

抗悪性腫瘍剤
ペントスタチン

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：2年

劇 薬
処方箋医薬品^{注)}

コホリン® 静注用7.5mg

*Coforin I.V. Injection 7.5 mg

承認番号	22000AMX00931
販売開始	1996年5月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分な措置ができる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、次の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。
 - 1.1.1 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 [2.1参照]
 - 1.1.2 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが25mL/分未満の患者） [2.2、9.2.1、11.1.1参照]
 - 1.1.3 水痘又は带状疱疹の患者 [2.3参照]
 - 1.1.4 ビダラビン注射剤を投与中の患者 [1.2、2.4、10.1参照]
 - 1.1.5 シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者
ペントスタチンとシクロホスファミドとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されているので、本剤とシクロホスファミド又はイホスファミドを併用しないこと¹⁾。 [2.5、10.1参照]
 - 1.1.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [2.7、9.5参照]
 - 1.2 外国においてペントスタチンとビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、神経毒性等の重篤な副作用を発現したとの報告があるので併用しないこと²⁾。 [1.1.4、2.4、10.1参照]
 - 1.3 フルダラビンリン酸エステル製剤との併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと³⁾。 [2.6、10.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 [1.1.1参照]
- 2.2 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが25mL/分未満の患者） [腎不全が増悪するおそれがある。] [1.1.2、9.2.1、11.1.1参照]
- 2.3 水痘又は带状疱疹の患者 [免疫抑制作用により水痘又は带状疱疹が増悪するおそれがある。] [1.1.3参照]
- 2.4 ビダラビン注射剤を投与中の患者 [1.1.4、1.2、10.1参照]
- 2.5 シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者 [1.1.5、10.1参照]
- 2.6 フルダラビンリン酸エステル製剤を投与中の患者 [1.3、10.1参照]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1.6、9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1バイアル中 ペントスタチン 7.5mg
添加剤	D-マンニトール 37.5mg
添付溶解液	1バイアル中 塩化ナトリウム 67.5mg

3.2 製剤の性状

性状	白色～淡黄白色の粉末で、添付溶解液で用時溶解して用いる注射剤
pH	6.8～7.8(1バイアルを添付溶解液で溶解)
浸透圧比 (日局生理食塩液に対する比)	約1(1バイアルを添付溶解液で溶解)

4. 効能・効果

下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解
成人T細胞白血病リンパ腫
ヘアリーセル白血病

6. 用法・用量

〈成人T細胞白血病リンパ腫〉

通常、ペントスタチンとして4～5mg/m²(体表面積)を1週間間隔で4回静脈内投与する。この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

〈ヘアリーセル白血病〉

通常、ペントスタチンとして4～5mg/m²を1～2週間に1回静脈内投与する。

〈効能共通〉

いずれの場合にも、腎障害がある患者には、クレアチニンクリアランスを測定し、59～40mL/分の場合には2～4mg/m²に、39～25mL/分の場合には1～3mg/m²に減量し、それぞれ低用量から始めて安全性を確認しながら慎重に投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 腎障害、肝障害等の副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査(血液検査、腎機能・肝機能検査等)を行うなど、患者の状態を観察すること。
- 8.2 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- 8.3 免疫抑制作用が起こることがあるので十分注意すること。
- 8.4 腎障害の患者(2例、うち1例は高カルシウム血症)で溶血性尿毒症候群(HUS: Hemolytic Uremic Syndrome)又は腎不全で死亡した症例が報告されているので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.3、9.2.2、11.1.1参照]
- 8.5 食欲不振、嘔気・嘔吐等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 8.6 骨髄抑制があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 心機能異常のある患者
心機能異常が増悪するおそれがある。
 - 9.1.2 感染症を合併している患者
免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。
 - 9.1.3 高カルシウム血症の患者
高カルシウム血症の治療を行った後、本剤を投与すること。腎機能が低下しているおそれがあり、本剤の排泄が遅れる可能性がある。 [8.4参照]
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが25mL/分未満の患者）
投与しないこと。 [1.1.2、2.2、11.1.1参照]
 - 9.2.2 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランスが59～25mL/分の患者）
腎障害が増悪するおそれがある。 [8.4、11.1.1参照]
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 肝障害のある患者
肝障害が増悪するおそれがある。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(マウス)で催奇形性作用、胚・胎児毒性がみられている^{4)、5)}。 [1.1.6、2.7参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(マウス)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量又は投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、高齢者では腎機能が低下していることが考えられ、高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン(注射剤) (アラセナ-A等) [1.1.4、1.2、2.4参照]	外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全(いずれもグレード4)を発現したとの報告がある ²⁾ 。	ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)を本剤が阻害することによって惹起されると考えられる。
シクロホスファミド(エンドキサン) イホスファミド(イホマイド) [1.1.5、2.5参照]	骨髄移植の患者で、シクロホスファミド投与中にベントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある ¹⁾ 。また、動物実験(マウス)においてベントスタチン(臨床用量の10倍相当量)とシクロホスファミド(LD ₅₀ 前後)又はその類縁薬であるイホスファミド(LD ₅₀ 前後)を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ⁶⁾ 。	機序は不明。
フルダラビンリン酸エステル(フルダラ) [1.3、2.6参照]	致命的な肺毒性が発現することがある ³⁾ 。	機序は不明。

*10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アロプリノール	外国においてアロプリノールとの併用により、皮疹の頻度が増加する傾向はみられていないが、因果関係不明の過敏性血管炎で死亡したとの報告(1例)がある ⁷⁾ 。	機序は不明。
ビダラビン(軟膏剤・クリーム剤)	外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全(いずれもグレード4)を発現したとの報告がある ²⁾ 。	ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)を本剤が阻害することによって惹起されると考えられる。
ネララビン	本剤との併用により、ネララビンの作用が減弱するおそれがある。なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とネララビンとの併用は避けることが望ましい。	<i>in vitro</i> において本剤との併用によりネララビンからara-Gへの変換が阻害されることが示されている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な腎障害 (頻度不明)

腎障害の患者で溶血性尿毒症症候群(HUS: Hemolytic Uremic Syndrome)又は腎不全で死亡した症例が報告されている。[1.1.2、2.2、8.4、9.2.1、9.2.2参照]

11.1.2 骨髄抑制 (頻度不明)

汎血球減少、白血球減少(顆粒球減少、好中球減少、リンパ球減少)、血小板減少、貧血があらわれることがある。[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
心臓		頻脈	心電図異常
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ALP上昇	総ビリルビン上昇	LDH上昇
腎臓	蛋白尿	クレアチニン上昇、BUN上昇	クレアチニンクリアランス低下
消化器	食欲不振(43.9%)、嘔気・嘔吐(39.0%)、口内炎	下痢、腹痛	
皮膚		紅斑性皮疹、紅斑、そう痒、皮膚炎	アレルギー性皮疹
血液	白血球減少(26.8%)、血小板減少、貧血		
呼吸器		咳嗽、PaO ₂ 減少	
精神神経系		意識障害、頭痛	
感染症		带状疱疹	肺炎、腹膜炎
その他	全身倦怠感(36.6%)、発熱(31.7%)	結膜炎、筋肉痛、背部痛	腹水、CRP上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1バイアルに添付の溶解液7.5mLを注入して溶解する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤はpH6以下では安定性が低下するので、点滴静注の場合は、調製後2時間以内に投与すること。

14.2.2 本剤の尿中への排泄を促進するため、投与前後にそれぞれ500~1000mLの輸液を行うことが望ましい。

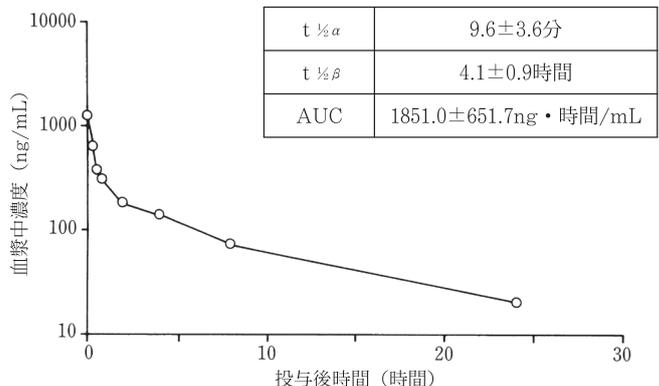
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)及びその他の悪性腫瘍患者15例に本剤の3~7mg/m²(注)を静脈内投与した場合、二相性の減衰を示し、α相の半減期は7~10分、β相の半減期は3~4時間であった。

投与量: 5mg/m²(患者4例)の場合



16.5 排泄

ATL及びその他の悪性腫瘍患者15例に本剤の3~7mg/m²(注)を静脈内投与した場合、速やかに腎より排泄され、尿中排泄量は24時間で72~85%であった。

注)本剤の承認された用量は1回4~5mg/m²(体表面積)である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内前期第II相臨床試験

ATL、ヘアリーセル白血病(HCL)及び類縁疾患に対する本剤の抗腫瘍効果、安全性を検討することを目的とした多施設共同オープン試験において、ATL患者46例及びHCL患者11例に本剤4~5mg/m²/週の4回投与を1クールとし、1~2週空けて次のクールに移行する投与方法で静脈内投与した。ただし、HCL患者では2週に1回の投与も可能とした。ATL及びHCL患者のうち、有効性解析対象(ATL患者30例、HCL患者10例)における本剤の奏効率は次のとおりであった。

病型	奏効率	
ATL	急性型	23.5% (4/17)
	リンパ腫型	33.3% (1/3)
	慢性型	33.3% (2/6)
	くすぶり型	75.0% (3/4)
	小計	33.3% (10/30)
HCL	100.0% (10/10)	

ATL及びHCL患者のうち、安全性解析対象(ATL患者31例、HCL患者10例)において副作用(自他覚症状)は70.7%(29/41例)、臨床検査値異常は53.7%(22/41例)に認められた。

主な副作用(自他覚症状)は食欲不振43.9%(18/41例)、悪心・嘔吐39.0%(16/41例)、全身倦怠感36.6%(15/41例)、発熱31.7%(13/41例)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少26.8%(11/41例)、ALT上昇12.2%(5/41例)、ヘモグロビン減少12.2%(5/41例)であった^{8), 9)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペントスタチンは、ADAを強力に阻害する。ペントスタチンを生体に投与すると、ADAの阻害の結果としてデオキシアデノシンなどの抗腫瘍効果を有するアデノシン誘導体が出現し、これらの誘導体が抗腫瘍作用を発揮すると推察されている¹⁰⁾。

18.2 抗腫瘍作用

*in vivo*において、P388、L1210などのマウス実験腫瘍に対する効果は認められていないが、ラットの実験腫瘍に対する効果が報告されている¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペントスタチン(Pentostatin)

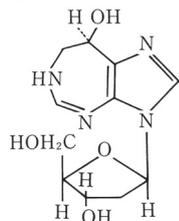
慣用名：2'-デオキシコホルマイシン、DCF

化学名：(R)-3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol

分子式：C₁₁H₁₆N₄O₄

分子量：268.27

構造式：



性状：ペントスタチンは、白色~微黄褐色の粉末である。

22. 包装

1 バイアル(溶解液7.5mL添付)

23. 主要文献

- 1) Gryn, J. et al : Bone Marrow Transplantation. 1993;12:217-220
- 2) Miser, J. S. et al : Am. J. Clin. Oncol. 1992;15(6):490-493
- 3) Cheson, B. D. et al : J. Clin. Oncol. 1994;12(10):2216-2228
- 4) 瀧上 勝野ほか：基礎と臨床 1991; 25(13) : 3977-3997
- 5) Airhart, M. J. et al : TERATOLOGY. 1993;47:17-27
- 6) 社内資料：相互作用に関する動物実験
- 7) Steinmetz, J. C. et al : Am. J. Med. 1989;86:499-500
- 8) 下山 正徳ほか：Jpn. J. Clin. Oncol. 1992;22(6):406-410
- 9) 社内資料：国内第II相臨床試験成績
- 10) Smyth, J. F. et al : Can. Chem. Pharm. 1980;5:93-101
- 11) Annual Report, FDA, 1988

24. 文献請求先及び問い合わせ先

KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口
〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目6番1号
フリーダイヤル 0120-345-724

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大窪一丁目6番1号