

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

## コホリン® 静注用7.5mg

ペントスタチン注射剤  
Coforin

剤 形	注射剤(凍結乾燥注射剤、溶解液付)
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 ペントスタチン7.5mgを含有する。
一般名	和名:ペントスタチン 洋名:Pentostatin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日:2008年 3月14日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2008年 6月20日(販売名変更による) 発売年月日:1996年 5月20日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売:KMバイオロジクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口 TEL:0120-345-724

本IFは2018年7月改訂(第14版)の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

### 【IFの様式】

① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。

ただし、添付文書で赤枠・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2013」（以下，「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する．企業での製本は必須ではない。

### **[IFの発行]**

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

## **3．IFの利用にあたって**

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

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

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

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，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，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある．

(2013年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 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…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名(命名法)…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
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…………… 6
4. 有効成分の定量法…………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
3. 注射剤の調製法…………… 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 8
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
6. 溶解後の安定性…………… 9
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 9
8. 生物学的試験法…………… 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 10
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 10
11. 力 価…………… 11
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 11
14. その他…………… 11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 用法及び用量…………… 12

3. 臨床成績…………… 12

## 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…………… 15
2. 薬理作用…………… 15

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 20
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 21
3. 吸 収…………… 22
4. 分 布…………… 22
5. 代 謝…………… 26
6. 排 泄…………… 26
7. トランスポーターに関する情報…………… 27
8. 透析等による除去率…………… 27

## 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…………… 28
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 29
5. 慎重投与内容とその理由…………… 29
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…………… 32
9. 高齢者への投与…………… 36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 36
11. 小児等への投与…………… 36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 36
13. 過量投与…………… 36
14. 適用上の注意…………… 36
15. その他の注意…………… 36
16. その他…………… 36

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 37

2. 毒性試験	38
---------	----

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	41
2. 有効期間又は使用期限	41
3. 貯法・保存条件	41
4. 薬剤取扱い上の注意点	41
5. 承認条件等	41
6. 包装	41
7. 容器の材質	41
8. 同一成分・同効薬	41
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
11. 薬価基準収載年月日	42
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	42
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
14. 再審査期間	42
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
16. 各種コード	42
17. 保険給付上の注意	42

## XI. 文献

1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44

## XIII. 備考

その他の関連資料	45
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤の主成分であるペントスタチン（2'-デオキシコホルマイシン、DCF）はアデノシンとビダラビン（Ara-A）を脱アミノ化するアデノシンデアミナーゼ（ADA）活性を強力に阻害する物質で、1979年小玉ら<sup>1)</sup>により糸状菌アスペルギルスニデュランスY176-2の培養液から単離された。本剤は成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）の治療薬として、ヤマサ醤油株式会社がペントスタチンの原薬を製造し、（財）化学及血清療法研究所（現 KMバイオロジクス株式会社）が、製剤化することで本剤の開発が開始された。治験はATL研究者を中心に実施し、ATL及びヘアリーセル白血病（HCL）に対して有用性が認められた。また1993年11月には、希少疾病用医薬品に指定され、1994年4月に承認を得た。2016年4月に原薬製造所の変更（Hospira Boulder社に変更）等の一部変更申請を実施し、2017年4月に承認を得た。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

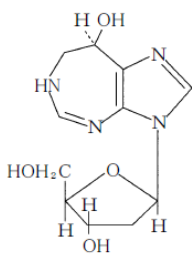
- (1)本剤はアデノシンデアミナーゼ（ADA）活性を強力に阻害することで、デオキシアデノシンが出現し、抗腫瘍活性を示すと推察されている。  
（「VI. 2 薬理作用」の項参照）
- (2)本剤はアデノシンの類似物質であり構造的には新規化合物である。その作用メカニズムは特定できないが、特異的抗リンパ球作用を有している。  
（「VI. 2 薬理作用」の項参照）
- (3)本剤はATL、HCLに効能・効果を持つ抗悪性腫瘍剤である。  
（「V. 1 効能又は効果」の項参照）
- (4)本剤の臨床試験成績の概要は、ATLで奏効率（CR+PR）33.3%（10/30）であり、HCLは奏効率（CR+PR）100%（10/10）であった。  
（「V. 3 臨床成績」の項参照）
- (5)本剤はビダラビン注射剤との併用でグレード4の副作用が報告されており、併用は警告及び禁忌となっている。  
（「VIII. 1 警告内容とその理由」及び「VIII. 2 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）
- (6)本剤はシクロホスファミドとの併用で心毒性が発現し死亡例が認められているので、シクロホスファミド及び類縁薬イホスファミドとの併用は、警告及び禁忌となっている。  
（「VIII. 1 警告内容とその理由」及び「VIII. 2 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）
- (7)本剤はフルダラビンリン酸エステル製剤との併用で致命的な肺毒性が報告されており、併用は警告及び禁忌となっている。  
（「VIII. 1 警告内容とその理由」及び「VIII. 2 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）
- (8)腎不全の患者（クレアチンクリアランスが25mL/分未満の患者）、水痘又は帯状疱疹の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は警告及び禁忌となっている。  
（「VIII. 1 警告内容とその理由」及び「VIII. 2 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）

## I . 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性(つづき)

(9)総症例359例(承認時56例、使用成績調査303例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は60.4%であり、主なものは、白血球数減少(19.5%)、食欲不振(12.8%)、発熱(12.5%)、嘔吐(11.4%)、倦怠感(8.4%)、血小板数減少(7.8%)、悪心(7.5%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(7.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(6.1%)、貧血(4.2%)であった。〔再審査終了時〕(「VIII. 8 副作用」の項参照)

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1)和名	和名：コホリン 静注用7.5mg
(2)洋名	洋名：coforin
(3)名称の由来	名称の由来：慣用名の2'-deoxycoformycinより
2. 一般名	
(1)和名(命名法)	和名：ペントスタチン (JAN)
(2)洋名(命名法)	洋名：Pentostatin (JAN、INN)
(3)ステム	該当しない
3. 構造式又は示性式	構造式 
4. 分子式及び分子量	分子式：C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 分子量：268.27
5. 化学名(命名法)	化学名 和名：(R)-3-((2R,4S,5R)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [4,5-d] [1,3] ジアゼピン-8-オール (IUPAC) 英名：(R)-3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo [4,5-d] [1,3] diazepin-8-ol
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	慣用名：2'-デオキシコホルマイシン、DCF 治験番号：YK-176
7. CAS登録番号	53910-25-1



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本剤の有効成分（ペントスタチン）は白色～微黄褐色の粉末である。

##### (2) 溶解性

本剤の有効成分（ペントスタチン）は水に溶けやすく、メタノール又はエタノールに溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

ペントスタチンの溶解性（1gのペントスタチンを溶かすに要する溶媒量）

溶媒	溶解性 (mL/g)
水	5.7
メタノール	148.7
エタノール	648.2
エーテル	>10,000

##### (3) 吸湿性

30℃で40.0%RH、75.2%RH及び92.0%RHのデシケータ中で7日間放置しても吸湿度に大きな変化は認められない。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約198℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=6.06（吸光度法）

##### (6) 分配係数

酢酸エチルー水系では大部分水層に分配した。

緩衝液のpH	酢酸エチル/緩衝液
5.0	$1.6 \times 10^{-4}$
7.0	$3.2 \times 10^{-4}$
9.0	$1.7 \times 10^{-4}$
11.0	$2.0 \times 10^{-4}$

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ \sim +74^\circ$ （10mg/mL、水）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) Hospira Boulder社では、25±2℃、60±5%RH条件下で36ヵ月間の安定性試験を実施中である。現在（2017年3月）までに全8ロットが24ヵ月間安定であることを確認した。

(2) Hospira Boulder社では、40±2℃、75±5%RH条件下で6ヵ月間安定であることを確認した。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性(つづき)

参考：旧製剤の有効成分の安定性は、下記のとおりである。

- (1)有効成分を13～37℃、23～87%RHで38ヵ月保存した結果、いずれの試験項目においても何ら変化は認められなかった (No. 1)。
- (2)有効成分を50℃、75%RHで6ヵ月保存した結果、2ヵ月後より着色が見られ、4ヵ月後では褐色の塊状となり、含量の低下及び吸光度、旋光度、pHの低下傾向、乾燥減量の上昇が認められた。6ヵ月後には黒色の固形物に変化した (No. 2)。
- (3)白色蛍光灯下及び近紫外線蛍光灯下での試験を行った結果、いずれの試験項目においても何ら変化は認められなかった (No. 3、4)。
- (4)有効成分をpH6.0及びpH6.5の緩衝液に溶解し7日間の保存試験を行った結果、いずれの条件下でも、含量の低下が見られ、pH6.0では7日後には保存前の70%、pH6.5では78%に低下した (No. 5、6)。

下記の保存条件で安定性試験\*を実施した。

No.	保存条件	保存期間	結果
1	13～37℃、23～87%RH	38ヵ月	変化は認められない
2	50℃、75%RH	6ヵ月	結果①
3	室温、白色蛍光灯	60万ルクス・時	変化は認められない
4	室温、近紫外線	24時間	変化は認められない
5	1mg/mL溶液pH6.0	7日	結果②
6	1mg/mL溶液pH6.5	7日	結果③

結果①：2ヵ月後に着色（規格外）。4ヵ月後に褐色の塊状（規格外）となり、含量の低下、吸光度・旋光度及びpHの低下傾向、乾燥減量の上昇（いずれも規格内）。6ヵ月後には黒色固形物（規格外）となり試験が出来なかった。

結果②：試験期間に伴い含量の低下（3日より規格外）と分解物の生成増加が認められた。

結果③：結果②と同じ。

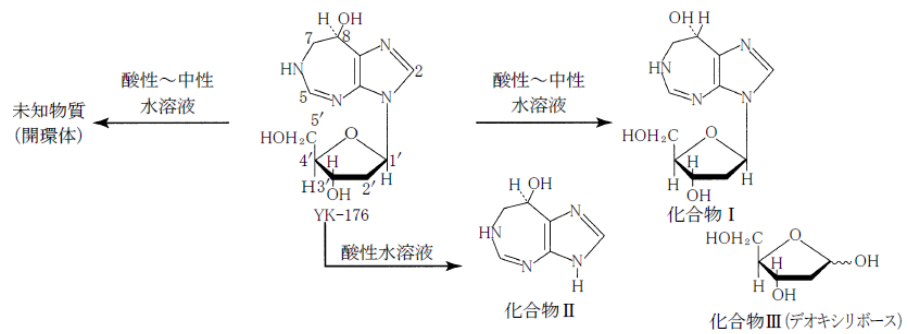
#### \*試験項目

含量試験、外観（色、形状）、確認試験（UV、IR）、示性値（吸光度、旋光度、pH）、乾燥減量、分解物の検索。

No. 2、5、6で認められた分解物を高速液体クロマトグラフ（HPLC）で検索すると次に示す化合物が生じたと考えられる。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性(つづき)



酸性水溶液：塩基と糖が切断（化合物Ⅱ、Ⅲ）

酸性～中性水溶液：8位の水酸基が反転したもの（化合物Ⅰ）や、開環した未知物質が生じる。

塩基性水溶液：比較的安定

#### 3. 有効成分の確認試験法

(1) 定量法の試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ Lにつき、定量法の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。

「Ⅲ. 4 有効成分の定量法」の項参照

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法のATR法により試験を行い、本品のスペクトルと定量用ペントスタチンのスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法

移動相を用いて本品及び定量用ペントスタチンの1.0mg/mL溶液を正確に調製し、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のペントスタチンのピーク面積 $A_{std}$ 及び $A_{sample}$ を測定する。

ペントスタチン( $C_{11}H_{16}N_4O_4$ :268.27)の量(%)

$$= A_{sample} / A_{std} \times C_{std} / C_{sample} \times PF$$

$A_{sample}$ : 試料溶液から得たペントスタチンのピーク面積

$A_{std}$ : 標準溶液から得たペントスタチンのピーク面積

$C_{std}$ : 標準溶液濃度 (mg/mL)

$C_{sample}$ : 試料溶液濃度 (mg/mL)

PF: 定量用ペントスタチンの表示量(%)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 282nm)

カラム: 内径4.6cm、長さ25cmのステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクチ

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法 (つづき)	<p>ルシリル化シリカゲルを充てんする。</p> <p>カラム温度:20℃付近の一定温度</p> <p>移動相:0.05mol/Lリン酸水素二アンモニウム溶液(pH7.4)／メタノール／アセトニトリル混液(38:1:1)</p> <p>流量:毎分1.0mL</p> <p>システム適合性</p> <p>システムの性能:分離度確認用溶液10<math>\mu</math>Lにつき、上記の条件で操作するとき、ペントスタチン及び2-デオキシグアナシンの分離度は2.0以上であり、ペントスタチンのピークのシンメトリー係数及び理論段数は、それぞれ1.5以下、8000段以上である。</p> <p>システムの再現性:標準溶液10<math>\mu</math>Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、ペントスタチンのピーク面積の相対標準偏差は0.78%以下である。</p>
----------------------	--

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形			
(1)剤形の区分、外観及び性状	区別：凍結乾燥製剤（用事溶解する注射剤） 規格：7.5mg/バイアル、溶解液7.5mL添付 性状：白色～淡黄白色の粉末		
(2)溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	溶解時のpH：6.8～7.8 浸透圧比：約1（本剤1バイアルを生理食塩液7.5mLに溶解時） 安定なpH域：pH6.0以下で安定性が低下する。		
(3)注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	該当しない		
2. 製剤の組成			
(1)有効成分（活性成分）の含量	添付の溶解液で溶解したとき、1バイアル中（7.5mL）にペントスタチン7.5mgを含有する。		
(2)添加物	本剤を添付の溶解液で溶解したとき、1mL中に添加物としてD-マンニトール5mg（1バイアル中には37.5mg）を含有する。		
(3)電解質の濃度	添付の溶解液で溶解したとき、塩化ナトリウム0.9%を含有する。 （Na：154mEq/L、Cl：154mEq/L）		
(4)添付溶解液の組成及び容量	1バイアル中に塩化ナトリウム67.5mgを含む注射用水で全量は7.5mLである。		
(5)その他	該当しない		
3. 注射剤の調製法	本剤1バイアルに添付の溶解液7.5mLを注入して溶解する。 調製した注射液は、速やかに使用すること。使用後の残液は廃棄すること。		
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない		
5. 製剤の各種条件下における安定性	本剤の安定性は下記のとおりである。		
No.	保存条件	保存期間	試験結果
1	10±1℃、15±10%RH	30ヵ月	pHの上昇傾向（規格内）が認められた。
2	22~28℃、14~58%RH	30ヵ月	24ヵ月目に外観の着色傾向（規格内）及びpHの上昇傾向と乾燥減量の低下傾向（規格内）が認められた。他の項目に変化は認められな

## 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(つづき)

			かった。
3	40±1℃、 75±10%RH、10万ルクス・時/月	3ヵ月	3ヵ月後には、含量の低下、外観の着色、pHの上昇傾向、乾燥減量の低下（いずれも規格内）が認められた。他の項目に変化は認められなかった。

試験項目:含量試験、性状（外観、pH）、確認試験（呈色反応、TLC、UV）、浸透圧比試験、乾燥減量試験。

発熱性物質試験と分解物の検索試験はNo. 3のみ。

### 6. 溶解後の安定性

本剤の溶解後の安定性は下記のとおりである。

No.	保条件	保存期間	試験結果
1	4±1℃	7日	ほとんど変化が認められない
2	室温（22～28℃）	7日	7日後に含量の低下（規格外）、pHの上昇（規格内）が認められた。他に変化は認められなかった。
3	37±1℃	7日	1日後より含量の低下（規格外）、3日後よりpHの上昇（規格外）、7日後より溶液の淡褐色（規格外）が認められた。

試験項目:含量試験、性状（外観、pH）。

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

輸液（500mL）の一部を抜き取り、本剤1バイアルを溶解した後、輸液にもどし（15μg/mL）室温保存した。2、4、24時間後に本剤の含量、外観、pHを観察した。

輸液名	表示pH	調製時実測pH	試験結果
5%ブドウ糖注射液	3.5～6.5	5.36±0.04	結果①
ソララクトS	5.0～8.5	6.44±0.03	変化が認められなかった
ラクテック注	5.0～8.5	6.70±0.01	変化が認められなかった
キシリットT	4.5～7.5	5.74±0.03	結果②
ソリタT1号	3.5～6.5	5.10±0.00	結果③
フィシザルツ-PL	4.5～8.0	6.58±0.01	変化が認められなかった

結果①：外観、pHには変化が認められなかったが、含量は4時間後より低下傾向（規格内）を示し、24時間後には56.0±0.3（規格外）となった。

結果②：外観、pHには変化が認められなかったが、含量は4時間後より低下傾向（規格内）を示し、24時間後には77.8±4.9（規格外）となった。

結果③：外観、pHには変化が認められなかったが、含量は4時間後より低下傾向（規格内）を示し、24時間後には70.9±4.8（規格外）となった。

## IV. 製剤に関する項目

8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	<p>(1) デオキシペントースの呈色反応 本品0.045gを生理食塩液7.5mLに溶かした液1mLに、水4mLを加える。この液1mLをとり、ジフェニルアミン・氷酢酸試液2mLを加えて、70℃で30分加熱するとき、液は青色を呈する。</p> <p>(2) 紫外吸収スペクトル法 本品0.045gを生理食塩液7.5mLに溶かした液0.1mLにpH9.0のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液3.9mLを加えた液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長282～285nmに吸収の極大を示す。</p> <p>(3) 薄層クロマトグラフ法 本品0.03gを水0.5mLに溶かし、試料溶液とする。別にペントスタチン標準品5mgを水0.5mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10μLずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットし、n-ブタノール・強アンモニア水混液（5：2）を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長254nm）を照射するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットのRf値は等しい。</p>
10. 製剤中の有効成分の 定量法	<p>本品10個以上をとり、内容物の重量を精密に量る。その約0.03gを精密に量り、pH9.0のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて溶かし、正確に25mLとする。この液5mLを正確に量り、内標準溶液5mLを正確に加え、試料溶液とする。別にペントスタチン標準品約0.02gを精密に量り、pH9.0のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液を加えて正確に100mLとする。この液5mLを正確に量り、内標準溶液5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するペントスタチンのピーク面積の比<math>Q_T</math>及び<math>Q_S</math>を求める。</p> <p>ペントスタチン (<math>C_{11}H_{16}N_4O_4</math>) の量 (mg)</p> $= \frac{\text{ペントスタチン標準品の量 (mg)}}{4} \times \frac{Q_T}{Q_S}$ <p>内標準溶液：カフェインのホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液 (pH9.0) 溶液 (1→5000)</p> <p>操作条件</p> <p>検出器：紫外吸光光度計（測定波長：283nm）</p> <p>カラム：オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。</p> <p>カラム温度：25℃付近の一定温度</p> <p>移動相：水・0.1Mトリス緩衝液 (pH7.5) ・アセトニトリル混液</p> <p>流量：ペントスタチンの保持時間が約4.5分になるように調整する。</p> <p>カラムの選定：標準溶液10μLにつき、上記の条件で操作するとき、ペントス</p>

## IV. 製剤に関する項目

	タチン、内標準物質の順に溶出し、その分離度が4以上のものを用いる。
11. 力価	分子量268.27の核酸類似物質であり、化合物全体で生理活性を示す。
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を挿入すること。
14. その他	該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

- ・成人T細胞白血病リンパ腫
- ・ヘアリーセル白血病

### 2. 用法及び用量

#### ○成人T細胞白血病リンパ腫の場合

通常、ペントスタチンとして4～5mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1週間間隔で4回静脈内投与する。この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

#### ○ヘアリーセル白血病の場合

通常、ペントスタチンとして4～5mg/m<sup>2</sup>を1～2週間に1回静脈内投与する。

いずれの場合にも、腎障害がある患者には、クレアチニンクリアランスを測定し、59～40mL/分の場合には2～4mg/m<sup>2</sup>に、39～25mL/分の場合には1～3mg/m<sup>2</sup>に減量し、それぞれ低用量から始めて安全性を確認しながら慎重に投与する。

#### <注射液の調製方法>

溶解に当たっては、本剤1バイアルに添付の溶解液7.5mLを注入して溶解すること。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない（2009年4月以前の承認）。

なお、臨床試験の概要は下記のとおりである。

試験区分	対象	概要
第Ⅰ相試験	成人T細胞白血病リンパ腫を対象とした全46症例	多施設オープン試験
第Ⅱ相試験	ヘアリーセル白血病を対象とした全10症例	多施設オープン試験

#### (2)臨床効果

本剤における臨床試験成績の概要は次の通りである。

病 型	奏 効 率 (%)	
成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL)	急性型	23.5% (4/17)
	リンパ腫型	33.3% (1/3)
	慢性型	33.3% (2/6)
	くすぶり型	75.0% (3/4)
	小 計	33.3% (10/30)
ヘアリーセル白血病 (HCL)	100% (10/10)	

#### 1. 成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL) に対する効果

国内22施設においてATLを対象に臨床試験を行った結果、著効3例、有効7例で奏効率は適格例では33.3% (10/30)、完全例では34.5% (10/29)であった。また、解析から除外された症例17例を母数に加えた全投与例では奏効率は21.7% (10/46)であった。

#### 2. ヘアリーセル白血病 (HCL) に対する効果<sup>2)</sup>

## V. 治療に関する項目

(2)臨床効果(つづき)	国内10施設においてHCLを対象に臨床試験を実施した結果、著効4例、有効6例で奏効率は適格例・完全例ともに100% (10/10) であった。
(3)臨床薬理試験: 忍容性試験	3、5、7、9mg/m <sup>2</sup> の投与量で3日連続投与を行い、安全性の確認及び最大許容量 (MAD) を求めた。投与による自覚症状は3mg/m <sup>2</sup> から認められ、MADは7mg/m <sup>2</sup> と判断された。 抗腫瘍効果は7mg/m <sup>2</sup> で最も高く、7例中3例42.9%に効果がみられ、全症例での奏効率は30.0% (6/20) であった。
(4)探索的試験: 用量反応探索試験	成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL)、ヘアリーセル白血病 (HCL) 及び類縁疾患を対象に92例に投与し、抗腫瘍効果及び副作用の検討を行った。5mg/m <sup>2</sup> /日の3日間連続投与群 (A群) は、ATLでは適格例で10.0% (1/10)、完全例では11.1% (1/9) であり、4~5mg/m <sup>2</sup> /週の4回投与群 (HCLでは1~2週に1回投与) (B群) は、ATLでは適格例で33.3% (10/30)、完全例で34.5% (10/29)、HCLでは適格例、完全例ともに100% (10/10) であった。副作用として全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐、発熱及び白血球減少、血小板減少などの造血障害並びに肝障害がみられ、A群よりB群の方が発現率、グレードとも低く、より安全な投与方法であると考えられた。
(5)検証的試験	該当資料なし
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	腎障害患者に対する試験では、ATLを主な対象疾患として11例に投与した。副作用としては全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐及び白血球減少などがみられたが、特に重篤なものは認められなかった。抗腫瘍効果は、7例中慢性型の1例にCR (著効) が得られ、奏効率は適格例、完全例ともに14.3%であった。
(6)治療的使用	使用成績調査
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)	平成6年4月1日から平成16年3月31日までの10年間で157施設から303例を収集した。 有効性は、有効性解析対象234例について臨床効果判定のCR (著効) およびPR (有効) になったものを有効例とし、それ以外は非有効例とし、有効率 (奏効率) を求めた。その結果、ATLの有効率は20.1% (35/174) であり、HCLの有効率は71.7% (43/60) であった。 調査票収集症例303例における副作用の発現率は57.1% (173/303) であった。承認時までの80.4% (45/56) と比較しても、増加傾向は、認められなかった。

## V. 治療に関する項目

<p>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</p>	<p>ATLとHCLに共通して発現した副作用は発熱、血液障害に関連する副作用（血小板減少、白血球減少、貧血）及び胃腸障害（悪心、食欲不振、嘔吐）であった。</p> <p>該当しない</p>
------------------------------------	--

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

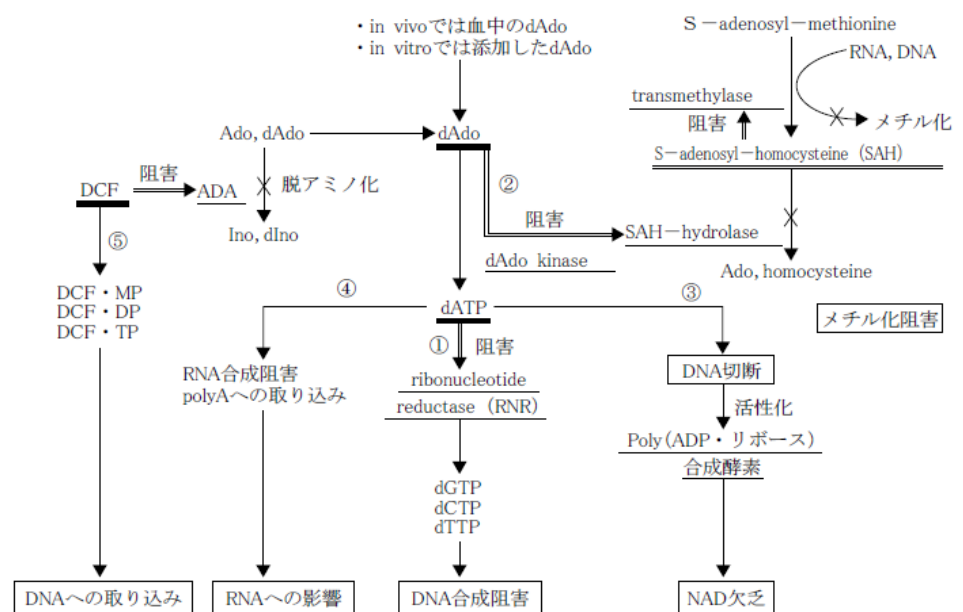
(1)作用部位・作用機序

作用部位：腫瘍細胞

作用機序：リンパ系腫瘍細胞の障害に及ぼす本剤（ペントスタチン、DCF）の作用機序については結論づけられていないが、次のような機序が考えられる<sup>参考文献(1)~(11)</sup>。

ペントスタチンは、アデノシン（Ado）やデオキシアデノシン（dAdo）を脱アミノ化してイノシン（Ino）やデオキシイノシン（dIno）に変換するアデノシンデアミナーゼ（ADA）活性を、強力に阻害する。ペントスタチン投与によるADA阻害の結果として、リンパ系細胞に障害作用を持つと考えられているdAdoが血中に出現する。dAdoは細胞に取り込まれた後に三リン酸化されデオキシアデノシン三リン酸（dATP）となる。dATPには①DNA合成阻害作用、③DNA切断作用、及び④RNAに影響を及ぼす作用などが考えられる。また、dAdoはDNA及びRNAのメチル化反応にとって重要な酵素であるS-アデノシルホモシステインヒドロラーゼを阻害することから、②メチル化反応阻害作用も考えられる。その他、ペントスタチン自体も⑤三リン酸化されDNAへ取り込まれる。

これらのメカニズムはペントスタチンの全体的な抗腫瘍作用に様々に寄与していると考えられるが、細胞の種類やDNA合成などの活性化状態によってメインのメカニズムは異なると考えられる。例えばATLなどの増殖性のよい細胞では①の作用が大きく寄与し、HCLなどの増殖性の低い細胞では②などの作用の寄与が大きいと考えられた。



ペントスタチンの薬効メカニズム（仮説）

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2)薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 本剤（ペントスタチン）のアデノシンデアミナーゼ（ADA）阻害活性

ペントスタチン及び米国ワーナーランバート社製ペントスタチン(商品名:Nipent、適応： $\alpha$ -インターフェロン治療抵抗性のHCL患者)のADA阻害活性を測定すると、ほぼ同様の強力なADA阻害活性を示した。

ペントスタチン及びNipentのADA阻害活性

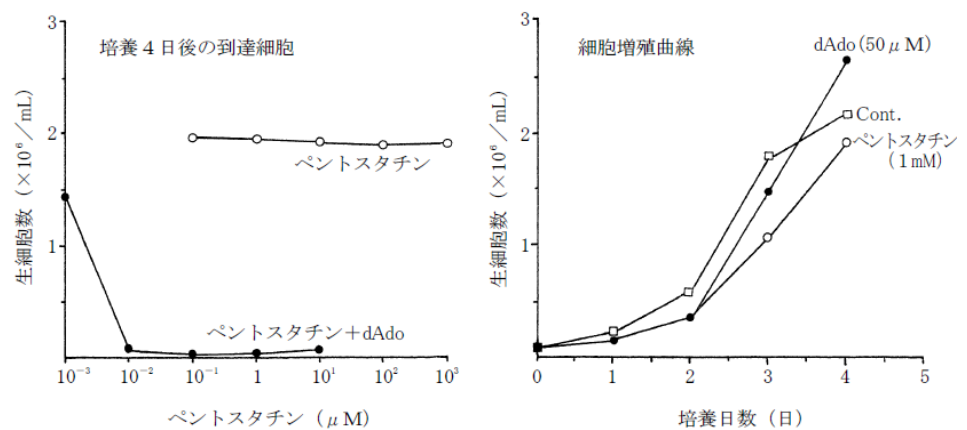
	ID <sub>50</sub> (ng/mL)	Ki (M)
ペントスタチン	3.0	$1.2 \times 10^{-10}$
Nipent	2.8	$7.5 \times 10^{-11}$

ID<sub>50</sub>：アデノシンデアミナーゼ（アデノシンの脱アミノ化）反応を50%阻害する濃度

#### 2) 本剤（ペントスタチン）の抗腫瘍活性

##### ① *in vitro*系

マウスT細胞系腫瘍細胞（EL-4）にペントスタチン（ $10^{-3}$ ～ $10 \mu\text{M}$ ）とデオキシアデノシン（dAdo）（ $50 \mu\text{M}$ ）を同時に加えて培養すると、培養4日後の到達細胞数は $10^{-2} \mu\text{M}$ 以上のペントスタチン濃度で顕著に抑制された。しかし、ペントスタチン $1\text{mM}$ 単独で培養した時の細胞増殖曲線は対照（培地のみで培養）のそれとほぼ一致し、ペントスタチンによる増殖抑制効果は得られなかった。50  $\mu\text{M}$ のdAdoも同様に抑制効果は得られなかった。



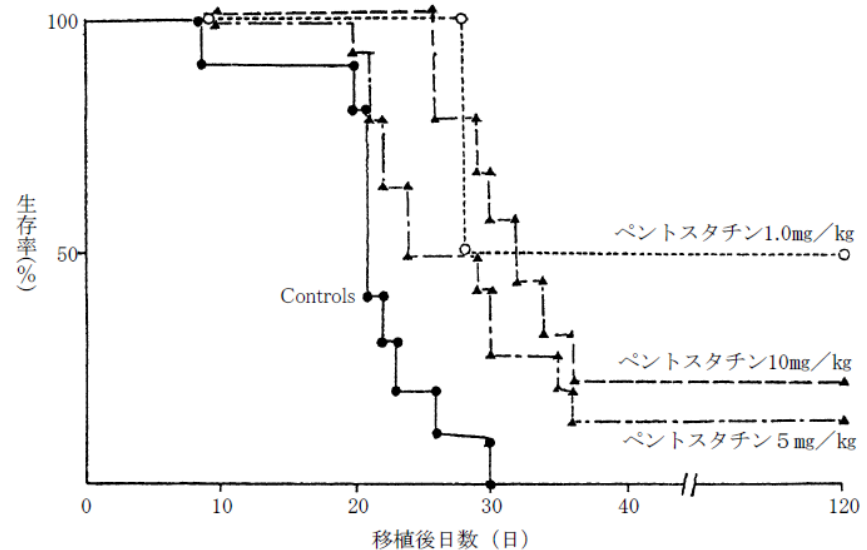
ペントスタチンのEL-4細胞の増殖に及ぼす影響

## 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 *in vivo*系

ヒトT細胞白血病細胞 (P-12/Ichikawa) を移植したヌードマウスにペントスタチン1、5、10mg/kgを投与すると、延命効果を示すマウスや治癒するマウスが観察され、ペントスタチンの抗腫瘍効果が認められた。



ヒトT細胞白血病細胞に対するペントスタチンの効果 (ヌードマウス)

#### 3) 本剤 (ペントスタチン) のATL細胞に対する影響

10例の未治療ATL患者 (急性型8例、慢性型1例、くすぶり型1例) より採取した末梢血腫瘍細胞及び胎児臍帯血由来HTLV-1感染細胞 (MT-2) にペントスタチンを加え細胞増殖に対する影響及びDNA合成に対する影響を調べた。

##### ①細胞増殖に対する影響

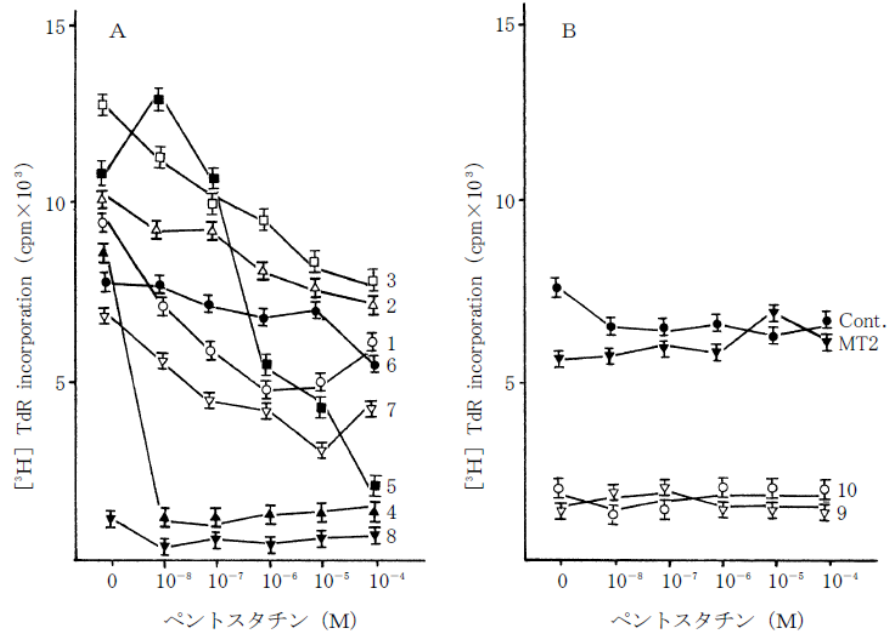
ペントスタチンの濃度 $10^{-4}$ ~ $10^{-7}$ Mにおいては対照 (無添加) と比べ細胞の生存率と増殖抑制に有意差は認められなかった。

##### ②DNA合成に対する影響

細胞浮遊液にペントスタチンを加え24時間培養した後、 $^3\text{H}$ -チミジンを加え更に24時間培養した。DNAへの $^3\text{H}$ -チミジンの取り込みを測定した結果、急性型ATL8例中7例に本剤濃度依存性のDNA合成能の抑制が認められた。この現象は慢性型、くすぶり型ATLや対照には認められなかった。

## 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)



#### ペントスタチンのDNA合成に及ぼす影響

それぞれの細胞を各濃度のペントスタチン存在下で2日間培養し、<sup>3</sup>H-チミジンの取込みでDNA合成を測定した。

A: 急性型ATL細胞 (1~8)

B: 慢性型 (9) ・くすぶり型 (10) ATL細胞、MT-2及びConA刺激正常末梢リンパ球 (対照)

#### 4) 本剤 (ペントスタチン) と9-β-D-アラビノフラノシルアデニン (Ara-A) の併用による抗腫瘍活性<sup>3)</sup>

ペントスタチンとAra-Aの単独又は併用における各種腫瘍細胞30種に対する増殖抑制効果を検討した。

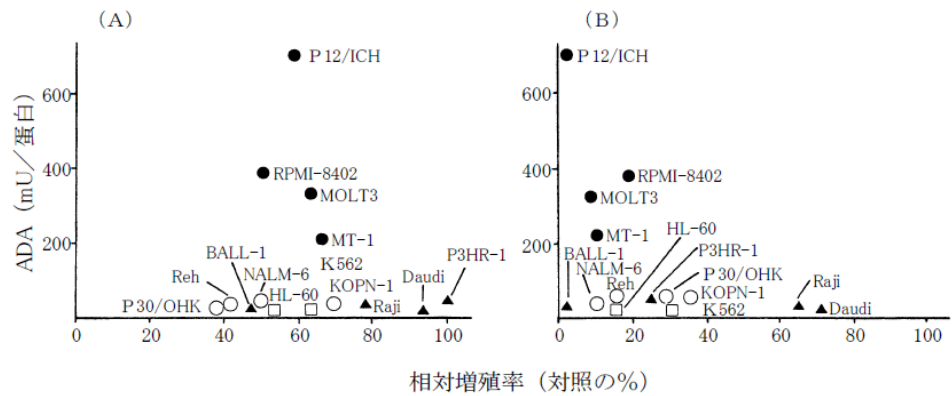
ペントスタチン単独で増殖抑制効果は弱く、試験した全ての細胞株でのIC<sub>50</sub>値 (コントロール細胞と比較した実験群の細胞の増殖が50%減少した場合の薬剤濃度) が100 μM以上であった。一方Ara-Aはほとんど100 μM以下であった。

Ara-Aにペントスタチンを併用するとADA活性によって不活化されていたAra-Aが安定化し、Ara-Aの効果が増強された。これはADA活性の高い細胞株 (P12/ICH、RPMI-8402、MOLT3、MT-1) に認められた。しかし、ADA活性の低い細胞株では、ペントスタチンによる増強効果は10株中8株で、ペントスタチンのADA阻害活性以外の効果によりAra-Aを安定化させるものが8株、ペントスタチンにはほとんど影響を受けずADA以外のメカニズムでAra-Aを不活化してしまう株 (Daudi, Raji) が2株あった。

また、ペントスタチンが存在しない場合 (A) ではAra-Aが不活化されたが、ペントスタチン0.1 μM存在下 (B) ではP12/ICH株が、1 μM存在下 (C) ではさらにNALM-6株においてAra-Aが安定化された。

## 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)

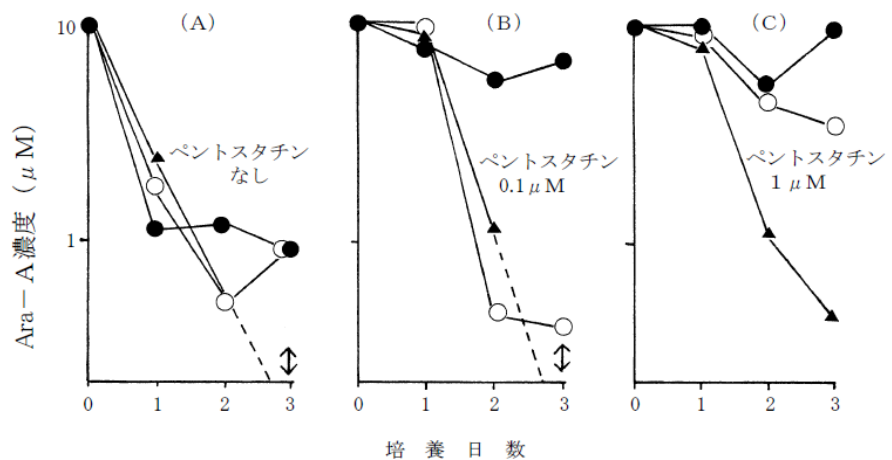


#### Ara-Aの増殖抑制作用と細胞のADA活性との相関

ペントスタチンを含まない場合 (A) と  $1\mu\text{M}$  のペントスタチンを含む場合 (B) でのAra-Aの増殖抑制作用を、細胞のADA活性との相関で示している。

Ara-Aは非T非B細胞では  $5\mu\text{M}$ 、他の細胞では  $10\mu\text{M}$  を使用した。

● : T-細胞系、○ : 非T非B細胞系、▲ : B-細胞系、□ : 骨髓球系



#### 培養液中のAra-Aの安定性

以下の培養細胞を含む培地中での  $10\mu\text{M}$  のAra-Aの安定性を  $0.1$  又は  $1.0\mu\text{M}$  のペントスタチンを含む場合と含まない場合とで試験した。

● : P12/ICH (T-細胞)、○ : NALM-6 (非T非B細胞系)、  
▲ : Daudi (B-細胞系)

### (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

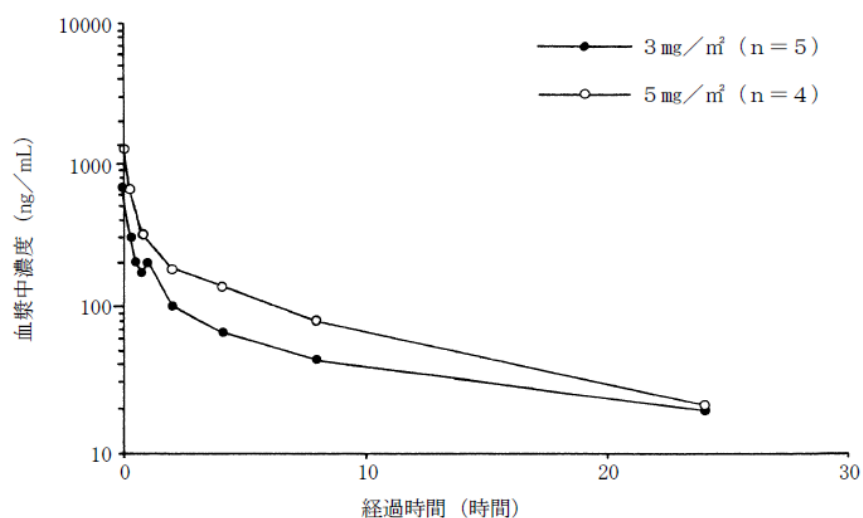
(2) 最高血中濃度到達時間

本剤は静脈内投与であり、投与直後に最高血中濃度に到達する。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 単回投与

本剤をATL及び類縁疾患患者に静注（ $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $5\text{mg}/\text{m}^2$ の単回投与）すると、2相性の減衰曲線を描き血漿中より消失されていく。第1相（ $\alpha$ 相）は組織への移行と腎などを経由して体外への消失の合成曲線。第2相（ $\beta$ 相）は腎などを経由して体外へ排泄される曲線となる。第1相の半減期は7.1～9.6分、第2相の半減期は3.3～4.1時間で投与量には依存していなかった。また、24時間後には $19.7\sim 21.0\text{ng}/\text{mL}$ にまで消失した。



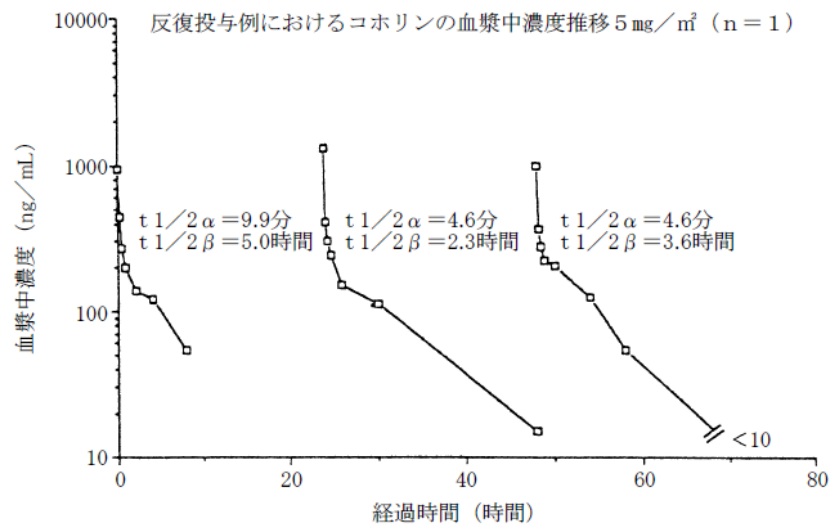
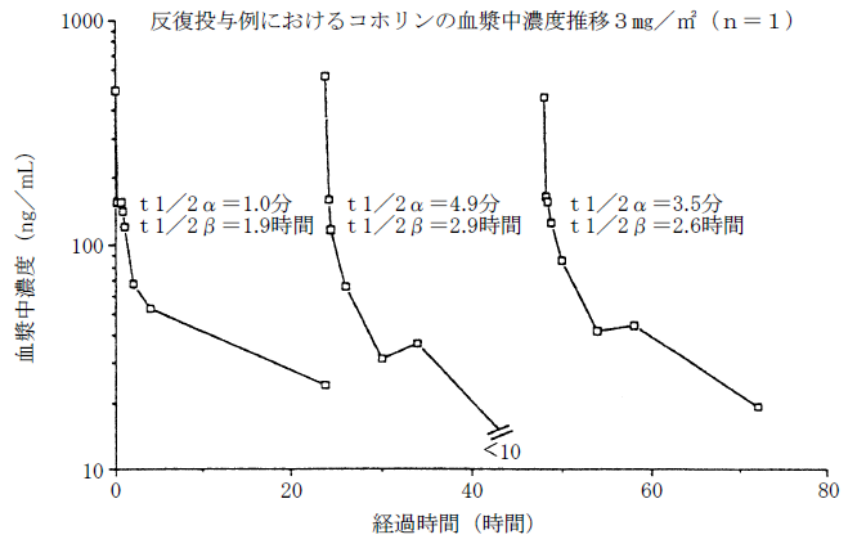
ヒトにおける本剤投与後の血漿中濃度推移

#### 2) 反復投与

本剤を皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）患者に3日間反復投与（ $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $5\text{mg}/\text{m}^2$ ）した時の血漿中での半減期は $\alpha$ 相で1.0～9.9分、 $\beta$ 相で1.9～5.0時間で、単回投与とほぼ同等の結果が得られ、反復投与においてもすみやかに血漿中の濃度は減少してゆき、体内への蓄積はないと考えられた。

## VII. 薬物動態に関する項目

(3)臨床試験で確認された  
血中濃度(つづき)



(4)中毒域

該当資料なし

(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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ATL及び類縁疾患患者に本剤の3mg/m<sup>2</sup> (5名) と5mg/m<sup>2</sup> (4名) を静脈内に単回投与した際の消失速度定数、クリアランス及び分布容積は下記のとおりであっ

## VII. 薬物動態に関する項目

	た。なお、腎障害者 ( $C_{Cr}$ 22.7~53.2mL/分、投与量1~4mg/m <sup>2</sup> 、n=7) についても解析した。		
(2)吸収速度定数	該当しない		
(3)バイオアベイラビリティ	該当しない		
(4)消失速度定数	消失速度定数Kel		
	投与量		腎障害者 (投与量)
	3mg/m <sup>2</sup>	5mg/m <sup>2</sup>	1~4mg/m <sup>2</sup>
Kel (/時間)	0.9	0.7	1.6
被験者数	5	4	7
(5)クリアランス	全身クリアランス (Cl total)		
	投与量		腎障害者 (投与量)
	3mg/m <sup>2</sup>	5mg/m <sup>2</sup>	1~4mg/m <sup>2</sup>
Cl total (L/時間)	8.1±5.0	4.6±1.2	7.8±3.1
被験者数	5	4	7
(6)分布容積	本剤静注後の半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ ) 中枢区画の分布容積 ( $V_c$ )、定常状態の分布容積 ( $V_{ss}$ ) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を下記に示す。		
	投与量		腎障害者 (投与量)
	3mg/m <sup>2</sup>	5mg/m <sup>2</sup>	1~4mg/m <sup>2</sup>
$t_{1/2\alpha}$ (分)	7.1±4.3	9.6±3.6	4.2±1.8
$t_{1/2\beta}$ (時間)	3.3±2.3	4.1±0.9	2.8±1.8
$V_c$ (L)	8.8±6.4	6.4±1.1	6.7±2.1
$V_{ss}$ (L)	30.2±19.1	23.4±6.3	23.5±8.9
AUC (ng・時間/mL)	853.5±691.6	1851.0±651.7	
被験者数	5	4	7
(7)血漿蛋白結合率	該当資料なし		
3. 吸収	該当しない		
4. 分布			
(1)血液-脳関門通過性	<p>〈参考〉</p> <p>マウスに [<sup>3</sup>H] 標識したペントスタチン0.2mg/kgを静脈内投与した時の組織内濃度を参考にすると、血液-脳関門は通過しにくいと推測される。</p> <p>「VII. 4. (5)その他の組織への移行性」の項参照</p>		

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2)血液-胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠10日目マウスへの本剤（ペントスタチン）の胎盤・胎児への移行性  
妊娠10日目マウスに  $[^3\text{H}]$  標識したペントスタチン（以下、表中は「 $[^3\text{H}]$  ペントスタチン」と記す） $0.2\text{mg/kg}$ を静脈内投与し、投与30分、1、3、6及び24時間後の母マウス及び胎児の組織中濃度を測定した。

胎盤では投与30分後に、 $0.103\ \mu\text{g/g}$ と最高濃度を示し、血漿の1.6倍であったが、羊水、胎児では投与1時間後に最高となり、母マウス血漿濃度の40.7%以下で胎児移行性は低かった。

妊娠10日目マウスにおける  $[^3\text{H}]$  ペントスタチンの組織中濃度

組織	$[^3\text{H}]$ ペントスタチン濃度 $\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g}$				
	投与30分後	投与1時間後	投与3時間後	投与6時間後	投与24時間後
血漿	$0.065\pm 0.003$	$0.027\pm 0.009$	$0.003\pm 0.000$	$0.001\pm 0.000$	N. D.
血液	$0.065\pm 0.005$	$0.030\pm 0.009$	$0.005\pm 0.000$	$0.003\pm 0.001$	$0.003\pm 0.001$
脳	$0.002\pm 0.000$	$0.001\pm 0.000$	$0.001\pm 0.000$	$0.001\pm 0.000$	$0.001\pm 0.000$
心臓	$0.062\pm 0.004$	$0.031\pm 0.005$	$0.004\pm 0.000$	$0.003\pm 0.000$	$0.002\pm 0.000$
肺臓	$0.053\pm 0.007$	$0.035\pm 0.004$	$0.017\pm 0.002$	$0.011\pm 0.002$	$0.009\pm 0.001$
肝臓	$0.104\pm 0.009$	$0.056\pm 0.010$	$0.032\pm 0.004$	$0.027\pm 0.001$	$0.017\pm 0.001$
腎臓	$0.198\pm 0.010$	$0.084\pm 0.016$	$0.032\pm 0.003$	$0.022\pm 0.001$	$0.014\pm 0.001$
副腎	$0.057\pm 0.012$	$0.040\pm 0.013$	$0.022\pm 0.004$	$0.020\pm 0.000$	$0.014\pm 0.002$
卵巣	$0.091\pm 0.003$	$0.077\pm 0.021$	$0.072\pm 0.009$	$0.061\pm 0.011$	$0.037\pm 0.013$
子宮	$0.047\pm 0.001$	$0.062\pm 0.027$	$0.062\pm 0.071$	$0.020\pm 0.004$	$0.012\pm 0.001$
胎盤	$0.103\pm 0.007$	$0.092\pm 0.007$	$0.094\pm 0.012$	$0.079\pm 0.002$	$0.072\pm 0.016$
羊水	$0.004\pm 0.002$	$0.007\pm 0.001$	$0.005\pm 0.002$	$0.002\pm 0.000$	$0.003\pm 0.001$
胎児	$0.005\pm 0.002$	$0.011\pm 0.005$	$0.010\pm 0.002$	$0.006\pm 0.001$	$0.004\pm 0.000$

値は平均値 $\pm$ S.D. (n = 3) N. D. : 検出不能  $0.2\text{mg/kg}$ 静脈内投与

### (3)乳汁への移行性

〈参考〉

分娩10日目マウスへの本剤（ペントスタチン）の乳汁移行性

分娩10日目マウスに  $[^3\text{H}]$  標識したペントスタチン $0.2\text{mg/kg}$ を静脈内投与し、投与1、3及び6時間後の乳汁中濃度を測定した。

乳汁中濃度は投与1時間後に $0.041\ \mu\text{g/mL}$ と最高となり、以降減少した。いずれの時点でも血漿濃度より高く、乳汁中へ移行することが認められた。

分娩10日目のマウスにおける  $[^3\text{H}]$  ペントスタチンの血漿及び乳汁移行

	$[^3\text{H}]$ ペントスタチン濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	乳汁	血漿
投与1時間後	$0.041\pm 0.005$	$0.027\pm 0.004$
投与3時間後	$0.015\pm 0.002$	$0.002\pm 0.000$
投与6時間後	$0.013\pm 0.008$	$0.001\pm 0.000$

値は平均値 $\pm$ S.D. (n=3) 、  $0.2\text{mg/kg}$ 静脈内投与

## VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) マウスにおける本剤（ペントスタチン）の組織中分布（単回投与）

マウスの静脈内に  $[^3\text{H}]$  標識したペントスタチン  $0.2\text{mg/kg}$  を1回投与し、168時間後までの組織中放射能濃度を測定した。すべての組織において投与20分後で最高となり、腎臓、胸腺、骨髄、前立腺、脾臓などで高く、血漿中濃度の1.6～4.3倍であった。また大部分の組織で血漿より排泄が緩徐であった。

マウスにおける  $[^3\text{H}]$  ペントスタチンの単回投与後の組織中濃度

組織	$[^3\text{H}]$ ペントスタチン濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ 又はg)					
	投与20分後	投与2時間後	投与5時間後	投与24時間後	投与96時間後	投与168時間後
血漿	0.077±0.011	0.004±0.000	0.001±0.000	N. D.	N. D.	N. D.
血液	0.073±0.007	0.007±0.001	0.004±0.000	0.003±0.001	0.002±0.000	0.002±0.001
脳	0.003±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.000±0.000
眼球	0.019±0.006	0.004±0.001	0.002±0.001	0.001±0.000	0.001±0.000	N. D.
ハーパー腺	0.032±0.002	0.009±0.002	0.005±0.001	0.003±0.000	0.002±0.000	0.002±0.000
顎下腺	0.089±0.002	0.032±0.005	0.027±0.000	0.021±0.001	0.022±0.010	0.014±0.002
甲状腺	0.031±0.015	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
胸腺	0.206±0.042	0.185±0.010	0.189±0.015	0.167±0.023	0.058±0.018	0.037±0.005
心臓	0.069±0.003	0.006±0.001	0.004±0.001	0.003±0.001	0.002±0.000	0.001±0.000
肺臓	0.064±0.007	0.016±0.000	0.014±0.001	0.012±0.001	0.008±0.002	0.005±0.000
肝臓	0.124±0.008	0.025±0.002	0.020±0.001	0.014±0.002	0.013±0.004	0.009±0.003
腎臓	0.329±0.025	0.030±0.010	0.027±0.010	0.013±0.002	0.008±0.001	0.007±0.001
副腎	0.057±0.007	0.039±0.019	0.032±0.011	0.021±0.004	0.014±0.003	0.012±0.002
脾臓	0.125±0.018	0.074±0.021	0.068±0.007	0.069±0.017	0.061±0.011	0.056±0.005
膵臓	0.090±0.004	0.033±0.008	0.025±0.005	0.022±0.001	0.021±0.006	0.014±0.001
筋肉	0.045±0.002	0.014±0.001	0.004±0.001	0.001±0.000	0.001±0.001	0.001±0.000
白色脂肪	0.006±0.002	0.002±0.001	0.002±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.000±0.000
褐色脂肪	0.029±0.006	0.005±0.001	0.004±0.001	0.003±0.001	0.002±0.001	0.001±0.001
皮膚	0.066±0.011	0.010±0.005	0.008±0.002	0.007±0.002	0.005±0.002	0.004±0.001
骨	0.038±0.002	0.009±0.001	0.009±0.000	0.005±0.002	0.003±0.002	0.003±0.001
骨髄	0.174±0.008	0.045±0.033	0.037±0.028	0.051±0.036	0.051±0.013	0.040±0.034
腸間膜リンパ節	0.054±0.024	0.030±0.022	0.026±0.012	0.026±0.006	0.024±0.016	0.014±0.015
膀胱	0.119±0.011	0.028±0.018	0.034±0.001	0.017±0.001	0.011±0.001	0.008±0.003
精巣	0.043±0.007	0.022±0.003	0.018±0.000	0.015±0.001	0.012±0.003	0.009±0.002
精巣上体	0.051±0.003	0.018±0.002	0.015±0.002	0.013±0.002	0.008±0.001	0.007±0.001
前立腺	0.134±0.010	0.024±0.011	0.020±0.000	0.011±0.004	0.006±0.003	0.004±0.002
胃	0.072±0.028	0.017±0.001	0.015±0.003	0.016±0.002	0.006±0.001	0.004±0.000
小腸	0.100±0.026	0.042±0.001	0.028±0.002	0.027±0.009	0.013±0.002	0.012±0.002
大腸	0.064±0.014	0.022±0.002	0.016±0.003	0.018±0.001	0.010±0.001	0.008±0.001

値は平均値±S. D. (n = 3) N. D. : 検出不可能 0.2mg/kg 静脈内投与

## 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) マウスにおける本剤(ペントスタチン)の組織中分布(反復投与)

マウスの静脈内に $^3\text{H}$ 標識したペントスタチンを $0.2\text{mg/kg}$ を1週間に1回、4週間反復して投与した。4回目投与168時間後までの組織中放射能濃度を測定すると、腎臓、胸腺で特に高く、脳及び白色脂肪への移行はほとんど認められなかった。尚、2~4回の投与回数における分布の変化は認められなかった。

マウスにおける $^3\text{H}$ ペントスタチンの4回反復投与後の組織中濃度

組織	$^3\text{H}$ ペントスタチン濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ 又は $\text{g}$ )				
	投与20分後	投与2時間後	投与5時間後	投与24時間後	投与168時間後
血漿	0.130±0.024	0.004±0.001	0.001±0.000	N. D.	N. D.
血液	0.117±0.022	0.007±0.000	0.004±0.001	0.003±0.000	0.003±0.000
脳	0.003±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000
眼球	0.024±0.010	0.003±0.000	0.002±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000
ハーパー腺	0.041±0.018	0.007±0.001	0.003±0.000	0.012±0.000	0.002±0.000
顎下腺	0.101±0.017	0.020±0.002	0.018±0.005	0.013±0.003	0.013±0.003
甲状腺	0.026±0.010	0.011±0.005	N. D.	N. D.	N. D.
胸腺	0.190±0.040	0.147±0.020	0.157±0.008	0.134±0.016	0.134±0.016
心臓	0.095±0.009	0.005±0.000	0.004±0.000	0.002±0.000	0.002±0.000
肺臓	0.077±0.004	0.014±0.001	0.010±0.001	0.008±0.001	0.008±0.001
肝臓	0.160±0.016	0.021±0.002	0.018±0.001	0.012±0.001	0.012±0.001
腎臓	0.344±0.024	0.022±0.000	0.016±0.001	0.011±0.001	0.011±0.001
副腎	0.054±0.007	0.018±0.002	0.022±0.004	0.020±0.003	0.020±0.003
脾臓	0.138±0.008	0.074±0.009	0.070±0.010	0.065±0.008	0.065±0.008
膵臓	0.090±0.013	0.020±0.003	0.019±0.005	0.016±0.003	0.016±0.003
筋肉	0.042±0.005	0.011±0.000	0.005±0.001	0.002±0.000	0.002±0.000
白色脂肪	0.005±0.001	0.001±0.000	0.001±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
褐色脂肪	0.026±0.004	0.004±0.001	0.004±0.002	0.002±0.001	0.002±0.001
皮膚	0.091±0.009	0.008±0.001	0.008±0.002	0.004±0.001	0.004±0.001
骨	0.037±0.016	0.008±0.001	0.006±0.001	0.005±0.001	0.005±0.001
骨髄	0.165±0.077	0.058±0.009	0.045±0.008	0.055±0.017	0.055±0.017
腸間膜リンパ節	0.036±0.026	0.040±0.024	0.035±0.032	0.030±0.019	0.030±0.019
膀胱	0.158±0.061	0.032±0.024	0.017±0.004	0.014±0.010	0.014±0.010
精巣	0.035±0.002	0.016±0.002	0.017±0.001	0.011±0.002	0.011±0.002
精巣上体	0.050±0.012	0.014±0.002	0.013±0.002	0.010±0.000	0.010±0.000
前立腺	0.191±0.088	0.057±0.074	0.017±0.006	0.008±0.001	0.008±0.001
胃	0.070±0.001	0.014±0.003	0.013±0.002	0.012±0.003	0.012±0.003
小腸	0.068±0.008	0.034±0.006	0.035±0.012	0.014±0.005	0.014±0.005
大腸	0.076±0.013	0.022±0.005	0.025±0.006	0.013±0.001	0.013±0.001

値は平均値±S. D. (n = 3) N. D. : 検出不能 0.2mg/kg静脈内投与

## VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝																													
(1)代謝部位及び代謝経路	<p>〈参考〉</p> <p>[<sup>3</sup>H] 標識したペントスタチンをマウスの静脈内に投与し24時間後に採取した尿のTLCにおいて、投与前と同様にRf 0.2付近に大部分が認められ、投与されたペントスタチンは大部分未変化体として排泄されると考えられた。</p>																												
(2)代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種	該当資料なし																												
(3)初回通過効果の有無及びその割合	該当しない																												
(4)代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし																												
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし																												
6. 排泄																													
(1)排泄部位及び経路	<p>腎を通じて排泄される</p> <p>〈参考〉</p> <p>マウスの静脈内に [<sup>3</sup>H] 標識したペントスタチン0.2mg/kgを投与すると24時間で大部分(尿中に83.9%、糞中に2.9%)が排泄され168時間後には累積で91.0%排泄された。</p>																												
<table border="1"> <caption>累積排泄率 (対投与量%) のデータ</caption> <thead> <tr> <th>投与後時間 (時間)</th> <th>尿中 (%)</th> <th>糞中 (%)</th> <th>累計 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>83.9</td> <td>2.9</td> <td>86.8</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>84.8</td> <td>4.6</td> <td>89.3</td> </tr> <tr> <td>72</td> <td>85.1</td> <td>5.0</td> <td>90.0</td> </tr> <tr> <td>96</td> <td>85.2</td> <td>5.2</td> <td>90.4</td> </tr> <tr> <td>168</td> <td>85.4</td> <td>5.6</td> <td>91.0</td> </tr> </tbody> </table>		投与後時間 (時間)	尿中 (%)	糞中 (%)	累計 (%)	0	0	0	0	24	83.9	2.9	86.8	48	84.8	4.6	89.3	72	85.1	5.0	90.0	96	85.2	5.2	90.4	168	85.4	5.6	91.0
投与後時間 (時間)	尿中 (%)	糞中 (%)	累計 (%)																										
0	0	0	0																										
24	83.9	2.9	86.8																										
48	84.8	4.6	89.3																										
72	85.1	5.0	90.0																										
96	85.2	5.2	90.4																										
168	85.4	5.6	91.0																										

## VII. 薬物動態に関する項目

(2)排泄率	本剤静注 (3mg/m <sup>2</sup> 、5mg/m <sup>2</sup> ) 後、24時間で尿中に71.9～81.1%排泄された。 また、腎障害者 (C <sub>Cr</sub> 22.7～53.2mL/分、投与量1～4mg/m <sup>2</sup> 、n=7) における24時間後の尿中回収率は71.6%であった。
(3)排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

1. 本剤の投与は、緊急時に十分な措置ができる医療施設及び癌化学療法に十分な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についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

- (1) 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 腎不全の患者(クレアチンクリアランスが25mL/分未満の患者)
- (3) 水痘又は带状疱疹の患者
- (4) ビダラビン注射剤(販売名:アラセナーA)を投与中の患者
- (5) シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者[ペントスタチンとシクロホスファミドとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されているので、本剤とシクロホスファミド又はイホスファミドを併用しないこと<sup>4)</sup>。]
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

(解説)

禁忌該当者を明確に示し、適応患者の選択をより慎重に行ってもらうため記載した。本剤の臨床試験での経験はないが、米国の第Ⅱ相臨床試験においてペントスタチンとシクロホスファミドの相互作用によると考えられる死亡例が認められたため<sup>4)</sup>。

2. 外国においてペントスタチンとビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、神経毒性等の重篤な副作用を発現したとの報告があるので併用しないこと<sup>5)</sup>。

(解説)

ペントスタチンとビダラビンの相互作用によると考えられる副作用の増強が認められたため<sup>5)</sup>。

3. フルダラビンリン酸エステル製剤との併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと<sup>6)</sup>。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

(解説)

ペントスタチンとフルダラビンリン酸エステルの相互作用によると考えられる致命的な肺毒性が認められたため<sup>6)</sup>。

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

- (1) 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

(解説)

一般に記載されている注意。

- (2) 腎不全の患者(クレアチンクリアランスが25mL/分未満の患者) [腎不全が増悪するおそれがある。]

(解説)

クレアチンクリアランスが25mL/分未満の腎不全患者に本剤を投与した経験がないため。

- (3) 水痘又は带状疱疹の患者 [免疫抑制作用により、水痘または带状疱疹が増悪するおそれがある。]

(解説)

本剤の投与により白血球数及びCD4陽性細胞の減少又は減少傾向が見られた。このような免疫抑制状態では文献的<sup>7)</sup>に水痘あるいは带状疱疹の患者では当該疾患の増悪が予想されるため。

- (4) ビダラビン注射剤(販売名:アラセナーA)を投与中の患者 [「7. 相互作用」の項参照]

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) (つづき)</p>	<p>(解説) 本剤がビダラビンの作用を高め、副作用を増加、増悪することが予想されるため。</p> <p>(5) シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者 [「警告」、「7. 相互作用」の項参照]</p> <p>(解説) 外国においてペントスタチンとシクロホスファミドの相互作用によると考えられる死亡例が報告されているため<sup>4)</sup>。</p> <p>(6) フルダラビンリン酸エステル製剤を投与中の患者 [「警告」、「7. 相互作用」の項参照]</p> <p>(解説) 外国においてペントスタチンとフルダラビンリン酸エステルとの相互作用によると考えられる死亡例が報告されているため<sup>6)</sup>。</p> <p>(7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(解説) ペントスタチンに弱い催奇形性作用があることから記載した。</p>
<p>3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由</p>	<p>該当しない</p>
<p>4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由</p>	<p>「V. 治療に関する項目」を参照すること。</p>
<p>5. 慎重投与内容とその理由</p>	<p>(1) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。]</p> <p>(解説) 本剤の副作用として肝障害 (AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇) が認められたため、肝障害患者では増悪が予想されるため。</p> <p>(2) 腎障害のある患者 (クレアチニンクリアランスが59～25mL/分の患者) [腎障害が増悪するおそれがある。]</p> <p>(解説) 5 mg/m<sup>2</sup>の3日間連続投与群 (用法・用量外) において、高カルシウム血症を伴った腎障害の患者で溶血性尿毒症症候群が認められたため。</p> <p>(3) 心機能異常のある患者 [心機能異常が増悪するおそれがある。]</p> <p>(解説) 本剤の副作用として心機能異常 (頻脈など) が認められたことにより、心機能異常患者では増悪が予想されるため。</p> <p>(4) 感染症を合併している患者 [免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]</p> <p>(解説) 本剤の投与により白血球数及びCD4陽性細胞の減少又は減少傾向が見られ、投与により感染症の増悪が予想されるため。</p> <p>(5) アロプリノール投与中の患者 [「7. 相互作用」の項参照]</p> <p>(解説) 因果関係は不明ながらアロプリノールとの併用において、死亡例が米国の臨床試験で認められたため<sup>8)</sup>。</p>

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由(つづき)	<p>(6) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(解説) 本剤は、主として腎臓から排泄されるため、高齢者では腎機能が低下していることが考えられ、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、副作用を増加、増悪することが予想されるため。</p>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>(1) 腎障害、肝障害等の副作用が起こることがあるので、<b>適宜臨床検査(血液検査、腎機能・肝機能検査等)</b>を行うなど、患者の状態を観察すること。異常が認められた場合には<b>減量、休薬等適切な処置</b>を行うこと。</p>
	<p>(解説) 本剤の臨床試験で、腎障害、肝障害が見られたこと及び文献的に腎障害をおこす例が報告<sup>9)</sup>されていることから記載した。</p>
	<p>(2) <b>感染症</b>の発現又は増悪に十分注意すること。</p>
	<p>(解説) 本剤の臨床試験において気管支炎、帯状疱疹などの感染症が認められた。また文献的にも報告<sup>7)</sup>がある。</p>
	<p>(3) <b>免疫抑制作用</b>が起こることがあるので十分注意すること。</p>
	<p>(解説) 本剤の投与により白血球数及びCD4陽性細胞の減少又は減少傾向が認められた。また、文献的にも報告<sup>7)</sup>がある。</p>
	<p>(4) 腎障害の患者(2例、うち1例は高カルシウム血症)で<b>溶血性尿毒症症候群(HUS: Hemolytic Uremic Syndrome)</b>又は<b>腎不全</b>で死亡した症例が報告されているので、<b>頻回に臨床検査</b>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、<b>減量、休薬等適切な処置</b>を行うこと。なお、高カルシウム血症の患者では腎機能が低下しているおそれがあり、本剤の排泄が遅れる可能性があるため、<b>高カルシウム血症の治療を行った後、本剤を投与</b>すること。</p>
	<p>(解説) 5mg/m<sup>2</sup>の3日間連続投与群(用法・用量外)において、高カルシウム血症を伴った腎障害の患者で溶血性尿毒症症候群が認められたため。クレアチニンクリアランス値等適切な検査を実施して、減量あるいは休薬等の適切な処置を行うこと。</p>
	<p>(5) 食欲不振、嘔気・嘔吐等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。</p>
	<p>(解説) 本剤のATLの臨床試験において、食欲不振<b>45.2%</b>(14/31、うちグレード4が3例)、嘔気・嘔吐<b>45.2%</b>(14/31、うちグレード4が3例)などが認められた。患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。</p>

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 7. 相互作用

#### (1)併用禁忌とその理由

#### (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン注射液 (アラセナーA等)	外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全(いずれもグレード4)を発現したとの報告がある <sup>5)</sup> 。	ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)を本剤が阻害することによって惹起されると考えられる。
シクロホスファミド (エンドキサン) イホスファミド (イホマイド)	骨髄移植の患者で、シクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある <sup>4)</sup> 。また、動物実験(マウス)においてペントスタチン(臨床用量の10倍相当量)とシクロホスファミド(LD <sub>50</sub> 前後)又はその類縁薬であるイホスファミド(LD <sub>50</sub> 前後)を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた <sup>10)</sup> 。	機序は不明。
フルダラビンリン酸エステル (フルダラ)	致命的な肺毒性が発現することがある <sup>6)</sup> 。	機序は不明。

#### (2)併用注意とその理由

#### (2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アロプリノール	外国においてアロプリノールとの併用により、皮疹の頻度が増加する傾向はみられていないが、因果関係不明の過敏性血管炎で死亡したとの報告(1例)がある <sup>8)</sup> 。	機序は不明。
ビダラビン軟膏 (アラセナーA軟膏等)	外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全(いずれもグレード4)を発現したとの報告がある <sup>5)</sup> 。	ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)を本剤が阻害することによって惹起されると考えられる。
ネララビン	本剤との併用により、ネララビンの	<i>in vitro</i> において本剤と

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2)併用注意とその理由 (つづき)	<p>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。本剤とネララビンとの併用は避けることが望ましい。</p>	<p>の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。</p>
8. 副作用 (1)副作用の概要	<p>総症例359例（承認時56例、使用成績調査303例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は60.4%であり、主なものは、白血球数減少（19.5%）、食欲不振（12.8%）、発熱（12.5%）、嘔吐（11.4%）、倦怠感（8.4%）、血小板数減少（7.8%）、悪心（7.5%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（7.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6.1%）、貧血（4.2%）であった。〔再審査終了時〕</p>	
(2)重大な副作用と初期 症状	<p><b>重大な副作用</b></p> <p>1) <b>重篤な腎障害</b>: 腎障害の患者で溶血性尿毒症症候群 (HUS: Hemolytic Uremic Syndrome) 又は腎不全で死亡した症例が報告されているので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。</p> <p>2) <b>骨髄抑制(頻度不明)</b>: 汎血球減少、白血球減少（顆粒球減少、好中球減少、リンパ球減少）、血小板減少、貧血があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p>	
(3)その他の副作用	<p><b>その他の副作用</b></p> <p>次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p>	
	5%以上	5%未満
心 臓		頻脈、心電図異常
肝 臓	肝障害 (AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、総ビリルビン上昇等)	
腎 臓	腎障害（クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、BUN 上昇、蛋白尿等）	
消化器	食欲不振、嘔気・嘔吐	下痢、腹痛、口内炎
皮 膚		紅斑掻痒、紅斑性皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮疹
血 液	白血球減少、血小板減少、貧血	
呼吸器		咳嗽、PaO <sub>2</sub> 減少
精神神経系		意識障害、頭痛
抵抗機構		感染症（带状疱疹、肺炎、腹膜炎）
その他	全身倦怠感、発熱	結膜炎、筋肉痛、背部痛、腹水、CRP 上昇

## VIII. 安全性(使用上の注意等)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

#### 第II相臨床試験/副作用(自他覚症状)

対象疾患	ATL					HCL				
解析対象数	31					10				
副作用発現数(%)	21 (67.7)					8 (80.0)				
副作用内容	発現数(%)	グレード				発現数(%)	グレード			
		1	2	3	4		1	2	3	4
食欲不振	14 (45.2)	2	3	6	3	4 (40.0)	2	2		
嘔気・嘔吐	14 (45.2)	3	5	3	3	2 (20.0)	1	1		
全身倦怠感	11 (35.5)	2	4	3	2	4 (40.0)	2	2		
発熱	9 (29.0)	4	5			4 (40.0)	1	3		
下痢	2 (6.5)		1		1	0				
頭痛	2 (6.5)		2			0				
腹痛	1 (3.2)			1		0				
背部痛	1 (3.2)		1			0				
筋肉痛	1 (3.2)	1				0				
意識障害	1 (3.2)		1			0				
頻脈	1 (3.2)		1			0				
紅斑掻痒	0					1 (10.0)		1		
紅斑性皮疹	0					1 (10.0)	1			
皮膚炎	1 (3.2)	1				0				
結膜炎	1 (3.2)	1				0				
咳嗽	1 (3.2)	1				1 (10.0)		1		
带状疱疹	1 (3.2)			1		0				
口内炎	4 (12.9)	3	1			0				

#### 第II相臨床試験/臨床検査値異常

対象疾患	ATL					HCL				
解析対象数	31					10				
検査値異常発現数(%)	15 (48.4)					7 (70.0)				
検査値異常内容	発現数(%)	グレード				発現数(%)	グレード			
		1	2	3	4		1	2	3	4
造血障害	白血球減少	6 (19.4)		5	1	5 (50.0)		1	2	2
	血小板減少	2 (6.5)		1		1 (10.0)	1			
	ヘモグロビン減少	5 (16.1)	1	3	1	0				
肝障害	AST(GOT)上昇	4 (12.9)	1	3		0				
	ALT(GPT)上昇	3 (9.7)	1	1	1	2 (20.0)	2			
	A 1 - P 上昇	3 (9.7)		3		1 (10.0)	1			
	総ビリルビン上昇	0				1 (10.0)		1		
腎障害	クレアチニン上昇	2 (6.5)	2			0				
	B U N 上昇	2 (6.5)	2			0				
	尿蛋白	2 (6.5)	2			1 (10.0)	1			
PaO <sub>2</sub> 減少	1 (3.2)	1				0				

## VIII. 安全性(使用上の注意等)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)

市販後調査〔再審査終了時〕：303例

	累計		
調査施設数	157	腎不全	1( 0.3)
調査症例数	303	腎機能障害	4( 1.3)
副作用等の発現症例数	172	腎障害	8( 2.6)
副作用等の発現件数	526	精神障害	1( 0.3)
副作用等の発現症例率	56.8%	*易刺激性	1( 0.3)
		*不安	1( 0.3)
		*不眠症	1( 0.3)
副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)	全身障害および投与局所様態	39(12.9)
胃腸障害	44(14.5)	*疲労	3( 1.0)
*メレナ	1( 0.3)	*浮腫	2( 0.7)
*急性膵炎	2( 0.7)	*下肢浮腫	1( 0.3)
*菌肉炎	1( 0.3)	倦怠感	11( 3.6)
心窩部不快感	1( 0.3)	発熱	29( 9.6)
*腸管閉塞	1( 0.3)	代謝および栄養障害	33(10.9)
*吐血	1( 0.3)	*高カリウム血症	3( 1.0)
*便秘	1( 0.3)	*高カルシウム血症	2( 0.7)
悪心	27( 8.9)	*高尿酸血症	1( 0.3)
下痢	2( 0.7)	食欲減退	3( 1.0)
口内炎	3( 1.0)	*代謝性アシドーシス	1( 0.3)
腹水	3( 1.0)	*低カリウム血症	2( 0.7)
腹痛	1( 0.3)	*低ナトリウム血症	1( 0.3)
腹膜炎	1( 0.3)	食欲不振	21( 6.9)
嘔吐	17( 5.6)	内分泌障害	1( 0.3)
感染症及び寄生虫症	20( 6.6)	*自己免疫性甲状腺炎	1( 0.3)
サイトメガロウイルス感染	2( 0.7)	皮膚および皮下組織障害	20( 6.6)
サイトメガロウイルス性肺炎	1( 0.3)	*そう痒性皮疹	1( 0.3)
*蜂巣炎	1( 0.3)	*脱毛症	3( 1.0)
感染	5( 1.7)	*発疹	5( 1.7)
真菌性肺炎	2( 0.7)	*皮脂欠乏性湿疹	1( 0.3)
帯状疱疹	6( 2.0)	蕁麻疹	5( 1.7)
肺炎	5( 1.7)	そう痒症	1( 0.3)
肝胆道系障害	19( 6.3)	アレルギー性皮膚炎	2( 0.7)
*黄疸	1( 0.3)	紅斑性皮疹	4( 1.3)
肝機能異常	4( 1.3)	皮膚炎	1( 0.3)
*胆汁うっ滞	1( 0.3)	臨床検査	99(32.7)
肝障害	13( 4.3)	ヘマトクリット減少	1( 0.3)
眼障害	1( 0.3)	ヘモグロビン減少	6( 2.0)
*ブドウ膜炎	1( 0.3)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1( 0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2( 0.7)	*血中アミラーゼ増加	2( 0.7)
筋痛	2( 0.7)	*血中カリウム増加	2( 0.7)
血液およびリンパ系障害	19( 6.3)	*血中カルシウム減少	1( 0.3)
*好酸球増加症	1( 0.3)	*血中カルシウム増加	2( 0.7)
血小板減少症	1( 0.3)	*血中ナトリウム減少	1( 0.3)
骨髄抑制	2( 0.7)	*血中尿酸増加	1( 0.3)
白血球減少症	1( 0.3)	*好酸球増加	4( 1.3)
貧血	15( 5.0)	*単球数増加	1( 0.3)
血管障害	1( 0.3)	*白血球数増加	1( 0.3)
*ショック	1( 0.3)	*赤芽球病	1( 0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10( 3.3)	*尿中ブドウ糖陽性	1( 0.3)
*間質性肺炎患	2( 0.7)	C-反応性蛋白増加	3( 1.0)
*急性肺水腫	1( 0.3)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15( 5.0)
*胸水	1( 0.3)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18( 5.9)
*呼吸困難	3( 1.0)	肝機能検査異常	1( 0.3)
*呼吸不全	2( 0.7)	肝酵素上昇	1( 0.3)
*上気道の炎症	1( 0.3)	リンパ球数減少	4( 1.3)
耳および迷路障害	1( 0.3)	血小板数減少	25( 8.3)
*聴力低下	1( 0.3)	血中アルカリホスファターゼ増加	7( 2.3)
神経系障害	10( 3.3)	血中クレアチニン増加	10( 3.3)
*感覚障害	1( 0.3)	血中ビリルビン増加	9( 3.0)
*脳出血	1( 0.3)	血中乳酸脱水素酵素増加	9( 3.0)
*味覚異常	1( 0.3)	血中尿酸増加	2( 0.7)
意識レベルの低下	1( 0.3)	好中球数減少	3( 1.0)
頭痛	6( 2.0)	腎クレアチニン・クリアランス減少	6( 2.0)
腎および尿路障害	14( 4.6)	蛋白尿	1( 0.3)
*腎尿管障害	1( 0.3)	白血球数減少	56(18.5)
急性腎不全	1( 0.3)	顆粒球数減少	3( 1.0)

注) \*は使用上の注意から予測できない副作用・感染症(2002年1月改訂の第3版の本剤添付文書による)

# VIII. 安全性(使用上の注意等)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)

第II相試験・市販後調査〔再審査終了時〕  
○第II相試験・市販後調査の359例における副作用および臨床検査異常は217例(60.4%)に認められた。

時期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	33	157	177
調査症例数	56	303	359
副作用等の発現症例数	45	172	217
副作用等の発現件数	166	526	692
副作用等の発現症例率	80.4%	56.8%	60.4%
副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)(%)		
胃腸障害	27(48.2)	44(14.5)	71(19.8)
*メレナ	0	1(0.3)	1(0.3)
*急性膵炎	0	2(0.7)	2(0.6)
*歯肉炎	0	1(0.3)	1(0.3)
心窩部不快感	0	1(0.3)	1(0.3)
*腸管閉塞	0	1(0.3)	1(0.3)
*吐血	0	1(0.3)	1(0.3)
*便秘	0	1(0.3)	1(0.3)
悪心	—	27(8.9)	27(7.5)
下痢	4(7.1)	2(0.7)	6(1.7)
口内炎	5(8.9)	3(1.0)	8(2.2)
腹水	0	3(1.0)	3(0.8)
腹痛	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
腹膜炎	0	1(0.3)	1(0.3)
嘔吐	24(42.9)	17(5.6)	41(11.4)
感染症及び寄生虫症	1(1.8)	20(6.6)	21(5.8)
サイトメガロウイルス感染	0	2(0.7)	2(0.6)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1(0.3)	1(0.3)
*蜂巣炎	0	1(0.3)	1(0.3)
感染	0	5(1.7)	5(1.4)
真菌性肺炎	0	2(0.7)	2(0.6)
帯状疱疹	1(1.8)	6(2.0)	7(1.9)
肺炎	0	5(1.7)	5(1.4)
肝胆道系障害	0	19(6.3)	19(5.3)
*黄疸	0	1(0.3)	1(0.3)
肝機能異常	0	4(1.3)	4(1.1)
*胆汁うっ滞	0	1(0.3)	1(0.3)
肝障害	0	13(4.3)	13(3.6)
眼障害	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
*ブドウ膜炎	0	1(0.3)	1(0.3)
結膜炎	1(1.8)	0	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3(5.4)	2(0.7)	5(1.4)
筋痛	2(3.6)	2(0.7)	4(1.1)
背部痛	1(1.8)	0	1(0.3)
血液およびリンパ系障害	0	19(6.3)	19(5.3)
*好酸球増加症	0	1(0.3)	1(0.3)
血小板減少症	0	1(0.3)	1(0.3)
骨髄抑制	0	2(0.7)	2(0.6)
白血球減少症	0	1(0.3)	1(0.3)
貧血	0	15(5.0)	15(4.2)
血管障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*ショック	0	1(0.3)	1(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(3.6)	10(3.3)	12(3.3)
*間質性肺疾患	0	2(0.7)	2(0.6)
*急性肺水腫	0	1(0.3)	1(0.3)
*胸水	0	1(0.3)	1(0.3)
*呼吸困難	0	3(1.0)	3(0.8)
*呼吸不全	0	2(0.7)	2(0.6)
*上気道の炎症	0	1(0.3)	1(0.3)
咳嗽	2(3.6)	0	2(0.6)
耳および迷路障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*聴力低下	0	1(0.3)	1(0.3)
神経系障害	3(5.4)	10(3.3)	18(5.0)
*感覚障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*脳出血	0	1(0.3)	1(0.3)
*味覚異常	0	1(0.3)	1(0.3)
意識レベルの低下	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
頭痛	2(3.6)	6(2.0)	8(2.2)
腎および尿路障害	0	14(4.6)	14(3.9)
*腎尿管障害	0	1(0.3)	1(0.3)
急性腎不全	0	1(0.3)	1(0.3)
腎不全	0	1(0.3)	1(0.3)

腎機能障害	0	4(1.3)	4(1.1)
腎障害	0	8(2.6)	8(2.2)
心臓障害	1(1.8)	0	1(0.3)
頻脈	1(1.8)	0	1(0.3)
精神障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*易刺激性	0	1(0.3)	1(0.3)
*不安	0	1(0.3)	1(0.3)
*不眠症	0	1(0.3)	1(0.3)
全身障害および投与局所様態	25(44.6)	39(12.9)	64(17.8)
*疲労	0	3(1.0)	3(0.8)
*浮腫	0	2(0.7)	2(0.6)
*下肢浮腫	0	1(0.3)	1(0.3)
倦怠感	19(33.9)	11(3.6)	30(8.4)
発熱	16(28.6)	29(9.6)	45(12.5)
代謝および栄養障害	25(44.6)	33(10.9)	58(16.2)
*高カリウム血症	0	3(1.0)	3(0.8)
*高カルシウム血症	0	2(0.7)	2(0.6)
*高尿酸血症	0	1(0.3)	1(0.3)
食欲減退	0	3(1.0)	3(0.8)
*代謝性アシドーシス	0	1(0.3)	1(0.3)
*低カリウム血症	0	2(0.7)	2(0.6)
*低クロール血症	0	1(0.3)	1(0.3)
*低ナトリウム血症	0	2(0.7)	2(0.6)
食欲不振	25(44.6)	21(6.9)	46(12.8)
内分泌障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*自己免疫性甲状腺炎	0	1(0.3)	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	4(7.1)	20(6.6)	24(6.7)
*そう痒性皮疹	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
*脱毛症	0	3(1.0)	3(0.8)
*発疹	0	5(1.7)	5(1.4)
*皮脂欠乏性湿疹	0	1(0.3)	1(0.3)
蕁麻疹	0	5(1.7)	5(1.4)
そう痒症	0	1(0.3)	1(0.3)
アレルギー性皮膚炎	1(1.8)	2(0.7)	3(0.8)
紅斑性皮疹	1(1.8)	4(1.3)	5(1.4)
皮膚炎	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
臨床検査	32(57.1)	99(32.7)	131(36.5)
ヘマトクリット減少	0	1(0.3)	1(0.3)
ヘモグロビン減少	6(10.7)	6(2.0)	12(3.3)
γ-グロブリントランスフェラーゼ増加	0	1(0.3)	1(0.3)
*血中アミラーゼ増加	0	2(0.7)	2(0.6)
*血中カリウム増加	0	2(0.7)	2(0.6)
*血中カルシウム減少	0	1(0.3)	1(0.3)
*血中カルシウム増加	0	2(0.7)	2(0.6)
*血中ナトリウム減少	0	1(0.3)	1(0.3)
*血中尿酸増加	0	1(0.3)	1(0.3)
*好酸球増加	0	4(1.3)	4(1.1)
*単球増加	0	1(0.3)	1(0.3)
*白血球増加	0	1(0.3)	1(0.3)
*赤芽球	0	1(0.3)	1(0.3)
*尿中ブドウ糖陽性	0	1(0.3)	1(0.3)
C-反応性蛋白増加	0	3(1.0)	3(0.8)
P <sub>50</sub> 低下	2(3.6)	0	2(0.6)
アスパラギンアミトランスフェラーゼ増加	7(12.5)	15(5.0)	22(6.1)
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	8(14.3)	18(5.9)	26(7.2)
肝機能検査異常	0	1(0.3)	1(0.3)
肝酵素上昇	0	1(0.3)	1(0.3)
リンパ球減少	0	4(1.3)	4(1.1)
血小板減少	3(5.4)	25(8.3)	28(7.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	6(10.7)	7(2.3)	13(3.6)
血中クレアチニン増加	2(3.6)	10(3.3)	12(3.3)
血中ビリルビン増加	3(5.4)	9(3.0)	12(3.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	9(3.0)	9(2.5)
血中尿酸増加	2(3.6)	2(0.7)	4(1.1)
好中球減少	0	3(1.0)	3(0.8)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	6(2.0)	6(1.7)
蛋白尿	4(7.1)	1(0.3)	5(1.4)
白血球減少	14(25.0)	56(18.5)	70(19.5)
顆粒球減少	0	3(1.0)	3(0.8)

## (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

**【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)

本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用 (5%未満)

アレルギー性皮膚疹



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与	<p>本剤は、主として腎臓から排泄されるため、高齢者では腎機能が低下していることが考えられ、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、減量又は投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。</p>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。          [動物実験(マウス)で催奇形性作用、胚・胎児毒性がみられている<sup>11),12)</sup>。]          (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。          [動物実験(マウス)で乳汁中への移行が認められている。]</p>
11. 小児等への投与	<p>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。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当資料なし</p>
13. 過量投与	<p>該当資料なし</p>
14. 適用上の注意	<p>(1) 投与経路：静脈内注射にのみ使用すること。          (2) 調製後：調製した注射液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。          (3) 投与時：1) 本剤はpH6以下では安定性が低下するので、点滴静注の場合は、調製後2時間以内に投与すること。          2) 本剤の尿中への排泄を促進するため、投与前後にそれぞれ500～1000mLの輸液を行うことが望ましい。</p> <p>(1) 静脈内注射しか臨床経験がない。          (2) 溶解後の安定性試験を考慮して記載した。溶解時に雑菌等が混入する危険性もあり、残液を再使用しないこと。          (3) -1) pH6以下で本剤の安定性が低下するため。          (3) -2) 本剤の尿中への排泄を促進するため。</p> <p>本剤は添付の溶解液で溶解すること。</p>
15. その他の注意	<p>該当しない</p>
16. その他	<p>該当しない</p>

## 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」の項参照

#### (2)副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3)安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、以下のとおりである。

試験項目	動物種(数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状・中枢神経系及び体性神経系に対する作用	1. 一般症状に及ぼす影響	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	Irwinの方法を準用して観察した結果、特記すべき変化なし
	2. 自発運動量に及ぼす影響	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	投与後30分から1時間にかけて、用量に依存した運動量の抑制傾向あり
	3. 骨格筋運動系に及ぼす影響	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	協調運動の抑制なし
	4. 麻酔作用	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	1 mg/kgで睡眠延長作用がみられたが、用量依存性は明らかではなかった
	5. 痙攣作用	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	痙攣の発現、死亡ともに陰性対照と有意差なし
	6. 鎮痛作用	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	陰性対照と有意差なし
	7. 体温に及ぼす影響	マウス雄 (8)	静脈内	0.15,1.5,15	陰性対照と有意差なし
	8. 摘出回腸に及ぼす影響	モルモット回腸 (3)		$2 \times 10^{-3}$ $2 \times 10^{-2}$ $2 \times 10^{-1}$ mg/mL	腸管収縮作用なし ヒスタミン、アセチルコリン、塩化バリウムの腸管収縮作用に影響を及ぼさない
消化器系・循環器系に対する作用	9. 呼吸・循環器系に及ぼす影響 (呼吸運動、血圧、心拍数、心電図)	麻酔ビーグル犬雄 (2)	静脈内	0.2,2	特記すべき変動なし
	10. 腸管内輸送能に及ぼす影響	マウス雄 (10)	静脈内	0.15,1.5,15	炭末移動率に陰性対照と有意差なし
	11. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量及び尿中電解質)	ラット雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	10mg/kgで尿量及び電解質排泄の増加
その他	12. P S P 排泄	ラット雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	陰性対照と有意差なし
	13. I C G 排泄	ラット雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	陰性対照と有意差なし
	14. ヒスタミン作用	ネコ (2)	静脈内	0.2,2	陰性

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (4)その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1)単回投与毒性試験<sup>13)</sup>

##### 1)マウス

性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	静脈内	経口
雄	144	280
雌	138	227

静脈内投与では投与後5～16日目、経口投与では投与後3～19日目に死亡した。

##### 2)イヌ

ビーグル犬にペントスタチンを10、60及び360mg/kg静脈内に投与したとき、360mg/kg群の4匹中3匹が投与後2～5日目に死亡した。

##### (まとめ)

マウスにおけるペントスタチンの毒性の強さをLD<sub>50</sub>値で比較すると、静脈内投与が経口投与よりも強かったが、雌雄間には明らかな差は認められなかった。主な毒性標的器官は、マウスの静脈内投与においては胸腺、肝、肺及び脾など、経口投与では胸腺、腎、肝、肺及び脾など、イヌにおいては胸腺、肝、脾及び大腸などであった。リンパ系組織及び大腸の障害については、ペントスタチンのADA活性阻害作用により蓄積したアデノシンあるいは2'-デオキシアデノシンによるものと考えられた。

なお、ペントスタチンのヒト1日用量は約0.125mg/kgであり、したがってマウスの静脈内投与におけるLD<sub>50</sub>値は、ヒト1日用量の100～1150倍に相当する。

#### (2)反復投与毒性試験<sup>14),15)</sup>

1)マウスの静脈内にペントスタチン0.04、0.2及び1mg/kg/日を4週間反復投与したとき、臨床検査ではAST (GOT)、ALT (GPT)の上昇、病理学的検査では肝臓に褪色、単細胞壊死、細胞肥大及び肺に肺胞上皮の腫脹、肺胞マクロファージの増殖が用量依存的に見られた。

2)ビーグル犬の静脈内にペントスタチンの0.01、0.1及び0.5mg/kg/日を4週間反復投与したとき、0.5mg/kg群に粘液便が見られ、体重減少、リンパ球比の減少が0.1mg/kg以上の用量群に見られた。病理学的検査では、0.1mg/kg以上の用量群で胸腺皮質の萎縮、肝臓及び腸間膜リンパ節に散在性類上皮細胞肉芽腫、腎臓に尿細管萎縮が見られた。

##### (まとめ)

ペントスタチンの主な標的臓器は、マウスにおいては肝及び肺など、イヌにおいては肝、腎及び胸腺などで、これらの器官に見られた毒性は4週間の休薬後も回復しなかった。また本試験条件下におけるペントスタチンの無影響量は、今回設定した用量では求められず、マウスでは、0.04mg/kg未満、イヌでは0.01mg/kg未満であった。

3)マウスの静脈内にペントスタチンの0.0002、0.01及び0.1mg/kg/日を26週間反復投与したとき、0.01mg/kg以上の用量群でAST (GOT)、ALT (GPT)の

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2)反復投与毒性試験 (つづき)	<p>上昇が見られ、病理学的検査では0.01mg/kg以上の用量群で肝臓に単細胞壊死、細胞肥大、クッパー細胞内のリポフスチン沈着が認められた。</p> <p>4)ビーグル犬の静脈内にペントスタチンの0.0005、0.005及び0.05mg/kg/日を26週間反復投与したとき、0.005mg/kg以上の用量群に粘液便、0.05mg/kg群には体重減少が見られ、同用量群ではAl-P上昇、さらに全ての群で用量に依存した血小板の減少が見られた。また病理学的検査では全ての用量群に肝小葉中心域の肝細胞内の好酸性顆粒が認められ、0.005mg/kg以上の用量群にクッパー細胞内のリポフスチン沈着、胸腺皮質リンパ球減少が認められた。</p> <p>(まとめ)</p> <p>ペントスタチンの主な標的臓器は、マウスにおいては肝及び肺、イヌにおいては肝及び腎であった。また本試験条件下におけるペントスタチンの無影響量は、マウスでは0.0002mg/kg、イヌでは雌雄とも低用量である0.0005mg/kgで肝の器質的変化が認められていることから今回設定した用量では認められず、0.0005 mg/kg未満であった。</p>
(3)生殖発生毒性試験	<p>1)妊娠前および妊娠初期投与試験<sup>16)</sup></p> <p>雌雄マウスにペントスタチンの0.002、0.1及び1mg/kg/日を静脈内投与したとき、親動物では1 mg/kg群で生殖能力の軽度の低下が見られた。胎児では0.1mg/kg以上の用量群で着床後死亡率の増加、発育抑制が見られた。</p> <p>2)胎児の器官形成期投与試験<sup>11),17)</sup></p> <p>マウスにペントスタチンの0.02、0.1、0.5mg/kg/日を静脈内投与したとき、母動物では0.1mg/kg以上の用量群で軽度の肝臓の変化が認められ、胎児では0.5mg/kg群で軽度の発育抑制が見られたが、催奇形性作用は認められなかった。しかし、母動物の一部に死亡がみられた1.0 mg/kg/日では催奇形性作用が認められた。ウサギにペントスタチンの0.004、0.02、0.1 mg/kg/日を静脈内投与したとき、母動物では0.02mg/kg以上の用量群で体重の減少又は増加抑制が見られた。胎児では0.1mg/kg群に胚致死及び発育抑制作用が見られたが、催奇形性は認められなかった。</p> <p>3)周産期及び授乳期投与試験<sup>18)</sup></p> <p>マウスにペントスタチンの0.01、0.1、1 mg/kg/日を静脈内投与したとき、母動物では1mg/kg群で体重の増加抑制が見られた。出生児では1mg/kg群で出生率の低下、体重増加抑制が認められた。</p> <p>(まとめ)</p> <p>ペントスタチン投与により、親動物においては一般状態の変化、体重の減少及び摂餌量の減少が見られ、剖検では肝の変化、生殖能力検査では受胎率の低下傾向が認められた。胎児においては胚致死又は発育抑制が、出生児においては、生存率の低下及び発育抑制又は分化の遅延が認められた。これらの作用は親動物で肝障害が認められていることから、親動物の一般状態の悪化が子宮内環境も含め、着床後の胚、胎児及び出生児に対して悪影響を及ぼしたものと考えら</p>

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3)生殖発生毒性試験 (つづき)	れた。胎児の形態学的検査では、外表異常、内臓異常、骨格異常のいずれの出現率についても対照群との間に差はなく、形態的にも自然発生的に観察されるものであったが、マウスの1 mg/kg/日投与で、催奇形性作用が認められた。
(4)その他の特殊毒性	<p>1) 抗原性<sup>19)</sup> ペントスタチン0.5mg/匹を、モルモットの皮下にフロイントの完全アジュバントとともに投与し、卵白アルブミン (EA) を陽性対照として能動全身アナフィラキシー (ASA) 試験及び同種4時間受動皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験により抗原性を検討した結果、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。</p> <p>2) 変異原性<sup>20)</sup> サルモネラ菌、大腸菌を用いた復帰変異試験で、サルモネラ菌TA100株に対する復帰変異誘発能を示した。またチャイニーズハムスター肺線維芽 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験で構造的な染色体異常誘発能を示し、マウスの小核試験では、小核の誘発能を示した。</p>

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：コホリン静注用7.5mg 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：ペントスタチン 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：2年（使用期限はバイアル及び外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	10℃以下に凍結を避けて保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	本剤は劇薬、処方箋医薬品*に指定されている。 (*注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	該当しない
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	7.5mg 1バイアル（溶解液7.5mL添付）
7. 容器の材質	バイアル：ガラス製（無色透明）、ゴム栓：ブチルゴム製、キャップ：ポリプロピレン+アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：国内にはない（米国 Pfizer 社、商品名：Nipent） 同効薬： ATLに適応を持つ薬剤 ソブゾキサシ（商品名：ペラゾリン細粒400mg、同800mg） HCLに適応を持つ薬剤 インターフェロンアルファ（商品名：スミフェロン注バイアル300万IU、スミフェロン注DS300万IU、同DS600万IU） クラドリビン（商品名：ロイスタチン注8mg）
9. 国際誕生年月日	該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：1994年4月1日、承認番号：20600AMZ00935 製造販売承認年月日：2008年3月14日（販売名変更による）、承認番号：22000AMX00931								
11. 薬価基準収載年月日	コホリン静注用 7.5mg（新販売名）：2008年6月20日 [注：コホリン（旧販売名）：1994年5月27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：2008年10月3日 内容：「効能・効果」、「用法・用量」は現行の承認内容のとおり								
14. 再審査期間	10年間（希少疾病用医薬品）：1994年4月1日～2004年3月31日まで（終了）								
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	該当しない								
16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="515 1238 762 1294">HOT 番号 (13桁)</th> <th data-bbox="834 1227 1114 1294">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th data-bbox="1153 1238 1401 1272">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="547 1305 730 1339">1092486020102</td> <td data-bbox="866 1305 1050 1339">4291404D1038</td> <td data-bbox="1201 1305 1345 1339">620007300</td> </tr> </tbody> </table>	HOT 番号 (13桁)	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	1092486020102	4291404D1038	620007300		
HOT 番号 (13桁)	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							
1092486020102	4291404D1038	620007300							
17. 保険給付上の注意	該当しない								

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 小玉 健次郎 他 : Agric. Biol. Chem., 43, 2375-2377, 1979
- 2) Shimoyama, M. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 22, 406-410, 1992
- 3) 黒木 康雅 他 : Jpn. J. Cancer Res., 80, 482-489, 1989
- 4) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 12, 217-220, 1993
- 5) Miser, J. S. et al. : Am. J. Clin. Oncol., 15, 490-493, 1992
- 6) Cheson, B. D., et al. : J. Clin. Oncol., 12, 2216, 1994
- 7) O'Dwyer, P. J. et al. : Can. Treat. Rep., 70, 1117-1120, 1986
- 8) Steinmetz, J. C. et al. : Am. J. Med., 86, 498-499, 1989
- 9) Annual Report, FDA, May1988
- 10) 社内資料 (マウス相互作用に関する試験、承認時評価資料)
- 11) 社内資料 (マウス胎児の器官形成期静脈内投与試験、承認時評価資料)
- 12) Airhart, M. J. et al. : TERATOLOGY, 47, 17, 1993
- 13) 社内資料 (マウス・ビーグル犬単回投与毒性試験、承認時評価資料)
- 14) 社内資料 (マウス・ビーグル犬4週間反復投与毒性試験、承認時評価資料)
- 15) 社内資料 (マウス・ビーグル犬26週間反復投与毒性試験、承認時評価資料)
- 16) 社内資料 (マウス妊娠前・妊娠初期静脈内投与試験、承認時評価資料)
- 17) 社内資料 (ウサギ胎児の器官形成期場静脈内投与試験、承認時評価資料)
- 18) 社内資料 (マウス周産期・授乳期静脈内投与試験、承認時評価資料)
- 19) 社内資料 (抗原性試験、承認時評価資料)
- 20) 社内資料 (変異原性試験、承認時評価資料)

### 2. その他の参考文献

「IV. 2 薬理作用」の項の参考文献

- (1) Koller, C. A. et al. : Can. Treat. Rep., 63, 1949-1952, 1979
- (2) Mitchell, B. S. et al. : Blood, 62(2), 419-424, 1983
- (3) Lee, N. et al. : Br. J. Haematology, 56, 107-119, 1984
- (4) Hershfield, M. S. et al. : Science, 202(17), 757-760, 1978
- (5) Hershfield, M. S. : Can. Treat. Symp., 2, 29-32, 1984
- (6) Brox, L. et al. : Can. Res., 44, 934-937, 1984
- (7) Seto, S. et al. : J. Clin. Invest., 75, 377-383, 1985
- (8) Matsumoto, S. S. et al. : J. Immunol., 131(6), 2762-2766, 1983
- (9) Kefford, R. F. et al. : Can. Res., 43, 2252-2257, 1983
- (10) Siaw, M. F. E. et al. : Can. Treat. Symp., 2, 37-41, 1984
- (11) Frieden, C. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 91, 278-283, 1979



## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	<p>本剤は海外に輸出していない。</p> <p>なお、ペントスタチンは米国ワーナーランバート社から<math>\alpha</math>-インターフェロン治療抵抗性のHCLを適応症として1991年10月に承認された(販売名:Nipent)。その後、Hospira社他が販売したが、Hospira社は2015年Pfizer社に買収された(2017年4月現在)。</p>
2. 海外における臨床支援情報	<p>Nipentの妊婦に関する海外情報 [FDAの分類: Pregnancy Category D (2015年5月)]</p> <p>本邦における【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は下記のとおりであり、FDAの分類とは異なる。</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [動物実験(マウス)で催奇形性作用、胚・胎児毒性がみられている<sup>10),11)</sup>。]</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。 [動物実験(マウス)で乳汁中への移行が認められている。]</p> <p>参考:</p> <p>FDAの分類: Pregnancy Category D</p> <p>There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.</p>

### XⅢ. 備考

その他の関連資料	該当資料なし
----------	--------

製造販売 **KMバイオロジクス株式会社**  
熊本市北区大窪一丁目6番1号