

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2008に準拠して作成

抗腫瘍性抗生物質

アクラシノン[®]注射用20mg

Aclacinon[®] 20mg for Injection

剤形	用時溶解型注射剤
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バイアル中に日局アクラルビシン塩酸塩20mg(力価)を含有
一般名	和名:アクラルビシン塩酸塩 洋名:Aclarubicin Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日:2007年3月22日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2007年6月15日(販売名変更による) 発売年月日:1981年12月4日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	発売:アステラス製薬株式会社 製造販売:日本マイクロバイオファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療関係者向けホームページ(astellas medical net) http://med.astellas.jp/

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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、添付文書で赤枠・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2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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もあり、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、今後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。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
2. 一般名	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. 物理化学的性質	3	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
3. 有効成分の確認試験法	4	
4. 有効成分の定量法	4	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	5	
2. 製剤の組成	5	
3. 注射剤の調製法	5	
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	
6. 溶解後の安定性	6	
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	
8. 生物学的試験法	6	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	
11. 力価	6	
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7	
14. その他	7	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	8	
2. 用法及び用量	8	
3. 臨床成績	8	
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	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	22	
2. 薬物速度論的パラメータ	23	
3. 吸収	23	
4. 分布	23	
5. 代謝	25	
6. 排泄	28	
7. 透析等による除去率	29	
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	30	
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	30	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30	
5. 慎重投与内容とその理由	30	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30	
7. 相互作用	31	
8. 副作用	31	
9. 高齢者への投与	34	
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	34	
11. 小児等への投与	34	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34	
13. 過量投与	34	
14. 適用上の注意	34	
15. その他の注意	34	
16. その他	34	
IX. 非臨床試験に関する項目		
1. 薬理試験	35	
2. 毒性試験	36	
X. 管理的事項に関する項目		
1. 規制区分	39	
2. 有効期間又は使用期限	39	
3. 貯法・保存条件	39	
4. 薬剤取扱い上の注意点	39	
5. 承認条件等	39	
6. 包装	39	
7. 容器の材質	39	
8. 同一成分・同効薬	39	
9. 国際誕生年月日	39	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39	
11. 薬価基準収載年月日	39	
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	39	
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	39	
14. 再審査期間	39	
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40	
16. 各種コード	40	

目次

17. 保険給付上の注意	40
XI. 文 献	
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備 考	
その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

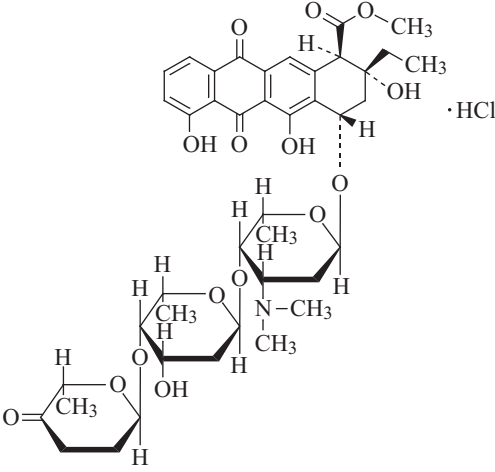
アクラシノンとは、1973年梅沢浜夫らによって、*Streptomyces galilaeus* MA144-M1の培養液から分離し、同年、生産菌および本物質(MA144物質と略称)が三楽オーシャン株式会社(現日本マイクロバイオファーマ)に紹介され、以後、財団法人微生物化学研究所と同社との共同研究により、単離、精製された抗悪性腫瘍抗生物質である。本剤はマウス白血病L1210に対して強い抗腫瘍性を示すと共に、低濃度で癌細胞RNAを阻害し、しかもハムスターの心機能に与える影響が極めて軽微であるなど、既存のアントラサイクリン系制癌剤に比べて特徴ある性質を有することが確認された。更に臨床試験については、1976年6月の第1相試験から1979年の第2相試験が実施され、本剤の抗腫瘍効果が確認された。1981年6月に販売名「アクラシノン注射用」として、三楽オーシャン株式会社(現日本マイクロバイオファーマ)で製造承認を得て、山之内製薬(現 アステラス製薬)で発売するに至った。その後、平成12年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売の取り扱いについて」に基づく販売名の承認を2007年3月に取得し、新販売名を「アクラシノン注射用20mg」とした。

なお、日本薬局方では、第15改正(2006)より有効成分名を塩酸アクラルピシンから「アクラルピシン塩酸塩」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 比較的低濃度で癌細胞RNA合成阻害作用により、抗腫瘍効果を発揮する。
- (2) 代謝が速やかで、ほとんど蓄積性が認められていない。
- (3) 胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、悪性リンパ腫、急性白血病など、固形腫瘍から造血器腫瘍まで幅広く奏効する。
- (4) 低濃度では時間依存型、高濃度では濃度依存型の性質を示す。
- (5) 承認時及び市販後使用成績における固型癌及び造血器腫瘍3,787例中副作用が発現した症例は2,017例(53.3%)であった。その主な副作用は消化器症状(食欲不振27.4%、悪心26.3%、嘔吐22.8%等)と骨髄抑制(白血球減少14.6%、血小板減少7.2%等)の他全身倦怠9.2%、脱毛4.1%等であり、急性白血病では下痢9.8%、肝機能異常9.7%、心電図異常6.3%等であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アクラシノン注射用20mg
(2) 洋名	Aclacinon 20mg for Injection
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	アクラルビシン塩酸塩(JAN)
(2) 洋名(命名法)	Aclarubicin Hydrochloride(INN)(JAN)
(3) ステム	-rubicin(抗腫瘍性抗生物質、ダウノルビシン派生語)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式: $C_{42}H_{53}NO_{15} \cdot HCl$ 分子量: 848.33
5. 化学名(命名法)	Methyl (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>) -4- { 2, 6-dideoxy-4- <i>O</i> - [(2 <i>R</i> , 6 <i>S</i>) -6-methyl-5-oxo-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl] - α - <i>L</i> -lyxo-hexopyranosyl- (1→4) -2, 3, 6-trideoxy-3-dimethylamino- α - <i>L</i> -lyxo-hexopyranosyloxy} -2-ethyl-2, 5, 7-trihydroxy-6, 11-dioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-1-carboxylate monohydrochloride
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	略号: ACM MA144: 治験番号
7. CAS登録番号	57576-44-0(Aclarubicin) 75443-99-1(Aclarubicin Hydrochloride)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

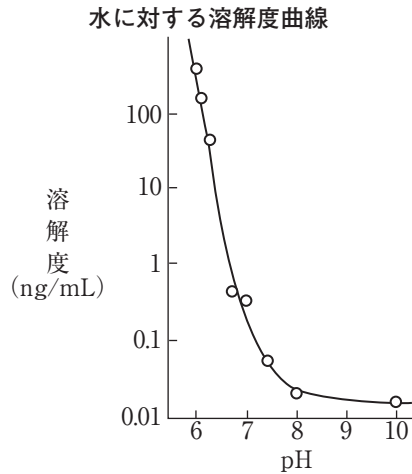
(1) 外観・性状

黄色～微だいたい黄色の粉末である。

(2) 溶解性

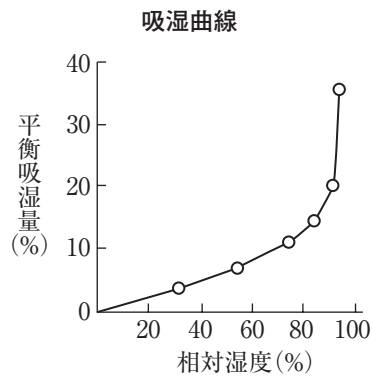
メタノール又はクロロホルムに極めて溶けやすく、水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくい。

水に対する溶解度はpHによって変化し、pH7～10では溶けにくい。



(3) 吸湿性

吸湿性であるが相対湿度90%以上の高湿度条件でも、固化、潮解等の変化は認められない。



(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

分解点: 150～151°C

(5) 酸塩基解離定数

50% ジメチルホルムアミド水溶液中での0.1N水酸化ナトリウム溶液による滴定曲線から求めたpKa'値は右に示した通りである。

pKa'	グループ
8.33	フェノール性水酸基
9.55	ジメチルアミノ基

(6) 分配係数

(20°C)

溶媒	クロロホルム	四塩化炭素	トルエン	n-ブタノール	n-オクタノール
pH 7.0	∞	∞	∞	400	∞
6.0	∞	150	∞	110	49
5.0	∞	15	74	41	1.3
4.0	∞	0.74	6.5	50	0.44
3.0	∞	0.06	0.23	48	0.28

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-146～-162°(脱水物に換算したものの50mg、水、10mL、100mm)
 pH：5.5～6.5(5mg(力価)/mL溶液)
 吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (432nm)：145～157(15mg、メタノール、500mL、10mm)

2. 有効成分の各種

条件下における安定性

(1) 原末の安定性

試験	保存条件					結果	
	形態	温度	光	湿度	期間		
温度に対する安定性	気密容器	5℃	-	40～55%RH	27箇月	変化なし	
		20℃				わずかに分解物が認められた	
		室温			3箇月	分解物の生成、力価の低下を認めた	
		40℃				4週間	
		60℃					
湿度に対する安定性	開放容器	20℃	-	50%RH 75%RH	5箇月	含湿度の増加を認めた	
				90%RH	3箇月	外観が橙色に変化し、溶解時ににごりを生じ、わずかに分解物も認められた	
光に対する安定性	気密容器	20～25℃	直射日光下	40～55%RH	5日	外観が橙色に変化し、pHの低下を認めた	
			蛍光灯照射(2000ルクス)			14日	溶解時のpHが低下した
	開放容器		紫外線殺菌灯下(15W)		24～48時間	赤橙色に変化し、pHが低下した	

(2) 水溶液の安定性

① 2mg(力価)/mL水溶液の安定性

保存条件	保存期間	結果
5℃、遮光	14日	変化なし
室温、遮光	24時間	にごりを生じた
室温 蛍光灯(1000Lux)	48時間	24時間で橙色に変色、48時間でわずかに分解物が検出された

② 2mg(力価)/mLクエン酸-リン酸緩衝溶液の安定性

保存条件	結果
5℃、遮光	pH3～6：48時間で変化なし
37℃、遮光	pH2～4：外観の変化なし、pH5以上：24時間以上でにごりまたは沈殿を生じた pHの高いほど分解されやすい傾向を認めた

3. 有効成分の確認試験法

日局「アクリルピシリン塩酸塩」による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法 参照スペクトルと同様
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 参照スペクトルと同様
- (3) 硝酸銀試液による沈澱反応(白色沈澱)

4. 有効成分の定量法

日局「アクリルピシリン塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1) 剤形の区別, 規格及び性状	剤形の区別: 用時溶解して用いる静注用注射剤。 規 格: 1バイアル中に日局アクリラルビシン塩酸塩20mg(力価)を含有する。 性 状: 黄色～微黄色の粉末 容 器: 無色バイアル
(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バイアルを生理食塩液10mLとの溶解液。 pH: 5.0～6.5、 浸透圧比: 約1、 安定なpH域等: 4.0～5.0
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	特になし
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	1バイアル中に日局アクリラルビシン塩酸塩20mg(力価)を含有する。
(2) 添加物	「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成13年10月1日 日薬連発第712号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成14年3月13日 日薬連発第170号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。 1バイアル中: 乳糖100mg、pH調整剤
(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	該当資料なし
3. 注射剤の調製法	本品1バイアルに日局生理食塩液または5%ブドウ糖液10mLを加えて溶解する。
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	結果
温度	20℃	27ヵ月	変化なし
	室温	27ヵ月	変化なし
	40℃	12ヵ月	溶解時のわずかなpH上昇以外に変化なし
	50℃	3ヵ月	変化なし
湿度	20℃、90%	6ヵ月	変化なし
	40℃、75%	3ヵ月	変化なし
光	直射日光下	5日	外観がわずかに黒ずんだ黄色を呈し、pHおよび力価の低下がわずかに認められた
	蛍光灯(5000Lux)	28日	外観がわずかに黒ずんだ黄色を呈した
	室内散乱光下	9ヵ月	変化なし

6. 溶解後の安定性

(1) 各溶解液を用いた2mg(力価)1mLの溶液の安定性

溶解液	注射用蒸留水	生理食塩水	5%ブドウ糖注射液
室温 蛍光灯(1000Lux)	24時間保存でにごりを生じた		48時間保存でわずかににごりを生じた
5℃、遮光	21日保存でわずかににごりを生じた	21日保存で変化なし	

(2) 溶解濃度による安定性

保存条件	30℃、遮光	30℃、蛍光灯下(1000Lux)
保存期間	48時間	
生理食塩水濃度 [mg(力価)/mL]	2	にごりと色調の変化およびpHの低下が認められた
	1	にごりと色調の変化およびpHの低下が認められた
	0.5	色調の変化とpHの低下が認められた
	0.3	pHの低下が認められた 色調の変化とpH及び力価の低下が認められた

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

「アステラス製薬医療関係者向けウェブサイト(astellas medical net) <http://med.astellas.jp/>」の製品のページを参照いただくか、弊社医薬情報担当までご連絡ください。

8. 生物学的試験法

局外規「注射用塩酸アクリラルピシン」の力価試験による。

- (1) 円筒平板法
- (2) 光学的方法

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 水酸化ナトリウム試液による呈色反応(赤紫色)
- (2) 吸光度測定法 極大波長: 227~231nm, 257~261nm, 288~292nm, 431~435nm

10. 製剤中の有効成分の定量法

「8. 生物学的試験法」参照

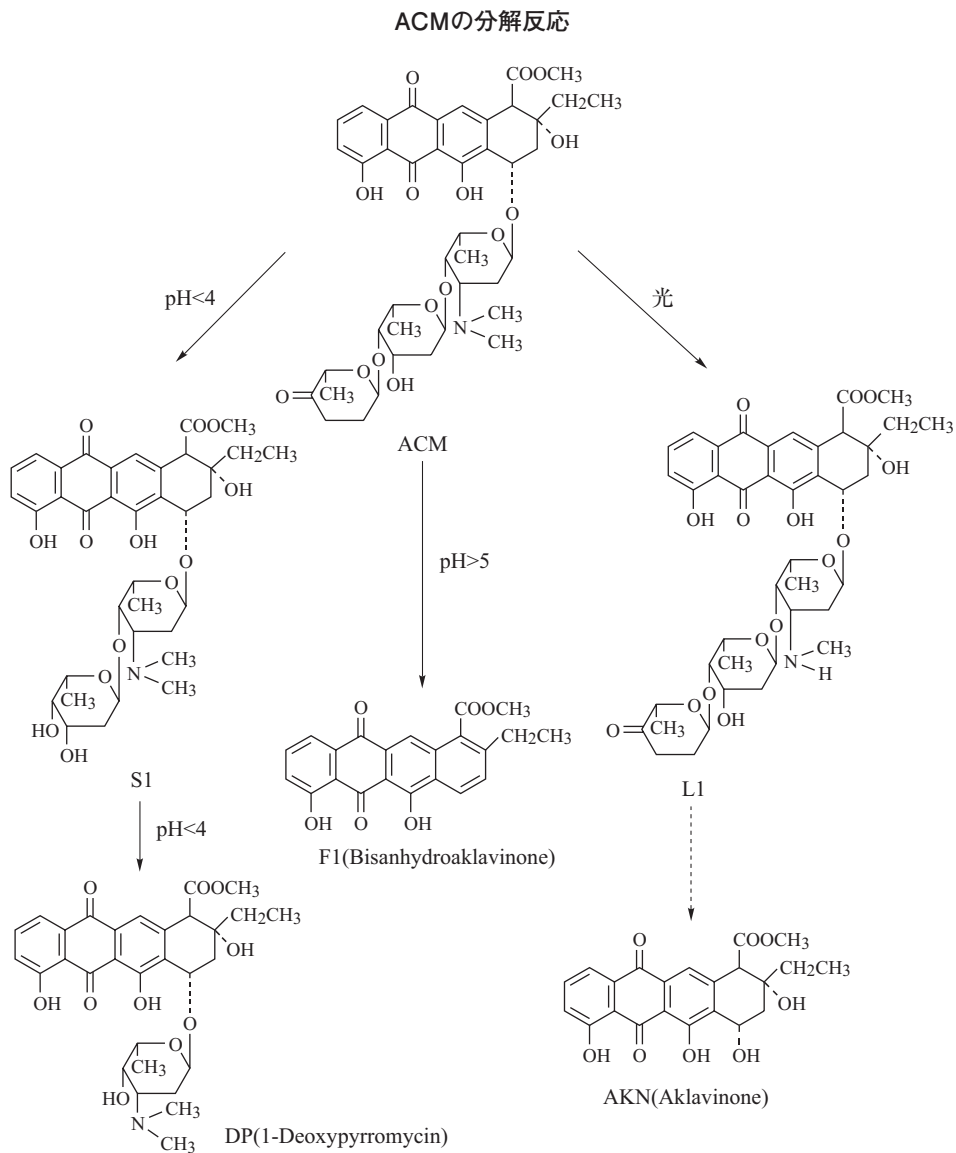
11. 力価

力価の表示は、アクリラルピシン(C₄₂H₅₃NO₁₅)としての量を重量(力価)で示す。

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

アクラルピシン塩酸塩(ACM)が、熱や光及び各pHの条件下で生成した分解物は、下図に示す通りMA144S1(S1)、1-デオキシピロマイシン(DP)、アクラビノン(AKN)、ビスアンドロアクラビノン(F1)、ACMのN-モノデメチル体(L1)の5種類であることが確認された。製剤中に分解物の検出はされなかったが、経時試料中にDP、L1、F1、S1が微量確認された。



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	胃癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、悪性リンパ腫、急性白血病の自覚的ならびに他覚的症狀の寛解および改善
2. 用法及び用量	<p>1. 注射液の調製 本品1バイアルに日局生理食塩液または5%ブドウ糖液10mLを加えて溶解する。</p> <p>2. 投与方法</p> <p>固形癌及び悪性リンパ腫</p> <p>(1) アクラルピシン塩酸塩として1日量40～50mg(力価)(0.8～1.0mg(力価)/kg)を1週間に2回、1、2日連日または1、4日に静脈内へワンショット投与または点滴投与する。</p> <p>(2) アクラルピシン塩酸塩として1日量20mg(力価)(0.4mg(力価)/kg)を7日間連日静脈内へワンショット投与または点滴投与後、7日間休薬し、これを反復する。</p> <p>急性白血病</p> <p>アクラルピシン塩酸塩として1日量20mg(力価)(0.4mg(力価)/kg)を10～15日間連日静脈内へワンショットまたは点滴投与する。</p>
3. 臨床成績 (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)	該当しない
(2) 臨床効果	固形癌286例、造血器腫瘍88例における本剤の単独療法の成績概要は次のとおりである。
(3) 臨床薬理試験： 忍容性試験	<p>13施設において消化器癌患者を主とする162例を対象に忍容性試験を行った結果、副作用の症状としては消化器症状の発現が一番多く、次いで造血器障害、肝機能障害がみられた。主に1回投与量、週間投与量と相関性がみられ、消化器症状では80～100mg(力価)/回以上で、造血器障害、肝機能障害では140mg(力価)/週以上で発現の増加がみられたが、これらの副作用は一過性又は投与中止により回復した。一方、抗腫瘍効果は60mg(力価)/週以上、総投与量200mg(力価)以上の投与量で認められ、投与スケジュールとしては20mg(力価)連日、40～60mg週2回、60～100mg(力価)週1回で認められたが、20mg(力価)連日投与では1～2週間で急速な骨髄抑制が現れた。</p> <p>以上の結果から抗腫瘍効果発現と副作用発現より、1回投与量100mg(力価)以下、週間投与量60～120mg(力価)で総投与量は200mg(力価)以上必要であると考えられた。</p> <p style="text-align: right;">(社内資料を含む集計結果)</p>

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：
用量反応探索試験

第2相試験(静注単独療法)374例のうちワンショット法と点滴法がほぼ同数施行され、副作用および効果はほぼ類似した成績であった。

また、週2回投与法でも週間投与量として120mg(力価)では高率に造血器障害が認められたことより、次の3通りを設定した。

- a) 1日1回 40~50mg(力価) 週2回、1、2日投与
- b) 1日1回 40~50mg(力価) 週2回、1、4日投与
- c) 1日1回 20mg(力価) 7連日(隔週)投与

a)、b)は治験症例が多く、有効性、安全性の面で最も信頼性が高く、c)は有効性が最も高く、安全性も高いため極めて有用性が高いと推察された。

悪性リンパ腫はいずれの投与スケジュールでも優れた効果がみられたが、週1回投与の症例数が少数であったため固形癌に準じた。

急性白血病では多くの症例が20mg(力価)連日投与であり治療成績も優れていた。これら症例の投与日数は平均12.5日であり、多くが10~15日間投与であった。また、血液学的検査の変動からも1コースの投与日数は10~15日が適当であると推察された。

以上の結果を勘案して用法・用量を設定した。なお対象症例の平均体重(49.9kg)による除数、mg(力価)/kg値を用量の記載にあたり併記した。(社内資料を含む集計結果)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量
反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

第2相試験の静脈内投与例及び第1相試験症例より、第2相試験プロトコルに適合する症例を加えた488例のうち、選択条件に適合した対象症例として固型癌286例と造血器腫瘍88例の主な腫瘍に対する疾患別効果を求めた。

対象症例の選択は、固型癌では厚生省研究班(小山-斉藤班)「固型がん化学療法直接効果判定基準(案)」に適合する症例とし、更に治療開始後もこの条件に該当し、本剤の総投与量が200mg以上である症例を判定症例とした。

造血器腫瘍の対象症例も固型癌の基準に沿って選択した。

① 固型癌

疾患名	対象症例	判定可能症例	有効率(%)*
胃 癌	117	102	18.6(19/102)
肺 癌	42	33	18.2(6/ 33)
乳 癌	37	34	29.4(10/ 34)
卵巣癌	20	17	35.3(6/ 17)

*karnofskyの基準に準じ、1-A以上を有効とした。

② 造血器腫瘍

疾患名	対象症例	判定可能症例	臨床効果		有効率(%)*
			完全寛解	不完全寛解	
悪性リンパ腫	30	30	6	10	53.3(16/30)
急性白血病	49	47	12	5	36.2(17/47)

*日比野・木村による造血器腫瘍治療効果判定基準による。

(社内資料を含む集計結果)

V. 治療に関する項目

(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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アントラサイクリン系化合物

イダルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、ピラルビシン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〔作用部位〕

癌細胞内核酸(DNA、RNA)、特にRNA^{1,2)}。

〔作用機序〕

癌細胞内に取り込まれ、DNAに結合して核酸合成、特にRNA合成を強く阻害する。

1) 培養細胞の増殖に対する作用

① マウスリンパ芽球腫L5178Y細胞に対する生育阻害作用²⁾

マウスリンパ芽球腫L5178Y細胞を培地へ移植する時、アクリルビシン塩酸塩を添加し経時観察した結果、アクリルビシン塩酸塩が細胞の生育を阻止とすることが確認された。

② KB細胞に対する殺細胞作用³⁾

KB細胞が培養された培養液にアクリルビシン塩酸塩を添加したところ、ダウノルビシン塩酸塩およびドキソルビシン塩酸塩と同様の殺細胞作用を示した。

③ マウスL細胞に対する作用⁴⁾

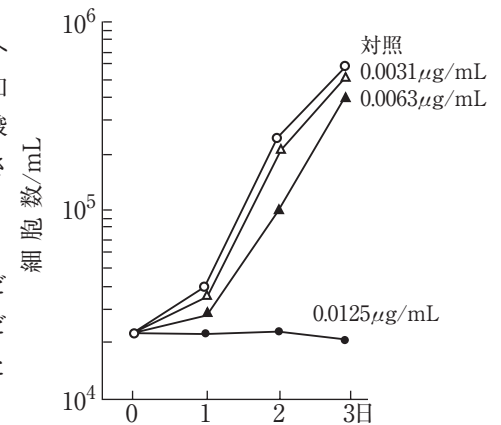
i) 各種薬剤による薬剤濃度-生残率曲線

マウスL細胞(B929-L2J、L5株)が培養された培養地をアクリルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩それぞれの薬剤で1時間処理した後の生残率曲線を求めた。ドキソルビシン塩酸塩とダウノルビシン塩酸塩は、単純な指数関数的細胞致死効果を示したが、アクリルビシン塩酸塩は0.5~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で広い肩を作り、特異なS字状生残率曲線を形成した。

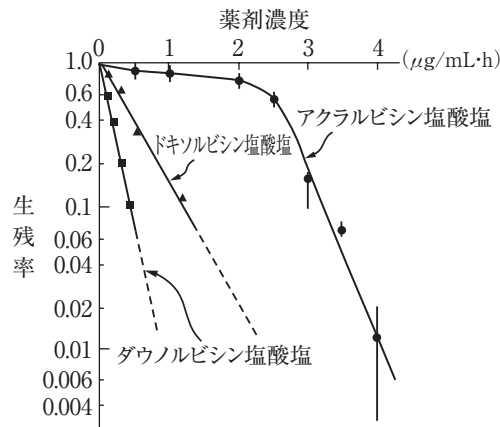
ii) アクリルビシン塩酸塩処理時間による細胞に対する致死効果

i)と同じ条件でアクリルビシン塩酸塩の処理時間を長くすると生残率が減少すると共に肩部分も縮小し、12時間までは残存していた肩も、24時間では消失した。

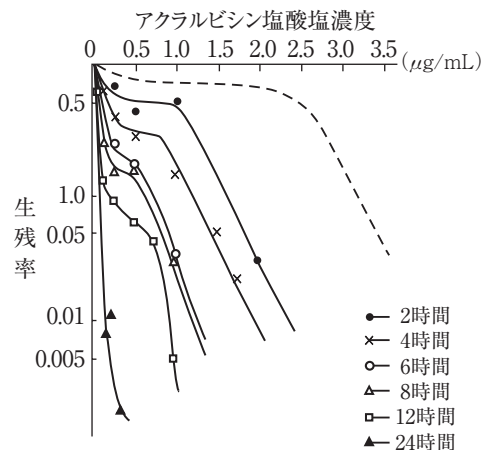
L5178Y細胞の生育におよぼすACMの効果



マウスL5細胞における薬剤濃度-生残率曲線



アクリルビシン塩酸塩処理時間によるマウスL5細胞に対する致死効果



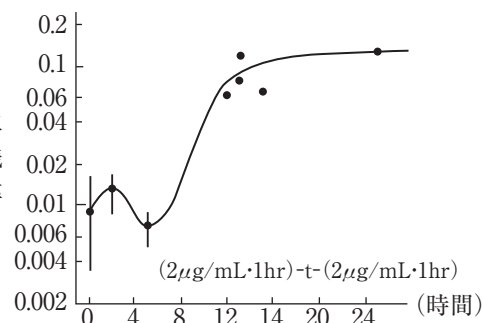
点線は左図のアクリルビシン塩酸塩の1時間処理の結果

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序
(つづき)

iii) アクリルピシジン塩酸塩投与間隔による生残率
 マウスL5細胞を4 μ g/mL濃度のアクリルピシジン塩酸塩で1時間処理した時の生残率を0時間の値とする。一方、4 μ g/mLを2 μ g/mLずつの2分割にして、種々の処理する時間間隔で生残率を求めた。その結果、分割投与間隔5時間を境に減少していった生残率が増加し、12時間間隔処理では約10倍の生残率に増加した。

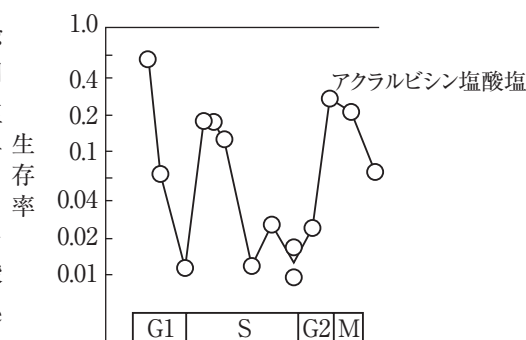
アクリルピシジン塩酸塩
2分割投与による
マウスL5細胞の生残率曲線



④ 細胞回転に対する作用⁵⁾

L細胞の細胞回転に対するアクリルピシジン塩酸塩の作用点を検討した結果、G₁-S期ボーダー、lateS-G₂期にblocking pointが認められた。これはearly S期に感受性を示すドキソルピシジン塩酸塩と著しく異った性質である。これに対し、Flowmicro-Fluometry法により、F1培養細胞回転に対する作用を検討した結果によると、アクリルピシジン塩酸塩のG₂blockは軽度で、むしろcellcycleに関係なく阻害しており、RNA合成阻害剤と類似したパターンを示している。

アクリルピシジン塩酸塩 (L細胞) の
細胞回転に対する作用点



2) 培養細胞のDNA、RNAおよびタンパク質合成に対する作用^{6,7)}

(各種薬剤によるL1210細胞におけるDNA、RNA、蛋白質合成阻害作用)

L1210細胞へそれぞれアクリルピシジン塩酸塩、ドキソルピシジン塩酸塩、ダウノルピシジン塩酸塩を添加後放射性物質を添加し、これらの放射活性を測定することにより、DNA、RNA、蛋白質の合成阻害をIC₅₀(50%合成阻害濃度)により確認した。その結果、特にアクリルピシジン塩酸塩のRNA合成阻害が強いことが示された。アクリルピシジン塩酸塩はRNA合成阻害作用がDNA合成阻害作用の約12倍と大きいことより、主としてRNA合成阻害により細胞増殖を抑制すると推定された。

アクリルピシジン塩酸塩、ドキソルピシジン塩酸塩およびダウノルピシジン塩酸塩の
L1210培養細胞の高分子物質合成に対する阻害作用

薬 剤	IC ₅₀ (μ M)			DNA合成 RNA合成 阻害比
	DNA合成	RNA合成	タンパク質合成	
アクリルピシジン塩酸塩	1.5	0.12	7.8	12.5
ドキソルピシジン塩酸塩	3.9	1.1	13.8	3.6
ダウノルピシジン塩酸塩	1.3	0.78	19.2	1.7

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序 (つづき)

3) DNA鎖に対する作用

① DNA鎖への結合⁸⁾

アクリルビシン塩酸塩は仔牛胸腺DNAの熱変性効果値を上昇させることにより、二本鎖構造との結合が示唆された。更に^[14C]-アクリルビシン塩酸塩と天然および熱変性仔牛胸腺DNAとの結合定数より、アクリルビシン塩酸塩は一本鎖DNAよりも、二本鎖DNAの方が遥かに強い親和性を有していることが示唆された。

また、^[14C]-アクリルビシンポリヌクレオチドのpoly(dAdT)に強い親和性を有しており、DNA依存RNAポリメラーゼ反応を阻害することも示唆された。

② DNA鎖の切断⁹⁾

アクリルビシン塩酸塩とPM2DNAとの結合及びDNA鎖切断をアガロースゲル電気泳動法によって検討した結果、アクリルビシン塩酸塩はドキソルビシン塩酸塩よりDNAとの結合は弱く、DNA鎖の切断も惹起するが、ドキソルビシン塩酸塩よりもその作用は弱かった。

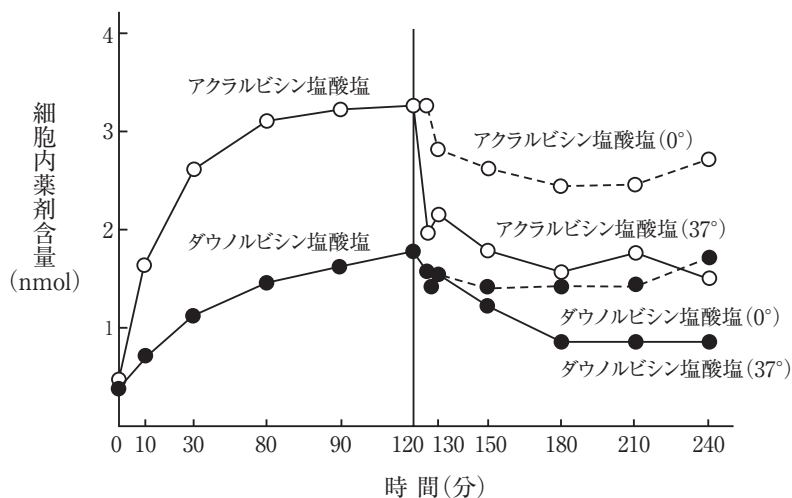
4) 細胞への取り込み及び蓄積性^{6,10)}

L1210細胞にアクリルビシン塩酸塩またはダウノルビシン塩酸塩を添加し、蛍光分析法によって分析した。その結果、アクリルビシン塩酸塩は60～90分間で、細胞内への取込みが平衡に達したが、ダウノルビシン塩酸塩は120～180分を要したことより、アクリルビシン塩酸塩はダウノルビシン塩酸塩より細胞への取込みが急速であり、しかも約2倍濃度の細胞内蓄積が認められた。

一方、薬剤の細胞外排出は温度に依存しており、アクリルビシン塩酸塩の排出はダウノルビシン塩酸塩に比べてやや大きかった。

又、ヒト好中球を分離してアクリルビシン塩酸塩またはダウノルビシン塩酸塩と培養し、蛍光顕微鏡で細胞内局在を調べた結果、ダウノルビシン塩酸塩は細胞質にわずかしか分布せず、核に局在するのに対し、アクリルビシン塩酸塩は細胞質内に局在し、明確な差異が見られた。蓄積性はダウノルビシン塩酸塩の方がアクリルビシン塩酸塩より大きかった。

L1210細胞内蓄積及び細胞外排出に対する温度の影響



VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序
(つづき)

5) ドキソルビシン塩酸塩耐性培養細胞に対する作用¹¹⁾

マウス・リンパ芽球腫L1578Y細胞のドキソルビシン塩酸塩耐性株を用いて、アクリルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩のIC₅₀(50%生育阻止濃度)を求めたところ、ドキソルビシン塩酸塩耐性株は

薬 剤	IC ₅₀ (μ g/mL)		耐性度
	親株	耐性株	
アクリルビシン塩酸塩	0.01	0.02	2
ドキソルビシン塩酸塩	0.01	0.2	20
ダウノルビシン塩酸塩	0.01	0.2	20

アクリルビシン塩酸塩に対しては、他2剤の1/10に相当する2倍しか耐性を示さなかった。これは、本耐性株において、アクリルビシン塩酸塩がドキソルビシン塩酸塩と部分的交差耐性を有することを示唆している。

本耐性株の耐性機構の研究から、耐性は、細胞膜の変化、物質の透過性の変化によるものと推定された。従って、アクリルビシン塩酸塩が、ドキソルビシン塩酸塩と細胞膜を介した挙動において異なるものと考えられる。同様の結果が、マウス・リンパ性白血病P388ドキソルビシン塩酸塩耐性細胞についても得られている。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) 可移植性腫瘍に対する効果

① マウス可移植性腫瘍に対する効果

i) リンパ性白血病L1210に対する制癌効果

BDF₁マウスに対し、L-1210細胞を10⁵個腹腔内に移植した後、アクリルビシン塩酸塩またはドキソルビシン塩酸塩を1日1回9日間腹腔内投与し、30日間観察して平均生存日数の増加率(延命率、ILS)を求めた。その結果、9日間連日投与においてはアクリルビシン塩酸塩は、ドキソルビシン塩酸塩の約2倍の投与量で、ほぼ同等の延命効果を示したが、1、3、5日の3回分割投与では、効果がやや劣った¹²⁾。

BDF₁におけるL1210白血病に対する
アクリルビシン塩酸塩およびドキソルビシン塩酸塩の制癌効果

投与スケジュール	薬 剤	投与量(mg/kg)	延命率(%)	30日生存
1～9日、腹腔内	アクリルビシン塩酸塩	8	-10	0/5
		4	113	0/5
		2	62	0/5
		1	42	0/5
		0.5	25	0/5
	ドキソルビシン塩酸塩	4	96	0/5
		2	104	0/5
		1	87	0/5
		0.5	61	0/5
		0.25	37	0/5
1、3、5日、腹腔内	アクリルビシン塩酸塩	16	80	0/5
		8	65	0/5
		4	41	0/5
		2	18	0/5
	ドキソルビシン塩酸塩	8	114	1/5
		4	76	0/5
		2	63	0/5
		1	50	0/5
		0.5	36	0/5

対照群の平均生存日数:8.4日

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

又、CDF₁マウスに対し、L1210細胞を10⁵個腹腔内に移植した後、種々の投与スケジュールでアクリルビシン塩酸塩を腹腔内へ投与し、最適投与量における平均生存日数の増加率を求めた結果、頻回投与により投与量が増加し延命効果もすぐれる傾向がみられた⁶⁾。

CDF₁マウスにおけるL1210白血病に対する
アクリルビシン塩酸塩の投与スケジュール依存性(腹腔内投与)

投与スケジュール	最適投与量(mg/kg/日)	総投与量(mg/kg)	延命率(%)
1日目のみ	20	20	62
3日目のみ	20	20	46
6日目のみ	25	25	51
1、5日目	15	30	66
1、3、5日目	10	30	53
1、4、7、10日目	7.5	30	42
1、3、5、7、9日目	5	25	74
1~9日間連日	4	36	86

ii) リンパ性白血病P388に対する制癌効果¹²⁾

CDF₁マウスに対して、P388白血病細胞10⁴個を移植した後、アクリルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩のいずれかを、1日1回9日間連日腹腔内へ投与し、移植後30日間観察した。アクリルビシン塩酸塩は、最適投与量(5mg/kg/日)で、ダウノルビシン塩酸塩よりすぐれた制癌効果を示したが、ドキソルビシン塩酸塩1~2mg/kg/日の効果よりはやや劣った。

CDF₁マウスにおけるP388白血病に対する各種薬剤の制癌効果(腹腔内投与)

薬 剤	投与量(mg/kg)	延命率(%)	30日生存
アクリルビシン塩酸塩	7.5	-10	0/6
	5.0	108	1/6
	2.5	79	0/6
	1.25	54	0/6
	0.6	34	0/6
ダウノルビシン塩酸塩	4	0	0/6
	2	64	0/6
	1	96	0/6
	0.5	67	0/6
ドキソルビシン塩酸塩	4	-15	0/6
	2	122	1/6
	1	118	1/6
	0.5	98	0/6
	0.25	46	0/6

対照群の平均生存日数：9.8日

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

iii) ギルコーマ180固型癌に対する制癌効果

ddマウス皮下にギルコーマ180腹水癌細胞 2×10^4 個を移植した後、アクリルピシン塩酸塩またはドキソルピシン塩酸塩を、1日1回連日10日間、腹腔内へ投与した。移植21日目に腫瘍を摘出し、増殖阻害率を求めた。その結果、アクリルピシン塩酸塩の制癌効果は顕著でドキソルピシン塩酸塩と同等またはややすぐれており、最適投与量はドキソルピシン塩酸塩の2~4倍であった¹²⁾。

ddマウスにおけるギルコーマ180固型癌に対する
アクリルピシン塩酸塩及びドキソルピシン塩酸塩の制癌効果

薬 剤	投与量(mg/kg)	平均腫瘍重量(g)	阻害率(%)
対 照	-	1.73	0
アクリルピシン塩酸塩	6	0.10	94
	3	0.51	71
	1.5	0.77	55
	0.75	0.79	54
ドキソルピシン塩酸塩	3	0.60	66
	1.5	0.40	77
	0.75	0.67	61
	0.38	0.56	68
	0.19	1.25	27
対 照	-	1.73	0

$$\text{阻害率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{処理マウスの腫瘍重量}}{\text{対照マウスの腫瘍重量}}\right) \times 100$$

また、アクリルピシン塩酸塩の制癌効果を投与経路を変えて、上記と同一条件で検討した結果、腹腔内投与の4倍量の経口投与で固型癌に対して著明な制癌効果を示した⁶⁾。

表皮下移植固型癌ギルコーマ180に対するアクリルピシン塩酸塩の経口投与による制癌効果

薬 剤	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量(g) (Mean ± S.D.)	阻害率 (%)
腹腔内	対照	3.26 ± 0.47	0
	5	毒性(11.9)*	-
	2.5	1.24 ± 0.20	62.0
	1.25	1.48 ± 0.24	54.6
	0.63	1.63 ± 0.31	50.0
経 口	20	毒性(6.9)*	-
	10	1.24 ± 0.13	62.0
	5	1.83 ± 0.27	43.9
	2.5	1.66 ± 0.31	49.1

*死亡マウスの平均生存日数、薬剤投与：1~10日

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

iv) ガードナー6C3HEDリンホザルコーマに対する制癌効果¹²⁾

C3H/Heマウスにおいて6C3HED-OGリンホザルコーマ細胞 2×10^6 個を背部皮下に移植後、アクリルピシジン塩酸塩、ドキソルピシジン塩酸塩、またはダウノルピシジン塩酸塩を1日1回10日間連日腹腔内へ投与した。移植21日目に腫瘍を摘出し、増殖阻害率を求めた。その結果、アクリルピシジン塩酸塩はドキソルピシジン塩酸塩、ダウノルピシジン塩酸塩の約2倍量でほぼ同等の著明な制癌効果を示した。

ガードナーリンホザルコーマ6C3HEDに対する制癌効果

薬 剤	投与量(mg/kg/日)	平均腫瘍重量(g)	阻害率(%)
アクリルピシジン塩酸塩	6	-	毒性
	2	4.63	34
	0.66	3.79	48
	0.22	9.11	0
ドキソルピシジン塩酸塩	2	-	毒性
	0.66	2.50	65
	0.22	16.51	0
ダウノルピシジン塩酸塩	2	-	毒性
	0.66	4.24	40
	0.22	3.73	47
	0.07	9.74	0
対 照	-	7.04	0

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

② ラット可移植性腫瘍に対する効果

i) ラット腹水肝癌AH66に対する制癌効果³⁾

呑竜系ラットの腹腔内にAH66肝癌細胞を 1×10^6 個移植し、3日後より1日1回10日間、アクリルビシン塩酸塩を腹腔内投与し延命率を調べた。

2.5mg/kg/日投与群で168.8%以上の延命率と30日以上生存ラットを認める著効を示した。また、移植後1回投与でも20mg/kgでも、延命率145.2%以上、10mg/kgで147.3%以上の延命が認められた。

呑竜ラットにおけるAH66に対するアクリルビシン塩酸塩の抗腫瘍効果

投与スケジュール	投与量(mg/kg/日)	平均生存日数	範囲(日)	延命率(%)
D ₃₋₁₂	5	11.0	(8-14)	18.3
	2.5	>25.0	(15->30)	>168.8
	1	>18.2	(10->30)	>95.7
	0.5	10.0	(9-11)	7.5
D ₃	40	>16.8	(7->30)	>80.6
	20	>22.8	(7->30)	>145.2
	10	>23.0	(16->30)	>147.3
	5	13.3	(9-16)	43.0
	0	9.3	(8-13)	

D₃₋₁₂: 移植3日後より連日10回投与した。

D₃: 移植3日後1回投与した。

ii) ラット腹水肝癌スペクトル¹³⁾

呑竜系ラットに種々の腹水肝癌細胞 $10^6 \sim 10^7$ 個を腹腔内または尾静脈内に移植し、72時間後よりアクリルビシン塩酸塩またはドキシソルビシン塩酸塩を1日1回10日間腹腔内または尾静脈内に投与し制癌効果を検討した。

その結果ip-ip系ではドキシソルビシン塩酸塩よりやや延命効果が劣ったが、制癌スペクトルはほぼ同じであった。またip-iv系、iv-ip系、iv-iv系でドキシソルビシン塩酸塩と異なる制癌スペクトルを示した。

ラット腹水肝癌に対するアクリルビシン塩酸塩およびドキシソルビシン塩酸塩の延命効果

腫瘍移植 - 薬剤投与	薬剤	投与量(mL/kg)	腹水肝癌AH										
			13	130	272	44	66F	66	7974	41C	60C	109A	414
ip-ip	アクリルビシン塩酸塩	2	±	-	±	±	±	±	±	-	±	-	-
	ドキシソルビシン塩酸塩	1	+	+	+	+	±	+	±	±	±	±	-
ip-iv	アクリルビシン塩酸塩	2	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-
	ドキシソルビシン塩酸塩	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
iv-ip	アクリルビシン塩酸塩	2	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-
	ドキシソルビシン塩酸塩	1	-	±	-	+	-	-	±	-	-	-	-
iv-iv	アクリルビシン塩酸塩	2	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	ドキシソルビシン塩酸塩	1	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-
iv-po	アクリルビシン塩酸塩	4	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	ドキシソルビシン塩酸塩	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

延命率の表示
 + : T/C > 300%
 ± : T/C > 200 ~ 300%
 ± : T/C > 150 ~ 200%
 - : T/C < 150%

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

③ ノードマウス可移植性人胃・結腸癌に対する制癌効果¹⁴⁾

雄BALB/cn nu/nuノードマウスに3種類の人由来消化管原発癌継代株である、皮下固型腫瘍(St-4、St-15、Co-3)を移植し、その24時間後からアクリルビシン塩酸塩またはドキソルビシン塩酸塩を1日1回連日10日間腹腔内に投与した。腫瘍は週に2回キャリパーを用いて大きさを測定し、増殖曲線を求め、又、移植4週間後に腫瘍の重量を測定し、腫瘍重量比を算出して、アクリルビシン塩酸塩の各腫瘍に対する制癌効果を検討した。その結果、アクリルビシン塩酸塩3.0mg/kg投与群ではいずれの腫瘍増殖が有意に抑制され、増殖曲線をみると、St-4、St-15においてはアクリルビシン塩酸塩投与終了後1週を過ぎても増殖抑制が持続した。アクリルビシン塩酸塩1.5mg/kg投与群ではSt-4において有意な増殖抑制が認められたが、Co-3、St-15においては対象群とほぼ同様な増殖を示した。

また増殖抑制が認められた腫瘍部位の組織像には、対象群の構造とは異なる腺管形成のみだれ、腫瘍細胞の腫大、変性と線維成分の増生粘液浸出などの治療効果がみられた。これに対し、ドキソルビシン塩酸塩ではSt-4、St-15に毒性が強く無効であったが、皮下投与ではSt-4に対して増殖抑制効果が認められた。

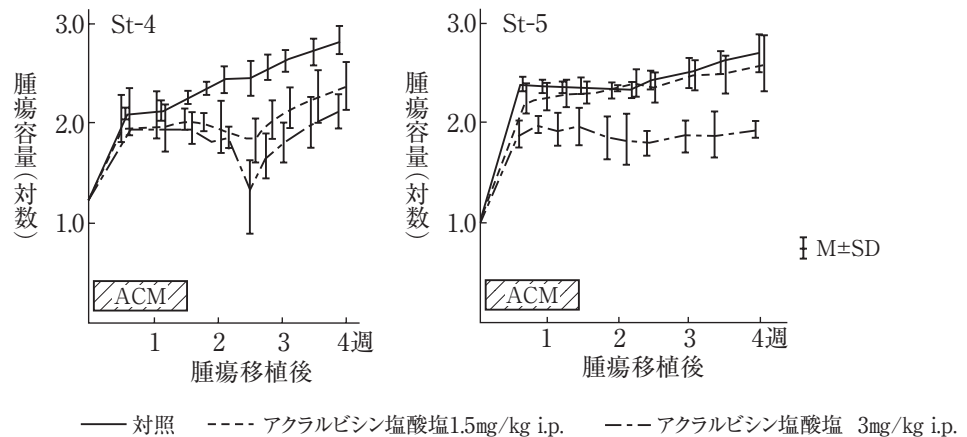
ノードマウスに移植した人胃・結腸癌に対する
アクリルビシン塩酸塩およびドキソルビシン塩酸塩の制癌効果

薬 剤	腫瘍	投与量 (mg/kg)	毒性死	T/C 重量比	T/C 容量比	組織 [※] 変化度
アクリルビシン 塩酸塩	St-4	1.5	0	64.3	37.5**	0
		3	0	36.0**	19.8*	IIb
	St-15	1.5	0	72.8	72.0	0
		3	0	32.4**	13.8*	IIb
	Co-3	1.5	0	155.2	139.5	0
		3	1/7	44.2**	43.0	0
		6	7/7		-	
ドキソルビシン 塩酸塩	St-4	0.75	0	71.2	49.9	0
		1.5	4/5	48.8	32.9	0
	St-15	0.75	0	73.5	83.0	0
		1.5	2/5	103.3	111.2	0
	St-15 (s.c.)	1.5	0	20.7**	20.9**	Iva

$$T/C比 = \frac{\text{治療群の重量の平均}}{\text{対照群の重量の平均}} \times 100$$

*有意な阻害p<0.001
** p<0.01
※国立がんセンター分類

ノードマウスに移植された人胃癌に対するアクリルビシン塩酸塩の制癌効果



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

2) 他剤との併用制癌効果

① リンパ性白血病P388に対する併用制癌効果¹⁵⁾

BDF₁マウスに対し、P388白血病細胞を10⁶個腹腔内に移植し、翌日から種々のスケジュールで、腹腔内に投与して延命率より併用効果を判定した。

アクリルピシリン塩酸塩(4mg/kg/日、2日毎10回投与)単独より、サイクロホスファミド(エンドキサン)を併用(7日目に200mg/kg投与)することにより延命率が著明に延長し、6匹中5匹の長期生存マウス(80日間)が認められた。

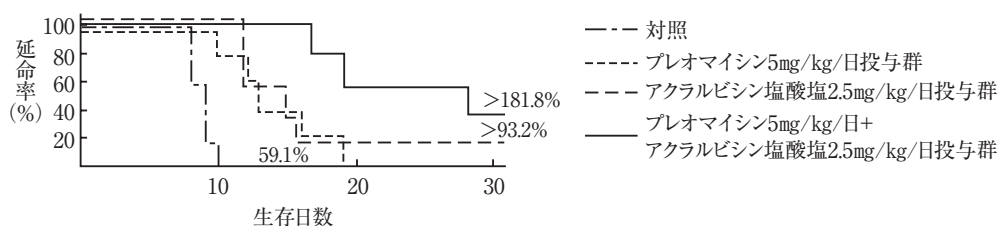
BDF₁マウスに対するP388白血病に対する
アクリルピシリン塩酸塩とサイクロホスファミドの併用効果

薬 剤	投与スケジュール	投与量 (mg/kg/日)	平均生存 日数±S.D.	延命率 (%)	80日生存 マウス
対 象	-	-	12.5±2.7	0	0/6
アクリルピシリン塩酸塩	2日毎、1~19日×10	4	20.8±3.3	66	0/6
サイクロホスファミド	7日目×1	200	22.5±6.2	80	0/6
アクリルピシリン塩酸塩 + サイクロホスファミド	2日毎、1~19日×10 7日目×1	4 200	70.0	460	5/6

② ラット腹水肝癌AH66に対する併用効果³⁾

呑竜系ラットに対し、AH66腹水肝癌細胞を移植し、その3日後よりアクリルピシリン塩酸塩(2.5mg/kg/日)およびブレオマイシン(5mg/kg/日)を1日1回10日間腹腔内投与して延命率より併用効果を判定した。その結果、アクリルピシリン塩酸塩およびブレオマイシンそれぞれ単独では93.2%以上、59.1%以上の延命率が併用により181.8%以上と著明に延命し効果を増強した。

呑竜系ラットに対するAH66腹水肝癌に対する
アクリルピシリン塩酸塩とブレオマイシンの併用制癌効果



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

3) 抗菌活性¹⁶⁾

<in vitro>

ブロス希釈法により最小増殖阻止濃度を求めた。その結果、グラム陽性菌を強く阻害し、Candida属に対して中等度の作用を示したが、グラム陰性菌に対しては、100 μg/mLで作用が発現しなかった。

アクリルピシリン塩酸塩の種々の微生物に対する最小生育阻止濃度(ブロス希釈法)

微生物	最小生育阻止濃度 (μg/mL)
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	<0.2
<i>Bacillus cereus</i> ATCC9634	<0.2
<i>Bacillus megaterium</i>	0.63
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	0.63
<i>S.aureus</i> Smith	<0.2
<i>Sarcina lutea</i> ATCC9341	<0.2
<i>Micrococcus flavus</i>	<0.2
<i>Corynebacterium bovis</i> 1810	<0.2
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC607	2.5
<i>Streptococcus faecalis</i>	2.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> NY5	1.25
<i>Diplococcus pneumoniae</i> Type 1	0.63
<i>D.pneumoniae</i> Type 2	0.63
<i>Serratia marcescens</i> A20019	>100
<i>Escherichia coli</i> K12	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC10031	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A20229	>100
<i>Candida albicans</i> IAM4905	10
<i>Candida tropicalis</i> IAM4942	20

(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

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

臓器移行性が高く、正確な治療上有効な血中濃度は不明である。

(2) 最高血中濃度到達時間

(1) ワンショット静脈内投与⁶⁾

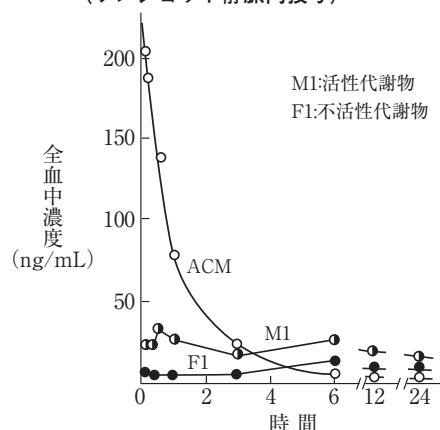
本剤2mg(力価)/kgを癌患者に投与したときの血中濃度を測定した。典型的な1例では投与10分後の本剤の全血濃度は200ng/mLであり、その後急速に低下するが、活性代謝物M1が投与直後に現われ全血濃度20~30ng/mLが長時間保たれた。

この傾向は、他の患者においても認められた。

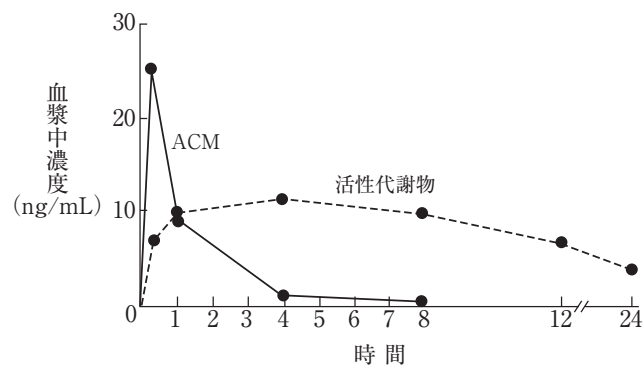
(2) 点滴静脈内投与¹⁷⁾

本剤20mg(力価)/日を癌患者に点滴静注(1時間)した後の本剤の血漿中濃度は20分後に最高値に達し、その後すみやかに消失するが、1時間後には活性代謝物が10ng/mLに達し、低レベルで長時間持続した。

アクラルピシン塩酸塩および代謝物の血中濃度
(ワンショット静脈内投与)



アクラルピシン塩酸塩および代謝物の血漿中濃度(点滴静脈)



(4) 中毒域

該当資料なし

臓器移行性が高く、正確な中毒症状の血中濃度は不明。

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) コンパートメントモデル	該当資料なし
(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	α 相 : $8.4886 \pm 2.5746 (\text{h}^{-1})^{18)}$ 、 β 相 : $0.1008 \pm 0.0608 (\text{h}^{-1})^{18)}$
(5) クリアランス	$150.47 \pm 49.38 (\text{L}/\text{m}^2/\text{h})^{18)}$
(6) 分布容積	$2072.5 \pm 492.9 (\text{L}/\text{m}^2)^{18)}$
(7) 血漿蛋白結合率	血清アルブミン 75.8%、 α_1 -酸性糖蛋白 37.4% (ヒト、 <i>in vitro</i>) ¹⁹⁾
3. 吸収	血管内投与につき、全量吸収される。
4. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p>< 参 考 ></p> <p>[¹⁴C]-アクリラルピシン塩酸塩を用いたラットにおけるオートラジオグラフィーで脳への分布が示されている為、通過するものと推定される²⁰⁾。</p>
(2) 血液－胎盤関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p>< 参 考 ></p> <p>[¹⁴C]-アクリラルピシン塩酸塩をラットに投与後の胎仔への移行性を調べたところ、母体への投与量の約0.2%が胎仔へ移行した。胎仔中濃度は母体血漿中濃度と同等で胎盤の約1/10であったことから、胎盤を通過しにくいものと推察される²⁰⁾。</p>
(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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への
移行性

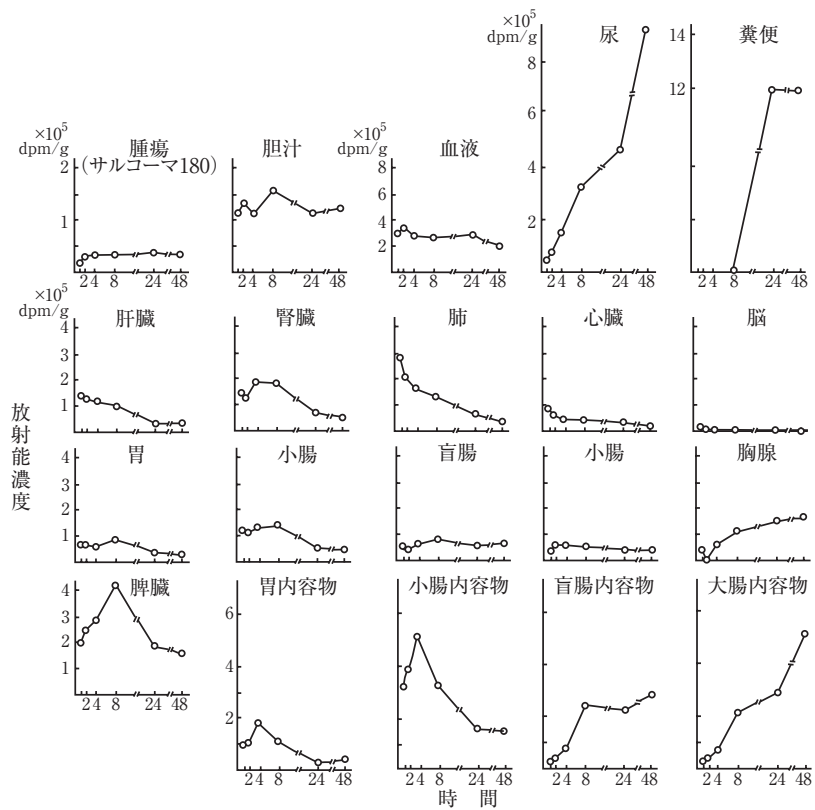
該当資料なし

< 参 考 >

1) マウス²⁰⁾

Sarcoma-180の細胞を腹部皮下に移植して腫瘍を形成させた担癌マウスに^[14C]-アクリルビシン塩酸塩10.6mg/kgを静脈内投与し経時的に腫瘍臓器内濃度を測定した。その結果、脾臓、肺、小腸、胆汁に高い分布を認めた。心臓、脳への分布はわずかであり、経時的に更に減少したが、胸腺では蓄積性を認めた。

[¹⁴C]-アクリルビシン塩酸塩の担癌マウスにおける体内分布-経時変化



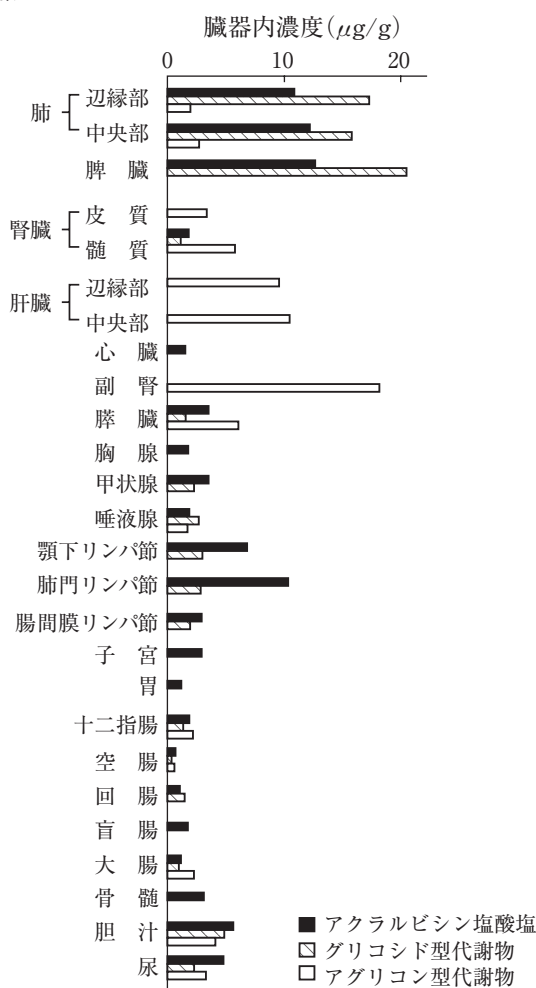
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性(つづき)

2) イヌ²¹⁾

アクリルピシン塩酸塩15mg/kgを静脈内投与し、2時間後の臓器内濃度をアクリルピシン塩酸塩および代謝物について測定した。その結果、アクリルピシン塩酸塩およびグリコシド型代謝物は脾臓、肺、肺門リンパ節、顎下リンパ節に高濃度に分布し、胆汁や尿にも高濃度に移行した。アグリコン型代謝物は肝臓、副腎、膀胱、腎臓に高濃度に分布した。

アクリルピシン塩酸塩および代謝物のイヌにおける体内分布



3) ラット²⁰⁾

[¹⁴C]-アクリルピシン塩酸塩10mg/kgを静脈内投与し、経時的な体内分布を調べた。

10分後：肺に最も高く、次いで腎、腎皮質、腸壁に高い分布を認め、肝臓、脾臓は低い分布であった。

1時間後：肺、脾臓、腎髄質、腸内容物、褐色脂肪、松果体に高い分布であり、心筋、肝臓はさらに減少した。

8時間後：骨髄、胸腺、下垂体、リンパ節、腸壁とその内容物に高い分布を認め、肺、膀胱、松果体、褐色脂肪の分布は低下した。

48時間後：胸腺が最も高く、次いで、頸部リンパ節、脾臓(白脾髄)、ハーダー腺、下垂体への分布は認められたが、他組織への分布はほとんど認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

1) ラット²²⁾

代謝部位：肝臓、肺、心臓等

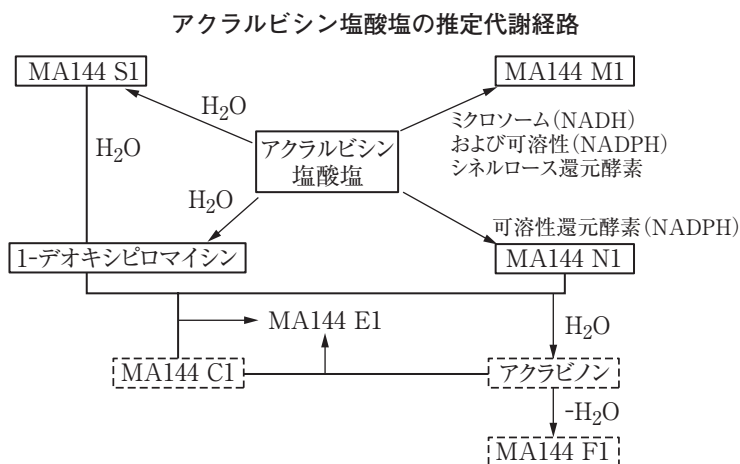
代謝経路：

ラットの主要臓器から調整したホモジネートとアクリルピシン塩酸塩を嫌氣的条件下(N₂ガス置換後、37℃ 1時間静置)で反応させ、代謝物を定量した結果、肝臓、心臓、腎臓、ホモジネートではアグリコン型代謝物が、又、肺、脾臓のホモジネートではアクリルピシン塩酸塩が未分解のまま多く残存した。

一方、ラットの肝臓のホモジネートとアクリルピシン塩酸塩を好氣的条件下(37℃ 1時間振盪)で反応させたところグリコシド型代謝物(MA144 M1、MA144 N1)を生成し、嫌氣的条件下で反応させたところアグリコン型代謝物(MA144 C1、MA144 E1)を生成した。これら代謝物を分離し、それぞれの構造式を明らかにして、次のような代謝経路が推察された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(1) 代謝部位及び代謝経路
(つづき)



(2) 代謝に関与する酵素
(CYP450等)の分子種

P450で代謝されるが分子種は不明²³⁾

(3) 初回通過効果の有無
及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無
及び比率

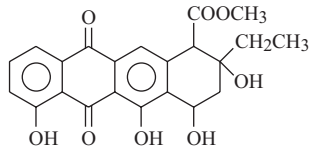
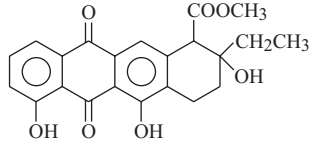
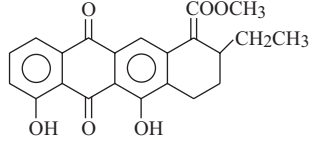
ウサギ、イヌ及び癌患者の血液、および尿中に認められるアクリルピシン塩酸塩の代謝物とその構造式は次のとおりである^{6,21)}。

アクリルピシン塩酸塩および代謝物の構造式²¹⁾

ACM		
グリコシド型 代謝物	MA144 M1	
	MA144 N1	
	MA144 L1	
	MA144 S1	
	1-デオキシピロマイシン	

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率(つづき)

アグリコン型代謝物	アクラビノン	
	MA144 C1	
	MA144 F1	

抗腫瘍性試験、抗菌性試験、毒性試験によって、代謝物の生物活性を調べたところ、グリコシド型代謝物は生物活性を有したが、アグリコン型代謝物はいずれもきわめて低く、生物活性を示さなかった²²⁾。

ア克拉ルピシン塩酸塩代謝物の生物活性

代謝物	MIC (mcg/mL)	L1210白血病細胞 阻害率 (IC ₅₀), mcg/mL			マウス 急性毒性 LD ₅₀	抗腫瘍性	
		細胞 増殖	DNA	RNA		投与量 (mg/kg)	T/C (%)
グリコシド型							
ア克拉ルピシン塩酸塩	0.78	0.03	0.65	0.085	30.1	3.75	200
MA144 M1	1.56	0.025	0.66	0.09	15.6	3.75	182
N1	3.12	0.023	0.42	0.055	18.8	2.5	173
S1	3.12	0.025	0.39	0.08	18.9	4	213
1-デオキシピロマイシン	1.56	0.05	0.72	0.31	46.8	10	148
MA144 L1	6.25	0.11	3.0	0.39	57.5	4	114
アグリコン型							
MA144 C1	>100	>10	>20	>20	>200	不活性	
アクラビノン	>100	>10	>20	>20	>200	〃	
MA144 F1	>100	>10	>20	>20	>200	〃	

MIC: Bacillus subtilis, LD₅₀: ddマウス、腹腔内投与(mg/kg)、抗腫瘍性: CDF₁-L1210

(5) 活性代謝物の
速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

本剤2mg(力価)/kgを投与した癌患者の24時間尿の尿排泄率は0.2~5.6%が排泄されるに過ぎなかった⁶⁾。

<参考>

1) ウサギ^{20,21)}

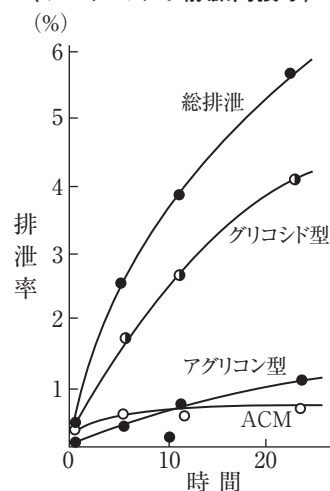
[¹⁴C]-アクリルビシン塩酸塩5mg/kg静脈内投与後の72時間の尿中及び糞中排泄をラジオアイソトープ法で、またアクリルビシン塩酸塩10mg/kg静脈内投与後の72時間のアクリルビシン塩酸塩と代謝物の尿中排泄率をTLC法で調べた。その結果72時間までの尿中排泄率は、ラジオアイソトープで測定した場合45%であったが、TLC法では4.1%(うち未分解アクリルビシン塩酸塩2.3%、グリコシド型代謝物8.3%、アグリコン型代謝物89.3%)にすぎなかった。これは、アクリルビシン塩酸塩の大部分がアントラサイクリン環の吸収スペクトル(430nm)を持たない程の低分子まで糖脱離、脱メチルや環の開裂等により代謝されることによるものと考えられる。

糞中排泄率はラジオアイソトープで測定した場合、72時間後までに20%が排出された。

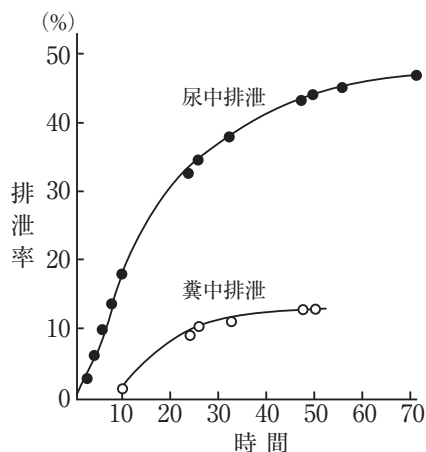
ラジオアイソトープ法では尿中排泄率の90%、TLC法では、尿中排泄物の89.3%を占めるアグリコン型の代謝物のうちの65%が、水溶性の代謝物であり、主として低分子物質として、排泄されるものと考えられる。

糞への排泄物はクロロホルム抽出放射活性が60%であることより、尿中排泄物にくらべて脂溶性物質が多いことを示した。

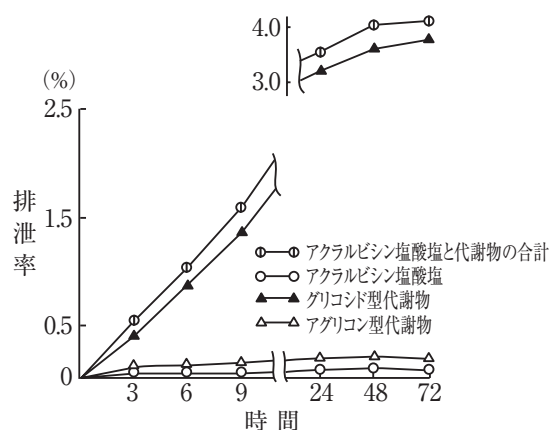
癌患者におけるアクリルビシン塩酸塩および代謝物の尿中排泄(ワンショット静脈内投与)



[¹⁴C]-アクリルビシン塩酸塩の尿中および糞中排泄 (ウサギ:ラジオアイソトープ法)



アクリルビシン塩酸塩の尿中排泄 (ウサギ:TLC法)



2) イヌ²¹⁾

① 尿および糞中排泄

アクリルビシン塩酸塩7.5mg/kgを静脈内投与した場合の尿および糞中排泄物をTLC法により測定した。

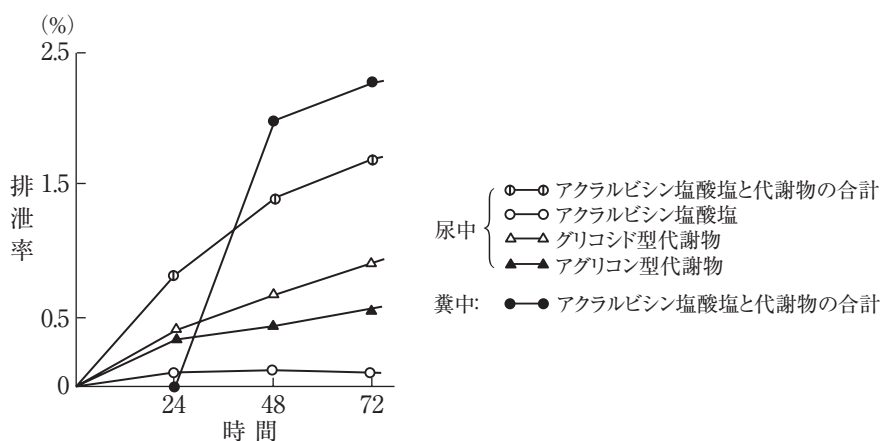
尿中排泄率は投与後72時間までに投与量の1.75%と低く、代謝物の比率は、未分解のア

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度(つづき)

クラルピシン塩酸塩7.2%、グリコシド型代謝物59.3%、アグリコン型代謝物が33.9%(うち25~30%が抱合体)で、ウサギの場合とは異なり活性型の排泄が多かった。
糞中排泄は投与後24時間以降にみられ、72時間では糞排泄率は2.3%ですべてアグリコン型代謝物であった。

アクラルピシン塩酸塩のイヌにおける尿中および糞中排泄

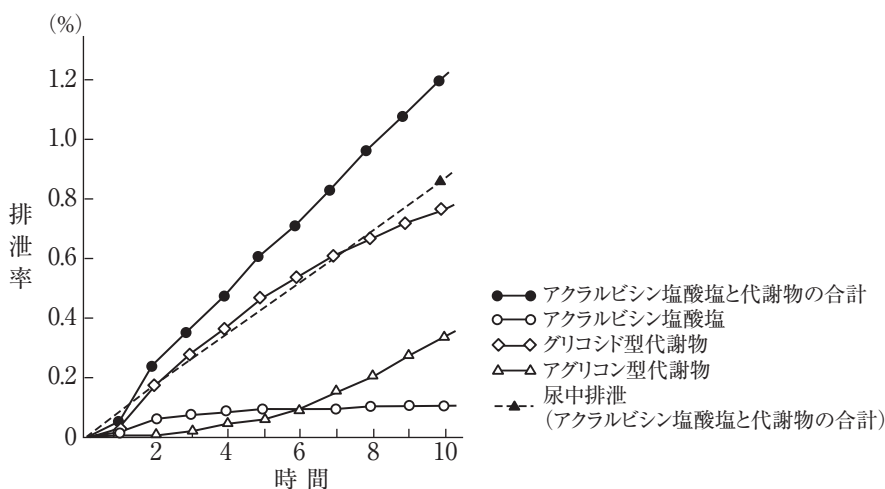


②胆汁中排泄²¹⁾

アクラルピシン塩酸塩7.5mg/kgを静脈内投与し、総胆管へカニューレを挿入して胆汁を採取し、胆汁中排泄を測定した。排泄は投与後30分から認められ、10時間までの胆汁中排泄は投与量の1.19%(うちアクラルピシン塩酸塩の未変化体8%、グリコシド型代謝物64%、アグリコン型代謝物28%)と、尿同様低値であった。各成分を濃度で見ると未分解アクラルピシン塩酸塩は1時間後に4~6 μ g/mLとなり4時間以降はほとんど排泄しなかったが、グリコシド型代謝物は4時間以降も高濃度の排泄が認められ、アグリコン型代謝物6~7時間以降増大した。

アクラルピシン塩酸塩および代謝物の胆汁中濃度は血中濃度よりはるかに高く、長時間持続する。

アクラルピシン塩酸塩のイヌにおける胆汁中排泄



7. 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

1. 警告内容とその理由

特になし

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)】

- (1) 心機能異常又はその既往歴のある患者
[心筋障害があらわれることがある。]
- (2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由

特になし

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

特になし

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) 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (2) 腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (3) 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄抑制を悪化させるおそれがある。]
- (4) 感染症を合併している患者
[骨髄機能抑制により感染を悪化させるおそれがある。]
- (5) 高齢者
[「高齢者への投与」の項(34ページ)参照]
- (6) 水痘症患者
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある]

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) 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な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、心機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
また、使用が長期にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので投与は慎重に行うこと。
- (2) アントラサイクリン系薬剤投与後症例に本剤を投与する場合、本剤の総投与量が600mg(力価)以上になる症例では心電図異常の発現が増加するので注意すること。
- (3) 急性白血病の治療の場合、末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。
- (4) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- (5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し慎重に投与すること。
- (6) 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。

Ⅷ. 安全性に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

特になし

(2) 併用注意とその理由

[併用注意] (併用に注意すること)
 (1) 投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射、アントラサイクリン系薬剤等潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤
 [心筋障害が増強されるおそれがある。]
 (2) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射
 [骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。]

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び市販後使用成績における固型癌及び造血器腫瘍3,787例中副作用が発現した症例は2,017例(53.3%)であった。
 その主な副作用は、白血球減少14.6%、血小板減少7.2%等の骨髄抑制と食欲不振27.4%、悪心26.3%、嘔吐22.8%等の消化器症状であり、その他全身倦怠9.2%、脱毛4.1%等であった。
 なお、急性白血病では下痢9.8%、肝機能異常9.7%、心電図異常6.3%等であった。
 (再審査結果通知：1989年9月)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用
 1) 心筋障害(頻度不明)：心筋障害さらに心不全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、休薬又は投与を中止すること。特にアントラサイクリン系薬剤投与後症例への本剤の投与には十分注意すること。
 2) 骨髄抑制(5%以上)：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血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減量、休薬等適切な処置を行うこと。

重大な副作用(類薬)
 ショック(頻度不明)：類似化合物の投与によりショックがあらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満
心 臓		心電図異常、頻脈、不整脈
消 化 器	食欲不振、悪心、嘔吐、口内炎、下痢	消化管出血 ^{注)} 、腹痛、胃部不快感
肝 臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P上昇等
腎 臓		蛋白尿等
泌 尿 器		血尿、膀胱炎、排尿痛、尿意頻数、残尿感等
過 敏 症		発疹
皮 膚		脱毛、色素沈着
精神神経系	全身倦怠	頭痛、頭重感
膵 臓		膵炎
そ の 他	発熱	静脈炎、顔面紅潮

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。

Ⅷ. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧

項目	時期	承認時	市販後*	合計
調査施設数		95	710	805
調査症例数		374	3,413	3,787
副作用発現症例数		286	1,731	2,017
副作用発現件数		897	4,826	5,723
副作用発現症例率(%)		76.5	50.72	53.26
副作用名	副作用発現件数及び副作用発現率(%)			
	承認時	市販後*	合計	
皮膚・皮膚付属器障害				
脱毛	7(1.9)	148(4.34)	155(4.09)	
色素沈着	1(0.3)	11(0.32)	12(0.32)	
発疹	4(1.1)	3(0.09)	7(0.18)	
発赤	1(0.3)	1(0.03)	2(0.05)	
皮膚炎	0	2(0.06)	2(0.05)	
掻痒感	0	2(0.06)	2(0.05)	
膿瘍のびらん	0	1(0.03)	1(0.03)	
四肢皮膚潰瘍	0	1(0.03)	1(0.03)	
発汗	1(0.3)	0	1(0.03)	
中枢・末梢神経系障害				
頭痛・頭重感	3(0.8)	13(0.38)	16(0.42)	
しびれ感	0	2(0.06)	2(0.05)	
知覚異常	0	1(0.03)	1(0.03)	
嗄声	0	1(0.03)	1(0.03)	
視覚障害				
結膜炎	0	1(0.03)	1(0.03)	
その他の特殊感覚障害				
味覚異常	0	3(0.09)	3(0.08)	
胃腸系障害				
食欲不振	166(44.4)	870(25.49)	1,036(27.36)	
悪心	163(43.6)	833(24.41)	996(26.30)	
嘔吐	134(35.8)	731(21.42)	865(22.84)	
下痢	20(5.3)	182(5.33)	202(5.33)	
口内炎	31(8.3)	180(5.27)	211(5.57)	
腹痛	1(0.3)	17(0.50)	18(0.48)	
胃部不快感	1(0.3)	8(0.23)	9(0.24)	
心窩部痛	0	4(0.12)	4(0.11)	
腹部膨満感	0	1(0.03)	1(0.03)	
嚥下困難	1(0.3)	1(0.03)	2(0.05)	
消化管出血	0	24(0.70)	24(0.63)	
腹炎	0	5(0.15)	5(0.13)	
小腸穿孔	0	1(0.03)	1(0.03)	
腸閉塞	0	2(0.06)	2(0.05)	
口唇炎	0	1(0.03)	1(0.03)	
口角炎	0	1(0.03)	1(0.03)	
菌齦炎	0	1(0.03)	1(0.03)	
舌苔	0	1(0.03)	1(0.03)	
肝臓・胆管系障害				
肝機能異常	17(4.5)	163(4.78)	180(4.75)	
代謝・栄養障害				
低蛋白血症	0	2(0.06)	2(0.05)	
低コレステロール血症	0	1(0.03)	1(0.03)	

*調査期間：1981年6月4日～1987年5月31日

Ⅷ. 安全性に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧(つづき)

副作用名	副作用発現件数及び副作用発現率(%)		
	承認時	市販後*	合計
心臓・血管障害			
心電図異常	23(6.1)	91(2.67)	114(3.01)
血圧上昇	0	2(0.06)	2(0.05)
血圧低下	0	1(0.03)	1(0.03)
心不全	0	1(0.03)	1(0.03)
心拍数・心リズム障害			
動悸	0	1(0.03)	1(0.03)
呼吸器系障害			
呼吸困難	0	1(0.03)	1(0.03)
赤血球障害			
赤血球減少	30(8.0)	70(2.05)	100(2.64)
白血球・網内系障害			
白血球減少	94(25.1)	458(13.42)	552(14.58)
好酸球増多	0	2(0.06)	2(0.05)
血小板・出血凝血障害			
血小板減少	70(18.7)	201(5.89)	271(7.16)
出血傾向	23(6.1)	220(6.45)	243(6.42)
泌尿器系障害			
腎機能異常	0	32(0.94)	32(0.84)
尿意頻数	0	6(0.18)	6(0.16)
排尿痛	0	3(0.09)	3(0.08)
血尿	0	12(0.35)	12(0.32)
膀胱炎	0	4(0.12)	4(0.11)
残尿感	0	1(0.03)	1(0.03)
蛋白尿	0	1(0.03)	1(0.03)
膀胱組織壊死	0	1(0.03)	1(0.03)
乏尿	0	1(0.03)	1(0.03)
一般的全身障害			
全身倦怠	68(18.2)	281(8.23)	349(9.22)
発熱	21(5.6)	160(4.09)	181(4.78)
静脈炎	11(2.9)	48(1.41)	59(1.56)
胸部苦悶感	1(0.3)	0	1(0.03)
胸部重圧感	1(0.3)	0	1(0.03)
胸痛・胸部圧迫感	0	1(0.03)	1(0.03)
顔面紅潮	1(0.3)	4(0.12)	5(0.13)
疼痛	0	2(0.06)	2(0.05)
四肢痛	1(0.3)	0	1(0.03)
咽頭痛	1(0.3)	0	1(0.03)
四肢浮腫	0	1(0.03)	1(0.03)
熱感	1(0.3)	1(0.03)	2(0.05)

*調査期間：1981年6月4日～1987年5月31日

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに
対する注意及び試験法

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。(禁忌の項参照)
- 時に発疹などの症状があらわれることがある。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。(その他の副作用の項参照)

VIII. 安全性に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者では用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
 [本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多い。]

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、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。
 [動物実験で胎仔毒性(吸収胚数の増加、発育抑制、化骨の遅延、腰肋の出現頻度の上昇)が報告されている^{24,25}。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。
 [使用経験が少ない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 過量投与

肝機能障害は第1相試験で1回175mg(力価)以上の高投与量において、高頻度に発現した。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) **投与経路**:皮下・筋肉内には投与しないこと。

(2) **調製時**:溶解後は、できるだけ速やかに使用すること。溶解時のpHが高いと濁りを生じることがあるので、pH7以上の注射剤との配合は避けること。

(3) **投与时**

1) 静脈内投与により、ときに血管痛、静脈炎等を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位を中心に炎症を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

15. その他の注意

特になし

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

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

アクトラルピシン塩酸塩の一般薬理作用として、中枢神経系、呼吸および循環器系、消化器系、平滑筋及び骨格筋、血液に対する作用や抗原性について検討した。

(1) 中枢神経系に対する作用²⁶⁾

マウスの一般症状観察では高用量25mg/kg ipで軽度の自発運動および筋緊張の低下を、10~20mg/kg ipでペントバルビタールによる睡眠時間の延長を認めしたが抗痙攣作用、鎮痛作用及び筋弛緩作用は認められなかった。又、ラットの自発脳及びウサギの体温に対する作用も認められなかった。

(2) 呼吸および循環器系に対する作用²⁶⁾

ウサギの摘出耳介血管灌流で 10^{-3} ~ 2×10^{-2} g/mLで軽度の血管拡張作用が一過性に認められた。

カエルの摘出心臓において 5×10^{-5} ~ 10^{-3} g/mLで収縮力増大、徐脈等を認めしたが、栄養液の交換(薬剤除去)にて回復し、ウサギの摘出心臓では 2×10^{-3} ~ 10^{-2} g/mLで一過性の心収縮力の低下を認めた。

又、モルモットの摘出心房の自動運動に対する作用は認められなかった。

イヌ、ウサギの10mg/kg ivで、投与直後に一過性の呼吸興奮、血流、心拍数の増加、心電図R波電位の低下等ほぼ同様な結果が認められた。

又、イヌにおける自律神経に対する作用、ネコにおける瞬膜に対する作用は認められなかった。

以上の結果よりアクトラルピシン塩酸塩の呼吸および循環器に対する作用は、心臓収縮力のわずかな低下と末梢血管拡張による血圧のわずかな低下と血流量の増加であると考えられる。

(3) 平滑筋および骨格筋に対する作用²⁶⁾

摘出平滑筋に対する作用としてウサギの腸管の自動運動に対して 10^{-4} ~ 10^{-3} g/mLで収縮を抑制し、モルモットの腸管に対する回腸収縮薬の作用に対し 10^{-4} g/mL以上で拮抗作用を示した。モルモットの気管に対しては 10^{-5} g/mL以上でわずかな弛緩作用を示したがヒスタミンとの拮抗作用は認めなかった。ラットの子宮の自動運動に対し 10^{-4} g/mLで抑制作用を示し、子宮収縮薬アセチルコリンと非競合的拮抗作用、オキシトシンと競合的拮抗作用を示した。ラットの輸精管に対しては 10^{-4} g/mL以上でわずかに弛緩し、ノルアドレナリンによる収縮作用に対しては非拮抗作用を示した。

生体内平滑筋に対する作用としてはウサギの回腸およびラットの子宮自動運動に対し10mg/kg iv以上で一過性の抑制作用を認めた。

又骨格筋に対する作用としては、ラットの摘出ヒラメ筋に対して 2×10^{-5} g/mL以上で収縮作用を示したが、この作用はツボクラリンの前処置でも拮抗されなかった。

以上の結果より、平滑筋に対しては自動運動の抑制作用、骨格筋に対しては収縮抑制作用を示し、その作用は平滑筋、骨格筋に対する直接作用と推察された。

(4) 消化器系に対する作用²⁶⁾

ラットにおいて10mg/kg iv以上で投与量に応じて胃酸分泌量が減少されたが、胃粘膜に対する作用は認められなかった。

又、マウスにおいて20mg/kg ivで腸管輸送能をわずかに抑制し、モルモットにおいて10mg/kg iv以上で胆汁分泌量のわずかな増加傾向を認めた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 安全性薬理試験
(つづき)

(5) その他²⁶⁾

1) 尿量および尿中電解質に対する作用

ラットの自然尿において投与量に応じて尿量は減少し、尿中電解質量はK⁺は減少傾、Cl⁻は増加傾向を示した。

2) 血管透過性

ウサギにおいて皮内投与では作用を示さず、静脈内投与では0.1~10mg/kgで血管透過性抑制現象を示した。また、マウスにおいても血管透過性抑制現象の傾向を認めた。

3) 血液に対する作用

ウサギ、イヌ、およびヒトの血液において軽度の溶血作用が認められ、ウサギの血液において凝固時間の遅延傾向を示した。

(4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

アクリルピシリン塩酸塩のLD₅₀ (mg/kg)

	性別	n	静脈内	腹腔内	皮下	経口
マウス	雄	10	32.47	30.08	33.90	69.72
	雌	10	33.11	29.43	38.95	62.54
ラット	雄	10	28.80	21.10	26.40	58.56
	雌	10	25.71	17.93	20.05	59.29
イヌ	雄雌	2~3	約6	-	-	-

<中毒症状>²⁷⁾

自発運動の低下がみられ、高用量投与により、食欲不振、軟便、下痢等が認められ、イヌにおいては嘔吐がみられて衰弱死した。マウス、ラットにおいては軽度の脱毛、イヌにおいては白血球の減少とGOT、GPT、LDHの上昇が認められた。

又、剖検ではマウス、ラットにおいて胸腺、脾臓の萎縮、消化管の充出血がみられ、イヌではこれら症状に加えて肺うっ血が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット

ラットに対しアクリルピシリン塩酸塩0.375、0.75、1.5、3.0mg/kgの投与群に分け、30日間連日腹腔内投与したところ、高用量群において自発運動の低下、食欲不振、下痢、体重増加抑制、被毛の粗剛化等や死亡例が認められた。これら症状は生存例では回復した。又、0.75mg/kg以上の投与量群で、造血機能障害や胸腺、脾臓の萎縮や臓器重量の減少、消化管の充出血が認められた。この結果ラットにおける1箇月間腹腔内投与での最大無毒性量は0.375mg/kg付近であると推察された²⁸⁾。

一方、ラットに対しアクリルピシリン塩酸塩0.08、0.15、0.3、0.6、1.2mg/kgの投与群に分け、180日間連日(日曜日を除く)腹腔内投与したところ、0.3mg/kg以上の投与群で腹部の脱毛が見られ、更に高用量群では自発運動の低下、食欲不振、軟便、体重増加抑制、被毛の粗剛化等が認められ、死亡例では、下痢、失禁、体温下降、脱毛等が認められた。生存例では、これら症状は休薬により回復した。又、0.6mg/kg以上の高用量投与群で造血機能障害や消化管、腸間膜リンパ節の充出血、胸腺、精巣の萎縮等が認められた。この結果より、ラットにおける6箇月間腹腔内投与での最大無毒性量は、0.3mg/kgと0.15mg/kgの間であると推察された²⁹⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験 (つづき)

2) イヌ

イヌに対しアクリラルピシン塩酸塩0.3、0.6、1.0、1.4mg/kgの投与群に分け、3箇月間連日(日曜日を除く)静脈内投与したところ、高用量投与群において自発運動の低下、食欲不振、体重減少、血便等や胸腺、精巣の萎縮、消化管の充出血、腸間膜リンパ節腫大等や死亡例が認められ、0.3mg/kgでも嘔吐、自発運動の低下が散見された。0.6mg/kg以上の投与群では造血機能障害、尿潜血が認められ、注射部位の肥厚等の異常は0.3mg/kg投与群でも認められた。この結果よりイヌにおける、3箇月間静脈内投与での最大無毒性量は0.3mg/kg付近であると推察される³⁰⁾。

一方、イヌに対しアクリラルピシン塩酸塩0.3、0.6、0.9mg/kgの投与群に分け、10箇月間連日(日曜日を除く)静脈内投与したところ、0.9mg/kg投与群において、投与初期に自発運動の低下、嘔吐、軟便等が認められ死亡例もみられたが、生存例ではこれら症状も投与後半には回復した。又、投与部位の硬結や皮下出血はすべての投与群で見られた。0.6mg/kg以上の投与群で精巣障害、肺門リンパ腫大性が光顕レベルで認められた他は血液所見で貧血性要因が軽度に認めた以外に特記すべき変化は認められなかった。この結果よりイヌにおける10箇月間静脈内投与での最大無毒性量は0.3mg/kg付近であると推察された³¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験³²⁾

ラットにおいて、雄雌どちらの生殖能力にも影響を認めなかった。

2) 出生前及び出生後の発生ならびに母体機能に関する試験^{24,25,33)}

ラット、ウサギにおいて母体重の増加抑制がみられた。

3) 胚・胎仔発生に関する試験^{24,25,32,33)}

ラットでは胎仔の発育抑制、化骨の遅延、第14肋骨および第7腰椎の発現率の増加が認められ、ウサギでは吸収胚数の増加や胎仔の化骨化の遅延、第13肋骨の発現の増加を認めたが、催奇形成作用は非常に低く次世代に対しても影響をおよぼさないことが認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 心毒性試験

① 急性障害³⁴⁾

ハムスターに対し25～100mg/kgを静脈内投与した時、75mg/kg以上で一過性の心電図の変化が100mg/kgで心筋の微細構造の変化(筋原線維の離開、ミエリン像の形成、ミトコンドリアの膨化、グリコーゲン顆粒の減少等)が認められた。

② 亜急性障害および回復試験³⁵⁻³⁷⁾

ハムスターに15日間、ラットには5日間それぞれ連日腹腔内投与およびウサギに週1回13週間連続静脈内投与した時、ハムスターでは1.5mg/kg、2.0mg/kg、ラットでは4mg/kg、ウサギでは8mg/kgで心電図変化および心筋微細構造の変化(ミトコンドリアの膨化、筋小胞体の拡大、ミエリン像の形成等)が認められた。ハムスター及びラットのこれらの変化は投与終了後2週間後には認められなかった。

2) 骨髄機能障害³⁸⁾

イヌ及びウサギに対し静脈内投与した場合、末梢血液の白血球、赤血球の低下や骨髄有核細胞数の減少、赤芽球系細胞の減少に伴うM/E比の上昇や骨髄組織における顆粒球、赤血球細胞の低形成等が認められたが、これら骨髄機能抑制作用も回復性が認められた。

又、ラットに対し低用量を30日間連日腹腔内投与した場合、高用量の投与で見られた骨髄機能抑制作用は軽度であった。

これらの結果から用量対応性をもって骨髄造血機能を抑制するが、休薬により回復すると推定された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性 (つづき)

3) 局所刺激作用³⁹⁾

ウサギの眼粘膜、皮内およびモルモットの皮下、筋肉内に対する局所刺激作用を検討した結果、0.1mg/mLでは局所刺激作用はほとんど無いと推定されたが1mg/mLでは、筋肉内投与で中等度、皮下、皮内眼粘膜には、軽微な作用を示すと推察された。

4) その他

抗原性試験²⁶⁾、突然変異原性試験⁴⁰⁾の結果、抗原性、変異原性は認められなかった。

また、一般薬理試験において、致死量以下の投与量で中枢神経作用および、投与中断による体重減少、摂餌量減少、禁断症状などが認められないことにより依存性を有さないものと推察された²⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	〔製 剤〕 アクラシノン注射用20mg： 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〕 アクラルピシン塩酸塩：劇薬												
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：ケース等に表示(製造後2年)												
3. 貯法・保存条件	遮光、室温保存												
4. 薬剤取扱い上の注意点													
(1) 薬局での取り扱いについて	該当しない												
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	該当資料なし												
5. 承認条件等	特になし												
6. 包装	アクラシノン注射用20mg：10バイアル												
7. 容器の材質	容器：無色透明ガラスバイアル瓶												
8. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同 効 薬：アントラサイクリン系抗生物質 ダウノルピシン塩酸塩、エピルピシン塩酸塩等												
9. 国際誕生年月日	不明												
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号													
11. 薬価基準収載年月日													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準収載年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アクラシノン注射用20mg</td> <td>2007年 3 月22日</td> <td>21900AMX00661</td> <td>2007年 6 月15日</td> </tr> <tr> <td>(旧販売名)アクラシノン注射用</td> <td>1981年 6 月 4 日*</td> <td>56EM-1402</td> <td>1981年 9 月 1 日</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*製造承認年月日</p>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	アクラシノン注射用20mg	2007年 3 月22日	21900AMX00661	2007年 6 月15日	(旧販売名)アクラシノン注射用	1981年 6 月 4 日*	56EM-1402	1981年 9 月 1 日
販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日										
アクラシノン注射用20mg	2007年 3 月22日	21900AMX00661	2007年 6 月15日										
(旧販売名)アクラシノン注射用	1981年 6 月 4 日*	56EM-1402	1981年 9 月 1 日										
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												
13. 再審査結果, 再評価 結果公表年月日及び その内容	〈再審査結果公表年月日〉1989年9月5日 〈再審査結果内容〉薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。												
14. 再審査期間	6年間：1981年6月4日～1987年6月3日(終了)												

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「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。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アクラシノン注射用20mg	109168701	4235400D1030	620005148

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Cooke S T et al: *Molecular Pharmacol.* **14**: 290-298, 1977. (ACR-0716)
- 2) Yamaki H et al: *J Antibiot.* **31**(11): 1149-1154, 1978. (ACR-0717)
- 3) 加藤 武俊 他: 癌と化学療法. **6**(2): 355-361, 1979. (ACR-0794)
- 4) Tanabe M et al: *Gann.* **71**(5): 699-703, 1980. (ACR-0648)
- 5) 宮本 忠昭 他: 癌と化学療法. **8**(suppl): 187-193, 1981. (ACR-0643)
- 6) Oki T et al: *Recent Results Cancer Res.* **76**: 21-40, 1980. (ACR-0718)
- 7) Oki T et al: *J Antibiot.* **30**(84): S70-S84, 1977. (ACR-1019)
- 8) Misumi M et al: *J Antibiot.* **32**(1): 48-52, 1979. (ACR-0796)
- 9) Someya A et al: *J Antibiot.* **32**(8): 839-845, 1979. (ACR-1018)
- 10) Egorin J M et al: *Cancer Res.* **39**: 4396-4400, 1979. (ACR-0773)
- 11) Muto K et al: *J Antibiot.* **31**(5): 493-495, 1978. (ACR-0786)
- 12) Hori S et al: *Gann.* **68**: 685-690, 1977. (ACR-0713)
- 13) 佐藤 博: *Jpn J Antibiot.* **33**(2): 133-137, 1980. (ACR-0714)
- 14) 久保田 哲朗 他: 癌と化学療法. **5**(3): 535-543, 1978. (ACR-0715)
- 15) Fujimoto S et al: *Gann.* **70**: 411-420, 1979. (ACR-0779)
- 16) Hamada M et al: *J Antibiot.* **28**(10): 830-834, 1975. (ACR-0712)
- 17) Yamada K et al: *Cancer Treat Rev.* **7**: 177-182, 1980. (ACR-0728)
- 18) Karanes C: *Invest New Drugs.* **1**: 173-179, 1983. (ACR-01226)
- 19) Oliver C et al: *Cancer Chemother Pharmacol.* **38**: 571-573, 1996. (ACR-08726)
- 20) 井口 博史 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(2): 169-178, 1980. (ACR-0723)
- 21) 井口 博史 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(2): 179-191, 1980. (ACR-0722)
- 22) 井口 博史 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(2): 163-168, 1980. (ACR-1068)
- 23) Komiyama T et al: *J Pharmacobio-Dyn.* **9**(8): 651-664, 1986. (ACR-0362)
- 24) 鎌田 紘八 他: *応用薬理.* **19**(5): 783-790, 1980. (ACR-0731)
- 25) 鎌田 紘八 他: *応用薬理.* **19**(6): 887-894, 1980. (ACR-0720)
- 26) 大森 健太郎 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(2): 192-213, 1980. (ACR-1186)
- 27) 井口 博史 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(2): 138-149, 1980. (ACR-0719)
- 28) 井口 博史 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(2): 151-162, 1980. (ACR-1069)
- 29) 井口 博史 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(2): 294-319, 1980. (ACR-0729)
- 30) 川村 賢司 他: *応用薬理.* **19**(5): 737-763, 1980. (ACR-0791)
- 31) 川村 賢司 他: *応用薬理.* **19**(5): 765-781, 1980. (ACR-0730)
- 32) 鎌田 紘八 他: *応用薬理.* **19**(6): 875-885, 1980. (ACR-0797)
- 33) 鎌田 紘八 他: *応用薬理.* **19**(6): 855-873, 1980. (ACR-0798)
- 34) 平野 伸一 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(3): 256-267, 1980. (ACR-1066)
- 35) 平野 伸一 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(3): 268-280, 1980. (ACR-0782)
- 36) 有路 文雄 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(3): 281-293, 1980. (ACR-0721)
- 37) Wakabayashi T et al: *J Electron Microsc.* **29**(2): 106-118, 1980. (ACR-0724)
- 38) 大森 健太郎 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(4): 436-452, 1980. (ACR-0789)
- 39) 大森 健太郎 他: *Jpn J Antibiot.* **33**(4): 453-465, 1980. (ACR-0788)
- 40) Umezawa K et al: *Cancer Res.* **33**: 1782-1784, 1978. (ACR-0774)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

発売国	商品名	発売日	会社名
中国	安楽霉素	1987年	深圳万楽薬業有限公司

(2014年3月現在)

2. 海外における臨床支援 情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

発売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

製造販売

日本マイクロバイオファーマ株式会社

東京都中央区京橋一丁目3番1号