

日本標準商品分類番号

874235

2024年12月改訂(第10版)

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗腫瘍性抗生物質製剤

注射用アクラルビシン塩酸塩

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(JAN) 洋名：Aclarubicin Hydrochloride(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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) 販売開始年月日：1981年12月4日
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 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2024年1月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	24
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 分布	25
6. RMPの概要	1	6. 代謝	28
		7. 排泄	30
II. 名称に関する項目	2	8. トランスポーターに関する情報	32
1. 販売名	2	9. 透析等による除去率	32
2. 一般名	2	10. 特定の背景を有する患者	32
3. 構造式又は示性式	2	11. その他	32
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名（命名法）又は本質	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	33
		2. 禁忌内容とその理由	33
III. 有効成分に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
1. 物理化学的性質	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	5. 重要な基本的注意とその理由	33
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
		7. 相互作用	34
IV. 製剤に関する項目	6	8. 副作用	35
1. 剤形	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
2. 製剤の組成	6	10. 過量投与	38
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	11. 適用上の注意	38
4. 力価	6	12. その他の注意	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	IX. 非臨床試験に関する項目	39
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 薬理試験	39
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	2. 毒性試験	40
9. 溶出性	8		
10. 容器・包装	9	X. 管理的事項に関する項目	42
11. 別途提供される資材類	9	1. 規制区分	42
12. その他	9	2. 有効期間	42
		3. 包装状態での貯法	42
V. 治療に関する項目	10	4. 取扱い上の注意	42
1. 効能又は効果	10	5. 患者向け資材	42
2. 効能又は効果に関連する注意	10	6. 同一成分・同効薬	42
3. 用法及び用量	10	7. 国際誕生年月日	42
4. 用法及び用量に関連する注意	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	42
5. 臨床成績	10	9. 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
		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	42
VI. 薬効薬理に関する項目	13		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13		
2. 薬理作用	13		

目次

11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43
X I . 文献	44
1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44
X II . 参考資料	45
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45
X III . 備考	46
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	46
2. その他の関連資料	46

略語表

略語	省略しない表現	略語の内容
ACM	aclarubicin hydrochloride	アクリルピシリン塩酸塩
AKN	aclavinone	アクリルピノン (アクリルピシリン塩酸塩の分解物)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DP	1-deoxyypyromycin	1-デオキシピロマイシン (アクリルピシリン塩酸塩の分解物)
F1	bis-anhydro aclavinone	ビスアンヒドロアクリルピノン (アクリルピシリン塩酸塩の分解物)
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%合成阻害濃度
ILS	increase in life span	延命率
ip	intraperitoneal injection	腹腔内注射
iv	intravenous injection	静脈注射
L1	-	アクリルピシリン塩酸塩のN-モノデメチル体 (アクリルピシリン塩酸塩の分解物)
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
M/E	myeloid/erythroid	顆粒球系/赤芽球系
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
po	oral route of administration	経口投与
RH	relative humidity	相対湿度
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
S1	MA144S1	アクリルピシリン塩酸塩の分解物
S.D.	standard deviation	標準偏差
T/C	-	腫瘍重量比 (治療群の腫瘍重量の平均/対照群の腫瘍重量の平均×100)
TLC	thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー

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本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Ⅰ相試験から1979年の第Ⅱ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ビシンから「アクラルビシン塩酸塩」に変更した。

2. 製品の治療学的特性

- (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。
(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
- (2) 代謝が速やかで、ほとんど蓄積性が認められていない。
(「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)
- (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。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (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。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (5) 重大な副作用として心筋障害、骨髄抑制、ショックが報告されている。主な副作用(5%以上)は、心電図異常、食欲不振、悪心、嘔吐、口内炎、下痢、全身倦怠、発熱であった。
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

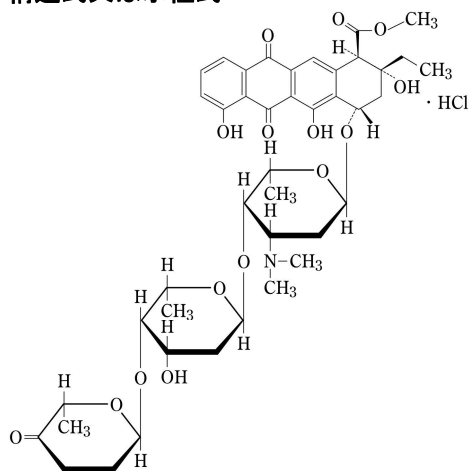
1. 販売名

- (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(JAN, INN)
- (3) ステム (stem)
-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) 又は本質

Methyl(1*R*,2*R*,4*S*)-4-{2,6-dideoxy-4-*O*-[(2*R*,6*S*)-6-methyl-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-trideoxy-3-dimethylamino- α -*L*-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
治験番号 : MA144

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

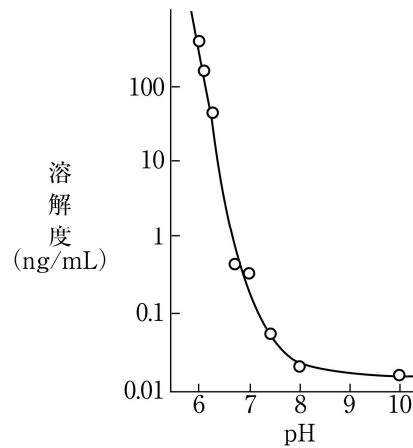
(1) 外観・性状

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。

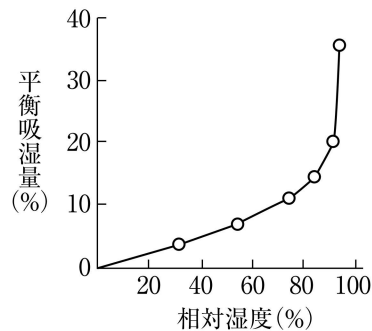
水に対する溶解度曲線



(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。

吸湿曲線



(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

分解点：150～151℃

(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'値は下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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

(20°C)

pH \ 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
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

(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 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°C	-	40～55%RH	27 箇月	変化なし
		20°C			15 箇月	分解物の増加傾向を認めた
		室温			3 箇月	分解物の生成、力価の低下を認めた
		40°C			4 週間	
		60°C				
湿度に対する安定性	開放容器	20°C	-	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、分解物の増加傾向を認めた
光に対する安定性	気密容器	20～25°C	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(2000Lux)		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

測定項目：外観、溶状、力価、pH、薄層クロマトグラフィー等

(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°C、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 時間で分解物の増加傾向を認めた

測定項目：外観、溶状、力価、pH、薄層クロマトグラフィー等

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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 が高いほど分解されやすい傾向を認めた

測定項目：外観、溶状、力価、pH、薄層クロマトグラフィー等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「アクリルピシリン塩酸塩」の確認試験による。

- (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(臭化カリウム錠剤法) 参照スペクトルと同様
- (3)塩化物の定性反応

定量法

日局「アクリルピシリン塩酸塩」の定量法による。

- (1)紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる静注用注射剤(凍結乾燥)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	pH [※]	浸透圧比 (生理食塩液に対する比) [※]
アクラシノン注射用 20mg	黄色～微橙黄色の粉末	5.0～6.5	約 1

※本剤 1 バイアルを生理食塩液 10mL に溶解したとき¹⁾

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

1 バイアルを生理食塩液 10mL に溶解したとき

pH : 5.0～6.5、浸透圧比 : 約 1、安定な pH 域等 : 4.0～5.0

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分 (1 バイアル中)	添加剤 (1 バイアル中)
アクラシノン注射用 20mg	日局 アクラルピシン塩酸塩 20mg(力価)	乳糖水和物 100mg、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

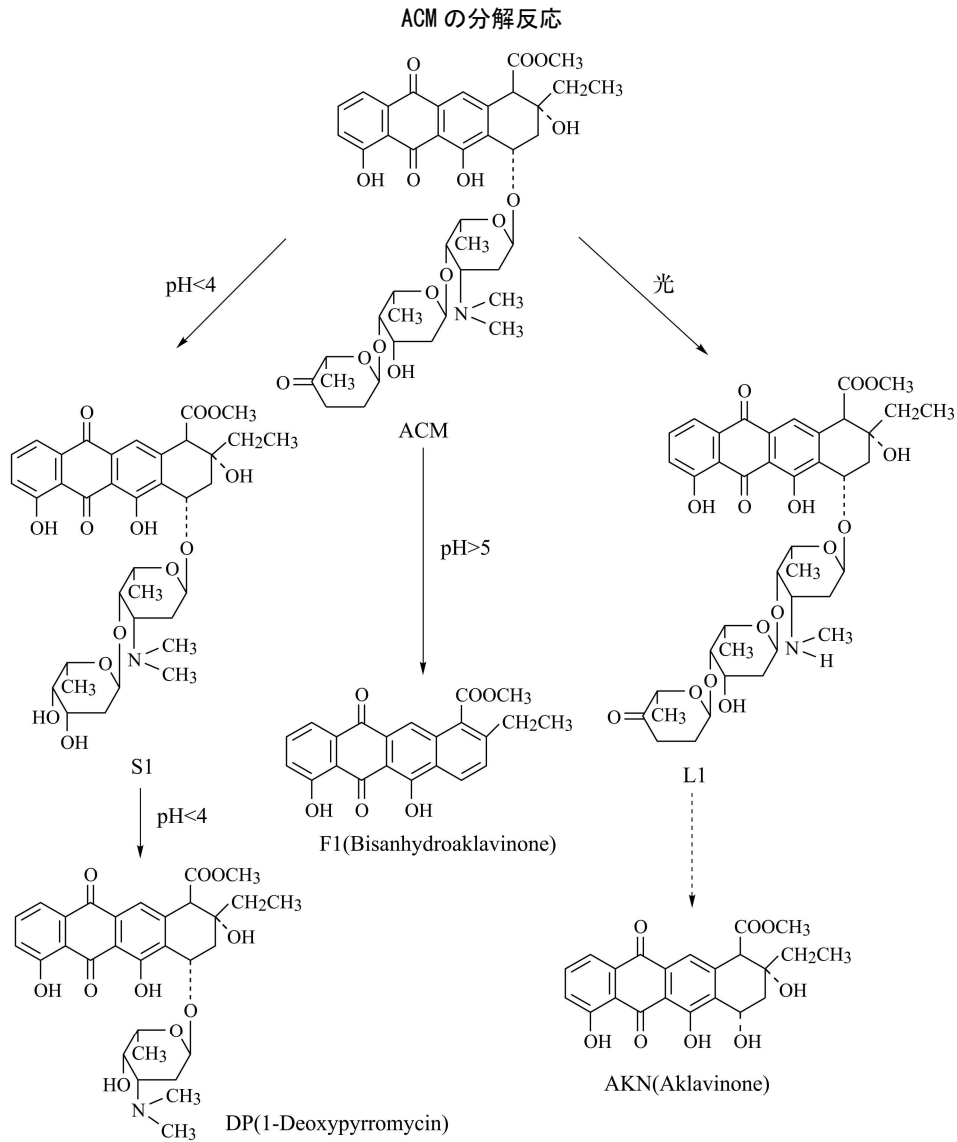
4. 力価

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

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

アクラルビシン塩酸塩(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)、ビスアンヒドロアクラビノン(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。



IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	20℃	バイアル (無色)	27 箇月	変化なし
	室温		27 箇月	変化なし
	40℃		12 箇月	溶解時に pH 上昇傾向を認めた以外に変化なし
	50℃		3 箇月	変化なし
湿度	20℃、90%		6 箇月	変化なし
	40℃、75%		3 箇月	変化なし
光	直射日光下		5 日	外観が黒味を帯びた黄色を呈し、pH および力価の低下傾向を認めた
	蛍光灯(5000Lux)		28 日	外観が黒味を帯びた黄色を呈した
	室内散乱光下		9 箇月	変化なし

測定項目：外観、溶状、力価、pH、薄層クロマトグラフィー等

7. 調製法及び溶解後の安定性

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。

溶解後の安定性

(1) 各溶解液を用いた 2mg(力価)/mL の溶液の安定性

溶解液 保存条件	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 時間保存でにごりを生じる傾向が見られた
5℃、遮光	21 日保存でにごりを生じる傾向が見られた	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 pH の低下が認められた
	1	にごりと色調の変化(橙黄色)および pH の低下が認められた
	0.5	pH の低下が認められた
	0.25	色調の変化(黄色)と pH の低下が認められた

8. 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) <https://amn.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。

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当資料なし
- (2) 包装
10 バイアル
- (3) 予備容量
該当資料なし
- (4) 容器の材質
容器：無色透明ガラスバイアル瓶

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

2) 投与方法

〈固形癌及び悪性リンパ腫〉

①アクリルピシリン塩酸塩として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。

②アクリルピシリン塩酸塩として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。

〈急性白血病〉

アクリルピシリン塩酸塩として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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

13施設において消化器癌患者を主とする162例を対象に本剤16～250mg(力価)を投与した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。

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。

(社内資料を含む集計結果)

注意：本剤の固形癌及び悪性リンパ腫に対する用法及び用量は「V.3.(1) 用法及び用量の解説」の項を参照すること。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ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 回投与方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)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

国内第Ⅱ相試験の静脈内投与例及び第Ⅰ相試験症例より、第Ⅱ相試験プロトコー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形癌 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、固形癌では厚生省研究班(小山-斉藤班)「固形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形癌の基準に沿って選択した。

1) 固形癌

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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
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調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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^{2,3)}。

[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^{2,3)}。

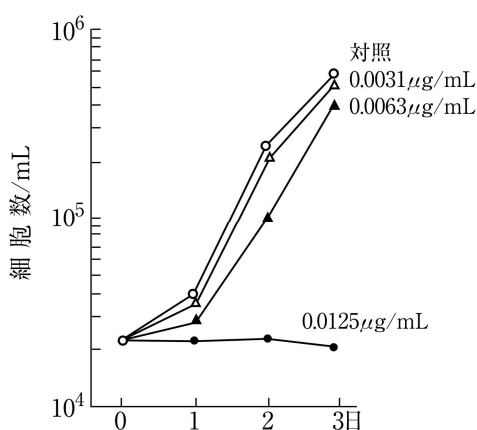
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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³⁾

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することが確認された。

L5178Y 細胞の生育におよぼす ACM の効果



②KB 細胞に対する殺細胞作用⁴⁾

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⁵⁾

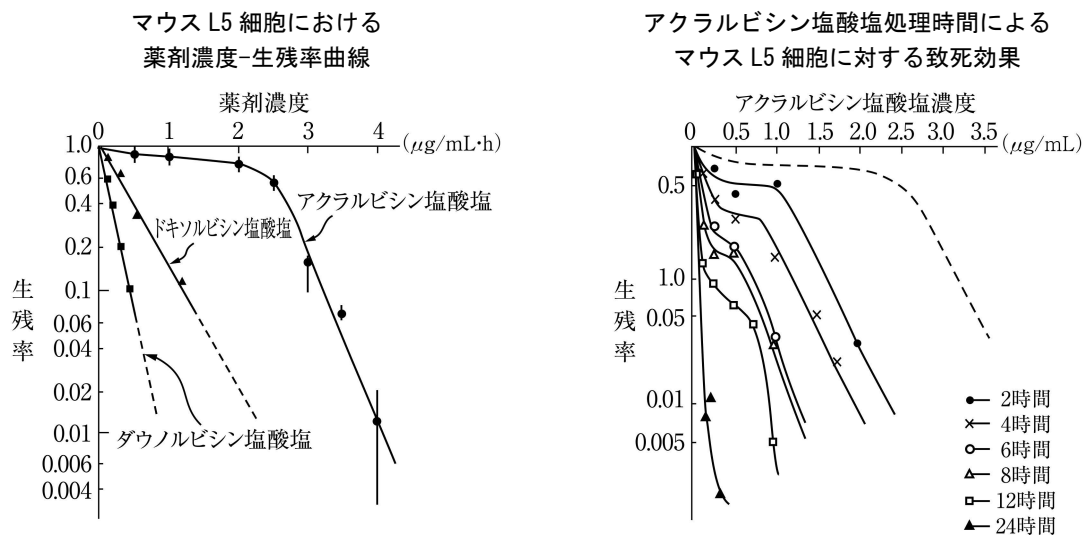
i) 各種薬剤による薬剤濃度-生残率曲線

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 μg/mL で広い肩を作り、特異な S 字状生残率曲線を形成した。

VI. 薬効薬理に関する項目

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

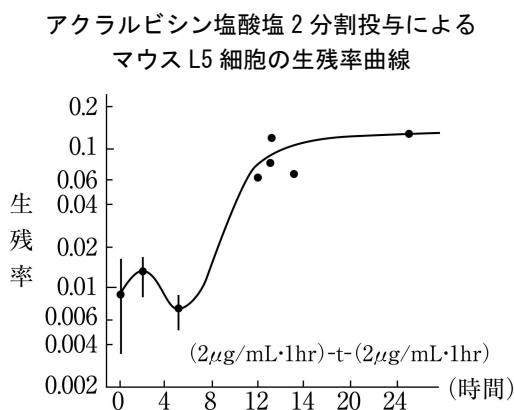
i)と同じ条件でアクリルビシン塩酸塩の処理時間を長くすると生残率が減少すると共に肩部分も縮小し、12時間までは残存していた肩も、24時間では消失した。



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

iii) アクリルビシン塩酸塩投与間隔による生残率

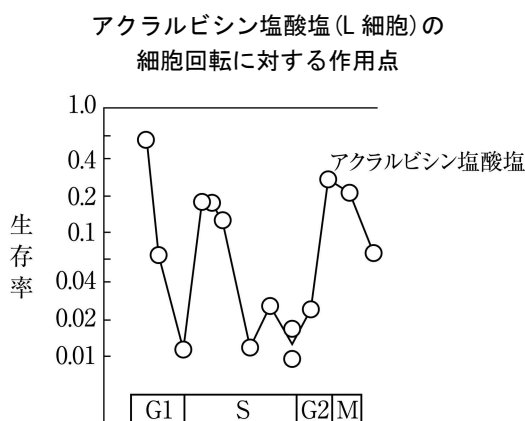
マウス L5 細胞を $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度のアクリルビシン塩酸塩で1時間処理した時の生残率を0時間の値とする。一方、 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ を $2\mu\text{g}/\text{mL}$ ずつの2分割にして、種々の処理する時間間隔で生残率を求めた。その結果、分割投与間隔5時間を境に減少していった生残率が増加し、12時間間隔処理では約10倍の生残率に増加した。



VI. 薬効薬理に関する項目

④細胞回転に対する作用⁶⁾

L 細胞の細胞回転に対するアクリルビシ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ビシン塩酸塩と著しく異なった性質である。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、アクリルビシン塩酸塩の 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。



2) 培養細胞の DNA、RNA およびタンパク質合成に対する作用^{7,8)}

(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、特にアクリルビシン塩酸塩の RNA 合成阻害が強いことが示された。アクリルビシン塩酸塩は 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。

アクリルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩およびダウノルビシン塩酸塩の
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 (μM)			DNA 合成 RNA 合成 阻害比
	DNA 合成	RNA 合成	タンパク質合成	
アクリルビシン塩酸塩	1.5	0.12	7.8	12.5
ドキソルビシン塩酸塩	3.9	1.1	13.8	3.6
ダウノルビシン塩酸塩	1.3	0.78	19.2	1.7

3) DNA 鎖に対する作用

①DNA 鎖への結合⁹⁾

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。

②DNA 鎖の切断¹⁰⁾

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

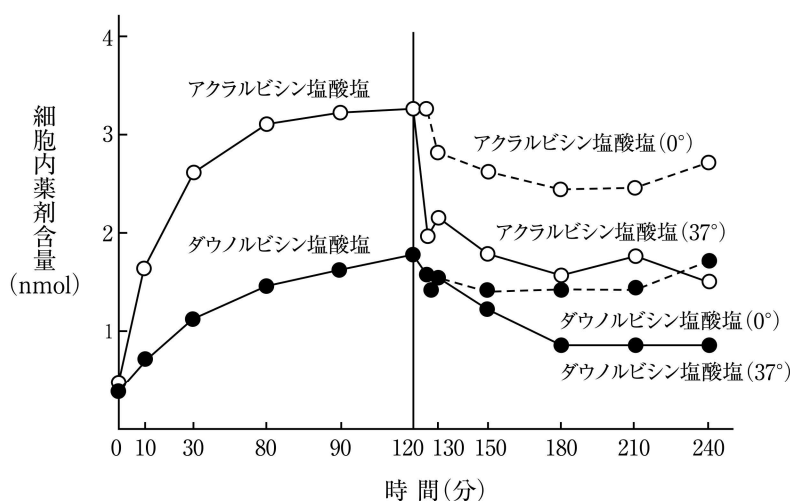
4) 細胞への取り込み及び蓄積性^{7,11)}

L1210 細胞にアクリルピシジン塩酸塩またはダウノルピシジン塩酸塩を添加し、蛍光分析法によって分析した。その結果、アクリルピシジン塩酸塩は 60～90 分間で、細胞内への取込みが平衡に達したが、ダウノルピシジン塩酸塩は 120～180 分を要したことより、アクリルピシジン塩酸塩はダウノルピシジ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、アクリルピシジン塩酸塩の排出はダウノルピシジ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ピシジン塩酸塩またはダウノルピシジン塩酸塩と培養し、蛍光顕微鏡で細胞内局在を調べた結果、ダウノルピシジン塩酸塩は細胞質にわずかしこ分布せず、核に局在するのに対し、アクリルピシジン塩酸塩は細胞質内に局在し、明確な差異が見られた。蓄積性はダウノルピシジン塩酸塩の方がアクリルピシジ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



5) ドキソルピシジン塩酸塩耐性培養細胞に対する作用¹²⁾

マウス・リンパ芽球腫 L1578Y 細胞のドキソルピシジン塩酸塩耐性株を用いて、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の IC₅₀(50%生育阻止濃度)を求めたところ、ドキソルピシジン塩酸塩耐性株はアクリルピシジン塩酸塩に対しては、他 2 剤の 1/10 に相当する 2 倍しか耐性度を示さなかった。これは、本耐性株において、アクリルピシジン塩酸塩がドキソルピシジン塩酸塩と部分的な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、アクリルピシジン塩酸塩が、ドキソルピシジ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 ドキソルピシジン塩酸塩耐性細胞についても得られている。

薬 剤	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)		耐性度
	親株	耐性株	
アクリルピシジン塩酸塩	0.01	0.02	2
ドキソルピシジン塩酸塩	0.01	0.2	20
ダウノルピシジン塩酸塩	0.01	0.2	20

VI. 薬効薬理に関する項目

6) 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、L1210 細胞を 10⁵ 個腹腔内に移植した後、アクリルピシジン塩酸塩またはドキシソルピシジン塩酸塩を 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ピシジン塩酸塩は、ドキシソルピシジン塩酸塩の約 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¹³⁾。

BDF₁における L1210 白血病に対するアクリルピシジン塩酸塩およびドキシソルピシジ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	アクリルピシジン塩酸塩	8	-10	0/5
		4	113	0/5
		2	62	0/5
		1	42	0/5
		0.5	25	0/5
	ドキシソルピシジン塩酸塩	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	アクリルピシジン塩酸塩	16	80	0/5
		8	65	0/5
		4	41	0/5
		2	18	0/5
	ドキシソルピシジン塩酸塩	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

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ピシジ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⁷⁾。

CDF₁ マウスにおける L1210 白血病に対する
アクリルピシジ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

VI. 薬効薬理に関する項目

ii) リンパ性白血病 P388 に対する制癌効果¹³⁾

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

iii) サルコーマ 180 固形癌に対する制癌効果

dd マウス皮下にサルコーマ 180 腹水癌細胞 2×10⁴ 個を移植した後、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、アクリルビシン塩酸塩の制癌効果は顕著でドキソルビ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ビシン塩酸塩の 2~4 倍であった¹³⁾。

dd マウスにおけるサルコーマ 180 固形癌に対する
アクリルビシン塩酸塩及びドキソルビ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
アクリルビシン塩酸塩	6	0.10	94
	3	0.51	71
	1.5	0.77	55
	0.75	0.79	54
ドキソルビシン塩酸塩	3	0.60	66
	1.5	0.40	77
	0.75	0.67	61
	0.38	0.56	68
	0.19	1.25	27

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

また、投与経路を変えて、上記と同一条件でアクリルビシン塩酸塩の制癌効果を検討した結果、腹腔内投与の 4 倍量の経口投与で固形癌に対して著明な制癌効果を示した⁷⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

表皮下移植固形癌サルコーマ 180 に対するアクリルビ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

iv) ガードナー6C3HED リンホサルコーマに対する制癌効果¹³⁾

C3H/He マウスにおいて 6C3HED-OG リンホサルコーマ細胞 2×10^6 個を背部皮下に移植後、アクリルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、またはダウノルビシン塩酸塩を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、アクリルビシン塩酸塩はドキソルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩の約2倍量でほぼ同等の著明な制癌効果を示した。

ガードナーリンホサルコーマ 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(%)
アクリルビシン塩酸塩	6	-	毒性
	2	4.63	34
	0.66	3.79	48
	0.22	9.11	0
ドキソルビシン塩酸塩	2	-	毒性
	0.66	2.50	65
ダウノルビシン塩酸塩	0.22	16.51	0
	2	-	毒性
	0.66	4.24	40
ダウノルビシン塩酸塩	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⁴⁾

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、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¹⁴⁾

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ソルビシン塩酸塩の延命効果

腫瘍 - 薬剤 移植 - 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	±	-	±	±	±	±	±	-	±	-	-
	ドキソルビシン塩酸塩	1	+	+	+	+	±	+	±	±	±	±	-
ip-iv	アクリルビシン塩酸塩	2	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-
	ドキソルビシン塩酸塩	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
iv-ip	アクリルビシン塩酸塩	2	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-
	ドキソルビシン塩酸塩	1	-	±	-	+	-	-	±	-	-	-	-
iv-iv	アクリルビシン塩酸塩	2	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	ドキソルビシン塩酸塩	1	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-
iv-po	アクリルビシン塩酸塩	4	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	ドキソルビシン塩酸塩	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

③ヌードマウス可移植性ヒト胃・結腸癌に対する制癌効果¹⁵⁾

雄 BALB/cn nu/nu ヌードマウスに3種類のヒト由来消化管原発腺癌継代株である、皮下固形腫瘍(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も有意に抑制され、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 においては対照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、対照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-15 に対して増殖抑制効果が認められた。

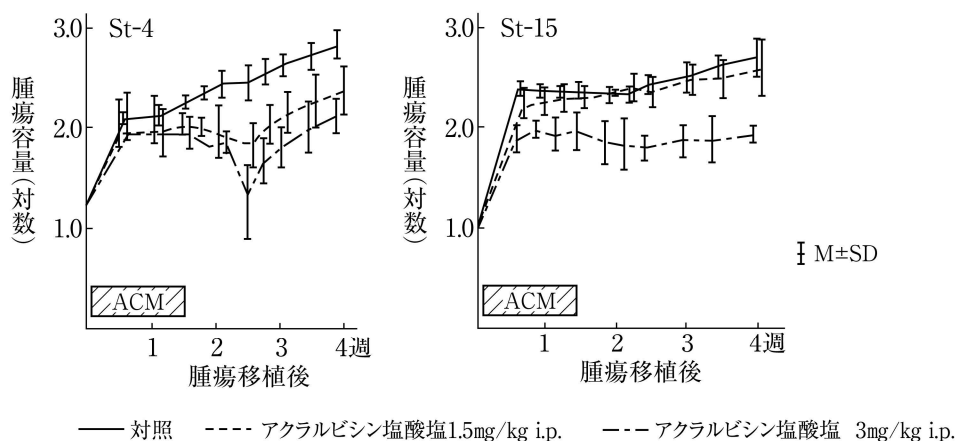
ヌードマウスに移植したヒト胃・結腸癌に対するアクリルビシン塩酸塩およびドキソルビシン塩酸塩の制癌効果

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

ヌードマウスに移植されたヒト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

7) 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¹⁶⁾

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。

アクリルピシジン塩酸塩(4mg/kg/日、2 日毎 10 回投与)単独より、シクロホスファミド(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。

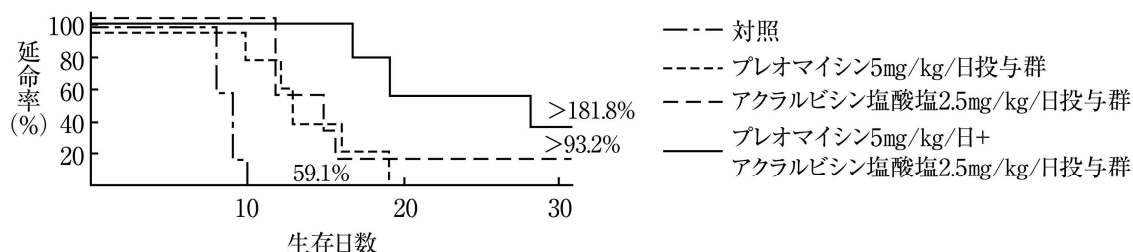
BDF₁ マウスに対する P388 白血病に対する
アクリルピシジン塩酸塩とシクロホスファミドの併用効果

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 照	-	-	12.5±2.7	0	0/6
アクリルピシジン塩酸塩	2 日毎、1~19 日×10	4	20.8±3.3	66	0/6
シクロホスファミド	7 日目×1	200	22.5±6.2	80	0/6
アクリルピシジン塩酸塩 + シクロホスファミド	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⁴⁾

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ジン塩酸塩(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、アクリルピシジ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增強した。

呑竜系ラットに対する AH66 腹水肝癌に対する
アクリルピシジ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

8) 抗菌活性¹⁷⁾

< *in vitro* >

ブロス希釈法により最小発育阻止濃度を求めた。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 μ g/mL で作用が発現しなかった。

アクリラルピシン塩酸塩の種々の微生物に対する最小発育阻止濃度(ブロス希釈法)

微生物	最小発育阻止濃度 (μ g/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

(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) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

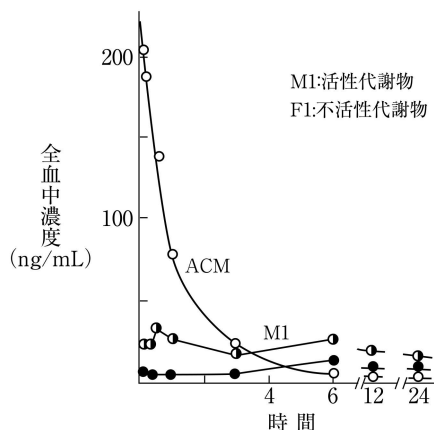
1) ワンショット静脈内投与⁷⁾

本剤 2mg(力価)/kg^{注)}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分後の本剤の全血中濃度は200ng/mLであり、その後急速に低下したが、活性代謝物M1が投与直後に現われ12時間以上にわたり20~30ng/mLの濃度を示した。

この傾向は、他の患者においても認められた。

注) 承認最大用量は1回1.0mg/kgである。

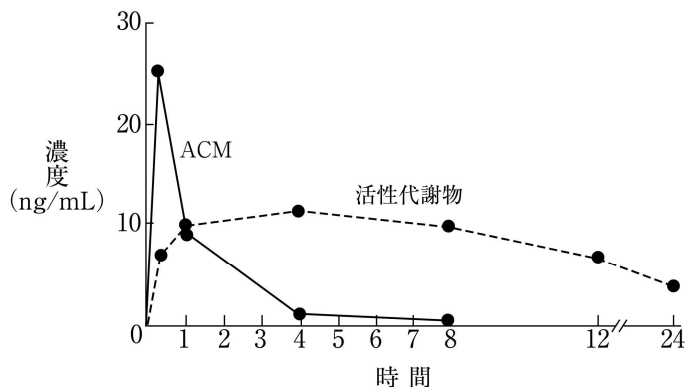
アクリルピシン塩酸塩および代謝物の血中濃度
(ワンショット静脈内投与)



2) 点滴静脈内投与¹⁸⁾

本剤 20mg(力価)/日を癌患者3例に点滴静注(1時間)した後の本剤の全血中濃度は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(MA144 M1)が10ng/mLに達し、12時間以上にわたり持続した。

アクリルピシン塩酸塩および代謝物の全血中濃度(点滴静脈)



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 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である。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

α 相 : $8.4886 \pm 2.5746(\text{h}^{-1})^{19}$ 、 β 相 : $0.1008 \pm 0.0608(\text{h}^{-1})^{19}$

(4) クリアランス

$150.47 \pm 49.38(\text{L}/\text{m}^2/\text{h})^{19}$

(5) 分布容積

$2072.5 \pm 492.9(\text{L}/\text{m}^2)^{19}$

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

血管内投与につき、全量吸収される。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

[^{14}C]-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⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

[¹⁴C]-アクリ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⁾。

(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

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

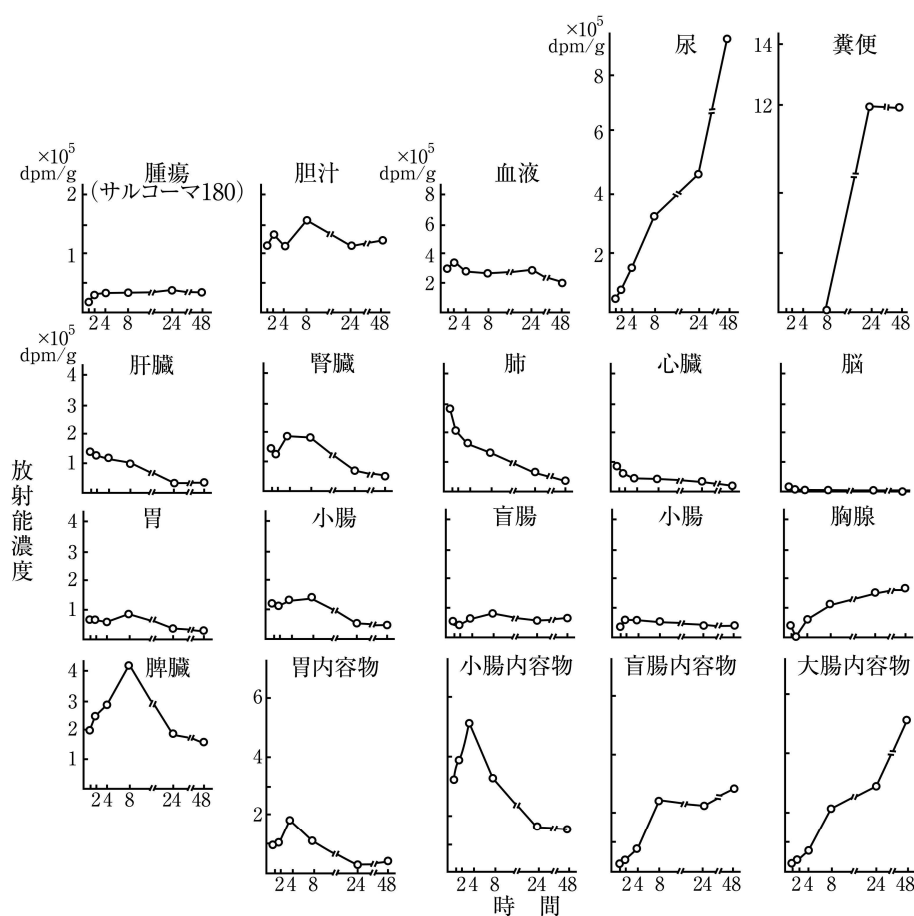
<参考>

1)マウス²⁰⁾

サルコーマ 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]-アクリルピシン塩酸塩 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]-アクリルピ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

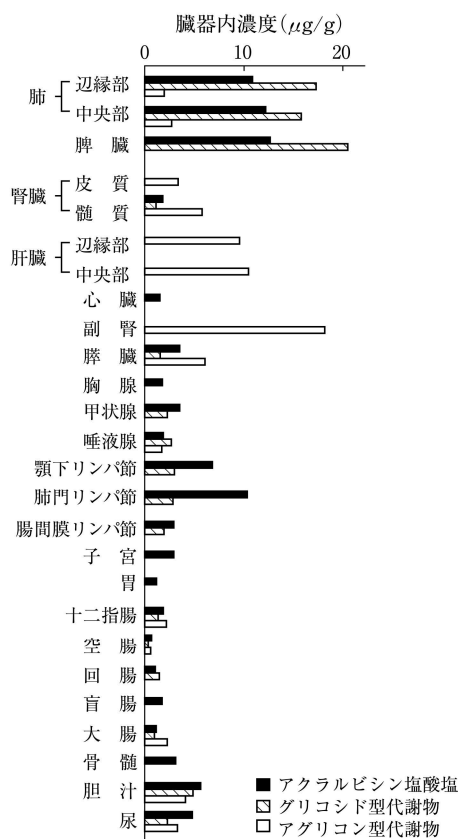
2) イヌ²¹⁾

アクリルピシジン塩酸塩 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ジン塩酸塩および代謝物について測定した。

その結果、アクリルピシジ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、膵臓、腎臓に高濃度に分布した。

アクリルピシジ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]-アクリルピシジン塩酸塩 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、膵臓、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。

(6) 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、*in vitro*)²²⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ラット²³⁾

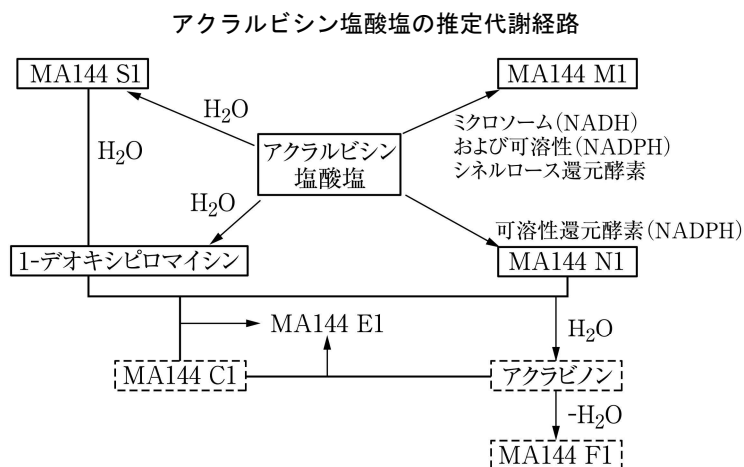
代謝部位：肝臓、肺、心臓等

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ラ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、腎臓の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ラ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ラ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。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

P450 で代謝されるが分子種は不明²⁴⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

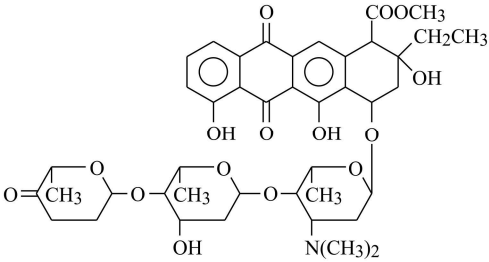
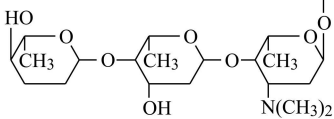
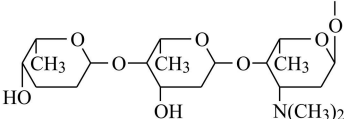
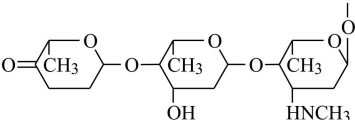
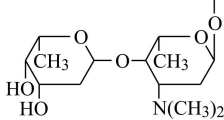
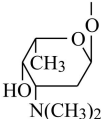
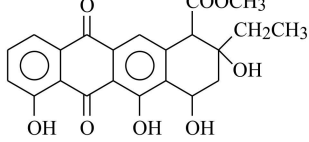
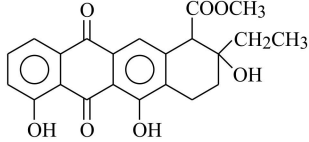
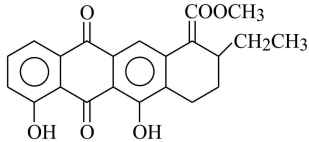
該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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ラ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^{7,21)}。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

アクラ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	<p data-bbox="603 651 715 678">MA144 M1</p>  <p data-bbox="603 792 715 819">MA144 N1</p>  <p data-bbox="603 936 715 963">MA144 L1</p>  <p data-bbox="603 1081 715 1108">MA144 S1</p>  <p data-bbox="528 1227 790 1254">1-デオキシピロマイシン</p> 
アグリコン型代謝物	<p data-bbox="587 1375 730 1402">アクラビノン</p>  <p data-bbox="603 1541 715 1568">MA144 C1</p>  <p data-bbox="603 1697 715 1724">MA144 F1</p> 

VII. 薬物動態に関する項目

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²³⁾。

アクラルピシン塩酸塩代謝物の生物活性

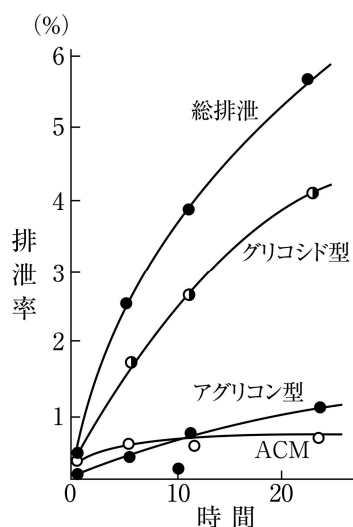
代謝物	MIC (mcg/mL)	L1210 白血病細胞阻害率(IC ₅₀)、 mcg/mL			マウス 急性毒性 LD ₅₀	抗腫瘍性	
		細胞増殖	DNA	RNA		投与量 (mg/kg)	T/C (%)
グリコシド型							
アクラルピシン塩酸塩	0.78	0.03	0.65	0.085	30.1	3.75	200
MA144 M1	1.56	0.025	0.66	0.09	15.6	3.75	182
N1	3.12	0.023	0.42	0.055	18.8	2.5	173
S1	3.12	0.025	0.39	0.08	18.9	4	213
1-デオキシピロマイシン	1.56	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	
アクラピノン	>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

7. 排泄

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⁷⁾。

癌患者におけるアクラルピシン塩酸塩
および代謝物の尿中排泄
(ワンショット静脈内投与)



<参考>

1)ウサギ^{20,21)}

[¹⁴C]-アクラルピシン塩酸塩 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、またアクラルピシン塩酸塩 10mg/kg 静脈内投与後の72時間のアクラルピ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%(うち未分解アクラルピシン塩酸塩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、アクラルピシン塩酸塩の大部

VII. 薬物動態に関する項目

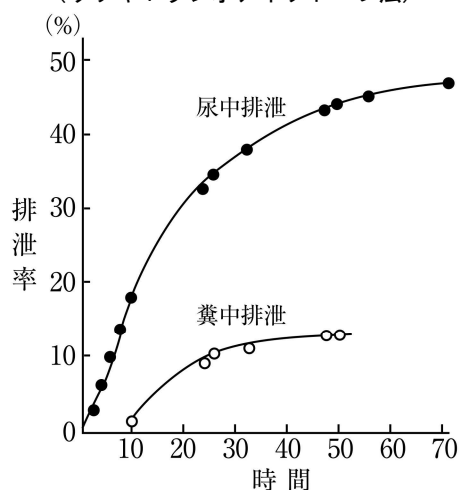
分がアントラサイクリン環の吸収スペクトル(430nm)を持たない程の低分子まで糖脱離、脱メチルや環の開裂等により代謝されることによるものと考えられる。

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。

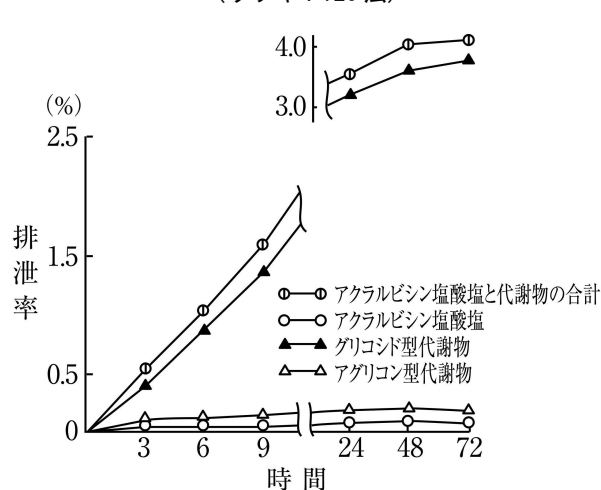
ラジオアイソトープ法では尿中排泄率の90%、TLC法では、尿中排泄物の89.3%を占めるアグリコン型の代謝物のうちの65%が、水溶性の代謝物であり、主として低分子物質として、排泄されるものと考えられる。

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。

[¹⁴C]-アクリルピ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)



アクリルピシン塩酸塩の尿中排泄
(ウサギ：TLC法)



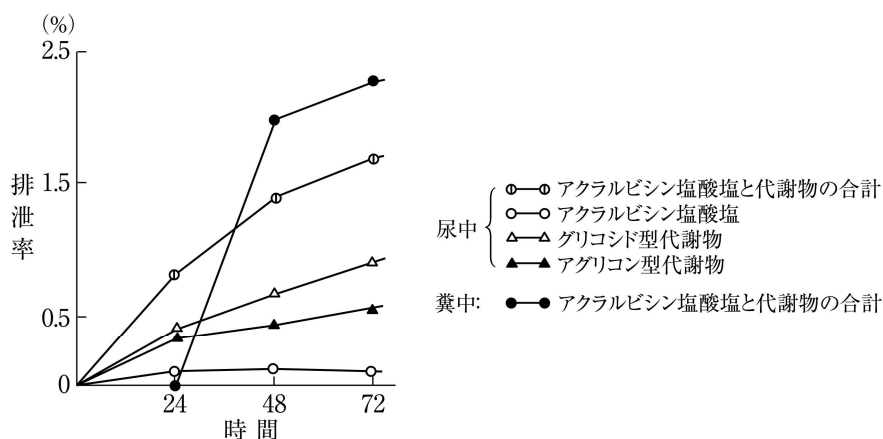
2) イヌ²¹⁾

① 尿および糞中排泄

アクリルピシン塩酸塩 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、未分解のアクリルピシン塩酸塩 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。

アクリルピシン塩酸塩のイヌにおける尿中および糞中排泄



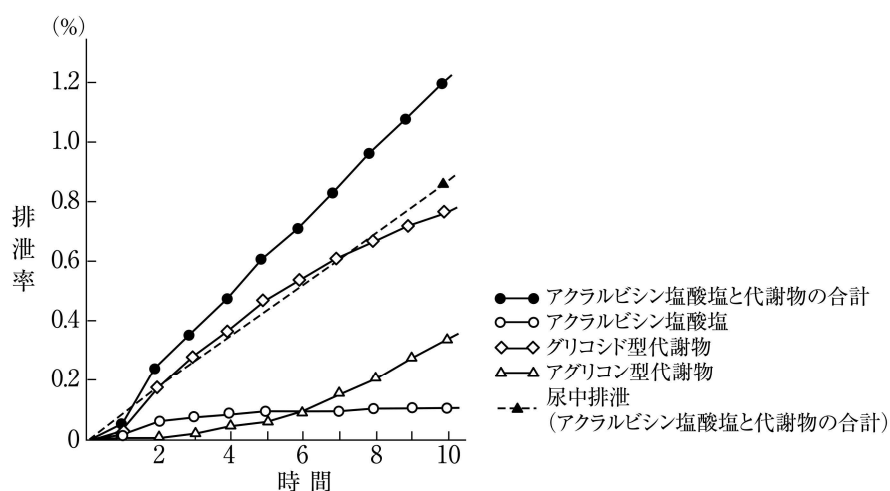
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

②胆汁中排泄²⁾

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は 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



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 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。]

2.2 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 骨髄抑制、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。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。
[9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2 参照]

8.2 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

<急性白血病>

8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.2 参照]

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.1.4 アントラサイクリン系薬剤投与後の患者

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)以上になる例では心電図異常の発現が増加するので注意すること。[11.1.1 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験で胎児毒性(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^{25,26)}。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[8.1、9.1.4 参照]

11.1.2 骨髄抑制

汎血球減少(頻度不明)、貧血(頻度不明)、白血球減少(25.1%)、血小板減少(18.7%)、出血(6.1%)があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.3 ショック(頻度不明)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
心臓	心電図異常		頻脈、不整脈
消化器	食欲不振(44.4%)、悪心(43.6%)、嘔吐(35.8%)、口内炎、下痢	腹痛、胃部不快感	消化管出血
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、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(18.2%)	頭痛、頭重感	
脾臓			脾炎
その他	発熱	静脈炎、顔面紅潮	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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)
嘔声	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			
	0		
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)
歯齦炎	0	1(0.03)	1(0.03)
舌苔	0	1(0.03)	1(0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
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)
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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は溶解時の 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。

14.1.2 用時溶解注射剤のため、溶解後は、できるだけ速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下・筋肉内には投与しないこと。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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) 安全性薬理試験

アクリルピシリ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²⁷⁾

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、ラットの自発脳波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²⁷⁾

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リルピシリ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²⁷⁾

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²⁷⁾

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。

5) その他²⁷⁾

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^+ は減少傾向、 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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 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

アクリルピシリン塩酸塩の LD ₅₀ (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>²⁸⁾

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AST、ALT、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²⁹⁾。

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の間にあると推察された³⁰⁾。

2) イヌ

イヌに対しアクリルピシリン塩酸塩 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³¹⁾。

一方、イヌに対しアクリルピシリン塩酸塩 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で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³²⁾。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

突然変異原性試験³³⁾の結果、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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³⁴⁾

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^{25,26,35)}

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^{25,26,34,35)}

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、催奇形性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。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激作用³⁶⁾

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。

(7) その他の特殊毒性

1) 心毒性試験

①急性障害³⁷⁾

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³⁸⁻⁴⁰⁾

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⁴¹⁾

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。

3) その他

抗原性試験²⁷⁾の結果、抗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²⁷⁾。

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

2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

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	販売開始年月日
アクラシノン注射用 20mg (旧販売名)アクラシノン注射用	2007年3月22日 1981年6月4日*	21900AMX00661 56EM-1402	2007年6月15日 1981年9月1日	1981年12月4日 1981年12月4日

*製造承認年月日

9. 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

10. 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。

11. 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

12. 投薬期間制限に関する情報

「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揭示事項等」(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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アクラシノン注射用 20mg	4235400D1030	4235400D1030	109168701	620005148

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|--|-------------|
| 1) Mori, S. et al. : Jpn. J. Antibiotics. 1980 ; 33(5) : 618-622 (PMID: 6933235) | (ACR-0733) |
| 2) Crooke, S. T. et al. : Molecular Pharmacol. 1978 ; 14 : 290-298 (PMID: 642929) | (ACR-0716) |
| 3) Yamaki, H. et al. : J. Antibiot. 1978 ; 31(11) : 1149-1154 (PMID: 363672) | (ACR-0717) |
| 4) 加藤 武俊 他 : 癌と化学療法. 1979 ; 6(2) : 355-361 | (ACR-0794) |
| 5) Tanabe, M. et al. : Gann. 1980 ; 71(5) : 699-703 (PMID: 6939647) | (ACR-0648) |
| 6) 宮本 忠昭 他 : 癌と化学療法. 1981 ; 8(suppl.) : 187-193 | (ACR-0643) |
| 7) Oki, T. et al. : Recent Results in Cancer Research. 1980 ; 76 : 21-40 (PMID: 6940212) | (ACR-0718) |
| 8) Oki, T. : Jpn. J. Antibiot. 1977 ; 30(84) : S70-S84 (PMID: 612711) | (ACR-1019) |
| 9) Misumi, M. et al. : J. Antibiot. 1979 ; 32(1) : 48-52 (PMID: 761992) | (ACR-0796) |
| 10) Someya, A. et al. : J. Antibiot. 1979 ; 32(8) : 839-845 (PMID: 500503) | (ACR-1018) |
| 11) Egorin, J. M. et al. : Cancer Res. 1979 ; 39 : 4396-4400 (PMID: 498071) | (ACR-0773) |
| 12) Muto, K. et al. : J. Antibiot. 1978 ; 31(5) : 493-495 (PMID: 670093) | (ACR-0786) |
| 13) Hori, S. et al. : Gann. 1977 ; 68 : 685-690 (PMID: 579346) | (ACR-0713) |
| 14) 佐藤 博 : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(2) : 133-137 (PMID: 6929356) | (ACR-0714) |
| 15) 久保田 哲朗 他 : 癌と化学療法. 1978 ; 5(3) : 535-543 | (ACR-0715) |
| 16) Fujimoto, S. et al. : Gann. 1979 ; 70 : 411-420 (PMID: 92432) | (ACR-0779) |
| 17) Oki, T. et al. : J. Antibiot. 1975 ; 28(10) : 830-834 (PMID: 1184473) | (ACR-0712) |
| 18) Yamada, K. et al. : Cancer Treatment Rev. 1980 ; 7 : 177-182 (PMID: 6938305) | (ACR-0728) |
| 19) Karanes, C. et al. : Invest New Drugs. 1983 ; 1(2) : 173-179 (PMID: 6590531) | (ACR-01226) |
| 20) 井口 博史 他 : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(2) : 169-178 (PMID: 6929359) | (ACR-0723) |
| 21) 井口 博史 他 : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(2) : 179-191 (PMID: 6929360) | (ACR-0722) |
| 22) Oliver, C. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1996 ; 38(6) : 571-573 (PMID: 8823501) | (ACR-08726) |
| 23) Oki, T. et al. : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(2) : 163-168 (PMID: 6768910) | (ACR-1068) |
| 24) Komiyama, T. et al. : J. Pharmacobio-Dyn. 1986 ; 9(8) : 651-664 (PMID: 3023600) | (ACR-0362) |
| 25) 鎌田 紘八 他 : 応用薬理. 1980 ; 19(5) : 783-790 | (ACR-0731) |
| 26) 鎌田 紘八 他 : 応用薬理. 1980 ; 19(6) : 887-894 | (ACR-0720) |
| 27) 大森 健太郎 他 : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(2) : 192-213 (PMID: 6929361) | (ACR-1186) |
| 28) Shirai, M. et al. : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(2) : 138-149 (PMID: 6929357) | (ACR-0719) |
| 29) Shirai, M. et al. : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(2) : 151-162 (PMID: 6929358) | (ACR-1069) |
| 30) Shirai, M. et al. : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(2) : 294-319 (PMID: 6931239) | (ACR-0729) |
| 31) 川村 賢司 他 : 応用薬理. 1980 ; 19(5) : 737-763 | (ACR-0791) |
| 32) 川村 賢司 他 : 応用薬理. 1980 ; 19(5) : 765-781 | (ACR-0730) |
| 33) Umezawa, K. et al. : Cancer Res. 1978 ; 33(6) : 1782-1784 (PMID: 348304) | (ACR-0774) |
| 34) 鎌田 紘八 他 : 応用薬理. 1980 ; 19(6) : 875-885 | (ACR-0797) |
| 35) 鎌田 紘八 他 : 応用薬理. 1980 ; 19(6) : 855-873 | (ACR-0798) |
| 36) 大森 健太郎 他 : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(4) : 453-465 (PMID: 6931917) | (ACR-0788) |
| 37) 平野 伸一 他 : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(3) : 256-267 (PMID: 6931236) | (ACR-1066) |
| 38) 平野 伸一 他 : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(3) : 268-280 (PMID: 6931237) | (ACR-0782) |
| 39) 有路 文雄 他 : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(3) : 281-293 (PMID: 6931238) | (ACR-0721) |
| 40) Wakabayashi, T. et al. : J. Electron Microsc. 1980 ; 29(2) : 106-118 (PMID: 6933206) | (ACR-0724) |
| 41) 大森 健太郎 他 : Jpn. J. Antibiot. 1980 ; 33(4) : 436-452 (PMID: 6931916) | (ACR-0789) |

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	中華人民共和国	
会社名	深圳万樂薬業有限公司	
一般名	注射用盐酸阿柔比星	
剤形・規格	20mg/バイアル	
発売年	2004年	
効能又は効果	急性白血病、急性リンパ腫、その他固形悪性腫瘍	
用法及び用量	白血病、リンパ腫	15～20mg/日、7～10日連続使用。2～3週間隔で繰り返し可能。
	固形腫瘍	30～40mg/回、週2回、4～8週連続投与。

(2024年10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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

- (1) 粉碎
該当しない

- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

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