における帯状疱疹（効能・効果、用法・用量追加）

<p>11.再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容</p>	<p>単純ヘルペス脳炎 再審査結果公表年月日：1990年 4 月12日 再審査結果：薬事法（昭和35年法律第15号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない（効能又は効果、用法及び用量の変更はなかった）</p> <p>免疫抑制患者における帯状疱疹 再審査結果公表年月日：1990年 4 月12日 再審査結果：薬事法（昭和35年法律第15号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない（効能又は効果、用法及び用量の変更はなかった）</p>
<p>12.再審査期間</p>	<p>単純ヘルペス脳炎 6年間：1984年 2 月15日～1990年 2 月14日（終了）</p> <p>免疫抑制患者における帯状疱疹 5年間：1985年 4 月16日～1990年 2 月14日（終了）</p>
<p>13.長期投与の可否</p>	<p>本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。</p>
<p>14.厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード</p>	<p>6250400D1044</p>
<p>15.保険給付上の注意</p>	<p>特になし</p>

# XI 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Lee, W. W. et al. : J. Am. Chem. Soc. 82, 2648~2649 (1960)
- 2) Rudder, J. & Garilhe, P. : Antimicrob Agents Chemother. 1965, 578~584 (1966)
- 3) Miller, F. A. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1968, 136~147 (1969)
- 4) Taber, L. H. et al. : Arch. Neurol. 34, 608~610 (1977)
- 5) Whitley, R. J. et al. : N. Engl. J. Med. 304 (6), 313~318 (1981)
- 6) 日本薬局方外医薬品規格(株式会社じほう) 456、2002
- 7) 大谷杉士 他 : 感染症学雑誌 56 (9), 799~824 (1982)
- 8) 新村真人 他 : 西日本皮膚科 47 (2), 292~301 (1985)
- 9) 久木田淳 他 : Chemotherapy 33 (1), 53~73 (1985)
- 10) 久木田淳 他 : 皮膚 26 (4), 978~988 (1984)
- 11) Müller, W. E. G. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 284, 34~48 (1977)
- 12) 山西弘一 他 : 皮膚 26 (4), 772~775 (1984)
- 13) 倉田毅 他 : 脳と神経 35 (9), 913~920 (1983)
- 14) Miser, J. S. et al. : Am. J. Clin. Oncol. 15 (6), 490~493 (1992)
- 15) Agarwal, R. P. : Cancer Treat. Symp. 2, 17~22 (1984)
- 16) Friedman, H. M. et al. : N. Engl. J. Med. 304, 423 (1981)
- 17) Burdge, D. R. et al. : Can. Med. Assoc. J. 132 (4), 392~395 (1985)

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII 参考資料

主な外国での発売状況

外国で発売されている注射剤はない(2008年9月現在)。



## XII 備考


その他の関連資料

特になし

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

持田製薬株式会社 学術

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地

 **0120-189-522**

TEL 03 (5229) 3906 FAX 03 (5229) 3955

