

※2014年 8月改訂 20
 ※2009年 9月改訂 19

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 3 4

※〈規制区分〉
 劇薬、処方箋医薬品*
 〈貯法〉
 直射日光を避け、室温保存
 〈使用期限〉
 2年（バイアル及び外箱に表示）
 〈取扱い上の注意〉
 溶解後はできるだけ速やかに使用する
 こと。

抗腫瘍性抗生物質
ペブレオ®注射用5mg
ペブレオ®注射用10mg

日本薬局方 注射用ペプロマイシン硫酸塩
 Pepleo for Inj. 5mg・10mg

承認番号	5mg	21900AMX00653
	10mg	21900AMX00652
薬価収載	2007年 6月	
販売開始	1981年 3月	
再審査結果	1988年 1月	
効能追加	1983年10月	

*注意-医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤の投与により間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を呈することがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、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、投与中及び投与終了後の一定期間（およそ2ヵ月位）は患者を医師の監督下におくこと。特に60歳以上の高齢者及び肺に基礎疾患を有する患者への投与に際しては、使用上の注意に十分留意すること。労作性呼吸困難、発熱、咳、捻髪音（ラ音）、胸部レントゲン異常陰影、A-aDO₂・PaO₂・DLcoの異常などの初期症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 重篤な肺機能障害、胸部レントゲン写真上びまん性の線維化病変及び著明な病変を呈する患者
 [肺機能障害、線維化病変等が増悪することがある。]
- 本剤の成分及び類似化合物（プレオマイシン）に対する過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な腎機能障害のある患者
 [排泄機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- 重篤な心疾患のある患者
 [循環機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- 胸部及びその周辺部への放射線照射を受けている患者
 [「3.相互作用」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

ペブレオ注射用 5 mg及びペブレオ注射用10mgは、1バイアル中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		ペブレオ注射用 5 mg	ペブレオ注射用 10mg
有効成分	ペプロマイシン硫酸塩	5 mg (力価)	10mg (力価)
添加物	L-フェニルアラニン pH調整剤	5 mg	10mg

2. 製剤の性状

ペブレオ注射用 5 mg及びペブレオ注射用10mgは、白色の軽質の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤である。

	ペブレオ注射用 5 mg	ペブレオ注射用10mg
pH	4.5～6.0	4.5～6.0
浸透圧比	約 1	約 1

pH : 注射用水で 5mg (力価)/mLに溶解した液の pH。
 浸透圧比：生理食塩液 5 mLに溶解した液の生理食塩液に対する比

【効能・効果】

皮膚癌、頭頸部悪性腫瘍（上顎癌、舌癌・その他の口腔癌、咽頭癌、喉頭癌）、肺癌（扁平上皮癌）、前立腺癌、悪性リンパ腫

【用法・用量】

1. 静脈内注射

ペプロマイシン硫酸塩として 5～10mg (力価)を生理食塩液又はブドウ糖液等の適当な静脈用注射液約 5～20mLに溶解し、緩徐に静注する。

2. 筋肉内注射

ペプロマイシン硫酸塩として 5～10mg (力価)を生理食塩液等の適当な溶解液約 5 mLに溶解し筋注する。

3. 動脈内注射

ペプロマイシン硫酸塩として 5～10mg (力価)をヘパリン等の血液凝固阻止剤を加えた生理食塩液等の適当な動脈用注射液 3～25mLに溶解し、ワンショット動注、又は持続動注する。

4. 注射の頻度

通常 1週 2～3回投与とし、症状に応じて 1日 1回連日投与から 週 1回投与まで適宜増減する。週間投与量 20～30mg (力価)を標準とする。

5. 総投与量

腫瘍の消失を目標とし、150mg (力価)以下とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤は副作用発現の個人差が著しく、比較的少量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分留意すること。
 なお、投与にあたっては、患者の状態・症状に応じて低用量から開始することとし、週間投与量についても過量にならぬよう十分注意すること。
- 90mg (力価)までに明らかな制癌効果の認められない場合には、原則としてそれ以上の投与は行わないようにすること。
- 総投与量は150mg (力価)を超えないようにすること。
 なお、経路を重複して投与した場合、結果的に投与量が増加することに留意すること。

- (4) プレオマイシンを投与された患者に対するペプロマイシンの投与量は、原則として投与されたプレオマイシン量とペプロマイシン量の和をもって総投与量とすること。

- (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
 (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

- (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
胸部及びその周辺部への放射線照射	臨床症状： 間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。 措置方法： 「2.重要な基本的注意」の項参照	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。

- (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
抗悪性腫瘍剤	臨床症状： 間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状、血小板減少等の骨髄抑制等を起こすことがある。 措置方法： 重篤な肺症状については「2.重要な基本的注意」の項参照	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状及び血小板減少等の骨髄抑制を誘発する作用を有する。
放射線照射	臨床症状： 間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状等を起こすことがある。 措置方法： 「2.重要な基本的注意」の項参照	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。
頭頸部放射線照射	口内炎が増悪することがある。	ともに粘膜の炎症を誘発する作用を有する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には十分に観察を行いながら、投与量を減量するかあるいは投与間隔を延長するなど慎重に投与すること)

- (1) 肺障害の既往歴又は合併症がある患者
[間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- (2) 60歳以上の高齢者
[間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- (3) 腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 心疾患のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 胸部に放射線照射を受けた患者
[間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。]
- (6) 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (7) 水痘患者
[致命的な全身障害を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 間質性肺炎又は肺線維症

患者の状態の十分な観察を行い (下記2) 参照)、捻髪音 (ラ音) が初期指標となることがあるので、その発現に十分注意すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、特発性肺線維症の治療及び処置に準じ、副腎皮質ホルモンの投与と二次感染防止のために適当な抗生物質の投与を行うこと。
また、投与方法としては可能であれば動脈内注射が望ましい。

- 1) 間質性肺炎又は肺線維症の発現は、肺に基礎疾患を有する患者や高齢者の場合には、総投与量100mg (力価) 以下でも発現頻度が高いので十分な注意を要する。
- 2) 本剤の投与にあたっては、発熱、咳、労作性呼吸困難等の臨床症状の観察を十分に行い、胸部レントゲン検査異常及び捻髪音 (ラ音) の有無を検討し、可能な施設においては肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aD_{O₂})、動脈血酸素分圧 (P_{ao₂})、一酸化炭素拡散能 (DL_{co}) などの検査を行い、投与中及び投与後およそ2ヵ月位までについてもこれらの検査を定期的に行うこと。
- 3) A-aD_{O₂}、P_{ao₂}などの検査は可能な限り1週に1度測定し、A-aD_{O₂}、P_{ao₂}がそれぞれ2週連続して拡大又は低下したときには投与を中止する。具体的にはA-aD_{O₂}、P_{ao₂}が投与前値より10Torr以上悪化したときは、他の臨床症状とあわせて十分な観察を行い、副作用の疑いのある場合には、直ちに投与を中止し、ステロイド等の投与を開始すること。また、DL_{co}については投与前値の15%以上の低下をみたときは同様の処置を行うこと。
なお、投与前に肺機能検査値に低下のみられる患者にやむを得ず投与を必要とする場合には、慎重に経過を観察するとともに、検査値の低下がみられたときは直ちに本剤の投与を中止すること。
- (2) プレオマイシン製剤の投与を受けた患者に本剤を投与した場合、毒性が相加することが考えられるので、慎重に投与すること。

4. 副作用

〈概要〉

総症例5,782例 (承認時514例、市販後調査5,268例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 49.1%であり、主なものは間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状 6.9%、発熱 16.0%、口内炎 13.0%、食欲不振 12.9%、脱毛 11.3%、倦怠感 8.1%、嘔気 7.6%であった。〔再審査結果時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎・肺線維症 (7%) : 重篤な間質性肺炎・肺線維症を起こすことがあるので観察を十分に行い、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aD_{O₂})、動脈血酸素分圧 (P_{ao₂})、一酸化炭素拡散能 (DL_{co})、又は胸部レントゲン写真などの検査で異常が認められた場合 (重要な基本的注意: (1) -3) 参照)、あるいは咳嗽、労作性呼吸困難、捻髪音 (ラ音) 等の肺症状があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモンの投与と適切な抗生物質等による治療を行うこと。
- 2) ショック (0.1%未満) : 臨床アアナフィラキシーに類似する反応を起こすことがある。血圧低下、悪寒、発熱、意識混濁、喘鳴、嘔吐等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、

投与を中止し救急処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}			発疹、蕁麻疹、発熱を伴う紅皮症
皮膚	脱毛	皮膚硬化・肥厚、色素沈着、爪の変形・変色、scratch dermatitis	
消化器	口内炎、食欲不振	嘔気、嘔吐	下痢、口角炎
肝臓			肝障害
血液		白血球減少	赤血球減少、貧血、血小板減少
泌尿器			頻尿、膀胱炎
精神・神経系			頭痛・頭重感
投与部位	静注 ^{注2)}		肥厚・硬結、疼痛
	筋注 局注		硬結
	動注		動脈炎
その他	発熱 ^{注3)}	倦怠感	

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) このような場合は投与部位を変更するか、筋肉内注射すること。

注3) 発熱は投与後4～5時間あるいはさらに遅れて発現することがある。発熱と1回投与量との間には用量反応性があるので、発熱が強い場合には投与量を減量し、投与間隔を短縮するか、本剤投与前後に抗ヒスタミン剤、解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。

[間質性肺炎又は肺線維症等の重篤な肺症状の発現率は、50歳未満 4%、50歳代 5%、60歳代 6%、70歳以上 11%と年齢が高くなるに従い高かった。]

6. 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、投与しないことが望ましい。

[動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

[小児に対する安全性は確立していない。]

8. 適用上の注意

(1) 静脈内注射に際しては、できるだけ緩徐に注射すること。

(2) 筋肉内注射に際しては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

1) 同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。

2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(3) ブドウ糖液等に溶解後できるだけ速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも室温保存(25℃)で8時間以内に使用すること。

9. その他の注意

(1) 外国でペロマイシンの全身投与と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、脳梗塞等が発現したとの報告がある。

(2) 動物実験(ラット)の皮下投与において、線維肉腫・腎癌が認められたとの報告がある。

【薬物動態】¹⁾

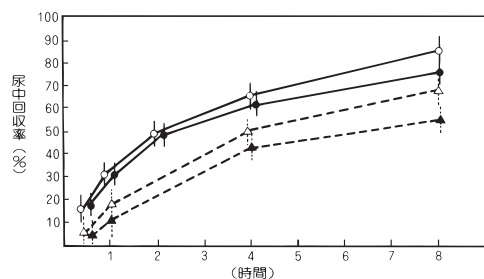
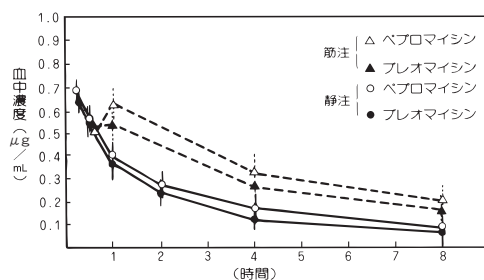
1. 血中濃度

癌患者各4例にクロスオーバーさせてペプロマイシン10mg及びブレオマイシン15mgを静注又は筋注して得られる血中濃度は下図のとおりで、ペプロマイシンがやや高い血中濃度が得られるが、消失傾向は全く同じである。

2. 尿中回収

同じ癌患者の尿中回収率は下図のとおりで、両剤とも尿中排泄は速やかである。

人・静脈内及び筋肉内投与の吸収・排泄



【臨床成績】

疾患別の有効率は以下のとおりだった。

疾患	有効率
皮膚癌	61.4% (43/70)
頭頸部悪性腫瘍	51.2% (171/334)
肺癌(扁平上皮癌)	23.2% (19/82)
前立腺癌	41.8% (38/91)
悪性リンパ腫	62.0% (67/108)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{2,3)}

(1) in vitro: HeLaS₃細胞の増殖阻害作用、ラット腹水肝癌A H66細胞のDNA合成阻害及び単離DNA鎖の切断作用が認められる。

ペブレオ注射用 5 mg・10mg

(2) *in vivo* : マウスエーリッヒ癌 (腹水、固形)、マウス (CD8F₁) 乳癌、20~MC 誘発マウス皮膚扁平上皮癌、化学発癌ラット胃癌、犬自然発生リンパ肉腫等に対し抗腫瘍効果が認められる。

2. 作用機作²⁾

ペプロマイシンの作用機作は、DNA 合成阻害作用及び DNA 鎖切断作用で、その強さはブレオマイシンと同等である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペプロマイシン硫酸塩 (略号：PEP)

(Peplomycin Sulfate)

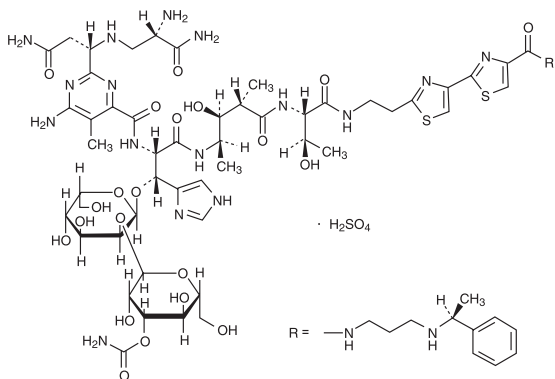
化学名：N¹-[3-[(1S)-(1-Phenylethyl)amino]propyl]

bleomycinamide monosulfate

分子式：C₆₁H₈₈N₁₈O₂₁S₂・H₂SO₄

分子量：1571.67

構造式：



性状：ペプロマイシン硫酸塩は、白色～淡黄白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。吸湿性である。

【包装】

ペブレオ注射用 5 mg：1 バイアル

ペブレオ注射用 10mg：1 バイアル

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 池田重雄他：癌と化学療法, 7, 756 (1980)
- 2) Takahashi, K., et al. : J. Antibiot., 32, 36 (1979)
- 3) 海老原和男他 : Jpn. J. Antibiot., 31, 872 (1978)

〈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) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

® 登録商標

※※製造販売元



日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

X-4-8AH