

---

## 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

**ベスタチン<sup>®</sup>カプセル 10mg**

**ベスタチン<sup>®</sup>カプセル 30mg**

日本薬局方 ウベニメクスカプセル

Bestatin<sup>®</sup> Cap.10mg・30mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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カプセル中にウベニメクスをそれぞれ10mg及び30mg含有する。
一般名	和名：ウベニメクス 洋名：Ubenimex
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13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：1987年6月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト <a href="https://mink.nipponkayaku.co.jp/">https://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

本 I F は 2014 年 8 月改訂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。

## I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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.info.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-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. I Fとは

I F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I F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I F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。

#### 【I F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。
- ②I F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「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 【I Fの作成】

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI F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。

#### 【I Fの発行】

- ①「I F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、「I F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I Fが改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………11
2. 用法及び用量……………11
3. 臨床成績……………11

## 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……………14
2. 薬理作用……………14

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………25
2. 薬物速度論的パラメータ……………26
3. 吸収……………27
4. 分布……………28
5. 代謝……………30
6. 排泄……………31
7. トランスポーターに関する情報……………31
8. 透析等による除去率……………31

## 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……………32
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………32
5. 慎重投与内容とその理由……………32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………32
7. 相互作用……………32
8. 副作用……………32
9. 高齢者への投与……………35
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	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
5. 承認条件等	40
6. 包装	40
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	41
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	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

#### XI. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	44

#### XII. 参考資料

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

#### XIII. 備考

その他の関連資料	46
----------	----



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ウベニメクスは、1976年、微生物化学研究所梅澤濱夫博士らにより、アミノペプチダーゼBを阻害するジペプチドとして放線菌 *Streptomyces olivoreticuli* の培養濾液中に発見された<sup>1)</sup>。その後の基礎研究の結果、本剤の宿主介在性抗腫瘍作用が認められ、加えて、本剤が低毒性であり、かつ経口投与でよく吸収されることも明らかとなった。1979年以降、各種悪性腫瘍を対象に比較臨床試験を実施した結果、成人急性非リンパ性白血病に対する完全寛解導入後の維持強化化学療法剤との併用により生存期間の延長が認められた。

その後、2000年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名の剤型を移動して含量に単位を付し、2008年3月13日に「ベスタチンカプセル10mg」、「同30mg」として承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 化学構造が明らかな低分子化合物で、抗原性および変異原性は認められない。（2、39ページ参照）
- 2) 免疫担当細胞表面に存在するアミノペプチダーゼに結合することにより、非特異的な免疫賦活作用を発現する。（14ページ参照）
- 3) *in vitro* において、骨髄細胞の分化を促進し、マクロファージを活性化し、がんに対するキラーT細胞の誘導を増強する。また、インターロイキン1やインターロイキン2の産生を増強する。（15～18ページ参照）
- 4) *in vitro* において、がん細胞株のカスパーゼ3の活性化や増殖抑制効果（単独及び併用）が認められる。（19、20ページ参照）
- 5) 同系腫瘍移植モデルや自家腫瘍モデルにおいて単独投与または化学療法により、明らかな増殖抑制効果や延命効果が認められる（*in vivo*）。（20～24ページ参照）
- 6) 成人急性非リンパ性白血病において化学療法との併用で、寛解期間・生存期間を延長する。（11ページ参照）
- 7) 一日一回の経口投与である。（11ページ参照）
- 8) 総症例数2,164例（承認時939例、使用成績調査1,225例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は4.2%であり、主なものは、肝臓障害（AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等）1.8%、皮膚障害（発疹・発赤、痒感等）1.3%、消化器障害（悪心・嘔吐、食欲不振等）0.9%等であった。〔再審査終了時〕（32ページ参照）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ベスタチン<sup>®</sup> カプセル 10mg

ベスタチン<sup>®</sup> カプセル 30mg

(2) 洋名

Bestatin<sup>®</sup> Cap. 10mg

Bestatin<sup>®</sup> Cap. 30mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ウベニメクス (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

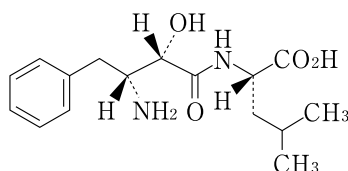
Ubenimex (JAN, INN)

(3) ステム

-imex (免疫賦活薬)

### 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>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：308.38

### 5. 化学名 (命名法)

(2*S*)-2-[(2*S*,3*R*)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoylamino]-4-methylpentanoic acid  
(IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

治験番号：NK421

### 7. CAS登録番号

58970-76-6



# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

### (2) 溶解性

酢酸(100)に溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

ウベニメクスの各種溶媒に対する溶解性〔本品 1 g を溶かすに要する溶媒量 (mL)〕

溶 媒	溶媒量	表 現	溶 媒	溶媒量	表 現
酢酸(100)	6.45	溶けやすい	エタノール(95)	1,786	極めて溶けにくい
1.25N炭酸ナトリウム試液	7.09	溶けやすい	アセトン	10,000以上	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	58.8	やや溶けにくい	酢酸エチル	10,000以上	ほとんど溶けない
メタノール	125	溶けにくい	アセトニトリル	10,000以上	ほとんど溶けない
プロピオン酸	138	溶けにくい	クロロホルム	10,000以上	ほとんど溶けない
水	168	溶けにくい	ヘキサン	10,000以上	ほとんど溶けない
1-ブタノール	1,759	極めて溶けにくい			

### (3) 吸湿性

ウベニメクスの各種相対湿度(14~93%)における重量変化を測定し、吸湿重量増加率を求めた結果、いずれの条件においても重量増加はみられず、吸湿性は認められなかった。

### (4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点：約 230℃ (分解)

### (5) 酸塩基解離定数

pKa の値は 3.2 (カルボキシル基) 及び 8.1 (アミノ基) であった。

### (6) 分配係数

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20}$  :  $-15.5 \sim -17.5^\circ$  (乾燥後、0.5g、1 mol/L 塩酸試液、50mL、100mm)。

2) 紫外吸収スペクトル

ウベニメクスの水、1 N塩酸、1 N水酸化ナトリウム液及びメタノールの各種溶液における紫外吸収スペクトルの各吸収極大における分子吸光係数を次表に示す。240～290nm の吸収はフェニル基に由来する。

ウベニメクスの各種溶液における紫外吸収スペクトルの  
吸収極大波長と分子吸光係数

溶 媒	吸収極大波長 (nm)	分子吸光係数
水	262.5	138
	257	181
	251.5	149
	246.5	112
1 N塩酸	262.5	139
	257	183
	251.5	150
	246.5	115
1 N水酸化ナトリウム液	266.5	139
	258	223
	252.5	202
	245.5	192
メタノール	263	129
	257.5	174
	252	142
	247	107

3) 赤外吸収スペクトル

ウベニメクスの赤外吸収スペクトルの主な吸収波長とその帰属を次表に示す  
(ウベニメクス 1 mg/200mgKBr)。

ウベニメクスの赤外吸収スペクトルの主な吸収波数とその帰属

吸収波数 (cm <sup>-1</sup> )	帰 属
3300, 3210	N - H 伸縮振動
3000～2400	N <sup>+</sup> - H 伸縮振動 (アンモニウム吸収帯)
1640	C = O 伸縮振動 (アミド I 吸収帯)
1540	C = O 伸縮振動 (アミド II 吸収帯)
700	C - H 面外変角振動

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1) 各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	40℃	6ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし
	50℃	3ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし
	80℃	2日	ガラス瓶密栓	変化なし
	40℃、RH75%	6ヶ月	ガラス瓶開放	変化なし
	50℃、RH74%	3ヶ月	ガラス瓶開放	変化なし
	白色蛍光灯 1000ルクス	30日	ガラス瓶密栓	変化なし
	自然直射光	30日	ガラス瓶密栓	変化なし

試験項目：性状、旋光度、純度試験、乾燥減量、含量

2) 溶液中での安定性

ウベニメクスの水溶液をアンプルに充てん密封し、次表に示す条件で保存した試料につき、外観、pH、紫外吸収スペクトル、分解物（薄層クロマトグラフ法）及び含量（液体クロマトグラフ法）について試験した。

ウベニメクス水溶液の種類及び試験条件

溶液の種類	濃度 (mg/mL)	保存条件	保存期間
水溶液 (pH無調整)	4	50℃	10日
		64.5℃	5日
		79.6℃	2日
		白色蛍光灯 1000ルクス	30日
酸性水溶液 (pH3)	4	50℃	10日
アルカリ性水溶液 (pH10)		50℃	10日

〔結果〕 各種のウベニメクス水溶液はいずれの試験項目においても変化が認められなかった。

3) 強制分解による生成物

ウベニメクスのいずれも濃度 3 mg/mL の、2 N 塩酸により調整した酸性水溶液 (pH 1)、水溶液 (pH 無調整) 及び 1 N 水酸化ナトリウム液により調整したアルカリ性水溶液 (pH11) を各々アンプルに充てん密封した後、95℃で 24 時間保存して強制分解試料とし、分解物の検索及び同定を行った。

試験項目：外観、pH、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー、含量

〔結果〕 水溶液 (pH 無調整) 及びアルカリ性水溶液は、95℃、24 時間保存後も変化は認められず安定であった。酸性水溶液においては、含量は約 61% に低下し、分解物として L-ロイシンと (2S, 3R)-3 アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸が同定された。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 3. 有効成分の確認 試験法

- 1) 本品の水溶液（1→2000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- 2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照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

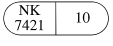
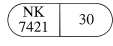
本品を乾燥し、その約 0.5g を精密に量り、酢酸（100）60mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1 mL = 30.84mg  $C_{16}H_{24}N_2O_4$

# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ベスタチンカプセル10mg	ベスタチンカプセル30mg
有効成分・含量 (1カプセル中)	ウベニメクス10mg	ウベニメクス30mg
添加物	バレイショデンブン ショ糖脂肪酸エステル ステアリン酸Mg ラウリル硫酸Na(カプセル本体)	バレイショデンブン ショ糖脂肪酸エステル ステアリン酸Mg ラウリル硫酸Na(カプセル本体)
性状	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末で、 においはなく、味は苦い	白色の硬カプセル剤 内容物は白色の粉末で、 においはなく、味は苦い
識別コード	NK742110	NK742130
外形	 3号カプセル	 3号カプセル
質量(g)	0.27	0.23

### (2) 製剤の物性

上記「表」参照

### (3) 識別コード

上記「表」参照

### (4) pH、浸透圧比、粘度、 比重、無菌の旨及び 安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

「1.-(1) 剤形の区別及び性状」参照

### (2) 添加物

### (3) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存	室温	42ヶ月	PTPハイゼックス袋 紙箱入り	変化なし
苛酷試験	40℃	6ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし
	50℃	3ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし
	40℃、RH75%	6ヶ月	PTPハイゼックス袋 紙箱入り	変化なし
	50℃、RH74%	3ヶ月	PTPハイゼックス袋 紙箱入り	変化なし
	白色蛍光灯 1000ルクス	30日	PTP包装	変化なし
	自然直射光	30日	PTP包装	変化なし

試験項目：性状、重量偏差試験、崩壊試験、含量

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

### 7. 溶出性

該当資料なし

### 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

本品の内容物を取り出し、表示量に従い「ウベニメクス」25mg に対応する量を取り、水を加えて 50mL とし、よく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液につき、紫外可視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 250～254nm、255～259nm 及び 261～265nm に吸収の極大を示す。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

本品 10 個をとり、水/アセトニトリル混液（7：3）140mL を加え、30 分間よく振り混ぜた後、水/アセトニトリル混液（7：3）を加えて正確に 200mL とする。この液を遠心分離し、ろ過する。初めのろ液 20mL を除き、次のろ液のウベニメクス（ $C_{16}H_{24}N_2O_4$ ）約 7.5mg に対応する容量を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加えた後、水/アセトニトリル混液（7：3）を加えて 50mL とし、試料溶液とする。別に定量用ウベニメクスを 80℃で 4 時間減圧乾燥し、その約 30mg を精密に量り、水/アセトニトリル混液（7：3）に溶かし、正確に 20mL とする。この液 5 mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加えた後、水/アセトニトリル混液（7：3）を加えて 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ 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、内標準物質のピーク面積に対するウベニメクスのピーク面積の比  $Q_r$  及び  $Q_s$  を求める。

$$\text{ウベニメクス (C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{) の量 (mg)} = W_s \times \frac{Q_r}{Q_s} \times \frac{1}{4}$$

$W_s$  : 定量用ウベニメクスの秤取量 (mg)

内容標準液 パラオキシ安息香酸エチルの水/アセトニトリル混液（7：3）溶液（1 → 2000）

## 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：200nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm 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タデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相：薄めたリン酸（1 → 100）/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液（83：17）

流量：ウベニメクスの保持時間が約 8 分になるように調整する。

## システム適合性

システムの性能：標準溶液 20  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ウベニメクス、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 10 以上である。

システムの再現性：標準溶液 20  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するウベニメクスのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

#### IV. 製剤に関する項目

---

13. 注意が必要な容器・  
外観が特殊な容器  
に関する情報

該当しない

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

成人急性非リンパ性白血病に対する完全寛解導入後の維持強化化学療法剤との併用による生存期間の延長。

## 2. 用法及び用量

通常、成人急性非リンパ性白血病の完全寛解導入後に維持強化化学療法剤と併用する。投与量はウベニメクスとして1日30mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床効果<sup>2-4)</sup>

#### ●対象

15歳以上65歳未満の成人急性非リンパ性白血病（ただし骨髄性、単球性とする）の内、完全寛解に導入し得た初回治療例とした。

#### ●治療計画

BH-AC・DMP+VEMP療法による維持強化化学療法に本剤（30mg/日、連日経口投与）を併用する無作為化比較臨床試験を実施した。

#### ●結果

症例の構成は、ベスタチン群48例、対照群53例で、両群間に背景因子の有意な偏りは認められなかった。

#### (寛解期間)

ベスタチン群の50%寛解期間は21カ月であったのに対し、対照群は12カ月であった。

また、4年長期寛解率はベスタチン群が36.7%、対照群は24.2%であった。

#### (生存期間)

ベスタチン群の50%生存期間は33カ月であり、対照群の19カ月に比べ1年以上の延命（約1.8倍）がみられた。また4年長期生存率はベスタチン群46.1%、対照群は25.9%であった。

登録終了から5年10カ月経過した時点での追跡調査の結果に基づく比較検討では、ベスタチン群の5年生存率は36.1%、対照群は24.3%であり、ベスタチン群で有意な生存期間の延長が認められた。

### (3) 臨床薬理試験<sup>5)</sup>

健常成人男子15名に対して本剤を30mg、100mg、200mgを朝食前に1回経口投与し、自・他覚症状、血液検査、血液生化学検査、尿検査を実施したところ、一般症状に異常は認められなかった。また、血液検査および血液生化学検査の測定値は有意の変動を示したものもあったが、いずれも正常範囲内に止まっていた。

注) 本剤の成人急性非リンパ性白血病に対して承認されている用法・用量は1日30mgである。

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験<sup>5)</sup>

悪性腫瘍患者及び非癌患者 126 例を対象に 1 日 10mg から開始し、900mg まで増量可能とし、治療期を原則 1 週間、最長 5 週間以上で単回及び連日経口投与した結果、本剤は 1 日 30~100mg の用量範囲で癌患者における免疫機能を改善することが明らかとなった。

注) 本剤の成人急性非リンパ性白血病に対して承認されている用法・用量は 1 日 30mg である。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量

該当資料なし

#### 反応試験

#### 2) 比較試験

本剤は対照薬を用いた比較試験は実施されていない。

参考としてコントロール群を用いた無作為化比較臨床試験成績を掲載する。

〈参考〉<sup>6,7)</sup>

(1) 成人急性非リンパ性白血病患者 195 例において BHAC-DMP 療法による維持強化化学療法に本剤 (30mg/日、連日経口投与) を併用する無作為化比較臨床試験を行ったところ、ベスタチン群の寛解持続期間はコントロール群に比べ有意に長かった (登録開始から 3 年 7 ヶ月を経た時点での解析)。生存期間はベスタチン群がコントロール群に比べ長かったが、この時点では統計学的には有意差はなかった。なお、50%寛解持続期間はベスタチン群 508 日、コントロール群 386 日、50%生存期間はベスタチン群 1381 日以上、コントロール群 928 日であった。

(2) 成人骨髄性白血病 (成人非リンパ性白血病) 患者 50 例において JALSG-AML87 プロトコールによる強化・維持療法に本剤 (30mg/日、連日経口投与) を併用する無作為化比較臨床試験を行ったところ、寛解持続期間と生存期間の有意な延長を認めた。なお、50%寛解持続期間はベスタチン群 36.2 ヶ月、コントロール群 10.4 ヶ月、50%生存期間はベスタチン群 49 ヶ月、コントロール群 23 ヶ月であった。また、特に 50 歳以上ではより顕著になり、特に生存期間においてはベスタチン群で有意に延長した。

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特

該当資料なし

#### 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)

2) 承認条件として実施  
予定の内容又は実施  
した試験の概要

該当しない

# VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序<sup>8-28)</sup>

1) ベスタチンは免疫担当細胞の表面に存在するアミノペプチダーゼと結合し作用を示す。

白血球の細胞表面には種々の分化抗原 (CD) が存在するが、その中で顆粒球、単球に存在する CD13 がアミノペプチダーゼNであることが判明した。

ベスタチンはマクロファージの表面に存在するアミノペプチダーゼNに、その活性中心に存在すると考えられる Zn を介して結合する。ベスタチンはアミノペプチダーゼ類と結合することにより、免疫系に関与すると考えられる<sup>8,9)</sup>。

ベスタチンの抗腫瘍作用はマクロファージ、T細胞、骨髄細胞に作用してその機能を修飾するか、または、この修飾を受けたT細胞やマクロファージがさらに種々のサイトカインを産生して免疫系のネットワークに連鎖的に作用を及ぼすことによるものと考えられる<sup>10)</sup>。また、サイトカインの産生を通じて抗腫瘍エフェクターが活性化される (図)<sup>11)</sup>。

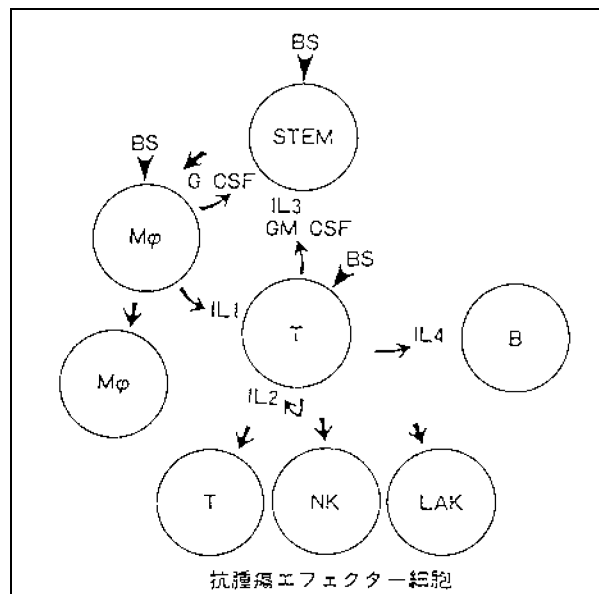


図. ベスタチンの抗腫瘍エフェクター生成系への作用

BS : ベスタチン STEM : 骨髄幹細胞 T : T細胞 B : B細胞

Mφ : マクロファージ NK : NK細胞 LAK : LAK細胞

2) ベスタチンは骨髄幹細胞の分化を促進する<sup>10, 12~14</sup>。

① マウスにベスタチンを投与し骨髄細胞を調べると、顆粒球・マクロファージのコロニー形成単位 (CFU-GM) が促進される (図1)。

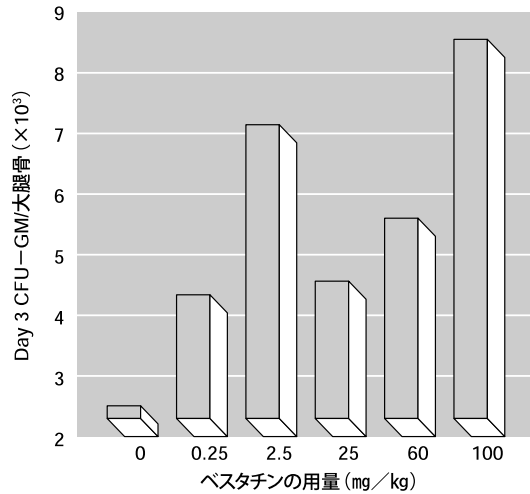


図1. マウス骨髄幹細胞に対するベスタチンの作用

② ベスタチンはヒトにおいてもCSF存在下で骨髄細胞の分化形成を増強する。

ベスタチン自身にはCSF活性はなく、ベスタチンがGM-CSF受容体の発現を調節する。ベスタチンの骨髄細胞に対する直接作用に加えてT細胞やマクロファージを介するコロニー形成の増強作用も考えられる (図2)。

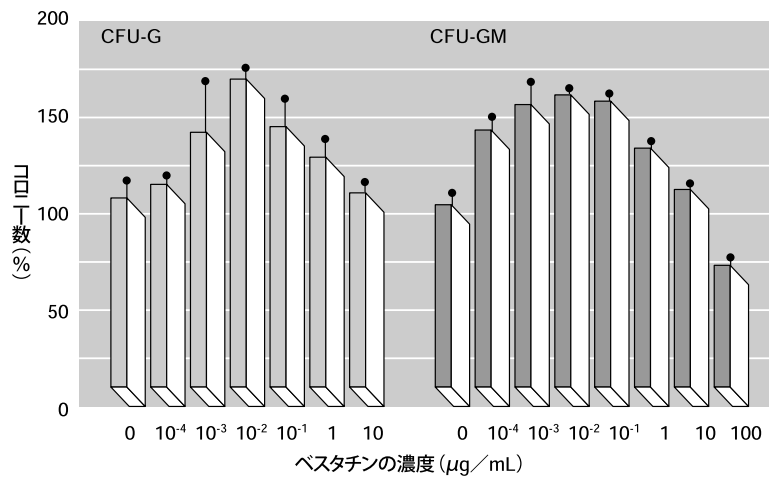


図2. ヒト骨髄幹細胞に対するベスタチンのコロニー形成能に対する作用

## VI. 薬効薬理に関する項目

3) ベスタチンはマクロファージを活性化し癌細胞を傷害する<sup>15~20)</sup>。

① マクロファージが、ベスタチンによって活性化され、癌細胞を殺すことができるかどうかを調べた。

マウスの腹腔内よりマクロファージを採取し、種々の濃度のベスタチンと 24 時間培養し、ここに <sup>125</sup>I-ウリジンで標識した癌細胞 (B16-BL 6 メラノーマ) を加え、更に 72 時間培養して癌細胞がどれくらい殺されるかを観察した。図に示すようにベスタチンは、0.01~500 $\mu$ g/mL の広い濃度範囲でマクロファージを活性化し、殺細胞作用をもたらせることが確認された。この作用はベスタチンをマウスの生体内に投与した後に採取したマクロファージにも認められた。また肺胞マクロファージでも同様の効果が認められた。

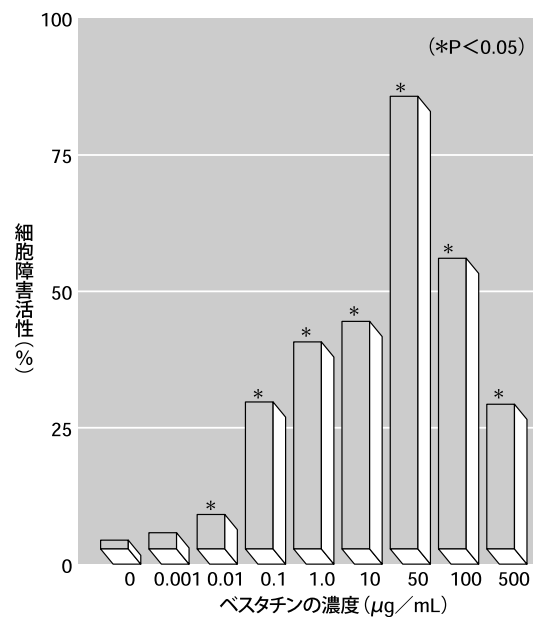


図. マウス腹腔内マクロファージのベスタチンによる活性化

② ベスタチンを生体内に投与するとマクロファージによく集まる。

放射性の <sup>3</sup>H で標識したベスタチンをマウスの生体内に投与し、放射活性の分布を細胞レベルで観察した。

ベスタチンはマクロファージにより限局して集まり、長時間 (投与後 8 時間まで) にわたって高頻度に分布した。

別の実験でベスタチンのマウスの種々の免疫担当細胞への結合量を調べたところ、結合量はマクロファージに対して特に多く、細胞 1 個当たり  $10^6 \sim 10^7$  分子であった。

4) ベスタチンは癌に対するキラーT細胞誘導を増強する<sup>15, 21~25)</sup>。

① ベスタチンは癌に対するキラーT細胞誘導を増強する。

ベスタチンは、in vitro で癌に対する CTL (細胞傷害性T細胞) の誘導を増強する。A/J マウス由来のTリンパ腫L1117 に対する CTL 腫瘍の際に、in vitro でベスタチンを加えると用量依存的に CTL の誘導活性化が増強される。L1117 に対する CTL は、誘導され難い系ですがベスタチンの添加により CTL 誘導の増強効果が見られることがある。この作用機序として、ベスタチンのインターロイキン1およびインターロイキン2の産生増強効果が考えられている (図)。

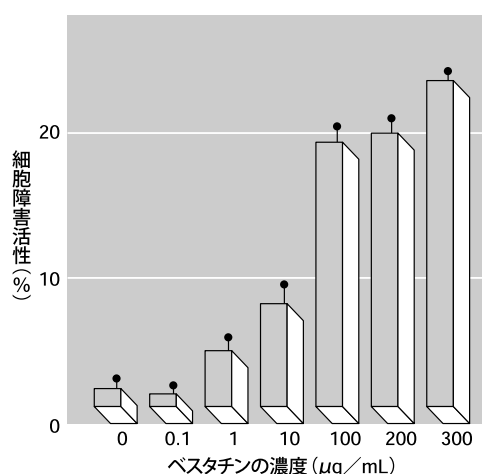


図. ベスタチンによる同系腫瘍に対する CTL 誘導の増強効果

② ベスタチンは腫瘍ワクチンの効果を強めキラーT細胞誘導を増強する。

UV2237 は C3H マウスに UV 照射で誘発された線維肉腫で、抗原性が高い。この癌を放射線で不活化して作ったワクチンで免疫すると CTL を誘導する。ワクチンで免疫する時にベスタチンを加えるとワクチンの効果が増強される (表)。

表. ベスタチンのアジュバント活性とキラーT細胞の誘導

ベスタチン	ワクチン	癌細胞傷害率 (%)
—	—	38
—	+	66
+	+	96
+	—	32

エフェクターと癌細胞の比率 (200 : 1)

ベスタチンは 25mg/kg でワクチンとともに皮内5カ所に免疫

5) ベスタチンはサイトカインの産生を増強する<sup>26~28)</sup>。

① ベスタチンはインターロイキン1の産生を増強する。

マクロファージが産生し、T細胞を活性化させるサイトカインがインターロイキン1である。マウスのマクロファージに各濃度のベスタチンを作用させて培養し、そこで産生されたインターロイキン1を未熟な胸腺細胞に作用させ、どれくらい活性化させて分裂することができるようになったかを<sup>3</sup>H-チミジンの取り込み量でみたところ、ベスタチンを1μg/mLの濃度で加えたマクロファージ培養上清は胸腺細胞を活性化した(図1)。

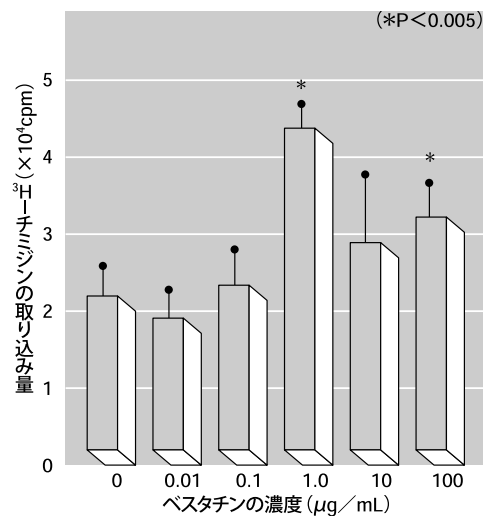


図1. ベスタチンのインターロイキン1産生に対する作用

② ベスタチンはインターロイキン2の産生を増強する。

抗原とインターロイキン1で活性化されたヘルパーT細胞は、仲間を増やしたり、キラーT細胞への分化増殖、さらにNK細胞やLAK細胞の分化増殖を助けるために、インターロイキン2を産生する。ラット脾臓細胞をConAで活性化する系に各濃度のベスタチンを加え培養し、そこで産生されたインターロイキン2をインターロイキン2に依存して生存し続けるCTLL-2(T細胞株)細胞に作用させ、その増殖能を<sup>3</sup>H-チミジンの取り込み量で観察した。ベスタチン0.1~10μg/mLを添加したリンパ球培養上清中には、インターロイキン2の産生増強がみられた(図2)。この現象はヒト末梢血リンパ球でも、マウス脾臓細胞でも認められた。

このほかにベスタチンはインターロイキン2の受容体の数を増加させる作用も確認されている。



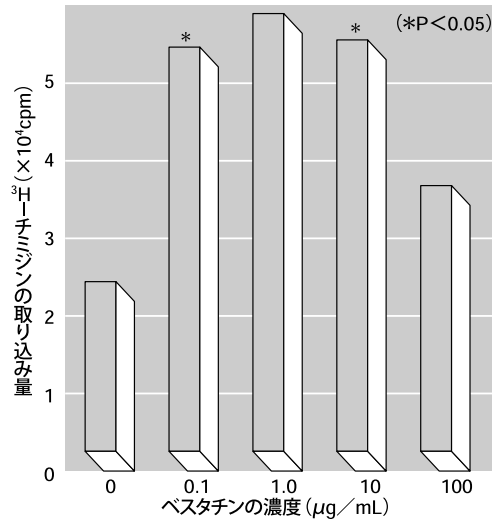


図2. ベスタチンのインターロイキン2産生に対する作用

- 6) ベスタチンはがん細胞のカスパーゼ3を活性化しアポトーシスを誘導する<sup>29)</sup>。  
 ウベニメクスは *in vitro* でヒト由来の U937 組織球性リンパ腫のカスパーゼ3  
 を活性化し(図)、アポトーシス (DNA の断片化の観察) を誘導した。

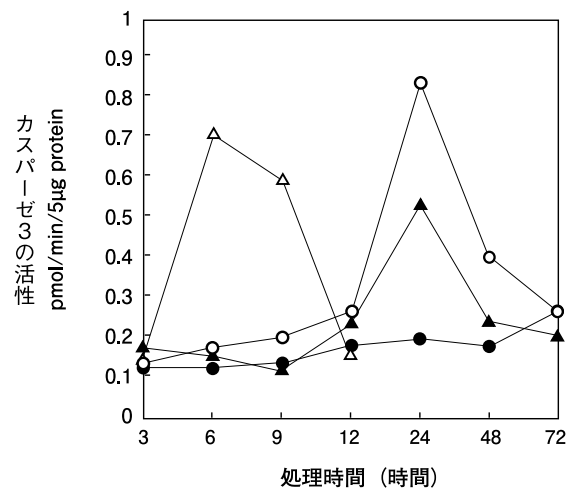
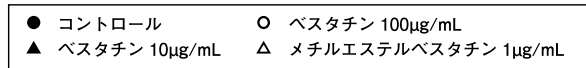


図. カスパーゼ3の活性作用



## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける 試験成績

#### 1) 培養細胞（がん細胞）に対する作用<sup>10,29)</sup>

ウベニメクスは *in vitro* で、ヒト由来の K562 赤芽球系白血病、HL60 前骨髄性白血病、U937 組織球性リンパ腫、P39/TSU 急性骨髄芽球性白血病、THP1 慢性骨髄芽球性白血病に対して増殖抑制作用を示した。

#### 2) 抗がん剤との併用作用<sup>30)</sup>

ウベニメクスは *in vitro* で、ヒト由来の K562 赤芽球系白血病においてダウノルビシンやエトポシドなどの抗がん剤との併用により、相乗的あるいは相加的な増殖抑制作用を示した。

#### 3) 同系移植腫瘍に対する作用

##### ① マウス骨髄白血病 C1498 に対するウベニメクスの作用<sup>31)</sup>

C1498 に対するウベニメクス (0.5 及び 5.0mg/kg/日) の作用について移植細胞数を変えて検討した (表 1)。抗腫瘍効果は  $1 \times 10^4$  個移植群で強く、次いで  $5 \times 10^4$  個移植群であった。  $1 \times 10^5$  個移植群では効果を認めなかった。

表 1. マウス骨髄性白血病 C1498 に対するウベニメクスの効果

移植細胞数/マウス	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (mg) (平均値±標準偏差)
$1 \times 10^4$	0	552±420
	0.5	231±198
	5.0	288±270
$5 \times 10^4$	0	2073±1120
	0.5	1178± 675
	5.0	1653± 643
$1 \times 10^5$	0	2270±1222
	0.5	2409±1059
	5.0	2306±1028

マウス：C57BL/6, 1 群 10 匹；C1498：表中の細胞数を皮下注

ウベニメクス：0.5, 5 mg/kg/日, 1 回/日, 経口, 20 日間

腫瘍重量：移植後 20 日目に計量

② マウス大腸癌 Colon26 に対するウベニメクスの作用<sup>31)</sup>

Colon26 に対するウベニメクスの作用について検討した (表 2)。BALB/c マウスに Colon26 細胞を  $1 \times 10^4$  個移植し、ウベニメクスを 1 日 1 回移植後 1 日から 5 日目まで投与量 0.05~5.00mg/kg 経口投与したもの、又、移植後 7 日から 11 日目まで投与量 5.00mg/kg/日経口投与し、抗腫瘍作用を調べた結果、対照群に比し有意な増殖抑制効果を認めた。

表 2. マウス大腸癌 Colon26 に対するウベニメクスの効果

投与期間	投与量 (mg/kg/日)	平均腫瘍重量 (mg) (平均値±標準偏差)	T/C (%)
1 - 5	対照群	241±127	0
	0.05	28± 23*	88.4
	0.50	75± 55*	68.9
	5.00	18± 29*	92.5
7 - 11	5.00	56± 74*	76.8

T/C (%) : ウベニメクス投与群 (T) の対照群 (C) に対する細胞増殖抑制率 (%)

\* : P < 0.05

マウス : BALB/C ; Colon26 :  $1 \times 10^4$  個皮下注

ウベニメクス : 1 日 1 回移植後、表中の投与期間、投与量を経口投与

③ ラット FMT 線維肉腫に対するウベニメクスの作用

Fischer344 ラットの同系腫瘍である FMT 線維肉腫に対するウベニメクスの抗腫瘍作用を調べた。ウベニメクスを 1 mg/kg/日の用量で投与したとき有意な増殖抑制効果を示した (図)。

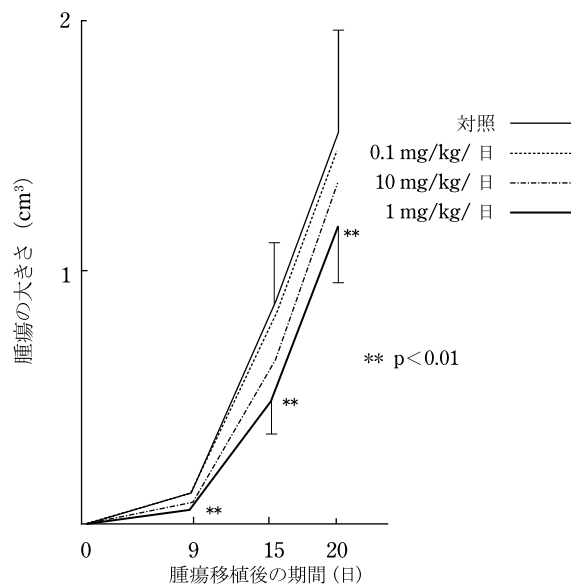


図. ラット FMT 線維肉腫に対するウベニメクスの抗腫瘍効果

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) 自家腫瘍に対する作用

#### ① マウスにおける自然発癌に対する作用<sup>32)</sup>

ウベニメクス単独投与によりマウスの加齢に伴う自然発生腫瘍に対し腫瘍発生率の低下及び延命効果を示した。

担癌率は対照群 36%に対し、ウベニメクス 10 $\mu$ g/マウス投与群で 18%、100 $\mu$ g/マウス投与群で 5%であった。

#### ② ラットにおける MNNG の誘発胃癌に対するウベニメクスの作用<sup>33)</sup>

化学発癌剤 MNNG 誘発胃癌に対するウベニメクスの作用について検討した。Wistar 系雄性ラットに MNNG を含む飲料水を最初の 34 週間与え、ウベニメクスの投与は 2 つのスケジュールによって行なった。この際、投与量は 0.5mg/kg/日とした。

第 1 のスケジュールにおいては、MNNG 投与の開始以降全 84 週間にわたり週 2 回腹腔内投与した。第 2 のスケジュールでは、MNNG 投与終了後、第 36 週から第 84 週まで第 1 スケジュールと同様に投与した。

胃の腫瘍の大きさを内視鏡で観察したところ、投与終了後には各群のほぼ全てのラットに腫瘍が認められたが、腫瘍の大きさはウベニメクス投与群の方が著明に小さかった(表)。

このことより、ウベニメクスはラットの MNNG 誘発胃癌の進行に対し抑制作用を発現すると考えられる。

表. MNNG 誘発ラット胃癌に対するウベニメクスの効果

投与期間 (週)	ラット数	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> ) (平均値±標準偏差)
対照群	20	3770±4692
1-84	17	793±1240**
36-84	19	722±694**

\*\* : P<0.01 (t-検定)

### 5) マウス P388 白血病リンパ節転移阻止による延命効果<sup>34)</sup>

右前肢足蹠移植 P388 の腋窩リンパ節への転移に対するウベニメクス (1~30 $\mu$ g/マウス) の作用について調べた。リンパ節転移細胞数は対照マウスでは 90 万個みられたが、ウベニメクス投与マウスではいずれもこれより著しく少なく、特に 1 $\mu$ g/マウスの用量で投与したマウスでは約 2000 個にすぎなかった。この結果より、ウベニメクスを投与した場合に延命効果の増強が認められた(表)。

## VI. 薬効薬理に関する項目

表. マウス P388 白血病の腋窩リンパ節転移に対するウベニメクスの効果

投与量 ( $\mu\text{g}$ /マウス)	生存期間 (日) (平均値 $\pm$ 標準偏差)	T/C (%)	転移細胞数 ( $\times 10^4$ )
対照群	10.7 $\pm$ 1.7	100	90.0
1	14.6 $\pm$ 1.9*	136	0.20
3	13.0 $\pm$ 3.4	121	2.45
10	12.8 $\pm$ 1.7*	120	3.30
30	12.2 $\pm$ 1.8	114	8.50

T/C (%) : ウベニメクス投与群 (T) と対照群 (C) との平均生存期間の比率 (%)  
\* :  $P < 0.05$  (t-検定)

### 6) 制癌剤と併用した場合のウベニメクスの作用

#### ① Colon26 大腸癌における制癌剤との併用<sup>35)</sup>

マウス同系腫瘍 Colon26 を用いてウベニメクスと MMC、5-FU 又は CDDP との併用効果を調べた。ウベニメクス (5 mg/kg/日) を併用した場合には、いずれの制癌剤においても延命効果の増強が見られた。特に、制癌剤の投与後にウベニメクスを投与した場合に著しい効果が認められた。

#### ② B16 メラノーマにおける制癌剤との併用

マウス同系腫瘍 B16 メラノーマを用いて臨床治療に用いられる DTIC、ACNU 及び VCR とウベニメクス (5 mg/kg/日) の併用効果を調べた (表)。各制癌剤単剤とウベニメクスの 2 剤併用群において効果が認められたのは、DTIC+ウベニメクス群であった。DTIC+ACNU+VCR の 3 剤併用群 (DAV) における効果は VCR 単独投与群のそれを上回らず、併用効果を認めなかったが、DAV+ウベニメクスの 4 剤併用群は全群の中で最も高い効果を示した。

表. B16 メラノーマに対する Ubenimex と dacarbazine (DTIC)、nimustine (ACNU)、vincristine (VCR) との併用効果

投与群	匹数	生存期間 (日) (平均 $\pm$ 標準偏差)	T/C (%)
対照	10	33.9 $\pm$ 10.1	100
Ubenimex	9	32.2 $\pm$ 6.1	95
DTIC	9	36.1 $\pm$ 8.9	106
DTIC+Ubenimex	8	42.8 $\pm$ 5.5	126
ACNU	9	33.1 $\pm$ 9.2	98
ACNU+Ubenimex	9	31.6 $\pm$ 14.4	93
VCR	9	37.9 $\pm$ 8.7	112
VCR+Ubenimex	9	31.8 $\pm$ 6.4	94
DAV	10	36.2 $\pm$ 8.1	107
DAV+Ubenimex	10	43.9 $\pm$ 9.1	129

雄性 9~10 週齢の C57BL/6 マウスに B16 メラノーマ  $2 \times 10^5$  個を皮下移植し、63 日間観察した。

Ubenimex : 5.0mg/kg/日 (p.o)

DTIC : 8.0mg/kg/日 (i.p)

ACNU : 7.5mg/kg/日 (i.p)

VCR : 0.25mg/kg/日 (i.p)

DAV : DTIC+ACNU+VCR

## VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・  
持続時間

③ 足蹠移植エールリッヒ腫瘍に対するウベニメクスとブレオマイシン併用による抗腫瘍効果<sup>32)</sup>

マウスの後肢の足蹠にエールリッヒ腫瘍細胞  $10^6$  個接種し、1日目から連続6日間、ブレオマイシン  $100\mu\text{g}$  とウベニメクス 1、10、 $100\mu\text{g}$ /マウスを1日1回、各単独又は併用して腹腔内投与した。接種30日後の各腫瘍の大きさを0.1mm単位で記録した。ウベニメクス  $100\mu\text{g}$  又は  $10\mu\text{g}$  とブレオマイシン  $100\mu\text{g}$  を併用して投与すると腫瘍の発育は完全に抑制された。

該当しない

# 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

約1時間後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) ヒト単回経口投与後の血中濃度の推移<sup>36)</sup>

健康成人男子5名にベスタチン 30mg を単回経口投与したときの未変化体及び主要代謝物の一つであるウベニメクスのp-ヒドロキシ体の血清中濃度推移を次図に示した。未変化体の平均血清中濃度は1時間後に最高値(2.2 $\mu$ g/mL)を示し、その後二相性の減衰曲線を描きながら減少し、24時間後にほとんど消失した。測定はGC-MS-SIM法により行った。

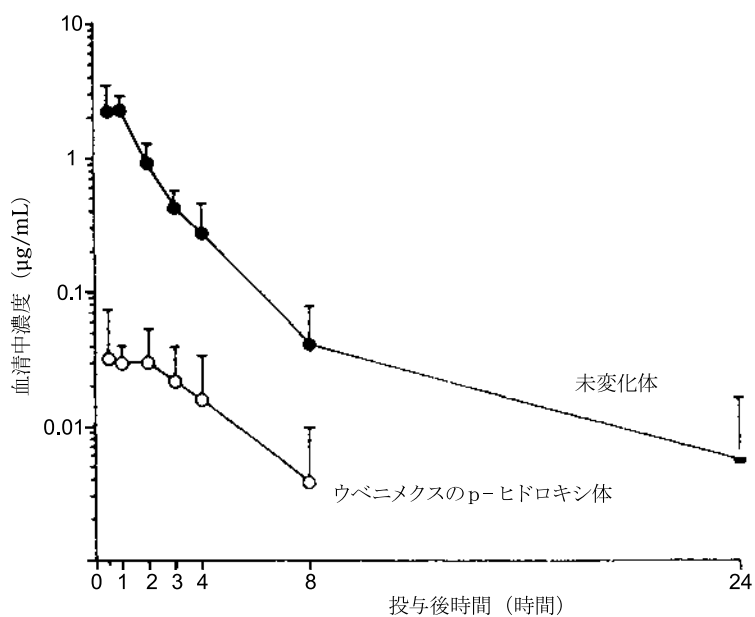


図. ベスタチン 30mg をヒトに単回経口投与したときの平均血清中濃度曲線 (n=5)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) ヒト反復経口投与後の血中濃度の推移

癌患者3名にベスタチン 30mg を1日1回、2～9週間連続経口投与したときの未変化体及び主要代謝物（ウベニメクスのp-ヒドロキシ体）の血清中濃度推移を図に示した。本剤の投与後24時間値（次回投与直前値）は上昇する傾向を示し、最高血清中濃度値もわずかに上昇したが、半減期の延長はほとんどみられなかった。

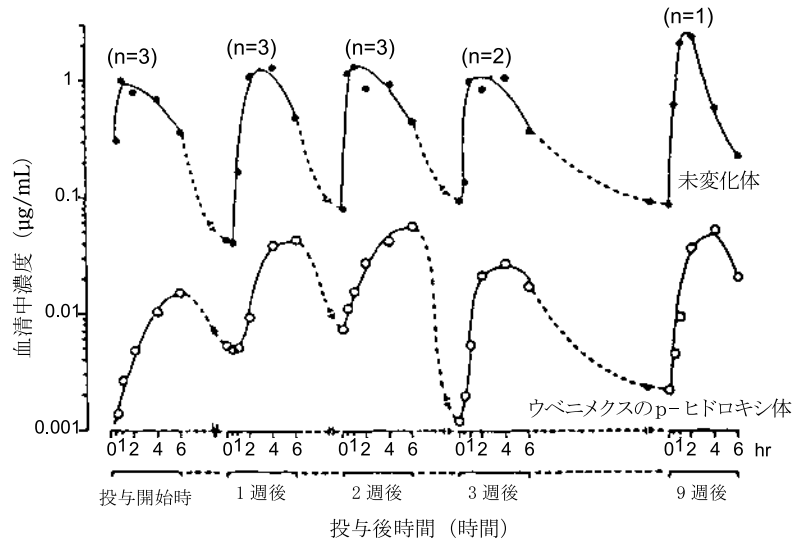


図. 癌患者にベスタチンを反復経口投与したときの血清中濃度の推移

#### (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



- (2) 吸収速度定数  
 (3) バイオアベイラビリティ  
 (4) 消失速度定数

健康成人男子 5 名にベスタチン 30mg を単回経口投与したときのベスタチンの pharmacokinetic パラメータを表に示す。

表. ベスタチンの Pharmacokinetic パラメータ

Dose	$[AUC]_0^{24}$	$C_{max}$	$T_{max}$	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2}$	$K_a$	$Ke_{\alpha}$	$Ke_{\beta}$
30mg	5.211	2.213	1.00	0.88	5.74	3.669	0.792	0.121

$[AUC]_0^{24}$  : 血清中濃度時間曲線下面積 ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )

$C_{max}$  : 最高血清中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

$T_{max}$  : 最高血清中濃度到達時間 (h)

$K_a$  : 吸収速度定数 ( $\text{h}^{-1}$ )

$Ke$  : 消失速度定数 ( $\text{h}^{-1}$ )

$t_{1/2}$  : 生物学的血清半減期 (h)

- (5) クリアランス

該当資料なし

- (6) 分布容積

該当資料なし

- (7) 血漿蛋白結合率

ラット、イヌ及びヒトの血清に  $[^3\text{H}]$ -ウベニメクスを添加して、その濃度が 0.5 及び 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  になるように検液を調製し、血清蛋白との結合率を測定した。

表. in vitro における  $[^3\text{H}]$ -ウベニメクスの血清蛋白結合率

ウベニメクス ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ 血清)	血清蛋白結合率 (%、平均値 $\pm$ 標準偏差)		
	ラット	イヌ	ヒト
0.5	28.61 $\pm$ 0.42	18.83 $\pm$ 0.61	16.76 $\pm$ 1.53
2.0	26.55 $\pm$ 3.72	15.96 $\pm$ 1.20	11.65 $\pm$ 1.20

(n=3)

### 3. 吸収

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

移行しにくい。下記参照

ドンリュウ系ラット（雄、n=3）に $[^3\text{H}]$ -ベスタチンを単回経口投与（0.544mg・661.5 $\mu\text{Ci}/\text{kg}/\text{日}$ ）又は21日間連続経口投与（0.587mg・356.4 $\mu\text{Ci}/\text{kg}/\text{日}$ ）して各時点における組織・臓器内の放射能濃度を測定した。その結果、単回経口投与後の組織・臓器内濃度は、各測定時点において、肝臓と腎臓に特に高濃度に分布しており、脾臓、腸間膜リンパ・腎門リンパ、副腎などに血液よりも高い濃度がみられた。脊髄、大脳及び小脳では血液よりも低い濃度であった。21日間連続経口投与では、単回投与群と比べ、すべての組織・臓器において高い値を示した。分布のパターンは単回投与群と同様であった（表1）。

表1. 正常雄性ラットに $[^3\text{H}]$ -ウベニメクスを経口投与したときの組織・臓器内濃度  
ウベニメクス換算量（ $\mu\text{g}/\text{g}$ 、 $\bar{X}\pm\text{SD}$ 、n=3）

組織及び臓器	単回投与		連続投与（21日間）	
	1時間後	8時間後	1時間後	8時間後
血液	0.428 $\pm$ 0.046	0.034 $\pm$ 0.004	0.337 $\pm$ 0.101	0.218 $\pm$ 0.019
腎臓	4.720 $\pm$ 0.498	1.323 $\pm$ 0.187	4.326 $\pm$ 1.056	2.304 $\pm$ 0.198
肝臓	1.993 $\pm$ 0.383	0.654 $\pm$ 0.145	1.400 $\pm$ 0.430	1.016 $\pm$ 0.136
脾臓	0.547 $\pm$ 0.067	0.115 $\pm$ 0.026	0.297 $\pm$ 0.079	0.298 $\pm$ 0.013
脾臓	0.441 $\pm$ 0.112	0.185 $\pm$ 0.028	0.401 $\pm$ 0.034	0.329 $\pm$ 0.029
腎門リンパ	0.298 $\pm$ 0.062	0.136 $\pm$ 0.033	0.348 $\pm$ 0.002	0.224 $\pm$ 0.032
腸間膜リンパ	0.235 $\pm$ 0.072	0.101 $\pm$ 0.006	0.299 $\pm$ 0.032	0.168 $\pm$ 0.048
胸腺	0.201 $\pm$ 0.004	0.091 $\pm$ 0.012	0.248 $\pm$ 0.018	0.193 $\pm$ 0.004
副腎	0.333 $\pm$ 0.058	0.070 $\pm$ 0.011	0.357 $\pm$ 0.022	0.253 $\pm$ 0.026
大脳	0.025 $\pm$ 0.004	0.012 $\pm$ 0.001	0.098 $\pm$ 0.009	0.093 $\pm$ 0.006
小脳	0.033 $\pm$ 0.002	0.013 $\pm$ 0.002	0.100 $\pm$ 0.006	0.095 $\pm$ 0.008
脊髄	0.027 $\pm$ 0.003	0.011 $\pm$ 0.001	0.092 $\pm$ 0.010	0.087 $\pm$ 0.006
皮膚	0.244 $\pm$ 0.100	0.037 $\pm$ 0.001	0.204 $\pm$ 0.037	0.147 $\pm$ 0.005
筋肉	0.108 $\pm$ 0.011	0.026 $\pm$ 0.004	0.153 $\pm$ 0.010	0.140 $\pm$ 0.006
脂肪	0.373 $\pm$ 0.442	0.020 $\pm$ 0.010	0.083 $\pm$ 0.015	0.056 $\pm$ 0.006
骨髄液	0.010 $\pm$ 0.005	0.004 $\pm$ 0.001	0.012 $\pm$ 0.003	0.015 $\pm$ 0.000
肺	0.309 $\pm$ 0.033	0.070 $\pm$ 0.002	0.275 $\pm$ 0.020	0.198 $\pm$ 0.020
心臓	0.112 $\pm$ 0.011	0.032 $\pm$ 0.004	0.222 $\pm$ 0.025	0.177 $\pm$ 0.003
食道	0.248 $\pm$ 0.065	0.056 $\pm$ 0.011	0.244 $\pm$ 0.031	0.216 $\pm$ 0.075
胃	0.669 $\pm$ 0.374	0.056 $\pm$ 0.014	0.597 $\pm$ 0.178	0.224 $\pm$ 0.047
小腸	1.092 $\pm$ 0.515	0.333 $\pm$ 0.114	2.071 $\pm$ 0.592	0.288 $\pm$ 0.095
大腸	0.202 $\pm$ 0.037	0.091 $\pm$ 0.023	0.242 $\pm$ 0.057	0.252 $\pm$ 0.014
盲腸	0.221 $\pm$ 0.034	0.401 $\pm$ 0.237	0.294 $\pm$ 0.081	0.262 $\pm$ 0.051
消化管内容物	0.234 $\pm$ 0.053	0.236 $\pm$ 0.021	0.876 $\pm$ 0.376	0.273 $\pm$ 0.096
糞丸	0.065 $\pm$ 0.011	0.032 $\pm$ 0.001	0.129 $\pm$ 0.004	0.114 $\pm$ 0.006

骨髄液：大腿骨1本あたり

消化管内容物：胃、小腸、大腸及び盲腸の内容物

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

移行しにくい。下記参照

妊娠ドンリユー系ラット（受胎後 18~20 日目、各時点 3 匹）に  $[^3\text{H}]$ -ウベニメクスを  $0.441\text{mg} \cdot 535.6\mu\text{Ci}/\text{kg}$  の用量で単回経口投与し、胎仔等の放射能濃度を測定した。

表 2. 妊娠ラットに  $[^3\text{H}]$ -ウベニメクスを単回経口投与したときの組織・臓器内濃度

組織及び臓器	ウベニメクス 換算量 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ , $\bar{X} \pm \text{SD}$ , $n=3$ )	
	1 時間後	8 時間後
血液	$0.366 \pm 0.008$	$0.094 \pm 0.039$
卵巣	$0.218 \pm 0.083$	$0.116 \pm 0.050$
子宮	$0.234 \pm 0.016$	$0.210 \pm 0.153$
胎盤	$0.210 \pm 0.042$	$0.200 \pm 0.097$
羊膜	$0.089 \pm 0.029$	$0.350 \pm 0.150$
胎仔	$0.014 \pm 0.006$	$0.068 \pm 0.049$

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 10 日目の授乳中のドンリユー系ラット（3 匹）に  $[^3\text{H}]$ -ウベニメクスを  $0.5\text{mg} \cdot 1855.5\mu\text{Ci}/\text{kg}$  の用量で単回経口投与したときの血液及び乳汁中の濃度推移を調べた。乳汁中濃度は、投与後 4 時間付近で最大値 ( $0.176\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示し、2.5 時間以降血液中濃度よりも高い値で推移した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

移行しにくい。(1) 血液-脳関門通過性の表 1 参照。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

(1) 血液-脳関門通過性の表 1 参照。

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

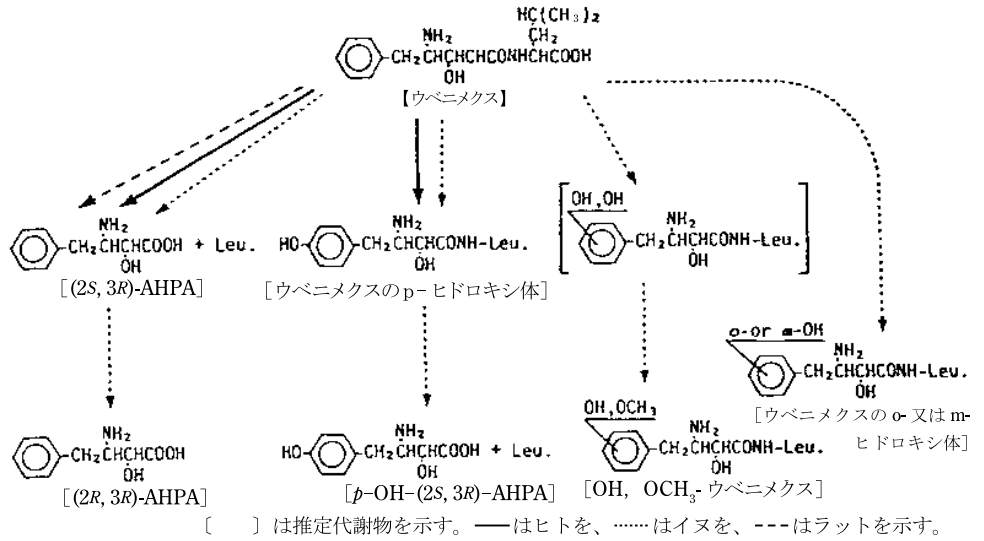


図. ウベニメクスの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ウベニメクスの p-ヒドロキシ体はウベニメクスの活性の一部を保有している。

<参考>

1) ラットにおける代謝

代謝物としてロイシン、(2S, 3R)-AHPA、(2R, 3R)-AHPA、ウベニメクス、ウベニメクスの p-ヒドロキシ体、ウベニメクスの o-又は m-ヒドロキシ体、OH、OCH<sub>3</sub>-ウベニメクスが尿中に確認された。

2) イヌにおける代謝

未変化体であるウベニメクスが投与量の 57.4%、代謝物としての (2S, 3R)-AHPA が 20.9%尿中に排泄された。

(2R, 3R)-AHPA 及びウベニメクスの p-ヒドロキシ体などの存在は確認されなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

尿中排泄

(2) 排泄率<sup>36)</sup>

健常成人男子5名にそれぞれベスタチン 10、30、100 及び 200mg を1回経口投与したとき、24 時間尿中の未変化体及び代謝物である (2S、3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸とウベニメクスの p-ヒドロキシ体の総和は、投与量に対しそれぞれ 94、90、89 及び 83%で、投与量の増加にともない尿中排泄率が低下した。24 時間尿中、投与量の 67~73%は未変化体で、9~25%が (2S、3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸、2~5%が p-ヒドロキシ体であった (表)。

表. ヒトにウベニメクスを1回経口投与したときの尿中排泄率

投与量	10mg	30mg	100mg	200mg
尿中排泄率 (対投与%)	93.90	90.24	89.27	83.00

数字は5名の平均値

## 〈参考〉

## 1) ラット単回投与における排泄

[<sup>3</sup>H]<sub>1</sub>-ウベニメクスを含むウベニメクスを約 0.5mg/kg の割合で雌雄両ラットに経口投与したとき、24 時間尿中には各々投与量の 85.5 及び 80.8%が、また糞中には各々8.4 及び 8.6%が排泄され、48 時間までの総排泄率はそれぞれ 102.0 及び 98.2%であった。一方、約 5mg/kg の割合で雌雄両ラットに経口投与したとき、24 時間尿中には各々投与量の 73.3 及び 77.3%が、糞中には各々 15.9 及び 13.3%が排泄され、48 時間までの総排泄率はそれぞれ 92.0 及び 94.1%であった。

## 2) イヌ単回投与における排泄

[<sup>3</sup>H]<sub>1</sub>-ウベニメクスをイヌに経口投与したとき、24 時間までに尿中には 80.0%、糞中には 3.9%排泄された。また、72 時間までの総排泄率は 96.2%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 該当しない
2. 禁忌内容とその理由  
(原則禁忌を含む) 該当しない
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 該当しない
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 該当しない
5. 慎重投与内容とその理由 該当しない
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 該当しない
7. 相互作用  
(1) 併用禁忌とその理由  
(2) 併用注意とその理由 該当しない

8. 副作用  
(1) 副作用の概要

## 副作用

### 〈概要〉

総症例数 2,164 例 (承認時 939 例、使用成績調査 1,225 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 4.2% であり、主なものは、肝臓障害 (AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇等) 1.8%、皮膚障害 (発疹・発赤、痒感等) 1.3%、消化器障害 (悪心・嘔吐、食欲不振等) 0.9% 等であった。〔再審査終了時〕

	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
皮膚	発疹・発赤、痒感	脱毛
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛	腹部膨満感、下痢
精神神経系	頭痛	ふらつき感、しびれ感
その他	口腔内違和感	浮腫

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- |                 |       |
|-----------------|-------|
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 該当しない |
| (3) その他の副作用     | 該当しない |

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

表1. 副作用及び臨床検査値異常発現状況

対 象 \ 時 期	承認時までの調査	再審査	計
調 査 症 例 数	939	1,225	2,164
副作用発現症例数	22	68	90
副作用発現症例率	2.34%	5.55%	4.16%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	13(1.38)	15(1.22)	28(1.29)
発 赤	2(0.21)	2(0.16)	4(0.18)
湿 疹	0	5(0.41)	5(0.23)
そ う 痒 感	4(0.43)	8(0.65)	12(0.55)
脱 毛 ( 症 )	1(0.11)	0	1(0.05)
発 疹	9(0.96)	8(0.65)	17(0.79)
筋・骨格系障害	0	1(0.08)	1(0.05)
多発性関節痛	0	1(0.08)	1(0.05)
中枢・末梢神経系障害	2(0.21)	4(0.33)	6(0.28)
からだのこわばり	0	1(0.08)	1(0.05)
頭 痛	1(0.11)	2(0.16)	3(0.14)
しびれ(感)	1(0.11)	0	1(0.05)
ふらつき(感)	0	2(0.16)	2(0.09)
自律神経系障害	0	1(0.08)	1(0.05)
動 悸	0	1(0.08)	1(0.05)
その他の特殊感覚障害	0	1(0.08)	1(0.05)
味 覚 異 常	0	2(0.16)	2(0.09)
精 神 障 害	0	1(0.08)	1(0.05)
不 機 嫌	0	1(0.08)	1(0.05)
消化管障害	9(0.96)	11(0.90)	20(0.92)
異和感(口腔内)	1(0.11)	2(0.16)	3(0.14)
悪心・嘔吐	5(0.53)	3(0.24)	8(0.37)
下 痢	2(0.21)	0	2(0.09)
軟 便	1(0.11)	1(0.08)	2(0.09)
食 欲 不 振	0	3(0.24)	3(0.14)
食 思 不 振	0	4(0.33)	4(0.18)
腹 痛	0	3(0.24)	3(0.14)
腹 部 膨 満 感	0	2(0.16)	2(0.09)
口 唇 腫 脹	0	1(0.08)	1(0.05)
肝臓・胆管系障害	2(0.21)	36(2.94)	38(1.76)
A 1 - P 上 昇	0	5(0.41)	5(0.23)
黄 疸	0	1(0.08)	1(0.05)
肝 機 能 異 常	0	1(0.08)	1(0.05)
肝機能検査異常	0	4(0.33)	4(0.18)
肝 障 害	2(0.21)	22(1.80)	24(1.11)
AST(GOT)上昇	0	21(1.71)	21(0.97)
ALT(GPT)上昇	0	20(1.63)	20(0.92)
γ - G T P 上 昇	0	1(0.08)	1(0.05)



VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

対 象 \ 時 期	承認時までの調査	再審査	計
代謝・栄養障害	0	3(0.24)	3(0.14)
LDH上昇	0	3(0.24)	3(0.14)
呼吸器系障害	0	1(0.08)	1(0.05)
声門水(浮)腫	0	1(0.08)	1(0.05)
白血球・網内系障害	0	3(0.24)	3(0.14)
好中球減少	0	1(0.08)	1(0.05)
好酸球増多(症)	0	2(0.16)	2(0.09)
白血球減少(症)	0	1(0.08)	1(0.05)
血小板・出血凝血障害	0	1(0.08)	1(0.05)
血小板減少(症)	0	1(0.08)	1(0.05)
泌尿器系障害	0	1(0.08)	1(0.05)
血中クレアチニン上昇	0	1(0.08)	1(0.05)
腎障害	0	1(0.08)	1(0.05)
BUN上昇	0	1(0.08)	1(0.05)
女性生殖(器)障害	0	2(0.16)	2(0.09)
不正(子宮)出血	0	1(0.08)	1(0.05)
無月経	0	1(0.08)	1(0.05)
一般的全身障害	1(0.11)	4(0.33)	5(0.23)
顔面浮腫	1(0.11)	1(0.08)	2(0.09)
けん怠(感)	0	1(0.08)	1(0.05)
全身熱感	0	1(0.08)	1(0.05)
手指腫脹感	0	1(0.08)	1(0.05)
聴覚・前庭障害	0	1(0.08)	1(0.05)
耳閉感	0	1(0.08)	1(0.05)

(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

アレルギー反応がおこった場合は、投与を中止し抗ヒスタミン剤などにより適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[動物実験(ラット)で胎児発育不全が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

### 11. 小児等への投与

#### 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当しない

### 14. 適用上の注意

#### 適用上の注意

**薬剤交付時:** P T P 包装の薬剤は P T P シートから取り出して服用するよう指導すること。(P T P シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

### 15. その他の注意

#### その他の注意

本剤をラットに4週間、混餌投与した試験において、25mg/kg/日以上投与量で病理組織学的に腎の変性・壊死所見が認められている。

### 16. その他

該当しない

# 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」参照)

### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

### (3) 安全性薬理試験

中枢・運動・知覚・自律神経系、呼吸循環器系、腎機能、血液等に対する作用をほとんど示さなかった。

#### ベスタチン 一般薬理作用

試験項目	使用動物	投与経路	用量 (mg/kg)	作用
1. 中枢神経系に対する作用				
(1) 一般症状観察	マウス	po	50, 100, 200	(-)
(2) 自発運動量	マウス	po	50, 100, 200	(-)
(3) 抗けいれん作用				
1) 最大電撃けいれん	マウス	po	50, 100, 200	(-)
2) ペンテトラゾールけいれん	マウス	po	50, 100, 200	(-)
(4) 睡眠増強作用	マウス	po	1, 50, 100	(-)
(5) 筋弛緩作用	マウス	po	1, 50, 100	(-)
(6) 鎮痛作用	マウス	po	1, 50, 100	(-)
(7) 正常体温に対する作用	マウス	po	50, 100, 200	(-)
(8) 脳波に対する作用				
1) 自発脳波	ネコ	iv	3	(-)
2) 覚醒脳波	ネコ	iv	3	(-)
(9) 条件回避反応	ラット	po	50, 100, 200	(-)
2. 運動知覚神経系				
(1) 脊髄反射電位に対する作用	ネコ	iv	3	(-)
(2) 貧血性除脳固縮に対する作用	ラット	iv	3	(-)
(3) 神経筋標本に対する作用	ラット	iv	1, 3	(-)
(4) 末梢性痛みに対する作用	モルモット	ia	0.3	(-)
(5) 局所麻酔作用	トノサマガエル	還流適用	$3 \times 10^{-4}M$	(-)
3. 自律神経系及び平滑筋				
(1) 上頸神経節に対する作用	ネコ	iv	3	(-)
(2) 眼瞼下垂	マウス	po	50, 100, 200	(-)
(3) 摘出平滑筋に対する作用				
1) 回腸	モルモット	in vitro	$3 \times 10^{-4}M$	(-)
2) 子宮ア, 非妊娠	ラット	in vitro	$3 \times 10^{-4}M$	(-)
イ, 妊娠	ラット	in vitro	$3 \times 10^{-4}M$	(-)
3) 大動脈	ウサギ	in vitro	$3 \times 10^{-4}M$	(-)
(4) 生体位平滑筋に対する作用				
1) 胃腸管運動	ネコ	iv	1, 3	(-)
2) 子宮運動	ラット	iv	3	(-)
(5) 胃液分泌に対する作用	ラット	胃内	30	(-)
		十二指腸内	30	(-)
(6) 胆汁及び膵液分泌に対する作用	ラット	iv	3	(-)
(7) 腸管輸送能に対する作用	マウス	po	30, 100, 300	(-)

## IX. 非臨床試験に関する項目

4. 呼吸循環器系				
(1) 呼吸数に対する作用	イヌ	iv	0.3, 1, 3	(-)
(2) 血圧に対する作用	イヌ	iv	0.3, 1, 3	(-)
(3) 心拍数に対する作用	イヌ	iv	0.3, 1, 3	(-)
(4) 心電図に対する作用	イヌ	iv	0.3, 1, 3	(-)
(5) 大腿動脈血流量に対する作用	イヌ	ia	0.3, 1mg	(-)
(6) 心筋収縮力に対する作用	イヌ	ia	0.3, 1mg	(-)
(7) 中枢性昇圧反応に対する作用	ネコ	iv	3	(-)
5. 腎機能に対する作用				
(1) 尿量	イヌ	iv	3	(-)
(2) Na <sup>+</sup> 及びK <sup>+</sup> 排泄	イヌ	iv	3	(-)
(3) クレアチニンクリアランス	イヌ	iv	3	(-)
(4) 腎動脈血流量	イヌ	iv	3	(-)
6. 血液に対する作用				
(1) 溶血作用	ラット	in vitro	1, 3mg/ml	(-)
(2) 凝固	ラット	in vitro	1, 3mg/ml	(-)
7. その他の作用				
(1) 起炎作用	ラット	足蹠内	200, 400 µg	(-)
(2) 抗炎症作用	ラット	po	1, 50, 100	(-)
(3) 皮膚刺激作用	ウサギ	塗布	0.3g	(-)
(4) 血管透過性亢進に対する作用	マウス	po	1, 50, 100	(-)

### (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

#### 1) 急性毒性<sup>37)</sup> LD<sub>50</sub> 値 (g/kg)

動物		投与経路		
種	性別	経口	皮下	腹腔内
マウス (ICR)	♂	>4.0*	1.3	0.19
	♀	>4.0*	1.9	0.19
ラット (SD)	♂	>2.0*	1.9	0.90
	♀	>2.0*	2.1	0.78
イヌ (ビーグル)	♂	>1.2*	—	—

\* 投与可能最大値

マウス及びラットの LD<sub>50</sub> 値は各投与経路において性差は認められなかったが、経路間の差異が著明に認められた。また、マウス、ラット及びイヌにおいて、経口投与では極めて低毒性であった。

#### 2) 急性毒性症状

マウス、ラットともに、皮下及び腹腔内投与の高用量群において、投与直後から運動抑制、抑うつ、立毛がみられ、自発運動の低下が進み、投与6～8時間後から死亡例がみられ、以後鎮静状態のまま食欲不振などにより消瘦し、投与2～5日以内に用量に対応して死亡が発現した。一方、経口投与においては、

## (2) 反復投与毒性試験

38-40)

投与可能最大量を投与したにもかかわらず、一般症状で特に異常は認められなかった。

1) ラット経口投与 (13 週間連日強制的投与) において、最高用量 700mg/kg/日 (投与可能最大量) では、病理組織学的に腎臓で軽度の器質的变化が認められたが機能検査で変化を認めるまでには至らなかった。上記以外に著変はみられず、経口的に極めて低毒性であることが認められた。

最大無作用量は、39mg/kg/日と推定された。

2) イヌ経口投与 (90 日連日強制的投与) において、96mg/kg/日以上投与群で用量依存性に、動物は大量に投与されたウベニメクスの直接接触による消化管の消化吸収障害及び食欲抑制 (アミノ酸等の摂取不足) から低アルブミン血症 (アルブミン量の減少) を来し、血液浸透圧の低下による溶血性貧血が持続的軽微に発生した (赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の軽度の減少) ことが推察され、これに関連する軽微な組織学的所見が骨髄、肝臓及び脾臓に観察されたが、高用量連日投与の蓄積性を示す著明な毒性標的臓器は認められなかった。

最大無作用量は、38.4mg/kg/日と推定された。

3) ラット経口投与 (混餌 78 週間) において、最高用量 25mg/kg/日投与群では、投与初期 (一過性) の脱毛 (少数例)、軽度の体重増加抑制及び赤血球関連検査値の正常値範囲内での減少傾向 (雄) が認められた以外に著変はみられず、長期連続投与による毒性の蓄積性を示す標的臓器は認められなかった。

最大無作用量は、10mg/kg/日と推定された。

4) イヌ経口投与 (540 日間連続強制的投与) において、最高用量 96mg/kg/日投与群の雌雄各 1/3 例に、亜急性毒性試験と同様の異常所見 (食欲の減退、アルブミン量の減少、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少等) が投与前で一過性に観察されたが、長期連日投与の蓄積性による毒性標的臓器は認められなかった。

最大無作用量は、38.4mg/kg/日と推定された。

## (3) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期 (ラット)、器官形成期 (ラット、ウサギ)、周産期及び授乳期 (ラット) 投与試験において、本剤による催奇形性作用は認められなかった。

また、動物実験 (ラット) で胎児発育不全が報告されている。

## (4) その他の特殊毒性

本剤には、抗原性及び変異原性は認められなかった。また、眼粘膜刺激性はなかった。

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
2. 有効期間又は使用期限	使用期限 3年 (PTPシート及び外箱に表示)
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	該当しない
(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)	くすりのしおり：有り 「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照
(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	ベスタチンカプセル 10mg：100 カプセル ベスタチンカプセル 30mg：30 カプセル、100 カプセル
7. 容器の材質	PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
8. 同一成分・同効薬	該当しない
9. 国際誕生年月日	1987年3月31日
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> 2008年3月13日 ベスタチンカプセル 10mg・30mg <承認番号> ベスタチンカプセル 10mg 22000AMX00882 ベスタチンカプセル 30mg 22000AMX00884

<参考>

旧販売名：ベスタチン 10 カプセル  
 製造販売承認年月日：1987 年 3 月 31 日  
 承認番号：(62AM) 第 429 号  
 旧販売名：ベスタチン 30 カプセル  
 製造販売承認年月日：1987 年 3 月 31 日  
 承認番号：(62AM) 第 430 号

11. 薬価基準収載年月日

2008 年 6 月 20 日

12. 効能又は効果追加、  
 用法及び用量変更  
 追加等の年月日  
 及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評  
 価結果公表年月日  
 及びその内容

再審査結果公表年月日：1994 年 3 月 4 日  
 薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

1987 年 3 月 31 日～1993 年 3 月 30 日（終了）

15. 投薬期間制限医薬  
 品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9 桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ベスタチンカプセル 10mg	109260801	4299002M1034	620007080
ベスタチンカプセル 30mg	109261501	4299002M2030	620007081

17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Umezawa, H. et al.: BESTATIN, AN INHIBITOR OF AMINOPEPTIDASE B, PRODUCED BY ACTINOMYCETES.  
J. Antibiotics 29(1), 97-99, 1976.
- 2) 栗田宗次他：ベスタチンによる成人急性非リンパ性白血病の免疫療法。癌と化学療法 11(12), 2742-2750, 1984.
- 3) 太田和雄他：ベスタチンによる成人急性非リンパ性白血病の免疫療法の追跡調査成績。癌と化学療法 13(4), 1017-1025, 1986.
- 4) 太田和雄：ベスタチンその後の展開—ベスタチンによる免疫療法の比較試験展望。BIOTHERAPY 4(11), 1727-1736, 1990.
- 5) 社内資料
- 6) 浦部晶夫他：診断と治療 82(5), 861-870, 1994.
- 7) 小林透他：Biotherapy 10(6), 873-878, 1996.
- 8) A. T. Look et al.: Human myeloid plasma membrane glycoprotein CD13 (gp150) is identical to aminopeptidase N.  
J. Clin. Invest. 83, 1299-1307, 1989.
- 9) Richard A. Ashmun et al.: Metalloprotease activity of CD13/aminopeptidase N on the surface of human Myeloid Cells.  
Blood 75(2), 462-469, 1990.
- 10) 安部史紀他：ウベニメクス（ベスタチン）の免疫調節作用と抗腫瘍作用ならびにその発現機序に関して。  
BIOTHERAPY 4(11), 1708-1718, 1990.
- 11) 石塚雅章：ベスタチン。治療学 20(1), 65-68, 1988.
- 12) 渋谷京一他：ウベニメクス（ベスタチン）のヒト骨髄細胞および白血病細胞株に対する作用とその機序の解析。  
BIOTHERAPY 4(3), 791-795, 1990.
- 13) Talmadge, J. E. et al.: IMMUNOTHERAPEUTIC PROPERTIES OF BESTATIN: MECHANISM OF ACTIVITY.  
Recent Results of Bestatin, Tokyo, PP.8-25, 1986.
- 14) Talmadge, J. E. et al.: Hematopoietic and therapeutic properties of Bestatin in normal and myelosuppressed mice.  
Biomed. & Pharmacother. 45, 61-69, 1991.
- 15) Talmadge, J. E. et al.: Immunomodulatory and Therapeutic Properties of Bestatin in Mice.  
Cancer Research 46, 4505-4510, 1986.
- 16) Schorlemmer, H. U. et al.: Ability of the Immunomodulating Dipeptide Bestatin to Activate Cytotoxic Mononuclear Phagocytes.  
Cancer Research 43, 4148-4153, 1983.



- 17) Schorlemmer, H. U. et al. : Studies on the Mechanisms of Action of the Immunomodulator Bestatin in Various Screening Test Systems. Behring Inst. Mitt. 74, 157-173, 1984.
- 18) Bruler-Rosset, M. et al. : Acceleration of Age Associated Immune Decline and Mortality by Early Repeated Administration of Bestatin to C57BL/6 Mice. J. Biological Response Modifiers. 5, 176-190, 1986.
- 19) MÜLLER, W. E. G. et al. : PROPERTIES AND SPECIFICITY OF BINDING SITES FOR THE IMMUNOMODULATOR BESTATIN ON THE SURFACE OF MAMMALIAN CELLS. Int. J. Immunopharmac. 4(5), 393-400, 1982.
- 20) Yamashita, T. et al. : AUTORADIOGRAPHIC STUDY OF TISSUE DISTRIBUTION OF [<sup>3</sup>H] UBENIMEX IN IMC CARCINOMA-BEARING MICE: Int. J. Immunopharmac. 12(7), 755-760, 1990.
- 21) Fujimoto, S. et al. : REGULATION OF THE IMMUNE RESPONSE TO TUMOR ANTIGENS I. Immunosuppressor Cell in Tumor-Bearing Hosts. J. Immunol. 116(3), 791-799, 1976.
- 22) Fujimoto, S. et al. : REGULATION OF THE IMMUNE RESPONSE TO TUMOR ANTIGENS II. The Nature of Immunosuppressor Cells in Tumor-Bearing Hosts. J. Immunol. 116(3), 800-806, 1976.
- 23) Yamauchi, K. et al. : DIFFERENTIAL ACTIVATION OF CYTOTOXIC AND SUPPRESSOR T CELLS AGAINST SYNGENEIC TUMORS IN THE MOUSE. J. Immunol. 123(4), 1653-1658, 1979.
- 24) 藤本重義他 : C T L療法  
日本臨床 癌治療学 (上) 46 増刊号 400-409, 1988.
- 25) Fujimoto, S. et al. : Selective stimulation and inactivation of cytotoxic and suppressor T cells in tumor immunity. Immunobiology and immunotherapy of cancer ed. by Terry, W. and Yamamura, Y. vol. 6, Elsevier North Holland, pp.147-157, 1979.
- 26) Shibuya, K. et al. : ENHANCEMENT OF INTERLEUKIN 1 AND INTERLEUKIN 2 RELEASES BY UBENIMEX. J. Antibiotics 40(3), 363-369, 1987.
- 27) Noma, T. et al. : INCREASED SENSITIVITY OF IL2-DEPENDENT CULTURED T CELLS AND ENHANCEMENT OF IN VITRO IL2 PRODUCTION BY HUMAN LYMPHOCYTES TREATED WITH BESTATIN. Int. J. Immunopharmac. 6(2), 87-92, 1984.
- 28) Kishter, S. et al. : Production of and Response to Interleukin -2 by Cultured T Cells: Effects of Lithium Chloride and Other Putative Modulators. J. Biological Response Modifiers 4, 185-194, 1985.

- 29) Sekine, K. et al.: Leukemia 13, 729-734, 1999.
- 30) Fujii, H. et al.: Jpn. J. Antibiotics 49(12), 1109-1114, 1996.
- 31) Abe, F. et al.: EFFECT OF BESTATIN ON SYNGENEIC TUMORS IN MICE.  
Gann. 75, 89-94, 1984.
- 32) Bruley-Rosset, M. et al: LEVAMISOLE AND BESTATIN IN IMMUNODEFFICIENT AGED MICE.  
In Small Molecular Immunomodifiers of Microbial Origin, Japan Scientific Societies Press, 59-69, 1981.
- 33) Ebihara, K. et al: THE EFFECT OF UBENIMEX ON *N*-METHYL-*N'*-NITRO-*N*-NITROSOGUANIDINE-INDUCED STOMACH TUMOR IN RATS.  
J. Antibiotics 39(7), 966-970, 1986.
- 34) Tsuruo, T. et al: INHIBITION OF LYMPH NODE METASTASIS OF P388 LEUKEMIA BY BESTATIN IN MICE.  
J. Antibiotics 34(9), 1206-1209, 1981.
- 35) Abe, F. et al: ENHANCEMENT OF ANTITUMOR EFFECT OF CYTOTOXIC AGENTS BY BESTATIN.  
J. Antibiotics 38(3), 411-414, 1985.
- 36) Koyama, M. et al: Simultaneous Determination of Bestatin and p-Hydroxybestatin, a Major Metabolite, in Human by Gas Chromatography Mass Spectrometry.  
Biomedical Mass Spectrometry 7(9), 372-376, 1980.
- 37) Sakakibara, T. et al: TOXICOLOGICAL STUDIES ON BESTATIN. I. ACUTE TOXICITY TEST IN MICE, RATS AND DOGS.  
Jpn. J. Antibiotics 36(11), 2971-2984, 1983.
- 38) 萩原隆夫他: Bestatinの毒性研究 ラットにおける亜急性毒性試験およびその回復試験。応用薬理 27(3), 401-415, 1984.
- 39) Ito, K. et al: TOXICOLOGICAL STUDIES ON BESTATIN. II. SUBACUTE TOXICITY TEST AND RECOVERY STUDY IN BEAGLE DOGS.  
Jpn. J. Antibiotics 36 (11), 2985-3052, 1983.
- 40) Ito, K. et al: TOXICOLOGICAL STUDIES ON BESTATIN. III. CHRONIC TOXICITY TEST AND RECOVERY STUDY IN BEAGLE DOGS.  
Jpn. J. Antibiotics 36 (11), 3053-3193, 1983.

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

- |                     |       |
|---------------------|-------|
| 1. 主な外国での発売<br>状況   | 該当しない |
| 2. 海外における臨床<br>支援情報 | 該当しない |

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし



文献請求 No.	BST-10
----------	--------

日本化薬 医療関係者向け情報サイト  
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2018年6月作成  
BST-10-DAI-201806-7-1-00