

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

免疫抑制剤

劇薬
処方せん医薬品

スパニジン[®]点滴静注用100mg

グスペリムス塩酸塩製剤
Spanidin[®] for I.V. Infusion 100mg

剤形	注射剤
規格・含量	1バイアル中にグスペリムス塩酸塩を 100mg 含有する凍結乾燥製剤である。
一般名	和名：グスペリムス塩酸塩 洋名：gusperimus hydrochloride
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7月29日 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発売年月日：1994年4月21日
開発・製造販売 ・発売・提携 販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
担当者の連絡 先・電話番号・ F A X 番号	☎

本 I F は 2011 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用下さい

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の特徴及び有用性……………1

II 名称に関する項目

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

III 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分……………4
2. 物理化学的性質……………4
3. 有効成分の各種条件下における安定性……………5
4. 有効成分の確認試験法……………5
5. 有効成分の定量法……………5

IV 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 注射剤の調製法……………6
4. 製剤の各種条件下における安定性……………6
5. 溶解後の安定性……………7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7
7. 混入する可能性のある夾雑物……………7
8. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
9. 製剤中の有効成分の定量法……………8
10. 容器の材質……………8
11. その他……………8

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 用法及び用量……………9
3. 臨床成績……………9

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……………15
2. 薬理作用……………15

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………24
2. 薬物速度論的パラメータ……………29
3. 吸収……………30
4. 分布……………30
5. 代謝……………32
6. 排泄……………35
7. 透析等による除去率……………36

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……………37
2. 禁忌内容とその理由……………37
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由……………37
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由……………37
5. 慎重投与内容とその理由……………37
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………37
7. 相互作用……………39
8. 副作用……………39
9. 高齢者への投与……………44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………44
11. 小児等への投与……………44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………44
13. 過量投与……………45
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）……………45
15. その他の注意……………45
16. その他……………45

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 46
2. 毒性…………… 46

X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…………… 48
2. 貯法・保存条件…………… 48
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 48
4. 承認条件…………… 48
5. 包装…………… 48
6. 同一成分・同効薬…………… 48
7. 国際誕生年月日…………… 48
8. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 48
9. 薬価基準収載年月日…………… 48
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の
年月日及びその内容…………… 48
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…………… 48
12. 再審査期間…………… 49
13. 長期投与の可否…………… 49
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 49
15. 保険給付上の注意…………… 49

XI 文献

1. 引用文献…………… 50
2. その他の参考文献…………… 52
3. 文献請求先…………… 52

XII 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 53

XIII 備考

- その他の関連資料…………… 54

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1981年、微生物化学研究所竹内富雄博士らは、*Bacillus laterosporus* の培養ろ液中より、新規物質を単離した¹⁾。

この物質は化学構造中にスペルミジン及びグアニジンを含むことより、スパガリンと命名された。スパガリンはマウス白血病系腫瘍に強い抗腫瘍作用を示すことが見いだされ¹⁾、次いで、その後の研究から強力な免疫抑制作用を示すことが明らかにされた²⁾。数多くの類縁化合物が合成されたが、スパガリンの15-位の水酸基が脱離されたデオキシスパガリンが抗腫瘍作用及び免疫抑制作用において最も強力であったので^{3~9)}、本化合物を開発化合物として選定した。

日本化薬株式会社と宝酒造株式会社は、1988年より腎移植後の拒絶反応の治療における臨床試験を開始し、有用性を確認した^{10~13)}。

スパガリンは、従来の拒絶反応治療薬に効果を示さない症例に対しても効果を発揮する^{13~15)}ことなどから、腎移植後の拒絶反応薬として期待された。

1994年1月19日、効能・効果を「腎移植後の拒絶反応（促進型及び急性）の治療」として製造販売承認の認可を受け、商品名スパニジン注として発売した。

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形表示を変更し、含量の表示を含めることとし、2008年7月29日に「スパニジン点滴静注用100mg」として承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

〈基礎的特徴〉

1. 2次細胞傷害性Tリンパ球（2次CTL）誘導において、CTL前駆細胞からCTLへの成熟過程の後期、CTLからCTLエフェクター細胞への増殖及び分化を阻害する¹⁶⁾。
2. 活性化Bリンパ球に直接作用し抗体産生能を抑制する^{6,17)}。
3. インターロイキン2（IL-2）の産生能を抑制しない¹⁸⁾。
4. 急性拒絶反応に対し、予防効果・治療効果を示す^{9,10,19)}。
5. 低分子化合物であるため抗原性がみられない。

〈臨床的特徴〉

1. 促進型拒絶反応および急性拒絶反応に対して効果が認められている¹⁴⁾。
2. メチルプレドニゾン・パルス療法との併用により効果が増強する^{14,15)}。
3. 抗原性が無いため繰り返し投与が可能である^{11,14)}。
4. 移植腎はもとより、肝臓、膵臓、心臓などの主要臓器に対する障害の少ない薬剤である^{11~14)}。
5. 主な副作用は骨髄抑制である^{11~14)}。
6. 透析回路を用いた実験において、本剤は透析により体外に除去されることが確認されている²⁰⁾。

I 概要に関する項目

<製剤上の特徴>

- ・ 凍結乾燥製剤のため安定性がよい。
- ・ 乳糖を添加することによって、主成分の安定化及び賦形効果が得られている。

<安全性の特徴>

総症例 983 例（承認時 270 例、使用成績調査 713 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 68.7%であり、主なものは、血小板減少 40.7%、白血球減少 39.3%、ヘモグロビン減少 18.8%、赤血球減少 17.6%、ヘマトクリット減少 14.6%、顔面潮紅 5.0%、顔面のしびれ感 4.7%、ALT（GPT）上昇 3.8%等であった。〔再審査終了時〕

Ⅱ 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	スパニジン®点滴静注用 100mg
(2) 洋名	Spanidin® for I.V. Infusion 100mg
(3) 名称の由来	化学構造中にスペルミジン及びグアニジンを有することより、スパニジンと命名した。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	グスペリムス塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	gusperimus hydrochloride (JAN)
3. 構造式又は示性式	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_6 \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_3 \text{---} \text{NH}_2 \cdot 3\text{HCl} \\ \parallel \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH} \qquad \qquad \qquad \text{OH} \end{array}$
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₇ H ₃₇ N ₇ O ₃ · 3HCl 分子量：496.90
5. 化学名 (命名法)	日本名：(±)-1-アミノ-19-グアニジノ-11-ヒドロキシ-4,9,12- トリアザノナデカン-10,13-ジオン三塩酸塩 (IUPAC) 英名：(±)-1-amino-19-guanidino-11-hydroxy-4,9,12-triazanonadecane-10,13-dione trihydrochloride (IUPAC)
6. 慣用名、別名、 略号、記号番号	デオキシスパガリン、DSG、GUS NKT-01
7. CAS登録番号	85468-01-5

Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 規制区分

劇薬

2. 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

各種溶媒に対する溶解性を日局の方法により測定した結果を表 1 に記載する。

表 1 グスペリムス塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	1 g を溶かすに要する溶媒量	溶解性
水	1 mL 未満	極めて溶けやすい
ギ 酸	1 mL 未満	極めて溶けやすい
メ タ ノ ー ル	15mL	やや溶けやすい
エ タ ノ ー ル	200mL	溶けにくい
ア セ ト ニ ト リ ル	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
氷 酢 酸	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
ア セ ト ン	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
エ ー テ ル	10,000mL 以上	ほとんど溶けない

各種溶媒に対する溶解度を液体クロマトグラフ法により求めた結果を表 2 に記載する。

表 2 グスペリムス塩酸塩の溶解度 (22±1)

溶 媒	溶解度 (W/V%)	溶 媒	溶解度 (W/V%)
メ タ ノ ー ル	7.58	氷酢酸	<0.005
エ タ ノ ー ル	0.85	アセトン	<0.005
アセトニトリル	<0.005	エーテル	<0.005

(3) 吸湿性

75%RH 中 7 日放置で吸湿度 30%に達し、吸湿性が認められた。

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

明確な融点も分解点も示さない。

(5) 酸塩基解離定数

pka=8.7 (一級アミン)、他の 2 個の解離基の pka 値は得られなかった。

(6) 分配係数

n-オクタノールと水に対する分配では n-オクタノールにはまったく移行しなかった。

(7) その他の主な示性値

pH：5.0～6.5

旋光度：1%水溶液について測定したところ、旋光性は認められなかった。

赤外吸収スペクトル：臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3400cm^{-1} 、 2930cm^{-1} 、 1661cm^{-1} 、 1538cm^{-1} 及び 675cm^{-1} 付近に吸収を認める。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分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	試験結果
長期	10℃ 暗所	36ヶ月	ガラス瓶 密栓	変化なし
熱	40℃ 暗所	4ヶ月	無色ガラスアンプル	分解生成物の増加 pH低下・含量低下 熱に対して不安定
	50℃ 暗所	15日		
	60℃ 暗所	20日		
湿度	25℃64%RH 暗所	4ヶ月	無色ガラス瓶 開放	水分・分解生成物の増加 pH低下・含量低下 加湿に対して不安定
光	白色蛍光灯下 1000Lx	900時間	無色ガラスアンプル	変化なし 光に対して安定
	近紫外線蛍光灯下	36時間		
加速試験	25℃75%RH 暗所	6ヶ月	無色ガラス瓶 密栓	分解生成物のわずかな増加 他の試験項目にはほとんど 変化なし

4. 有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応：(1) グアニジノ基の確認

(2) 第一アミンの確認

(2) 赤外吸収スペクトル：臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3400cm^{-1} 、 2930cm^{-1} 、 1661cm^{-1} 、 1538cm^{-1} 及び 675cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(3) 定性反応：塩化物の定性反応を呈する。

5. 有効成分の定量法

過塩素酸による非水滴定法により定量する。

0.1N過塩素酸 1 mL = 16.564mg $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl}$

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

〈区分〉

用時溶剤に溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

〈規格〉

1 バイアル中にグスペリムス塩酸塩を 100mg 含有する。

〈製剤の性状〉

白色の粉末または塊である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 4.5~6.0 (本剤 1 バイアルを注射用水 5 mL に溶解時)

浸透圧比 : 約 1 (本剤 1 バイアルを注射用水 4 mL に溶解時の生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中にグスペリムス塩酸塩を 100mg 含有する。

(2) 添加物

添加物として、乳糖水和物 200mg、pH 調整剤を含有する。

3. 注射剤の調製法

適量の注射用水、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解し、更に 100~500mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。

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	試験結果
長期保存	15℃ 暗所	48ヶ月	無色ガラス アンプル	ごくわずかの分解生成物の増加 他の試験項目値に変化なし安定
熱	40℃ 暗所	6ヶ月	無色ガラス瓶 開放	着色・含量低下・分解生成物の増加 温度が高いほど変化が大きい 熱に不安定
	50℃ 暗所	3ヶ月		
湿度	40℃75%RH 暗所	6ヶ月	無色ガラス アンプル	40℃の条件下と同じ変化あり 水分の増加なし 湿度の影響を受けない
光	直射日光下	6日	無色ガラス瓶 密封	変化なし
	白色蛍光灯下 1000Lx	75日		
	近紫外線蛍光灯下	3日		
加速試験	25℃75%RH	6ヶ月	無色ガラス瓶 密栓	分解生成物のわずかな増加 他の試験項目にはほとんど変化なし

5. 溶解後の安定性

基本輸液への溶解後の安定性について、25℃ 4日間までの保存について調べた結果を次表に記載する。

表 スパニジンの各種輸液に溶解後の安定性

輸液種類	スパニジン濃度 (mg/mL)	試験項目	保存期間			
			配合直後	1日	2日	4日
注射用水	25	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.3	5.3	5.3	5.4
		残存率*	100	100.2	100.1	98.1
生理食塩液	25	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.1	5.1	5.1	5.2
		残存率*	100	100.1	100.3	98.6
生理食塩液	0.2	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.9	5.9	5.6	5.8
		残存率*	100	100.1	98.1	96.7
5%ブドウ糖液	0.2	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.7	4.7	4.8	4.8
		残存率*	100	101.4	99.8	98.6

*溶解直後の値に対するスパニジンの残存率 (%) で示した。

(結果)

25℃、4日間までの保存において安定であった。

6. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

(参考文献)

幸保文治：注射用塩酸グスペリムス（デオキシスパガリン）の配合変化
医薬ジャーナル 30(1)：443-448、1994

7. 混入する可能性のある夾雑物

(±)-1-アミノ-19-グアニジノ-11-エトキシ-4, 9, 12-トリアザノナデカン-10, 13-ジオン三塩酸塩 (GUS-2)

(±)-1-アミノ-19-グアニジノ-11-ヒドロキシ-5, 9, 12-トリアザノナデカン-10, 13-ジオン三塩酸塩 (GUS-3)

7-グアニジノヘプタンアミド塩酸塩 (GUS-4)

1-アミノ-11-ジヒドロキシ-4, 9-ジアザウンデカン-10-オン二塩酸塩 (GUS-7)

IV 製剤に関する項目

- | | |
|-----------------------|---|
| 8. 製剤中の有効成分
の確認試験法 | 呈色反応：(1) グアニジノ基の確認
(2) 第一アミンの確認
T L C法：展開溶媒：n-ブタノール・ギ酸・ピリジン・アセトン混液
(4 : 2 : 2 : 1)
薄 層 板：薄層クロマトグラフ用シリカゲル
判 定：展開した薄層板にニンヒドリン試液を噴霧したとき、試料溶
液及び標準溶液から得たそれぞれの主スポットは帯紫褐色を
呈し、それらの Rf 値は等しい。 |
| 9. 製剤中の有効成分
の定量法 | 液体クロマトグラフ法により定量する。
充 填 剤：オクタデシルシリル化したシリカゲル (5 μm)
展開溶媒：リン酸 (1→250)・アセトニトリル混液 (23 : 2) に 1-ペンタンスルホ
ン酸ナトリウムを溶かしたもの。
検 出：紫外吸光光度計 (測定波長：205nm) |
| 10. 容器の材質 | 無色透明のガラスバイアル。 |
| 11. その他 | |

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

腎移植後の拒絶反応（促進型及び急性）の治療。

2. 用法及び用量

本剤は、通常、成人にはグスペリムス塩酸塩として1日1回、体重1kg当たり3～5mgを注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で溶解し、更に100～500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、3時間かけて点滴静注する。
なお、投与期間は連続7日間とするが、患者の病態に応じ連続10日間投与することもできる。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

臨床試験における有効率は75.3% (122/162) であった。

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

第I相臨床試験

癌患者10例に対し、本剤20～320mg/m²を単回投与（5例）、20～500mg/m²/dayを連日5日間投与（28例）、を行った結果、本剤の投与量規制因子は、骨髄抑制（白血球数減少、血小板減少、ヘモグロビン減少）としびれ感等の異常知覚と結論され、連日5日間投与における最大耐量は、500mg/m²/dayと考えられる。

注）本剤の承認されている用法・用量は、1日1回3～5mg/kgである。

(3) 探索的試験：用量 反応探索試験

前期第II相試験¹¹⁾

腎移植後拒絶反応を起こした35人の患者の40回の拒絶反応に対して、本剤1日1回、連日5日、40, 80, 120, 180, 220mg/m²を3時間かけて静脈内持続投与し、77.5%の有効率を得た。

注）本剤の承認されている用法・用量は、1日1回3～5mg/kgである。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量 反応試験

1. 至適投与量設定試験（後期第II相試験1）

後期第II相試験¹²⁾

腎移植後の拒絶反応治療に対する至適投与量を設定する目的で、後期第II相試験1が施行され、無作為化割付比較試験の方法により有効性及び安全性を検討した。

前期第II相試験¹¹⁾において実際に投与された量を体重換算すると1.1～7.1mg/kgであった。そこで、本試験は最高投与量を7mg/kg、最低投与量は単独投与で確実に薬効が期待できると考えた3mg/kgとし、それに中間の5mg/kgを加えた3群間の比較試験とした。本試験結果より、有効性、安全性を総合的に考慮し、スパニジンの投与量は3～5mg/kgの1日1回投与が適切であるとの結論を得た（表1-1、1-2、1-3参照）。

V 治療に関する項目

表 1-1 全般有効度

投与量群	評 価				計	有効率 (\geq 有効)	検 定
	著 効	有 効	やや有効	無 効			
3 mg	6 例	12 例	2 例	2 例	22 例	82%	ns ¹⁾
5 mg	7 例	9 例	0 例	7 例	23 例	70%	

1) H-test (Kruskal-Wallis) ns : 有意差なし

全般有効度：以下の基準を参考にして主治医が4段階で評価

著 効：血清 Cr 値がベースラインまで低下

有 効：血清 Cr 値が低下したがベースラインまで下がらない

やや有効：血清 Cr 値の上昇を止めた

無 効：血清 Cr 値の上昇が止まらない

表 1-2 全般安全度

投与量群	評 価				計	安全率	検 定
	安 全	ほぼ安全	安全とはいえない	問題がある			
3 mg	10 例	14 例	0 例	0 例	24 例	42%	ns ¹⁾
5 mg	11 例	14 例	1 例	0 例	26 例	42%	

1) H-test (Kruskal-Wallis) ns : 有意差なし

全般安全度：自覚症状、他覚症見、検査所見の経過から主治医が以下の4段階で評価

①安全である ②ほぼ安全である ③安全とはいえない ④問題がある

表 1-3 全般有用度

投与量群	評 価				計	有用率 (\geq 有用)	検 定
	非常に有用	有用	少し有用	有用でない			
3 mg	10 例	8 例	2 例	2 例	22 例	82%	ns ¹⁾
5 mg	7 例	9 例	0 例	8 例	24 例	67%	

1) H-test (Kruskal-Wallis) ns : 有意差なし

全般有用度：全般有効度、全般安全度を総合的に評価し、主治医が以下の4段階で評価

①非常に有用性がある ②有用性がある ③少し有用性がある ④有用性はない

2. 投与期間設定試験（後期第Ⅱ相試験2）¹³⁾

前期第Ⅱ相試験及び至適投与量設定試験は原則として5日間で実施された。しかし、5日未満で拒絶反応が寛解したとの理由で投与を終了した例はなく、薬効不十分と考えられる投与終了後2週間以内の拒絶反応の再発もみられることから、5日間より長い投与期間の試験を実施し、最適な投与期間を検討することとした。腎移植後6カ月以内に拒絶反応を発症した症例に、スパニジンを単独で5 mg/kg 1日1回、3時間かけて静脈内持続投与7～10日間連日投与し、至適投与量設定試験の結果と併せて至適投与期間の検討を行った。

1) 全般有効度は至適投与量設定試験の5 mg/kg/日、5日間投与群に比較して著効率、やや有効以上率で勝り、2週間以内の拒絶反応の再発率も低下した。
(表 1-1 と表 2-1)

全般安全度ではほぼ安全以上の安全率は同程度であったが、安全とされた率では投与量設定試験の方が高かった。(表 1-2 と表 2-2)

2) 4～7日間投与症例（7日群）と8～10日間投与症例（10日群）との比較では全般有効度で10日群が優れ、全般安全度で7日群が優れていた。（表2-1と表2-2）

表 2-1 全般有効度

投与期間群	評価				計	有効率		
	著効	有効	やや有効	無効		著効	≥有効	≥やや有効
全症例	14例	8例	3例	5例	30例	47%	73%	83%
7日群	10例	6例	2例	4例	22例	45%	73%	82%
10日群	4例	2例	1例	1例	8例	50%	75%	88%

7日群と10日群間に有意差なし 評価基準は投与量設定試験に同じ

表 2-2 全般安全度

投与期間群	評価				計	安全率	
	安全であった	ほぼ安全であった	安全とはいえない	問題がある		安全	≥ほぼ安全
全症例	5例	22例	2例	1例	30例	17%	90%
7日群	4例	17例	0例	1例	22例	18%	95%
10日群	1例	5例	2例	0例	8例	13%	75%

7日群と10日群間に有意差なし 評価基準は投与量設定試験に同じ

表 2-3 全般有用度

投与期間群	評価				計	有用率	
	非常に有用	有用	少し有用	有用性なし		非常に有用	≥有用
全症例	7例	15例	3例	5例	30例	23%	73%
7日群	6例	10例	2例	4例	22例	27%	73%
10日群	1例	5例	1例	1例	8例	13%	75%

7日群と10日群間に有意差なし 評価基準は投与量設定試験に同じ

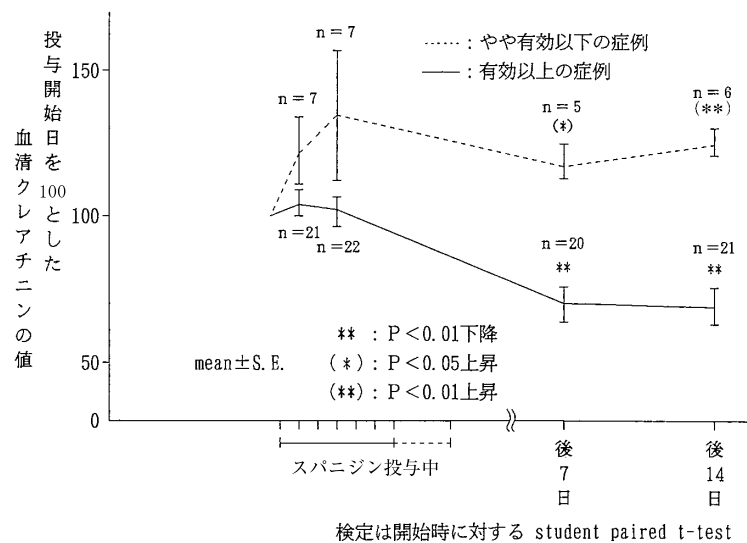


図 1 有効以上及びやや有効以下症例の血清 Cr 値変動図

V 治療に関する項目

有効以上と判定された症例の血清クレアチニン値はスパニジン投与開始後3日目より低下し、投与終了後14日においても低下傾向がみられた。

(まとめ)

以上の成績から、スパニジンの投与方法は1日3～5mg/kg、連日7日投与が適切と判断されるが、治療効果と患者の状態によっては副作用を十分モニターしながら10日間まで投与が可能と考えられた。

<参考>

一般臨床試験¹⁴⁾

腎移植後に難治性で使用できる他の治療薬がない促進型あるいは急性拒絶反応を発症した73人の患者の拒絶反応に対し、スパニジンを3～7mg/kg/日連続5～10日間投与し治療効果を検討した。

1) 全般有効度層別解析 (表1)

- ① 拒絶反応の種類別では急性拒絶反応における有効率が高率であった。
- ② 使用方法では一次単独投与及び追補単独投与より併用投与 (MP-パルス療法との併用) の有効率が高かった。

表1 全般有効度層別解析

層別項目			評価 ^{注)}		計	有効率
			≧有効	≧やや有効		
拒絶反応	種類	促進型	1例	1例	2例	50%
		急性	50例	21例	71例	70%
	時期	～6カ月	23例	11例	34例	68%
		7～24カ月	19例	8例	27例	70%
		25カ月以上	9例	3例	12例	75%
拒絶反応 予防薬剤		CsA+Mz+PSL(MP)	31例	11例	42例	73%
		CsA+Az+PSL(MP)	9例	5例	14例	64%
		その他	11例	6例	17例	65%
スパニジン	投与量	3ないし4mg/kg	4例	3例	7例	57%
		5mg/kg	45例	18例	63例	71%
		6ないし7mg/kg	2例	1例	3例	67%
	投与期間	5日間以内	42例	17例	59例	71%
		7日間	5例	4例	9例	56%
		10日間	4例	1例	5例	80%
	使用方法	一次単独	13例	11例	24例	54%
		追補単独	14例	8例	22例	64%
		併用	24例	3例	27例	89%

注) 評価基準は投与量設定試験に同じ。

CsA: シクロスポリン Az: アザチオプリン Mz: ミゾリビン
PSL: プレドニゾロン MP: コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム

2) 有効性二重層別解析 (表 2)

- ① スパニジンの投与方法を単独投与と併用投与に分け、拒絶反応の種類による二重層別解析を行った。急性拒絶反応において、単独投与に対して併用投与の有効率が高かった。

表 2 有効性二重層別解析

層別項目		拒絶反応の種類	
		促進型	急性
スパニジン 使用方法	単独投与	1/1 (100%)	26/45 (58%)
	併用方法	0/1 (0%)	24/26 (92%)
x ² -検定		ns	**

「有効」以上例/症例 **P<0.01 ns:有意差なし

2) 比較試験

該当資料なし

第Ⅲ相比較臨床試験を行わなかった理由

移植医療における課題は移植腎の生着を確保することである。その生着率の向上は、ひとえに拒絶反応の予防又は治療の成否にかかっている。それゆえ移植医療においては、拒絶反応の予防又は治療のために可能な限りの手段が講じられており、しかも治療薬剤が限られている現在の医療現場においては、比較臨床試験の実施は倫理的に極めて困難な状況であると判断される。また、本剤はクレアチニン値の変動という客観的指標で評価される臨床試験において一次及び追補単独投与で有効であり、MP との併用投与では更に高い有効率が得られているので、その有用性はじゅうぶんに認められたと判断し、比較臨床試験は実施しなかった。

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査及び特別調査では、90 施設から 713 人に対する治療成績が 928 例回収された。

主な副作用の発現率は血小板減少 39.1% (279/713 例)、白血球減少 33.8% (241/173 例)、ヘモグロビン減少 17.1% (122/713 例)、赤血球減少 16.1% (115/713 例)、しびれ感 8.1% (60/713 例)、ほてり感 7.6% (54/713 例)、等であった。また、重篤な副作用は 713 例中 160 例 (22.4%) に発現した。

主な重篤な副作用の発現率はヘモグロビン減少 9.0% (65/713 例)、血小板減少 8.4% (60/713 例)、赤血球減少 8.3% (59/713 例)、白血球減少 5.6% (40/713 例) 等であった (Ⅷ-8-(2)参照)。

V 治療に関する項目

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

(特別調査)

腎・肝機能低下患者に対しての本剤の投与量・投与方法と血中濃度の推移および血中濃度と副作用に関する情報の収集を目的として12施設、85例を収集した。

(まとめ)

1. 使用成績調査等において副作用の発現傾向は承認時と比較して、その種類及び発現頻度に変化はなかった。
2. 安全性に影響を及ぼす因子として腎・肝機能低下患者で副作用の発現が高くなり、また副作用発現率が用量に依存して高くなった。
3. 小児(44例)及び高齢者(1例)では副作用の種類及び頻度に特異な傾向は認められなかった。
4. 本剤による2回目又は3回目の治療が行われた症例においては、治療回数による副作用発現率に差はなかった。
5. 本剤の血中濃度と副作用発現の関係を調査する目的で特別調査を実施したが、腎・肝機能低下及び副作用発現症例で血中濃度(C_{max})が高くなるという結果は得られなかった。

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

ムロモナブーCD3、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、シクロスポリン、プレドニゾロン、ミゾリビン、アザチオプリン、タクロリムス水和物、ミコフェノール酸 モフェチル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

免疫担当細胞群

スパニジンあるいはスパニジンの安定誘導体を用いた基礎研究の結果、細胞傷害性Tリンパ球（CTL）誘導及び抗体産生を抑制する機序について、現時点で判明していることを記述する。

〈細胞傷害性Tリンパ球誘導の抑制¹⁶⁾〉

- (1) スパニジンは動物実態での2次細胞傷害性Tリンパ球（2次 CTL）誘導において、CTL 前駆細胞（PCTL）から CTL への成熟過程の後期、CTL から CTL エフェクター細胞への増殖及び分化を阻害する。スパニジンは、マウス及びヒトリンパ球混合培養反応（MLR）においても CTL 誘導を阻害した。またスパニジンの安定誘導体は試験管内での2次 CTL の誘導も抑制し、その抑制作用は過剰量のインターロイキン2（IL-2）を添加しても影響を受けなかった。
- (2) スパニジンの安定誘導体の存在下において、ヒト MLR でのリンパ球サブセットについて調べたところ、キラー/サプレッサーマーカーである CD8 陽性細胞数が減少しており、さらに IL-2 レセプターを発現した細胞傷害性T細胞 IL-2 要求株（CTLL-2）の IL-2 依存性増殖を抑制した。
- (3) スパニジンは IL-2 産生を阻害しない。

以上のことからスパニジンは、IL-2 レセプターを発現した CTL が IL-2 に反応してエフェクター細胞となるまでの増殖及び分化の過程を直接抑制すると考えられる。

VI 薬効薬理に関する項目

(抗体産生の抑制^{6,17)})

- (1) スパニジンは、リポポリサッカライド (LPS) やフィコールのようなT細胞非依存性抗原に対する抗体産生を抑制する。特に、スパニジンが胸腺欠損マウスにおいて抗 LPS 抗体産生を抑制したことは、スパニジンがB細胞に直接作用することを示唆している。
- (2) 試験管内実験においてもスパニジン及び安定誘導体は、LPS で刺激したマウスの脾細胞による抗体産生、pokeweed マイトジェン存在下でのヒトB細胞による抗体産生並びに IL-2 存在下でのヒト活性化B細胞による抗体産生を抑制した。

以上のことから、スパニジンの抗体産生抑制作用はB細胞に直接作用してその機能を抑制することによると考えられる。

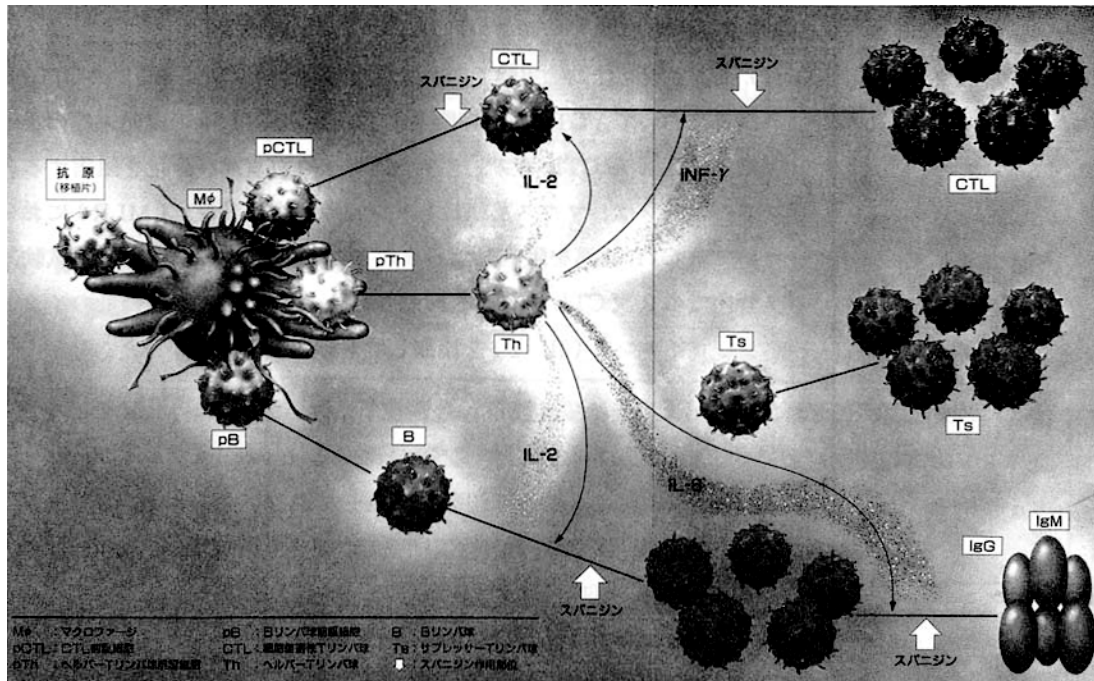


図 スパニジンの推定作用機序

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1. 細胞傷害性Tリンパ球（CTL）の増殖に対する効果

マウス同種反応性二次 CTL 誘導に対する作用¹⁶⁾

C57BL/6 マウスに 10^7 個のマイトマイシンC処理した P815 細胞（ターゲット細胞：T）を 0 日と 7 日に腹腔内に接触して二次 CTL を誘導した。

二次 CTL 誘導に対する、スパニジンの投与時期の影響を調べた結果を表 1 に記載する。スパニジンを 4～7 日、7～10 日及び 11～14 日に投与したとき、二次 CTL の誘導が強く抑制された（図）。

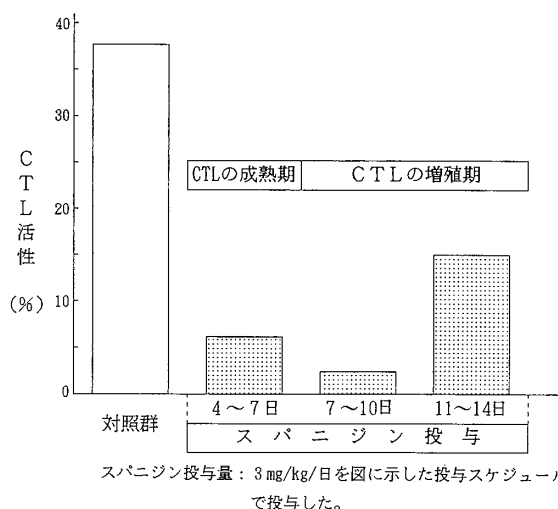


図 in vivo での二次 CTL 誘導に対するスパニジンの効果

CTL 活性は、14 日目に測定した。その方法は C57BL/6 の脾細胞を反応細胞とし、⁵¹Cr 標識した P815 細胞とを 4 時間培養し、その上清中に遊離した ⁵¹Cr を測定して、次式から求めた。

$$\text{CTL 活性 (\%)} = \frac{({}^{51}\text{Cr 実験上遊離} - {}^{51}\text{Cr 自然遊離})}{({}^{51}\text{Cr 最大遊離} - {}^{51}\text{Cr 自然遊離})} \times 100$$

2. 抗体産生に対する効果

(1) 活性化Bリンパ球の抗体産生に対する作用¹⁷⁾

ヒト組み換え型 IL-2^{*1)} の存在下で SAC^{*2)} で活性化したヒト B リンパ球の培養開始と同時にスパニジンを添加し、7 日間培養し、その培養上清中の IgG 量を測定した。スパニジン添加群では IgG 量が著しく低下した（図）。

*1) ヒト組み換え型 IL-2：100 単位/mL

*2) SAC：Staphylococcus aureus Cowan strain I

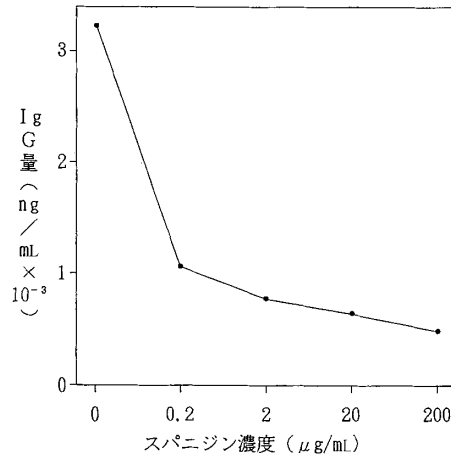


図 活性化Bリンパ球の抗体産生に対するスパニジンの効果

(2) Tリンパ球依存性抗原感作による抗体産生に対する作用⁶⁾

BALB/CマウスにT細胞依存性抗原として水酸化アルミニウムゲルに吸着したDNP-EA^{*1)}で腹腔内感作し、スパニジンを感じ作日から14日間連日腹腔内投与した後、血漿中の抗DNP IgG産生量^{*2)}を測定した。

スパニジンは投与量依存的に抗DNP IgG産生量を低下させた(図)。

*1) DNP-EA: ジニトロフェニル化卵白アルブミン

*2) 抗DNP IgG産生量: BALB/Cマウス5匹の平均値

DNP-EA投与量: 1 μg

採血日: 感作後14日目

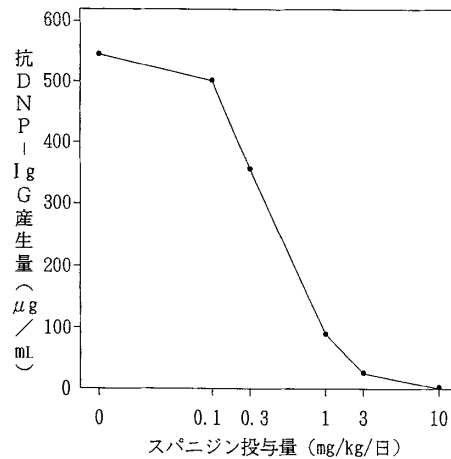


図 DNP-EAに対する抗体産生におけるスパニジンの効果
(日本化薬総合研究所)

3. インターロイキン2 (IL-2) 産生能に対する効果

同種皮膚移植ラットの脾細胞の IL-2 産生能に対する作用¹⁸⁾

SHR ラットの尾皮膚片を F344 ラットの背部に移植し、移植翌日よりスパニジン 3 mg/kg/日又はシクロスポリン 25mg/kg/日をそれぞれ 22 日間連続腹腔内又は経口投与した。投与終了の翌日に脾臓を摘出し、脾細胞の IL-2 産生能の検討に供した。脾細胞をコンカナバリン A (ConA) 存在下又は非存在下で 48 時間培養し、その培養上清を IL-2 依存性 CTLL-2 細胞と共に 24 時間培養した。培養終了の 6 時間前に [³H]-チミジンを添加し、CTLL-2 細胞への [³H]-チミジンの取り込みを測定し、IL-2 活性の指標とした。

スパニジン投与群では、IL-2 産生能が対照群に比較して有意に上昇した。一方、シクロスポリン投与群では IL-2 産生能は有意に低下した。スパニジンはシクロスポリンと異なり、IL-2 産生能抑制作用をもたないことが示された (図)。

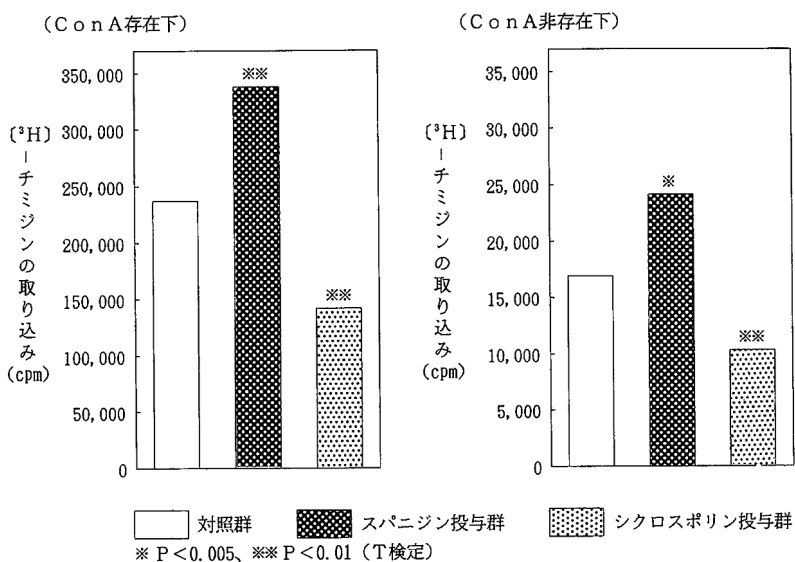


図 同種皮膚移植ラットの脾細胞の IL-2 産生に対する作用

4. 予防目的投与による急性拒絶反応の発症抑制効果

1) 急性拒絶反応に対する予防効果

(1) ラット同種移植モデルにおける急性拒絶反応に対する予防効果¹⁹⁾

WKAK ラットの尾皮膚片 (5×10mm) を F344 ラットの背部に移植し、スパニジン移植の翌日から10日間連日腹腔内投与した。

移植した皮膚片が褐色に変わったときを、急性拒絶反応によって移植片が壊死した日と定めた。

図1に記載するように、スパニジンは1.5～12mg/kgの移植片の生着日数の中間値を有意に延長させた。

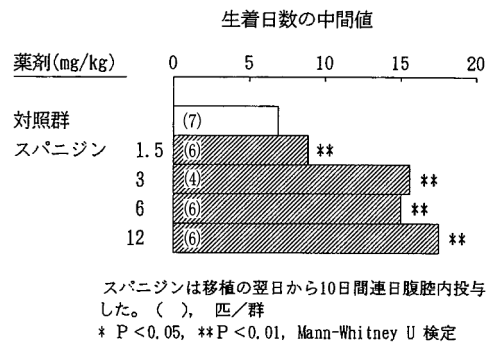


図1 ラット同種皮膚移植におけるスパニジンの拒絶反応の治療効果

次に、スパニジンとシクロスポリン (CsA) の併用効果を上記の評価系で検討した。

スパニジン 1.5mg/kg と CsA 6.25mg/kg 及び 12.5mg/kg との併用は、各々、各単剤より生着日数の中間値を有意に延長させた (図2)

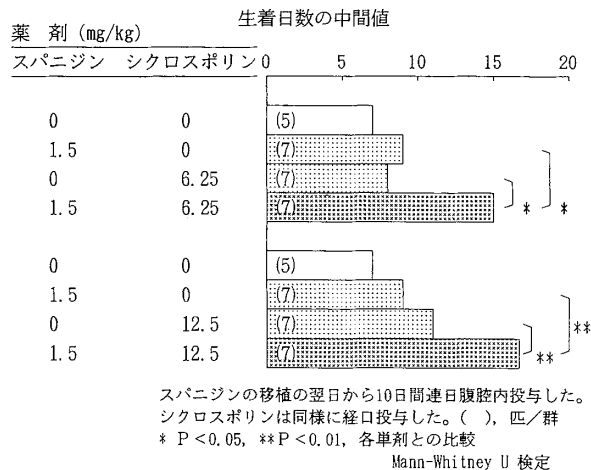


図2 ラット同種皮膚移植におけるスパニジン及びシクロスポリンの併用効果

(2) イヌ腎移植モデルにおける急性拒絶反応に対する予防効果¹⁰⁾

血縁犬間での移植を避けるために、ドナー犬（腎提供犬）とレシピエント犬（被移植犬）は、それぞれ異なる繁殖場から入手した。腎移植後、経時的に静脈血を採血し、血漿クレアチニン値を測定し、急性拒絶反応の指標とした。スパニジンを移植翌日から移植後 28 日まで、0.6mg/kg/日を連日、静脈内投与した。

(結果)

無処置対照群（Group I、図 1）では移植腎は、 10.4 ± 1.5 日で急性拒絶反応により廃絶したが、スパニジン投与群（Group II、図 2）では移植後 25 日目に死亡した 1 例を除いて残りの 5 例は、スパニジンを投与された 28 日間、移植腎機能は良好に保たれた。

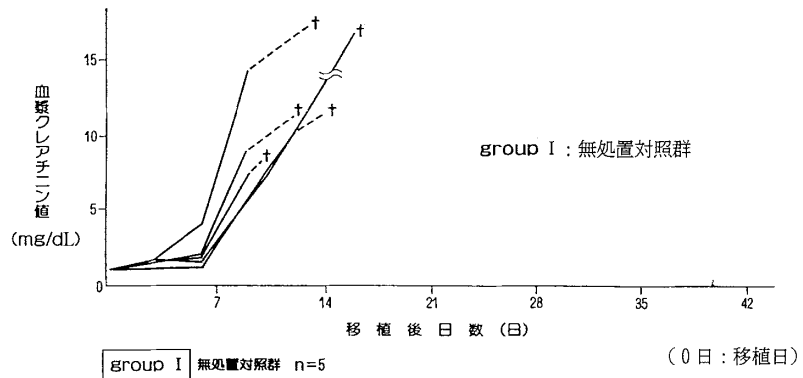


図 1 無処置対照犬における腎移植後の血漿クレアチニン値の変化

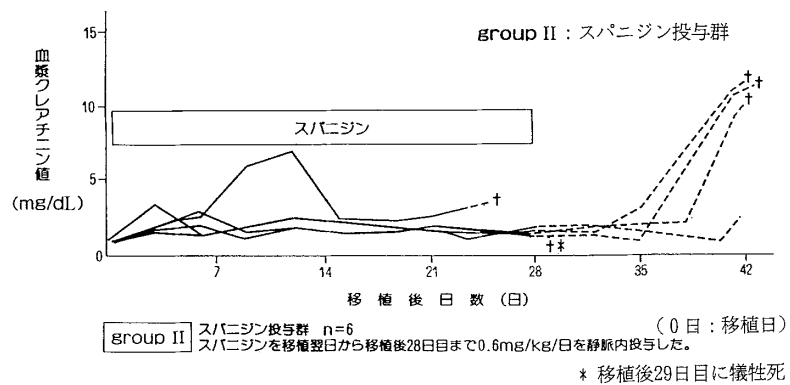


図 2 スパニジン投与犬における腎移植後の血漿クレアチニン値の変化

5. 進行している急性拒絶反応に対する治療効果

(1) ラット同種皮膚移植モデルにおける急性拒絶反応に対する治療効果¹⁹⁾

WKAH ラットの尾皮膚片を F344 ラットの背部に移植した。対照群の移植生着日数の中間値は6～7日であるので、移植後4日には既に急性拒絶反応が進行していた。

スパニジンの投与を移植後4日から開始したとき、移植翌日から投与したときより有意に移植片の生着を延長した(図1)。

一方、シクロスポリン(CsA)においては移植翌日からの投与群の方が、移植後4日からの投与群よりも生着日数の中間値は有意に延長した(図1)。

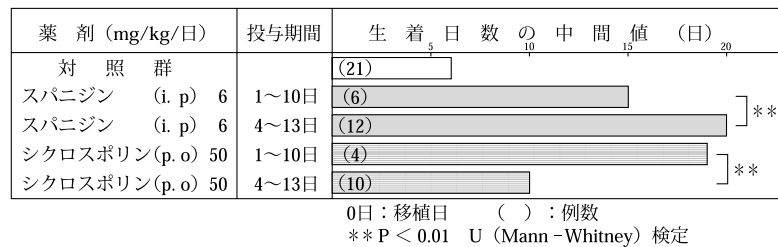


図1 ラット同種皮膚移植におけるスパニジンおよびシクロスポリンの拒絶反応の治療効果

次に、スパニジンとプレドニゾン(PSL)との併用効果を検討した結果を図2に記載する。

スパニジンと PSL との併用は各単剤より生着日数の中間値を有意に延長させた。

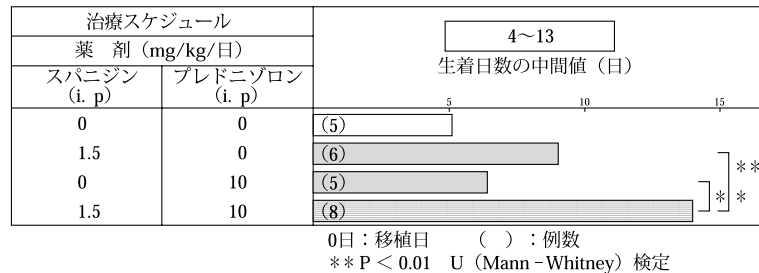


図2 ラット同種皮膚移植におけるスパニジンおよびプレドニゾン併用による効果

(2) 犬腎移植モデルにおける急性拒絶反応に対する治療効果⁹⁾

異なる繁殖場から得たドナー犬(腎提供犬)とレシピエント犬(被移植犬)を用い、腎移植を実施した。移植後、経時的に血漿クレアチニン値(P-Cr値)を測定し、急性拒絶反応の指標とした。

P-Cr値の有意な上昇を認めた時点からスパニジンの投与を開始した。一回の拒絶反応に対してスパニジン4.8mg/kgを2日間、2.4mgを次の2日間、1.2mg/kgを更に3日間、静脈内に投与した。

(結果)

4例のレシピエント犬において出現した9回の急性拒絶反応に対して、スパニジン投与した結果を図に示す。スパニジンは8回の急性拒絶反応において上昇したP-Cr値を正常値へ回復させた。

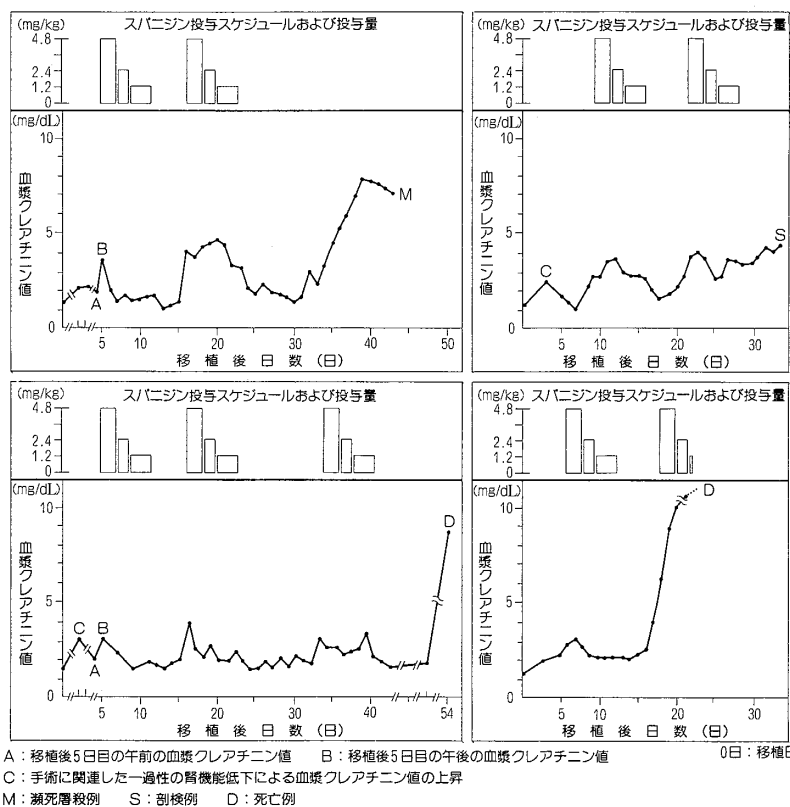


図 イヌ同種腎移植における急性拒絶反応に対するスパニジンの治療効果

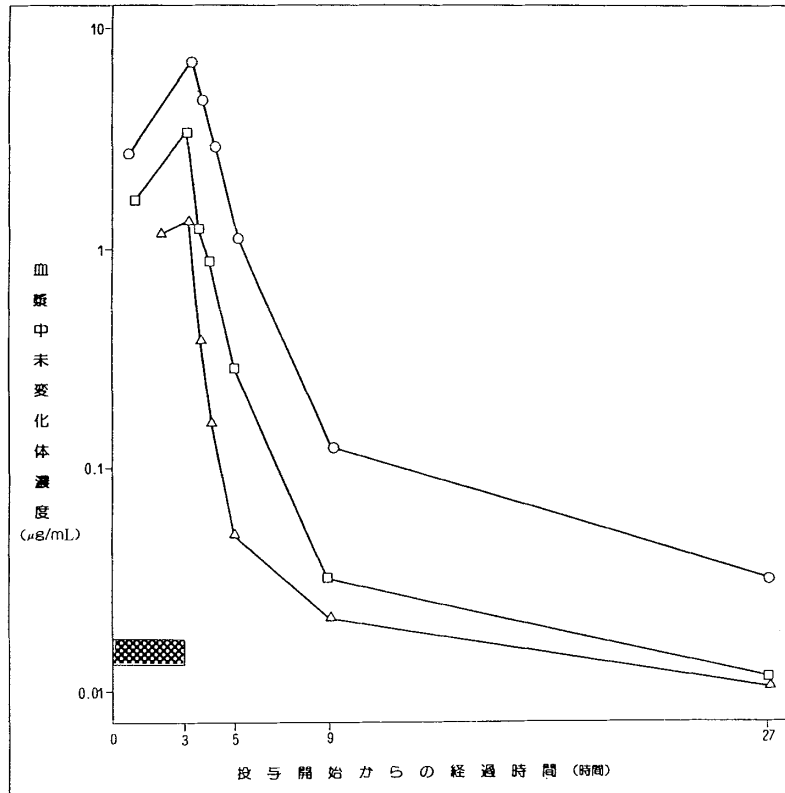
VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 (1) 治療上有効な血中濃度

1) 単回投与後の血漿中未変化体濃度の推移

腎臓機能が正常な癌患者（第 I 相試験）にスパニジンを 80~320mg/m²/日（約 2~8 mg/kg/日）で 3 時間の静脈内単回持続投与したときの血漿中未変化体濃度の推移を図に記載した。

このときの C_{max} は 1.32~6.77μg/mL で、C_{max} は投与量に依存して上昇した。



スパニジン投与量
△ : 80mg/m²/日(約2mg/kg/日) □ : 160mg/m²/日(約4mg/kg/日) ○ : 320mg/m²/日(約8mg/kg/日)
■ 持続投与

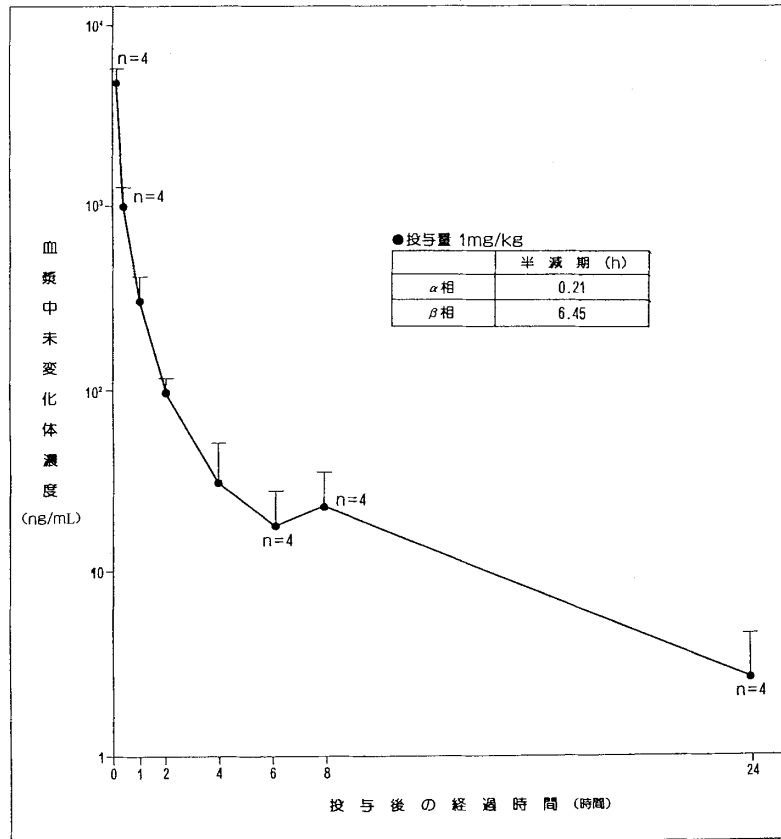
図 癌患者にスパニジンを静脈内単回投与時の血漿中濃度

<参考>

静脈内単回投与時の血漿中濃度

雄SD系ラットにスパニジン[®]を1mg/kgで静脈内単回投与をしたときの未変化体の投与後5分の血漿中濃度は $4.32 \pm 0.63 \mu\text{g/mL}$ であった(図)。

生物学的半減時間 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ は12.6分及び6.45時間であった。また、この時の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、血漿トータルクリアランス及び分布容積はそれぞれ $2.27 \mu\text{g/mL}$ 、 1.68mL/分 及び 943.2mL/kg と計算された。



日本化薬総合研究所

図 スパニジンの静脈内単回投与時の血漿中濃度

VII 薬物動態に関する項目

2) 反復投与時の血漿中未変化体濃度の推移

腎機能が正常な癌患者（第Ⅰ相試験）及び腎移植患者（第Ⅱ相試験）に、スパニジン[®]を $180\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ （約 $4.5\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）で5日間静脈内反復投与した結果、腎移植患者では消失半減期が長くなる傾向が認められたが（(3)表 1-(2)参照）、同投与量での C_{max} あるいは C_{max} の投与量依存性は図に示されるように癌患者と同様であった。

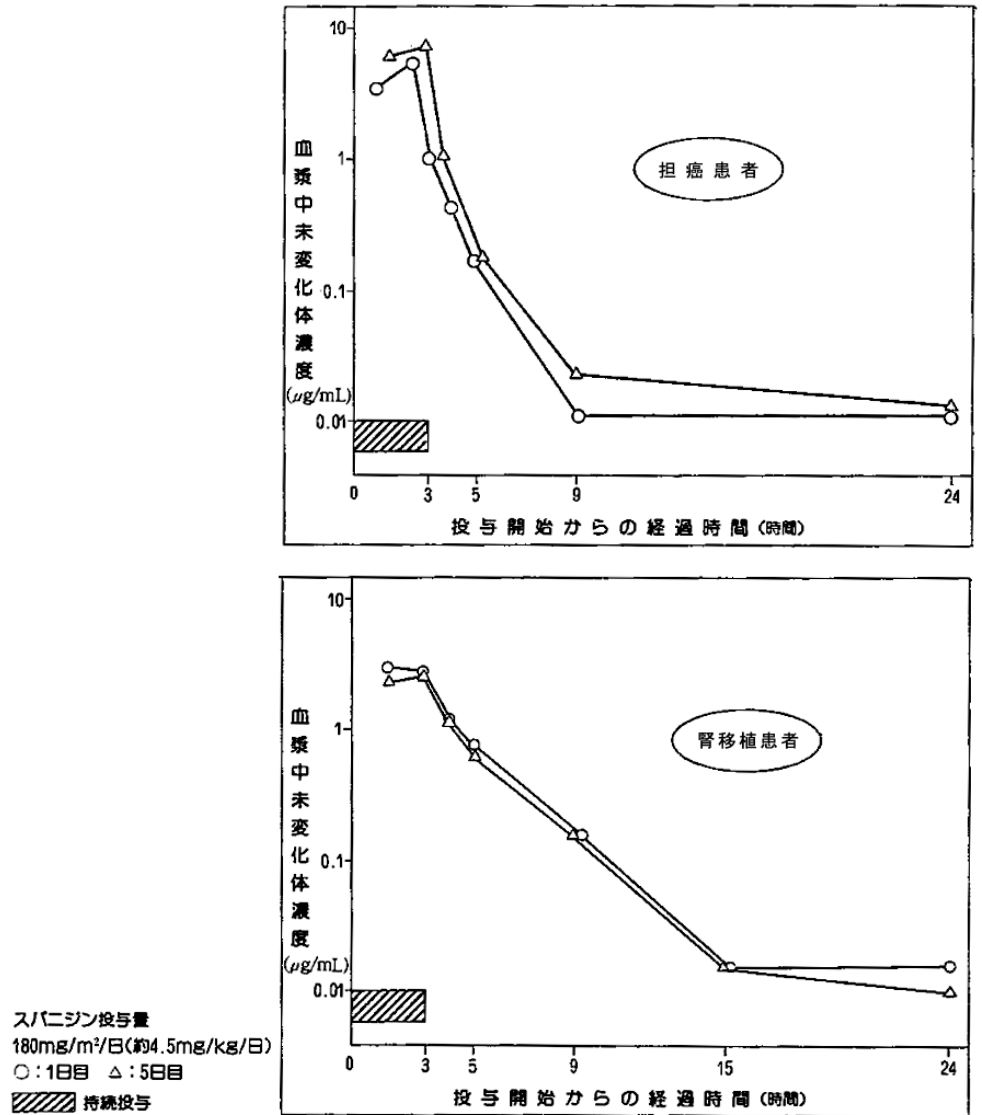


図 癌患者および腎移植患者でのスパニジン静脈内反復投与時の血漿中濃度

<参考>

静脈内反復持続投与時の血漿中濃度

雄ビーグル犬にスパニジン を 0.94~3.75mg/kg/h で 1日3時間、5日間静脈内反復投与したときの持続投与終了時に得られる血漿中濃度(5日間の平均値)は2.27~6.86 μ g/mL で、投与量に比例して増加した(図)。

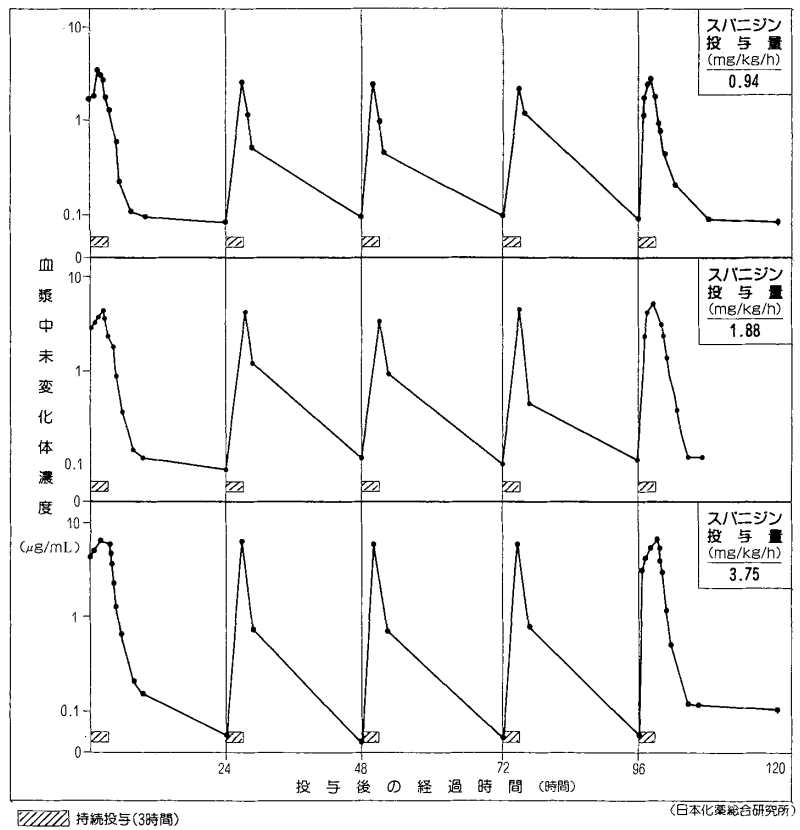


図 スパニジン静脈内反復持続投与時の血漿中濃度

VII 薬物動態に関する項目

また、投与1日目と投与5日目の薬物動態パラメーターに顕著な差は認められず、反復投与期間中の投与直前の血漿中濃度は、ほとんど変化しなかった。この結果から、ビーグル犬では未変化体として血漿中への蓄積はほとんどないと考えられた(表)。

表 イヌにスパニジン を 0.94~3.75mg/kg/h で静脈内持続投与(1日3時間)し、5日間反復投与したときの薬物動態パラメーター

パラメータ			投与量 (mg/kg/h)		
			0.94	1.88	3.75
半減期	α相(分) (0~30分)	1日目	17	13	7
		5日目	12	2	22
	β相(分) (1~4時間)	1日目	51	32	40
		5日目	69	32	46
	γ相(分) (6~21時間)	1日目	161	57	11
		5日目	161	12	93
AUC _{0-24h} (μg・時間/mL) (AUC _{0-9h} *)		1日目	8.07*	13.4*	26.8
		5日目	7.16*	13.8*	24.4
最大血漿中濃度 (μg/mL) (持続注入終了時)		1日目	2.46	4.28	7.01
		5日目	2.46	5.08	7.03
血漿トータルクリアランス (CLs) (mL/分)		1日目	68	83	95
		5日目	76	81	106
分布容積 (V _{dss}) (mL/kg)		1日目	335	374	832
		5日目	408	334	1162

データは平均値 (n = 2) を示す。

数値は生データより計算した。資料には記載されていない。

(2) 最高血中濃度到達時間

投与終了直後

(3) 通常用量での血中濃度

癌患者(第I相試験)及び腎移植患者(第II相試験)にスパニジンを20~500mg/m²/日で1日1回、3時間静脈内持続投与を5日間したときの薬物動態パラメーターを表1-(1)、(2)に示した。スパニジン未変化体の血漿中濃度と投与量は20~400mg/m²/日の範囲では線形性を示した。500mg/m²/日は、それ以下の投与量から予想される血漿中濃度よりも高く、代謝の飽和によるものと考えられた。事実、この用量では顔面しびれ等の副作用が出現し、この用量が臨床における最大耐量とされた。5日間反復投与時の1日目のC_{max}の平均は癌患者で0.38~17.04μg/mL(20~500mg/m²/日)であった。このときのスパニジン未変化体の血漿からの消失は2相性を示し、α相及びβ相の消失半減期は28分及び6.9時間であった。

腎移植患者における5日間静脈内反復持続投与時の薬物動態パラメーターを表1-(2)に示す。1日目のC_{max}の平均値は1.3~4.7μg/mL(40~220mg/m²/日)であった。腎移植患者ではスパニジンの消失半減期(α相)が長くなる傾向が認められるが、同投与量でのC_{max}の投与量依存性は癌患者の場合と同様であった。

表1 癌患者及び腎移植患者にスパニジン[®]を20~500mg/m²/日で1日3時間、5日間静脈内反復持続投与をしたときの薬物動態パラメーター

(1) 癌患者 (癌第I相試験)

投与量 (mg/m ² /日)	C _{max} (μg/mL)		AUC ₀₋₅ (μg・時間/mL)		t _{1/2α} (分)		t _{1/2β} (時間)	
	1日目	5日目	1日目	5日目	1日目	5日目	1日目	5日目
20(2)	0.38	0.45	0.98	0.97	29	28	—	—
40(2)	0.85	0.72	1.97	1.69	28	34	—	—
80(2)	1.57	1.16	3.97	2.58	29	37	—	—
120(3)	3.28	2.67	6.73	5.44	30	24	—	—
180(3)	5.51	6.96	11.51	14.48(2)	18	31	8.9	—
270(2)	6.36	3.18	14.30	9.12	16	24	4.8	—
400(5)	6.11	5.05	18.32(4)	14.02(3)	34	53	7.5(4)	—
500(4)	17.04	13.42(3)	43.04	48.82(2)	37(3)	54(2)	2.9(1)	—

各値は平均値を示す。 症例数を () 内に示す。 — : 計算できず

(2) 腎移植患者 (移植第II相試験)

投与量 (mg/m ² /日)	C _{max} (μg/mL)		AUC ₀₋₅ (μg・時間/mL)		t _{1/2α} (分)		t _{1/2β} (時間)	
	1日目	5日目	1日目	5日目	1日目	5日目	1日目	5日目
40(1)	1.3	1.4	5.9	7.5	101	270	22.5	—
80(3)	2.0	1.6	5.3	4.8	43	43	11.6(2)	25.6(1)
120(8)	2.4	2.4(7)	8.1(8)	8.0(7)	58	61(7)	7.4(1)	10.8(2)
180(7)	4.7	4.1	15.3	13.2	53	53	—	9.6(2)
220(5)	4.7	4.3	15.4(4)	17.7(4)	64	63(4)	16.6(2)	—

各値は平均値を示す。 症例数を () 内に示す。 — : 計算できず

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

<参考>

臨床における最大耐量とされた500mg/m²/日を投与した時、13.42~17.04μg/mLであった((3)表1-(1)参照)。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

VII 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス	該当資料なし 〈参考〉 イヌの血漿中トータルクリアランスについては 1-(1)-2) の〈参考〉を参照。
(5) 分布容積	該当資料なし 〈参考〉 イヌの分布容積については 1-(1)-2) の〈参考〉を参照。
(6) 血漿蛋白結合率	試験管内におけるヒト血漿蛋白との結合率（2時間）は 22.4%であった。
3. 吸 収	注射部位より。
4. 分 布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし 〈参考〉 雄 SD 系ラットに ¹⁴ C]スパニジン及び ³ H]スパニジンを混合して 1 mg/kg 静脈内投与した時の組織内濃度を参考にとすると、血液・脳関門は通過しにくいと推測される。 (5)参照
(2) 胎児への移行性	該当資料なし 〈参考〉 雌 SD 系ラット（妊娠 18~19 日目）に ¹⁴ C]スパニジン及び ³ H]スパニジンを同時に 1 mg/kg で静脈内単回投与をしたとき、胎盤には母獣腎臓に次ぐ高い放射能の分布が認められた。しかし、全胎児への放射能の分布は ¹⁴ C]放射能で 0.3%（4 時間値）以下、 ³ H]放射能で 0.6%（24 時間値）以下であった。また、全身オートラジオグラムで ¹⁴ C]放射能の移行はほとんど認められなかったことから、スパニジンの胎児移行性は低いと考えられた。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考〉

哺育中の雌SD系ラットに $[^{14}\text{C}]$ スパニジン及び $[^3\text{H}]$ スパニジンを同時に静脈内投与したときの乳汁中濃度は投与後1時間で $0.44\mu\text{g/mL}$ となり、以後減衰した。乳汁中濃度/血漿中濃度は投与後48時間まで1より大きく、スパニジンの乳汁への移行が示された。

(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〉

単回投与による生体分布

雄SD系ラット（各時点 $n=3$ ）に $[^{14}\text{C}]$ スパニジン及び $[^3\text{H}]$ スパニジンを混合して 1m/kg で静脈内単回投与を行ったときの $[^{14}\text{C}]$ 放射活性の組織内濃度を表に示す。組織内濃度の結果から、投与後5分で中枢神経系を除く全身への速やかな放射能の分布が示された。特に腎臓、軟骨、肝臓、肺、唾液腺などに血漿と同等又はそれ以上の放射能が認められた。これらの結果から、スパニジンは組織移行性が高いが血液-脳関門は通過しにくいと考えられた。

VII 薬物動態に関する項目

表 スパニジン静脈内単回投与時の組織、臓器内濃度（ラット）

組織・器官名	5分	1時間	24時間	120時間
肝 臓	313.3± 369.8	525.3± 63.7	92.9± 9.9	20.0± 2.2
脾 臓	287.7± 361.1	316.3± 55.2	77.0± 18.0	21.4± 3.4
膵 臓	331.7± 405.1	214.7± 127.1	28.7± 4.0	14.9± 1.4
腸間膜リンパ	444.0± 532.7	359.7± 79.4	48.7± 15.7	17.3± 1.8
胃	436.0± 518.3	322.0± 100.3	33.7± 9.5	13.2± 2.1
盲 腸	549.7± 689.8	421.0± 78.1	54.0± 16.4	14.1± 3.7
大 腸	528.7± 651.3	393.3± 125.1	49.3± 16.9	14.7± 0.8
小 腸	350.0± 406.6	423.7± 56.9	36.3± 13.2	12.2± 0.9
腎 臓	3418.0± 4418.1	5216.0± 817.7	2186.3± 543.5	762.2± 38.7
副 腎	545.3± 604.2	518.7± 39.9	117.3± 29.9	86.7± 33.4
膀 胱	513.7± 666.8	620.3± 253.7	46.0± 14.0	36.0± 9.3
辜 丸	127.3± 148.8	157.0± 65.4	21.7± 2.1	16.8± 0.6
前 立 腺	229.7± 263.1	247.0± 72.0	69.0± 31.6	27.2± 3.2
精 囊	229.3± 214.6	295.7± 34.5	53.3± 8.3	23.4± 2.7
骨 髄	419.0± 568.9	428.3± 95.4	141.3± 31.9	109.2± 45.5
筋 肉	181.0± 200.6	174.3± 53.5	33.7± 7.4	14.1± 0.5
脂 肪	121.7± 135.9	136.7± 33.5	18.3± 1.5	34.9± 2.5
皮 膚	499.7± 635.2	385.7± 151.6	35.7± 5.8	17.8± 5.1
心 臓	690.3± 693.7	305.0± 111.3	28.7± 5.5	14.8± 1.9
肺	782.3± 799.7	547.0± 163.2	120.0± 38.9	46.1± 2.1
胸 腺	217.3± 257.5	301.7± 46.1	90.3± 28.0	21.3± 3.0
軟 骨	566.0± 755.3	1229.0± 269.9	43.0± 15.6	54.2± 28.2
大 脳	30.7± 31.2	30.3± 11.4	8.0± 1.0	11.4± 0.3
小 脳	33.3± 27.8	32.3± 9.0	14.0± 2.6	14.6± 4.9
甲 状 腺	891.7± 809.4	1456.3± 858.1	188.0± 67.6	198.8± 58.8
唾 液 腺	661.3± 867.5	453.0± 86.7	96.0± 28.8	46.3± 4.2
神 経	322.3± 255.2	719.7± 210.4	152.3± 9.9	40.1± 5.0
全 血 液	866.7± 897.8	413.3± 204.0	16.0± 6.1	3.6± 0.6
血漿(直接法)	1566.3± 1623.8	701.7± 404.0	4.0± 1.7	0.7± 0.2

(平均値±標準偏差、ng/g 組織あるいは ng/mL)

(日本化薬総合研究所)

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおいては主な代謝部位は肝臓であると推定されている。

<参考>

スパニジンの推定代謝経路

ラット、イヌ、ヒト及び in vitro の代謝物の検討から、スパニジンは図 1 に示す経路を経て代謝されるものと考えられた。すなわち、スパニジンはスペルミジン部分が代謝されやすく、グアニジノヘプタン酸部分は代謝を受けにくいことが判明した。また同定された代謝物の構造から、スパニジンの代謝にアミンオキシダーゼが関与していることが示唆され、スペルミジン代謝と類似していることが認められた。

VII 薬物動態に関する項目

ラット、イヌ及びヒトにおける尿中のスパニジン未変化体はラット>イヌ>ヒトの順に多く、このことはアミノキシダーゼを始めとするスパニジン代謝関連酵素活性の種差によるものと考えられた。

スパニジン及び類縁物質の略号の一覧表

略号	化学名（一般名）及び構造式
スパニジン	(±)-1-アミノ-19-グアニジノ-11-ヒドロキシ-4,9,12- トリアザノナデカン-10,13-ジオン三塩酸塩 (グスペリムス塩酸塩) $\text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_6\text{CONHCHCONH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2 \cdot 3\text{HCl}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <div style="text-align: center;"> \parallel NH </div> <div style="text-align: center;"> \mid OH </div> </div>
GUS-4	7-グアニジノヘプタンアミド塩酸塩 $\text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_6\text{CONH}_2 \cdot \text{HCl}$ <div style="display: flex; justify-content: center; width: 100%;"> <div style="text-align: center;"> \parallel NH </div> </div>
GUS-5	7-グアニジノヘプタン塩 $\text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ <div style="display: flex; justify-content: center; width: 100%;"> <div style="text-align: center;"> \parallel NH </div> </div>
GUS-7	1-アミノ-11-ジヒドロキシ-4,9-ジアザウンデカン-10-オン二塩酸塩 $\text{HOCHCONH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ <div style="display: flex; justify-content: center; width: 100%;"> <div style="text-align: center;"> \mid OH </div> </div>
GUS-8	(±)-19-グアニジノ-11-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-4,9,12- トリアザノナデカナル二塩酸塩 $\text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_6\text{CONHCHCONH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CHO} \cdot 2\text{HCl}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <div style="text-align: center;"> \parallel NH </div> <div style="text-align: center;"> \mid OH </div> </div>
GUS-10	(±)-19-グアニジノ-11-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-4,9,12- トリアザノナデカン酸塩酸塩 $\text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_6\text{CONHCHCONH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH} \cdot \text{HCl}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <div style="text-align: center;"> \parallel NH </div> <div style="text-align: center;"> \mid OH </div> </div>
GUS-12	(±)-1-アミノ-15-グアニジノ-7-ヒドロキシ-5,8-ジアザペンタデカ ン-6,9-ジオン二塩酸塩 $\text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_6\text{CONHCHCONH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <div style="text-align: center;"> \parallel NH </div> <div style="text-align: center;"> \mid OH </div> </div>
GUS-14	(±)-15-グアニジノ-7-ヒドロキシ-6,9-ジオキソ-5,8-ジアザペンタ デカン酸 $\text{H}_2\text{NCNH}(\text{CH}_2)_6\text{CONHCHCONH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <div style="text-align: center;"> \parallel NH </div> <div style="text-align: center;"> \mid OH </div> </div>

VII 薬物動態に関する項目

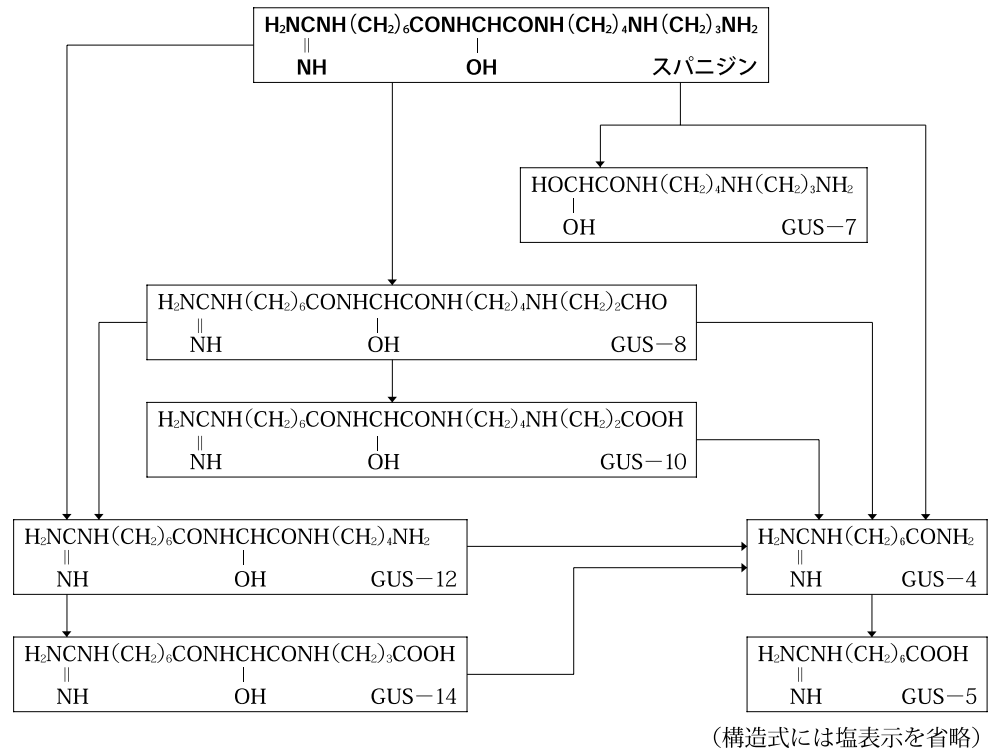


図1 スパニジンの推定代謝経路

肝臓及び腎臓内の代謝物組成比ならびに血漿中及び尿中代謝物の組成比を対比した結果、ラットでは主として肝臓で、イスでは肝臓の他腎臓での代謝が推定された。

(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

1) 血漿中代謝物

ヒト血漿中にはスパニジン未変化体に加えて GUS-12、GUS-8、GUS-14、GUS-10 及び GUS-4 が検出された。GUS-12 及び GUS-8 などの代謝物の消長はスパニジンに似ていた。GUS-10 及び GUS-14 などの代謝物の血漿中濃度は持続する傾向にあり、この傾向は腎移植患者で著しかった。血漿中に見い出されたこれら代謝物に毒性、抗体産生抑制作用は認められず、高濃度に存在する代謝物の副作用発現に関与する可能性は少ないものと考えられる。

2) 尿中代謝物

スパニジン を 5 日間静脈内反復持続投与したヒト尿中からスパニジン未変化体

に加えて6種の代謝物を同定し、HPLCにて定量した。癌患者 (n=16) ではスパニジンに加え、主代謝物として GUS-14 (16.2%)、GUS-8 (15.4%)、GUS-4 (15.2%) 及び GUS-10 (8.4%) が存在した。また GUS-12 及び GUS-5 も認められたがそれらの量は少なかった。GUS-7 も痕跡程度存在した。

腎移植患者では癌患者に対して未変化体 (3.6%)、GUS-12 (0.8%) 及び GUS-8 (7.0%) の排泄率が低く、また、GUS-4 (26.9%) 及び GUS-5 (5.1%) の排泄率は高かった。GUS-10 (5.9%) 及び GUS-14 (17.5%) などの代謝物は両患者間で差はなかった。

(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

腎臓を介して排泄される。

(2) 排泄率

5日間静脈内反復持続投与時のスパニジン未変化体の尿中排泄率を測定した。投与終了後24時間までの累積排泄率は癌患者(第I相試験)で12.0%(n=18)、腎移植患者(第II相試験)で3.9%(n=21)であった。更に6種の代謝物を含めた総排泄率(スパニジン換算量)を測定した結果(第I相試験;n=16、第II相試験;n=4)、スパニジン及び6種の代謝物を合わせた累積総排泄率は74.4%(第I相試験)及び66.7%(第II相試験)であり、ヒトにおけるスパニジンの主排泄経路は尿排泄であることが判明した。

<参考>

1) ラットにおける排泄

① 尿及び糞への排泄

雄SD系ラット(n=3)に ^{14}C スパニジンあるいは ^3H スパニジンを1mg/kgで静脈内単回投与をしたとき、投与後24時間までに ^{14}C 放射能の89.0%、 ^3H 放射能の84.7%、更に120時間までに ^{14}C 放射能の93.9%、 ^3H 放射能の88.8%が尿中に排泄された。投与後120時間までの ^{14}C 放射能及び ^3H 放射能の尿及び糞中への総排泄率は97.2%及び97.6%であり、これらの結果から、ラットにおけるスパニジンの主排泄経路は尿排泄であることが明らかとなった。

② 呼気中への排泄

雄SD系ラット(n=5)に ^{14}C スパニジン及び ^3H スパニジンを同時に1mg/kgで静脈内単回投与をしたとき、呼気中への ^{14}C 放射能の排泄率は投与後24時間までで0.01%、96時間までで0.04%であった。

③ 胆汁中への排泄

雄SD系ラット(n=5)に ^{14}C スパニジン及び ^3H スパニジンを同時に1

VII 薬物動態に関する項目

	<p>mg/kg で静脈内単回投与をしたとき、胆汁中には投与後 72 時間までに^[14C]放射能の 0.24%、^[3H]放射能の 0.49%が排泄されたにすぎなかった。</p> <p>2) イヌにおける排泄</p> <p>雄ビーグル犬 (n=3) に^[14C]スパニジン及び^[3H]スパニジンを同時に 0.3mg/kg で1日1回、5日間静脈内反復投与をしたときの放射能の尿及び糞中排泄について検討した。5回投与後 48 時間までで尿中に^[14C]放射能の 90%、^[3H]放射能の 79%が、また糞中には^[14C]放射能の 1.2%、^[3H]放射能の 1.3%が排泄された。これらの結果から、ビーグル犬における主排泄経路は尿排泄であることが判明した。</p>
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析 ²⁰⁾	透析回路を用いた実験において、本剤は透析により体外に除去されることが確認されている。
(3) 直接血液灌流	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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

妊婦又は授乳婦

〔「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

(理由)

本剤は動物実験において、乳汁中への移行が確認されており、また妊婦への使用経験がないため記載した。

3. 効能・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・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

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 骨髄抑制のある患者

〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕

(2) 出血性素因のある患者

〔出血傾向を増長させるおそれがある。〕

(3) 腎機能又は肝機能が著しく低下している患者

〔副作用(特に血液障害、消化器症状)の発現率が高くなる。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1) 免疫抑制療法及び腎移植患者の管理に精通している医師が使用すること。

(2) 拒絶反応の確定診断後に本剤を投与すること。

(3) 本剤の投与により**血液障害**が起こる場合があり、**投与開始後約2週目に最低値**となることが認められている。また、投与期間が長くなると血液障害の程度が強くなる傾向があるので、本剤の投与終了後も患者の状態を十分に観察すること。

(4) **腎機能又は肝機能が低下している患者**では副作用(特に血液障害、消化器症状)の発現率が高くなるので、減量するなど慎重に投与すること。

(5) 本剤の投与にあたっては、血漿中濃度の急激な上昇に伴う呼吸抑制の発現を避けるため、**必ず3時間かけて点滴静注**すること。

(6) 本剤を同一患者に再使用する場合には、**2週間以上の間隔をおき**使用すること。

(7) もし、透析を行う必要のある場合、本剤は**透析終了後**に投与すること。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (8) 免疫抑制療法は、二次的感染症（サイトメガロウイルス等）に対して感受性を高める可能性がある。もし、二次的感染が生じた場合には適切な治療を行うこと。
- (9) 免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

(理由)

- (1) 免疫抑制剤は使用を誤ると過剰免疫抑制による感染症発現等をきたすことが懸念されるため、同種同効品の使用上の注意に倣い記載した。
- (2) ムロモナブ-CD3 の使用上の注意に倣い記載した。
- (3) 本剤の最も発現率の高い副作用は骨髄抑制であり、本剤の投与終了後に最低値となること、また投与期間が長くなると骨髄抑制の程度が強くなる傾向があることから、投与終了後も患者の状態に十分注意する必要があるため記載した。
- (4) 腎機能又は肝機能が低下している患者では、骨髄抑制（白血球減少、血小板減少及び貧血）、消化器症状等の副作用発現率が高くなることが明らかであるので記載した。
- (5) 本剤の投与にあたっては、血漿中濃度の急激な上昇を防止するため、必ず3時間かけて点滴静注すること。なお、本剤の投与後に呼吸抑制が発現した場合には、直ちに酸素吸入を行い、透析にて本剤を除去すること。（本剤は動物実験において、血漿中濃度が 25 μ g/mL 以上になると、血圧低下が発現し、30~40 μ g/mL に達すると呼吸抑制が発現することが認められている。）
イヌにおける毒性試験において、本剤の急速静脈内投与で血中濃度に依存して発現する呼吸抑制によると考えられる死亡例があった。この呼吸抑制による死亡は、人工呼吸により回避でき、またイヌにおける透析実験で体外へ排泄されることが確認されている。本剤の臨床用量では血漿中濃度はその約 1/10 であるが、安全性を確保するため記載した。
- (6) 本剤が 22 例に 24 回（20 例に 2 回、2 例に 3 回）再使用された結果の解析において、投与間隔が 1 週以内の例においては白血球減少の発現率が高いことが示され、2 週以上の投与間隔をおき再使用された例では、初回投与と同様な有効性と安全性が得られていたことから記載した。
- (7) 透析回路を用いた実験において、本剤は透析により体外に除去されることが確認されており、記載した。
- (8) 感染症は本試験においても 9%（24/270）に見られており同種同効品の使用上の注意に倣い記載した。

- (9) 免疫抑制剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎あるいは C 型肝炎の悪化、及び肺炎、敗血症の発症に関して注意喚起するために記載した。

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 983 例（承認時 270 例、使用成績調査 713 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 68.7% であり、主なものは、血小板減少 40.7%、白血球減少 39.3%、ヘモグロビン減少 18.8%、赤血球減少 17.6%、ヘマトクリット減少 14.6%、顔面潮紅 5.0%、顔面のしびれ感 4.7%、ALT (GPT) 上昇 3.8% 等であった。〔再審査終了時〕

- 1) 重大な副作用と
初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **血液障害**：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行い、必要に応じて輸血等の適切な処置を行うこと。
- 2) **呼吸抑制**：呼吸抑制があらわれることがある。呼吸抑制が発現した場合には、直ちに酸素吸入を行い、透析にて本剤を除去すること。
- 3) **進行性多巣性白質脳症 (PML)**：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **感染症**：免疫抑制剤を投与された患者において、肺炎、敗血症があらわれることがある。また、免疫抑制剤を投与された B 型又は C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) その他の副作用

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
精神神経系	しびれ感(顔面、口唇周囲、手足等)、頭痛・頭重	
消化器	悪心・嘔気、食欲不振	嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹部膨満感
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇	γ-GTP上昇
その他	顔面潮紅、ほてり、けん怠感、総蛋白減少、トリグリセライド上昇	総コレステロール減少、尿糖、電解質異常(カリウム異常、ナトリウム異常等)

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用症状

総症例 983 例(承認時 270 例、使用成績調査 713 例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 68.7%であり、主なものは、血小板減少 40.7%、白血球減少 39.3%、ヘモグロビン減少 18.8%、赤血球減少 17.6%、ヘマトクリット減少 14.6%、顔面潮紅 5.0%、顔面のしびれ感 4.7%、ALT (GPT) 上昇 3.8%等であった(表 1)。[再審査終了時]

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表1 副作用・感染症の発現状況

	承認時迄	使用成績調査	合 計		承認時迄	使用成績調査	合 計
調査施設数	34	90	108				
調査症例数	270	713	983				
副作用発現症例数	210	465	675				
副作用発現件数	637	1,289	1,926				
副作用発現症例率	77.78	65.22	68.67				
副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
副作用等種類	承認時迄	使用成績調査	合 計	副作用等種類	承認時迄	使用成績調査	合 計
皮膚・皮膚付属器障害		7(0.98)	7(0.71)	その他の特殊感覚障害		4(0.56)	4(0.41)
*発疹		4(0.56)	4(0.41)	*味覚異常		4(0.56)	4(0.41)
*そう痒感		4(0.56)	4(0.41)	精神障害		1(0.14)	1(0.10)
筋・骨格系障害		2(0.28)	2(0.20)	*眠気		1(0.14)	1(0.10)
*関節痛		1(0.14)	1(0.10)	消化管障害	23(8.52)	34(4.77)	57(5.80)
*腰痛		1(0.14)	1(0.10)	嘔気	9(3.33)	11(1.54)	20(2.03)
中枢・末梢神経系障害	42(15.56)	80(11.22)	122(12.41)	悪心		3(0.42)	3(0.31)
*こわばり感		2(0.28)	2(0.20)	むかつき		1(0.14)	1(0.10)
*眩暈		1(0.14)	1(0.10)	嘔吐	2(0.74)	4(0.56)	6(0.61)
*酩酊感	1(0.37)		1(0.10)	*下痢	1(0.37)	3(0.42)	4(0.41)
*もうろう状態		6(0.84)	6(0.61)	*口内炎		1(0.14)	1(0.10)
*顔面感覚異常		6(0.84)	6(0.61)	胸やけ	3(1.11)		3(0.31)
*神経障害		1(0.14)	1(0.10)	食欲不振	12(4.44)	6(0.84)	18(1.83)
頭痛	4(1.48)	7(0.98)	11(1.12)	*腸管穿孔		1(0.14)	1(0.10)
頭重(感)	4(1.48)	5(0.70)	9(0.92)	*腹痛		1(0.14)	1(0.10)
舌しびれ	1(0.37)		1(0.10)	胃不快感	2(0.74)	5(0.70)	7(0.71)
下肢しびれ(感)		1(0.14)	1(0.10)	*胃痛		2(0.28)	2(0.20)
口唇しびれ(感)	11(4.07)	15(2.10)	26(2.64)	*腹部不快感		2(0.28)	2(0.20)
しびれ(感)	3(1.11)	5(0.70)	8(0.81)	*心窩部痛	1(0.37)	1(0.14)	2(0.20)
手指しびれ(感)		4(0.56)	4(0.41)	腹部膨満感	1(0.37)	8(1.12)	9(0.92)
全身しびれ(感)		6(0.84)	6(0.61)	*腸管運動障害	1(0.37)		1(0.10)
手足のしびれ(感)	3(1.11)	4(0.56)	7(0.71)	肝臓・胆管系障害	24(8.89)	36(5.05)	60(6.10)
顔面しびれ(感)	21(7.78)	25(3.51)	46(4.68)	肝機能障害		1(0.14)	1(0.10)
頭部しびれ感	1(0.37)		1(0.10)	肝機能障害の増悪	1(0.37)		1(0.10)
*めまい	1(0.37)	1(0.14)	2(0.20)	肝障害		4(0.56)	4(0.41)
自律神経系障害		1(0.14)	1(0.10)	血清GOT上昇	8(2.96)	10(1.40)	18(1.83)
*顔面発赤		1(0.14)	1(0.10)	血清GPT上昇	18(6.67)	19(2.66)	37(3.76)
視覚障害		1(0.14)	1(0.10)	血清ビリルビン上昇	6(2.22)	9(1.26)	15(1.53)
*霧視(感)		1(0.14)	1(0.10)	γ-GTP上昇	4(1.48)	3(0.42)	7(0.71)

*：使用上の注意から予測できない副作用(2011年3月改訂添付文書)

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
副作用等種類	承認時迄	使用成績調査	合計	副作用等種類	承認時迄	使用成績調査	合計
代謝・栄養障害	32(11.85)	42(5.89)	74(7.53)	白血球・網内系障害	145(53.70)	244(34.22)	389(39.57)
*AL-P上昇	2(0.74)	1(0.14)	3(0.31)	顆粒球減少(症)		3(0.42)	3(0.31)
LDH上昇	8(2.96)	12(1.68)	20(2.03)	白血球減少(症)	145(53.70)	241(33.80)	386(39.27)
高カリウム血症		1(0.14)	1(0.10)	*白血球増多(症)		2(0.28)	2(0.20)
血清カリウム上昇	2(0.74)	5(0.70)	7(0.71)	血小板・出血凝血障害	121(44.81)	279(39.13)	400(40.69)
*血糖値上昇	1(0.37)	1(0.14)	2(0.20)	*消化管出血	1(0.37)	2(0.28)	3(0.31)
*血清コレステロール上昇	1(0.37)	2(0.28)	3(0.31)	血小板減少(症)	121(44.81)	279(39.13)	400(40.69)
*血中尿酸上昇		1(0.14)	1(0.10)	*皮下出血斑	1(0.37)		1(0.10)
血清カリウム低下	1(0.37)	1(0.14)	2(0.20)	泌尿器系障害	2(0.74)	3(0.42)	5(0.51)
血中コレステロール減少	4(1.48)		4(0.41)	*血中クレアチニン上昇		3(0.42)	3(0.31)
血中コレステロール低下		3(0.42)	3(0.31)	*蛋白尿	1(0.37)		1(0.10)
低蛋白血症		1(0.14)	1(0.10)	*BUN上昇		1(0.14)	1(0.10)
血清総蛋白減少	10(3.70)	8(1.12)	18(1.83)	*尿沈渣異常	1(0.37)		1(0.10)
血中ナトリウム低下	2(0.74)	1(0.14)	3(0.31)	一般的全身障害	17(6.70)	87(12.20)	104(10.58)
尿糖	4(1.48)	1(0.14)	5(0.51)	*顔面浮腫		3(0.42)	3(0.31)
*血清アミラーゼ上昇		1(0.14)	1(0.10)	*胸内熱感		1(0.14)	1(0.10)
*トリグリセライド低下	1(0.37)	2(0.28)	3(0.31)	*胸部圧迫感		1(0.14)	1(0.10)
*血清総蛋白上昇	1(0.37)		1(0.10)	*胸部不快感		1(0.14)	1(0.10)
トリグリセライド上昇	7(2.59)	12(1.68)	19(1.93)	*疼痛		1(0.14)	1(0.10)
心・血管障害(一般)		4(0.56)	4(0.41)	*しみる		1(0.14)	1(0.10)
*高血圧		2(0.28)	2(0.20)	*発熱	1(0.37)		1(0.10)
*血圧上昇		2(0.28)	2(0.20)	*下肢異常感		1(0.14)	1(0.10)
心拍数・心リズム障害	1(0.37)	6(0.84)	7(0.71)	けん怠(感)	4(1.48)	25(3.51)	29(2.95)
*動悸	1(0.37)	6(0.84)	7(0.71)	気分不良		2(0.28)	2(0.20)
*頻脈		1(0.14)	1(0.10)	*腹水		1(0.14)	1(0.10)
呼吸器系障害		1(0.14)	1(0.10)	ほてり		11(1.54)	11(1.12)
*肺水腫		1(0.14)	1(0.10)	顔のほてり	4(1.48)	22(3.09)	26(2.64)
赤血球障害	70(25.93)	227(31.84)	297(30.21)	顔面潮紅	7(2.59)	15(2.10)	22(2.24)
骨髄抑制		6(0.84)	6(0.61)	顔面熱感		1(0.14)	1(0.10)
汎血球減少(症)		3(0.42)	3(0.31)	全身熱感		2(0.28)	2(0.20)
貧血		66(9.26)	66(6.71)	熱感	2(0.74)	9(1.26)	11(1.12)
ヘマトクリット値減少	64(23.70)	80(11.22)	144(14.65)	*CRP上昇		1(0.14)	1(0.10)
ヘモグロビン減少	63(23.33)	122(17.11)	185(18.82)	二次用語		1(0.14)	1(0.10)
赤血球減少(症)	58(21.48)	115(16.13)	173(17.60)	*移植後拒絶反応		1(0.14)	1(0.10)
*自己免疫性溶血性貧血		1(0.14)	1(0.10)				

* : 使用上の注意から予測できない副作用 (2011年3月改訂添付文書)

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 臨床検査値の推移(後期第II相試験・至適投与量設定試験の症例より集計)

白血球数は、表2に記載するように投与終了後、約1週間で最低となるが、その後2週間でほぼ回復した。また、血小板数は、表3に記載するように投与終了後、約1週間までに最低となったが、その後の1週間でほぼ回復した。

表2 白血球数の変動

投与量群	症例数	開始時 (/mm ³)	最減少時		終了後3週 (/mm ³)
			最低値 (/mm ³)	時期 (日)*	
3 mg	24	8000±2700	4000±1400	12.5±4.1	6700±2700
5 mg	26	8300±3200	3700±1500	12.5±5.0	6800±2600

*投与開始日(0日)からの日数(スパニジン投与5日間を含む)

表3 血小板数の変動

投与量群	症例数	開始時 (×10 ⁴ /mm ³)	最減少時		終了後2週 (×10 ⁴ /mm ³)
			最低値 (×10 ⁴ /mm ³)	時期 (日)*	
3 mg	24	19.9±6.8	18.8±4.3	8.4±4.2	25.6±9.9
5 mg	26	19.6±8.0	10.5±5.9	10.5±3.3	20.2±6.3

*投与開始日(0日)からの日数(スパニジン投与5日間を含む)

(3) 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

1) 臨床検査値層別における副作用発現頻度(承認時270例)

① 血清クレアチニン(血清Cr)値層別における消化器症状の発現率

消化器症状の発現率を投与開始時の血清Cr値で層別解析すると、3mg/dL未満群では6%(8/133)、3~5mg/dL群では8%(8/106)、5mg/dL以上群では23%(7/31)であり、腎機能の低下に従い有意に高くなることが認められている。

② 血清クレアチニン(血清Cr)値層別における骨髄抑制の発現率

表1に記載するように白血球減少、血小板減少、貧血ともに腎機能の低下に伴い有意に発現率は高かった。

表1 腎機能別骨髄抑制発現率

検査項目	血清Cr (mg/dL)	発現症例 (%)	χ ² 検定
白血球減少	Cr < 3	62/133 (47)	*
	3 ≤ Cr < 5	61/106 (58)	
	5 ≤ Cr	22/31 (71)	
血小板減少	Cr < 3	47/133 (35)	**
	3 ≤ Cr < 5	53/106 (50)	
	5 ≤ Cr	21/31 (68)	
貧血	Cr < 3	30/133 (23)	*
	3 ≤ Cr < 5	27/106 (25)	
	5 ≤ Cr	13/31 (42)	

* : P < 0.05 ** : P < 0.01

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

③ 肝機能検査値層別における骨髄抑制の発現率

GOT、GPT、 γ -GTPのうち、1項目も50Uを超える値がない症例(肝機能検査低値群)、50Uを超える値がある症例(肝機能検査高値群)で骨髄抑制の発現率を比較し、肝機能との関係を比較した。表2に示すように白血球減少、血小板減少、貧血ともに肝機能検査値低値群より肝機能検査高値群の方が明らかに発現率が高かった。本剤の主代謝部位は肝臓であることから、機能の低下に伴い、代謝が遅延し、本剤の体内貯留時間が長くなるためと推定している。

表2 肝機能別骨髄抑制発現率

検査項目	肝機能検査	発現症例 (%)	χ^2 検定
白血球減少	低 値 群	110/217(51)	+
	高 値 群	35/ 53(66)	
血小板減少	低 値 群	86/217(40)	**
	高 値 群	35/ 53(66)	
貧 血	低 値 群	47/217(22)	**
	高 値 群	23/ 53(43)	

+ : P<0.1 ** : P<0.01

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当しない

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投与しないこと。

[動物実験(ラット、ウサギ)において、胎仔又は出生仔の発育遅延、胎生期死亡等が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。

[動物実験(ラット)で母乳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されていない(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

13. 過量投与
本剤の投与後に呼吸抑制が発現した場合には、直ちに酸素吸入を行い、透析にて本剤を除去すること。(本剤は動物実験において、血漿中濃度が 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると血圧低下が発現し、30~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達すると呼吸抑制が発現することが認められている。)
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)
- 適用上の注意**
調製時：
(1) 他の製剤と混注しないこと。
(2) 本剤は注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に用時溶解すること。
- (理由)
(1) 他剤との配合変化をみていないため記載した。
(2) 臨床試験では溶解後保存して使用した例はなく、本剤を用時溶解して用いたため記載した。
15. その他の注意
- その他の注意**
免疫抑制剤による治療を受けた腎移植患者では、腫瘍(特に悪性リンパ腫、皮膚癌)の発生率が高いとする報告がある。
16. その他
該当しない

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理²⁹⁾

スパニジンの一般薬理作用試験では、イヌにおいて 0.1mg/kg 以上で大腿動脈血流量の増加が、0.3mg/kg 以上で血圧の下降と心拍数の増加が観察された。ウサギにおいて 2.0mg/kg 以上で胃運動の亢進が認められた。8.0mg/kg では、マウスにおいて静隠症状、筋弛緩症状、自発運動量の減少が、ラットにおいて脊髄反射の亢進が、また麻酔下のネコにおいて瞬膜収縮の抑制が観察された。In vitro の試験では 10^{-4}M で内皮を保存したラット大動脈を軽度弛緩させたが、内皮を除去した標本では作用を示さず 10^{-3}M で軽度弛緩させた。その他の試験項目に関してはスパニジンは作用を示さなかった。

イヌにおける呼吸・循環器系に対する作用については静脈内持続投与による検討も行った。その結果、10mg/kg/時でのみ大腿動脈血流量の増加と、血圧の下降が観察された。心拍数の増加はほとんど観察されず、呼吸及び心電図に対する作用も認められなかった。

以上のとおり、スパニジンの静脈内単回投与によって低用量から大腿動脈血流量の増加、血圧下降及び心拍数の増加作用が認められたが、いずれも一過性の作用であり静脈内持続投与によってこれらの作用は軽減された。大腿動脈血流量の増加作用には摘出ラット大動脈を用いた試験結果から少なくとも内皮細胞由来弛緩因子を介した血管拡張作用が関与していると考えられた。比較的低用量から胃運動の亢進が認められたが、他の消化器系に関する項目に対しては作用は認められなかったことから、消化器系全体に対する作用は特に著しいものではないと思われた。最高用量では静穏症状、筋弛緩症状、自発運動量の減少、脊髄反射の亢進及び瞬膜収縮の抑制が観察されたが、いずれも一過性に見られたのみであり、静穏、筋弛緩及び自発運動量の減少作用は血圧下降に伴う二次的な作用と考えられた。また脊髄反射の亢進と瞬膜収縮の抑制はいずれも軽度であった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{21, 22)}

1) LD₅₀ 値の比較では、投与経路差（経口>皮下>腹腔内>静脈内）はあったが、性差及び種差は認められなかった（表1）。

表1 急性毒性 (LD₅₀mg/kg)²¹⁾

動物	投与経路				
		静脈内	腹腔内	皮下	経口
マウス (ICR系 5週齢)	♂	11.9	38.4	47.9	1625
	♀	13.2	41.6	47.9	1078
ラット (SD系 5週齢)	♂	21.2	47~56	65.8	1866
	♀	20.4	42.9	59.6	1414
イヌ (ビーグル系 6~7カ月齢)	♂	20~30			
	♀	約20			

2) イヌ静脈内持続投与について²²⁾

静脈内単回持続投与毒性試験（イヌ、3時間）において投与時間を3時間に延長することにより、静脈内投与（Bolus、30mg/kg、死亡）での致死量の約1.5倍量（15mg/kg/時、総投与量45mg/kg）を投与することができた。20mg/kg/時では死亡（総投与量40mg/kg）が認められ、その死亡発現は血中濃度依存性で、致死血中濃度は約60 μ g/mLであった。死因は呼吸抑制と考えられた。なお、この死亡は、麻酔犬を用いた実験で人工呼吸又は投与中止により回避できた。これらのことから臨床での用法は血中濃度が急激に上昇しない静脈内持続投与が安全な投与方法と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性^{23,24)}、慢性毒性

亜急性（13週間投与・5週間回復）・慢性毒性（52～53週間投与・8～9週間回復）試験では、亜急性毒性の無影響量はラットで0.11mg/kg、イヌで0.0375mg/kg、確実中毒量はラットで0.67mg/kg、イヌで0.3mg/kg、慢性毒性の無影響量はラットで0.1mg/kg、イヌで0.04mg/kg、確実中毒量はラットで0.8mg/kg、中毒量はイヌで0.16mg/kgであった。毒性標的器官は、ラットで骨髄、胸腺、皮膚及び精巣、イヌ（亜急性）では消化管、骨髄、胸腺及び精巣であった。

死因は、ラットで骨髄障害、イヌでは消化管障害と考えられた。

これらの毒性は休薬により回復性が認められた。また、投与期間の延長による新たな毒性発現及び無影響量の低減も認められず、長期反復投与によるスパニジンの毒性の増強はないと考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験^{25～28)}

ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment I）、胎児器官形成期投与試験（Segment II）、周産期及び授乳期投与試験（Segment III）及びウサギにおける試験において、催奇形成は認められなかった。高用量投与（ラット2.0mg/kg、ウサギ0.3mg/kg）においてラットに胎児発育遅延、ウサギにおいて胎児生存率の減少が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモット及びウサギを用いた試験から陰性と判断された。

2) 変異原性

復帰突然変異試験及び小核試験の結果では陰性であった。染色体異常試験の直接法で軽度に陽性が認められたが、代謝活性法では陰性であった。

3) 局所刺激性

ウサギを用いたトレイズ法（雄ウサギの眼瞼結膜嚢内にスパニジン単回、0.1及び5.0mg/mLを0.1mL投与）により陰性：無刺激物と判断された。

X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限 3 年（バイアル及び外箱に表示）
2. 貯法・保存条件	冷所保存（15℃以下）
3. 薬剤取扱い上の注意点	〈規制区分〉 (1) 本剤は劇薬、処方せん医薬品である。 (2) 注意－医師等の処方せんにより使用すること。
4. 承認条件	なし
5. 包装	1 バイアル
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬剤：なし 同効薬：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
7. 国際誕生年月日	該当しない
8. 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 7 月 29 日 〈参考〉 スパニジン注として 1994 年 1 月 19 日 〈承認番号〉 22000AMX01787 〈参考〉 スパニジン注として (06AM) 第 0005 号
9. 薬価基準収載年月日	2008 年 12 月 19 日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 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 2003 年 11 月 26 日 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との再審査結果を得た。

12. 再審査期間	6年：1994年1月19日～2000年1月18日（終了）
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	3999417D1037
15. 保険給付上の注意	なし

XI 文献

1. 引用文献

- 1) Takeuchi T., et al.: A new antitumor antibiotic, spergualin isolation and antitumor activity.
J. Antibiotics 34: 1619-1621, 1981
- 2) Umezawa H, et al.: Suppression of tissue graft rejection by spergualin.
J. Antibiotics 38: 283-284, 1985
- 3) Umeda Y, et al.: Synthesis and antitumor activity of spergualin analogues. I. Chemical modification of 7-guanidino-3-hydroxyacyl moiety.
J. Antibiotics 38: 886-898, 1985
- 4) Nemoto K, et al.: Immunosuppressive activities of 15-deoxyspergualin in animals.
J. Antibiotics 40: 561-562, 1987
- 5) Nemoto K, et al.: Suppression of humoral immunity in dogs by 15-deoxyspergualin.
J. Antibiotics 40: 1065-1066, 1987
- 6) Fujii H, et al.: Deoxyspergualin directly suppresses antibody formation in vivo and in vitro.
J. Antibiotics 43: 213-219, 1990
- 7) Makino M, et al.: Immunosuppressive activities of deoxyspergualin. II. The effect on the antibody responses.
Immunopharmacology 14 : 115-122, 1987
- 8) Walter P, et al.: Deoxyspergualin induces tolerance in allogeneic kidney transplantation.
Transplant Proc 19 : 3980-3981, 1987
- 9) Itoh J, et al.: Reversal of acute rejection episodes by deoxyspergualin (NKT-01) in dogs receiving renal allograft.
J. Antibiotics 41: 1503-1505, 1988
- 10) Amemiya H, et al.: A new immunosuppressive agent, 15-deoxyspergualin, in dog renal allografting.
Transplant Proc 21: 3468-3470, 1989
- 11) 雨宮 浩 他: 新しい免疫抑制剤 NKT-01 (デオキシスパガリン) の腎移植後の拒絶反応に対する治療効果 —前期第II相試験—
移植 26 : 604-614, 1991
- 12) 雨宮 浩 他: 腎移植後の拒絶反応治療に対する NKT-01 の至適投与量設定のための臨床試験 —後期第II相試験—
移植 26 : 615-628, 1991
- 13) 雨宮 浩 他: 腎移植後の拒絶反応治療に対する NKT-01 の投与期間設定を目的とした臨床試験 —後期第II相試験—
基礎と臨床 25 : 3491-3500, 1991

- 14) 雨宮 浩 他：腎移植後の難治性拒絶反応に対する NKT-01 の治療効果
— 試験基準外症例に対する一般臨床試験 —
基礎と臨床 25 : 3501-3508、1991
- 15) 剣持 敬 他：腎移植後の拒絶反応に対する 15-deoxyspergualin の治療効果
移植 25 : 618-625、1990
- 16) Nishimura K, et al. : Mechanism of 15-deoxyspergualin I, Suppressive effect
on the induction of alloreactive secondary cytotoxic T lymphocytes in vivo
and in vitro.
Immunology 68 : 66-71, 1989
- 17) Morikawa K, et al. : The suppressive effect of deoxyspergualin on the
differentiation of human B lymphocytes maturing into immunoglobulin-
producing cells.
Transplantation 54: 526-531, 1992
- 18) Nemoto K, et al. : Blastogenic responses and the release of interleukins
1 and 2 by spleen cells obtained from rat skin allograft recipients
administered with 15-deoxyspergualin.
J. Antibiotics 40: 1062-1064, 1987
- 19) Nemoto K, et al. : Therapeutic activity of deoxyspergualin in comparison
with cyclosporin A, and its combined use with cyclosporin A and pred-
nisolone in highly allogeneic skin transplantation in the rat.
Agents Actions 36: 306-311, 1992
- 20) 林 良輔 他：新免疫抑制剤デオキシスパガリンの薬物動態に関する実験的研究
腎と透析 32 : 315-318、1992
- 21) 坪崎正寿 他：NKT-01 の毒性試験（第 1 報）
— マウス、ラット及びイヌにおける急性毒性試験 —
基礎と臨床 25 : 2917-2926、1991
- 22) 根田公一 他：NKT-01 の毒性試験（第 8 報）
— イヌにおける単回および 5 日間連日静脈内持続投与による毒性試験 —
基礎と臨床 25 : 3051-3069、1991
- 23) 坂本 貢 他：NKT-01 の毒性試験（第 2 報）
— ラットにおける 13 週間腹腔内投与亜急性毒性試験および回復性試験 —
基礎と臨床 25 : 2927-2951、1991
- 24) 伊藤公一 他：NKT-01 の毒性試験（第 3 報）
— イヌにおける 13 週間静脈内投与亜急性毒性試験および回復性試験 —
基礎と臨床 25 : 2954-2991、1991
- 25) 清水雅良 他：NKT-01 の毒性試験（第 4 報）
— ラットにおける妊娠前および妊娠初期静脈内投与試験（Seg. I） —
基礎と臨床 25 : 2993-3004、1991

- 26) 平松保造 他：NKT-01 の毒性試験（第5報）
ーラットにおける胎児器官形成期静脈内投与試験（Seg. II）ー
基礎と臨床 25：3005-3024、1991
- 27) 清水雅良 他：NKT-01 の毒性試験（第7報）
ーラットにおける周産期および授乳期静脈内投与試験（Seg. III）ー
基礎と臨床 25：3035-3049、1991
- 28) 半田 淳 他：NKT-01 の毒性試験（第6報）
ーウサギにおける胎児器官形成期静脈内投与試験（Seg. II）ー
基礎と臨床 25：3025-3033、1991
- 29) 中村敬太 他：NKT-01 の一般薬理作用
基礎と臨床 25：2225-2241、1991

2. その他の参考文献

なし

3. 文献請求先

日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 医薬品情報センター
(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目 11 番 2 号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

XII 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

XIII 備考

その他の関連資料

なし



文献請求 No.	SPA-10
----------	--------

日本化薬医薬品情報
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2012年6月作成
SPA-10-DAI-201206-5-1-00