

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2007年10月作成

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗悪性腫瘍剤

劇薬

指定医薬品

処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

アラノジー[®] 静注用250mg

ARRANON G[®] Injection

ネララビン注射液

【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・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。

【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

グラクソ・スミスクライン株式会社

はじめに

アラノンジー®静注用250mgは1バイアル（50mL）中にネララビン250mgを含有する抗悪性腫瘍剤です。ネララビンは活性代謝物である9-β-D-アラビノフラノシルグアニン（ara-G）のプロドラッグであり、T細胞に対して特異的な代謝拮抗性を有しています。

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、さらに細胞内で9-β-D-アラビノフラノシルグアニン三リン酸（ara-GTP）に変換されます¹。白血病芽球内にara-GTPが蓄積すると、デオキシリボ核酸（DNA）にara-GTPが優先的に取り込まれ、そのためにDNA合成が阻害されて最終的に細胞死が誘導されます²。

本剤は、米国において、1994年より再発又は難治性のT細胞急性リンパ性白血病（T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL））ならびにT細胞リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）に対する臨床試験が開始され、これらの成績に基づき希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受け、2005年10月に承認を取得しました。

本邦においては、米国において実施された海外臨床試験の成績に基づいて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・効果として承認されました。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。

本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

¹ Lambe,C.U., et al.: Cancer Res., **55**, 3352-3356 (1995)

² Rodriguez,C.O., et al.: Cancer Res., **59**, 4937-4943 (1999)

目次

効能・効果／用法・用量	1
警告	2
禁忌	6
用法・用量に関連する使用上の注意	8
使用上の注意	
1. 慎重投与	14
2. 重要な基本的注意	20
3. 相互作用	22
4. 副作用	24
5. 高齢者への投与	48
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	50
7. 小児等への投与	54
8. 過量投与	56
9. 適用上の注意	58
10. その他の注意	60
参考（「神経系障害」のグレード基準: CTCAE v3.0 日本語訳）	64
参考文献	66

【効能・効果】

再発又は難治性の下記疾患：

- ・ T細胞急性リンパ性白血病
- ・ T細胞リンパ芽球性リンパ腫

【用法・用量】

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

通常、小児には、ネララビンとして $650\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1日1回1時間以上かけて点滴静注する。これを5日間連日投与し、その後16日間休薬する。21日間を1クールとして、繰り返す。

【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・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。

⇒ 警告 (1)

抗悪性腫瘍剤に共通する注意として記載しました。

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ります。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ってください。

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、投与の可否を判断いただくようお願いします。

また、治療開始に先立ち、患者また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してください。

⇒ 警告 (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ります。

海外において実施された第Ⅰ相および第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 割以上が回復しましたが、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ります。また、重篤な神経系障害があらわれる場合もありますので、神経系障害の症状や徴候に対しては特に注意深く観察してください。

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）を十分に聴取してください。

神経系障害については「用法・用量に関連する使用上の注意」(p.8) および「副作用」(p.24) の項もあわせてご参照ください。

なお、海外において実施された第Ⅱ相臨床試験（成人および小児）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す。

表 1 海外において実施された第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 (MedDRA/J Ver. 8.1)

	例数 (%)					合計 (103 例)
	グレード					
	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)

表 2 海外において実施された第II相臨床試験（小児：650mg/m²投与例）におけるグ

ード別神経系障害の有害事象

(MedDRA/J Ver. 8.1)

	例数 (%)					合計 (84例)
	グレード					
	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

【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

⇒ 禁忌

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

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ります。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、本剤を投与しないで下さい。

<本剤の成分>

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれています。

有効成分	ネララビン
添加物	塩化ナトリウム、塩酸 (pH 調節剤)、水酸化ナトリウム (pH 調節剤)

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 神経毒性は本剤の用量規制因子である。本剤による治療を受けている患者においては神経系障害の徴候及び症状を注意深く観察すること。なお、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)^{注)}のグレード2以上に該当する神経系障害の徴候が認められた場合は、直ちに投与を中止すること（「警告」及び「副作用」の項参照）。

注) CTCAE¹⁾ ver. 3.0に基づき評価する。ただし、「傾眠/意識レベルの低下」については、NCI-CTC ver. 2.0の「意識レベル低下」に従う。

1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>)

⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (1)

本剤の用量規制因子は神経毒性です。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) ¹ 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ってください。

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ました。
 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」を参照し
 てください。

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 /検査によつての 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 グレード分類全文については、p.64 を参照ください。また、「警告」(p.2) および「副作用」(p.24) の項もあわせてご参照ください。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。

⇒用法・用量に関連する使用上の注意 (2)

本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する有効性および安全性は確立しておりません。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 髄腔内化学療法による治療歴のある患者又は現在治療中の患者
[神経系障害のリスクが高まるおそれがある。]
- (2) 全脳・全脊髄照射の施行歴のある患者[神経系障害のリスクが高まるおそれがある。]

⇒慎重投与 (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ます。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ります。

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して下さい。

なお、本邦において髄腔内への投与が承認されている抗がん剤には、2007 年 4 月現在、以下のような薬剤があります。

製品名	注射用メソトレキセート [®] 5mg 注射用メソトレキセート [®] 50mg	マイトマイシン注用 2mg マイトマイシン注用 10mg
効能・効果	メソトレキセート通常療法 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病 絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、胃癌、 結腸・直腸癌、肺癌、膵癌、肝癌、子宮頸癌、 子宮体癌、乳癌、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍
	2006 年 12 月改訂（第 8 版）添付文書より抜粋	2006 年 2 月改訂（第 5 版）添付文書より抜粋

【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）

- (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。]

⇒慎重投与 (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ります。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してください。

＜腎機能障害患者における薬物動態 (外国人における成績) ＞

(4) **腎機能障害患者**：腎機能障害患者又は血液透析患者を対象としたネララビン及び ara-G の薬物動態試験は実施されていない。ネララビンの腎からの排泄率は低く (投与量の約 5%)、ara-G としての腎からの排泄率はこれより高い (ネララビン投与量の約 23%)。なお、第 I 相臨床試験で薬物動態を検討した成人及び小児患者をクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 概算値に基づいて、腎機能正常の患者 (CL_{cr} >80mL/分、n=55)、軽度の CL_{cr} 低下患者 (CL_{cr} = 50~80mL/分、n=11) 及び中等度の CL_{cr} 低下患者 (CL_{cr} <50mL/分、n=2) に三区分すると、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 CL_{cr} 低下患者では約 7%低く、中等度の CL_{cr} 低下患者では約 20~40%低かった。なお、CL_{cr} が 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。

(本剤の添付文書【薬物動態】「5. 特別な患者集団における薬物動態」から抜粋)

⇒慎重投与 (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おりませんが、本剤は主に肝臓で代謝されますので、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ります。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してください。

【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）
 - (5) 高齢者の患者（「高齢者への投与」の項参照）

⇒慎重投与 (5)

p.48 の「高齢者への投与」の項をご参照ください。

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (1) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。

- (2) 傾眠が発現することがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。

- (3) 本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して適切な避妊を行うよう指導すること（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

⇒重要な基本的注意 (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ります。

したがって、本剤投与中は、生ワクチンの接種を行わないで下さい。

⇒重要な基本的注意 (2)

海外において実施された成人およ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%にみられました。

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りますので十分注意するよう患者を指導してください。

⇒重要な基本的注意 (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おります。

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してください。

（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」（p.50）の項もあわせてご参照ください。）

【使用上の注意】

3. 相互作用

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

併用注意(併用に注意すること)

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

⇒相互作用

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ます。

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ります。また、ペントスタチン等の ADA 阻害薬との併用に関する臨床試験も実施しておりませんので、併用した場合の安全性についても確認されておられません。

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てください。

【使用上の注意】

4. 副作用

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

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

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

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

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

⇒ 4. 副作用

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 例中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）を記載いたしました。

なお、これら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すべての有害事象（以下、有害事象という）をそれぞれ表 6 (p.42)、表 7 (p.46) に示します。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) **神経系障害**：傾眠（23%）、末梢性ニューロパシー（感覚性及び運動性）（21%）、感覚減退（17%）、錯感覚（15%）及びてんかん様発作（痙攣、大発作痙攣、てんかん重積状態を含む）（1%）があらわれることがある。また、脱髄、ギラン・バレー症候群に類似した上行性の末梢性ニューロパシー、進行性多巣性白質脳症、あるいは致命的なてんかん重積状態も報告されている。神経系障害に対しては特に注意深く観察し、CTCAE のグレード2以上に該当するこれらの神経系の症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。

⇒4. 副作用 (1) 重大な副作用 1)

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ります。本剤の神経毒性の発現機序につきましては、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ますが、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す。

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りますので、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ってください。

なお「警告」(p.2) および「用法・用量に関連する使用上の注意」(p.8) の項もあわせてご参照ください。

【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りますが、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、失外套症候群があります。

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)lence)	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 (semicom)l)	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	譫妄 (delirium)	軽度の意識混濁に興奮状態が加わり、更に譫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譫妄に似ているが、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 (akineti)cl)	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 (apalli)cl)	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抜粋)

● 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、ビンスワングー白質脳症、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、ウイルス感染また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し起こり、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、解剖学のおよび原因別に表3のように分類することができます。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ます。

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または倒錯した感覚で、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ではなく、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、多くは单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（プラズマフェレーシス）、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）

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 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

⇒4. 副作用 (1)重大な副作用 2)

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髄機能が低下し、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おります。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ってください。

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)}を示します。

表4 海外において実施された第Ⅱ相臨床試験（成人：1500 mg/m²投与例）におけるグレード別血液障害の有害事象

	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	31 (30)	39 (38)	18 (17)	13 (13)	101 (98)
ヘモグロビン減少	9 (9)	13 (13)	7 (7)	2 (2)	31 (30)
貧血	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りました。したがって、基準を統一し、2試験を併合しました。

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に示しました。

表5 海外において実施された第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

	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	11 (13)	23 (27)	38 (45)	8 (10)	80 (95)
ヘモグロビン減少	5 (6)	4 (5)	19 (23)	4 (5)	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	16 (19)	5 (6)	32 (38)	18 (21)	71 (85)
血小板数減少	4 (5)	1 (1)	4 (5)	16 (19)	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	5 (6)	8 (10)	15 (18)	51 (61)	79 (94)
好中球数減少	1 (1)	0	8 (10)	22 (26)	31 (37)
好中球減少症	0	0	0	1 (1)	1 (1)

*：グレード基準は CTC version 2.0 を用いて評価した。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 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。

⇒4. 副作用 (1)重大な副作用 3)

本剤の投与により、錯乱が報告されております。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ってください。

【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）

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 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。
- 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。

⇒4. 副作用 (1)重大な副作用 4)

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ります。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ってください。

⇒4. 副作用 (1)重大な副作用 5)

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ります。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、適切な処置を行ってください。

【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クットリンパ腫、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)

【使用上の注意】

4. 副作用

(2) その他の副作用

	10～50%未満	1～10%未満
神経	めまい、頭痛	振戦、運動失調、健忘、味覚異常、平衡障害
眼		霧視
呼吸器	胸水、呼吸困難、咳嗽	喘鳴
消化器	下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、腹痛
肝臓		肝機能障害 ^{注1)、2)}
筋骨格	筋痛	筋力低下、関節痛、背部痛、四肢痛
全身	浮腫、末梢性浮腫、疼痛、発熱、疲労、無力症	歩行異常
その他		低カリウム血症 ^{注1)} 、低血糖症 ^{注3)} 、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、低血圧

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

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

注3) 小児を対象とした海外臨床試験に基づく発現頻度

⇒4. 副作用 (2) その他の副作用

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ました。なお、小児のみに発現した有害事象また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ました。

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）をそれぞれ表 6 (p.42)、表 7 (p.46) に示します。

表6 海外第II相臨床試験で認められた有害事象一覧（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%)

有害事象	例数 (%)
胃腸障害（続き）	70 (68%)
上腹部痛	2 (2%)
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%)

有害事象	例数 (%)
全身障害および投与局所様態 (続き)	84 (82%)
非心臓性胸痛	5 (5%)
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%)

有害事象	例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症 (続き)	10 (10%)
肋骨骨折	1 (1%)
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%)

有害事象	例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害 (続き)	42 (41%)
筋力低下	8 (8%)
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%)

有害事象	例数 (%)
神経系障害 (続き)	74 (72%)
感覚障害	1 (1%)
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%)
腎尿管管壊死	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%)
嗝声	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%)
皮膚囊腫	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%)
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)

表7 海外第II相臨床試験で認められた有害事象一覧（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%)

有害事象	例数 (%)
臨床検査（続き）	54 (64%)
血中カリウム減少	9 (11%)
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%)

有害事象	例数 (%)
神経系障害 (続き)	32 (38%)
傾眠	6 (7%)
てんかん重積状態	1 (1%)
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%)
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)

【使用上の注意】

5. 高齢者への投与

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

⇒5. 高齢者への投与

十分な症例数ではありませんが、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おります。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してください。

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)

【使用上の注意】

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以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は避妊するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[動物実験において、妊娠 7～19 日のウサギに本剤を 8 時間静脈内持続投与した結果、 $354\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （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、 $1180\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 以上（成人用量の約 79%）の投与量においては欠指（第 1 指）、 $3540\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （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。]

⇒6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (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おりません。

動物実験（ウサギ）において催奇形性が認められておりますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、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でください。

また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は妊娠を避け、有効な避妊法を使用するよう患者に指導してください。

<ウサギの胚・胎児発生に関する試験>

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、3540mg/m²/日（300mg/kg/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、3540mg/m²/日（300mg/kg/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、3540mg/m²/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、1180mg/m²/日以上群で欠指（第一指）、3540mg/m²/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 1180mg/m²/日（100mg/kg/日）、胎児に対しては 354mg/m²/日（30mg/kg/日）未満と推定された。

【使用上の注意】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

⇒6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (2)

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す。

しかしながら、ビダラビン及び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ます。

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してください。

【使用上の注意】

7. 小児等への投与

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

⇒7. 小児等への投与

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おられません。

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 $650\text{mg}/\text{m}^2$ 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）の投与例はありませんでした。

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、「警告」（p.2）の項、全ての有害事象一覧については「副作用」（p.46～47）の項を参照ください。

【使用上の注意】

8. 過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与時の報告は知られていないが、過量投与により麻痺、昏睡を含む重度の神経系障害や骨髄抑制が発現し、場合によっては致死的な結果をもたらすおそれもある。海外の臨床試験において、本剤 2200mg/m²を 1、3、5 日目に投与し、21 日毎に繰り返したところ、2 例にグレード 3^{注)}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。

⇒8. 過量投与

本剤の過量投与の報告はありませんが、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 $2200\text{mg}/\text{m}^2$ 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ります。

本剤の過量投与時の解毒剤は知られておりません。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りますので、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ってください。

【使用上の注意】

9. 適用上の注意

(1)投与経路：

本剤は静脈内にのみ投与すること。

(2)投与時：

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。

⇒9. 適用上の注意 (1) 投与経路

本剤は静脈内投与製剤です。静脈内以外の投与経路で投与しないよう注意してください。

⇒9. 適用上の注意 (2) 投与時 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おりませんので、希釈せずに使用してください。

⇒9. 適用上の注意 (2) 投与時 2)

本剤は細胞毒性を有する薬剤です。薬剤が直接体に触れることのないよう注意してください。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してください。

＜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す。手袋は手のバリアプロテクションとして最も重要です。そこで問題となるのが、手袋の透過性です。手袋の外側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、防護の意味をなしません。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ます。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ます。</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）が推奨されています。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します。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ります。</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ます。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す。</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します。
ガウン	抗がん剤が大幹、上腕に付着することを防護するために身につけます。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します。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りません。つまりガウンの外側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に抗がん剤の透過を止められるような材質、構造が必要となります。ガウンの材質として不織布のものが推奨されています。
ゴーグル	抗がん剤の目への飛び散りを防ぐために着用します。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します。
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します。

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 より抜粋

【使用上の注意】

10. その他の注意

- (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。

⇒10. その他の注意 (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ます。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ます。

<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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上において、tk 遺伝子に限局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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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（ $\geq 500\mu\text{g}/\text{mL}$ ）であったことと一致していた。

【使用上の注意】

10. その他の注意

- (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。

⇒10. その他の注意 (2)

本剤の性腺に対する影響については不明ですが、本薬の作用機序及び以下の類薬（2007年4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ます。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してください。

製品名 (一般名)	フルダラ [®] 静注用 50mg (リン酸フルダラビン)	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	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 低悪性度又はる胞性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）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。	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。
	2007年7月改訂（第7版）添付文書より 抜粋	2006年8月改訂（第5版）添付文書より 抜粋

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」を下表に抜粋しました。

「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					
有害事象	Short Name	Grade			
		1	2	3	4
検査上の注意: 注意欠陥障害(Attention Deficit Disorder:ADD)は、認知障害【神経NEUROLOGY-Cognitive】にgradingする。					
検査上の注意: 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	挿管を要する 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)
関連AE:発熱(ANC<1.0×10 ⁹ /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)【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【感染INFECTION-Infection】;好中球数が不明な感染【感染INFECTION-Infection】;疼痛【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。					
腕神経叢障害 Brachial plexopathy	腕神経叢障害 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
検査上の注意: 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/嚢胞形成 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/嚢胞形成の予 防または治療のための外科的 処置を要する
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
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
注:注意欠陥障害(Attention Deficit Disorder:ADD)は、認知障害【神経NEUROLOGY-Cognitive】にgradingする。					
検査上の注意: 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(lightheadedness),回転性めまいを含める。 関連AE:神経障害【神経NEUROLOGY-Neuropathy】;失神【神経NEUROLOGY-Syncope】					

神経 NEUROLOGY					
有害事象	Short Name	Grade			
		1	2	3	4
検査上の注意: 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; 日常生活に支障はない	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【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】					
錐体外路症状/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
検査上の注意: 頭痛/神経障害による疼痛(headache/neuropathic pain)(例:頭痛,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【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 脱力 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:甲状軟骨 形成術,声帯注射)	生命を脅かす; 気管切開を要する
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;ブランドパッチを要する	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 の大脳白質に小さな(単発多発 問わず)巣状のT2強調像	中等度のくも膜下腔拡大; 中等度の脳室拡大; 半月円に至る,または大脳白質 の1/3-2/3にまで拡大した巣 状のT2強調像	高度のくも膜下腔拡大; 高度の脳室拡大; 白質のほぼ全体に及び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	—	ミニメンタルステートテスト (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(Neurophatic 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、上眼瞼、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/検査によってのみ脱力が確認される	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: 横隔膜縫縮)		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がない	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異状痙攣発作		意識変容をきたす発作; 内科的治療を施しても全般性を伴うコントロール不良な痙攣	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		感覚鈍麻または混迷; 覚醒困難; 日常生活に支障あり	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	—
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: 中枢神経脳血管虚血[神経NEUROLOGY-CNS]; 伝導異常/房室ブロック-選択[不整脈CARDIAC-Conduction]; めまい[神経NEUROLOGY-Dizziness]; 上室性および結節性不整脈-選択[不整脈CARDIACSupraventricular]; 血管迷走神経症状[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

参考文献

-
- ¹ Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>)

アラノンジー® 静注用250mg

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	アラノンジー静注用250mg
	洋名	Arranon G Injection
一般名	和名	ネララビン
	洋名	Nelarabine
承認番号		21900AMX01755000
承認年月		2007年10月
規制区分		劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

【警告】

- 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。
- 本剤投与後に、傾眠あるいはより重度の意識レベルの変化、痙攣などの中枢神経障害、しびれ感、錯感覚、脱力及び麻痺などの末梢性ニューロパシー、脱髄、ギラン・バレー症候群に類似する上行性末梢性ニューロパシー等の重度の神経系障害が報告されている。これらの症状は、本剤の投与を中止しても完全に回復しない場合がある。神経系障害に対しては特に注意深く観察し、**神経系障害の徴候が認められた場合には重篤化するおそれがあるので、直ちに投与を中止するなど、適切な対応を行うこと**(「用法・用量に関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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状	成分・含量	1バイアル(50mL)中にネララビン250mgを含有							
	添加物	塩化ナトリウム、塩酸(pH調節剤)、水酸化ナトリウム(pH調節剤)							
	性状	無色澄明の液 pH: 5.0~7.0							
効能・効果	再発又は難治性の下記疾患: ・ T細胞急性リンパ性白血病 ・ T細胞リンパ芽球性リンパ腫								
用法・用量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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)⁽²⁾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。 <p>注) CTCAE ver. 3.0に基づき評価する。ただし、「傾眠/意識レベルの低下」については、NCI-CTC ver. 2.0の「意識レベル低下」に従う。</p>								
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 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。] 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。] 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)。] 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。] 高齢者の患者(「高齢者への投与」の項参照) 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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)。 相互作用 本剤はアデノシンデアミナーゼによって活性代謝物であるara-Gに変換される。 併用注意(併用に注意すること) <table border="1" data-bbox="347 1803 1460 1953"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アデノシンデアミナーゼ阻害剤 ペントスタチン</td> <td>これらの薬剤との併用により、本剤の作用が減弱するおそれがある。なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とアデノシンデアミナーゼ阻害剤との併用は避けることが望ましい。</td> <td><i>In vitro</i>において併用によりネララビンからara-Gへの変換が阻害されることが示されている。</td> </tr> </tbody> </table> 副作用 難治性造血器悪性腫瘍を対象とした成人及び小児における海外臨床試験において発現した臨床検査値異常を含む主な有害事象(本剤との関連性の有無にかかわらず発現した事象)は以下のとおりであった。 なお、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における有害事象の発現頻度は成人の臨床試験結果に基づいた。 成人：難治性造血器悪性腫瘍を対象とした海外臨床試験における103例に認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象は、貧血102例(99%)、血小板減少症89例(86%)、好中球減少症83例(81%)、及び疲労51例(50%)であった。 			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。
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。							

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

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

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

	10～50%未満	1～10%未満
神 経	めまい、頭痛	振戦、運動失調、健忘、味覚異常、平衡障害
眼		霧視
呼 吸 器	胸水、呼吸困難、咳嗽	喘鳴
消 化 器	下痢、悪心、嘔吐、便秘	食欲不振、口内炎、腹痛
肝 臓		肝機能障害 ^{注1),2)}
筋 骨 格	筋痛	筋力低下、関節痛、背部痛、四肢痛
全 身	浮腫、末梢性浮腫、疼痛、発熱、疲労、無力症	歩行異常
そ の 他		低カリウム血症 ^{注1)} 、低血糖症 ^{注3)} 、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中クレアチニン増加、低血圧

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

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

注3) 小児を対象とした海外臨床試験に基づく発現頻度

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は避妊するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。[動物実験において、妊娠7～19日のウサギに本剤を8時間静脈内持続投与した結果、354mg/m²/日(成人用量の約24%)以上の投与量において、胆嚢無発生、肺分葉異常、胸骨分節の癒合又は過剰及び骨化遅延などの胎児の奇形及び変異の発現が対照群に比べて高い頻度で観察された。また、1180mg/m²/日以上(成人用量の約79%)の投与量においては欠指(第1指)、3540mg/m²/日(成人用量の約2倍)の投与量においては口蓋裂、母動物の体重増加量減少及び胎児体重の低値がみられた。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤又は本剤の活性代謝物であるara-Gがヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。本剤の過量投与が疑われた場合は、適切な対症療法を行うこと。注) グレード分類は、SWOG(Southwest Oncology Group) toxicity criteriaにより評価した。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は静脈内のみ投与すること。
- (2) 投与時：
 - 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。

10. その他の注意

- (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。
- (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巢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。

使用上の注意

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK ビル

カスタマー・ケア・センター :  0120-561-007

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