

動物用医薬品 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品

## 放射線増感剤 **レプリチン®**

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40mg
有効成分	スルホキノボシルアシルプロバンジオールカルシウム
含量(1バイアル中)	40mg

### 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バンジオールカルシウムとして40mg)を用時10mLの**日局注射用水**で溶解する。体重1kg当たり1mL(有効成分として4mg/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にのみ使用すること。
  - 本剤は、定められた用法・用量を厳守すること。
  - (取扱い及び廃棄に関する注意)
    - 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業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与指導をすること。
- 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。
- 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。
- 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。

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/iyakoutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。

株式会社エム・ティー・スリー  
【製品お問い合わせ窓口】 ☒ info@mt3.co.jp

### 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バンジオールカルシウム4mg/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<sub>1/2</sub>は1.4時間、投与直後の平均血漿中濃度C<sub>0</sub>、平均AUC<sub>0-last</sub>及び平均AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ33.6µg/mL、14.5µg·hr/mL及び14.6µg·hr/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バンジオールカルシウム4mg/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 <sub>1/2</sub> (hr) <sup>1)</sup>	C <sub>0</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (µg·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/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[<sup>14</sup>C]-スルホキノボシルアシルプロバンジオールカルシウム(0.04～4µg/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バ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SQP(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バ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バ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[<sup>14</sup>C]-スルホキノボシルアシルプロバンジオールカルシウム1mg/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バ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およ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バ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バ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バンジオールカルシウム2mg/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(2Gy)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バ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バ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：C<sub>54</sub>H<sub>102</sub>CaO<sub>20</sub>S<sub>2</sub>

分子量：1175.58 (無水物)

### 包装

〈レプリチン注射用40mg〉 40mg × 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



放射線治療の効果を高める

# レプリチン®

動物用医薬品 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品

犬用放射線増感剤

技術資料

## Contents

Part. 1 はじめに		ページ
1	レブリチン <sup>®</sup> の特長	3
2	開発の経緯	4
Part. 2 放射線治療について		
1	放射線治療の原理	6
2	放射線治療における酸素の重要性	7
3	腫瘍の内部構造と酸素	8
Part. 3 レブリチン <sup>®</sup> について		
1	投与後の分布	9
2	薬物動態	10
3	代謝・排泄・蛋白結合率	11
4	薬理作用	12
5	毒性	14
6	有効性	15
7	有効性に対する考察	19
8	安全性	20
9	製剤特性	21
10	使用方法	21
11	レブリチン <sup>®</sup> FAQ	22
	参考文献	23

## 1 レブリチン<sup>®</sup>の特長

Part. 1  
はじめに



※イメージ

放射線治療の効果を高める

# レブリチン<sup>®</sup>

## LAVURCHIN<sup>®</sup>

### 革新性



- 1 世界初<sup>\*</sup>、日本発の放射線増感剤
- 2 腫瘍に特異的に長く留まる画期的な有効成分

<sup>\*</sup>日本、FDA、EMAで承認された動物用医薬品として

### 相乗効果 3つの作用で放射線の効果を増強



- 1 腫瘍の再酸素化作用
  - 腫瘍内の血流を増やす
  - ヘモグロビンからの酸素の遊離を促進
  - 腫瘍の酸素分圧上昇作用(投与30分)→増感作用
- 2 放射線照射による腫瘍細胞DNA損傷の固定化作用<sup>\*</sup>
- 3 腫瘍の血管新生スイッチオフ作用(投与24~72h)

<sup>\*</sup>2は1に付随して認められる作用

### 高い安全性



腫瘍に長く留まる一方、腫瘍外では素早く代謝される天然由来の有効成分

- 1 腫瘍以外からは速やかに加水分解され、残留しない
- 2 有効成分SQAPは、ウニ、スギノリに由来する細胞毒性の低い糖脂質

レプリチン®の有効成分SQAP®の元となる天然物由来の化合物は、1990年代後半に札幌医科大学の佐原らによりウニの腸管から、東京理科大学の坂口・菅原らによりスギノリからそれぞれ発見され、研究の結果、わずかな制がん作用を持っていること、放射線照射との併用で放射線治療の効果を高めることが判明した。

腫瘍内部が低酸素状態になると放射線治療の効力が低下することは一般的に知られており、また、放射線治療は生涯線量が定められていることから、腫瘍内部を酸素化し放射線治療の効果を高める薬剤のニーズは高い。過去にも様々な放射線増感剤が検討されてきたが、いずれも副作用が問題となり、実用化には至っておらず、有効かつ安全性が高い増感剤の開発が求められてきた。

レプリチン®は、日本の研究者の長年にわたる基礎研究から誕生した、がん治療に“放射線増感剤”という全く新しいジャンルを提案する製品である。レプリチン®は、2023年9月に犬の鼻腔内腫瘍(ステージ3または4の腺癌に限る。)を対象とし、承認を取得した。

※ 正式名称:スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム



1990年代  
後半

- 札幌医科大学の研究グループがSQMG(スルホキノボシルモノアシルグリセロール)を発見し、マウスに移植されたヒト肺癌に対する抗腫瘍効果が示される<sup>1)2)</sup>。また、同時期に東京理科大学の研究グループがSQMGの類縁体であるSQDG(スルホキノボシルジアシルグリセロール)を発見し、DNAポリメラーゼの阻害作用を有することが報告される<sup>3)</sup>。

SQMG 札幌医科大 佐原※ら ※現麻布大学



エゾバフンウニ  
ウニの腸管  
水産加工廃棄物から医療に役立つ化合物を探索する研究の中でウニの腸管から発見。

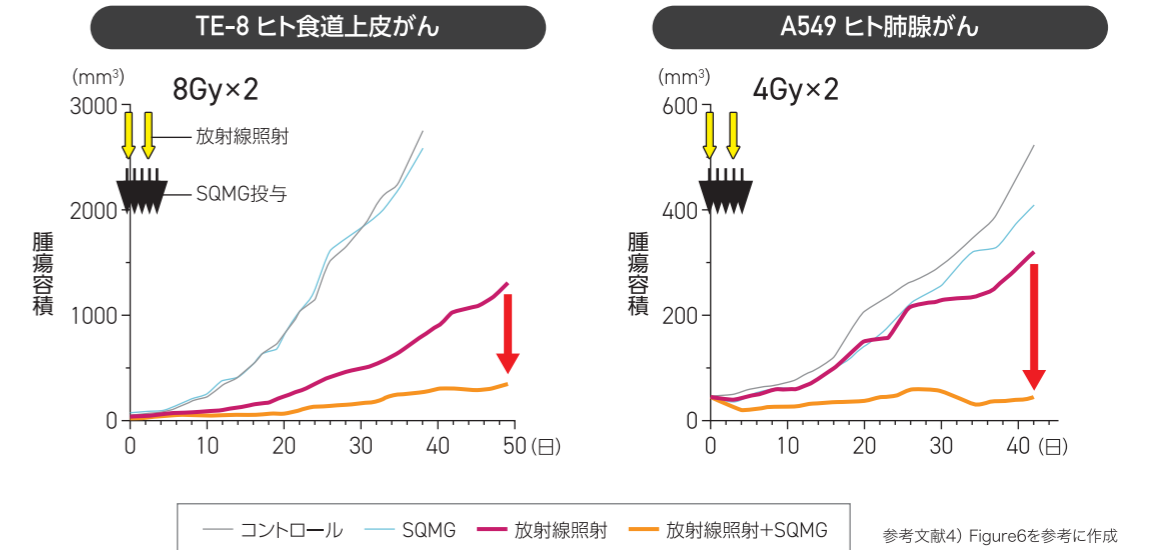
SQDG 東京理科大 坂口、菅原ら



スギノリ  
深海に生息する紅藻の一種。光の乏しい深海でも光合成ができるよう、葉緑体膜に存在するSQDGが光への感度を高めていると考えられている。

2006年

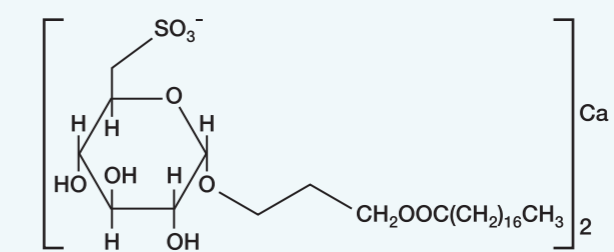
- 担癌マウスモデル(TE-8、A549)においてSQMGの放射線増感作用が確認される<sup>4)</sup>。



2007年

- SQMG/SQDGと同じ性質を持ち、大量生産可能なSQAPの化学合成に成功。

SQAPの  
化学構造



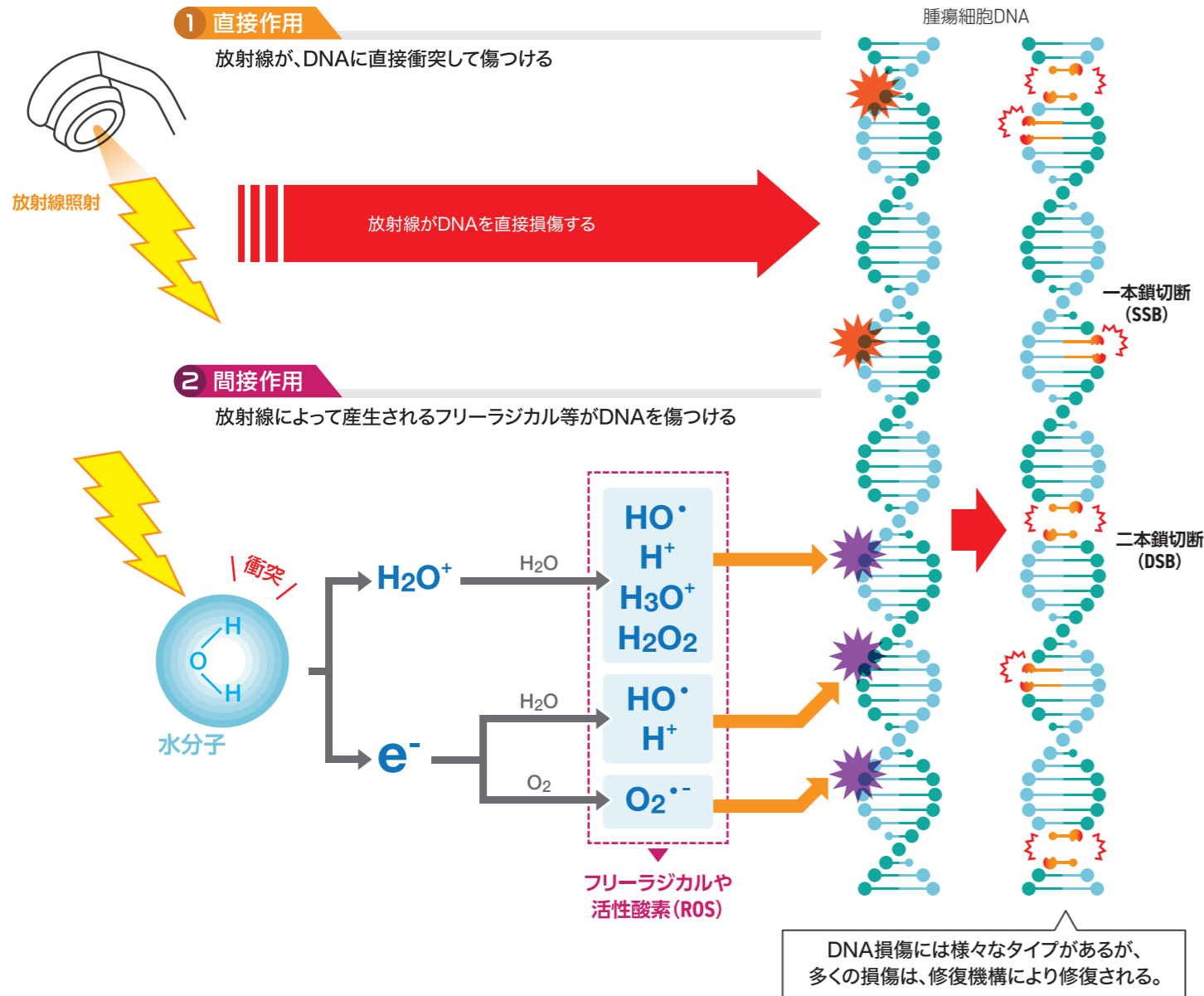
スルホキノボシルアシルプロパンジオールカルシウム

# 1 放射線治療の原理

Part.2  
放射線治療について

## 直接作用と間接作用

放射線(X線)が、腫瘍細胞の核内DNAに損傷を与える方法には大きく分けて2通りある<sup>5)7)</sup>。



参考文献5) Figure1, 7) Figure1を参考に作成

放射線(X線)治療においては  
間接作用の関与する割合が大きい<sup>6)</sup>。

直接作用 **30%**

間接作用 **70%**

# 2 放射線治療における酸素の重要性

Part.2  
放射線治療について

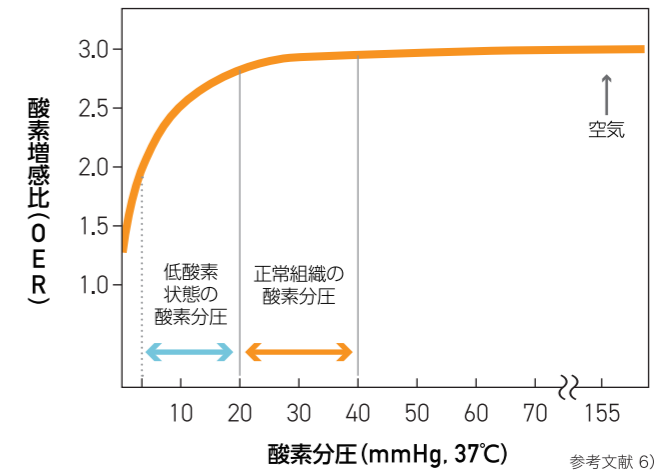
酸素効果<sup>6)</sup> → 酸素の存在下では無酸素時に比べ、放射線の生物学的効果が大きくなる現象

酸素分圧が高い ▶ 放射線感受性が高い

酸素分圧が低い ▶ 放射線感受性が低い

## 酸素分圧と酸素増感比(OER)

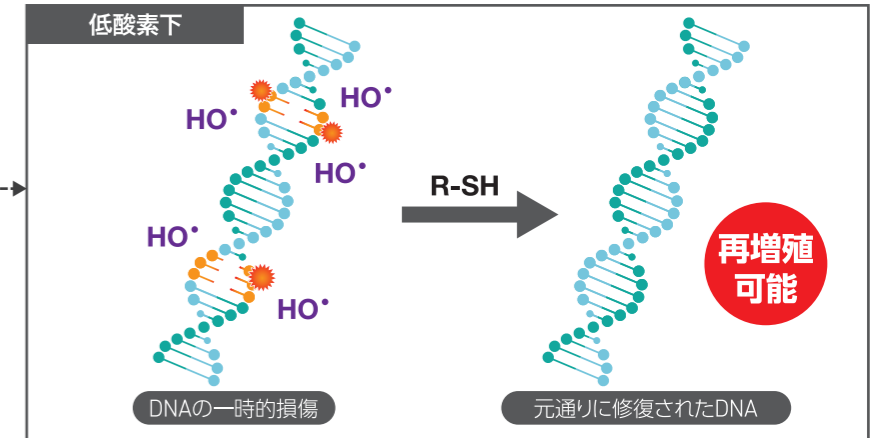
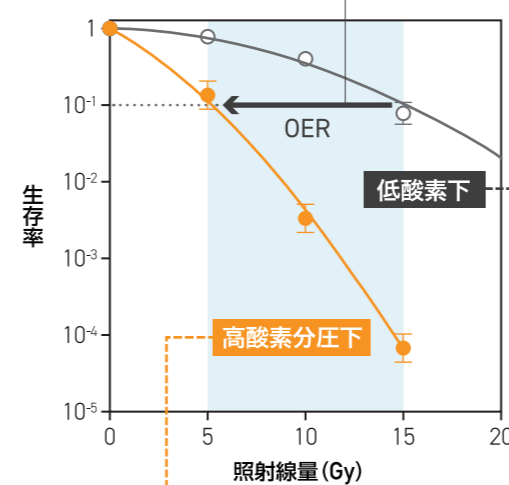
無酸素状態の放射線感受性を1とすると、100%酸素下の感受性は約3である。OERは酸素分圧の上昇に伴い急速に増加して、30-40mmHgでほぼプラトーに達する。空気(21%酸素)でOERは飽和している。



参考文献 6) P167 図2を参考に作成

## 酸素固定仮説と酸素増感比<sup>7)</sup>

低酸素状態では通常酸素下に比べ、同じ効果を得るのに3倍の線量を必要とする。



低酸素下では、DNAラジカルは抗酸化物質(R-SH)により減少し、DNAは修復される

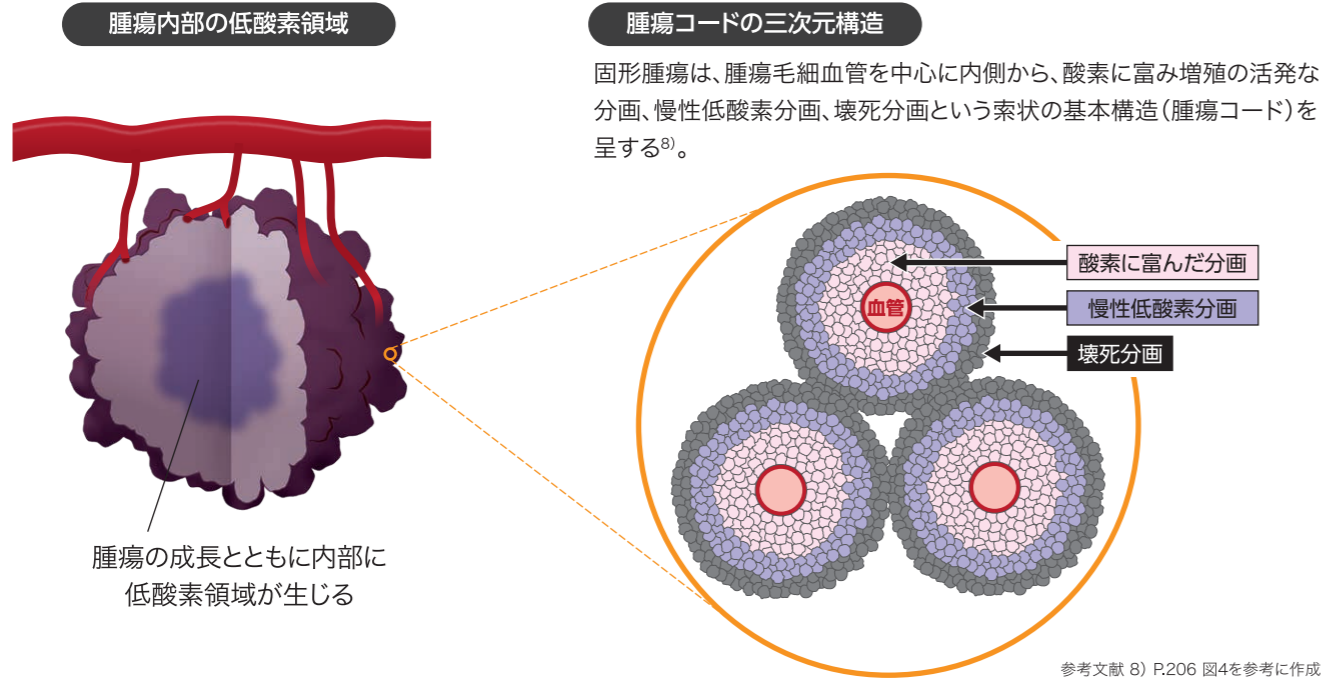
細胞内で最も電子に親和性の高い分子である酸素が、素早くDNAラジカルと結合することで、DNAの損傷を固定化し永久的なものとする。

参考文献 7) Figure2を参考に作成

放射線への反応性は酸素に大きく依存し、低酸素状態では最大3倍の抵抗性を示す。

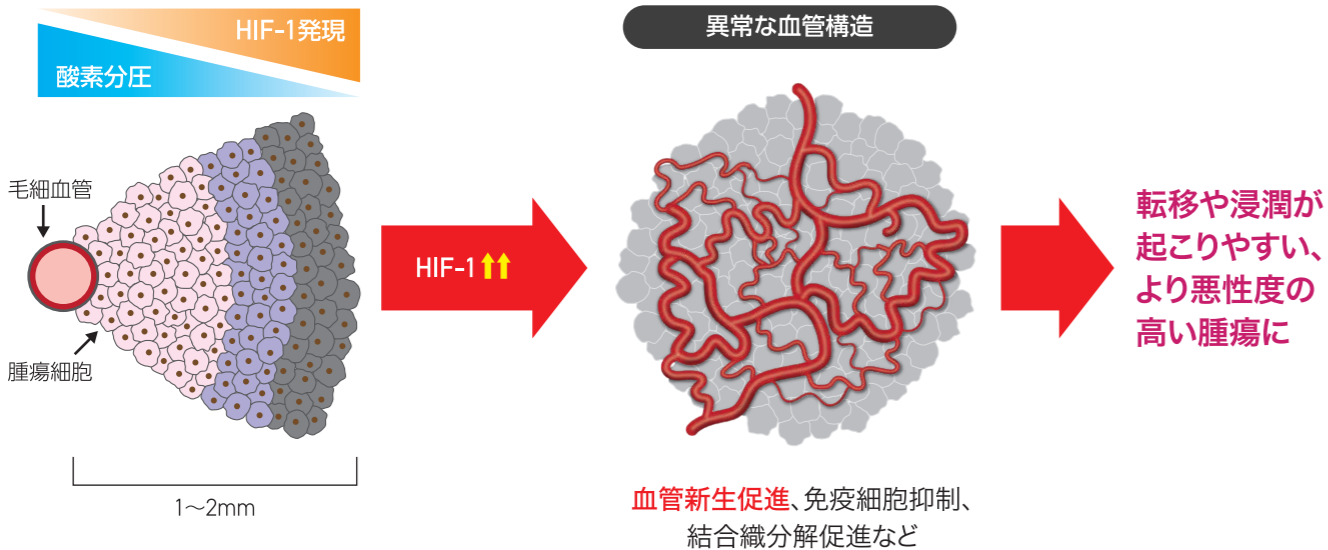
#### 腫瘍内部は低酸素状態にある

- 酸素分圧が20mmHg以下になると、腫瘍は急激に放射線抵抗性を示す<sup>8)</sup>。
- 固形腫瘍中には放射線抵抗性を示す低酸素細胞分画が存在し、その割合は10~50%と言われる<sup>9)</sup>。

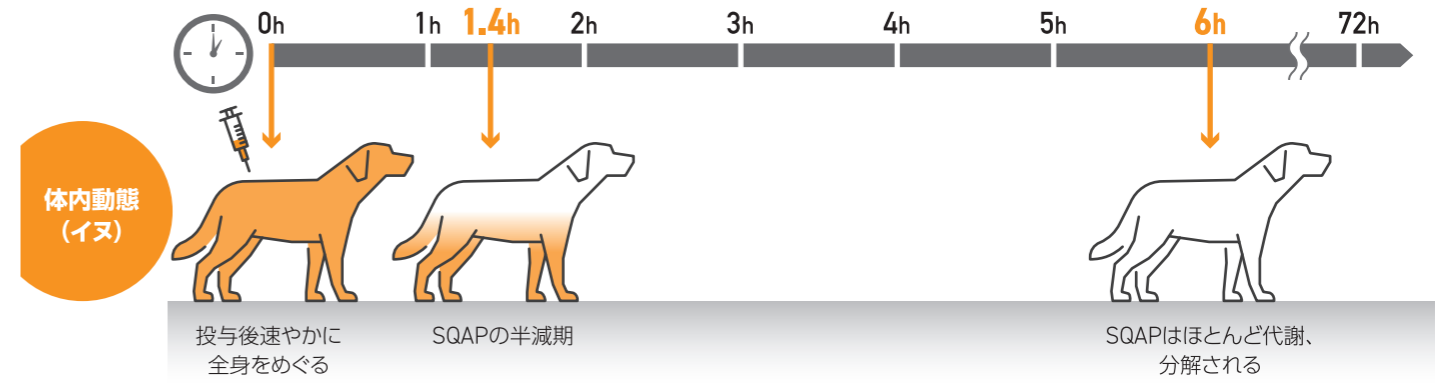


#### 低酸素環境は腫瘍の悪性度を高め、治療効果を弱める

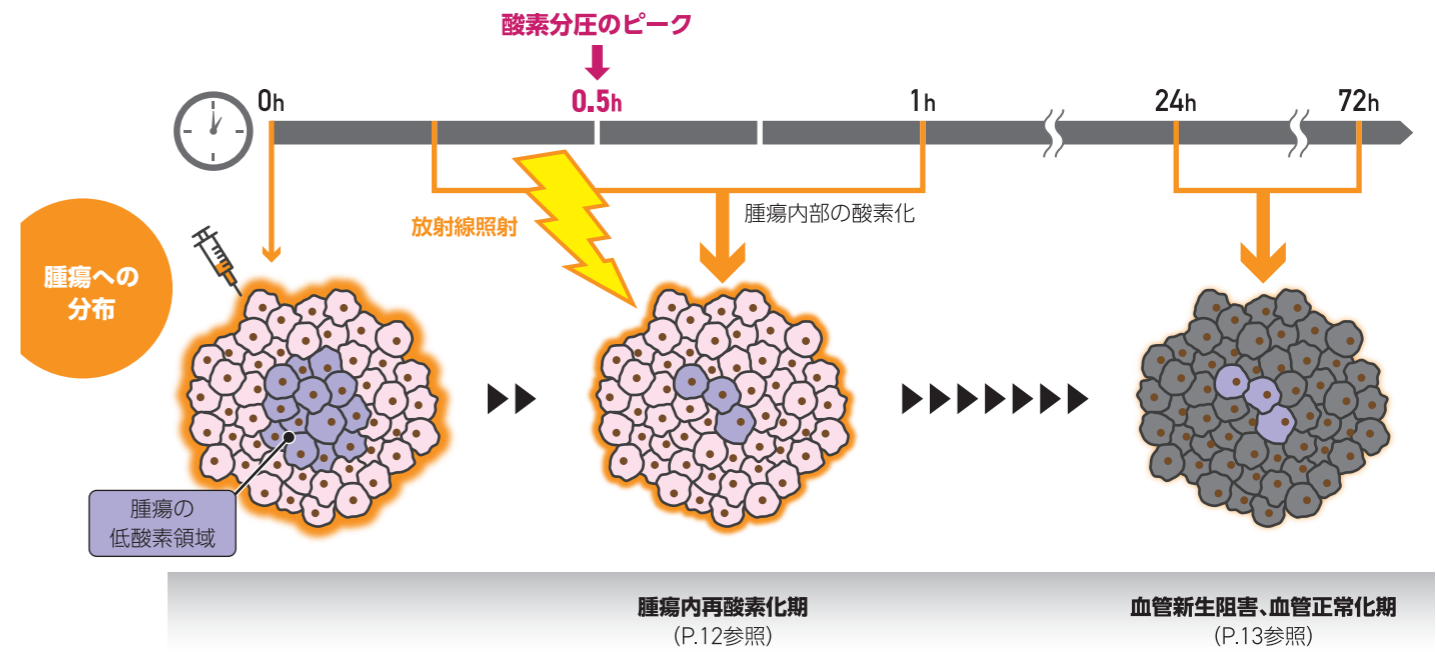
- 腫瘍細胞は1mmHg程度の酸素分圧でも生存可能であり、低酸素細胞は放射線治療後の再発の原因になり得る<sup>8)</sup>。
- 低酸素や低栄養による細胞死を回避するメカニズムとして、腫瘍は低酸素誘導因子-1 (HIF-1) 活性を高め、活発に血管新生し、悪性度を高める<sup>10)</sup>。



- レプリチン®は投与後速やかに全身をめぐる、6時間後にはほとんどが代謝・分解される<sup>12)</sup>。



- レプリチン®は腫瘍細胞の細胞膜に留まり、約30分後に腫瘍内の酸素分圧が最も上昇する<sup>13)</sup>。
- 再酸素化は1時間後には収束し<sup>13)</sup>、その後、24~72時間後に毛細血管新生阻害と血管正常化が認められ、72時間以内に腫瘍から完全に消失する<sup>11)</sup>。



犬におけるレプリチン®単回投与薬物動態パラメータ<sup>12)</sup>

	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	AUC (0-inf)	T <sub>1/2</sub> (h)
レプリチン® 4mg/kg iv	0.083	33.6	14.6	1.4

Tmax: 最高血漿中濃度到達時間 Cmax: 最高血漿中濃度 AUC: 薬物濃度曲線下面積 T<sub>1/2</sub>: 血漿中半減期

試験概要

- 対象** 犬(ビーグル犬3頭、体重8.3~8.4kg)
- 方法** レプリチン® 4mg/kgを静脈内に単回投与した。

全身オートラジオグラフィー(腫瘍移植マウスを用いた静脈内単回投与試験)によるレプリチン®の組織分布および体内動態<sup>11)</sup>

静脈内投与後、<sup>14</sup>C-SQAP (SQP\*側に放射線標識)は速やかに全身に分布した。投与後5分では肝臓に最も高い分布が認められた。投与後1時間では膀胱及び膀胱内尿に最も高い分布がみられたが、これは代謝物SQPである。放射線濃度は経時的に低下し、投与後72時間では包皮腺のみに分布した。

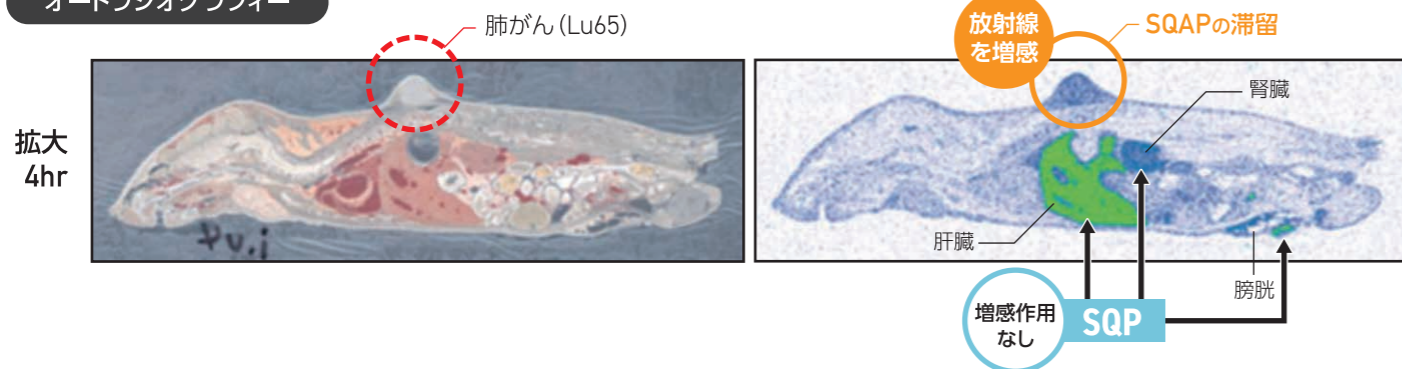
※SQPはSQAPの加水分解後に生成される代謝物

試験概要

- 対象** 腫瘍移植マウス16匹(2匹×8群)
- 方法** 放射線標識したSQAP 1mg/kgを静脈内投与し、投与時から5分、1、2、4、8、24、72、168時間後にマウスを安楽死させ、オートラジオグラフィーを撮影した。

腫瘍移植マウス試験において、SQAPが腫瘍にのみ長く滞留する性質が確認された。

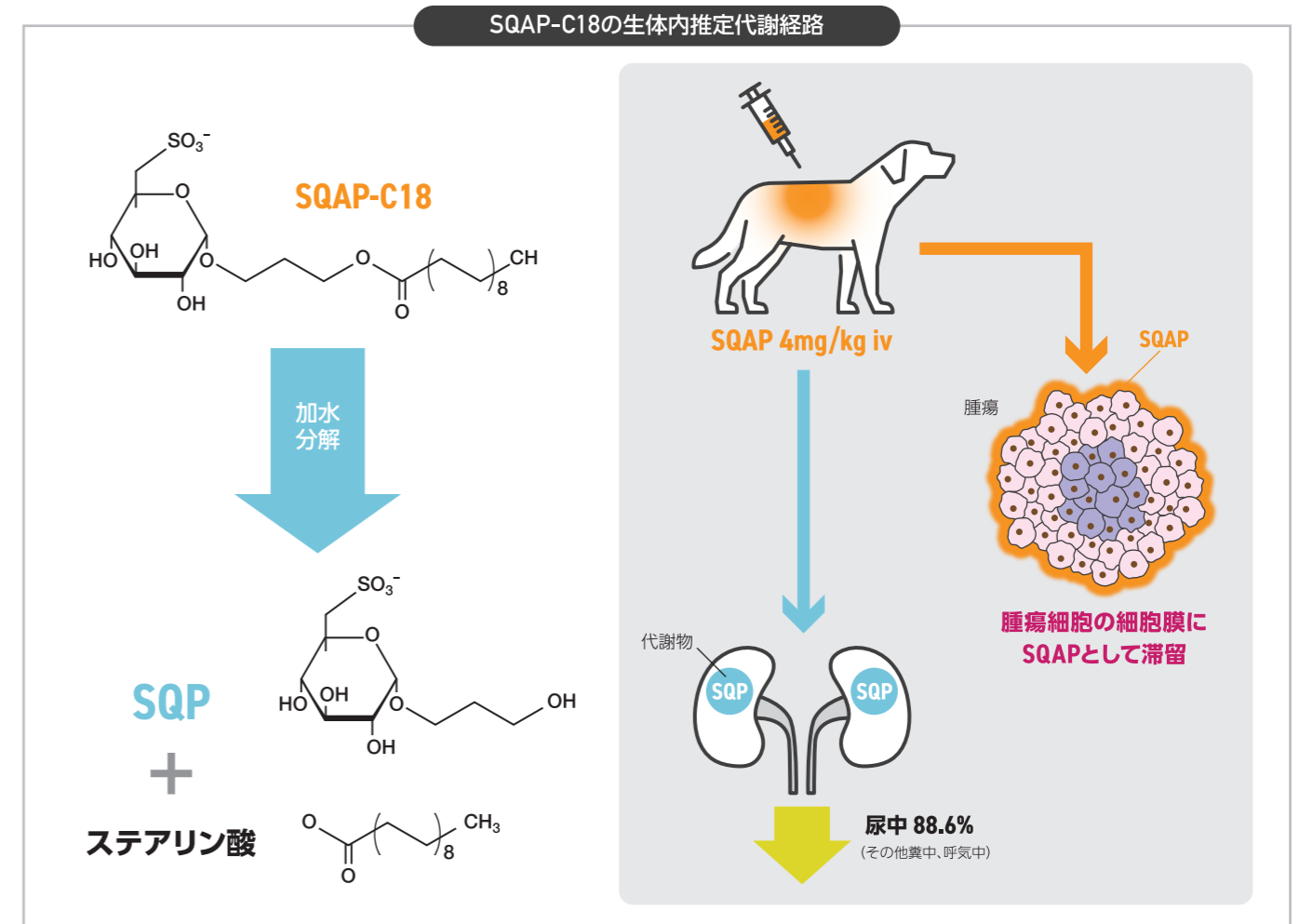
オートラジオグラフィー



参考文献11) Figure4より引用、一部改変

代謝・排泄<sup>12)</sup>

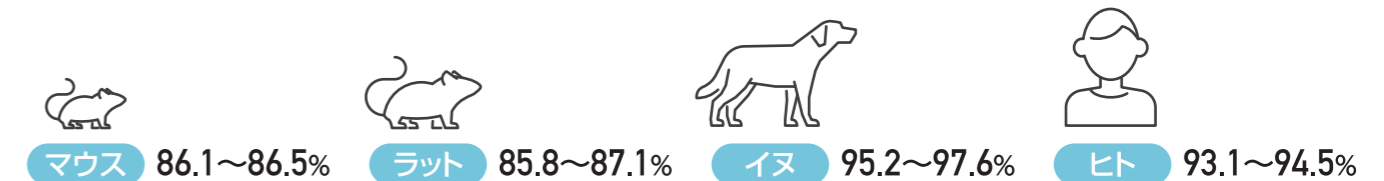
- SQAPのエステル部位が肝臓等で加水分解され、主要代謝物のSQPとステアリン酸が生成される。SQPのT<sub>1/2</sub>は17時間であった。
- 静脈内投与されたSQAPの多くはSQPとして尿中排泄される。イヌにSQAPの4mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後168時間までのSQPの累積尿中排泄率は88.6%であり、未変化体SQAPは尿中に検出されなかった。



SQAPは投与後、腫瘍以外の組織では速やかに加水分解され、その代謝物は主に尿中から排泄される。

蛋白結合率<sup>12)</sup>

血漿中のレプリチン®の蛋白結合率は下記の通りであった。



レプリチン®は、腫瘍の再酸素化を中心とした次の3つの作用により、放射線増感効果を示す。

**1 腫瘍の再酸素化作用**

- 腫瘍内の血流を増やす
- ヘモグロビンからの酸素の遊離を促進
- 腫瘍の酸素分圧上昇作用(投与30分)→増感作用

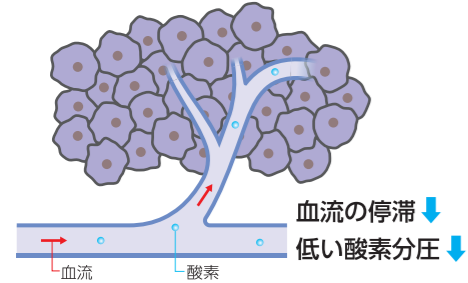
**2 放射線照射による腫瘍細胞DNA損傷の固定化作用\***

**3 腫瘍の血管新生スイッチオフ作用(投与24~72h)**

\*2は1に付随して認められる作用

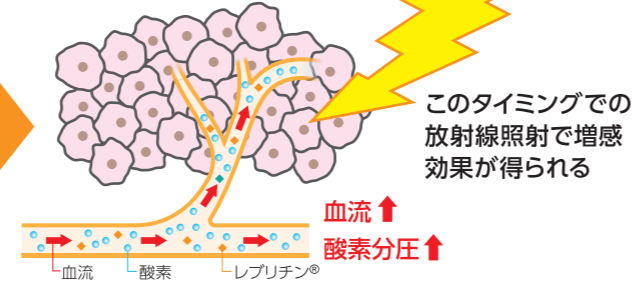
**作用1 腫瘍の再酸素化作用**<sup>13)</sup>

レプリチン®投与前

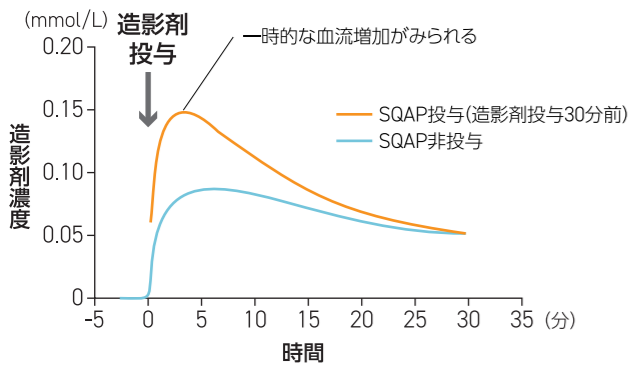


投与

レプリチン®投与後

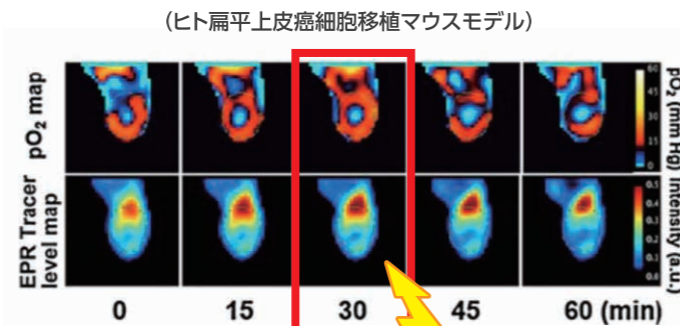


投与後の一時的な血流増加



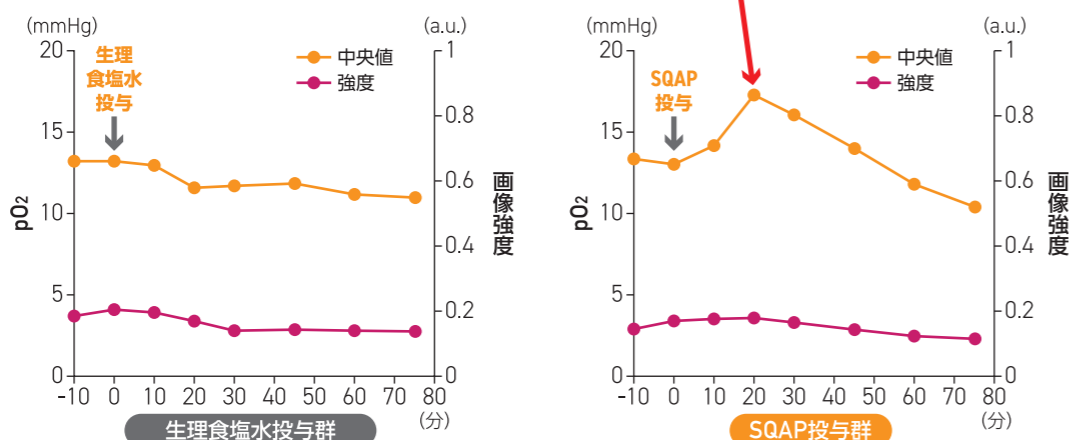
参考文献13) Figure4-Bを参考に作成

投与後の一時的な酸素分圧の上昇



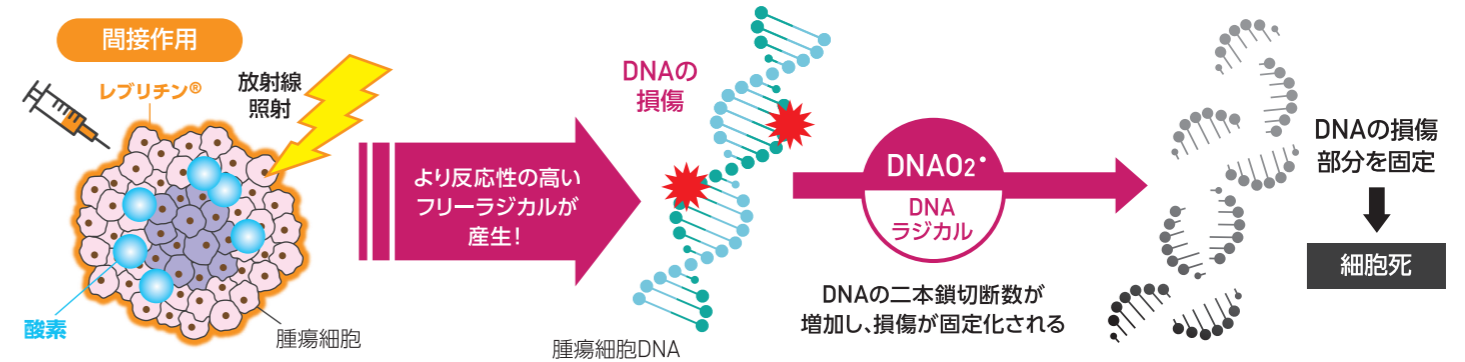
参考文献13) Figure2-Aを引用、一部改変

酸素分圧中央値の推移



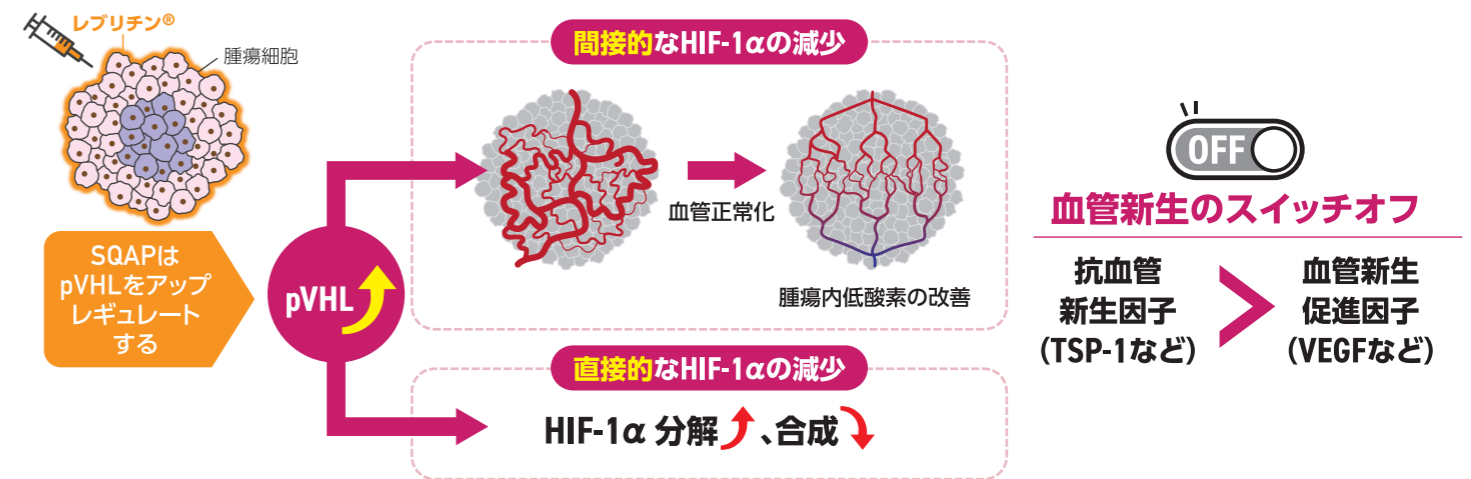
参考文献13) Figure2-C,Dを参考に作成

**作用2 放射線照射による腫瘍細胞DNA損傷の固定化作用**<sup>7)13)</sup>



**作用3 腫瘍の血管新生スイッチオフ作用(投与24~72h)**<sup>14)</sup>

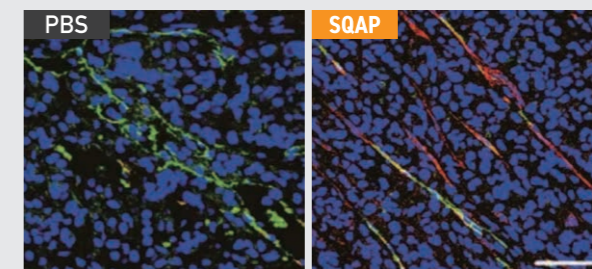
レプリチン®は、HIF-1αを直接的、間接的に減少させ、抗血管新生因子を増加させる(血管新生スイッチオフ)。この作用により、腫瘍の再増殖や再発が遅延する可能性がある。



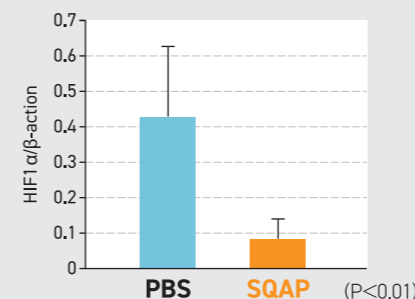
肝細胞癌マウスモデル(HAK1-B)におけるレプリチン®の血管新生スイッチオフ効果

参考文献14) Figure2a, 3fより引用、一部改変

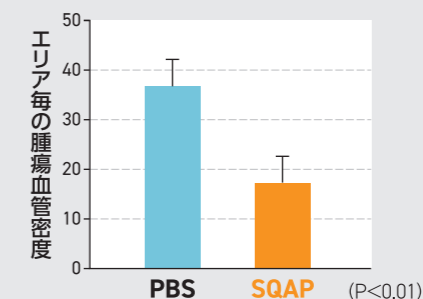
二重免疫蛍光画像



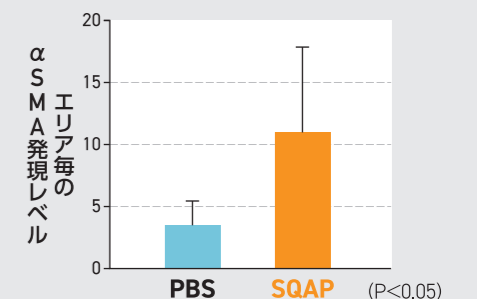
HIF-1α

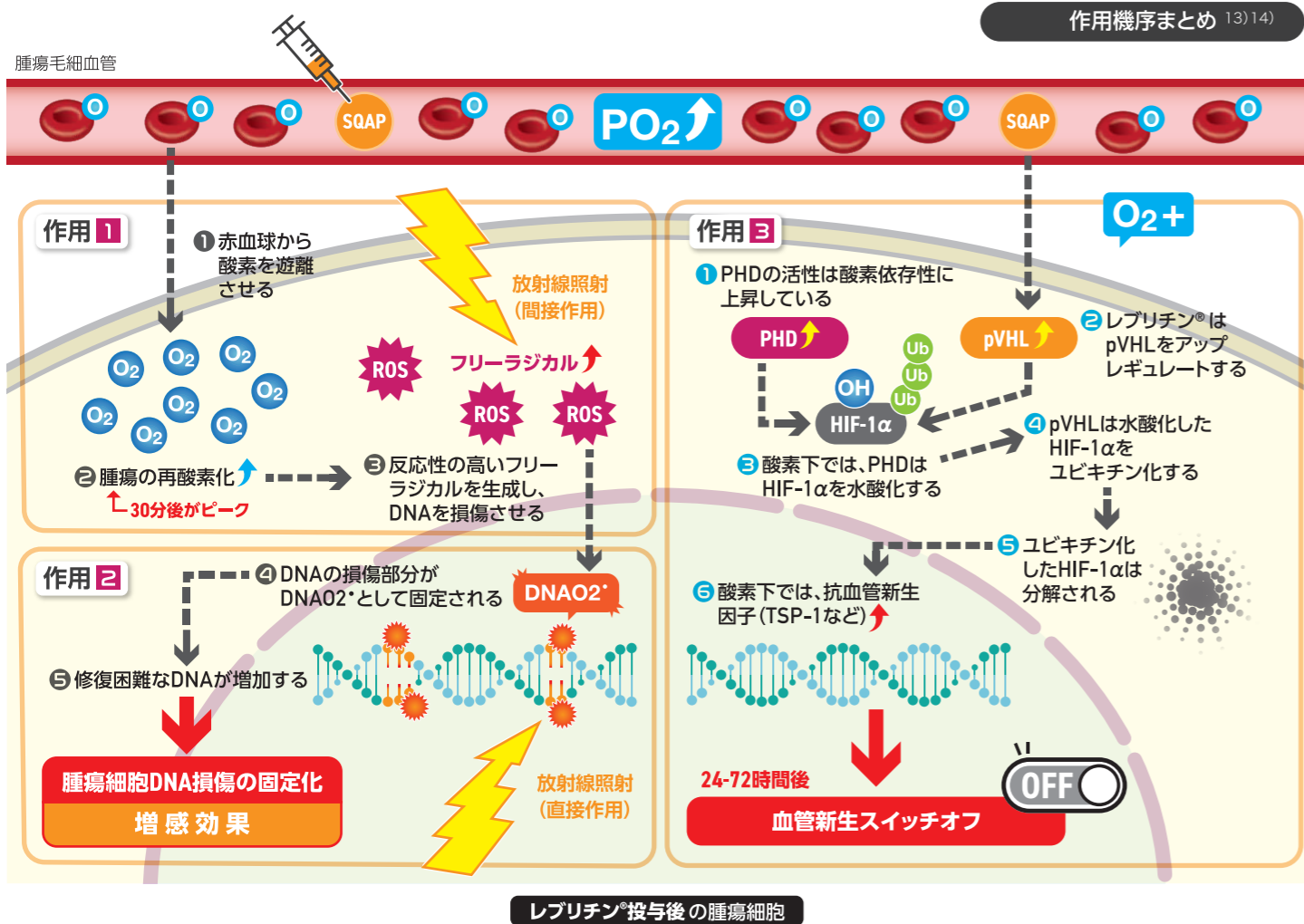


腫瘍血管密度



α-SMA





## 5 毒性

Part.3  
レプリチン®について

### ラットにおける急性毒性試験<sup>15)</sup>

投与方法	静脈内単回 (mg/kg)	経口単回 (mg/kg/日)
レプリチン® 投与量	10, 20, 40, 80, 120	300, 2,000
結果	LD50: 40-80mg/kg	LD50: 2,000mg/kg以上

### ラット及びイヌにおける亜急性毒性試験<sup>16)</sup>

	ラット	イヌ(ビーグル)
投与方法	静脈内21日間反復投与 (mg/kg)	静脈内2週間反復投与 (mg/kg)
レプリチン® 投与量(1日あたり)	0, 1, 2, 4, 8	0, 8, 16, 32
結果	無毒性量 (NOAEL): 1.2mg/kg/日	無毒性量 (NOAEL): 8mg/kg/日を下回る

ラット及びイヌの反復静脈内投与において投与部位の刺激性や血管炎症、並びに溶血(潜血尿、赤血球パラメータの減少、脾臓及び肝臓における髄外造血)がみられた。これはレプリチン®の構造に起因するものと考えられた。レプリチン®は、親水性部分と疎水性部分を併せ持ち、界面活性作用を持つと考えられ、一般的に界面活性作用を持つ物質は、細胞膜を構成する脂質を溶解、損傷させ溶血を示すことが知られている。以上により、レプリチン®投与時には投与部位を慎重に観察し、異常がみられた場合は投与部位を変更する等の処置が必要と考えられた。

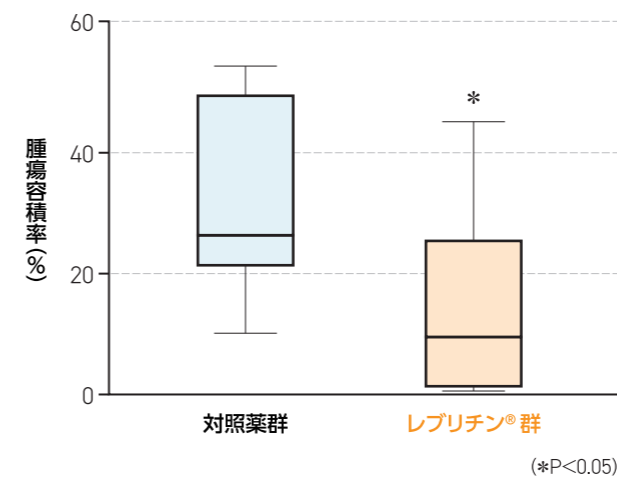
## 6 有効性

Part.3  
レプリチン®について

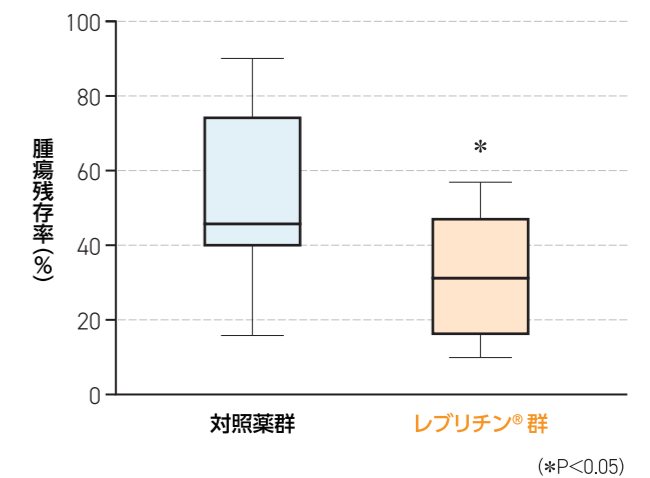
### 犬の鼻腔内腺癌における放射線増感作用<sup>17)</sup>

照射後1.5ヵ月後に、レプリチン®群において、腫瘍容積率\*<sup>1</sup>、腫瘍残存率\*<sup>2</sup>ともに対照薬群と比較して有意に低値を示した。

照射終了1.5ヵ月後の腫瘍容積率の比較



照射終了1.5ヵ月後の腫瘍残存率の比較



### 試験概要

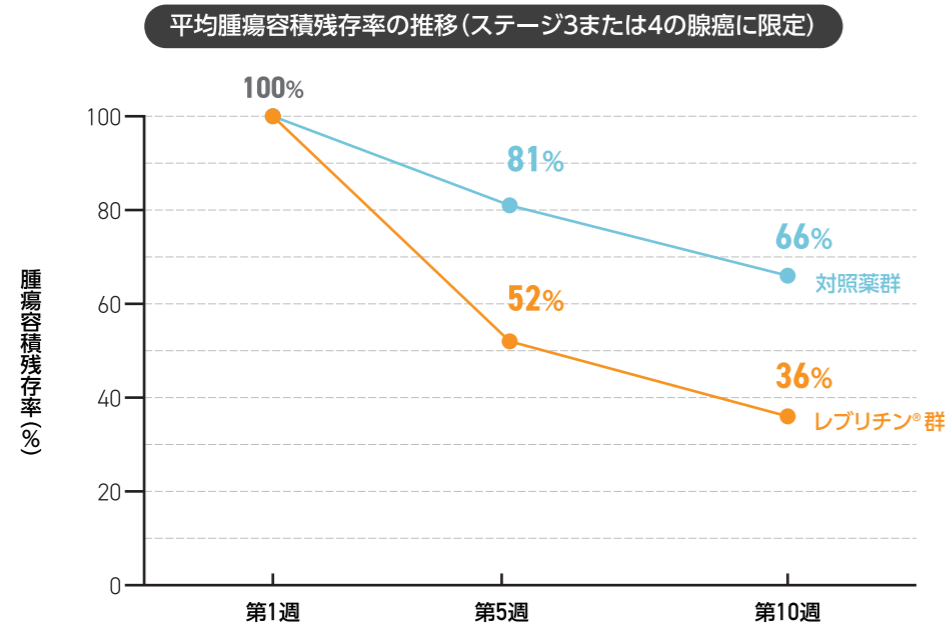
- 目的** 犬の鼻腔内腺癌に対する放射線治療の急性効果におけるレプリチン®の併用による増感効果を対照薬(生理食塩水)と比較した。
- 対象** 鼻腔内腺癌で放射線治療を受けた犬 (n=22)  
レプリチン®群 (n=11)  
対照薬群 (n=11)
- 方法** 放射線治療15分前(麻酔導入時)にレプリチン® 4mg/kgをゆっくりと静脈内投与、または生理食塩水1mL/kgを静脈内投与した。放射線治療のプロトコルはいずれの群も週1回6Gy×6回とした。
- デザイン** 症例対照研究
- 結果** 照射終了1.5ヶ月後の腫瘍容積率は、レプリチン®群において、対照薬群と比較して有意に低値を示した(P<0.05)。照射終了1.5ヶ月後の腫瘍残存率についても、レプリチン®群において有意に低値を示した(P<0.05)。

\*1: 腫瘍容積率 (%) = (腫瘍容積 ÷ 鼻腔全容積) × 100  
\*2: 腫瘍残存率 (%) = (照射後の腫瘍容積 ÷ 照射前の腫瘍容積) × 100



臨床試験①<sup>18)</sup> (原薬<sup>※1</sup>を用いた試験) ※1:SQAP-C18カルシウム(充填製剤)の事。有効成分は同一のため、本資料ではレプリチン®と記載

ステージ3または4の鼻腔内腺癌において、腫瘍容積残存率<sup>※2</sup>は第5週(6回目照射前)、第10週(照射終了約1ヵ月後)ともにレプリチン®群の方が対照薬群と比較して低かった。



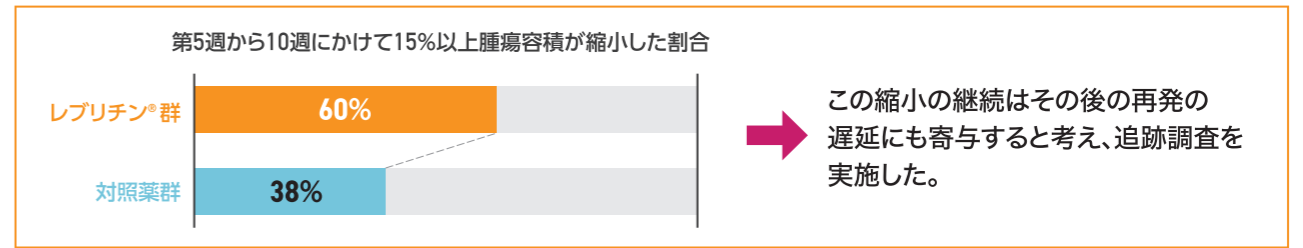
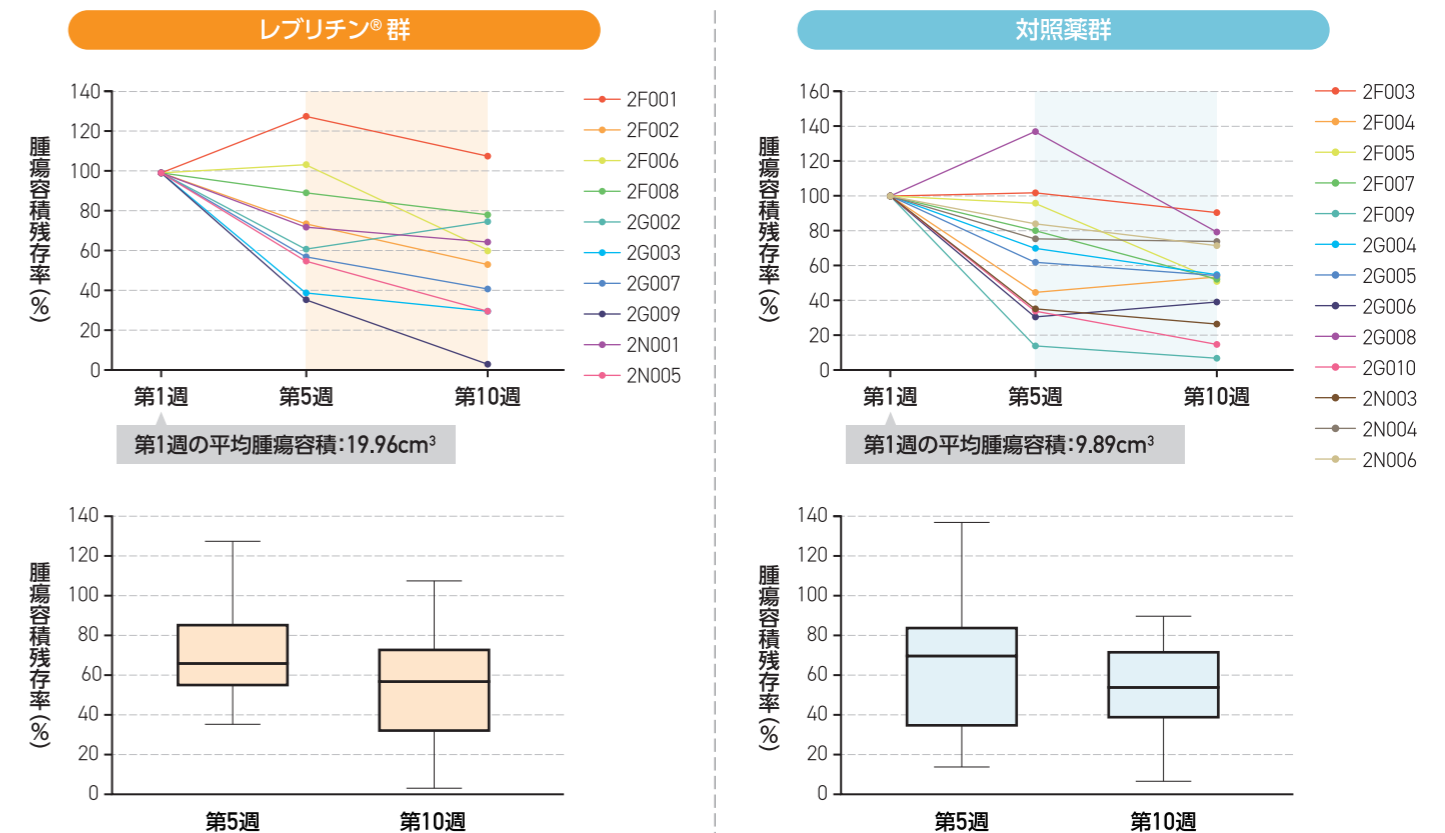
試験概要

- 目的** 犬の鼻腔内腫瘍に対する放射線治療におけるレプリチン®の有効性と安全性を対照薬(生理食塩水)と比較した。
- 対象** 鼻腔内腫瘍で放射線治療の適応となった犬(n=18)
- 方法** 放射線治療15~30分前にレプリチン® 4mg/kg(1mL/kg)を静脈内投与(n=11)、または生理食塩水1mL/kgを静脈内投与(n=7)した。放射線治療のプロトコルはいずれの群も週1回6Gy×6回とした。
- デザイン** 多施設共同無作為化盲検平行群間比較試験
- 結果** レプリチン®群(n=8)の第5週及び第10週時点の平均腫瘍容積残存率は、それぞれ55.9%及び47.7%であり、対照薬群(n=6)の各時点における平均腫瘍容積残存率はそれぞれ63.4%及び48.8%と比較して低かったものの、両時点ともに統計学的な有意差はみられなかった。  
次に、ステージ3または4の鼻腔内腺癌に限定した場合、第5週の腫瘍容積残存率は上図のとおり、対照薬群(n=3)で平均81%、レプリチン®群(n=5)で平均52%、並びに第10週の腫瘍容積残存率は対照薬群で平均66%、レプリチン®群で平均36%であり、症例数が少なく統計解析は不能であったが、ステージ3または4の鼻腔内腺癌において、腫瘍容積残存率は第5週、第10週ともにレプリチン®群の方が対照薬群と比較して低い値となった。

※2:腫瘍容積残存率(%)=(照射後の腫瘍容積÷照射前の腫瘍容積)×100

臨床試験②<sup>18)</sup> (最終製剤を用いた試験)

第5週(6回目照射前)に対する第10週(照射終了約1ヵ月後)における腫瘍容積残存率の比較では、レプリチン®群でより腫瘍縮小が継続する傾向がみられた。



試験概要

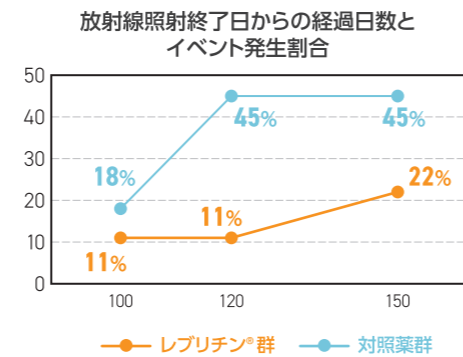
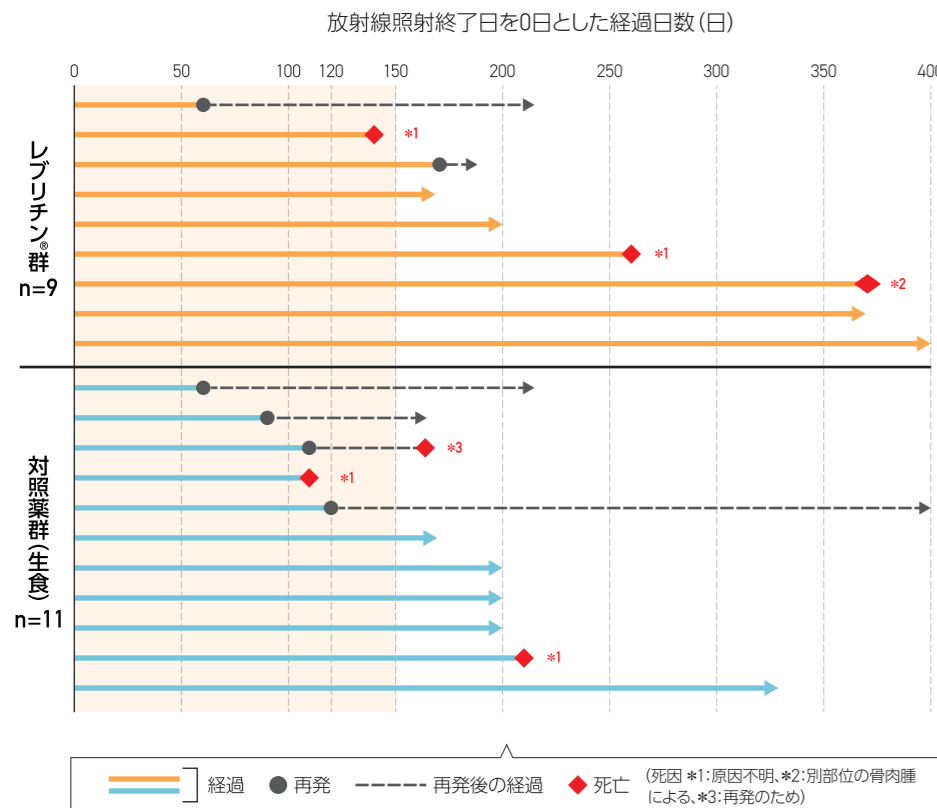
- 目的** 犬の鼻腔内腫瘍に対する放射線治療におけるレプリチン®の有効性と安全性を対照薬(生理食塩水)と比較した。
- 対象** 鼻腔内腫瘍(ステージ3または4の腺癌)で放射線治療の適応となった犬(n=25)
- 方法** 放射線治療15~30分前にレプリチン® 4mg/kg(1mL/kg)を静脈内投与(n=12)、または生理食塩水1mL/kgを静脈内投与(n=13)した。放射線治療のプロトコルはいずれの群も週1回6Gy×6回とした。
- デザイン** 多施設共同無作為化盲検平行群間比較試験
- 結果** レプリチン®群の第1週に対する第5週及び第10週時点の平均腫瘍容積残存率は、それぞれ71.0%及び54.3%であり、対照薬群の各時点における平均腫瘍容積残存率のそれぞれ66.3%及び51.2%と比較して高かった。しかし、第5週に対する第10週における腫瘍容積残存率の比較ではレプリチン®群が73.2%(26.8%の退縮)、対照薬群が79.2%(20.8%の退縮)となり、レプリチン®群でより縮小が継続する傾向だった。
- 考察** レプリチン®群で平均腫瘍容積残存率が高い結果となったが、これは組み入れられた症例の平均腫瘍容積に2倍近い差があったことが影響した可能性がある。一方で、統計学的に有意ではないものの、経時的にはレプリチン®群で腫瘍の縮小が持続している傾向がみられた。この縮小の継続はその後の再発の遅延にも寄与すると考えられたため、治験外で追跡調査を追加実施した。

臨床試験②の追跡調査<sup>18)</sup> (治験外)

レブリチン® 群ではイベント※発生が遅れる傾向がみられた。

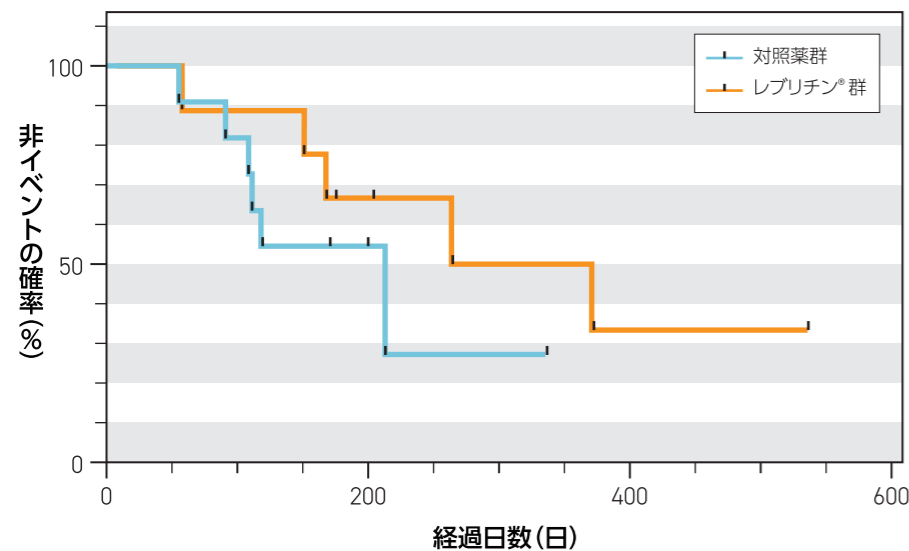
※イベント:再発または死亡  
(再発:局所再発/死亡:死亡の原因は問わない)

供試した動物のイベントおよび観察期間の概要図



照射終了150日以内のイベント発生率は、レブリチン® 群で22.2%(2/9)、対照薬群で45%(5/11)と、レブリチン® 群の方が少なかった。

カプランマイヤー曲線による非イベント確率

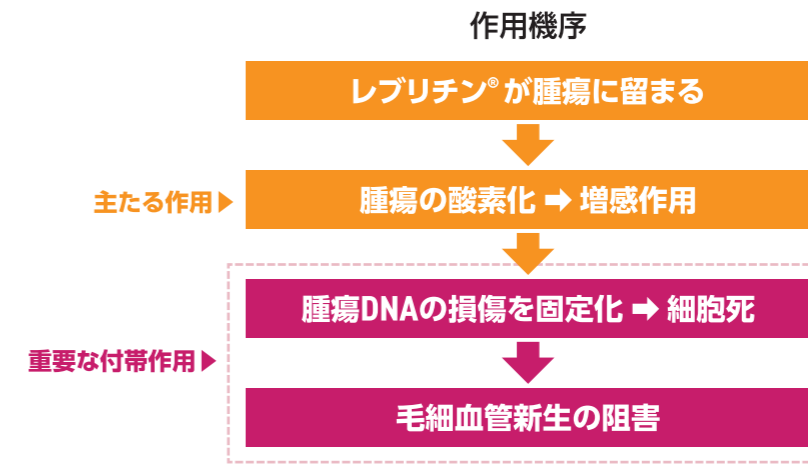


- イベント発生中央値  
レブリチン® 群 : 317日  
対照薬群 : 213日
- ハザード比(レブリチン® 群/対照薬群)  
ハザード比 : 0.54  
95%信頼区間 : 0.1517~1.939

※再発後に治療し、その後に死亡した場合、最も早いイベント(この場合は再発)の時点を採用した。

イベント発生までの期間は、中央値でレブリチン® 群の方が3ヵ月遅れる傾向がみられた。また、ハザード比0.54とレブリチン® 群でイベント発生が抑えられることが示唆された。

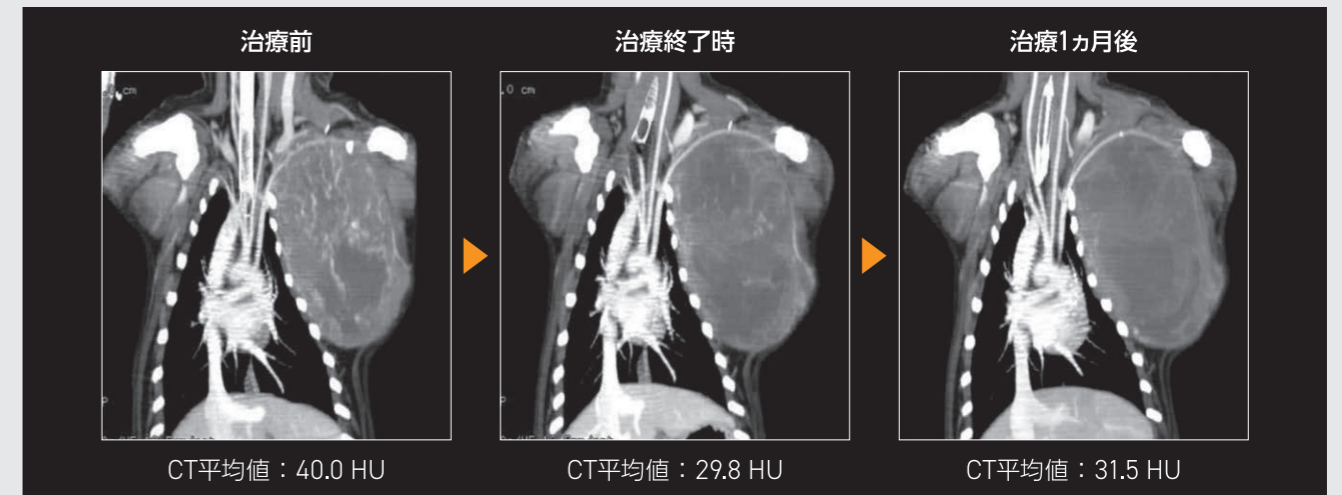
レブリチン® を投与した症例の腫瘍内部で何がおこっていると考えられるか?



レブリチン® は、直接的に腫瘍を縮小させるのではなく、放射線によるDNA損傷効果を固定化することにより細胞死を誘導し、その後腫瘍の毛細血管新生を抑制する。このため、照射終了後の腫瘍容積縮小が顕著でなくても、内部では細胞死と腫瘍毛細血管の抑制が促進され、この結果、より長期間腫瘍の縮小傾向が続く再増殖を遅延させる可能性がある。一例として、下記の参考例<sup>※</sup>では、腫瘍の大きさは不変であったものの、内部構造の置き換わりがみられた。

参考 ※情報提供を目的とし、効能効果を示したり使用を推奨するものではありません。

放射線治療経過におけるCT画像(血管を明瞭にするため造影剤を投与している)



軟部組織肉腫(血管周皮腫)の犬の一例

SQAP 4mg/kg/回を5日間投与し、放射線は線量8Gyで週1回の4回照射実施(本剤投与4回目に初回の放射線照射実施)。本例では、治療1ヵ月後でも腫瘍の大きさは不変であったが、病理組織検査では腫瘍細胞が死滅しており、内部が非細胞性の組織塊になった。

犬における安全性試験 (臨床用量の1倍量、3倍量を各6回投与)<sup>19)</sup>

- 供試動物** ビーグル犬9頭(6ヵ月齢、体重5.46~7.70kg、雄6頭、雌3頭)
- 試験方法** 供試動物を3群(各3頭)に区分
- 対照群** 注射用水 3mL/kg
- 常用量群** SQAP-C18カルシウム 4mg/kg (レプリチン®として1mL/kg)
- 高用量群** SQAP-C18カルシウム 12mg/kg(レプリチン®として3mL/kg)

それぞれを、1週間に1回、6週間(合計6回)投与。  
第1・3・5回投与は左側前肢、第2・4・6回投与は右側前肢静脈内に投与し、7週目に剖検を行った。

結果

一般状態観察、体温、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定において、常用量群、高用量群ともに対照群と比較して毒性学的に意義のある変化は認められなかった。投与部位の病理組織学的検査において、常用量群及び高用量群分では静脈周囲にリンパ球及びマクロファージの局所的な浸潤、色素沈着が認められ、さらに高用量群では静脈内に色素沈着、静脈壁肥厚や狭小化が認められた。これらはいずれも軽微な変化であり、消失傾向にあると推察されたことから、安全性に問題はないものと考えられた。以上のことからレプリチン®を用法・用量に従って臨床使用する場合は、その安全性に問題はないと考えられた。

レプリチン®の臨床用量における安全性は高い。

※ 投与部位の血管炎が観察された。同一部位への複数回の静脈内投与は血管痛また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。また、必要に応じて投与部位を変えながら投与すること。

有害事象：臨床試験における副作用<sup>18)</sup>

臨床試験① (原薬を用いた試験)

レプリチン®と関連があると判断された重篤な有害事象及び有害事象により治験中止となった被験動物はいなかった。レプリチン®群において軽度の血管痛(3例)及び中等度の第II度房室ブロック(1例)の副作用がみられ、発現頻度はそれぞれ27.3%及び9.1%であった。いずれも副作用が発現した投与当日に回復する一過性の変化であった。

発生頻度		レプリチン®群 (n=11)	%	対照薬群 (n=7)	%	備考
内訳	血管痛	3	27.3	0	0.0	
	不整脈(第II度房室ブロック)	1	9.1	—	—	投与後の十分なフラッシュで軽減 アトロピン等の対症療法で消失

臨床試験② (最終製剤を用いた試験)

レプリチン®と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。3例以上でみられた有害事象は、血管痛(レプリチン®群3例)、心室性期外収縮(レプリチン®群2例、対照薬群1例)、脱毛(対照薬群3例)、食欲低下(レプリチン®群3例、対照薬群1例)、嘔吐(レプリチン®群2例、対照薬群2例)、結膜炎(レプリチン®群6例、対照薬群9例)であった。血管痛はいずれも軽度であり、レプリチン®群の5件/3例の投与当日にみられ同日に回復した一過性の変化であった。血管痛とレプリチン®の関連はあると判断され、レプリチン®の投与部位での刺激性による影響と推察された。

発生頻度		レプリチン®群 (n=11)	%	対照薬群 (n=7)	%	備考
内訳	血管痛	3	25.0	0	0.0	軽度で同日に回復した一過性の変化 投与後の十分なフラッシュで軽減

レプリチン®群において観察された副作用はいずれも軽度であり、その忍容性に問題はないと考えられた。

- 製品名** | レプリチン®注射用 40mg
- 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
- 製剤** | 凍結乾燥製剤
- 含量**(1バイアル中) | 40mg

■効果・効能

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

■用法・用量

本剤1バイアルを用時10mLの日局注射用水で溶解する。体重1kgあたり1mL(有効成分として4mg/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。

■承認条件

再審査期間中に実施する使用成績調査について、本剤の有効性を十分に評価・検証できるように適切な設計とすること。

■保管方法

室温保存

- レプリチン® 40mgを注射用水10mLで溶解してください(4mg/mL)。
- 放射線照射の(15~)30分前に1mL/kgをゆっくり静脈内投与します。
- レプリチン®が留置針付近に留まらないよう、投与直後に生理食塩水等でしっかりとフラッシュします(1mL以上)。
- レプリチン®投与(15~)30分後に放射線を照射します。

注射用水10mLで溶解  
低温化等による白濁は、加温(50°C程度)により消失します。



- 本剤は用時溶解剤のため、溶解後は速やかにご使用ください。抗菌成分は添加されておりません。
- 溶解直後は泡立ちや結晶物が認められることがありますが、静置により消失します。
- 低温下等において白濁が生じることがあります。もし白濁が生じた場合は、50°C程度に加温し(湯せんなど)溶解してからご使用ください。加温により異物が消失しない場合は使用しないでください。

**Q 承認内容にある、ステージ3または4の鼻腔内腺癌とはどのようなものですか？**

**A** レブリチン®の臨床試験等はアダムスのステージング<sup>20)</sup>に基づいて分類、実施し、承認内容もこれに基づきます。ステージ3、4は鼻腔内腺癌の中でも進行したステージとされます。詳細は下表をご確認ください。

ステージ 1	骨浸潤はなく、腫瘍は片側の鼻道、副鼻腔、前頭洞内に限局している
ステージ 2	骨浸潤は認められるが、眼窩、皮下、粘膜下に腫瘍が認められない
ステージ 3	眼窩、鼻咽頭、皮下、粘膜下に腫瘍が認められる
ステージ 4	篩板の骨融解が認められる

**Q 溶解後に濁り・異物があるのですが、どうしたらよいのでしょうか？**

**A** ●溶解直後の泡立ちや結晶物については数分の静置により消失します。  
●低温下等において白濁が生じることがあります。もし白濁が生じた場合は、湯せんなどで50°C程度に加熱し溶解させてください。※いずれも異物が消失しない場合は使用しないでください。

**Q 投与の際に気を付けることはありますか？**

**A** ●ゆっくりと静脈内投与し、急速な投与は避けてください。  
●既知の副作用として血管痛/血管炎が知られているため、あらかじめご家族にお伝えください。下記の対策で軽減するとの報告があります。  
→ 確実な血管確保(漏れた場合、浮腫が生じるとの報告がある)  
→ 投与後の十分なフラッシュ(1mL以上目安)  
→ 腕を曲げた状態など薬液が投与部位に滞留する状況避ける

**Q 正常組織が増感されることはありますか？**

**A** レブリチン®の作用機序は完全には解明されておりませんが、増感作用が腫瘍の低酸素領域の酸素化を介するものであることから、皮膚等の十分に酸素が存在する組織が増感される可能性は低いと考えられます。なお、臨床試験における皮膚障害の発現はレブリチン®群と対照薬群で同程度でした。ただし、外観上正常組織と思われる組織でも腫瘍細胞の浸潤等があれば増感作用をもたらす可能性があること、当社で有しているデータはすべてリニアックを使用したものであることにご留意ください。

**Q 尿中排泄との事ですが、腎機能が低下した動物に投与しても大丈夫でしょうか？**

**A** 臨床試験の対象になった症例はいずれも高齢であり、腎機能の低下が疑われた症例も含まれましたが、投与後の腎機能について対照薬群との間に差は認められませんでした。また、レブリチン®は投与後速やかに肝臓で代謝され、尿中から排泄されますが、排泄されるのは増感作用を持たない分解物であることから腎機能低下動物への投与リスクは低いと考えられます。  
ただし、腎機能や肝機能が低下した犬を対象とした試験は実施していないため、個々の症例の状態を総合的に判断し投与の可否をご判断ください。

## 参考文献

- 1) Sahara, H., Ishikawa, M., Takahashi, N., et al. (1997) "In vivo anti-tumour effect of 3'-sulphonoquinovosyl 1'-monoacylglyceride isolated from sea urchin (strongylocentrotus intermedius) intestine." Br J cancer. 75 (3) 3:324-332
- 2) Sahara, H., Hanashima, S., Yamazaki, T., et al. (2002) "Anti-tumor effect of chemically synthesized sulfolipids based on sea urchin's natural sulfonoquinovosylmonoacylglycerols." Jpn J Cancer Res. 93 (1):85-92
- 3) Ohta, K., Mizushima, Y., Hirata, N., et al. (1998) "Sulfoquinovosyldiacylglycerol, KM043 a new potent inhibitor of eukaryotic DNA polymerases and HIV-reverse transcriptase type 1 from a marine red alga, Gigartina tenella." Chem Pharm Bull (Tokyo), 46 (4):684-686."
- 4) Sakimoto, I., Ohta, K., Yamazaki, T., et al. (2006) "Alpha-Sulfoquinovosylmonoacylglycerol Is a Novel Potent Radiosensitizer Targeting Tumor Angiogenesis" Cancer Res. 66 (4):2287-95
- 5) Wang, H., Mu, X., He, H., Zhang, X.D. (2018) "Cancer Radiosensitizers" Trends Pharmacol Sci. 39 (1):24-48.
- 6) 細井義夫(2017)「放射線腫瘍生物学の基礎」大西洋・唐澤久美子・唐澤克之編著「がん・放射線療法2017改訂第7版」学研メディカル秀潤社, pp.163-173
- 7) Wang, H., Jiang, H., Van De Gucht, M., De Ridder, M. (2019) "Hypoxic Radioresistance: Can ROS Be the Key to Overcome It?" Cancers (Basel) 11 (1):112
- 8) 三浦正彦(2017)「放射線の相互作用」大西洋・唐澤久美子・唐澤克之編著「がん・放射線療法2017改訂第7版」学研メディカル秀潤社, pp.204-209
- 9) 中山智宏・三宅龍二編(2019)「放射線療法」皆上大吾監修「獣医腫瘍学テキスト第2版」ファームプレス, pp.283-286
- 10) 廣瀬克己・高井良尋(2017)「修飾因子」大西洋・唐澤久美子・唐澤克之編著「がん・放射線療法2017改訂第7版」学研メディカル秀潤社, pp.184-190
- 11) Ruike, T., Kanai, Y., Iwabata, K. et al. (2019) "Distribution and metabolism of 14C-sulfoquinovosylacylpropanediol (14C-SQAP) after a single intravenous administration in tumorbearing mice" Xenobiotica 49 (3):346-362
- 12) 社内データ(レブリチン®申請用資料/吸収等試験)
- 13) Takakusagi, Y., Naz, S., Takakusagi, K., et al. (2018) "A Multimodal Molecular Imaging Study Evaluates Pharmacological Alteration of the Tumor Microenvironment to Improve Radiation Response" Cancer Res. 78 (24)
- 14) Iwamoto, H., Nakamura, T., Koga, H. et al. (2015) "Inhibition of hypoxia-inducible factor via upregulation of von Hippel-Lindau protein induces angiogenic switch off in a hepatoma mouse model" Molecular therapy-Oncolytics 2, 15020
- 15) 社内データ(レブリチン®申請用資料/急性毒性試験)
- 16) 社内データ(レブリチン®申請用資料/亜急性毒性試験及び慢性毒性試験)
- 17) 社内データ(レブリチン®申請用資料/薬効薬理試験)
- 18) 社内データ(レブリチン®申請用資料/臨床試験)
- 19) 社内データ(レブリチン®申請用資料/安全性試験)
- 20) Adams, W. M., Kleiter, M. M., Thrall, D. E., et al. (2009) "Prognostic significance of tumor histology and computed tomographic staging for radiation treatment response of canine nasal tumors" Vet radiol Ultrasound 50 (2):330-5