

貯法	室温保存
----	------

放射線増感剤

承認指令書番号	3動薬第2031号
販売開始	2023年10月

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

レプリチン®注射用 40mg

レプリチン®は、腫瘍組織の酸素分圧を一時的に上昇させ、放射線照射における酸素効果を高めることで、放射線治療の効果を増強する放射線増感剤である。

【成分及び分量】

品名	レプリチン注射用 40 mg
有効成分	スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム
含量 (1バイアル中)	40 mg

【効能又は効果】

犬：鼻腔内腫瘍（ステージ3または4の腺癌に限る。）における放射線治療の効果の増強

【用法及び用量】

本剤1バイアル（スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウムとして40 mg）を用時10 mLの**日局注射用水で溶解**する。

体重1 kg 当たり1 mL（有効成分として4 mg/kg）を、放射線照射の15～30分前に静脈内に投与する。

標準的な投与として1週間隔で6回投与とする。

【使用上の注意】

（基本的事項）

- 守らなければならないこと
（一般的注意）
 - 本剤は、要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
 - 本剤は、効能・効果において定められた目的のみに使用すること。
 - 本剤は、定められた用法・用量を厳守すること。（取扱い及び廃棄のための注意）
 - 小児の手の届かないところに保管すること。
 - 本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。
 - 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
 - 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
 - 使用済みの注射針は、針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器の廃棄は、産業廃棄物収集運搬業及び産業廃棄物処分の許可を有した業者に委託すること。
- 使用に際して気を付けること
（使用者に対する注意）
 - 本剤は人には使用しないこと。
 - 誤って注射された者は、直ちに医師の診察を受けること。
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある者は使用者として本剤を取り扱わないこと。（犬に関する注意）
 - 副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること。

（専門的事項）

- 警告
 - 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる獣医療施設において、がんに対する放射線治療に十分な知識・経験を持つ獣医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
 - 治療開始に先立ち、飼い主に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。また、本剤は生殖発生毒性に関する

安全性については確立していないことから、安全な取扱いについて使用者に十分な投薬指導をすること。

2. 対象動物の使用制限等

・本剤の動物を用いた催奇形性試験に関するデータがないことから、妊娠している又は妊娠している可能性のある犬には投与しないこと。

・本剤の動物を用いた生殖・発生毒性試験に関するデータがないことから、繁殖動物には投与しないこと。

3. 重要な基本的注意

（対象動物に対する重要な基本的注意）

・本剤の静脈内投与時、血管外への漏出はその部位で強い炎症を起こす可能性があるため、十分注意して確実に静脈内へ投与すること。

・同一部位への複数回の静脈内投与は血管痛又は血管炎を起こす可能性があるため、投与部位に異常がないことを確認してから投与すること。必要に応じて投与部位を変えながら投与すること。

・急速な静脈内投与は血管痛の発生や心血管系に負担をかける可能性があるため、適宜、投与速度を調整し、犬の状態を確認しながら投与すること。

（有効性に関する重要な基本的注意）

・本剤の投与後15～30分間は、腫瘍内の一時的な酸素濃度が上昇して低酸素状態が改善されるため、放射線照射による活性酸素種の発生量が増加し、放射線照射の効果が増強すると考えられている。酸素濃度の上昇は一時的であることから、本剤は、放射線照射の15～30分前に投与すること。

（取扱いに関する重要な基本的注意）

・注射用水を加えて異物が無いことを確認すること及び、異物が認められた場合は50℃まで加温して溶解し、それでも溶解しない場合には使用しないこと

・開封した物又は溶解したものは速やかに使用し、再使用等は行わないこと。

4. 副作用

・本剤は一過性の房室ブロックを起こすことがある。

【薬理学的情報等】

（薬物動態）

1. 血中濃度

ビーグル犬3頭にスルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム4 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度の消失は速やかであり、平均 $t_{1/2}$ は1.4時間、投与直後の平均血漿中濃度 C_0 、平均 AUC_{0-last} 及び平均 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ33.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、14.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 及び14.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

表1. ビーグル犬にスルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム4 mg/kgを単回静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータ

$t_{1/2}$ (hr) ¹⁾	C_0 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
1.4 ± 0.2	33.6 ± 3.40	14.5 ± 2.40	14.6 ± 2.30

n = 3、平均値 ± 標準偏差

1) 投与4～8時間後の消失速度から算出

2. 分布

*in vitro*における ^{14}C -スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム(0.04～4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)のイヌ血漿蛋白結合率は95.2%～97.6%であった。

3. 代謝

スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウムのエステル部位が生体内で加水分解され、主要代謝物（脱アシル体）とステアリン酸が生成される。

4. 排泄

- (1) 静脈内投与されたスルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウムの多くは主要代謝物として尿中排泄される。ビーグル犬にスルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム 4 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの主要代謝物の累積尿中排泄率は 88.6% であり、未変化体は尿中に検出されなかった。
- (2) ラットに¹⁴C-スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間後までの放射能排泄率は尿中において 87.6%、糞中において 1.8%、呼気中において 7.0% であり、スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウムの主要排泄経路は尿中であることが確認された。

(臨床試験成績)

国内において、ステージ 3、4 の鼻腔内腺癌のイヌにおける本剤の有効性及び安全性を検討する試験を行った（プラセボを用いた盲検無作為化多施設共同試験）。スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム 4 mg/kg を静脈内投与し、15~30 分後に放射線照射（6 Gy）を行った。これを週 1 回×6 週間実施した。

安全性解析対象集団は、被験薬が 1 回以上投与された 25 例（対照薬投与群 13 例、被験薬投与群 12 例）とした。血管痛は被験薬と関連があると判断され、投与部位での刺激性による影響と推察された。その他の有害事象については両群の発現頻度に明らかな差は認められなかった。

(薬効薬理)

1. *in vivo* におけるスルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウムの有効性
腫瘍移植マウスにスルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム 2 mg/kg を単回静脈内投与した 30 分後、腫瘍に対する放射線照射による治療（2 Gy）を 5 日間連続で実施したとき、腫瘍容積の

増殖は対照群と比較して有意に抑制された。

2. 作用機序

腫瘍移植マウスにスルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウムを 2 mg/kg で単回静脈内投与したとき、投与後 20~30 分に腫瘍組織内の酸素分圧の上昇と同時にオキシヘモグロビンの減少もみられたことから、オキシヘモグロビンからの酸素の遊離促進を介して酸素分圧を上昇させると考えられ、放射線治療における増感効果を示すと考えられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分：スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム
化学名：Bis[3-O-(6-Deoxy-6-sulfo- α -D-glucopyranosyl)-1-O-stearoyl-propane-1,3-diol] calcium salt
分子式：C₅₄H₁₀₂CaO₂₄S₂
分子量：1175.58（無水物）

【包装】

〈レプリチン注射用 40 mg〉
40 mg×1 バイアル

【製品情報お問い合わせ先・製造販売業者】

株式会社エム・ティー・スリー
〒107-0062 東京都港区南青山 2-2-8
TEL：03-6809-6367 FAX：03-6809-6397

®登録商標

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。