

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

抗悪性腫瘍抗生物質製剤

**テラルビシン<sup>®</sup> 注射用10mg**

**THERARUBICIN<sup>®</sup> 10mg FOR INJECTION**

**テラルビシン<sup>®</sup> 注射用20mg**

**THERARUBICIN<sup>®</sup> 20mg FOR INJECTION**

注射用ピラルビシン塩酸塩

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	1バイアル中 ピラルビシン 10 mg(力価)又は 20 mg(力価)含有（塩酸塩として）	
一般名	和名：ピラルビシン 洋名：Pirarubicin	
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 薬価基準収載年月日 発売年月日	2005年11月30日 2006年6月9日 2010年7月（製剤処方変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>	
医療情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>	

本IFは2011年4月改訂（第4版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①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（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

#### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 3
  - (1) 和名 …………… 3
  - (2) 洋名 …………… 3
  - (3) 名称の由来 …………… 3
2. 一般名 …………… 3
  - (1) 和名 (命名法) …………… 3
  - (2) 洋名 (命名法) …………… 3
  - (3) ステム …………… 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. 物理化学的性質 …………… 4
  - (1) 外観・性状 …………… 4
  - (2) 溶解性 …………… 4
  - (3) 吸湿性 …………… 4
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …………… 4
  - (5) 酸塩基解離定数 …………… 4
  - (6) 分配係数 …………… 4
  - (7) その他の主な示性値 …………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …………… 4
3. 有効成分の確認試験法 …………… 5
4. 有効成分の定量法 …………… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 6
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 …………… 6
  - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …………… 6
  - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …………… 6
2. 製剤の組成 …………… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …………… 6
  - (2) 添加物 …………… 6
  - (3) 電解質の濃度 …………… 6
  - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …………… 6
  - (5) その他 …………… 6
3. 注射剤の調製法 …………… 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …………… 7
5. 製剤の各種条件下における安定性 …………… 7
6. 溶解後の安定性 …………… 8

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) …… 8
8. 生物学的試験法 …………… 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 9
11. 力価 …………… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 …… 9
14. その他 …………… 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 10
2. 用法及び用量 …………… 10
3. 臨床成績 …………… 10
  - (1) 臨床データパッケージ …………… 10
  - (2) 臨床効果 …………… 10
  - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 …………… 16
  - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 …… 17
  - (5) 検証的試験 …………… 17
    - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 17
    - 2) 比較試験 …………… 17
    - 3) 安全性試験 …………… 17
    - 4) 患者・病態別試験 …………… 17
  - (6) 治療の使用 …………… 17
    - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …………… 17
    - 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 …………… 18

## 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 …………… 19
2. 薬理作用 …………… 19
  - (1) 作用部位・作用機序 …………… 19
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …………… 22
  - (3) 作用発現時間・持続時間 …………… 25

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 26
  - (1) 治療上有効な血中濃度 …………… 26
  - (2) 最高血中濃度到達時間 …………… 26
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 26
  - (4) 中毒域 …………… 26
  - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 26
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 …… 26
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 26
  - (1) コンパートメントモデル …………… 26
  - (2) 吸収速度定数 …………… 27
  - (3) バイオアベイラビリティ …………… 27

(4) 消失速度定数	27
(5) クリアランス	27
(6) 分布容積	27
(7) 血漿蛋白結合率	27
3. 吸収	27
4. 分布	27
(1) 血液-脳関門通過性	27
(2) 血液-胎盤関門通過性	27
(3) 乳汁への移行性	27
(4) 髄液への移行性	27
(5) その他の組織への移行性	27
5. 代謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6. 排泄	31
(1) 排泄部位及び経路	31
(2) 排泄率	31
(3) 排泄速度	31
7. 透析等による除去率	31

#### 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	32
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	32
7. 相互作用	33
(1) 併用禁忌とその理由	33
(2) 併用注意とその理由	33
8. 副作用	33
(1) 副作用の概要	33
(2) 重大な副作用と初期症状	33
(3) その他の副作用	34
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	35
(5) 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	40
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	41
9. 高齢者への投与	41
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41
11. 小児等への投与	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
13. 過量投与	41

14. 適用上の注意	42
15. その他の注意	43
16. その他	43

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	44
(1) 薬効薬理試験	44
(2) 副次的薬理試験	44
(3) 安全性薬理試験	44
(4) その他の薬理試験	44
2. 毒性試験	44
(1) 単回投与毒性試験	44
(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 生殖発生毒性試験	45
(4) その他の特殊毒性	46

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	47
2. 有効期間又は使用期限	47
3. 貯法・保存条件	47
4. 薬剤取扱い上の注意点	47
(1) 薬局での取り扱いについて	47
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意 すべき必須事項等)	47
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	47
8. 同一成分・同効薬	48
9. 国際誕生年月日	48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
11. 薬価基準収載年月日	48
12. 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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	48
14. 再審査期間	48
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
16. 各種コード	48
17. 保険給付上の注意	48

#### XI. 文献

1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	50

#### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	51

#### XIII. 備考

その他の関連資料	52
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

テラルビシン<sup>®</sup>（一般名：ピラルビシン、略号：THP）は、1979年、梅澤濱夫ら（財団法人微生物化学研究所）により見出されたアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質の注射用製剤である。ピラルビシンは、ダウノルビシン塩酸塩を原料物質として合成されたドキシソルビシン（略号：DXR）の4'-O-置換誘導体、(2''R)-4'-O-テトラヒドロピラニルアドリアマイシンである。ピラルビシンは腫瘍細胞に速やかに取り込まれ、核酸合成を阻害し、G<sub>2</sub>期（細胞分裂準備期）で細胞回転を止め、腫瘍細胞を致死させることにより抗腫瘍効果を示す。各種マウス、ラットを用いた実験腫瘍に対し強い抗腫瘍作用を示し、またハムスターを用いた実験において心毒性が低いことが確認された。これら各種基礎試験及び製剤化研究は、三楽株式会社（現 日本マイクロバイオファーマ株式会社）と明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）で進められ、1981年より臨床試験を開始した。その結果、テラルビシン<sup>®</sup>は頭頸部癌、乳癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）、卵巣癌、子宮癌、急性白血病、悪性リンパ腫に対し有効性が認められ、更に乳癌を対象とした併用療法（比較試験）でも有効性が確認された。また、安全性の面でも既存のアントラサイクリン系薬剤と比較して優れた点があることが示され、本剤の有用性が確認された。これらの結果により、1988年3月29日製造承認を取得し、同年5月27日薬価基準収載され、注射用テラルビシン<sup>®</sup>として発売に至った。更に、胃原発巣及び各種転移巣に幅広く有効であることが確認されたことから、1992年8月28日に効能・効果として胃癌が追加承認された。

一方、本剤は生理食塩液に溶解し難く溶解操作が煩雑であることから、本剤が汎用されるに伴い、速やかに溶解する製剤への改良が望まれた。そこで、明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）は、医療現場における安全性と利便性を確保するために、独自で製剤化検討を行い、溶解補助剤としてニコチン酸アミドを添加することで生理食塩液にも速やかに溶解する製剤を開発した。改良製剤は2010年6月7日に一部変更承認を取得した。

なお、本剤は、2006年6月9日付厚生労働省告示第391号にて医療事故防止に関わる販売名変更品として薬価基準収載され、2006年8月よりテラルビシン<sup>®</sup>注射用10mg及びテラルビシン<sup>®</sup>注射用20mgの販売名で販売されている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 腫瘍細胞に速やかに取り込まれ、核酸合成を阻害する。
- (2) ヒトの各種腫瘍細胞やDXR耐性腫瘍細胞（マウス）にも優れた殺細胞効果を示す。
- (3) 頭頸部癌、乳癌、胃癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）、卵巣癌、子宮癌及び急性白血病、悪性リンパ腫に幅広く奏効する。
- (4) 膀胱内注入療法により表在性膀胱癌に、動脈内投与により頭頸部癌や膀胱癌に高い奏効率を示す。
- (5) 5%ブドウ糖注射液、注射用水又は生理食塩液を溶解液として使用できる。
- (6) 製剤の暴露防止と泡立ちにくさを考慮し、バイアル内圧（陰圧）の最適化を図っており、キャップには「陰圧注意」と表示している。
- (7) バイアルが落下した際の破瓶および内容物飛散のリスクを低減させる目的で、バイアルラベルをシュリンク包装の直接印刷としている。
- (8) 破瓶リスク低減のため、バイアルに樹脂製台座を装着している。
- (9) 副作用発現率は、静脈内投与3,591例中71.18%、動脈内投与460例中56.74%、膀胱内注入1,233例中26.20%であった。（注射用テラルビシン<sup>®</sup>の再審査終了時）  
重大な副作用として、心筋障害（0.1～5%未満）更に心不全（0.1%未満）等、骨髄抑制[汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少（5%以上）、出血傾向（0.1～5%未満）等]、

ショック (0.1%未満)、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線像異常等を伴う間質性肺炎 (0.1%未満)、膀胱内注入療法によって萎縮膀胱 (0.1~5%未満) があらわれることがある。(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

テラルビシン®注射用 10mg

テラルビシン®注射用 20mg

#### (2) 洋名

THERARUBICIN® 10mg FOR INJECTION

THERARUBICIN® 20mg FOR INJECTION

(以下、®を省略する)

#### (3) 名称の由来

Thera (治療) + rubicin (赤いマイシン)

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ピラルビシン (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Pirarubicin (JAN)

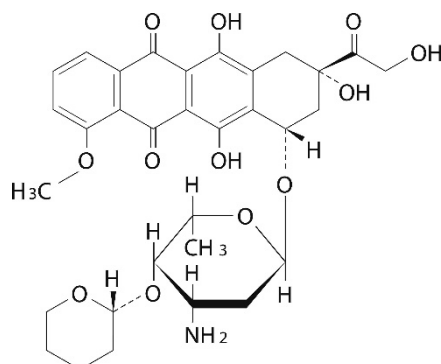
pirarubicin (INN)

#### (3) ステム<sup>1)</sup>

-rubicin : antineoplastics, daunorubicin derivatives

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>12</sub>

分子量：627.64

### 5. 化学名 (命名法)

(2*S*, 4*S*)-4-{3-Amino-2, 3, 6-trideoxy-4-*O*-[(2*R*)-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]- $\alpha$ -L-Lyxohexopyranosyloxy}-2, 5, 12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号及び治験記号：THP

### 7. CAS 登録番号

72496-41-4



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

赤だいたい色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

相対湿度 100%RH、7日後の水分増加率は約8%で、吸湿性は少ない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：173～178℃（発泡分解を伴うため、明確な融点は示さない。）

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 7.5 （50～80%ジメチルホルムアミド水溶液中での測定値から外挿法により求めた。）

(6) 分配係数

(log<sub>10</sub> 1-オクタノール層/水層、25±2℃)

pH4.5	pH6.0	pH7.0
-0.42	0.72	1.81

(7) その他の主な示性値

1) 吸光度 E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> (495 nm) : 213 (ピラルビシンの採取量に対して等モル相当の塩酸を含む 80 vol%メタノール溶液)

2) 旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : +195 ~ +215° (10 mg、クロロホルム、10 mL、100 mm)

#### 2. 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
長期保存試験		15℃	27箇月	密封容器	変化はみられず安定であった。
		室温	27箇月	密封容器	
苛酷試験	熱	40℃	9箇月	密封容器	変化はみられず安定であった。
		60℃	2箇月	密封容器	
	湿度	25℃ 75%RH	6箇月	開放容器	約4%の含湿度の増加が認められた。また、吸湿によると考えられる力価の低下傾向が認められた。
		40℃ 50%RH	2箇月	開放容器	約1%の含湿度の増加が認められた。
		40℃ 75%RH	2箇月	開放容器	約4%の含湿度の増加が認められた。また、吸湿によると考えられる力価の低下傾向が認められた。
	光	蛍光灯下	28日	密封容器	いずれも安定であった。
		直射日光下	3日	密封容器	
紫外線殺菌灯下		72時間	開放容器		

### 3. 有効成分の確認試験法

(日局ピラルビシンの確認試験による)

- (1)本品 10 mg をメタノール 80 mL 及び薄めた塩酸 (1→5000) 6 mL に溶かし、水を加えて 100 mL とする。この液 10 mL をとり、薄めたメタノール (4→5) を加えて 100 mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はピラルビシン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2)本品及びピラルビシン標準品 5 mg ずつをクロロホルム 5 mL に溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液 5  $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/メタノール混液 (5 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾するとき、試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットは赤橙色を呈し、それらの *R<sub>F</sub>* 値は等しい。

### 4. 有効成分の定量法

(日局ピラルビシンの定量法による)

本品及びピラルビシン標準品約 10 mg (力価) に対応する量を精密に量り、それぞれを移動相に溶かし、正確に 10 mL とする。この液 5 mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液 5 mL を正確に加え、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20  $\mu$ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するピラルビシンのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

$$\text{ピラルビシン (C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_{12}) \text{ の量} [\mu\text{g (力価)}] = M_S \times Q_T / Q_S \times 1000$$

$M_S$ : ピラルビシン標準品の秤取量 [mg (力価)]

内標準溶液 2-ナフトールの移動相溶液 (1→1000)

試験条件

液体クロマトグラフィー

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254 nm)

カラム: 内径 6 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 25°C 付近の一定温度

移動相: pH4.0 の 0.05 mol/L ギ酸アンモニウム緩衝液/アセトニトリル混液 (3 : 2)

流量: ピラルビシンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 20  $\mu$ L につき、上記の条件で操作するとき、ピラルビシン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 9 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 20  $\mu$ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するピラルビシンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

本剤は、ピラルビシンの塩酸塩で、用時溶解して用いる注射剤である。

形状	色
粉末又は塊（凍結乾燥品）	赤だいたい色

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

##### 1) pH 及び浸透圧比

pH	浸透圧比	濃 度
5.0~6.5	約 0.3	2 mg (力価) /mL 日局注射用水
—	約 1	2 mg (力価) /mL 日局 5%ブドウ糖注射液
—	約 1	2 mg (力価) /mL 日局生理食塩液

(浸透圧比：日局生理食塩液に対する比)

##### 2) 水溶液の安定性

pH6 付近が最も安定であり、酸性側 (pH5 以下) 及びアルカリ性側 (pH8 以上) で経時的に力価が低下する。

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中に下記の成分を含有する。

販 売 名		テラルビシン注射用 10mg	テラルビシン注射用 20mg
有 効 成 分	ピラルビシン	10 mg (力価)	20 mg (力価)

なお、本剤はピラルビシンを塩酸塩として含有する。

#### (2) 添加物

1 バイアル中に下記の成分を含有する。

販 売 名		テラルビシン注射用 10mg	テラルビシン注射用 20mg
添 加 物	乳糖水和物	90 mg	180 mg
	ニコチン酸アミド	12.5 mg	25 mg
	塩酸、pH 調整剤		

#### <参考> 旧製剤の組成

販 売 名 (旧製剤)		テラルビシン注射用 10mg	テラルビシン注射用 20mg
有 効 成 分	ピラルビシン	10 mg (力価)	20 mg (力価)
添 加 物	乳糖水和物	90 mg	180 mg
	塩酸、pH 調整剤		

#### (3) 電解質の濃度

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

<b>用法・用量</b> <b>(1) 注射液の調製</b> 本剤のバイアルに5%ブドウ糖注射液、注射用水又は生理食塩液10 mLを加えて溶解する。 <b>適用上の注意</b> <b>2) 調製時</b> 本剤は溶解時のpHにより力価の低下及び濁りを生じることがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局ブドウ糖注射液、日局注射用水又は日局生理食塩液等に溶解して投与すること。
---

#### <参考>溶解性の改良

本剤は、旧製剤に溶解補助剤としての使用前例のあるニコチン酸アミドを添加することにより、生理食塩液にも速やかに溶解する製剤である。

本剤と旧製剤との溶解時間\*の比較<sup>2)</sup>

(n=3)

試験項目	テラルビシン注射用 10mg		テラルビシン注射用 20mg	
	本剤	旧製剤	本剤	旧製剤
日局生理食塩液	5 秒間	10 分以上溶解しない	5 秒間	10 分以上溶解しない
日局注射用水	5 秒間	5 秒間	5 秒間	5 秒間
日局 5%ブドウ糖注射液	5 秒間	5 秒間	5 秒間	5 秒間

\*溶解時間：溶解液添加後直ちに振とうし、添加5秒後と10秒後に溶解状況を目視観察した。溶解しなかった場合は振とうを継続し、30秒間隔で目視観察した。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は、3箇月の加速試験において旧製剤と同様の推移を示し、いずれの測定項目も規格内であったことから、本剤の有効期間を旧製剤と同様「冷所保存（15℃以下）、2年」と設定した。その妥当性を長期保存試験（24箇月）の結果により確認した。（安定性試験法ガイドライン；平成3年2月15日薬審第43号通知に準ずる。）

#### テラルビシン注射用 10mg・20mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	15℃（暗所）	無色バイアル密栓	24 箇月	変化なし
加速試験	30℃/75%RH（暗所）	無色バイアル密栓	3 箇月	変化なし

試験項目：性状（色、形状、外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、力価、pH、水分、DXR含量、純度試験（類縁物質含量）、浸透圧比、溶解速度、不溶性微粒子試験

#### <参考：旧製剤承認時安定性試験結果>

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温	27 箇月	無色瓶	DXR 含量が約 3%に増加した。
		5℃	27 箇月	無色瓶	変化なし
		15℃	27 箇月	無色瓶	DXR 含量が約 1.5%に増加したが、他に変化は認められなかった。
苛酷試験	熱	60℃	2 箇月	無色瓶	力価が約 78%、DXR 含量約 13%、副成物含量約 3%となった。
		40℃	9 箇月	無色瓶	力価が約 95%、DXR 含量約 5%、副成物含量約 1%となった。
	湿度	25℃、75%RH	6 箇月	無色瓶	温度による影響以外、湿度による影響はなし。
		40℃、75%RH	6 箇月	無色瓶	温度による影響以外、湿度による影響はなし。
	光	500 lux./室内散光	12 箇月	無色瓶	光による影響は認められない。
		4500 lux./蛍光灯	28 日	無色瓶	光による影響は認められない。
直射日光		3 日	無色瓶	光による影響は認められない。	

## 6. 溶解後の安定性

### 適用上の注意

#### 3) 溶解後

溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

なお、やむを得ず保存を必要とする場合には、室温保存では6時間以内に使用すること。

### 溶解後の安定性試験

本剤を注射用水、生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液に溶解し、1 mg(力価)/mLと2 mg(力価)/mLの濃度に調製した溶液を室温(25℃)及び5℃で保存し、溶液の経時的変化を測定した。各溶液のいずれの濃度及び温度においても、溶解後6時間の力価残存率は98%以上、DXR含量は0.4%以下であった。

#### テラルピシン注射用10mg (1 mg(力価)/mL)

溶解液	試験項目	保存条件及び保存期間							
		5℃			25℃				
		溶解直後	6時間	24時間	溶解直後	1時間	3時間	6時間	24時間
注射用水	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	力価残存率(%)	100	98.4	99.0	100	100.2	100.1	99.8	97.1
	pH	6.14	6.15	6.15	6.21	6.23	6.22	6.21	6.15
	DXR含量(%)	0.32	0.31	0.32	0.32	0.34	0.35	0.37	0.46
生理食塩液	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	力価残存率(%)	100	99.6	99.1	100	100.0	99.9	99.7	95.0
	pH	6.33	6.34	6.33	6.40	6.40	6.38	6.35	6.22
	DXR含量(%)	0.34	0.34	0.36	0.34	0.36	0.37	0.40	0.48
5%ブドウ糖注射液	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	力価残存率(%)	100	99.6	99.4	100	100.9	101.0	100.2	98.5
	pH	6.04	6.01	5.96	6.09	6.08	6.07	6.07	6.01
	DXR含量(%)	0.34	0.33	0.34	0.35	0.36	0.38	0.40	0.54

#### テラルピシン注射用20mg (2 mg(力価)/mL)

溶解液	試験項目	保存条件及び保存期間							
		5℃			25℃				
		溶解直後	6時間	24時間	溶解直後	1時間	3時間	6時間	24時間
注射用水	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	力価残存率(%)	100	98.8	98.6	100	100.5	99.8	99.1	96.5
	pH	6.08	6.14	6.08	6.03	6.05	6.04	6.04	5.98
	DXR含量(%)	0.33	0.29	0.30	0.29	0.31	0.32	0.34	0.49
生理食塩液	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	力価残存率(%)	100	99.5	98.9	100	100.1	99.8	99.0	93.4
	pH	6.30	6.29	6.23	6.26	6.27	6.26	6.22	6.02
	DXR含量(%)	0.32	0.31	0.32	0.29	0.31	0.32	0.35	0.52
5%ブドウ糖注射液	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	力価残存率(%)	100	98.9	98.9	100	100.3	99.9	99.4	97.1
	pH	6.04	6.02	5.96	5.96	5.94	5.94	5.91	5.87
	DXR含量(%)	0.30	0.28	0.28	0.29	0.31	0.32	0.34	0.54

## 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤は比較的配合変化の起きやすい注射剤であるが、その変化は主として酸性条件下での分解によるDXRの生成及びアルカリ性条件下での分解と溶解度低下による濁りの生成である。従って、本剤はpH5以下又は8以上の薬剤との配合を避ける必要がある。

(XIII. その他の関連資料 配合変化試験 参照)

## pH 変動試験

製剤 力価／容量	規格 pH 域	試料 pH	(A) 1/10mol/L-HCl (B) 1/10mol/L-NaOH (mL)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見	希釈試験 (pH、変化所見) 500 mL、DW			
							0	0.5h	1h	3h
テラルピシン 注射用 10mg 10 mg (力価) /10 mL DW	5.0 ∩ 6.5	6.13	(A) 10.0	1.45	4.68	—				
		6.12	(B) 0.11	7.93	1.81	混濁	7.16 だいたい色 澄明	6.88 (—)	6.84 (—)	6.73 (—)
テラルピシン 注射用 20mg 20 mg (力価) /10 mL DW	5.0 ∩ 6.5	6.03	(A) 10.0	1.49	4.54	—				
		6.03	(B) 0.21	7.84	1.81	混濁	7.52 だいたい色 澄明	7.43 (—)	7.42 (—)	7.35 (—)

(-) : 変化なし DW : 注射用水

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応 (水酸化ナトリウム試液)
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム・メタノール混液 (5 : 1))
- (4) 液体クロマトグラフィー
- (5) 沈殿反応 (硝酸銀試液)

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

Ⅲ. 4. 有効成分の定量法を準用する。

## 11. 力価

換算した脱水物 1 mg 当たり 950 μg (力価) 以上を含む。ただしピラルピシン (C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>12</sub>) としての量を質量 (力価) で示す。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

副生成物として DXR が認められた。

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

### 適用上の注意

#### 投与時

本剤を溶解した液とシリンジに塗布されているシリコンオイルが接触することで、シリンジ内にまれにシリコンオイルの浮遊物がみられることがある。その場合はフィルターを使用して投与すること。

キャップに「陰圧注意」と表示している。

封栓条件 (常圧 1 気圧) : 約 0.6 気圧

通針時にバイアル内に自然吸引される溶解液量 : 約 4 mL

バイアル破瓶及び内容物飛散リスク低減のため、シュリンク包装としている。

破瓶リスク低減のため、バイアルに樹脂製台座を装着している。

## 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記疾患の自覚的・他覚的症状の寛解並びに改善

頭頸部癌、乳癌、胃癌、尿路上皮癌（膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍）、卵巣癌、子宮癌、急性白血病、悪性リンパ腫

### 2. 用法及び用量

#### (1) 注射液の調製

本剤のバイアルに5%ブドウ糖注射液、注射用水又は生理食塩液10 mLを加えて溶解する。

#### (2) 投与方法

投与は疾患別に下記の方法に準じて行う。

##### 1) 静脈内注射の場合

頭頸部癌はⅢ法又はⅣ法を、乳癌及び胃癌はⅠ法又はⅢ法を、卵巣癌及び子宮癌はⅠ法を、尿路上皮癌はⅠ法又はⅡ法を、急性白血病はⅤ法を、悪性リンパ腫はⅠ法又はⅣ法を標準的用法・用量として選択する。

##### Ⅰ法（3～4週1回法）〔乳癌、胃癌、卵巣癌、子宮癌、尿路上皮癌、悪性リンパ腫〕

ピラルビシンとして、1日1回、40～60 mg（25～40 mg/m<sup>2</sup>）（力価）を投与し、3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

##### Ⅱ法（3～4週2回法）〔尿路上皮癌〕

ピラルビシンとして、1日1回、30～40 mg（20～25 mg/m<sup>2</sup>）（力価）を2日間連日投与し、3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

##### Ⅲ法（週1回法）〔頭頸部癌、乳癌、胃癌〕

ピラルビシンとして、1日1回、20～40 mg（14～25 mg/m<sup>2</sup>）（力価）を1週間間隔で2～3回投与し、3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

##### Ⅳ法（連日法）〔頭頸部癌、悪性リンパ腫〕

ピラルビシンとして、1日1回、10～20 mg（7～14 mg/m<sup>2</sup>）（力価）を3～5日間連日投与し、3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

##### Ⅴ法（連日法）〔急性白血病〕

ピラルビシンとして、1日1回、10～30 mg（7～20 mg/m<sup>2</sup>）（力価）を5日間連日投与する。骨髓機能が回復するまで休薬し、投与を繰り返す。

##### 2) 動脈内注射による頭頸部癌、膀胱癌の場合

ピラルビシンとして、1日1回、10～20 mg（7～14 mg/m<sup>2</sup>）（力価）を連日又は隔日に5～10回投与する。

##### 3) 膀胱内注入による膀胱癌の場合

カテーテルを用いて導尿した後、ピラルビシンとして、1日1回、15～30 mg（力価）を500～1000 μg（力価）/mLの溶液として週3回、各1～2時間膀胱内把持する。これを1クールとし、2～3クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>3～8)</sup>

##### 1) 静脈内投与

腫瘍別の奏効率又は寛解率は、頭頸部癌 18.8%（12/64）、乳癌 21.4%（18/84）、胃癌 13.3%（13/98）、尿路上皮癌 24.3%（9/37）〔膀胱癌 22.2%（6/27）、腎盂・尿管腫瘍 30.0%（3/10）〕、

卵巣癌 26.8% (11/41)、子宮癌 24.2% (8/33)、急性白血病 30.4% (14/46)、悪性リンパ腫 51.3% (39/76) であった。また、乳癌を対象とした比較試験でも、本剤の有用性が認められている。(V. 3. (5) 2) 比較試験 参照)。

$$\text{奏効率又は寛解率 (\%)} = (\text{CR+PR}) / \text{評価可能症例数} \times 100$$

### ① 固形癌に対する抗腫瘍効果

#### 組織型別、対象病変部位別効果

効果が認められた主な腫瘍の組織型別効果は、いずれも臨床的に多い組織型で高い奏効率を認めた。また、対象病変部位別の効果は、特に胃癌、乳癌で転移部位のリンパ節に対して高い奏効率を認め、胃癌を除いては原発部位及び転移部位で奏効を認めた。

#### 投与スケジュール別、投与量別効果

投与スケジュール I 法 (3~4 週 1 回法) では乳癌、胃癌、卵巣癌、子宮癌及び尿路上皮癌において、II 法 (3~4 週 2 回法) では尿路上皮癌において、III 法 (週 1 回法) では頭頸部癌、乳癌及び胃癌において、IV 法 (連日法) では頭頸部癌においてそれぞれ奏効率が高かった。また、投与量の増加とともに奏効率は上昇し、最高総投与量は 1080 mg (力価) /body であった。

#### 前化療有無別効果

アンスラサイクリン系薬剤前化療の症例でも奏効例が得られたことから、これらの症例では臨床的な交差耐性はないことが示唆された。

組織型別・部位別効果

腫瘍	組織型	奏効率 (%)	腫瘍	組織型	奏効率 (%)
頭頸部癌	扁平上皮癌		乳癌	乳頭腺管癌	1/9 (11.1)
	(高分化)	2/17 (11.8)		髓様腺管癌	16/51 (31.4)
	(中等度分化)	4/16 (25.0)		硬癌	1/19 (5.3)
	(低分化)	4/12 (33.3)		粘液癌	0/3
	(不明)	1/5 (20.0)		ページェット病	0/1
	小計	11/50 (22.0)		不明	0/1
	未分化癌	1/5 (20.0)	計	18/84 (21.4)	
	腺癌	0/2	卵巣癌	漿液性嚢胞腺癌	5/19 (26.3)
	腺様嚢胞癌	0/2		ムチン性嚢胞腺癌	0/2
	移行上皮癌	0/2		類内膜癌	1/6 (16.7)
粘表皮癌	0/1	類中腎癌		0/1	
その他	0/2	分類不能癌		3/10 (30.0)	
計	12/64 (18.8)	その他	2/3 (66.7)		
胃癌	計	12/64 (18.8)	計	11/41 (26.8)	
	乳頭腺癌	1/4 (25.0)	子宮癌	扁平上皮癌	4/15 (26.7)
	管状腺癌			腺癌	4/18 (22.2)
	(高分化)	1/3 (33.3)		計	8/33 (24.2)
	(中等度分化)	2/7 (28.6)	尿路上皮癌	移行上皮癌	9/36 (25.0)
	(不明)	2/8 (25.0)		扁平上皮癌	0/1
	小計	5/18 (27.8)		計	9/37 (24.3)
	低分化腺癌	3/29 (10.3)			
	膠様腺癌	1/4 (25.0)			
	印環細胞癌	0/3			
腺癌	3/38 (7.9)				
その他	0/2				
計	13/98 (13.3)				

\*初回承認時症例数+効能・効果追加時症例数

(CR+PR)/評価可能症例数×100 (奏効率%)



対象病変部位別効果

腫瘍		頭頸部癌	胃癌***	乳癌	卵巣癌	子宮癌	尿路上皮癌
対象病変	原発部位	10/43* (23.3)	0/37	2/10 (20.0)	4/9 (44.4)	1/7 (14.3)	6/22** (27.2)
転移部位	肺	0/6	1/4 (25.0)	3/20 (15.0)	1/2 (50.0)	4/13 (30.8)	1/5 (20.0)
	骨	0/1	0/1	2/31 (6.5)			1/5 (20.0)
	肝	0/1	3/21 (14.3)	1/5 (20.0)			0/3
	リンパ節	5/27 (18.5)	10/35 (28.6)	9/26 (34.6)	0/1	1/5 (20.0)	2/10 (20.0)
	腹部		1/19 (5.3)		8/31 (25.8)	2/8 (25.0)	0/1
	皮膚・皮下	1/3 (33.3)	0/6	7/28 (25.0)	0/2		
	肺門部腫瘍		0/1				
	脳			0/1			1/1 (100)
	胸膜			0/7			
	眼			0/1			
前立腺						1/1 (100)	
その他	0/1					0/2	

\*、\*\*再発病巣6例を含む、\*\*\*初回承認時症例数+効能・効果追加時症例数

(CR+PR)/評価可能症例数×100(奏効率%)

腫瘍別・投与スケジュール別効果

投与スケジュール	頭頸部癌	乳癌	胃癌*	卵巣癌	子宮癌	尿路上皮癌	合計
I法(3~4週1回法)	1/18 (5.6)	6/39 (15.4)	7/54 (13.0)	9/31 (29.0)	8/26 (30.8)	5/24 (20.8)	36/192(18.8)
II法(3~4週2回法)	0/4 (0)	0/1 (0)	0/2 (0)			4/13 (30.8)	4/20 (20.0)
III法(週1回法)	4/14 (28.6)	9/36 (25.0)	6/38 (15.8)	1/6 (16.7)	0/5 (0)		20/99 (20.2)
IV法(連日法)	7/25 (28.0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)		7/28 (25.0)
その他	0/3 (0)	3/8 (37.5)	0/3 (0)	1/3 (33.3)	0/1 (0)		4/18 (22.2)
合計	12/64(18.8)	18/84(21.4)	13/98(13.3)	11/41(26.8)	8/33(24.2)	9/37(24.3)	71/357(19.9)

\*初回承認時症例数+効能・効果追加時症例数

(CR+PR)/評価可能症例数×100(奏効率%)

総投与量別効果

総投与量 mg(力価)	評価可能 症例	抗腫瘍効果					奏効率 (%)
		CR	PR	MR	NC	PD	
~100	157	1	11	9	88	48	7.6
~200	259	2	23	16	141	77	9.7
~300	63	2	15	2	33	11	27.0
~500	33	2	10	6	11	4	36.4
~1000	22	3	11	2	2	4	63.6
1001~*	2	1	1				100
合計	536	11	71	35	275	144	15.3

\*最高総投与量 1080 mg(力価)/body

奏効率(%)=(CR+PR)/評価可能症例数×100

注) 初回承認時症例数+効能・効果追加時症例数

前治療有無別効果

背景因子		評価可能 症例	抗腫瘍効果					奏効率 (%)
			CR	PR	MR	NC	PD	
前治療	有	275	4	31	17	136	87	12.7
	アントラサイクリン系薬剤(+)	72		10	5	36	21	13.9
	(-)	200	4	21	11	98	66	12.5
	不明	3			1	2		
	無し	261	7	40	18	139	57	18.0
合計		536	11	71	35	275	144	15.3

奏効率(%)=(CR+PR)/評価可能症例数×100

注) 初回承認時症例数+効能・効果追加時症例数

② 造血器腫瘍に対する抗腫瘍効果

造血器腫瘍の対象症例 141 例のうち頭頸部領域悪性リンパ腫 7 例を除く 134 例では、評価可能症例 130 例であり、その寛解率は 43.1% (56/130) であった。また、効果判定基準が異なり、

別途集計した頭頸部領域悪性リンパ腫の寛解率は71.4% (5/7) であった。

### 腫瘍別・組織型別効果

急性白血病では30.4% (14/46) の寛解を認め、完全寛解は15.2% (7/46) であった。悪性リンパ腫では51.3% (39/76) に寛解を認めた。また、組織型別では、急性白血病の急性リンパ芽球性で寛解率44.4% (8/18) と確実な効果を示し、急性骨髄芽球性に対しても寛解率27.3% (6/22) であった。悪性リンパ腫の非ホジキンリンパ腫で48.5% (33/68)、ホジキン病で75.0% (6/8) と共に高い寛解率を示した。

### 投与スケジュール別、投与量別効果

急性白血病ではほとんどが連日法で行われ高い寛解率を示した。また、悪性リンパ腫では3~4週1回法及び連日法による症例が多く、寛解率はそれぞれ52.8% (19/36)、58.1% (18/31) とほぼ同等であった。なお、急性白血病では最高750mg (力価) /bodyまで、悪性リンパ腫では650mg (力価) /bodyまで投与された。

### 前化療有無別効果

アントラサイクリン系薬剤前化療有りの症例でも寛解例が得られたことから、これらの症例では臨床的な交差耐性はないことが示唆された。

### 組織型別効果

腫瘍及び組織型		対症例	評価可能症例	抗腫瘍効果			完全寛解率 (%)	寛解率 (%)		
				CR	PR	NR				
急性白血病	急性骨髄芽球性	22	22	2	4	16	9.1	27.3		
	急性単球性	4	3			3				
	急性前骨髄球性	3	3			3				
	急性リンパ芽球性	19	18	5	3	10			27.8	44.4
	小計	48	46	7	7	32			15.2	30.4
悪性リンパ腫	非ホジキンリンパ腫	68	68	11	22	35	16.2	48.5		
	ホジキン病	8	8	4	2	2	50.0	75.0		
	小計	76	76	15	24	37	19.7	51.3		
その他の造血器腫瘍	免疫芽球リンパ節症	1	1			1	100	100		
	多発性骨髄腫	3	3			3				
	慢性骨髄性白血病	3	1	1						
	成人T細胞性白血病	1	1		1				100	
	菌状息肉腫	2	2		1	1			50.0	
小計	10	8	1	2	5	12.5	37.5			
合計		134	130	23	33	74	17.7	43.1		
頭頸部領域悪性リンパ腫		7	7	1	4	2*	14.3	71.4		
総計		141	137	24	37	76	17.5	44.5		

\*MR、NC各1例

完全寛解率 (%) = CR/評価可能症例数×100

寛解率 (%) = (CR+PR) /評価可能症例数×100

### 前化療有無別効果

腫瘍	背景因子	評価可能症例	抗腫瘍効果			寛解率 (%)
			CR	PR	NR	
急性白血病	有り	37	3	7	27	27.0
	前化療 アントラサイクリン系薬剤 (+)	35	3	6	26	25.7
	前化療 アントラサイクリン系薬剤 (-)	2		1	1	50.0
	無し	9	4		5	44.4
	合計	46	7	7	32	30.4
悪性リンパ腫	有り	48	9	9	30	37.5
	前化療 アントラサイクリン系薬剤 (+)	29	6	4	19	34.5
	前化療 アントラサイクリン系薬剤 (-)	19	3	5	11	42.1
	無し	28	6	15	7	75.0
	合計	76	15	24	37	51.3

\*頭頸部領域の悪性リンパ腫 (7例) を除く

寛解率 (%) = (CR+PR) /評価可能症例数×100

## 2) 動脈内投与

対象症例 75 例のうち固形癌の評価可能症例は 64 例であり、その奏効率は 43.8% (28/64) であった。

### 腫瘍別効果

腫瘍別では頭頸部癌の症例が最も多く、53.5% (23/43) と高い奏効率を示した。

### 投与スケジュール別、投与量別効果

隔日法での奏効率は 57.6% (19/33) であり、連日法では 42.9% (6/14) であった。なお、最高総投与量は 300 mg (力価) /body であった。

### 腫瘍別効果

[評価可能病変判定症例]

腫瘍	対象症例	評価可能症例	抗腫瘍効果					奏効率 (%)
			CR	PR	MR	NC	PD	
頭頸部癌	43	43	8	15	7	10	3	53.5
胃癌	3	3		1			2	33.3
結直腸癌	5	5				2	3	
肝癌	6	4				4		
膵癌	1							
乳癌	1	1				1		
腎癌	5							
尿路上皮癌 (膀胱癌)	5	5	1	2			2	60.0
前立腺癌	1	1				1		
肉腫	3	2		1			1	50.0
計	73	64	9	19	7	18	11	43.8

頭頸部領域悪性リンパ腫	1	1	1					100
-------------	---	---	---	--	--	--	--	-----

[病理組織学的効果判定症例]

尿路上皮癌 (膀胱癌)	1	1		1*				100
-------------	---	---	--	----	--	--	--	-----

合計	75	66	10	20	7	18	11	45.5
----	----	----	----	----	---	----	----	------

\*G-III 奏効率 (%) = (CR+PR) / 評価可能症例数 × 100

注：本剤の動脈内注射による適応は頭頸部癌、膀胱癌

### 投与スケジュール別効果

投与方法	評価可能症例	抗腫瘍効果					奏効率 (%)
		CR	PR	MR	NC	PD	
I法 (3~4週1回法)	8		1		3	4	12.5
III法 (週1回法)	3				2	1	
IV法 (連日法)	14	1	5	1	5	2	42.9
IV法 (隔日法)	33	7	12	6	6	2	57.6
その他	6	1	1		2	2	33.3
合計	64*	9	19	7	18	11	43.8

\* 頭頸部領域悪性リンパ腫 1 例、膀胱癌病理組織学的効果判定症例 1 例を除く

奏効率 (%) = (CR+PR) / 評価可能症例数 × 100

### 総投与量別効果

総投与量 mg (力価)	投与スケジュール			合計
	連日法	隔日法	その他	
~ 50		1 / 6 (16.7)	0 / 3	1 / 9 (11.1)
~ 100	3 / 9 (33.3)	17 / 26 (65.4)	1 / 5 (20.0)	21 / 40 (52.5)
~ 150	2 / 4 (50.0)	1 / 1 (100)	1 / 6 (16.7)	4 / 11 (36.4)
~ 200	1 / 1 (100)		1 / 2 (50.0)	2 / 3 (66.7)
~ 300*			0 / 1	0 / 1
合計	6 / 14 (42.9)	19 / 33 (57.6)	3 / 17 (17.6)	28 / 64 (43.8)

最高総投与量 300 mg (力価) /body

(CR+PR) / 評価可能症例数 × 100 (奏効率%)

### 3) 膀胱内注入

表在性膀胱癌に対する有効率は、60.0% (30/50) であった。

#### 1 回投与量 (投与濃度) 別、投与クール数別効果

1 回投与量には 1000  $\mu$ g (力価) /mL の方が 500  $\mu$ g (力価) /mL より有効率が高い傾向を示した。また、投与クール数別には 2~3 クールの症例が多く、高い有効率であった。

#### 背景因子別抗腫瘍効果

有効率は再発症例、単発腫瘍、腫瘍の大きさが直径 1 cm 以下、形態が乳頭状腫瘍の場合に高く、異形度別には Grade1~2 の比較的高分化型で高い傾向が認められた。

膀胱内注入投与量別効果

クール	1 回投与量* (濃度)							合 計
	500 $\mu$ g/mL		667 $\mu$ g/mL		1000 $\mu$ g/mL			
	15mg/30mL	20mg/40mL	20mg/30mL	30mg/40mL	40mg/50mL	20mg/20mL	30mg/30mL	
1							1/1 (100)	1/1 (100)
2	2/4 (50.0)	2/8 (25.0)	0/1	0/1	1/2 (50)		6/9 (66.7)	11/25 (44.0)
3	2/2 (100)	0/1			0/1	1/2 (50)	8/10 (80.0)	11/16 (68.8)
4		3/4 (75.0)					2/2 (100)	5/6 (83.3)
5		1/1 (100)					1/1 (100)	2/2 (100)
小計	4/6 (66.7)	6/14 (42.9)	0/1	0/1	1/3 (33.3)	1/2 (50)	18/23 (78.3)	30/50 (60.0)
合計	10/20 (50.0)		0/1	0/1	1/3 (33.3)	19/25 (76.0)		

\*力価

(有効率%) = (消失~有効例数) / 評価可能症例数  $\times$  100

背景因子別抗腫瘍効果

項目		評価可能症例	抗腫瘍効果				有効率 (%)
			消 失	著 効	有 効	無 効	
症例数		50	16	2	12	20	60.0
性別	男	38	11	2	9	16	57.9
	女	12	5		3	4	66.7
年齢 (歳)		39~84 (平均 60.5)					
	初 発	23	2	1	7	13	43.5
	再 発	27	14	1	5	7	74.1
数	単 発	18	7		6	5	72.2
	多 発	29	8	2	6	13	55.2
	不 詳	3	1			2	33.3
形態	乳 頭 状	43	14	2	11	16	62.8
	非 乳 頭 状	5	1		1	3	40.0
	不 詳	2	1			1	50.0
大きさ	径 1 cm 以下	26	13	1	5	7	73.1
	1 ~ 3 cm	16	2		5	9	43.8
	3 ~ 5 cm	4			2	2	50.0
	不 詳	4	1	1		2	50.0
異形度	Grade 0	1			1		100
	Grade 1	15	7		4	4	73.3
	Grade 2	29	8	2	6	13	55.2
	Grade 3	4	1			3	25.0
	不 詳	1			1		100
深達度	Tis	2	1			1	50.0
	Ta	21	9	1	3	8	61.9
	T1	19	5	1	7	6	68.4
	T2	4			1	3	25.0
	T3	1				1	-
	不 詳	3	1		1	1	66.7

(有効率%) = (消失~有効例数) / 評価可能症例数  $\times$  100

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

臨床第 I 相試験は 7 施設の共同研究としてまとめられた。

投与方法は点滴静注とした。初回投与量はピラルビシンの非臨床試験における急性毒性及び DXR の臨床投与量を勘案し、5 mg (力価) /m<sup>2</sup> (1n)とした。以降、55 mg (力価) /m<sup>2</sup> (11n)まで初回投与量を含め 7 段階で増量した。主な副作用は、白血球減少、血小板減少、貧血などの骨髄抑制と食欲不振、嘔気、嘔吐などの消化器症状であった。白血球減少や血小板減少は、投与後約 2 週で最低値に達し、その 1~2 週後に回復した。消化器症状は主として 35 mg (力価) /m<sup>2</sup> (7n)以上でみられたが、いずれも軽度で投与後 3~4 日以内に自然回復した。脱毛は認められなかった。肝、腎機能及び精神神経系への影響も認められなかった。35 mg (力価) /m<sup>2</sup> (7n)以上で抗腫瘍効果が発現した。

以上のことから、投与制限因子は骨髄抑制、ことに白血球減少と考えられ、最大耐量 (MTD) は 55 mg (力価) /m<sup>2</sup> (11n)であった。

#### 背景因子

項目	症例数	項目	症例数
登録症例数	54	癌腫	
評価可能症例数	40	肺癌	9
年齢 (中央値) : 62 歳		胃癌	8
PS		乳癌	5
0	5	悪性リンパ腫	3
1	10	前立腺癌	2
2	7	悪性胸腺腫	2
3	18	鼻咽頭癌	1
性別		上咽頭癌	1
男	23	卵巣癌	1
女	17	膵臓癌	1
前治療		尿管腫瘍	1
(一)	8	食道癌・咽頭癌	1
化療	19	神経線維肉腫	1
化療+放射線	10	横紋筋肉腫	1
放射線	3	免疫芽球リンパ節症	1
		血管外皮腫	1
		後腹膜腫瘍	1

#### 血液学的副作用

投与量 [mg(力価)/m <sup>2</sup> ]	評価可能 症例数	白血球減少 (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )					血小板減少 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )					貧血 (Hb ↓ ≥2g/dL)
		<4.0	<3.0	<2.0	<1.0	計	<10	<7.5	<5.0	<2.5	計	
5 ( n )	3											2 (66.7)
10 ( 2n )	4	2				2 ( 50.0)						1 (25.0)
16.5 ( 3.3n)	5											
25 ( 5n )	7	2	1	2		5 ( 71.4)	1				1 (14.3)	2 (28.6)
35 ( 7n )	11		6	1	1	8 ( 72.7)	1	1			2 (18.2)	3 (27.3)
45 ( 9n )	7	2	1	4		7 (100)	3	1			4 (57.1)	3 (42.9)
55 (11n )	3	1			1	2 ( 66.7)			1		1 (33.3)	1 (33.3)
合計	40	7 (17.5)	8 (20.0)	7 (17.5)	2 (5.0)	24 (60.0)	5 (12.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	0	8 (20.0)	12 (30.0)

( ) 内は発現頻度 (%)

#### 血液学的副作用以外の副作用

投与量 [mg(力価)/m <sup>2</sup> ]	評価可能 症例数	食欲不振	嘔気	嘔吐	口内炎	脱毛	ECG 変化	肝機能 異常	腎機能 異常	その他
5 ( n )	3						1* (33.3)			
10 ( 2n )	4									
16.5 ( 3.3n)	5	1 (20.0)								1** (20.0)
25 ( 5n )	7									
35 ( 7n )	11	2 (18.2)	3 (27.3)	1 ( 9.1)						1*** (9.1)
45 ( 9n )	7	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)						
55 (11n )	3	1 (33.3)								
合計	40	8 (20.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	0	0	1 (2.5)	0	0	2 (5.0)

\*心室性期外収縮

\*\*発熱

\*\*\* 倦怠感

( ) 内は発現頻度 (%)

### 有効症例一覧

症例 No.	年齢	性別	原発 (組織型)	投与量		効果判定
				mg (力価) /m <sup>2</sup>	コース数	
1	55	男	肺 (腺癌)	35	1	MR
2	40	男	非ホジキンリンパ腫 (びまん性大細胞型)	35	3	CR
3	70	男	肺 (扁平上皮癌)	45	1	MR
4	71	女	乳 (腺癌)	45	1	MR
5	63	男	非ホジキンリンパ腫 (多形細胞型)	45	1	MR
6	70	男	非ホジキンリンパ腫 (びまん性中細胞型)	55	2	CR

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

##### V. 3. (3) 臨床薬理試験 参照

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験<sup>9)</sup>

乳癌を対象として本剤 30 mg (力価) /m<sup>2</sup>、DXR 30 mg (力価) /m<sup>2</sup> (対照薬) を用い、無作為化試験法により、28 施設において実施した。

##### 投与量及び投与方法

ピラルビシン群	ピラルビシン	30 mg (力価) /m <sup>2</sup> 静注 day 1, 8	28 日毎 (4 週毎)
	5-フルオロウラシル	500 mg (力価) /m <sup>2</sup> 静注 day 1, 8	
	シクロフォスファミド	100 mg (力価) /body 経口 day 3~16	
DXR 群	DXR	30 mg (力価) /m <sup>2</sup> 静注 day 1, 8	28 日毎 (4 週毎)
	5-フルオロウラシル	500 mg (力価) /m <sup>2</sup> 静注 day 1, 8	
	シクロフォスファミド	100 mg (力価) /body 経口 day 3~16	

抗腫瘍効果 (奏効率) はピラルビシン群 35.1% (13/37)、DXR 群 29.6% (8/27) であったが、両群間に統計的な有意差は認められなかった。

副作用は DXR 群に比し、脱毛が軽度であり有意差が認められた (p<0.01)。心電図異常についてはピラルビシン群で発現例がなく、また食欲不振も軽度であった。

総合してピラルビシンは DXR と比較し、有効性は同等であるが、安全性が高く、臨床上有用な薬剤であると判断された。

$$\text{奏効率 (\%)} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{完全例数} \times 100$$

[阿部 令彦ほか：癌と臨床、13(3)：578~585, 1986]

##### 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

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) 再審査 (使用成績調査) の結果<sup>9)</sup>

承認適応疾患別に使用成績調査及び承認時の奏効率を表に示した。

効果判定基準は、固形癌については、「固形癌化学療法直接効果判定基準」、造血器腫瘍については、「造血器腫瘍における治療効果判定基準」、膀胱癌 (膀注) については、「膀胱癌膀胱内注入療法の効果判定基準」を用い、評価不能を除いた症例を「奏効」(固形癌・造血器腫瘍：CR+PR、膀胱癌 (膀注)：消失+著効+有効) と「非奏効」(固形癌：MR+NC+PD、造血器腫瘍：NR、

膀胱癌（膀注）：無効）に区分し、両者の合計に対する奏効症例の割合を奏効率とした。  
安全性に関しては、Ⅷ. 8. 副作用（1）、（4）及び（5）の項を参照のこと。

### 承認適応疾患別の使用成績調査と承認時の効果の比較

#### 固形癌：

疾患名	CR	PR	MR	NC	PD	評価 不能	計	奏効率（%）	
								使用成績調査時	承認時
頭頸部癌	38	66	30	42	12	33	221	55.3	32.7
乳癌	14	46	20	36	13	91	220	46.5	21.4
膀胱癌	1	9	5	14	2	33	64	32.3	28.1
腎盂・尿管 腫瘍	1	3	4	4	2	15	29	28.6	30.0
卵巣癌	44	72	19	26	14	135	310	66.3	26.8
子宮癌	3	26	12	12	10	82	145	46.0	24.2
計	101	222	90	134	53	389	989	53.8	27.4

奏効率（%）＝（CR+PR）／（計－評価不能）×100

注：「胃癌」については、効能追加承認時（平成4年8月28日）に再審査期間が設定されなかったため、使用成績調査は実施していない。

#### 造血器腫瘍：

疾患名	CR	PR	NR	評価 不能	計	奏効率（%）	
						使用成績調査時	承認時
急性白血病	26	18	11	6	61	80.0	30.4
悪性リンパ腫	70	69	21	16	176	86.9	51.3
計	96	87	32	22	237	85.1	43.4

奏効率（%）＝（CR+PR）／（計－評価不能）×100

#### 膀胱癌（膀注）：

疾患名	消失	著効	有効	無効	評価 不能	計	奏効率（%）	
							使用成績調査時	承認時
膀胱癌（膀注）	38	31	86	44	230	429	77.9	60.0

奏効率（%）＝（消失＋著効＋有効）／（計－評価不能）×100

## 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

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

ドキソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、アクリルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩などのアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：DNA、RNA

作用機序：ピラルビシンは癌細胞へ速やかに取り込まれ、核画分に移行して核酸合成を阻害し、細胞に障害を与える。細胞分裂のG<sub>2</sub>期で細胞回転を止めて癌細胞を致死させると考えられる。

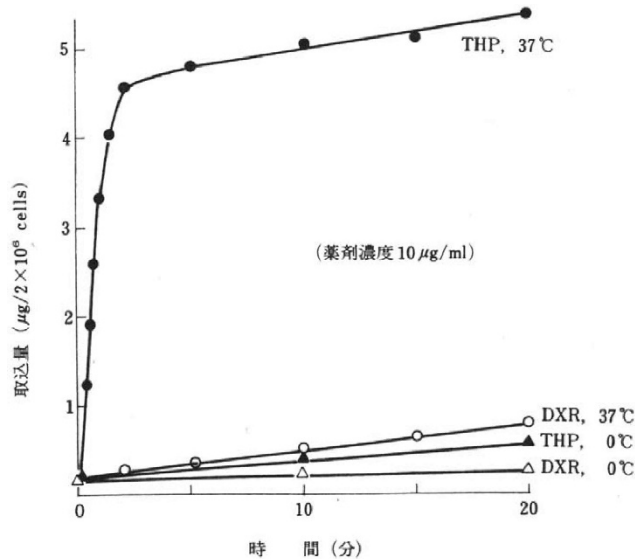
#### 1) ピラルビシンの細胞内への取込み及び排出<sup>10, 11)</sup>

マウスリンパ芽球腫 L5178Y 細胞へのピラルビシンの取込みは温度依存性を示し、37℃でピラルビシンは速やかに細胞内に取り込まれた (図VI-1)。

マウスリンパ性白血病 P388 細胞へのピラルビシンの取込みにおいて、ピラルビシンと DXR の Km はほぼ同じであるが、取込み速度 ( $\mu\text{g}/\text{min}/2 \times 10^6 \text{cell}$ ) は各々1 及び 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を曝露したとき、いずれの濃度もピラルビシンは DXR の約 170 倍高かった (表VI-1)。

DXR 耐性株細胞内へのピラルビシンの取込みは感受性株細胞の場合より遅かったが (図VI-2)、いずれにおいても速やかに取り込まれ高い細胞内濃度に達した (図VI-3)。

P388 株細胞及び DXR 耐性 P388 株細胞からのピラルビシンの排出は、DXR 耐性株の方が感受性株細胞の場合より速かった (図VI-4)。



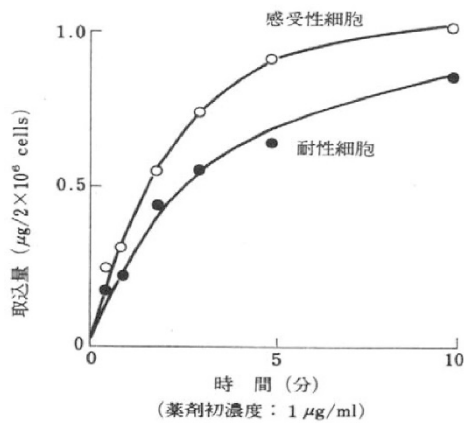
図VI-1 マウスリンパ芽球腫 L5178Y 細胞へのピラルビシン及び DXR の取込み

表VI-1 ピラルビシンの腫瘍細胞内への取込み速度

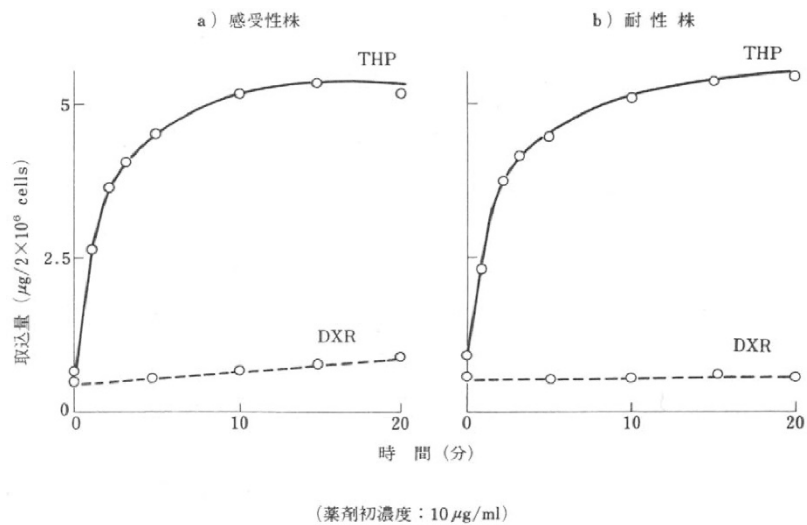
薬剤濃度	ピラルビシン (a)	DXR (b)	a/b
1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.524	0.003	174
0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.053	0.0003	176

( $\mu\text{g}/\text{min}/2 \times 10^6 \text{cells}$ )

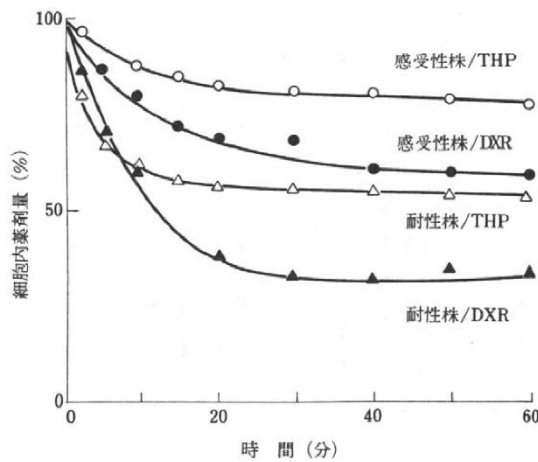




図VI-2 DLR 感受性及び耐性マウス白血病 P388 細胞へのピラルビシンの取込み



図VI-3 DLR 感受性及び耐性マウス白血病 P388 細胞へのピラルビシン及び DLR の取込み



図VI-4 DLR 感受性及び耐性マウス白血病 P388 細胞からのピラルビシン及び DLR の排出

## 2) 細胞内核酸合成に対する影響<sup>12)</sup>

マウスリンパ性白血病 L1210 株の対数増殖期細胞の酸不溶画分への<sup>[14C]</sup>-チミジン又は<sup>[14C]</sup>-ウリジンの取込み (取込み時間 60 分) に対するピラルビシンの影響を調べた。ピラルビシンは他の薬剤と同様に核酸合成前駆体の取込みを阻害した。その際、チミジンの取込み (DNA 合成の指標) とウリジンの取込み (RNA 合成の指標) 阻害する濃度比が 2 であり、その比が約 8 のアクラルビシン (ACR) とは異なっていた。Crooke 等<sup>a)</sup>によると、ピラルビシンは DLR と同様に DNA 合成と RNA 合成を同程度に阻害する第 1 群に分類される。一方、RNA 合成を阻害する ACR 等は第 2 群に分類される。

a) Molecular Pharmacology 14, 290~298 (1978)

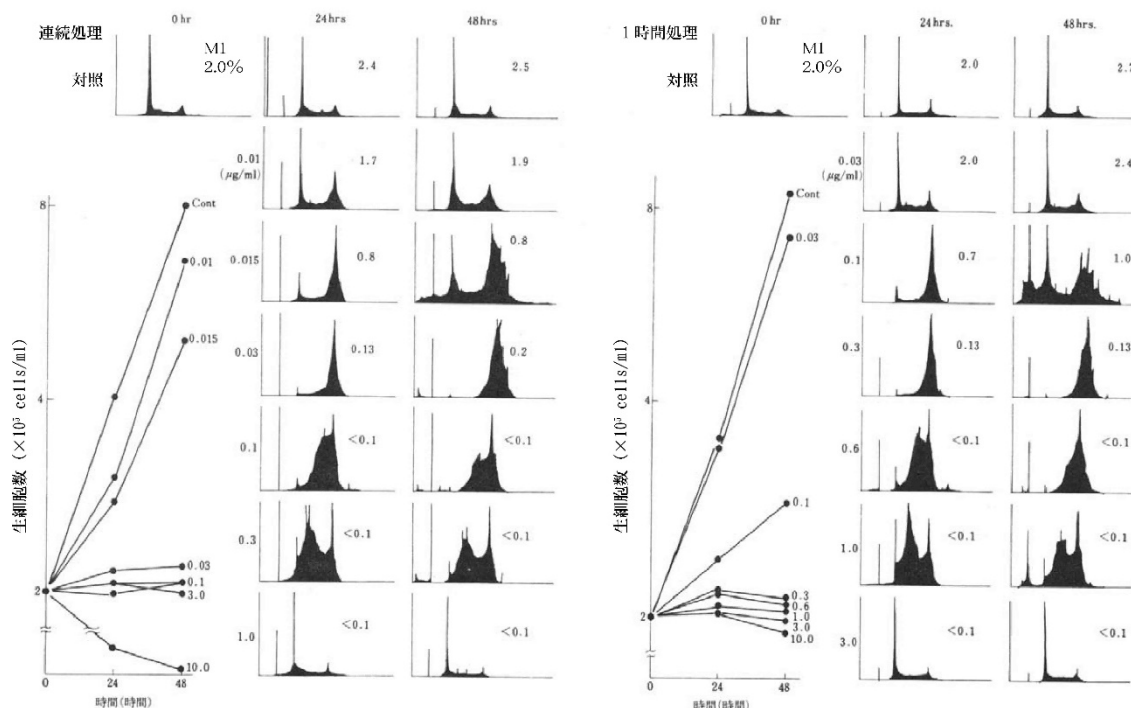
表VI-2 マウスリンパ性白血病 L1210 細胞における細胞増殖と核酸合成に  
 対するピラルビシン及び他のアントラサイクリン系抗腫瘍剤の影響

薬 剤	IC <sub>50</sub> (μg/mL)			
	細胞増殖	取込み (核酸合成)		
		[ <sup>14</sup> C] - チミジン(a)	[ <sup>14</sup> C] - ウリジン(b)	a/b
THP	0.003	0.12	0.06	2.0
DXR	0.016	1.4	0.55	2.5
DNR	0.012	0.42	0.16	2.6
ACR	0.01	0.30	0.038	7.9

3) 細胞回転に対する影響<sup>13)</sup>

ヒト T 細胞型白血病由来の RPMI8402 細胞を種々の濃度のピラルビシンを含む RPMI1640 培地中で培養し、24 及び 48 時間後に細胞内 DNA 量をフローサイトメトリーにより調べた。測定結果より得た DNA ヒストグラムにより細胞回転に対する影響を検討した。

DNA ヒストグラムの変化において、本剤は細胞増殖を軽度抑制する低濃度から G<sub>2</sub>+M 期の増加を示し始め、増殖をほぼ完全に抑制する 0.03 μg/mL において G<sub>2</sub>+M 期の単峰性ピークを示した (MI; mitotic index、分裂指数が 0.13~0.2)。0.1~0.3 μg/mL では S 期の増加を示した。すなわち、ピラルビシンの細胞回転に及ぼす作用は G<sub>2</sub> 期 (細胞分裂準備期) ブロックが中心であり、濃度の上昇に従い、S 期 (DNA 合成期) 進行停止更に細胞周期全体の進行停止作用を示した。この結果は DXR と同様であり両薬剤は類似した作用を示した。また、本剤の 1 時間接触では持続接触と同様の効果を得るためには、約 3 倍の薬剤濃度が必要であった (図VI-5)。



図VI-5 ピラルビシンの RPMI8402 細胞に対する増殖阻害及び細胞回転に及ぼす影響

4) DNA 合成酵素に対する作用<sup>14)</sup>

表に示すようにピラルビシン及び DXR は仔ウシ胸腺 DNA ポリメラーゼ α 及び β を強く阻害した。速度論的解析から得られた阻害形式は、ピラルビシン、DXR 共にテンプレート・プライマーである DNA と拮抗的で、その Ki 値は、ピラルビシンの方が DXR より低かった (表VI-3)。また、予め酵素をピラルビシンで処理しておくとも酵素活性が低下することから、ピラルビシン阻害機構はテンプレート・プライマー-DNA との拮抗阻害と共にピラルビシンと酵素との相互作用による阻害と推察された。

また、マウス腹水型サルコーマ 180 細胞から精製した DNA ポリメラーゼ  $\alpha$  もピラルビシンにより強く阻害され、 $IC_{50}$  は  $36.9 \mu\text{mol/L}$  であった。

表VI-3 仔ウシ胸腺 DNA ポリメラーゼ  $\alpha$  及び  $\beta$  のピラルビシン又は DXR による阻害

酵 素	THP Ki 値 ( $\mu\text{mol/L}$ )		DXR Ki 値 ( $\mu\text{mol/L}$ )	
	活性化 DNA	(dT) <sub>n</sub> (dA) <sub>12-18</sub>	活性化 DNA	(dT) <sub>n</sub> (dA) <sub>12-18</sub>
仔ウシ胸腺 DNA ポリメラーゼ $\alpha$	5.5	0.9	15	0.9
仔ウシ胸腺 DNA ポリメラーゼ $\beta$	21.8	17.1	44	25

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 抗腫瘍効果<sup>12)、15~17)</sup>

吉田肉腫(ラット)、L1210 白血病、P388 白血病、B16 メラノーマ、Colon38、Ehrlich 固形癌、Sarcoma180 固形癌 (マウス) 等の実験腫瘍に対して強い抗腫瘍効果を示した。Lewis 肺癌の転移を強く抑制した(マウス)。また、シタラビン、アンシタビン、シクロフオスファミド水和物との併用により、高い抗腫瘍効果を示した(マウス)。

### 1) 種々の移植腫瘍系に対する *in vivo* 抗腫瘍効果

表VI-4 ピラルビシンと DXR の *in vivo* 抗腫瘍効果

腫 瘍	移植部位	薬 剤 投 与		T H P			D X R			観察期間 (日)
		経路	スケジュール <sup>a)</sup>	投与量 <sup>b)</sup>	ILS 又は TIR (%)	治癒個体	投与量 <sup>b)</sup>	ILS 又は TIR (%)	治癒個体	
マウス白血病 L1210	ip	ip	Day 1~9	5	(700 <sup>c)</sup> )	5/6	5	80 <sup>c)</sup> )	0/6	60
				2.5	373 <sup>c)</sup> )	0/6	2.5	358 <sup>c)</sup> )	0/6	60
	ip	iv	Day 1、Day 2	6.25	183 <sup>c)</sup> )	4/6	6.25	113 <sup>c)</sup> )	0/6	40
マウス白血病 P388	ip	ip	Day 1~9	2.5	209.7 <sup>c)</sup> )	0/6	2.5	125.8 <sup>c)</sup> )	0/6	60
マウス Lewis 肺癌	sc	ip	q2d×5 (Day 1~)	5	58 <sup>c)</sup> )	0/10	1.25	27 <sup>c)</sup> )	0/10	60
			q2d×5 (Day 7~)	5	38 <sup>c)</sup> )	0/10	1.25	11 <sup>c)</sup> )	0/10	60
マウス乳癌 CCMT	sc	ip	Day 1~3	5	95.8 <sup>d)</sup> )	—	2.5	34.5 <sup>d)</sup> )	—	14
			iv	Day 1~5	2.5	70.6 <sup>d)</sup> )	—	2.5	76.5 <sup>d)</sup> )	—
マウス Ehrlich 癌	sc	ip	Day 1~7	2.4	61.2 <sup>d)</sup> )	—	2.4	81.1 <sup>d)</sup> )	—	14
			iv	Day 1~7	1.6	70.8 <sup>d)</sup> )	—	1.6	74.9 <sup>d)</sup> )	—
Sarcoma 180	sc	ip	Day 1~7	2.4	83.5 <sup>d)</sup> )	—	3.2	78.1 <sup>d)</sup> )	—	14
			iv	Day 1~7	1.6	79.5 <sup>d)</sup> )	—	1.6	72.0 <sup>d)</sup> )	—
マウス結腸癌 Colon26	ip	ip	q2d×5 (Day 1~)	5	95 <sup>c)</sup> )	2/10	2.5	88 <sup>c)</sup> )	8/10	60
マウス結腸癌 Colon38	sc	ip	q2d×5 (Day 1~)	5	42 <sup>c)</sup> ) 88 <sup>d)</sup> )	0/10	1.25	-6 <sup>c)</sup> ) 49 <sup>d)</sup> )	0/10	35
マウス B16 メラノーマ	sc	ip	q2d×5 (Day 1~)	5	39 <sup>c)</sup> )	0/10	2.5	-3 <sup>c)</sup> )	0/10	60
マウス腺維肉腫 Meth-A	sc	ip	Day 7~9	5	49.8 <sup>d)</sup> )	—	2.5	16.8 <sup>d)</sup> )	—	30
ラット吉田肉腫	ip	ip	Day 1	10	(>298.1 <sup>c)</sup> )	3/5	5	(>267.7 <sup>c)</sup> )	2/5	60
ラット Walker 癌	sc	ip	Day 1	10	5.2 <sup>d)</sup> )	—	5	-15 <sup>d)</sup> )	—	15
ラット肝癌 AH-130	ip	ip	q4d×3 (Day 3~)	3	(>359 <sup>c)</sup> )	4/6	3	35 <sup>c)</sup> )	0/6	60
ラット肝癌 AH-414	ip	ip	q4d×3 (Day 3~)	3	18 <sup>c)</sup> )	0/6	3	9 <sup>c)</sup> )	1/6	60

注) a) Day は腫瘍移植日を Day 0 として起算した薬剤投与の実験日、Day 1 は腫瘍移植 1 日後を表す。

b) mg/kg/day

c) 延命率 ILS :  $ILS(\%) = [(T-C)/C] \times 100$  T : 薬剤投与群の平均生存日数 C : 対照群の平均生存日数  
観察期間終了時の生存治癒個体は計算から除外。ただし、( ) 付 ILS はこれを含めて算出。

d) 腫瘍阻止率 :  $TIR(\%) = [(C-T)/C] \times 100$  T : 薬剤投与群の平均腫瘍重量 C : 対照群の平均腫瘍重量

## 2) 種々の腫瘍細胞に対する *in vitro* 殺細胞効果<sup>11, 13, 16, 17, 18)</sup>

マウス及びヒトの腫瘍細胞に対する *in vitro* 殺細胞効果を調べ、IC<sub>50</sub>を示した。ピラルビシンはDXR と同等又はそれ以上の殺細胞効果を持っていた。

DXR 耐性細胞に対しても、殺細胞効果が高かった。しかし、感受性細胞より効果が低下し、DXR との部分的交差耐性を示した。

表VI-5 腫瘍細胞に対する *in vitro* 殺細胞効果

腫瘍	IC <sub>50</sub> (μg/mL)		腫瘍	IC <sub>50</sub> (μg/mL)	
	THP	DXR		THP	DXR
マウス白血病 L1210	0.003	0.016	ヒト悪性黒色腫 HMV-1	0.004	0.020
マウス白血病 P388	0.004	0.016	ヒト鼻咽頭癌 KB	0.003	0.020
DXR 耐性 P388	0.126	0.986	ヒト乳癌 ZR-75-1	0.033	0.059
マウスリンパ芽球腫 L5178Y	0.015	0.045	ヒト卵巣癌 YS-K	0.089	0.280
DXR 耐性 L5178Y	0.12	1.5	ヒト子宮頸癌 HeLaS3	0.098	0.425
マウス Friend 白血病	約 0.002	約 0.002	ヒト肺癌 PC-10	0.007	0.066
DXR 耐性 Friend 白血病	約 0.6	約 8.0	ヒト肺癌 PC-14	0.052	0.185
マウス膀胱癌 MBT-2 1 hr 処理	0.13	6.3	ヒト胃癌 MKN-1	0.071	0.105
72 hr 処理	0.014	0.11	ヒト胃癌 MKN-28	0.134	0.183
ヒト膀胱癌 T-24 1 hr 処理	0.18	0.77	ヒト胃癌 MKN-45	0.028	0.102
72 hr 処理	0.021	0.044	ヒト胃癌 MKN-74	0.052	0.236
ヒト T 細胞急性リンパ芽球性白血病 CCRF-CEM	0.002	0.018	ヒト T 細胞白血病 RPMI-8402	0.019	0.021
ヒト急性前骨髄性白血病 HL-60	0.001	0.018			
ヒト慢性骨髄性白血病 K-562	0.004	0.028			

## 3) マウス Lewis 肺癌に対する転移抑制効果<sup>15)</sup>

ピラルビシンの転移抑制効果をマウス Lewis 肺癌について調べた。

マウス (BD2F1、♂) の腹側皮下に Lewis 肺癌細胞を移植した (Day0)。各スケジュールで各投与量を腹腔内投与し、Day21 に屠殺、解剖し、対照群との転移抑制効果を検討した。

ピラルビシンは初期投与スケジュール (Day1, 3, 5, 7, 9 に投与) で 5 mg/kg/day の投与により転移を 98.9%抑制し、後期投与スケジュール (Day7, 9, 11, 13, 15 に投与) においても 89.7%の転移抑制がみられた。ピラルビシンは優れた転移抑制効果を示した。

## 4) マウス白血病 L1210 に対するピラルビシンと他剤との併用効果<sup>12)</sup>

マウス白血病 L1210 に対するピラルビシンと他の抗腫瘍剤との 2 剤の併用効果を 4 通りの投与スケジュールで検討した。

ピラルビシンを総投与量で 6.25 及び 12.5 mg/kg とし、併用薬剤はそれぞれの薬剤の最適投与量の 1/2~1/3 に設定して、表に示すスケジュールに従って投与した。

ピラルビシンは cytosine arabinoside (Ara-C)、cyclophosphamide (EX) と、いずれの投与スケジュールにおいても併用効果が認められた。また 6-mercaptopurine (6-MP)、vincristine (VCR)、nimustine hydrochloride (ACNU)、mitomycinC (MMC) との併用効果もスケジュールによっては併用効果が認められた。

表VI-6 各抗腫瘍剤とピラルビシンを併用した場合の抗腫瘍効果

併用薬剤	腹腔内投与				静脈内投与			
	スケジュール A Day 1~10		スケジュール B THP : Day 1~10 併用薬剤 : Day 1, 5, 9		スケジュール C Day 1, 3, 5, 7, 9		スケジュール D Day 1	
	ILS (%)	併用指数	ILS (%)	併用指数	ILS (%)	併用指数	ILS (%)	併用指数
Ara-C	498	3.5	492	2.6	475	4.4	558	2.2
Cyclo-C	408	2.0	463	2.3	129	1.2	365	1.4
6-MP	444	3.4	—	—	—	—	—	—
MTX	233	1.4	246	1.2	—	—	—	—
5-FU	188	1.4	209	a)	69	0.6	239	0.9
FT207	137	1.2	303	a)	—	—	—	—
EX	490	2.4	624	2.2	302	1.6	635	1.8
MMC	164	1.3	398	1.9	—	—	—	—
VCR	310	2.1	174	a)	47	0.8	323	1.3
ACNU	386	2.2	—	—	—	—	—	—

— ; 実施せず a) ; 算出不能

ILS は、治療個体を生存日数 60 として計算

併用指数 = 併用時の ILS / (THP 単独投与時の ILS + 他の抗悪性腫瘍剤単独投与時の ILS)

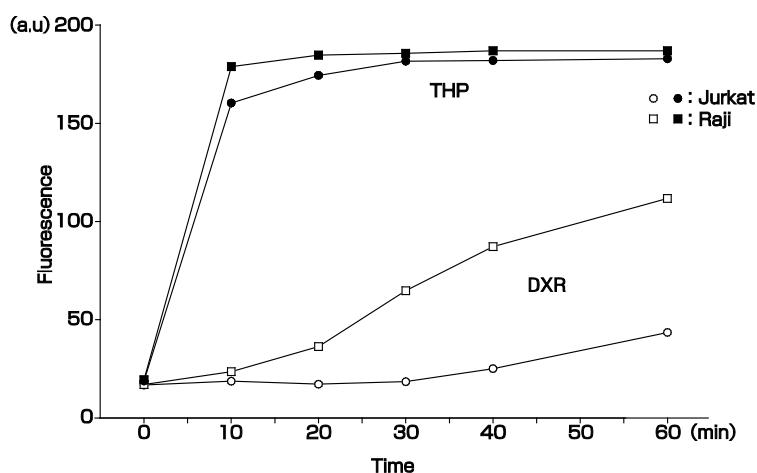
(略号 MTX; methotrexate, 5-FU; 5-fluorouracil, FT-207; Ftorafur)

5) T 細胞系悪性リンパ腫におけるピラルビシンの取込みと殺細胞効果<sup>19)</sup>

T 細胞系悪性リンパ腫細胞株 Jurkat と B 細胞系リンパ腫細胞株 Raji を用いて、ピラルビシンと DXR の殺細胞効果を比較検討した。In vitro 薬剤感受性試験における IC<sub>50</sub> 値ではピラルビシンは Jurkat に対して Raji よりも感受性が強かった。ピラルビシンの Jurkat に対する感受性は DXR よりも約 8.3 倍強いのにに対し、Raji では約 2.2 倍であった (表VI-7)。ピラルビシンの細胞内の取込みはいずれの細胞においても明らかに DXR より多かった。DXR の取込みは Jurkat より Raji の方が明らかに多いが、ピラルビシンの取込みはいずれの細胞でも大きな差はなかった (図VI-6)。また、Jurkat 及び Raji からの DXR の排出は、Raji より Jurkat の方が多いが、ピラルビシンでは差はなく細胞からの排泄は少なかった。これらの排出は P-糖タンパク (P-gp) の modulator (verapamil, cyclosporin A) で阻害されないことから、P-gp 以外による薬剤排出の可能性が考えられた。また、Jurkat からの Calcein の排出 (MRP 発現の指標) は MRP 発現多剤耐性株 HL60/ADR とほぼ同じで、Raji より多かったことから、Jurkat からの薬剤排出に MRP が関与していると考えられた。

表VI-7 Jurkat 株と Raji 株における THP と DXR の殺細胞効果

	IC <sub>50</sub> (μg/mL)		Sensitisation ratio (DXR/THP)
	DXR	THP	
Jurkat	0.033	0.004	8.3
Raji	0.13	0.06	2.2

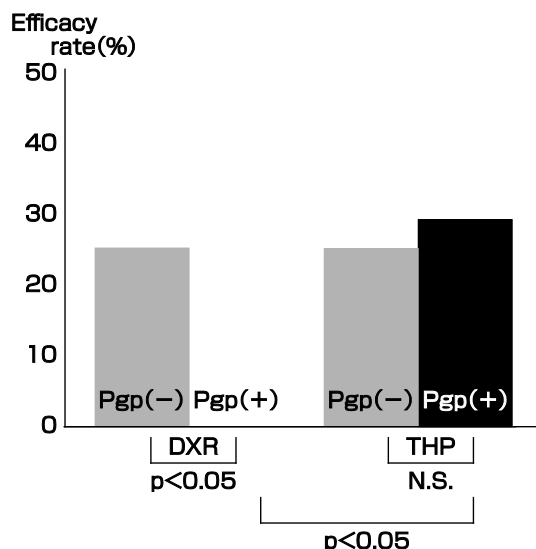


図VI-6 Jurkat 株と Raji 株における THP と DXR の取込み

## 6) ピラルビシンの耐性化と P-糖タンパク (P-gp) 発現との関連性<sup>20, 21)</sup>

胃癌検体を用い組織培養薬剤反応アッセイ (HDRA) を施行し、ピラルビシン及び DXR に対する *in vitro* 感受性と、P-gp 発現との関連性について検討した。P-gp 陰性胃癌検体群のピラルビシン及び DXR の有効率は 25% で有意差を認めなかったが、P-gp 陽性検体群ではピラルビシンの有効率 (28.6%) は DXR (0%) より有意に高かった ( $P < 0.05$ )。すなわち、DXR の耐性と P-gp は関連し、ピラルビシンは DXR に比し、耐性に対する P-gp の関与が小さいことが示唆された。

また、進行性乳癌患者から採取したヒト乳癌組織における本剤の感受性についても、同様な報告がされている。



図VI-7 P-gp 発現の有無における THP と DXR の感受性の比較

## 7) 添加物ニコチン酸アミド (NA) の細胞増殖抑制作用への影響<sup>22)</sup> (*in vitro*)

マウスリンパ球由来 L5178Y 細胞及びヒト前骨髄性白血病細胞由来 HL-60 細胞を用い、本剤 (NA 添加製剤) と旧製剤 (NA 無添加製剤) の細胞増殖抑制作用について比較検討した。両製剤とも各細胞に対する細胞生残率の時間的推移において、同様の効果を示した。また、24 時間における L5178Y 細胞に対する本剤及び旧製剤の  $IC_{50}$  は各々 0.035 及び 0.038  $\mu\text{g/mL}$ 、HL-60 細胞に対する本剤及び旧製剤の  $IC_{50}$  は、各々 0.031 及び 0.024  $\mu\text{g/mL}$  であった。以上のことから、ニコチン酸アミドはピラルビシンの細胞増殖抑制作用に対して影響を及ぼすことはない判断された。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 1) 静脈内投与の場合

##### 固形癌

奏効例 77 例の治療開始から明らかな腫瘍縮小が認められるまでの平均期間は 26.7 日、平均投与量は 94.5 mg (力価) /body、50%以上縮小に到達するまではそれぞれ 43.8 日及び 123.2 mg (力価) /body、効果持続期間は平均 85.3 日であった。

##### 造血器腫瘍

急性白血病の寛解例 14 例における寛解到達までの平均の日数、投与量及び持続期間はそれぞれ 23.6 日、145.6 mg (力価) /body 及び 145 日であり、悪性リンパ腫の寛解例ではそれぞれ 22.1 日、95.8 mg (力価) /body 及び 96 日であった。

#### 2) 動脈内投与の場合

奏効例 28 例の腫瘍の 50%以上の縮小までに要した平均日数及び投与量は、14.7 日及び 72.0 mg (力価) /body であり、静脈内注射より速く効果がみられた。

## 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

該当資料なし

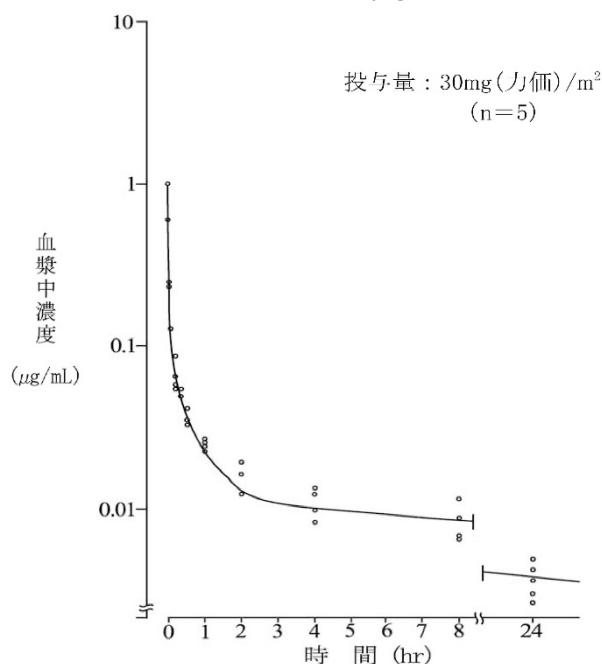
#### (2) 最高血中濃度到達時間

VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>23)</sup>

##### 1) 静脈内注射

成人癌患者に本剤 30 mg (力価) /m<sup>2</sup> を単回静脈内投与した場合、投与 1 分後の血漿中濃度は 0.52±0.28 μg/mL で投与後急速に低下した。投与 8 時間後においても 6~11 ng/mL の濃度を維持した。α、β、γ 相の血漿中濃度半減期はそれぞれ 0.89 分、0.46 時間、14.2 時間であった。血中濃度曲線下面積 (AUC) は 0.31±0.06 μg・hr/mL であった。



図VII-1 癌患者における血漿中濃度

##### 2) 膀胱内注入<sup>24)</sup>

成人癌患者に本剤 20 mg (力価) (0.5 mg (力価) /mL) を膀胱内に投与した症例において、血中には本剤はほとんど検出されなかった。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当しない

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) コンパートメントモデル

本剤を静脈内投与後の血漿中 THP 濃度の薬物動態解析には、3-コンパートメントモデルを用いた。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数<sup>23)</sup>

$k_{el} = 4.60 \pm 2.75 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

(5) クリアランス<sup>23)</sup>

$CL = 3.06 \pm 0.98 \text{ (L/hr/kg)}$

(6) 分布容積<sup>23)</sup>

$V_d = 46.8 \pm 10.2 \text{ (L/kg)}$

(7) 血漿蛋白結合率<sup>25)</sup>

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白との結合率は本剤の濃度 10、25、50 及び 100  $\mu\text{g/mL}$  で、それぞれ 76.2、33.9、38.3 及び 19.0%であった (*in vitro*)。

### 3. 吸収

該当しない

### 4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

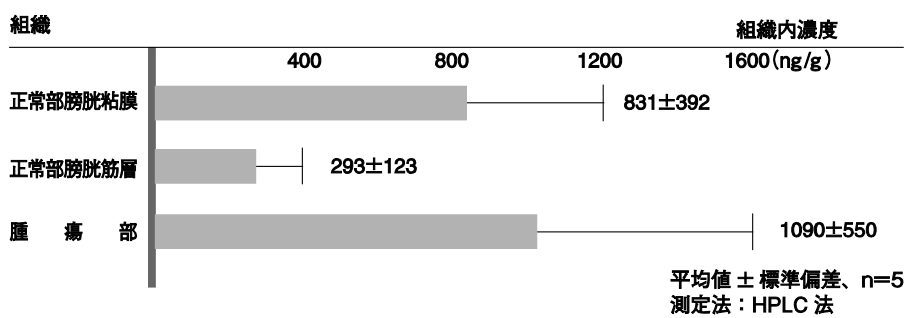
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 膀胱組織内濃度<sup>26)</sup>

膀胱腫瘍手術症例 5 例について、ピラルビシン 20 mg (力価) /body を静脈内投与し、150～260 分後に摘出した標本の組織内ピラルビシン濃度を測定した。ピラルビシンの膀胱腫瘍組織内濃度は、正常部膀胱粘膜、正常部膀胱筋層に比べて高いことが認められた。



図VII-2 ピラルビシンの膀胱組織内濃度



## 2) 乳腺組織及び腋窩リンパ節内濃度<sup>23)</sup>

乳癌手術症例に、ピラルビシンあるいはDXRを15 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与し、2あるいは4時間後に摘出した標本の組織内薬物濃度を測定した。

ピラルビシン投与例とDXR投与例の非癌部乳腺及び乳癌組織内濃度には有意な差は認められなかったが (p $\geq$ 0.05)、非転移及び転移腋窩リンパ節内濃度は、ピラルビシン投与例の方がDXR投与例に比べて有意に高い傾向を示した (p<0.05)。

表VII-1 DXR及びピラルビシンの乳腺組織とリンパ節内濃度

	乳腺組織				リンパ節				血漿	
	非癌部		癌部		非転移		転移		症例数	濃度( $\mu$ g/mL)
	症例数	濃度( $\mu$ g/g)	症例数	濃度( $\mu$ g/g)	症例数	濃度( $\mu$ g/g)	症例数	濃度( $\mu$ g/g)		
DXR										
2時間	2	0.077	2	0.363	2	1.041	2	0.790	2	0.012
4時間	4	0.137	4	0.632	4	0.616	4	0.654	4	0.0075
		$\pm 0.031$		$\pm 0.284$		$\pm 0.239$		$\pm 0.091$		$\pm 0.0018$
ピラルビシン							*		*	
2時間	4	0.133	4	0.347	4	1.203	3	2.180	4	0.013
		$\pm 0.027$		$\pm 0.074$		$\pm 0.670$		$\pm 0.710$		$\pm 0.0004$
4時間	4	0.461	4	1.168	4	3.910	4	4.010	4	0.012
		$\pm 0.074$		$\pm 0.161$		$\pm 0.595$		$\pm 0.645$		$\pm 0.007$

\*p<0.05

平均値 $\pm$ 標準誤差

## 3) 頭頸部腫瘍組織内濃度<sup>27)</sup>

頭頸部悪性腫瘍例にピラルビシンを10 mg (力価) /body 動脈内投与後、経時的に腫瘍組織を採取し、ピラルビシン濃度を測定した。対照として喉頭癌1例に静脈内投与し、1時間後に腫瘍組織を採取し、ピラルビシン濃度を測定した。いずれも経時的に採血を行い血中濃度を測定した(データ未提示)。

動脈内投与症例4例の腫瘍組織内濃度について、症例あるいは部位ごとにばらつきが大きいものの、歯肉及び上顎洞において投与1時間後で高値を示した。以後、急速に減じたが、24時間後では3例において静脈内投与例の1時間値を上回っていた。

表VII-2 ピラルビシン(10 mg (力価) /body)投与後の腫瘍組織内濃度の推移

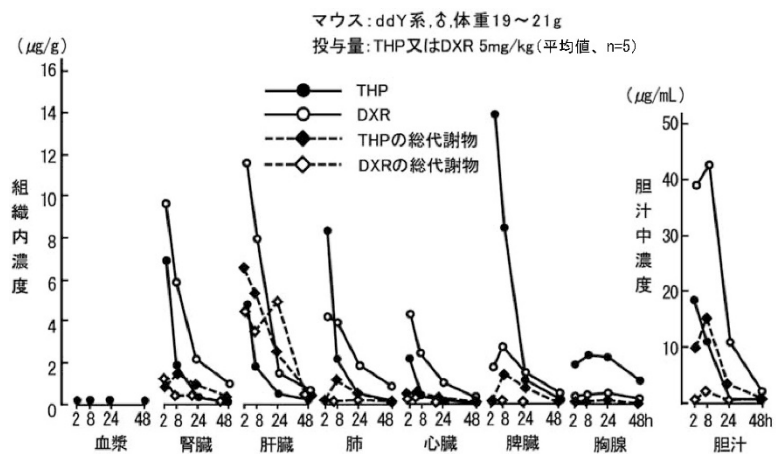
投与法	部位	組織内濃度 ( $\mu$ g/mg)		
		1時間	8時間	24時間
動脈内投与	歯肉	15.40	4.91	3.80
	上顎洞	17.40	0.52	0.38
	上顎洞	—	1.92	0.37
	鼻腔	0.23	0.22	0.12
静脈内投与	喉頭	0.23	—	—

測定法: HPLC法

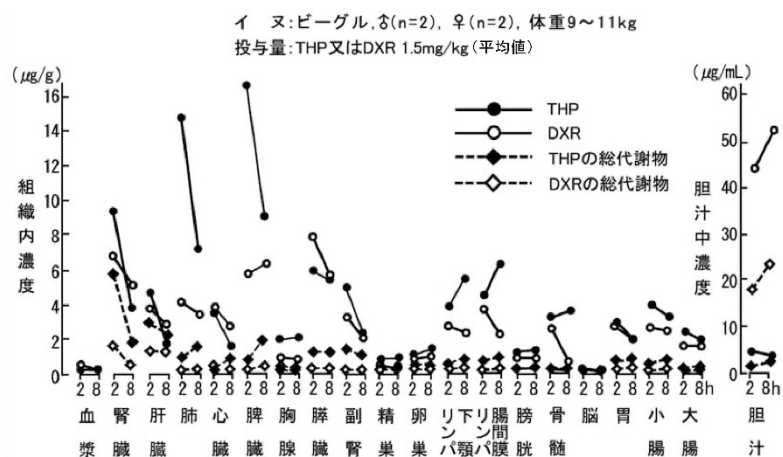
## <参考><sup>25)</sup>

### 1) マウス及びイヌにおける組織分布

ピラルビシンあるいはDXRを静脈内投与後、いずれの動物種においても血中から速やかに組織への移行がみられ、臓器内濃度は血漿中濃度の10~100倍高く、特に脾、肺、腎に高濃度の分布がみられた。その後組織内濃度は速やかに減少したが、胸腺、リンパ節、骨髄、精巣、卵巣の濃度は持続する傾向がみられた。



図VII-3 マウスにおけるピラルビシン、DXR 及び代謝物の組織内濃度



図VII-4 イヌにおけるピラルビシン、DXR 及び代謝物の組織内濃度

## 2) ラット及び担癌ラットにおける<sup>14</sup>C-ピラルビシンの組織内分布

正常ラット及び吉田肉腫を背部皮下に移植したドンリュウ系、雄性担癌ラットに<sup>14</sup>C-ピラルビシンを静脈内投与 (5 mg/kg) したときの体内分布は、

- ① 正常ラット: 投与後初期には肺、舌、唾液腺、甲状腺、下垂体、腎、副腎、脾、膵、肝、消化管壁に高い分布がみられた。投与 8 時間後には、腸内容物、脾、骨髄、リンパ節に高い分布がみられ、肺、副腎、下垂体、唾液腺、被毛にも分布が持続した。24 及び 72 時間では腸内容物、脾、胸腺に分布が持続したが、その他の組織では消失した。
- ② 担癌ラット: 投与初期では腫瘍表層部に骨格筋と同程度の分布が、また、24 時間後には腫瘍表層部に骨髄と同程度の分布がそれぞれ認められたが、腫瘍表層部は中心部より高い分布を示した。腫瘍以外の組織については、正常ラットの場合と同じであった。

## 3) 動脈内投与における組織内分布

イヌの肝動脈又は頸動脈内にピラルビシンを投与し、組織内濃度を経時的に測定した結果、動脈内投与により標的組織に特異的にピラルビシンが高濃度に分布することが明らかとなった。他の組織内分布は静脈内投与の場合と同様であった。

- ① 肝動脈内投与: 肝臓組織内濃度が静脈内投与の場合より高かった。
- ② 頸動脈内投与: 唾液腺及び顎下リンパ節に静脈内投与の場合より高濃度に分布した。

## 4) 胎仔移行性及び乳汁中濃度

妊娠ラットにおける胎仔及び母動物の主要臓器内濃度をラジオアイソトープ法で測定した結果、胎仔一匹当たりの移行率は総投与量の 0.2% 以下であった。

ラットにおける乳汁中濃度は、母動物の血中濃度とほぼ同等の推移を示したが、8 時間後には血中濃度より高値を示し、その後減少した。

## 5) 蓄積性

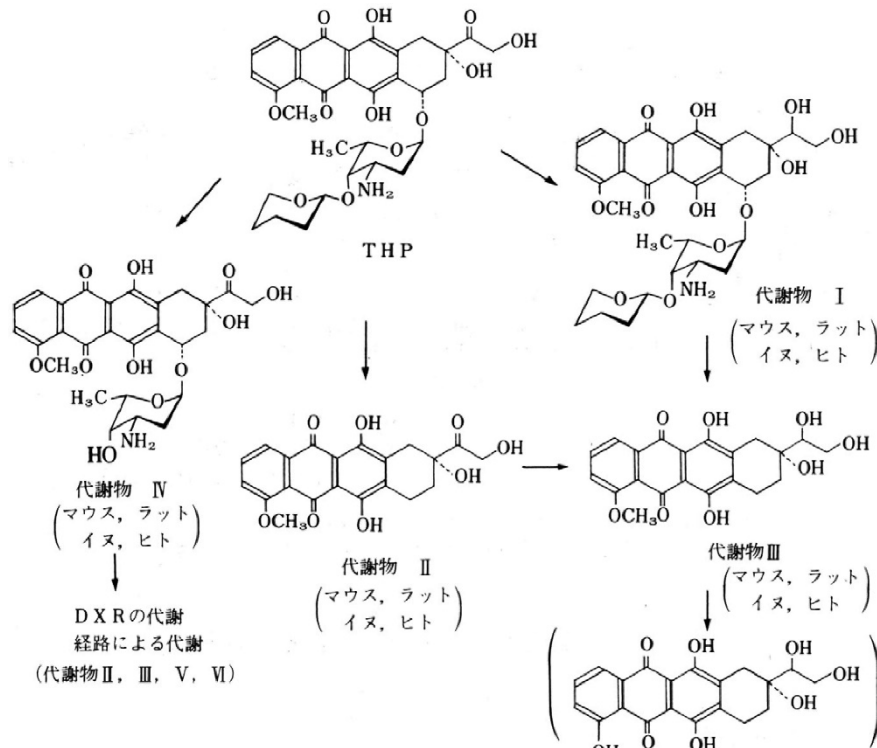
担癌マウス (n=5) にピラルビシン 1.5 mg (力価) /kg/day を 12 日間連日反復又は単回、静脈内投与し、反復投与の最終投与後の各種組織内濃度を測定した結果、いずれの組織においても反復投与と単回投与との組織内濃度に差は認められなかったことから蓄積性はないものと判断された。

## 5. 代謝<sup>25)</sup>

### (1) 代謝部位及び代謝経路

生体内でグリコシド型代謝物及びアグリコン型代謝物に代謝される。

ピラルビシン及びアグリコン型代謝物の一部はグルクロン酸又は硫酸による抱合体として排泄される(推定)。



図VII-5 推定代謝経路

### (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

グリコシド型代謝物は生物学的活性が認められているが、アグリコン型代謝物は不活性である。

### (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<sup>25)</sup>

### (1) 排泄部位及び経路

<参考>(ラット)

ラットに<sup>14</sup>C-ピラルビシン静脈内投与後 72 時間までの投与量に対する排泄率は糞中 77.2%、尿中 5.3%、呼気中 9.2%であり、ピラルビシンの排泄は糞中排泄が主であった。

総胆管及び膀胱にカニューレションしたラットにおける<sup>14</sup>C-ピラルビシン静脈内投与後 40 時間までの累積排泄率は、胆汁中に投与量の約 72%、尿中に約 4%であった。従って、ラットにおけるピラルビシンの主排泄経路は胆汁を経た糞中排泄であることが明らかとなった。

### (2) 排泄率

ピラルビシン 40 又は 80 mg (力価) を静脈内投与された 2 名の患者におけるピラルビシン及びその代謝物の尿中累積排泄率は、投与後 21 及び 24 時間までに投与量の約 5 及び 7%であり、その約 30~40%が代謝物であった。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：該当資料なし

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（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1)心機能異常又はその既往歴のある患者 [心筋障害があらわれることがある。]
- (2)本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3)他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量(ドキソルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り 500 mg/m<sup>2</sup>、ダウノルビシン塩酸塩では総投与量が体重当り 25 mg/kg 等) に達している患者 [心筋障害があらわれることがある。]

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び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) 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。]
- 2) 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。]
- 3) 骨髄機能抑制のある患者 [骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。]
- 4) 感染症を合併している患者 [骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。]
- 5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 6) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

### 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) 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。心機能検査としては、心電図等を原則としてクール（通常 3～4 週）ごとに実施することが望ましい。  
急性白血病の治療の場合には、末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。
- 2) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が 950 mg/m<sup>2</sup>(体表面積) を超えると、うっ血性心不全を起こすことが多くなるので十分に注意すること。
- 3) 前治療等により 950 mg/m<sup>2</sup> 以下の総投与量でもうっ血性心不全が起こることがあるので、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者、心臓部あるいは縦隔に放射線療法を受けた患者及び本剤の総投与量が 700 mg/m<sup>2</sup> を超える患者では心機能検査を行い慎重に投与すること。
- 4) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

- 5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。  
6) 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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

#### [併用注意] (併用に注意すること)

- 1) 投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射、アントラサイクリン系薬剤等潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤 [心筋障害が増強されるおそれがある。]
- 2) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射 [骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。]

- 1) 抗悪性腫瘍剤で副作用として心毒性を有するもの、あるいはその可能性のある薬剤には、アントラサイクリン系薬剤の他にシクロホスファミド水和物、ジェチルスチルベストロール、ブスルファン、シスプラチン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート (高用量)、マイトマイシンC、ビンクリスチン、エトポシド、シトシンアラビノシドがある。
- 2) 副作用として骨髄機能抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射は、テラルビシンによる骨髄機能抑制を増強する。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副作用

承認時 (823 例) 及び市販後使用成績調査 (4,563 例) の結果は以下のとおりであった。

(注射用テラルビシンの再審査終了時)

#### (1) 静脈内投与

調査症例 3,591 例中副作用が報告されたのは 71.18%であり、主な副作用は、白血球減少 50.40%、血小板減少 14.48%等の骨髄抑制と食欲不振 36.40%、悪心 31.89%、嘔吐 23.56%等の消化管障害であり、その他脱毛 21.50%、全身倦怠 18.07%等であった。

#### (2) 動脈内投与

調査症例 460 例中副作用が報告されたのは、56.74%であり、主な副作用は、白血球減少 31.96%等の骨髄抑制と食欲不振 24.13%、悪心 23.04%、嘔吐 15.43%等の消化管障害であり、その他脱毛 16.74%、全身倦怠 12.61%等であった。

#### (3) 膀胱内注入

調査症例 1,233 例中副作用が報告されたのは、26.20%であり、主な副作用は、排尿痛 18.17%、頻尿 17.36%等の膀胱刺激症状であった。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

① **心筋障害** (0.1~5%未満) 更に**心不全** (0.1%未満) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止すること。

また、総投与量が  $950 \text{ mg/m}^2$  (体表面積) を超えるとうっ血性心不全を起こすことが多くなるので、十分に注意すること。

特に他のアントラサイクリン系薬剤 (ダウノルビシン、ドキシソルビシン、アクリラルビシン、エピルビシン等) 投与後症例への本剤の投与には、十分に注意すること。

- ② 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少（5%以上）、出血傾向（0.1～5%未満）等の**骨髓抑制**があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- ③ **ショック**（0.1%未満）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④ 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線像異常等を伴う**間質性肺炎**（0.1%未満）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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑤ 膀胱内注入療法によって**萎縮膀胱**（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

その他の副作用			
種類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
心 臓	————	心電図異常、頻脈、不整脈	————
肝 臓	肝障害〔AST(GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP、LDH、総ビリルビン上昇等〕	————	————
腎 臓	————	腎障害（蛋白尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇等）	————
消 化 器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎	下痢、腹痛	消化管出血、イレウス <sup>注1)</sup> 、便秘
皮 膚	脱毛	色素沈着	————
精 神 神 経 系	全身倦怠	頭痛、めまい、しびれ	————
泌 尿 器	膀胱内注入療法時の頻尿、排尿痛、血尿等の膀胱刺激症状	排尿痛、血尿	膀胱内注入療法時の排尿障害
過 敏 症	————	発疹等の過敏症状	皮膚炎
そ の 他	発熱	感染症、胸痛、浮腫、動悸、息切れ、血清総蛋白減少、電解質異常、味覚異常	顔面潮紅、耳鳴

注1) 異常が認められた場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>9)</sup>

■ : 副作用の種類 (器官別大分類) ごとの副作用発現症例数 (症例率)  
 □ : 副作用の種類 (基本語又は慣用語) ごとの副作用発現件数 (件数率)

1) 静脈内投与 (明治製菓(株) (現 Meiji Seika ファルマ(株))・三樂(株) (現 日本マイクロバイオファーマ(株))  
 両社の集計結果)

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1988.3.29~1994.3.28)	承認時からの累計
①調査症例数	699	2,892	3,591
②副作用発現症例数	600	1,956	2,556
③副作用発現症例率 (②÷①×100)	85.83%	67.63%	71.18%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	74(10.59)	697(24.10)	771(21.47)
紅斑	—	1(0.03)	1(0.03)
脱毛(症)	74(10.59)	698(24.14)	772(21.50)
爪変色	—	2(0.07)	2(0.06)
発疹	4(0.57)	—	4(0.11)
皮疹	—	3(0.10)	3(0.08)
皮膚炎	—	1(0.03)	1(0.03)
皮膚糜爛	—	1(0.03)	1(0.03)
色素沈着	1(0.14)	2(0.07)	3(0.08)
毛包炎 (毛嚢炎)	—	1(0.03)	1(0.03)
筋・骨格系障害	—	1(0.03)	1(0.03)
関節痛	—	1(0.03)	1(0.03)
中枢・末梢神経系障害	5(0.72)	10(0.35)	15(0.42)
注視発症	—	1(0.03)	1(0.03)
構音障害	—	1(0.03)	1(0.03)
もうろう状態	—	1(0.03)	1(0.03)
皮膚感覚異常	—	1(0.03)	1(0.03)
振戦	—	1(0.03)	1(0.03)
下肢しびれ(感)	—	1(0.03)	1(0.03)
しびれ(感)	2(0.29)	2(0.07)	4(0.11)
四肢しびれ(感)	—	1(0.03)	1(0.03)
手指しびれ(感)	—	1(0.03)	1(0.03)
めまい	2(0.29)	1(0.03)	3(0.08)
ふらつき(感)	1(0.14)	1(0.03)	2(0.06)
顔面攣縮	—	1(0.03)	1(0.03)
自律神経系障害	—	1(0.03)	1(0.03)
失神発作	—	1(0.03)	1(0.03)
聴覚・前庭障害	—	2(0.07)	2(0.06)
耳鳴	—	1(0.03)	1(0.03)
耳の障害	—	1(0.03)	1(0.03)
その他の特殊感覚障害	1(0.14)	5(0.17)	6(0.17)
味覚低下	—	2(0.07)	2(0.06)
味覚異常	1(0.14)	5(0.17)	6(0.17)
精神障害	1(0.14)	4(0.14)	5(0.14)
傾眠	1(0.14)	—	1(0.03)
いらいら感	—	1(0.03)	1(0.03)
不穏	—	1(0.03)	1(0.03)
不眠(症)	—	2(0.07)	2(0.06)
抑うつ状態	—	1(0.03)	1(0.03)

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1988.3.29~1994.3.28)	承認時からの累計
消化管障害	341(48.78)	1260(43.57)	1601(44.58)
消化管出血	—	1(0.03)	1(0.03)
イレウス	1(0.14)	3(0.10)	4(0.11)
嘔気	—	5(0.17)	5(0.14)
悪心	136(19.46)	1005(34.75)	1141(31.77)
嘔吐	91(13.02)	754(26.07)	845(23.53)
下痢	27(3.86)	63(2.18)	90(2.51)
口内炎	56(8.01)	167(5.77)	223(6.21)
口渇	1(0.14)	1(0.03)	2(0.06)
唾液減少	1(0.14)	—	1(0.03)
歯肉腫脹	1(0.14)	—	1(0.03)
しゃっくり	—	2(0.07)	2(0.06)
胸やけ	1(0.14)	—	1(0.03)
食欲不振	272(38.91)	1035(35.79)	1307(36.40)
吐血	—	1(0.03)	1(0.03)
胃痛	—	4(0.14)	4(0.11)
下腹部痛	—	1(0.03)	1(0.03)
腹痛	1(0.14)	2(0.07)	3(0.08)
便秘	—	3(0.10)	3(0.08)
腹部膨満	—	1(0.03)	1(0.03)
下血	1(0.14)	—	1(0.03)
血便	—	1(0.03)	1(0.03)
腸管麻痺	—	1(0.03)	1(0.03)
粘膜糜爛	1(0.14)	—	1(0.03)
粘膜炎	—	1(0.03)	1(0.03)
肝臓・胆管系障害	36(5.15)	170(5.88)	206(5.74)
黄疸	—	1(0.03)	1(0.03)
肝機能検査異常	—	1(0.03)	1(0.03)
肝機能障害	—	16(0.55)	16(0.45)
肝機能低下	—	1(0.03)	1(0.03)
肝障害	36(5.15)	2(0.07)	38(1.06)
AST(GOT)上昇	—	93(3.22)	93(2.59)
ALT(GPT)上昇	—	114(3.94)	114(3.17)
チモール混濁反応異常	—	1(0.03)	1(0.03)
ビリルビン値上昇	—	19(0.66)	19(0.53)
硫酸亜鉛混濁反応異常	—	1(0.03)	1(0.03)
肝酵素上昇	—	1(0.03)	1(0.03)
γ-GTP上昇	—	37(1.28)	37(1.03)
代謝・栄養障害	—	118(4.08)	118(3.29)
Al-P異常	—	29(1.00)	29(0.81)
アルブミン・グロブリン比異常	—	2(0.07)	2(0.06)
LDH上昇	—	20(0.69)	20(0.56)
CPK上昇	—	1(0.03)	1(0.03)
血清カリウム上昇	—	3(0.10)	3(0.08)
血清ナトリウム過多	—	2(0.07)	2(0.06)



時 期	承認時迄 の 調 査	使用成績 調査の累計 (1988.3.29~ 1994.3.28)	承認時から の 累 計
血糖値上昇	—	1(0.03)	1(0.03)
血中尿酸上昇	—	2(0.07)	2(0.06)
血清カリウム低下	—	7(0.24)	7(0.19)
血清カルシウム低下	—	4(0.14)	4(0.11)
低クロール血症	—	5(0.17)	5(0.14)
血清クロール低下	—	7(0.24)	7(0.19)
血清総蛋白減少	—	53(1.83)	53(1.48)
血中ナトリウム低下	—	8(0.28)	8(0.22)
電解質異常	—	2(0.07)	2(0.06)
血清アルブミン低下	—	2(0.07)	2(0.06)
心・血管障害 (一般)	21(3.00)	37(1.28)	58(1.62)
ECG異常	—	1(0.03)	1(0.03)
心電図異常	21(3.00)	36(1.24)	57(1.59)
ST低下	—	2(0.07)	2(0.06)
心不全	—	2(0.07)	2(0.06)
起立性低血圧	—	1(0.03)	1(0.03)
心拍数・心リズム障害	5(0.72)	21(0.73)	26(0.72)
AVブロック、 第一度	—	1(0.03)	1(0.03)
心室性期外 収縮	—	8(0.28)	8(0.22)
脚ブロック	—	1(0.03)	1(0.03)
上室性頻脈	—	1(0.03)	1(0.03)
徐脈	—	1(0.03)	1(0.03)
心悸亢進	—	2(0.07)	2(0.06)
動悸	5(0.72)	4(0.14)	9(0.25)
頻脈	—	2(0.07)	2(0.06)
不整脈	—	1(0.03)	1(0.03)
上室性期外収縮	—	1(0.03)	1(0.03)
血管(心臓外)障害	11(1.57)	6(0.21)	17(0.47)
血管炎	—	3(0.10)	3(0.08)
静脈炎	11(1.57)	2(0.07)	13(0.36)
血管痛	2(0.29)	3(0.10)	5(0.14)
呼吸器系障害	2(0.29)	6(0.21)	8(0.22)
咽頭痛	—	2(0.07)	2(0.06)
息切れ	2(0.29)	—	2(0.06)
呼吸不全	—	1(0.03)	1(0.03)
咳	—	2(0.07)	2(0.06)
鼻閉	—	1(0.03)	1(0.03)
赤血球障害	219(31.33)	509(17.60)	728(20.27)
貧血	—	74(2.56)	74(2.06)
赤血球減少	146(20.89)	251(8.68)	397(11.06)
ヘマトクリット値減少	—	111(3.84)	111(3.09)
ヘモグロビン減少	163(23.32)	333(11.51)	496(13.81)

時 期	承認時迄 の 調 査	使用成績 調査の累計 (1988.3.29~ 1994.3.28)	承認時から の 累 計
網赤血球減少	—	1(0.03)	1(0.03)
溶血性貧血	—	1(0.03)	1(0.03)
白血球・網内系障害	477(68.24)	1289(44.57)	1766(49.18)
顆粒球減少(症)	—	7(0.24)	7(0.19)
好酸球減少	—	1(0.03)	1(0.03)
好中球減少	—	98(3.39)	98(2.73)
好酸球増多(症)	—	2(0.07)	2(0.06)
骨髄抑制	—	6(0.21)	6(0.17)
単球増多(症)	—	4(0.14)	4(0.11)
白血球減少(症)	477(68.24)	1333(46.09)	1810(50.40)
白血球増多(症)	—	7(0.24)	7(0.19)
汎血球減少(症)	—	10(0.35)	10(0.28)
リンパ球減少	—	6(0.21)	6(0.17)
リンパ球増多(症)	—	9(0.31)	9(0.25)
顆粒球増多(症)	—	2(0.07)	2(0.06)
好塩基球増多(症)	—	1(0.03)	1(0.03)
血小板・出血 凝血障害	119(17.02)	422(14.59)	541(15.07)
血小板増加	—	1(0.03)	1(0.03)
血小板増多(症)	—	1(0.03)	1(0.03)
血小板減少(症)	109(15.59)	411(14.21)	520(14.48)
紫斑(病)	—	1(0.03)	1(0.03)
出血傾向	24(3.43)	42(1.45)	66(1.84)
出血時間延長	—	1(0.03)	1(0.03)
血漿フィブリ ノーゲン減少	—	1(0.03)	1(0.03)
皮下出血	—	1(0.03)	1(0.03)
血液障害	—	3(0.10)	3(0.08)
播種性血管内 凝固症候群	—	1(0.03)	1(0.03)
泌尿器系障害	13(1.86)	76(2.63)	89(2.48)
血中クレア チニン上昇	—	10(0.35)	10(0.28)
急性腎不全	—	1(0.03)	1(0.03)
クレアチニンク リアランス低下	—	5(0.17)	5(0.14)
血尿	—	17(0.59)	17(0.47)
赤色尿	1(0.14)	—	1(0.03)
腎機能異常	—	2(0.07)	2(0.06)
腎障害	12(1.72)	—	12(0.33)
蛋白尿	—	6(0.21)	6(0.17)
尿円柱	—	1(0.03)	1(0.03)
排尿痛	—	9(0.31)	9(0.25)
BUN上昇	—	28(0.97)	28(0.78)
頻尿	—	11(0.38)	11(0.31)
女性生殖器障害	1(0.14)	—	1(0.03)
陰門潰瘍形成	1(0.14)	—	1(0.03)
一般的全身障害	170(24.32)	610(21.09)	780(21.72)
顔面浮腫	—	3(0.10)	3(0.08)
胸痛	—	2(0.07)	2(0.06)
胸部痛	1(0.14)	2(0.07)	3(0.08)
胸部不快感	—	1(0.03)	1(0.03)

時 期	承認時迄 の 調 査	使用成績	承認時から の 累 計
		調査の累計 〔1988.3.29～ 1994.3.28〕	
頭 痛	1 ( 0.14)	10 ( 0.35)	11 ( 0.31)
頭重(感)	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
腰 痛	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
発 熱	58 ( 8.30)	198 ( 6.85)	256 ( 7.13)
全身倦怠(感)	142 (20.31)	507 (17.53)	649 (18.07)
不快感	1 ( 0.14)	—	1 ( 0.03)
浮 腫	—	2 ( 0.07)	2 ( 0.06)
顔面潮紅	—	3 ( 0.10)	3 ( 0.08)
四肢浮腫	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
脱力(感)	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
CRP 陽性	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
満月様顔貌	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
口 臭	1 ( 0.14)	—	1 ( 0.03)
適用部位障害	—	2 ( 0.07)	2 ( 0.06)
かぶれ	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
注射部疼痛	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
抵抗機構障害	—	6 ( 0.21)	6 ( 0.17)
易感染症	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
带状疱疹	—	3 ( 0.10)	3 ( 0.08)
敗血症	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
カンジダ症	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
ニューモシステ イス・カリニ感染	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
分 類 な し	—	5 ( 0.17)	5 ( 0.14)
BUN 低下	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
血清クレア チニン低下	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
末梢血液検査	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
単球減少	—	2 ( 0.07)	2 ( 0.06)
AST(GOT)	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
ALT(GPT)	—	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)

2) 動脈内投与 (明治製菓(株) (現 Meiji Seika ファルマ(株))・三楽(株) (現 日本マイクロバイオファーマ(株))  
両社の集計結果)

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1988.3.29~1994.3.28)	承認時からの累計
①調査症例数	74	386	460
②副作用発現症例数	61	200	261
③副作用発現症例率 (②÷①×100)	82.43%	51.81%	56.74%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	16(21.62)	66(17.10)	82(17.83)
脱毛(症)	15(20.27)	62(16.06)	77(16.74)
発疹	1(1.35)	—	1(0.22)
皮膚炎	—	1(0.26)	1(0.22)
皮膚糜爛	—	1(0.26)	1(0.22)
皮膚潰瘍形成	—	1(0.26)	1(0.22)
色素沈着	—	1(0.26)	1(0.22)
筋・骨格系障害	—	2(0.52)	2(0.43)
関節痛	—	1(0.26)	1(0.22)
筋萎縮	—	1(0.26)	1(0.22)
中枢・末梢神経系障害	1(1.35)	2(0.52)	3(0.65)
意識障害	1(1.35)	—	1(0.22)
下肢しびれ(感)	—	2(0.52)	2(0.43)
めまい	1(1.35)	—	1(0.22)
聴覚・前庭障害	—	1(0.26)	1(0.22)
耳鳴	—	1(0.26)	1(0.22)
消化管障害	29(39.19)	126(32.64)	155(33.70)
悪心	11(14.86)	95(24.61)	106(23.04)
嘔吐	1(1.35)	70(18.13)	71(15.43)
下痢	—	5(1.30)	5(1.09)
口内炎	13(17.57)	28(7.25)	41(8.91)
口内疼痛	1(1.35)	—	1(0.22)
口内乾燥	—	1(0.26)	1(0.22)
食欲不振	17(22.97)	94(24.35)	111(24.13)
舌炎	—	1(0.26)	1(0.22)
腹痛	—	9(2.33)	9(1.96)
肝臓・胆管系障害	7(9.46)	20(5.18)	27(5.87)
肝機能障害	—	1(0.26)	1(0.22)
肝障害	7(9.46)	1(0.26)	8(1.74)
AST(GOT)上昇	—	16(4.15)	16(3.48)
ALT(GPT)上昇	—	17(4.40)	17(3.70)
高ビリルビン血症	—	1(0.26)	1(0.22)
ビリルビン値上昇	—	3(0.78)	3(0.65)
γ-GTP上昇	—	5(1.30)	5(1.09)
代謝・栄養障害	—	14(3.63)	14(3.04)
Al-P上昇	—	1(0.26)	1(0.22)
LDH上昇	—	3(0.78)	3(0.65)
血清カリウム上昇	—	2(0.52)	2(0.43)
血清カリウム低下	—	2(0.52)	2(0.43)
低クロール血症	—	1(0.26)	1(0.22)

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1988.3.29~1994.3.28)	承認時からの累計
血清総蛋白減少	—	6(1.55)	6(1.30)
血中ナトリウム低下	—	1(0.26)	1(0.22)
血清アルブミン低下	—	1(0.26)	1(0.22)
心・血管障害(一般)	1(1.35)	3(0.78)	4(0.87)
心電図異常	1(1.35)	3(0.78)	4(0.87)
血管(心臓外)障害	2(2.70)	—	2(0.43)
血管痛	2(2.70)	—	2(0.43)
呼吸器系障害	1(1.35)	—	1(0.22)
咽頭痛	1(1.35)	—	1(0.22)
赤血球障害	19(25.68)	66(17.10)	85(18.48)
貧血	—	3(0.78)	3(0.65)
赤血球減少	5(6.76)	50(12.95)	55(11.96)
ヘマトクリット値減少	—	28(7.25)	28(6.09)
ヘモグロビン減少	18(24.32)	40(10.36)	58(12.61)
白血球・網内系障害	42(56.76)	103(26.68)	145(31.52)
好中球減少	—	2(0.52)	2(0.43)
白血球減少(症)	42(56.76)	105(27.20)	147(31.96)
汎血球減少(症)	—	1(0.26)	1(0.22)
リンパ球減少	—	1(0.26)	1(0.22)
血小板・出血凝血障害	4(5.41)	38(9.84)	42(9.13)
血小板増加	—	1(0.26)	1(0.22)
血小板減少(症)	4(5.41)	34(8.81)	38(8.26)
出血傾向	—	6(1.55)	6(1.30)
泌尿器系障害	3(4.05)	11(2.85)	14(3.04)
血中クレアチニン上昇	—	4(1.04)	4(0.87)
血尿	—	2(0.52)	2(0.43)
腎障害	3(4.05)	1(0.26)	4(0.87)
排尿痛	—	2(0.52)	2(0.43)
BUN上昇	—	6(1.55)	6(1.30)
頻尿	—	1(0.26)	1(0.22)
一般的全身障害	16(21.62)	57(14.77)	73(15.87)
頭痛	1(1.35)	1(0.26)	2(0.43)
下肢痛	—	1(0.26)	1(0.22)
発熱	4(5.41)	29(7.51)	33(7.17)
全身倦怠(感)	14(18.92)	44(11.40)	58(12.61)
顔面潮紅	—	1(0.26)	1(0.22)
適用部位障害	—	2(0.52)	2(0.43)
注射部疼痛	—	1(0.26)	1(0.22)
注射部血管痛	—	1(0.26)	1(0.22)

3) 膀胱内注入 (明治製菓(株) (現 Meiji Seika ファルマ(株))・三楽(株) (現 日本マイクロバイオファーマ(株))  
両社の集計結果)

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1988.3.29~1994.3.28)	承認時からの累計
①調査症例数	50	1183	1233
②副作用発現症例数	32	291	323
③副作用発現症例率 (②÷①×100)	64.00%	24.60%	26.20%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	—	1 (0.08)	1 (0.08)
B 痒感	—	1 (0.08)	1 (0.08)
発疹	—	1 (0.08)	1 (0.08)
精神障害	—	1 (0.08)	1 (0.08)
不眠(症)	—	1 (0.08)	1 (0.08)
消化管障害	—	5 (0.42)	5 (0.41)
悪心	—	2 (0.17)	2 (0.16)
嘔吐	—	1 (0.08)	1 (0.08)
食欲不振	—	3 (0.25)	3 (0.24)
下腹部痛	—	1 (0.08)	1 (0.08)
残便感	—	1 (0.08)	1 (0.08)
肝臓・胆管系障害	1 (2.00)	12 (1.01)	13 (1.05)
AST(GOT)上昇	—	9 (0.76)	9 (0.73)
ALT(GPT)上昇	—	9 (0.76)	9 (0.73)
γ-GTP上昇	1 (2.00)	1 (0.08)	2 (0.16)
代謝・栄養障害	1 (2.00)	6 (0.51)	7 (0.57)
Al-P 上昇	—	3 (0.25)	3 (0.24)
LDH 上昇	—	2 (0.17)	2 (0.16)
血清カリウム上昇	1 (2.00)	1 (0.08)	2 (0.16)
心・血管障害(一般)	—	1 (0.08)	1 (0.08)
心電図異常	—	1 (0.08)	1 (0.08)
呼吸器系障害	—	1 (0.08)	1 (0.08)
呼吸不全	—	1 (0.08)	1 (0.08)
赤血球障害	—	5 (0.42)	5 (0.41)
貧血	—	3 (0.25)	3 (0.24)
赤血球減少	—	2 (0.17)	2 (0.16)
ヘマトクリット値減少	—	1 (0.08)	1 (0.08)
ヘモグロビン減少	—	3 (0.25)	3 (0.24)
白血球・網内系障害	2 (4.00)	8 (0.68)	10 (0.81)
好酸球増多(症)	—	1 (0.08)	1 (0.08)
白血球減少(症)	2 (4.00)	7 (0.59)	9 (0.73)
血小板・出血凝血障害	—	2 (0.17)	2 (0.16)
血小板減少(症)	—	2 (0.17)	2 (0.16)
泌尿器系障害	31 (62.00)	269 (22.74)	300 (24.33)
血中クレアチニン上昇	2 (4.00)	1 (0.08)	3 (0.24)
血尿	6 (12.00)	40 (3.38)	46 (3.73)
顕微鏡的血尿	3 (6.00)	—	3 (0.24)
蛋白尿	3 (6.00)	—	3 (0.24)

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1988.3.29~1994.3.28)	承認時からの累計
尿糖	1 (2.00)	—	1 (0.08)
尿成分異常	8 (16.00)	—	8 (0.65)
尿失禁	—	1 (0.08)	1 (0.08)
尿閉	—	1 (0.08)	1 (0.08)
尿道痛	—	4 (0.34)	4 (0.32)
膿尿	—	2 (0.17)	2 (0.16)
排尿困難	2 (4.00)	—	2 (0.16)
排尿痛	19 (38.00)	205 (17.33)	224 (18.17)
排尿障害	—	1 (0.08)	1 (0.08)
残尿感	—	4 (0.34)	4 (0.32)
膀胱刺激症状	—	2 (0.17)	2 (0.16)
BUN 上昇	1 (2.00)	5 (0.42)	6 (0.49)
頻尿	25 (50.00)	189 (15.98)	214 (17.36)
膀胱部痛	—	3 (0.25)	3 (0.24)
一般的全身障害	—	2 (0.17)	2 (0.16)
刺激性疼痛	—	1 (0.08)	1 (0.08)
全身倦怠(感)	—	1 (0.08)	1 (0.08)
適用部位障害	—	1 (0.08)	1 (0.08)
薬物性接触(性)皮膚炎	—	1 (0.08)	1 (0.08)
分類なし	2 (4.00)	2 (0.17)	4 (0.32)
萎縮膀胱	2 (4.00)	2 (0.17)	4 (0.32)

(5) 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<sup>9)</sup>

患者背景別副作用発現状況一覧表

(明治製菓(株) (現 Meiji Seika ファルマ(株)) の集計結果)

検討要因		調査症例数 (占有率%)	副作用発現	
			症例数	症例率
合計		2035	1150	56.51%
性別	男	840 (41.3)	402	47.86%
	女	1195 (58.7)	748	62.59%
年齢 (歳)	～15	38 (1.9)	33	86.84%
	～49	475 (23.3)	308	64.84%
	～59	502 (24.7)	319	63.55%
	～69	494 (24.3)	277	56.07%
	70～	524 (25.7)	212	40.46%
	未記載	2 (0.1)	1	50.00%
1日投与量 <sup>1)</sup> (mg)	～20	588 (28.9)	224	38.10%
	～30	472 (23.2)	235	49.79%
	～40	368 (18.1)	249	67.66%
	～60	522 (25.7)	369	70.69%
	60<	75 (3.7)	70	93.33%
	未記載	10 (0.5)	3	30.00%
続投与量 <sup>2)</sup> (mg) (累積)	～50	2005 (98.5)	663	33.07%
	～100	1170 (57.5)	361	30.85%
	～150	579 (28.5)	41	7.08%
	～200	384 (18.9)	28	7.29%
	～500	210 (10.3)	34	16.19%
	500<	13 (0.6)	0	0.00%
不明	30 (1.5)	23	76.67%	
続投与量 <sup>3)</sup> (回) (累積)	～3	2015 (99.0)	1009	50.07%
	～10	602 (29.6)	110	18.27%
	11～	113 (5.6)	11	9.73%
	不明	20 (1.0)	20	100.00%
合併症の有無	なし	1588 (78.0)	917	57.75%
	あり 未記載	446 (21.9) 1 (0.0)	232 1	52.02% 100.00%
治療前PS	0	951 (46.7)	493	51.84%
	1	561 (27.6)	351	62.57%
	2	233 (11.4)	141	60.52%
	3	140 (6.9)	89	63.57%
	4	87 (4.3)	46	52.87%
	未記載	63 (3.1)	30	47.62%

検討要因		調査症例数 (占有率%)	副作用発現		
			症例数	症例率	
病期 <sup>4)</sup>	0	7 (0.4)	6	85.71%	
	I	431 (21.9)	215	49.88%	
	II	287 (14.6)	147	51.22%	
	III	344 (17.4)	244	70.93%	
	IV	393 (19.9)	266	67.68%	
	V	9 (0.5)	1	11.11%	
	その他 不明・未記載	9 (0.5) 492 (24.9)	5 227	55.56% 46.14%	
初・再発	初発	1420 (69.8)	823	57.96%	
	再発 不明・未記載	586 (28.8) 29 (1.4)	317 10	54.10% 34.48%	
用法 (投与経路)	静注	1384 (68.0)	950	68.64%	
	動注	164 (8.1)	80	48.78%	
	膀注	454 (22.3)	97	21.37%	
	その他・未記載	33 (1.6)	23	69.70%	
静注投与法	I法	702 (50.7)	514	73.22%	
	II法	23 (1.7)	18	78.26%	
	III法	117 (8.5)	78	66.67%	
	IV法	41 (3.0)	27	65.85%	
	V法	18 (1.3)	13	72.22%	
	その他・未記載	483 (34.9)	300	62.11%	
放射線療法の有無	なし	1867 (91.7)	1033	55.33%	
	あり	168 (8.3)	117	69.64%	
併用薬	なし	359 (17.6)	66	18.38%	
	あり	小計	1674 (82.3)	1084	64.76%
		影響薬の有無	なし	65 (3.9)	27
	あり	1609 (96.1)	1057	65.69%	
	不明・未記載	2 (0.1)	0	0.00%	
前化学療法の有無	なし	1218 (59.9)	656	53.86%	
	あり	小計	813 (40.0)	492	60.52%
		影響薬の有無	なし	9 (1.1)	5
	あり	804 (98.9)	487	60.57%	
	不明・未記載	4 (0.2)	2	50.00%	

1) : 初回投与量とした。

2) 3) : 副作用発現までの総投与量、使用期間 (実投与回数) とした。

4) : 急性白血病 (63例) を除き、母数は1,972例とした。

(累積) : 総投与量、使用期間の調査症例数 (分母) は累積症例数とした。

## 小児に対する調査

安全性解析対象例 2,035 例のうち、「15歳以下」の症例は 38 例 (1.9%)、最少年齢は 7 箇月であった。小児の副作用発現症例率は 86.84% (33/38) であり、主な副作用症状は、「食欲不振」「嘔気」「嘔吐」等の消化管障害、「貧血」「白血球減少」「血小板減少」等の骨髄障害、「発熱」「全身倦怠感」等の一般的全身障害であった。

## 高齢者に対する調査

安全性解析対象症例 2035 例のうち、「70歳以上」の症例は 524 例 (25.7%)、最高年齢は 94 歳であった。高齢者の副作用発現症例率は 40.46% (212/524)、「85歳以上」の超高齢者では 25.0% (7/28) であった。

## 妊婦に対する調査

使用成績調査において、本剤の妊婦への投与例は報告がなかった。

## 長期使用に関する調査

本剤の用法は、長期に継続して投与する場合には休薬期間を設け間欠投与とすることが原則である。長期使用の該当症例\*は 103 例で、副作用発現症例率は 45.63% (47/103) であった。治療期間の最長は 737 日、総投与量の最大値は 1500 mg (力価) であった。

\* : 本剤投与開始からの治療期間 ; 183 日以上 の症例

総投与量 ; 総投与量の分布を考慮し投与量の多い方から約 20% として 200 mg (力価) 以上の症例

### 心機能障害に関する調査

安全性解析対象症例 2,035 例のうち、心機能障害に関する副作用症例は心電図異常等の 40 例 (1.97%) 50 件であった。大部分は軽微で一過性の異常であったが、2 例を重篤症例として副作用症例報告を行った。また、総投与量が 500 mg (力価) を超える症例は 24 例あったが (最大投与量 1500 mg (力価))、心毒性に関する副作用は認められなかった。(Ⅷ. 6. 重要な基本的注意 参照)

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2) 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

#### 重大な副作用

③ショック (0.1%未満) を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### その他の副作用

種類\頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
過 敏 症	————	発疹等の過敏症状	皮膚炎

## 9. 高齢者への投与

#### 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 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、投与しないことが望ましい。[動物実験 (ラット) で胎児に対する毒性的影響 (体重抑制、腰椎過剰、前肢指化骨数の減少) が報告され<sup>28)</sup>、アントラサイクリン系の他の抗悪性腫瘍剤の動物実験では催奇形性が報告されている。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている<sup>25)</sup>。]

## 11. 小児等への投与

#### 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。(「重要な基本的注意」の項参照)

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

<参考> Ⅷ. 8. 副作用 の項 参照

- ・骨髄抑制 (特に白血球減少)  
投与制限因子 (dose limiting factor) となっている。
- ・心筋障害

## 14. 適用上の注意

### 適用上の注意

#### 1) 投与経路

- ① 皮下・筋肉内には投与しないこと。
- ② 膀胱癌の動脈内投与療法に際し阻血を行った症例で、高濃度の薬剤が坐骨神経に流れ、坐骨神経麻痺を起こしたとの報告があるので、このような投与方法を行う場合には慎重に投与すること。

#### 2) 調製時

本剤は溶解時の pH により力価の低下及び濁りを生じることがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局ブドウ糖注射液、日局注射用水又は日局生理食塩液等に溶解して投与すること。

#### 3) 溶解後

溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

なお、やむを得ず保存を必要とする場合には、室温保存では6時間以内に使用すること。

#### 4) 投与时

- ① 血管内投与により、ときに血管痛、静脈炎等を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。
- ② 血管内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死、炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。
- ③ 本剤を溶解した液とシリンジに塗布されているシリコンオイルが接触することで、シリンジ内にまれにシリコンオイルの浮遊物がみられることがある。その場合はフィルターを使用して投与すること。

### <参考>

#### 漏出時の処置方法

ステロイドの投与（図、表参照）<sup>29)</sup>

- ① 漏出が生じた場合：直ちに投与を中止する。可能であれば抜針せずに同じ針で漏出した薬剤をできるだけ吸引する。抜針後できるだけ速やかに漏出部位にステロイド（表）を局所皮下注射する。漏出量に応じ投与量を増減し広範囲に投与する。たとえ症状がなくても漏出の疑いが多少なりともあれば、少なくとも1時間以内にステロイド局所投与を試みる。感染予防に抗生物質を投与する。
- ② 漏出より時間的経過を経た場合：漏出に気付かず長時間放置し、紅斑・水疱などを形成した場合は、十分量のステロイド局所注射を2～3回反復投与又は重症時は内服（セレスタミン®：抗ヒスタミン薬とステロイド薬の合剤、6錠/日 分3数日間）を併用する。必要に応じて消炎鎮痛剤を内服使用する。硬結が生じた場合は、ステロイド処置又は治癒が期待しがたい場合には手術を行う。潰瘍・壊死が生じた場合は、2次感染を予防し、ステロイド局所注射と抗生物質含有軟膏治療で経過観察し、1～2週間継続で症状が軽快しないときは手術を行う。深い潰瘍で血管や筋肉が露出した場合は抗潰瘍剤外用の使用ないし手術を行う。

図 局所皮下注射と局所外用処置

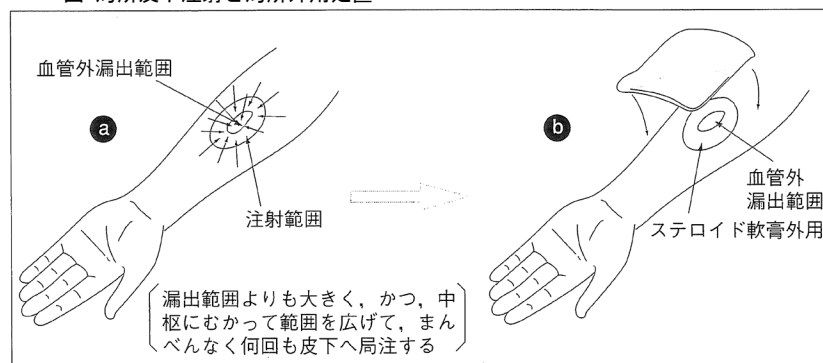


表 抗がん剤漏出時の対応処置

①局所皮下注射	a) ソル・コーテフ® またはリンデロン® b) 生理食塩液 c) 1～2%塩酸ブロカイン または塩酸リドカイン (疼痛のある場合のみ)	100～200mg 4～8 mg 適当量 適当量	総量 5～10mL くらいに調整
②局所外用処置	d) ステロイド軟膏外用 (デルモベート®軟膏など)	1日2回施行	

注：症状が寛解しないときは①を連日投与する。また漏出量が大量の場合はステロイド内服を併用する。なお、②は原則として症状が消失するまで行う。その他、鎮痛剤、抗炎症剤を適宜投与する。

#### 解毒中和剤使用

ジメチルスルフォキシドを漏出部に塗布する<sup>30,31)</sup>。重炭酸ナトリウムは、それ自身に起炎症性があるため使用されなくなった。

#### 漏出部位の冷罨法

漏出後 48 時間上肢挙上、安静にして 1 日 4 回 15 分間の冷罨（氷冷）<sup>32)</sup>を行う。但し、本法の臨床効果は十分に解明されていないため、国内ではステロイドによる処置が汎用されている。

## 15. その他の注意

#### その他の注意

- 1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
- 2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
- 3) ラットに腹腔内投与した実験で、発癌性がみられたとの報告がある。

## 16. その他



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

VI.薬効薬理に関する項目 参照

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験<sup>33)</sup>

- 1) 呼吸及び循環器系に対する作用は、高用量群において、摘出心房で心拍数及び収縮力の増加がみられ、摘出心臓で心拍数及び心収縮力の減少が認められた。ウサギ、イヌでは血圧への作用は認められなかったが、ラット、ネコでは一過性の血圧低下が認められた。また、イヌでの心電図所見では変化は認められなかった。
- 2) 平滑筋に対しては、摘出腸管の自動運動の抑制、摘出気管の収縮反応、非妊娠摘出子宮で緊張亢進、妊娠摘出子宮で収縮回数及び収縮高の増加がいずれも高用量で認められた。
- 3) 皮膚血管透過性の亢進と軽度の溶血作用がみられた。
- 4) 尿量及び尿中電解質の増加が高用量群で認められた。
- 5) 中枢神経系、自律神経系、末梢神経系、消化器系及び血液凝固に対しては作用は認められなかった。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>34、35)</sup>

LD<sub>50</sub> 値は経口投与を除き、各投与経路間に大きな差はなかった。なお、いずれの投与経路においても雌雄に差は認められなかった。一般症状は投与後に呼吸不整や鎮静が、また数日後から脱毛、削瘦、下痢が認められた。そのほか皮下投与では痂皮形成など刺激性が観察された。

一方、死亡例は削瘦、下痢などの症状の悪化により死亡した。剖検ではリンパ系及び造血器系組織、消化管及び生殖器（特に精巣）への障害がみられた。

マウス及びラットにおける LD<sub>50</sub> (mg/kg)

(Probit 法)

実験動物	性別	静脈内投与	腹腔内投与	皮下投与	経口投与
マウス (ddY)	♂	14.0	18.0	16.9	419.4
	♀	14.1	13.9	20.3	569.0
ラット (Jcl-SD)	♂	18.1	22.6	25.4	>1013.0
	♀	18.1	20.3	21.8	>1013.0

## (2) 反復投与毒性試験<sup>36~40)</sup>

### 1) ラットを用いた 91 日間反復投与試験 (0.006~0.4 mg/kg/day、腹腔内投与)

- ① 死亡例をみた 0.4 mg/kg 群では主として立毛、削瘦、下痢及び投与部位の肥厚や体重抑制がみられた。
- ② 造血器、精巣、皮膚、胃、腸管など増殖の速い細胞への毒性が認められた。
- ③ 91 日間の腹腔内投与による無影響量は 0.006 mg/kg/day と推定された。

### 2) ラットを用いた 53 週間反復投与試験 (0.001~0.3 mg/kg/day、腹腔内投与)

- ① 0.3 mg/kg 群の全例、0.06 mg/kg 群の雄 3 例、雌 1 例が死亡し、これらの群では立毛、下痢、削瘦、体重増加の抑制がみられた。
- ② 0.008 mg/kg 以上の群では造血器系及びリンパ系組織で小リンパ球の減少が認められ、高用量群ではそのほか精巣萎縮、皮膚上皮の付随組織萎縮及び投与部位の炎症が認められた。
- ③ 53 週間の腹腔内投与による無影響量は 0.001 mg/kg/day と推定された。

### 3) イヌを用いた 91 日間反復投与試験 (0.0001~0.08 mg/kg/day、静脈内投与)

- ① 0.08 mg/kg 群で食欲減退、体重減少、一般症状の悪化を伴う死亡例がみられた。
- ② 一般症状として 0.08 mg/kg 群で散発的な嘔吐がみられた他、0.02 mg/kg 以上の群で異常鎮静や振せんが認められた。
- ③ 心電図及び光顕・電顕所見から心臓に対する影響は認められなかった。
- ④ 0.02 mg/kg 以上の群で投与部位の変化が、0.04 mg/kg 以上の群で可逆的な造血器官及び免疫機能に対する影響がみられた。また 0.01 mg/kg 以上の群では精巣萎縮が認められ、この変化は 35 日の回復期間後にも観察された。
- ⑤ 91 日間の静脈内投与による無影響量は雄で 0.001 mg/kg/day、雌で 0.01 mg/kg/day と推定された。

### 4) イヌを用いた 53 週間反復投与試験 (0.0007~0.04 mg/kg/day、静脈内投与)

- ① 0.0007~0.04 mg/kg/day の投与量では死亡例はなく、各群とも顕著な一般症状の変化は認められなかった。
- ② 投与量に依存して投与部位の局所刺激性が認められた他、0.01 mg/kg 以上の群では精巣の萎縮がみられた。0.04 mg/kg 群では、白血球、リンパ球等の減少がみられた。
- ③ 心電図及び光顕・電顕所見から心臓に対する影響は認められなかった。
- ④ 53 週間の静脈内投与による無影響量は投与部位の局所刺激性を除いて、0.0025 mg/kg/day と推定された。

## (3) 生殖発生毒性試験

### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>41)</sup>

SD 系ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、雄では交配前 63 日から交配期間中又は全例 (♂♀:各 30 匹/群) が交配終了する前日まで、雌では交配前 14 日から妊娠 7 日まで、0.01, 0.03 及び 0.1 mg/kg/day を静脈内投与し、ピラルビシンの生殖に及ぼす影響を検討した。その結果、0.1 mg/kg/day 投与群において母動物の体重増加抑制及び帝王切開時において死亡・吸収胎仔 (胚) 率が有意に高かったが、催奇形性は認められなかった。

### 2) 器官形成期投与試験<sup>28)</sup>

SD 系ラットの器官形成期投与試験において、静脈内に 0.01, 0.03, 0.1 及び 0.3 mg/kg/day を妊娠 7~17 日まで連続投与した結果、0.3 mg/kg/day 投与群で母動物の体重増加抑制及び胎仔体重の減少、骨格変異として自然発生することが知られている腰椎過剰、前肢指化骨数の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。

また、JW 系ウサギの器官形成期投与試験において、静脈内に 0.01, 0.05 及び 0.1 mg/kg/day を妊娠 6~18 日まで連続投与した結果、催奇形性並びに生殖に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

### 3) 周産期及び授乳期投与試験<sup>42)</sup>

SD 系ラットの周産期及び授乳期投与試験において、静脈内に 0.01, 0.03 及び 0.1 mg/kg/day を妊娠 17 日から分娩後 21 日まで連続投与した結果、0.1 mg/kg/day において母動物に脾臓重量の減少、F1 の雌の 10 週齢にのみ肝重量の減少、F2 胎仔で化骨の遅延傾向がみられたがいずれも軽

微であり、催奇形性は認められなかった。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 溶血性<sup>33)</sup>

Ribiere 法により試験した結果、 $10^{-4}$  g/mL でウサギ 57%、イヌ 37%、ヒト 25%の溶血率を示した。 $10^{-5}$  g/mL 以下で溶血性は認められなかった。

##### 2) 局所刺激性

- ① ピラルビシンは濃度依存性の局所刺激作用を示した<sup>43)</sup>。
- ② 点眼、皮下及び筋肉内投与では 0.5%で刺激性がみられ、眼における変化は洗眼により軽減された。皮内投与では 0.1%以上で刺激性がみられた<sup>43)</sup>。
- ③ 膀胱内注入では、0.05%以上で刺激性が認められた。反復注入によりその刺激性は強められたが回復性を示した。

##### 3) 癌原性

0.003、0.01、0.03 mg/kg/day の投与量でマウス及びラットに 80 週間腹腔内投与した結果、マウスでは癌原性は認められなかったが、ラットにおいて癌原性が認められた。

##### 4) 抗原性

ウサギ、モルモット及びマウスによる皮膚反応、PCA 反応、能動アナフィラキシー反応、寒天内沈降反応、ヒト血液による *in vitro* のクームス陽性化反応を検討した結果、ピラルビシンは弱い免疫原性及び誘発抗原性が観察されたが、その反応は高頻度に出現するものではなかった。

##### 5) 変異原性

復帰変異試験、染色体異常試験等で、変異原性が認められた。

##### 6) 依存性

ラット及びイヌを用いた毒性試験において、中枢神経系作用に起因すると推定される一般症状の異常や、薬剤投与中止による体重の急激な低下がみられなかったことから、依存性を有さないと考えられる。

##### 7) 心機能障害<sup>44、45)</sup>

###### ① 急性障害

ハムスターの静脈内に 1 回投与した結果、25 mg/kg 以上で心電図変化、50 mg/kg 以上で心筋微細構造の変化が認められた。

###### ② 亜急性障害

ハムスターの腹腔内に 15 日間連続投与した結果、0.5 mg/kg/day 以上で心電図変化がみられた。しかし、この変化は投与終了 2 週間後には認められなかった。1.0 mg/kg/day で心筋微細構造の変化が認められた。

##### 8) 骨髄機能障害<sup>46、47)</sup>

- ① ウサギにおいて 2 mg/kg 以上の投与により末梢血における赤血球及び白血球数減少、骨髄における有核細胞数減少、骨髄細胞の赤芽球系細胞比及び骨髄系細胞比の低下、M/E 比の上昇が投与 3 日後に認められた。これらの変化は 7~14 日以降には回復した。
- ② ピラルビシンの骨髄細胞への影響は 1 回投与より分割投与の方が軽度であり、回復性も完全であった。
- ③ ドキソルビシンの骨髄細胞への作用はピラルビシンより軽度であったが、分割投与を繰り返した場合の回復性はピラルビシンの方が完全であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：テラルピシン注射用 10mg・20mg

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ピラルピシン 毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年

使用期限：バイアル及び外箱に最終年月表示

### 3. 貯法・保存条件

貯法：冷所保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点<sup>48)</sup>

#### (1) 薬局での取り扱いについて

本剤は、アルカリで処理すれば比較的容易に分解する。次亜塩素酸ナトリウム（キッチンハイター）のような漂白剤で処理しても容易に分解する。

本剤は、細胞障害性のある抗悪性腫瘍剤であり、直接の接触により粘膜の刺激作用、潰瘍、組織の壊死等を起こす可能性があるため、取り扱いにあたっては十分な注意が必要である。

1) 皮膚に付着した場合は直ちに石鹼を使ってよく洗うこと。

2) 眼に入った場合は流水で十分に洗眼すること。

(Ⅷ. 14. 適用上の注意の項参照)

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

くすりのしおり：有

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

テラルピシン注射用 10mg

1 バイアル中 10 mg（力価）含有 1 バイアル

テラルピシン注射用 20mg

1 バイアル中 20 mg（力価）含有 1 バイアル

### 7. 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓カバー（キャップ）：金属

ゴム栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン

ラベル：ポリプロピレン

外装フィルム：ポリエチレンテレフタレート

瓶底樹脂：ポリプロピレン

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ピノルビン注射用 10mg・20mg

同効薬：ドキソルビシン塩酸塩、アクリルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩など

## 9. 国際誕生年月日

1988年3月29日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

		テラルビシン注射用 10mg	テラルビシン注射用 20mg
製造販売承認年月日	販売名変更	2005年11月30日	2005年11月30日
	処方変更	2010年6月7日	2010年6月7日
承認番号		21700AMX00154000	21700AMX00155000

注射用テラルビシン（旧販売名）

製造販売承認年月日：1988年3月29日

承認番号：(63EM)第2005号

## 11. 薬価基準収載年月日

テラルビシン注射用 10mg : 2006年6月9日

テラルビシン注射用 20mg : 2006年6月9日

注射用テラルビシン（旧販売名） : 1988年5月27日

## 12. 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

1992年8月28日 効能・効果：胃癌追加 用法・用量：I法、III法記載変更

2010年6月7日 用法・用量：処方変更に伴う溶解液の記載変更

## 13. 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：2000年3月8日

## 14. 再審査期間

1988年3月29日～1994年3月28日（終了）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

製品名	テラルビシン注射用 10mg	テラルビシン注射用 20mg
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4235403D1042	4235403D2049
レセプト電算コード	620003762	620003763
HOT番号	109171701	109173101

製品名（旧販売名）	注射用テラルビシン 10mg	注射用テラルビシン 20mg
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4235403D1026	4235403D2022

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances (WHO) 2013
- 2) 新旧製剤の溶解時間の比較 (社内資料)
- 3) 斉藤達雄ほか：癌と化学療法、13(4)：1060-1069, 1986
- 4) 中尾 功ほか：癌と化学療法、18(8)：1325-1332, 1991
- 5) 新島端夫ほか：癌と化学療法、13(2)：224-231, 1986
- 6) 木村禧代二ほか：癌と化学療法、13(2)：368-375, 1986
- 7) 竹田千里ほか：癌と化学療法、13(5)：1970-1979, 1986
- 8) 阿部令彦ほか：癌と化学療法、13(3)：578-585, 1986
- 9) 再審査 (使用成績調査) のまとめ (社内資料)
- 10) Kunimoto. S., *et al.* : J Antibiot (Tokyo). 1983 Mar;36(3):312-317 (PMID:6833151)
- 11) Kunimoto. S., *et al.* : J Antibiot (Tokyo). 1984 Dec;37(12):1697-1702 (PMID:6526737)
- 12) Matsushita. Y., *et al.* : J Antibiot (Tokyo). 1985 Oct;38(10):1408-1419 (PMID:4066493)
- 13) 高本 滋ほか：癌と化学療法、13(5)：1868-1875, 1986
- 14) Tanaka. M., *et al.* : Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 1983 Dec;74(6):829-836 (PMID:6365674)
- 15) Tsuruo. T., *et al.* : Cancer Res. 1982 Apr;42(4):1462-1467 (PMID:7060020)
- 16) Umezawa. H., *et al.* : J Antibiot (Tokyo). 1979 Oct;32(10):1082-1084 (PMID:528373)
- 17) Hisamatsu. T., *et al.* : Jpn J Cancer Res. (Gann) 1985 Oct;76(10):1008-1020 (PMID:3935619)
- 18) Jean-Nicolas Munck., *et al.* : Leuk Res. 1985;9(2):289-296 (PMID:3990336)
- 19) 佐藤 靖ほか：新薬と臨床 J. New Remedies & Clinics, 48(3), 71-78, 1999
- 20) Furukawa. T., *et al.* : J Surg Oncol. 1998 Nov;69(3):173-177 (PMID:9846505)
- 21) Kubota. T., *et al.* : Breast Cancer. 2001;8(4):333-338 (PMID:11791127)
- 22) 新添加物ニコチン酸アミドの THP の細胞増殖抑制作用への影響 (社内資料)
- 23) 藤原 潔：慶応医学、65(2)：147-162, 1988
- 24) 膀胱内注入における THP の血中濃度 (社内資料)
- 25) 久松 充、刀根 弘：化学療法の領域、4(12)：72-85, 1988
- 26) 増田宏昭ほか：癌と化学療法、12(10)：1975-1979, 1985
- 27) 小川 明ほか：癌と化学療法、12(2)：303-308, 1985
- 28) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):477-506 (PMID:3712754)
- 29) 山本明史：臨床腫瘍プラクティス 6(2)：216-225, 2010
- 30) Rudolph, R. and Larson, D.L. : J Clin Oncol. 1987 Jul;5(7):1116-1126 (PMID:3298560)
- 31) Mullin, S., *et al.* : Hospital Pharm, 35 : 57-74, 2000
- 32) Larson, D.L. : Plast Reconstr Surg. 1985 Mar;75(3):397-405 (PMID:3883378)
- 33) 刀根 弘ほか：Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):526-546 (PMID:3712756)
- 34) 刀根 弘ほか：Jpn J Antibiot. 1986 Jan;39(1):250-258 (PMID:3702059)
- 35) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1986 Jan;39(1):259-263 (PMID:3702060)
- 36) Tone. H., *et al.* : Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):327-350 (PMID:3712748)
- 37) Kurebe. M., *et al.* : Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):351-386 (PMID:3712749)
- 38) Kurebe. M., *et al.* : Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):387-402 (PMID:3712750)
- 39) Tone. H., *et al.* : Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):403-428 (PMID:3712751)
- 40) Kurebe. M., *et al.* : Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):429-461 (PMID:3712752)
- 41) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):463-476 (PMID:3712753)
- 42) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):507-525 (PMID:3712755)
- 43) Tone. H., *et al.* : Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):569-581 (PMID:3712758)
- 44) 刀根 弘ほか：Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):547-568 (PMID:3712757)
- 45) D. Dantchev, *et al.* : J Antibiot (Tokyo). 1979 Oct;32(10):1085-1086 (PMID:528374)
- 46) 刀根 弘ほか：Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):583-595 (PMID:3712759)
- 47) 刀根 弘ほか：Jpn J Antibiot. 1986 Feb;39(2):596-611 (PMID:3712760)
- 48) 北田光一ほか：抗がん薬調製マニュアル第2版、監修日本病院薬剤師会、(株)じほう、p. 248、2009

## 2. その他の参考文献

- ・第十七改正日本薬局方 (株)じほう
- ・仲川義人ほか：医薬品相互作用 (株)医薬ジャーナル社、p. 489、1994

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



### XIII. 備 考

#### その他の関連資料

##### 配合変化試験

###### 1. 配合薬剤

市販の輸液、抗がん剤、感染症治療薬及び支持療法剤として使用されると想定される薬剤を選択した。

###### 2. 試験方法

テラルピシン注射用 20 mg に注射用水 10 mL を加え溶解したピラルピシン (THP) 溶液に、下記方法で配合薬剤と配合した。

I) 輸液の場合：輸液 100 mL に THP 溶液を配合した。

II) 溶液系注射剤の場合：配合薬剤を生理食塩液 100 mL に加えた後、THP 溶液を配合した。

III) 非溶液系注射剤の場合：配合薬剤を添付文書で指示された方法で溶解後、生理食塩液又は配合薬剤指定の液 100 mL に混合して希釈し、THP 溶液を配合した。

IV) 配合薬剤が容量の大きい (100 mL 以上) 注射剤の場合：配合薬剤を添付文書で指示された方法で溶解後 (溶液系注射剤の場合はそのまま)、THP 溶液を配合した。

なお、配合した輸液、抗がん剤、支持療法剤及び感染症治療薬の製品名、製造販売元は、2019 年 5 月現在の名称で表記した。

###### 3. 保存方法及び評価項目

保存条件：室温・1000 lux (室内散光下を想定)

保存期間：配合直後、1 時間、3 時間、6 時間、24 時間

保存容器：無色透明共栓付三角フラスコ

評価項目：外観、pH、ピラルピシン残存率 (%) (HPLC 法)

###### 4. 試験実施施設

明治製菓株式会社 (Meiji Seika ファルマ株式会社)

###### 5. 試験実施期間

2009 年 10 月～2010 年 5 月

###### 6. 試験結果

###### (1) 輸液との配合変化

配合薬剤名 (製造販売元)	試験 方法	測定項目	測定時間					
			配合前	配合直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
大塚糖液 20% (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.59	5.62	5.62	5.41	5.51	5.42
		THP 残存率 (%)	—	100	102.5	102.9	101.2	101.2
キシリトール注 20% (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.43	6.07	6.00	5.97	6.01	5.88
		THP 残存率 (%)	—	100	100.9	101.0	100.7	99.7
EL-3 号輸液 (エイワイファーマ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		Ph	5.43	5.49	5.49	5.51	5.47	5.50
		THP 残存率 (%)	—	100	98.8	99.3	99.5	96.4
ハルトマン輸液 pH8 「NP」 (ニプロ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色混濁	赤色混濁	赤色混濁 固体析出
		pH	8.21	7.93	7.96	7.93	7.90	7.74
		THP 残存率 (%)	—	100	99.7	95.5	89.2	62.2
ラクテック注 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.74	6.87	6.72	6.72	6.75	6.66
		THP 残存率 (%)	—	100	99.2	98.3	98.5	95.4
リングル液「オーツカ」 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.37	6.46	6.38	6.32	6.43	6.00
		THP 残存率 (%)	—	100	99.7	100.1	98.4	97.9
ヴィーン D 輸液 (扶桑薬品工業)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.40	5.44	5.78	5.41	5.42	5.43
		THP 残存率 (%)	—	100	100.4	101.3	100.2	97.8
KN3 号輸液 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.46	5.43	5.51	5.46	5.44	5.48
		THP 残存率 (%)	—	100	100.4	101.1	100.3	98.1

配合薬剤名 (製造販売元)	試験 方法	測定項目	測定時間					
			配合前	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
プロテアミン12注射液 (テルモ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.16	6.08	6.12	6.13	6.05	6.11
		THP 残存率(%)	—	100	100.7	99.8	99.2	97.5
ハイカリック液-1号 (テルモ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.47	4.49	4.48	4.46	4.78	4.48
		THP 残存率(%)	—	100	100.1	98.2	96.8	81.5
ハイカリック液-3号 (テルモ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	3.96	4.02	4.02	3.99	3.99	4.04
		THP 残存率(%)	—	100	98.4	93.6	87.8	55.9
ハイカリックNC-H輸液 (テルモ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.51	4.54	4.54	4.55	4.57	4.59
		THP 残存率(%)	—	100	99.4	99.2	96.3	82.6
モリアミンS注 (エイワイファーマ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.04	6.07	6.02	6.03	6.04	6.03
		THP 残存率(%)	—	100	99.3	99.7	99.8	97.2
ソリターT3号輸液 (エイワイファーマ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.48	5.49	5.50	5.50	5.50	5.51
		THP 残存率(%)	—	100	100.2	100.0	100.7	98.6
ヴィーンF輸液 (扶桑薬品工業)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.84	6.79	6.81	6.76	6.77	6.75
		THP 残存率(%)	—	100	99.5	98.9	99.2	92.0
ビーフリード輸液 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.79	6.79	6.78	6.77	6.80	6.78
		THP 残存率(%)	—	100	98.9	99.9	97.4	93.9
フィジオゾール3号輸液 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.59	4.68	4.68	4.64	4.66	4.65
		THP 残存率(%)	—	100	101.2	99.1	97.5	89.4
ポタコールR輸液 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.87	4.91	4.90	4.89	4.89	4.88
		THP 残存率(%)	—	100	100.2	98.7	99.0	92.3
低分子デキストランL注 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.41	5.48	5.47	5.44	5.43	5.40
		THP 残存率(%)	—	100	99.9	95.5	100.3	96.4
マルトス輸液10% (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.60	5.60	5.53	5.53	5.56	5.69
		THP 残存率(%)	—	100	101.5	99.8	100.5	100.0
クリニザルツ輸液 (共和クリティケア)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.62	5.65	5.68	5.68	5.70	5.64
		THP 残存率(%)	—	100	100.9	101.6	101.0	98.8
ソラククト輸液 (テルモ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.39	6.37	6.38	6.38	6.36	6.34
		THP 残存率(%)	—	100	100.3	100.3	99.5	97.7
アミカリック輸液 (テルモ)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.31	5.32	5.31	5.32	5.31	5.29
		THP 残存率(%)	—	100	99.9	99.8	99.9	96.6
		DXR 含量(%)	—	0.81	0.91	1.12	1.52	4.24
アミゼットB輸液 (テルモ)	I	外観	無色澄明	赤黒色澄明	赤黒色澄明	赤黒色澄明	赤黒色澄明	赤黒色澄明
		pH	6.53	6.54	6.53	6.51	6.51	6.53
		THP 残存率(%)	—	100	99.6	98.5	98.0	92.8
		DXR 含量(%)	—	0.49	0.54	0.62	0.70	0.99
プラスアミノ輸液 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.49	4.52	4.50	4.50	4.50	4.47
		THP 残存率(%)	—	100	99.6	97.8	96.5	81.1
フルクトラククト注 (大塚製薬工場)	I	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.81	4.85	4.83	4.83	4.84	4.85
		THP 残存率(%)	—	100	99.0	99.7	98.7	93.6

## (2) 抗がん剤との配合変化

配合薬剤名 (製造販売元)	試験 方法	測定項目	測定時間					
			配合前	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
5-FU注 250 協和** (協和発酵キリン)	II	外観	無色澄明	赤黒色澄明	赤黒色混濁	赤黒色混濁 固体析出	赤黒色混濁 固体析出	赤黒色混濁 固体析出
		pH	8.39	8.41	8.36	8.36	8.35	8.32
		THP 残存率(%)	—	100	99.1	88.0	75.4	39.9
オンコピン注射用 1mg** (日本化薬)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.25	6.49	6.90	6.43	6.84	6.72
		THP 残存率(%)	—	100	99.7	99.9	99.6	98.4
マイトマイシン注用 10mg** (協和発酵キリン)	III	外観	紫澄明	赤黒色澄明	赤黒色澄明	赤黒色澄明	赤黒色澄明	赤黒色澄明
		pH	6.18	6.10	6.20	6.18	6.14	6.08
		THP 残存率(%)	—	100	100.1	100.1	98.6	95.5
ランダ注 50mg/100mL** (日本化薬)	IV	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	3.65	4.34	4.32	4.34	4.34	4.54
		THP 残存率(%)	—	100	98.6	95.8	91.3	73.6
注射用エンドキサン 500mg** (塩野義製薬)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.54	5.84	5.50	5.29	4.99	4.24
		THP 残存率(%)	—	100	100.1	100.5	99.3	83.4
注射用イホマイド 1g** (塩野義製薬)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.97	6.04	6.13	6.08	5.99	5.53
		THP 残存率(%)	—	100	100.3	100.2	99.5	97.6
アクラシノン 注射用 20mg** (日本マイクロバイオファーマ)	III	外観	黄色澄明	赤黄色澄明	赤黄色澄明	赤黄色澄明	赤黄色澄明	赤黄色澄明
		pH	6.08	6.29	6.23	6.24	6.15	5.98
		THP 残存率(%)	—	100	100.6	100.5	98.1	91.8
ニドラン注射用 50mg** (第一三共)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.63	4.96	4.86	4.69	4.48	4.00
		THP 残存率(%)	—	100	99.0	98.2	96.1	62.6
ブレオ注射用 30mg*** (日本化薬)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.29	5.61	5.77	5.80	5.75	5.68
		THP 残存率(%)	—	100	101.1	102.9	101.2	99.7
ペブレオ注射用 10mg** (日本化薬)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.52	5.80	5.78	5.77	5.77	5.82
		THP 残存率(%)	—	100	99.8	100.6	100.1	98.8
サンラビン点滴静注用 250mg** (旭化成ファーマ)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.00	6.19	6.20	6.18	6.18	6.13
		THP 残存率(%)	—	100	99.6	100.0	99.8	95.9
キロサイド注 200mg** (日本新薬)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	8.28	7.47	7.45	7.27	7.22	6.99
		THP 残存率(%)	—	100	100.5	102.3	98.6	91.8
注射用メソトレキセート 50mg** (ファイザー)	III	外観	黄色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.98	6.85	6.88	6.84	6.73	6.61
		THP 残存率(%)	—	100	98.4	96.3	98.0	92.1

※併用注意：他の抗悪性腫瘍剤

使用上の注意に記載のある薬剤

\*5-FU はアンプルからバイアルへ容器の変更あり（2014年3月31日経過措置終了）

現在は5-FU注 250mg（バイアル製剤）が販売されている。

\*\*ブレオ注射用 30mg は 2012年3月31日経過措置終了。

現在はブレオ注射用 5mg 及びブレオ注射用 15mg が販売されている。

## (3) 支持療法剤との配合変化

薬効 分類	配合薬剤名 (製造販売元)	試験 方法	測定項目	測定時間					
				配合前	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
利尿 剤	メチロン注 25% (第一三共)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	淡黄色澄明
			pH	6.92	6.74	6.72	6.73	6.69	6.78
			THP 残存率(%)	—	100	101.0	104.6	104.2	99.3
	ダイアモックス注射用 500mg (三和化学研究所)	III	外観	無色澄明	赤色混濁	赤色混濁	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出
			pH	8.89	8.88	8.87	8.85	8.81	8.80
			THP 残存率(%)	—	100	92.0	73.4	56.1	23.5

薬効分類	配合薬剤名 (製造販売元)	試験方法	測定項目	測定時間					
				配合前	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
抗凝血剤	カシワドール静注 (共和クリティケア)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色混濁	赤色混濁
			pH	6.50	6.50	6.45	6.06	5.45	4.89
			THP 残存率 (%)	—	100	100.7	98.7	97.2	88.1
精神神経用剤	アナフラニール 点滴静注液 25mg (アルフレッサファーマ)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.12	5.43	5.52	5.70	5.81	5.81
			THP 残存率 (%)	—	100	100.7	101.0	101.7	101.7
	セレネース注 5mg (大日本住友製薬)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	4.18	4.57	4.54	4.53	4.50	4.65
			THP 残存率 (%)	—	100	99.6	97.5	95.6	81.6
局所麻酔剤	2%カルボカイン注 (アスペンジャパン)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.91	5.87	5.93	5.90	5.87	5.84
			THP 残存率 (%)	—	100	99.7	100.8	100.3	98.2
	キシロカイン注射液 2% (アスペンジャパン)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.57	6.54	6.51	6.51	6.47	6.40
			THP 残存率 (%)	—	100	100.1	101.4	100.4	96.4
局所麻酔剤	マーカイン注 0.5% (アスペンジャパン)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.65	5.92	5.93	5.86	5.82	5.72
			THP 残存率 (%)	—	100	100.3	102.0	101.0	99.8
鎮痙剤	ブスコパン注 20mg (サノフィ)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.23	6.36	6.40	6.34	6.34	6.34
			THP 残存率 (%)	—	100	101.3	102.2	101.9	100.3
不整脈用剤	インデラル注射液 2mg (アストラゼネカ)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	4.40	5.03	5.01	5.02	5.01	5.01
			THP 残存率 (%)	—	100	99.4	99.7	99.4	96.1
麻薬拮抗剤	ナロキソン塩酸塩静注 0.2mg 「第一三共」 (第一三共)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.54	6.02	6.11	6.15	6.16	6.11
			THP 残存率 (%)	—	100	100.4	99.2	101.4	99.5
その他消化器用薬	ガスター注射液 20mg (LTL ファーマ)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.98	6.15	6.25	6.10	6.12	6.04
			THP 残存率 (%)	—	100	100.1	99.1	99.7	99.1
	ゼンタック注射液 100mg (グラクソ・スミスク ライン)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.83	6.80	6.82	6.81	6.78	6.70
			THP 残存率 (%)	—	100	101.0	99.4	98.6	92.2
	カイトリル注 3mg (太陽ファルマ)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.34	5.51	5.50	5.57	5.51	5.52
			THP 残存率 (%)	—	100	99.8	99.6	99.3	97.1
	プリンペラン注射液 10mg (アステラス製薬)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	4.86	5.55	5.56	5.51	5.45	5.19
			THP 残存率 (%)	—	100	100.5	100.8	98.1	98.5
副腎ホルモ ン剤	デカドロン注射液 6.6mg (アスペンジャパン)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色混濁 固体析出
			pH	7.37	7.17	7.17	7.12	7.09	6.92
			THP 残存率 (%)	—	100	100.4	99.0	96.7	84.4
	リンデロン注 100mg (2%) (シオノギファーマ)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	7.60	7.34	7.23	7.15	7.10	7.32
			THP 残存率 (%)	—	100	99.8	97.3	94.7	77.0
水溶性プレドニ ン 50mg (塩野義製薬)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	
		pH	6.62	6.61	6.62	6.62	6.62	6.59	
		THP 残存率 (%)	—	100	100.8	100.3	99.8	94.5	
ビタミン剤	アリナミン F100 注 (武田テバ薬品)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	3.96	4.38	4.36	4.36	4.35	4.37
			THP 残存率 (%)	—	100	98.8	97.1	92.5	74.7
	パントール注射液 500mg (トーアエイヨー)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.08	5.22	5.21	5.22	5.20	5.19
			THP 残存率 (%)	—	100	99.6	99.2	99.1	96.4
	ケイツー-N 静注 10mg (エーザイ)	II	外観	淡黄色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.23	6.10	6.38	6.29	6.49	6.30
			THP 残存率 (%)	—	100	99.5	99.4	98.9	92.8

薬効分類	配合薬剤名 (製造販売元)	試験方法	測定項目	測定時間					
				配合前	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
ビタミン剤	ピタメジン静注用 (第一三共)	III	外観	淡紅色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	4.63	4.67	4.65	4.66	4.65	4.65
			THP 残存率 (%)	—	100	107.2	100.6	98.1	89.7
	ネオラミン・スリービー液 (静注用) (日本化薬)	II	外観	淡紅色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	3.87	4.09	4.05	4.00	3.98	4.13
			THP 残存率 (%)	—	100	98.6	92.9	85.8	52.3
止血剤	トランサミン注 10% (第一三共)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	7.14	7.06	7.02	7.06	6.99	6.94
			THP 残存率 (%)	—	100	101.0	98.7	97.5	86.2
解毒剤	メイロン静注 7% (大塚製薬工場)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色混濁 固体析出
			pH	7.90	7.89	7.93	8.02	8.10	8.20
			THP 残存率 (%)	—	100	100.6	96.7	95.1	50.7
抗ヒスタミン剤	ボララミン注 5mg (高田製薬)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.34	5.73	5.58	5.63	5.66	5.64
			THP 残存率 (%)	—	100	100.0	99.5	99.6	97.7
モルヒネ系製剤	モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「第一三共」 (第一三共「ロファーマ」)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	4.34	5.15	5.07	5.28	5.02	5.77
			THP 残存率 (%)	—	100	99.5	98.9	98.8	94.8

#### (4) 感染症治療薬との配合変化

配合薬剤名 (製造販売元)	試験方法	測定項目	測定時間					
			配合前	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
ゲンタシン注 60 (高田製薬)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.06	5.16	5.17	5.14	5.15	5.11
		THP 残存率 (%)	—	100	98.8	99.0	98.5	94.0
パニマイシン注射液 100mg (Meiji Seika ファルマ)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.75	6.69	6.71	6.70	6.66	6.59
		THP 残存率 (%)	—	100	98.9	98.5	98.8	97.0
ハベカシン注射液 200mg (Meiji Seika ファルマ)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	7.02	6.99	6.96	6.92	6.91	6.91
		THP 残存率 (%)	—	100	99.5	99.3	98.3	95.3
アミカマイシン注射液 200mg (Meiji Seika ファルマ)	II	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.43	6.43	6.42	6.40	6.37	6.37
		THP 残存率 (%)	—	100	99.9	99.3	99.7	97.9
シオマリリン静注用 1g (塩野義製薬)	III	外観	帯黄色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色混濁 固体析出
		pH	5.49	5.36	5.92	5.89	5.88	5.84
		THP 残存率 (%)	—	100	99.7	99.2	97.6	86.2
セファメジンα注射液 2g (LTL ファーマ)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色混濁	赤色混濁	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出
		pH	5.19	5.84	5.47	5.59	5.78	5.89
		THP 残存率 (%)	—	100	98.6	98.6	98.1	96.7
ベストコール静注用 1g (武田テバ薬品)	III	外観	帯黄澄明	赤色混濁	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出
		pH	7.25	7.19	7.27	7.35	7.43	7.35
		THP 残存率 (%)	—	100	99.8	96.5	96.4	81.9
ファーストシン静注用 1g (武田テバ薬品)	III	外観	帯黄澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色混濁	赤黒色混濁 固体析出	赤黒色混濁 固体析出
		pH	8.27	8.03	7.99	7.89	7.79	7.53
		THP 残存率 (%)	—	100	97.4	92.4	87.0	65.0
アザクタム注射用 1g (エーザイ)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.03	5.07	5.07	5.60	5.06	5.08
		THP 残存率 (%)	—	100	100.3	101.0	99.8	93.3
ホスミン S 静注用 2g (Meiji Seika ファルマ)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	7.48	7.49	7.50	7.49	7.49	7.47
		THP 残存率 (%)	—	100	99.7	96.3	96.8	77.6

配合薬剤名 (製造販売元)	試験 方法	測定項目	測定時間					
			配合前	配合直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
ピクシリン注射用 2g (Meiji Seika ファルマ)	III	外観	無色澄明	赤黒色澄明	赤黒色混濁	赤黒色混濁	赤黒色混濁	赤黒色混濁
		pH	9.20	9.10	9.00	8.86	8.71	8.39
		THP 残存率 (%)	—	100	93.2	81.0	71.4	40.9
スルバシリン静注用 1.5g (Meiji Seika ファルマ)	III	外観	無色澄明	暗赤色	暗赤色	暗赤色	暗赤色	暗赤色
		pH	9.34	9.01	8.88	8.70	8.55	8.21
		THP 残存率 (%)	—	100	95.6	87.6	77.0	52.1
ペントシリン注射用 2g (富士フイルム富山化学)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.23	5.52	5.38	5.36	5.35	4.91
		THP 残存率 (%)	—	100	99.4	100.5	99.6	93.6
バンコマイシン塩酸塩 点滴静注用 0.5g 「MEEK」 (小林化工)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.00	4.46	4.47	4.48	4.48	4.48
		THP 残存率 (%)	—	100	101.0	100.8	100.6	94.5
オメガシン点滴用 0.3g (Meiji Seika ファルマ)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.32	5.71	5.54	5.33	5.13	4.78
		THP 残存率 (%)	—	100	101.0	100.8	100.6	94.5
チエナム点滴静注用 0.5g (MSD)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色混濁 固体析出
		pH	7.39	7.38	7.32	7.20	7.07	6.44
		THP 残存率 (%)	—	100	99.4	96.7	92.8	74.7
カルベニン点滴用 0.5g (第一三共)	III	外観	帯黄澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	6.82	6.70	6.62	6.57	6.29	5.80
		THP 残存率 (%)	—	100	99.7	99.5	99.2	93.7
メロペネム点滴静注用 0.5g 「明治」 (Meiji Seika ファルマ)	III	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色混濁	赤黒色混濁 固体析出	赤黒色混濁 固体析出
		pH	7.92	7.93	7.92	7.91	7.89	7.80
		THP 残存率 (%)	—	100	98.8	92.5	88.5	57.7
シプロフロキサシン点滴静注 300mg/150mL 「明治」 (Meiji Seika ファルマ)	IV	外観	帯黄色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	4.20	4.34	4.34	4.33	4.32	4.34
		THP 残存率 (%)	—	100	95.5	92.4	88.7	65.8
ジフルカン静注液 200mg (ファイザー)	IV	外観	無色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
		pH	5.47	6.12	6.61	6.64	6.46	5.76
		THP 残存率 (%)	—	100	100.3	100.2	99.0	96.3
ピクロックス点滴静注 250mg (小林化工)	IV	外観	無色澄明	紫色澄明	紫色澄明	紫色澄明	紫色澄明	淡褐色澄明
		pH	10.65	10.47	10.39	10.33	10.29	10.11
		THP 残存率 (%)	—	100	43.2	9.8	1.7	0.1

# MEMO

---

---

---

---

---

製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFTH002804