

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍抗生物質製剤

ピラルビン[®] 注射用10mg・20mg・30mg

注射用ピラルビシン塩酸塩

Pinorubin[®] for Inj. 10mg・20mg・30mg

剤形	用時溶解して用いる粉末の注射剤
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バイアル中にピラルビシン 10mg (力価) 又は 20mg (力価) 又は 30mg (力価) を塩酸塩として含有
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: 2007年3月22日 (10mg・20mg)、2016年8月15日 (30mg) 薬価基準収載年月日: 2007年6月15日 (10mg・20mg)、2016年12月9日 (30mg) 発売年月日: 1988年6月10日 (10mg・20mg)、2016年12月16日 (30mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	発売元: 日本化薬株式会社 製造販売元: 日本マイクロバイオファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 (フリーダイヤル) FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2017 年 9 月改訂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「医薬品に関する情報」

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

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、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、添付文書で赤枠・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。
- ②I F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「I F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。

【I Fの作成】

- ① I F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。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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 2013」（以下、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI F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。

【I Fの発行】

- ①「I F記載要領 2013」は、平成25年10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、「I F記載要領 2013」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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、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ある。

電子媒体のI F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

（2013年4月改訂）

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……………2

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
2. 一般名……………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
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………5
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
2. 製剤の組成……………7
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……………8
6. 溶解後の安定性……………9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………11
8. 生物学的試験法……………12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………12
10. 製剤中の有効成分の定量法……………12
11. 力価……………12
12. 混入する可能性のある夾雑物……………12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………12
14. その他……………12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………13
2. 用法及び用量……………13
3. 臨床成績……………15

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……………18
2. 薬理作用……………18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………21
2. 薬物速度論的パラメータ……………22
3. 吸収……………22
4. 分布……………24
5. 代謝……………26
6. 排泄……………26
7. トランスポーターに関する情報……………26
8. 透析等による除去率……………26

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……………27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………27
5. 慎重投与内容とその理由……………27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………28
7. 相互作用……………28
8. 副作用……………29
9. 高齢者への投与……………39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………39
11. 小児等への投与……………39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………39
13. 過量投与……………39
14. 適用上の注意……………40

15. その他の注意	41	XI. 文献	
16. その他	41	1. 引用文献	48
		2. その他の参考文献	49
IX. 非臨床試験に関する項目		XII. 参考資料	
1. 薬理試験	42	1. 主な外国での発売状況	50
2. 毒性試験	42	2. 海外における臨床支援情報	50
X. 管理的事項に関する項目		XIII. 備考	
1. 規制区分	46	その他の関連資料	51
2. 有効期間又は使用期限	46		
3. 貯法・保存条件	46		
4. 薬剤取扱い上の注意点	46		
5. 承認条件等	46		
6. 包装	46		
7. 容器の材質	46		
8. 同一成分・同効薬	46		
9. 国際誕生年月日	46		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47		
11. 薬価基準収載年月日	47		
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	47		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47		
14. 再審査期間	47		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47		
16. 各種コード	47		
17. 保険給付上の注意	47		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1979年梅澤濱夫らは、アントラサイクリン系抗生物質であるダウノルビシン（DNR）及びドキシソルビシン（DXR）の4'-O置換誘導体の化合物の中から(2''R)-4'-O-テトラヒドロピラニルアドリアマイシン（ピラルビシン、略名：THP）を開発した。

ピラルビシンは各種マウス、ラットを用いた実験腫瘍に対し強い抗腫瘍効果を示し、またハムスターを用いた実験により心毒性が他のアントラサイクリン系抗生物質より低いことも確認された。

1981年より三楽(株)（現日本マイクロバイオファーマ(株)）と明治製菓(株)（現Meiji Seikaファルマ(株)）が臨床試験を開始し、本剤は頭頸部癌、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、悪性リンパ腫で有効性が認められた。また乳癌を対象とした併用療法（比較試験）でも有効性が認められ、1988年3月29日に製造承認を取得した。更に、1992年に効能・効果に胃癌が追加承認された。

その後、2000年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に剤形と含量の表示を含めることとし、2007年3月22日に「ピノルビン注射用10mg」、「同20mg」として承認された。

また、三楽(株)は1990年9月にメルシャン(株)へ社名を変更、その後、2011年7月、メルシャン(株)から日本マイクロバイオファーマ(株)へ製造販売承認が承継された。

生理食塩液への溶解性向上および室温保存を可能とするため賦形剤をマルトース水和物とした製剤を開発し、2016年5月25日に一部変更承認を取得した。

同年8月15日には「ピノルビン注射用30mg」の製造販売承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

- (1) ピラルビシン注は抗悪性腫瘍抗生物質であるアントラサイクリン系化合物に属し、核酸合成を阻害する点でドキソルビシン (DXR)、ペプロマイシン、シスプラチンなどと類似した抗腫瘍性を示す。(18 ページ参照)
- (2) ピラルビシンは化学構造上、DXR の 4'-O-位にテトラヒドロピラニル基を導入した新規な化合物であり、従来のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質と比較して有効性は同等か又はそれ以上である。(3、18、19 ページ参照)
- (3) 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 950mg/m² (体表面積) を超えると、うっ血性心不全を起こす事が多くなるため、十分な注意が必要である。(28 ページ参照)
- (4) 安全性の特徴
 - 1) 静脈内投与
総症例 3,591 例 (承認時 699 例、使用成績調査 2,892 例) における副作用発現率は 71.2%であった。主な副作用は白血球減少 50.4%、血小板減少 14.5%等の骨髄抑制と食欲不振 36.4%、悪心 31.9%、嘔吐 23.6%等の消化管障害であり、その他脱毛 21.5%、全身倦怠 18.1%等であった。〔再審査終了時〕
 - 2) 動脈内投与
総症例 460 例 (承認時 74 例、使用成績調査 386 例) における副作用発現率は 56.7%であった。主な副作用は白血球減少 32.0%等の骨髄抑制と食欲不振 24.1%、悪心 23.0%、嘔吐 15.4%等の消化管障害であり、その他脱毛 16.7%、全身倦怠 12.6%等であった。〔再審査終了時〕
 - 3) 膀胱内注入
総症例 1,233 例 (承認時 50 例、使用成績調査 1,183 例) における副作用発現率は 26.2%であった。主な副作用は排尿痛 18.2%、頻尿 17.4%等の膀胱刺激症状であった。〔再審査終了時〕
重大な副作用は、心筋障害 (0.1~5%未満)、汎血球減少 (0.3%) 等の骨髄抑制、ショック (0.1%未満)、間質性肺炎 (0.1%未満)、萎縮膀胱 (0.4%) であった。(29 ページ参照)
- (5) コップ型プロテクト包装 (ABS 樹脂) を採用している。(46 ページ参照)
- (6) 調製時の補助として、ラベル裏面に「ピノルビン」と「規格」を印字している。(6 ページ参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

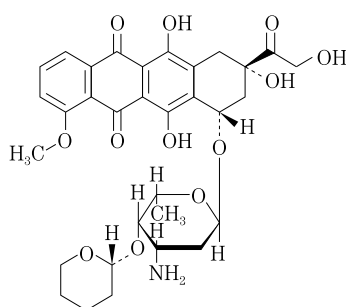
1. 販売名

- (1) 和名 ピノルビン[®]注射用 10mg・20mg・30mg
(2) 洋名 Pinorubin[®]for Inj 10mg・20mg・30mg
(3) 名称の由来 Pino (pyranyl 基) rubin (赤色)

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、INN)
(3) ステム -rubicin: アントラサイクリン系薬剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{32}H_{37}NO_{12}$
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]- α -L-*Lyxo*-hexopyranosyloxy}-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

略名及び治験記号: 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

赤橙色の結晶性の粉末。

(2) 溶解性

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

RH100%、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

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

$pK_a' = 7.5$

(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

分配係数

溶媒 \ 緩衝液	0.1Mリン酸塩 緩衝液 (pH 4.5)	0.1Mリン酸塩 緩衝液 (pH 6.0)	0.1Mリン酸塩 緩衝液 (pH 7.0)
酢酸エチル	0.07	1.3	19
クロロホルム	26	460	∞
オクチルアルコール	0.38	5.3	65

(溶媒層/水層) (25±2℃)

(7) その他の主な示性値

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (495nm) : 213 (等モル相当の塩酸を含む80V/V%メタノール)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +195~+215° (10mg、クロロホルム、10mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存、熱、湿度、光に対する安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存	15℃	27ヶ月	密封容器	変化は認められず、安定であった。
	室温	27ヶ月	密封容器	
熱	40℃	9ヶ月	密封容器	変化は認められず、安定であった。
	60℃	2ヶ月	密封容器	
湿度	25℃75%RH	6ヶ月	開放容器	2～3%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ヶ月	開放容器	
	40℃75%RH	2ヶ月	開放容器	
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	

(2) 強制分解による生成物

各種苛酷条件下での強制分解物として、ドキシソルピシン、ドキシソルピシノン、及びアントラサイクリン体などが見い出された。

(3) 溶液中での安定性試験成績

ピラルピシンは水に不溶のため、水溶液中の安定性試験は実施していない。

3. 有効成分の確認試験法

(日局ピラルピシンの確認試験法による)

- 1) 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ピ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) 薄層クロマトグラフィーにより試験を行い、得られた主スポットは赤橙色を呈し、ピラルピシン標準品から得られるスポットと Rf 値は等しい。〔展開溶媒：クロロホルム・メタノール混液 (5 : 1)〕

4. 有効成分の定量法

(日局ピラルピシンの力価試験による)

- 1) 液体クロマトグラフ法により定量する。

充填剤：内径 6 mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

移動相：pH4.0 の 0.05mol/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：ピラルピシンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

検出：紫外吸光度計 (測定波長：254nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- 1) 用時溶解型の注射剤（凍結乾燥製剤）である。
- 2) 1バイアル中にピラルビシン 10mg（力価）又は 20mg（力価）又は 30mg（力価）を塩酸塩として含有する。
- 3) 色、臭、味など：赤橙色の固形物又は粉末でにおいはほとんどない。
- 4) 包装：1バイアル

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

ピノルビン注射用 10mg、20mg 及び 30mg は、赤橙色の凍結乾燥注射剤である。

pH	5.0～6.5 (2 mg (力価) /mL 日局注射用水)
浸透圧比	約0.5 (2 mg (力価) /mL 日局注射用水)
	約1.7 (2 mg (力価) /mL 日局 5%ブドウ糖注射液)
	約1.5 (2 mg (力価) /mL 日局生理食塩液)
水溶液の安定性	pH 6 付近が最も安定であり、酸性側 (pH 5 以下) 及びアルカリ性側 (pH 8 以上) で経時的に力価が低下する。

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

ピノルビン注射用 10mg を各種溶解液（注射用水、5%ブドウ糖液、生理食塩液）に溶かした液 0.5mg (力価) /mL、1 mg (力価) /mL 及び 2 mg (力価) /mL の浸透圧比と pH を測定した。

各種溶解液におけるピノルビン注射用 10mg の浸透圧比及び pH

ピラルビシン	溶解液	浸透圧比	pH
2 mg (力価) /mL	注射用水	0.6	5.80
	5%ブドウ糖液	1.6	5.58
	生理食塩液	1.6	6.01
1 mg (力価) /mL	注射用水	0.3	6.00
	5%ブドウ糖液	1.3	5.46
	生理食塩液	1.3	6.15
0.5mg (力価) /mL	注射用水	0.1	5.88
	5%ブドウ糖液	1.2	5.27
	生理食塩液	1.2 ^{※1}	6.12

※1 浸透圧比：1.15

(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 バイアル中にピラルビシン 10mg（力価）又は 20mg（力価）又は 30mg（力価）を塩酸塩として含有する。 |
| (2) 添加物 | マルトース水和物 278mg（ピラルビシン 10mg（力価））
556mg（ピラルビシン 20mg（力価））
834mg（ピラルビシン 30mg（力価））

(日局) 塩酸
pH 調節剤 |
| (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
- ピラルビシンとして 10mg（力価）当り 5 mL 以上の 5%ブドウ糖注射液、注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意
- 該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

ピノルビン注射用 安定性試験

	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験 (10mg, 20mg, 30mg製剤)	室温	30箇月	バイアル (無色)	含量は緩やかに低下傾向、ドキシルビシン含量および不純物は緩やかな増加傾向が認められたが、規格内であった。その他の測定項目については経時変化は認められなかった。
加速試験 (中間的条件) (10mg, 20mg, 30mg製剤)	30℃	12箇月 (30mg製剤は6箇月)	バイアル (無色)	含量は緩やかに低下した。ドキシルビシン含量および不純物で増加が認められ規格値付近まで上昇した。水分も緩やかに増加した。その他の測定項目については経時変化は認められなかった。
過酷試験 (30mg製剤)	60℃	2箇月	バイアル (無色)	含量の低下、ドキシルビシン含量および不純物の増加が認められた。その他の測定項目については経時変化は認められなかった。

6. 溶解後の安定性

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

ピノルビン注射用 20mg の溶解後の安定性 (1 mg/mL)

保存条件		試験項目	開始時	1日	3日	7日	
注射液	5℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.16	6.03	6.03	5.55
			残存率(%)	100	98.1	99.0	97.3
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.16	6.12	6.00	5.55
			残存率(%)	100	99.2	98.2	97.1
	25℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.16	6.07	5.80	4.65
			残存率(%)	100	95.4	90.5	79.4
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.16	5.98	5.81	4.67
			残存率(%)	100	95.4	90.7	78.8
5%ブドウ糖液	5℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.80	5.92	5.85	5.41
			残存率(%)	100	99.7	99.8	99.0
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.80	5.87	5.86	5.41
			残存率(%)	100	96.6	99.8	100.8
	25℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.80	5.97	5.65	4.87
			残存率(%)	100	97.8	93.2	85.3
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.80	5.83	5.64	4.78
			残存率(%)	100	97.9	93.1	83.3
生理食塩液	5℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明でわずかに粘稠	赤色澄明でわずかに粘稠	赤色澄明でわずかに粘稠
			pH	6.26	6.23	6.02	5.63
			残存率(%)	100	97.9	97.6	95.8
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明でわずかに粘稠	赤色澄明でわずかに粘稠	赤色澄明でわずかに粘稠
			pH	6.26	6.26	6.02	5.66
			残存率(%)	100	98.1	98.0	95.9
	25℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.26	6.23	5.72	4.59
			残存率(%)	100	95.5	87.4	60.6
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.26	6.18	5.63	4.48
			残存率(%)	100	93.9	85.2	53.4

IV. 製剤に関する項目

ピノルビン注射用 20mg の溶解後の安定性 (2 mg/mL)

保存条件		試験項目	開始時	1 日	3 日	7 日	
注射液	5℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.86	5.87	5.75	5.35
			残存率 (%)	100	97.8	95.1	95.0
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.86	5.88	5.73	5.37
			残存率 (%)	100	97.6	93.2	96.7
	25℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.86	5.71	5.32	4.43
			残存率 (%)	100	94.3	89.2	72.5
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.86	5.62	5.32	4.38
			残存率 (%)	100	95.5	88.5	67.7
5%ブドウ糖液	5℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.70	5.70	5.60	5.26
			残存率 (%)	100	98.2	97.8	98.2
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.70	5.67	5.59	5.24
			残存率 (%)	100	98.5	96.5	96.7
	25℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.70	5.75	5.55	4.75
			残存率 (%)	100	98.2	92.1	81.5
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	5.70	5.68	5.55	4.74
			残存率 (%)	100	98.7	93.4	87.6
生理食塩液	5℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明でわずかに粘稠	赤色澄明でわずかに粘稠	赤色澄明でわずかに粘稠
			pH	6.07	6.05	5.92	5.45
			残存率 (%)	100	101.6	97.2	96.9
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明でわずかに粘稠	赤色澄明でわずかに粘稠	赤色澄明でわずかに粘稠
			pH	6.07	5.96	5.92	5.33
			残存率 (%)	100	99.6	96.5	95.8
	25℃	遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.07	5.83	5.19	4.29
			残存率 (%)	100	95.5	84.9	40.5
		非遮光	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
			pH	6.07	5.79	5.14	4.13
			残存率 (%)	100	93.9	75.8	23.8

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

(1) 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ドキシソルピシンの生成及びアルカリ性条件下での溶解度低下による濁りの生成と分解である。したがって、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。

(2) pH 変動試験

ピノルビン注射用 10mg、20mg、30mg の pH 変動試験

製剤 力価/容量	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
ピノルビン 注射用10mg 10mg/5mL DW	5.90	(A) 10 (B) 0.14	1.25 7.92	4.65 2.02	(-) 混濁
ピノルビン 注射用10mg 10mg/10mL DW	6.17	(A) 10 (B) 0.08	1.40 7.73	4.77 1.56	(-) 混濁
ピノルビン 注射用20mg 20mg/10mL DW	5.99	(A) 10 (B) 0.18	1.39 7.70	4.60 1.71	(-) 混濁
ピノルビン 注射用30mg 30mg/15mL DW	6.00	(A) 10 (B) 0.22	1.45 7.52	4.55 1.52	(-) 混濁

DW：注射用水 (-)：変化なし

pH 変動試験において変化が認められた液の希釈試験

製 剤	試験 項目	希釈試験 ^{※1} (pH、変化所見) 500mL、注射用水			
		開始時	0.5時間	1時間	3時間
ピノルビン注射用 10mg (5mL)	pH	7.86	7.92	7.92	7.92
	外観	赤橙色澄明	(-)	(-)	(-)
ピノルビン注射用 10mg (10mL)	pH	6.99	6.85	6.97	6.95
	外観	赤橙色澄明	(-)	(-)	(-)
ピノルビン注射用 20mg (10mL)	pH	7.17	7.16	7.12	7.10
	外観	赤橙色澄明	(-)	(-)	(-)
ピノルビン注射用 30mg (15mL)	pH	7.30	7.30	7.29	7.28
	外観	赤橙色澄明	(-)	(-)	(-)

※1 希釈試験：1/10mol/L-NaOHを滴下し、混濁が認められた液に注射用水500mLを加えて希釈試験の試料とした。

(-)：変化なし

IV. 製剤に関する項目

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	「Ⅲ.-3. 有効成分の確認試験法」を準用する
10. 製剤中の有効成分の定量法	「Ⅲ.-4. 有効成分の定量法」の項参照
11. 力価	ピラルピシン ($C_{32}H_{37}NO_{12}$) としての量を重量 (力価) で示す。
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	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。
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

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、40～60mg（25～40mg/m²）（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、30～40mg（20～25mg/m²）（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、20～40mg（14～25mg/m²）（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、10～20mg（7～14mg/m²）（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、10～30mg（7～20mg/m²）（力価）を5日間連日投与する。骨髄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、10～20mg（7～14mg/m²）（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、15～30mg（力価）を500～1,000μg（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。

V. 治療に関する項目

<用法・用量に関連する使用上の注意>

ピラルピシンとして10mg（力価）当り5mL以上の5%ブドウ糖注射液、注射用水
又は生理食塩液を加えて溶解する。

3. 臨床成績¹⁻⁶⁾

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

臨床第Ⅱ相試験での成績は以下のとおり要約される。

静脈内投与症例 748 例、動脈内投与症例 56 例、膀胱内注入症例 50 例についての臨床効果は次のとおりである。

1) 静脈内投与

腫瘍別の奏効率は、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。

2) 動脈内投与

腫瘍別の奏効率は、頭頸部癌 53.5% (23/43)、膀胱癌 60.0% (3/5) であった。

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。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

該当資料なし

1) 無作為化並行用量反応試験

2) 比較試験⁷⁾

進行・再発乳癌に対するピラルビシンの有用性および安全性についてドキソルビシンを対照薬として、無作為化比較試験を 28 施設の協力を得て実施した。

ピラルビシン群	ピラルビシン	30mg/m ²	静注	day1、8	28日毎 (4週毎)
	5-フルオロウラシル	500mg/m ²	静注	day1、8	
	シクロフォスファミド	100mg/body	経口	day3~16	
ドキソルビシン群	ドキソルビシン	30mg/m ²	静注	day1、8	28日毎 (4週毎)
	5-フルオロウラシル	500mg/m ²	静注	day1、8	
	シクロフォスファミド	100mg/body	経口	day3~16	

抗腫瘍効果（奏効率）はピラルビシン群 35.1% (13/37)、ドキソルビシン群 29.6% (8/27) で有効性において両者間に有意差は認めなかった。

副作用についてはピラルビシン群で食欲不振が軽度であり、また脱毛は有意に軽度 ($p < 0.01$) であった。心電図異常の発現例はピラルビシン群 0/23 例、ドキソルビシン 3/18 例であった。

V. 治療に関する項目

注) 前述の比較試験の用法・用量は、本剤の乳癌の治療において承認されている用法・用量（「ピラルビシンとして、1日1回、40～60mg（25～40mg/m²）（力価）を投与し、3～4週間休薬する。」もしくは「ピラルビシンとして、1日1回、20～40mg（14～25mg/m²）（力価）を1週間間隔で2～3回投与し、3～4週間休薬する。」）とは異なる。

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）

適応疾患別における使用成績調査の奏効率と承認時の奏効率の比較

効果判定は固形癌は「固形癌化学療法直接効果判定基準」および「各臓器別がん化学療法直接効果判定基準」に従い、造血器腫瘍は「造血器腫瘍治療判定基準」に準拠した。

固形癌

疾患名	CR	PR	MR	NC	PD	合計	奏効率(%)	承認時
頭頸部癌	42	103	38	33	4	220	145/220 (65.9%)	32.7%
乳癌	25	36	35	57	22	175	61/175 (34.9%)	21.4%
腎盂・尿管腫瘍	1	4	5	3	3	16	5/16 (31.3%)	30.0%
子宮体癌	3	15	5	6	3	32	18/32 (56.3%)	25.0%
子宮頸癌	3	8	1	4	1	17	11/17 (64.7%)	23.8%
卵巣癌	22	79	30	30	12	173	101/173 (58.4%)	26.8%
膀胱癌	16	28	16	15	3	78	44/78 (56.4%)	28.1%
*胃癌		2	2	6	3	13	2/13 (15.4%)	13.1%
合計	112	275	132	154	51	724	385/724 (53.5%)	25.0%

*胃癌は1992年8月に追加承認された。

造血器腫瘍

疾患名	CR完全寛解	PR不完全寛解	NR無寛解	合計	奏効率	承認時
急性白血病	46	7	12	65	53/65 (81.5%)	30.4%
悪性リンパ腫	117	69	34	220	186/220 (84.5%)	51.3%
合計	163	76	46	285	239/285 (83.9%)	43.4%

膀胱癌（膀注）

疾患名	消失	著効	有効	無効	合計	奏効率(%)	承認時
膀胱癌	87	15	61	54	217	613/217 (75.1%)	60.0%

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、アクリルビシン、ダウノルビシン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⁹⁾

DNA, RNA

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G₂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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍スペクトル^{8, 10-12)}

L1210 白血病、P388 白血病、B16 メラノーマ、Colon38、Ehrlich 固形癌、Sarcoma180 固形癌、吉田肉腫などの実験腫瘍に対して、抗腫瘍効果を示した。マウスの Lewis 肺癌の転移を抑制した。

マウス及びラットの種々の可移植性腫瘍に対し、それぞれの抗腫瘍性試験においてピラルビシンと類薬ドキソルビシンの抗腫瘍作用を調べ、その投与経路、最大効果を示した投与量及びそのときの効果を次表に示す。

ピラルビシンの抗腫瘍スペクトル

腫瘍	移植部位	薬剤投与		THP			DXR			観察期間(日)
		経路	スケジュール	投与量 ^{b)}	ILS ^{c)} (%)	治癒個体	投与量 ^{b)}	ILS ^{c)} (%)	治癒個体	
マウス白血病L1210	ip	ip	Day 1~9 ^{a)}	5	(>700)	5 / 6	5	80	0 / 6	60
				2.5	373	0 / 6	2.5	358	0 / 6	60
マウス白血病P388	ip	iv	Day 1, Day 2	6.25	183	4 / 6	6.25	113	0 / 6	40
				2.5	209.7	0 / 6	2.5	125.8	0 / 6	60
マウスLewis肺癌	sc	ip	q2d×5 (Day 1~)	5	58	0 / 10	1.25	27	0 / 10	60
				5	38	0 / 10	1.25	11	0 / 10	60
マウス乳腺癌CCMT	sc	ip	Day 1~3	5	95.8 ^{d)}	—	2.5	34.5 ^{d)}	—	14
				2.5	70.6 ^{d)}	—	2.5	76.5 ^{d)}	—	14
マウスEhrlich癌	sc	ip	Day 1~7	2.4	61.2 ^{d)}	—	2.4	81.1 ^{d)}	—	14
				1.6	70.8 ^{d)}	—	1.6	74.9 ^{d)}	—	14
サルコーマ180	sc	ip	Day 1~7	2.4	83.5 ^{d)}	—	3.2	78.1 ^{d)}	—	14
				1.6	79.5 ^{d)}	—	1.6	72.0 ^{d)}	—	14
マウス結腸癌Colon26	ip	ip	q2d×5 (Day1~)	5	95	2 / 10	2.5	88	8 / 10	60
マウス結腸癌Colon38	sc	ip	q2d×5 (Day 1~)	5	42.88 ^{d)}	0 / 10	1.25	-6.49 ^{d)}	0 / 10	35
マウスB16メラノーマ	sc	ip	q2d×5 (Day 1~)	5	39	0 / 10	2.5	-3	0 / 10	60
マウス線維肉腫Meth-A	sc	ip	Day7~9	5	49.8 ^{d)}	—	2.5	16.8 ^{d)}	—	30
ラット吉田肉腫	ip	ip	Day 1	10	(>298.1)	3 / 5	5	(>267.7)	2 / 5	60
ラットWalker癌	sc	ip	Day 1	10	5.2 ^{d)}	—	5	-15 ^{d)}	—	15
ラット肝癌AH-130	ip	ip	q4d×3 (Day 3~)	3	(>359)	4 / 6	3	35	0 / 6	60
ラット肝癌AH-414	ip	ip	q4d×3 (Day 3~)	3	18	0 / 6	3	9	1 / 6	60

VI. 薬効薬理に関する項目

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 日後を表わす。

b) mg/kg/day

c) ILS の算出： T：薬剤投与群の平均生存日数

C：対照群の平均生存日数

$$ILS (\%) = \{(T - C) / C\} \times 100$$

観察期間終了時の生存治癒個体は計算から除外。但し、()付 ILS はこれを含めて算出。

d) 腫瘍阻止率 TIR (%) を示す。

T：薬剤投与群の平均腫瘍重量

C：対照群の平均腫瘍重量

$$TIR (\%) = \{(T - C) / C\} \times 100$$

2) 種々の腫瘍細胞に対する *in vitro* 殺細胞効果^{8,9,12-14)}

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 50%生育阻害濃度 IC₅₀ を示した。ピラルビシンはドキソルビシンより高いか、又は同等の殺細胞効果を持っていた。ドキソルビシン耐性細胞に対しても、ドキソルビシンより殺細胞効果が約 10 倍高かった。しかし、感受性細胞より効果が低下し、ドキソルビシンとの部分的交差耐性を示した。

腫瘍細胞に対する *in vitro* 殺細胞効果

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

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・ 持続時間

3) ピラルビシンと他剤との併用効果⁸⁾

ピラルビシンはシタラビン、アンシタビン、シクロホスファミドとの併用により、高い抗腫瘍効果を示した。6-メルカプトプリン、ビンクリスチン、ニムスチン、マイトマイシンCとの併用効果も認められた。

1) 静脈内投与の場合

固形癌奏効例 58 例では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 29.1 日、平均投与量は 100.8mg (力価) /body、50%以上縮小に到達するまではそれぞれ 41.4 日及び 131.6mg (力価) /body、効果持続期間は平均 87.8 日だった。

急性白血病では PR 到達までの平均期間は 23.6 日、平均投与量は 145.6mg (力価) /body、効果持続期間は平均 145 日だった。

悪性リンパ腫では PR 到達までの平均期間は 22.1 日、平均投与量は 95.8mg (力価) /body、効果持続期間は平均 96 日だった。

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 日だった。

2) 動脈内投与の場合

奏効例 26 例の効果発現までの期間及び投与量では、PR 到達までに要した平均日数及び投与量は、10.4 日及び 73.3mg (力価) /body であり、静注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

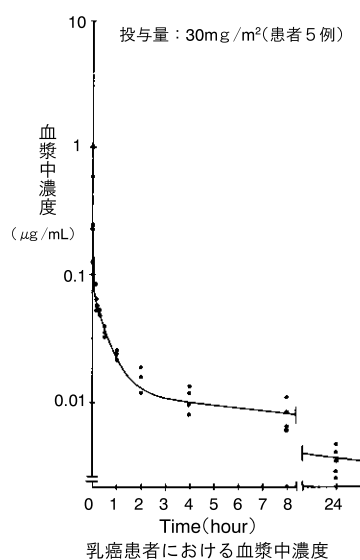
(2) 最高血中濃度到達時間

血管内投与直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

乳癌患者に本剤 30mg/m²をワンショット静注投与した場合、血漿中濃度は投与後急速に低下したが、8時間以上にわたり、6～11ng/mLの濃度が持続した。α、β、γ相の血漿中濃度半減期はそれぞれ0.89min、0.46hr、14.2hrであった¹⁵⁾。

また、本剤 20mg (0.5mg/mL) を膀胱がん患者に対し膀胱内に単回投与した症例において、血中にはピラルビシンはほとんど検出されなかった。(測定法：HPLC 法)



(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

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的

パラメータ

(1) 解析方法

(2) 吸収速度定数

血管内投与のため該当しない

(3) バイオアベイラ ビリティ

$AUC=0.307\pm0.056$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)

(4) 消失速度定数¹⁵⁾

$K_{el}=4.60\pm2.75$ (hr^{-1})

(5) クリアランス¹⁵⁾

$Cl=3.06\pm0.98$ ($\text{L}/\text{hr}\cdot\text{kg}$)

(6) 分布容積¹⁵⁾

$V_d=46.8\pm10.2$ (L/kg)

(7) 血漿蛋白結合率

ピラルビシン濃度 10、25、50 及び 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でのヒト血清タンパクに対する結合率は、それぞれ 76.2、33.9、38.3 及び 19.0%であった。

(測定法：限外濾過法)

3. 吸収¹⁶⁻¹⁹⁾

(1) 血管内投与につき全量吸収される。

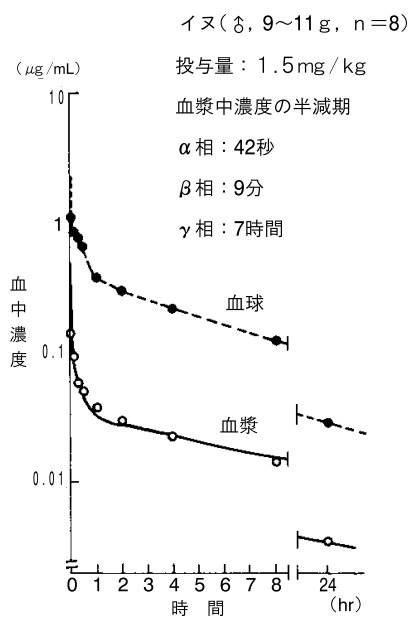
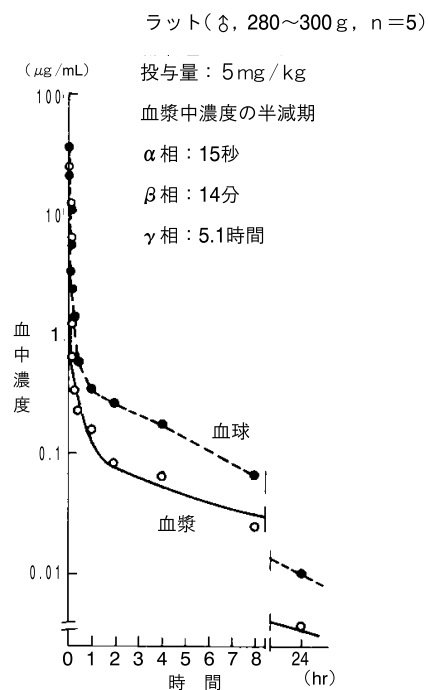
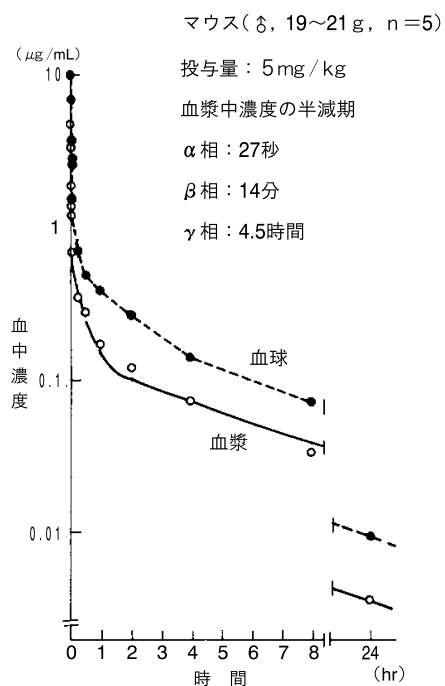
(2) 動物実験では胆汁中への排泄が認められる。

1) マウス、ラット及びイヌ静脈内投与後の血中濃度の推移

マウス、ラット及びイヌに静脈内投与したときの血球及び血漿中濃度の推移を次の図に示した。

血球及び血漿とも三相性を示し、その濃度は経時的に減少した。マウス、ラット及びイヌの血漿中濃度の半減期はそれぞれ α 相で 27 秒、15 秒及び 42 秒、 β 相で 14 分、14 分及び 9 分、 γ 相で 4.5 時間、5.1 時間及び 7 時間であった。

VII. 薬物動態に関する項目



2) ウサギ膀胱内注入における吸収

ウサギに本剤 20mg (1 mg/mL) を尿道より膀胱内注入し、2時間後に排出された。ピラルビシン濃度を測定した結果、血漿中には検出されず、血球中には投与4時間後に最高濃度約 8 ng/mL が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

[ただし、動物（ラット、イヌ）では脳内移行性が認められている]

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

[ただし、動物（ラット）では胎仔移行性が認められている]

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[ただし、動物（ラット）では母乳中への移行性が認められている]

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

[ただし、動物（ラット、イヌ）では髄液への移行性が認められている]

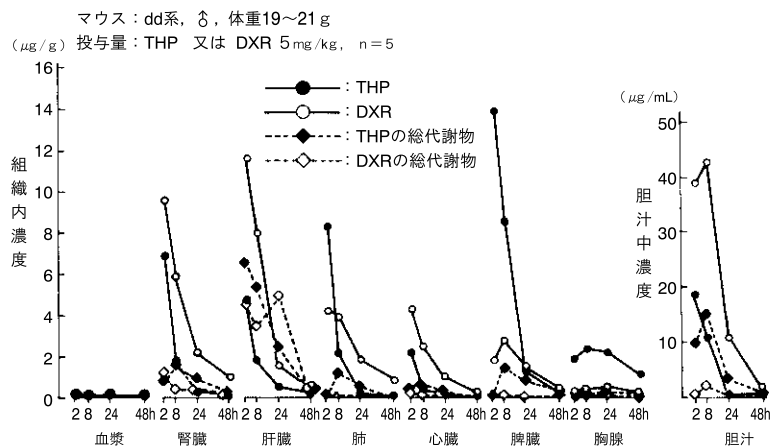
(5) その他の組織への移行性¹⁶⁻¹⁸⁾

組織移行性は大きい。非腫瘍部位のピラルビシン濃度の方が高かった。特に動注の場合に高濃度に推移した。

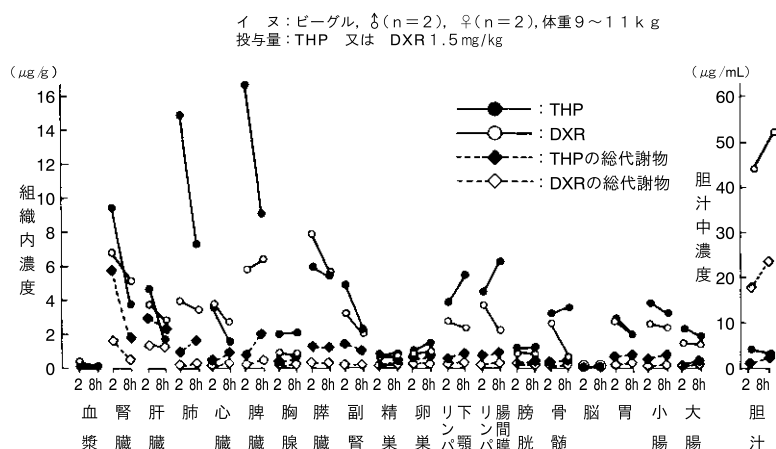
1) マウス及びイヌにおける組織分布

マウス、イヌ等に静脈内投与後、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倍に達し、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、骨髓等の濃度は持続する傾向がみられた。

マウスにおけるピラルビシン、ドキソルビシン及び代謝物の組織内濃度（平均値）



イヌにおけるピラルビシン、ドキソルビシン及び代謝物の組織内濃度（平均値）



2) ラット及び担癌ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ -THP 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 $[^{14}\text{C}]$ -THP を静脈内投与（5mg/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、骨髓、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 又は 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髓とほぼ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

ピラルビシンをイヌの肝動脈または頸動脈内に投与し、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¹⁶⁾

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移行は、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。

VII. 薬物動態に関する項目

	5) 蓄積性 ^{17,19)} 担癌マウスにピラルビシンを 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 ²⁰⁾	
(1) 代謝部位及び代謝経路	1) 代謝部位：各組織で代謝されると推定される。 2) 代謝経路：静脈内投与された癌患者の尿中からグリコシド型及びアグリコン代謝物が認められている。
(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	
(1) 排泄部位及び経路	尿中及び糞中 (推定)
(2) 排泄率	ピラルビシン及びその代謝物の尿中累積排泄率は、静脈内投与後 21 及び 24 時間まで、約 5～7% であり、その約 30～40% が代謝物であった。
(3) 排泄速度	上記 (2) 参照
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	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 500mg/m²、ダウノルビシン塩酸塩では総投与量が体重当り 25mg/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

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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) 骨髄抑制のある患者
[骨髄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
[骨髄抑制により感染を増悪させるおそれがある。]
- (5) 高齢者
[「9. 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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 $950\text{mg}/\text{m}^2$ （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。
- (3) 前治療等により $950\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $700\text{mg}/\text{m}^2$ 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

相互作用

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
[骨髄抑制等の副作用が増強することがある。]

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

〈概要〉

1) 静脈内投与

総症例 3,591 例（承認時 699 例、使用成績調査 2,892 例）における副作用発現率は 71.2%であった。主な副作用は白血球減少 50.4%、血小板減少 14.5%等の骨髄抑制と食欲不振 36.4%、悪心 31.9%、嘔吐 23.6%等の消化管障害であり、その他脱毛 21.5%、全身倦怠 18.1%等であった。〔再審査終了時〕

2) 動脈内投与

総症例 460 例（承認時 74 例、使用成績調査 386 例）における副作用発現率は 56.7%であった。主な副作用は白血球減少 32.0%等の骨髄抑制と食欲不振 24.1%、悪心 23.0%、嘔吐 15.4%等の消化管障害であり、その他脱毛 16.7%、全身倦怠 12.6%等であった。〔再審査終了時〕

3) 膀胱内注入

総症例 1,233 例（承認時 50 例、使用成績調査 1,183 例）における副作用発現率は 26.2%であった。主な副作用は排尿痛 18.2%、頻尿 17.4%等の膀胱刺激症状であった。〔再審査終了時〕

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

1) 心筋障害 (0.1～5%未満)：心筋障害更に心不全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 950mg/m² (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、十分注意すること。

2) 汎血球減少 (0.3%) 等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血傾向等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)：ショック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、適切な処置を行うこと。

4) 間質性肺炎 (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) 萎縮膀胱 (0.4%)：膀胱内注入療法によって萎縮膀胱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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

	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、γ-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 ^{注)} 、イレウス ^{注)} 、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		排尿痛、血尿	
泌 尿 器 (膀胱内注入時)	頻尿、排尿痛、血尿等の膀胱刺激症状		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) 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

静脈内投与症例 (承認時 699 例、使用成績調査 2,892 例) 動脈内投与症例 (承認時 74 例、使用成績調査 386 例) 及び膀胱内注入 (承認時 50 例、使用成績調査 1,183 例) についての副作用の種類及び臨床検査値異常の発現率はそれぞれ下表のとおりである。

: 副作用の種類 (器官別大分類) 毎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) 毎の副作用発現件数 (件数率)

1) 静脈内投与

時期	承認時迄の調査		承認時からの累計
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 〔昭和 63. 3. 29 〕 〔平成 6. 3. 28 〕	
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・皮膚付随器障害	74 (10.59)	697 (24.10)	771 (24.47)
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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時期	使用成績調査の累計		
	承認時迄の調査	〔昭和 63. 3. 29 〕 〔平成 6. 3. 28〕	承認時からの累計
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)
不穩	—	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)
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)
歯肉腫瘍	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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	承認時からの累計
		〔昭和 63. 3. 29 〜 平成 6. 3. 28〕	
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)
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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	承認時からの累計
		〔 昭和 63. 3. 29 〕 〔 平成 6. 3. 28 〕	
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)
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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	
		〔昭和 63. 3. 29 〕 〔平成 6. 3. 28〕	承認時からの累計
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)
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)
全身けん怠(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)
帯状疱疹	—	3 (0.10)	3 (0.08)
敗血症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
カンジタ症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
ニューモシスティス・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

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	
		〔昭和 63. 3. 29 〕 〔平成 6. 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(%)		

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	承認時からの累計
		〔 昭和 63. 3. 29 〕 〔 平成 6. 3. 28 〕	
皮膚・皮膚付属器障害	16 (21.62)	66 (17.10)	82 (17.88)
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)
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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	
		昭和 63. 3. 29 ～ 平成 6. 3. 28	承認時からの累計
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)
全身けん怠(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

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	
		昭和 63. 3. 29 ～ 平成 6. 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)
そう痒感	—	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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	承認時からの累計
		〔 昭和 63. 3. 29 〕 〔 平成 6. 3. 28 〕	
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)
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)
全身けん怠 (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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

安全性解析対象症例 2,528 症例について、患者背景因子別症例数とそれぞれの副作用発現状況を表に示す。

- ①性別では女性で副作用発現率が高かった。
- ②年齢別では0歳～15歳で副作用発現率が高かった。
- ③急性白血病および悪性リンパ腫の副作用発現率が高かった。併用抗癌剤の影響が考えられた。
- ④一日投与量が増加するに従って副作用発現率が高くなった。

表 患者背景因子別症例数および副作用発現症例数

背景要因*	症例数	発現症例数(%)
性別		
男	1302	557 (42.78)
女	1211	805 (66.47)
年齢別		
0～15歳	53	44 (83.02)
16～49	541	332 (61.37)
50～59	596	347 (58.22)
60～69	686	355 (51.75)
70歳以上	646	285 (44.12)
前化学療法有無別		
無	1702	888 (52.17)
有	811	476 (58.69)
使用理由別		
頭頸部癌	239	141 (59.00)
乳癌	291	208 (71.48)
膀胱癌	798	242 (30.33)
腎盂・尿管腫瘍	38	28 (73.68)
卵巣癌	315	222 (70.48)
子宮頸癌	31	23 (74.19)
子宮体癌	71	49 (69.01)
急性白血病	80	64 (80.00)
悪性リンパ腫	258	199 (77.13)
胃癌	26	10 (38.46)
一日投与量別		
20mg以下	914	328 (35.89)
～30mg以下	604	309 (51.16)
～40mg以下	435	308 (70.80)
～60mg以下	401	303 (75.56)
60mgを超える	109	91 (83.49)
総投与量別		
50mg以下	539	293 (54.36)
～100mg以下	622	340 (54.66)
～150mg以下	397	253 (63.73)
～200mg以下	325	165 (50.77)
～500mg以下	512	259 (50.59)
500mgを超える	73	31 (42.47)
使用期間(実投与回数)別		
1～3回	1288	785 (63.93)
4～10回	988	475 (48.08)
11回以上	310	106 (34.19)
併用薬有無別		
無	617	181 (29.34)
有	1908	1186 (62.16)
併用抗癌剤有無別		
無	723	226 (31.26)
有	1802	1141 (63.32)

*各背景因子の「不明」は除いた

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	ときに発疹等の過敏症があらわれることがある。 試験方法については現在のところ特になし。
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、 ²¹⁾ 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。 ¹⁶⁾]
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。] 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与	該当しない <参考> ・ 骨髄機能抑制(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 「8. 副作用」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

血管外漏出対策²²⁾

1. 針又はカテーテルはそのまま残して、直ちに投与を中止する。
2. 漏出局所より本剤の回収を行うため、血液を3 mL ないし5 mL 抜き取る。
3. 可能であれば生理食塩液5～10 mL を同じ投与経路を通し注入し本剤を希釈する。
4. 漏出局所にコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100～200 mg (2～4 mL) を針山に刺す要領で分注(皮下注)する。
5. 冷湿布を行う。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験²³⁾

(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

- 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

24, 25)

マウス及びラットにおけるLD ₅₀ (mg/kg)					
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 (Jc1-SD)	♂	18.1	22.6	25.4	>1013.0
	♀	18.1	20.3	21.8	>1013.0

(Probit法)

(2) 反復投与毒性試験

26-30)

1) ラット

- ①死亡例をみた 0.4mg/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。
- ③91 日間の腹腔内投与による無影響量は 0.006mg/kg/day と推定された。
- ④0.3mg/kg 群の全例、0.06mg/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。

- ⑤0.008mg/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、皮膚上皮の付属組織萎縮及び投与部位の炎症が認められた。
- ⑥53週間の腹腔内投与による無影響量は0.001mg/kg/dayと推定された。

2) イヌ

- ①0.08mg/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0.08mg/kg群で散発的な嘔吐がみられたほか0.02mg/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。
- ④0.02mg/kg以上の群で投与部位の変化が、0.04mg/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0.01mg/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。
- ⑤91日間の静脈内投与による無影響量は雄で0.001mg/kg/day、雌で0.01mg/kg/dayと推定された。
- ⑥0.0007~0.04mg/kg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。
- ⑦投与量に相関する投与部位の局所刺激性が認められたほか、0.01mg/kg以上の群では精巣の萎縮がみられた。0.04mg/kg群では、白血球、リンパ球等の減少がみられた。
- ⑧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。
- ⑨53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、0.0025mg/kg/dayと推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

21, 31, 32)

ラットの器官形成期投与試験において0.3mg/kg/dayを妊娠7日から17日まで投与したところ、胎仔に対する毒性的影響（胎仔体重の減少、腰椎過剰、前肢指化骨数の減少）が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 溶血性²³⁾

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% の溶血性を示した。 10^{-5} g/mL 以下では溶血性は認められなかった。

2) 組織障害性及び刺激性²⁰⁾

①ピラルビシンは濃度依存性の局所刺激作用を示した。

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。

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

本剤を 0.003、0.01、0.03mg/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

モルモットを用いた PCA 反応試験で弱いながら免疫原性及び誘発抗原性が認められた。

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各種毒性試験において、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、依存性を有しないと考えられる。

7) 心機能障害^{33, 34)}

①急性障害

ハムスターの静脈内に 1 回投与した結果、25mg/kg 以上で心電図変化、50mg/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、0.5mg/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。1.0mg/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^{35,36)}

- 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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ピラルビシン
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：2年（バイアル及び外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点 ³⁷⁾	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	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。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	ピノルビン注射用 10mg：1 バイアル ピノルビン注射用 20mg：1 バイアル ピノルビン注射用 30mg：1 バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン、アルミ コップ型プロテクト包装：ABS 樹脂
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：テラルビシン注射用 10mg・20mg 同効薬：ドキシソルビシン塩酸塩、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
- <製造販売承認年月日>
 ピノルビン注射用 10mg・20mg：2007年3月22日
 ピノルビン注射用 30mg：2016年8月15日
 <参考>
 ピノルビン注として
 1988年3月29日
 <承認番号>
 ピノルビン注射用 10mg：21900AMX00660
 ピノルビン注射用 20mg：21900AMX00659
 ピノルビン注射用 30mg：22800AMX00505
 <参考>
 ピノルビン注として
 (63EM) 第2004号
11. 薬価基準収載年月日
- 10mg・20mg：2007年6月15日
 30mg：2016年12月9日
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
- 効能・効果追加：胃癌 1992年8月28日
 用法・用量の変更追加：I法・II法 1992年8月28日
 「V.-2. 用法及び用量」の項参照
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
- 再審査結果通知月日：2000年3月8日
 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
14. 再審査期間
- 1988年3月29日～1994年3月28日終了（6年）
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
- | 販売名 | HOT(9桁)コード | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト
電算コード |
|---------------|------------|-----------------------|---------------|
| ピノルビン注射用 10mg | 109172401 | 4235403D1050 | 620005206 |
| ピノルビン注射用 20mg | 109174801 | 4235403D2057 | 620005207 |
| ピノルビン注射用 30mg | 125131901 | 4235403D3029 | 622513101 |
17. 保険給付上の注意
- 該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 斉藤達雄ほか：癌と化学療法 13(4)：1060～1069, 1986
- 2) 中尾功ほか：癌と化学療法 18(8)：1325～1332, 1991
- 3) 新島端夫：癌と化学療法 13(2)：224～231, 1986
- 4) 木村禧代二ほか：癌と化学療法 13(2)：368～375, 1986
- 5) 竹田千里ほか：癌と化学療法 13(5)：1970～1979, 1986
- 6) 阿部令彦ほか：癌と化学療法 13(3)：578～585, 1986
- 7) 阿部令彦ほか：癌と化学療法 13(6)：2160～2168, 1986
- 8) Matsushita, Y., et al.: J. Antibiotics 38(10): 1408～1419, 1985
- 9) 高本滋ほか：癌と化学療法 13(5)：1868～1875, 1986
- 10) Umezawa, H., et al.: J. Antibiotics 32(10): 1082～1084, 1979
- 11) Tsuruo, T., et al.: Cancer Res. 42(4): 1462～1467, 1982
- 12) Hisamatsu, T., et al.: Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 76(10): 1008～1020, 1985
- 13) Kunimoto, S., et al.: J. Antibiotics 37(12): 1697～1702, 1984
- 14) Jean - Nicolas Munck, et al.: Leukemia Res. 9(2): 289～296, 1985
- 15) 藤原潔：慶應医学 65(2)：147～162, 1988
- 16) 刀根弘ほか：Jap. J. Antibiotics 39(2)：612～628, 1986
- 17) Iguchi, H., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 15 : 132～140, 1985
- 18) Iguchi, H., et al.: Jap. J. Antibiotics 39(2)：638～652, 1986
- 19) 刀根弘ほか：Jap. J. Antibiotics 39(2)：629～637, 1986
- 20) Tone, H., et al.: Jap. J. Antibiotics 39(2)：569～581, 1986
- 21) 暮部勝ほか：Jap. J. Antibiotics 39(2)：477～506, 1986
- 22) John D. Hirsh, et al. : Am. J. Hosp. Pharm. 40 : 1516～1519, 1983
- 23) 刀根弘ほか：Jap. J. Antibiotics 39(2)：526～546, 1986
- 24) 刀根弘ほか：Jap. J. Antibiotics 39(1)：250～258, 1986
- 25) 暮部勝ほか：Jap. J. Antibiotics 39(1)：259～263, 1986
- 26) Tone, H., et al.: Jap. J. Antibiotics 39(2)：327～350, 1986
- 27) Kurebe, M., et al.: Jap. J. Antibiotics 39(2)：351～386, 1986
- 28) Kurebe, M., et al.: Jap. J. Antibiotics 39(2)：387～401, 1986
- 29) Tone, H., et al.: Jap. J. Antibiotics 39(2)：403～428, 1986
- 30) Kurebe, M., et al.: Jap. J. Antibiotics 39(2)：429～461, 1986
- 31) 暮部勝ほか：Jap. J. Antibiotics 39(2)：463～476, 1986
- 32) 暮部勝ほか：Jap. J. Antibiotics 39(2)：507～525, 1986
- 33) 刀根弘ほか：Jap. J. Antibiotics 39(2)：547～568, 1986
- 34) D. Dantchev et al.: J. Antibiotics 32(10): 1085～1086, 1979
- 35) 刀根弘ほか：Jap. J. Antibiotics 39(2)：583～595, 1986
- 36) 刀根弘ほか：Jap. J. Antibiotics 39(2)：596～611, 1986
- 37) 幸保文治：医学のあゆみ 135(4)：278, 1985

2. その他の参考文献

日本薬局方

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売 状況

国名	中華人民共和国
会社名	深圳万樂薬業有限公司
販売名	吡柔比星 (pirarubicin)
剤型・規格	10mg、20mg/バイアル
発売年	1994年
効能・効果	日本の承認内容と同じ
用法・用量	日本の承認内容と同じ※

2016年5月現在

※調製に関しては旧製剤と同じ

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

溶解性試験

ピノルビン注射用 10mg、20mg、30mg の溶解容量

各製剤に各種溶解液（注射用水、5%ブドウ糖液、生理食塩液）を加えて、1回/秒の速度で10回振り混ぜた後静置し、溶解の可否及び溶解時間を測定した。

10mg、20mg 及び 30mg 製剤は、注射用水及び5%ブドウ糖液 1mL で溶解した。生理食塩液では 10mg 製剤が 1mL、20mg 製剤が 2mL 及び 30mg 製剤は 3mL で溶解した。

ピノルビン注射用 10mg の溶解容量

溶解液	添加量(mL)	溶解時間(秒)	溶解の可否※ ¹
注射用水	1	10	溶解
	2	10	溶解
	3	10	溶解
	4	5	溶解
	5	5	溶解
5%ブドウ糖液	1	10	溶解
	2	10	溶解
	3	10	溶解
	4	5	溶解
	5	5	溶解
生理食塩液	1	30	溶解（粘稠な液）
	2	20	溶解
	3	10	溶解
	4	5	溶解
	5	5	溶解

※1：溶解時に泡立ちがみられた。

ピノルビン注射用 20mg の溶解容量

溶解液	添加量(mL)	溶解時間(秒)	溶解の可否※ ¹
注射用水	1	30	溶解
	2	20	溶解
	3	20	溶解
	4	20	溶解
	5	20	溶解
5%ブドウ糖液	1	30	溶解
	2	20	溶解
	3	20	溶解
	4	20	溶解
	5	20	溶解
生理食塩液	1	—	糊状
	2	60	溶解（粘稠な液）
	3	60	溶解
	4	30	溶解
	5	30	溶解

※1：溶解時に泡立ちがみられた。

XIII. 備考

ピノルビン注射用 30mg の溶解容量

溶解液	添加量 (mL)	溶解時間 (秒)	溶解の可否 ^{※1}
注射用水	1	60	溶解 (粘稠な液)
	2	30	溶解
	3	20	溶解
	4	20	溶解
	5	20	溶解
5%ブドウ糖液	1	60	溶解 (粘稠な液)
	2	30	溶解
	3	20	溶解
	4	20	溶解
	5	20	溶解
生理食塩液	1	—	糊状
	2	—	糊状
	3	60	溶解 (粘稠な液)
	4	60	溶解 (粘稠な液)
	5	30	溶解

※1：溶解時に泡立ちがみられた。

ピノルビン注射用 10mg、20mg、30mg の溶解時間

各製剤に注射用水、5%ブドウ糖液及び生理食塩液を規定量（ピラルビシンの濃度が2mg(力価)/mL）注入した後、直ちに振り混ぜて溶解時間を測定した。溶解液はバイアル中央に注入し、振とう攪拌した。

ピノルビン注射用 10mg、20mg、30mg の溶解時間

(攪拌：1回/秒、振幅40cm)

溶解液	試験回数	溶解時間 (秒) ※1		
		10mg製剤	20mg製剤	30mg製剤
注射用水	1	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	2	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	3	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	4	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	5	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	6	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
5%ブドウ糖液	1	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	2	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	3	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	4	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	5	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
	6	5秒以内(5)	5秒以内(10)	5秒以内(15)
生理食塩液	1	5秒以内(5)	10秒以内(10)	10秒以内(15)※2
	2	5秒以内(5)	5秒以内(10)	10秒以内(15)※2
	3	5秒以内(5)	15秒以内(10)	10秒以内(15)※2
	4	5秒以内(5)	10秒以内(10)	10秒以内(15)※2
	5	5秒以内(5)	5秒以内(10)	20秒以内(15)※2
	6	5秒以内(5)	10秒以内(10)	10秒以内(15)※2

※1：不溶物を認めなくなるまでの時間。

※2：攪拌：3回/秒、振幅15cm

()内の数値：溶解液の注入量(mL)を記載した。

XIII. 備考

ピノルビン注射用 10mg、20mg、30mg の溶解時間
(攪拌：1回/秒、振幅 15cm)

溶解液	試験回数	溶解時間 (秒) ※1		
		10mg 製剤	20mg 製剤	30mg 製剤
注射用水	1	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	2	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	3	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	4	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	5	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	6	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
5%ブドウ糖液	1	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	2	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	3	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	4	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	5	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
	6	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	5 秒以内 (15)
生理食塩液※2	1	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	10 秒以内 (15)
	2	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	10 秒以内 (15)
	3	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	10 秒以内 (15)
	4	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	10 秒以内 (15)
	5	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	10 秒以内 (15)
	6	5 秒以内 (5)	5 秒以内 (10)	10 秒以内 (15)

※1：不溶物を認めなくなるまでの時間。

※2：攪拌：3回/秒、振幅 15cm

()内の数値：溶解液の注入量 (mL) を記載した。

配合変化試験

①輸液との配合変化

本剤 1 バイアル (30mg (力価)) を注射用水 15mL に溶解した後、各々の輸液 100mL と混合したときの配合試験結果は下表のとおりである。

保存条件：室温（20～28℃），室内散光下（白色蛍光灯下約 500lx）

輸液、配合容量、 外観、pH	試験項目	ピノルビン注射用 30mg (30mg/15mL 注射用水、pH6.00、赤色澄明)		
		配合直後	6 時間後	24 時間後
大塚糖液20% 100mL 無色澄明、pH 4.42	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	5.15	5.86	5.96
	残存率(%)	100	100.1	97.0
EL-3号輸液 100mL 無色澄明、pH 5.49	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	5.51	5.52	5.50
	残存率(%)	100	100.1	96.6
ラクテック注(乳酸リンゲル) 100mL 無色澄明、pH 6.48	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.48	6.48	6.50
	残存率(%)	100	100.2	97.4
リンゲル液「オーツカ」 100mL 無色澄明、pH 6.20	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.47	6.38	6.28
	残存率(%)	100	100.1	98.8
ヴィーンD注(酢酸リンゲル+糖) 100mL 無色澄明、pH 5.41	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	5.43	5.44	5.40
	残存率(%)	100	100.2	98.1
KN3号輸液 100mL 無色澄明、pH 5.42	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	5.51	5.51	5.47
	残存率(%)	100	100.5	98.6
プロテアミン12注射液 100mL 無色澄明、pH 6.09	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.10	6.09	6.08
	残存率(%)	100	100.2	99.0
モリアミンS注 100mL 無色澄明、pH 6.00	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.02	5.98	5.93
	残存率(%)	100	100.2	99.1
ソリターT3号輸液 100mL 無色澄明、pH 5.44	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	5.51	5.54	5.55
	残存率(%)	100	100.4	99.4
ヴィーンF注(酢酸リンゲル液) 100mL 無色澄明、pH 6.88	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.81	6.82	6.84
	残存率(%)	100	99.1	93.3
ビーフリード輸液 100mL 無色澄明、pH 6.75	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.73	6.73	6.72
	残存率(%)	100	99.5	95.0
マルトス輸液10% 100mL 無色澄明、pH 4.58	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	5.86	5.56	5.63
	残存率(%)	100	99.5	97.5
クリニザルン輸液 100mL 無色澄明、pH 5.63	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	5.66	5.68	5.67
	残存率(%)	100	100.6	98.6
プラスアミノ輸液 100mL 無色澄明、pH 4.50	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	4.52	4.52	4.52
	残存率(%)	100	95.8	83.3
フルクトラクト注 100mL 無色澄明、pH 4.87	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	4.88	4.88	4.88
	残存率(%)	100	99.1	93.8

XIII. 備考

②他剤との配合変化

本剤1バイアル(30mg(力価))を注射用水15mLに溶解した後、各々の薬剤を指定量に溶解し、これに生理食塩液100mLを加えたものと混合したときの配合試験結果は下表のとおりである。ランダ注のみ直接混合した。

保存条件：室温(20～28℃)，室内散光下(白色蛍光灯下約500lx)

輸液、配合量、 外観、pH	試験項目	ピノルビン注射用 30mg (30mg/15mL 注射用水、pH6.00、赤色澄明)		
		配合直後	6時間後	24時間後
5-FU 注 250 mg 250mg/5 mL 無色澄明、pH 8.34	外観	暗赤色澄明	暗赤色混濁 固体析出	暗赤色混濁 固体析出
	pH	8.33	8.29	8.31
	残存率(%)	100	41.7	13.7
オンコピン注射用 1 mg/10mL生食 無色澄明、pH 6.68	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.51	6.45	6.26
	残存率(%)	100	99.4	96.3
ランダ注 50mg/100mL 無色澄明、pH 3.74	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	3.89	3.80	3.82
	残存率(%)	100	78.2	33.7
注射用エンドキサン 500mg/25mL生食 無色澄明、pH 6.35	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.42	5.84	3.92
	残存率(%)	100	100.4	74.0
注射用イホマイド 1 g/25mL生食 無色澄明、pH 6.87	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.46	6.54	6.03
	残存率(%)	100	99.6	98.3
注射用メソトレキセート 50mg/20mL生食 無色澄明、pH 7.16	外観	赤色澄明	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出
	pH	6.93	6.90	6.87
	残存率(%)	100	86.1	73.9
ガスター注射液 20mg/2 mL 無色澄明、pH 6.12	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.15	6.18	6.16
	残存率(%)	100	100.1	99.4
ザンタック注射液 100mg/4 mL 無色澄明、pH 6.92	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.86	6.83	6.84
	残存率(%)	100	98.5	93.9
ゾフラン注2 2 mg/1 mL 無色澄明、pH 5.61	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	5.88	5.90	6.04
	残存率(%)	100	99.5	97.3
グラニセトロンNK 3 mg/3 mL 無色澄明、pH 6.80	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.52	6.48	6.53
	残存率(%)	100	100.4	98.3
プリンペラン注射液 10mg/2 mL 無色澄明、pH 5.91	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.12	6.09	6.06
	残存率(%)	100	100.5	99.0
デカドロン注射液 6.6mg/2 mL 無色澄明、pH 7.49	外観	赤色澄明	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出
	pH	7.16	7.08	6.94
	残存率(%)	100	96.1	78.3

他剤との配合変化試験（続き）

保存条件：室温（20～28℃），室内散光下（白色蛍光灯下約 500lx）

輸液、配合量、 外観、pH	試験項目	ピノルビン注射用 30mg (30mg/15mL 注射用水、pH6.00、赤色澄明)		
		配合直後	6 時間後	24 時間後
リンデロン注 100mg/5 mL 無色澄明、pH 7.61	外観	赤色澄明	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出
	pH	7.32	7.25	7.25
	残存率(%)	100	56.2	42.6
水溶性プレドニン 50mg/5 mL注射用水 無色澄明、pH 6.65	外観	赤色澄明	赤色混濁	赤色混濁 固体析出
	pH	6.69	6.64	6.64
	残存率(%)	100	98.6	90.1
メイロン静注 7% 1.4g(7%)/20mL 無色澄明、pH 8.15	外観	赤色澄明	赤色混濁	赤色混濁 固体析出
	pH	8.13	8.19	8.39
	残存率(%)	100	92.4	43.3
ポララミン注 5 mg/1 mL 無色澄明、pH 5.69	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	5.63	5.79	5.80
	残存率(%)	100	99.9	97.8
ヘパリンナトリウム 5000IU/5 mL 無色澄明、pH 6.83	外観	赤色混濁	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出
	pH	6.72	6.76	6.77
	残存率(%)	100	14.6	13.1
ラシックス 20mg/2 mL 無色澄明、pH 8.14	外観	赤色混濁	赤色混濁 固体析出	赤色混濁 固体析出
	pH	6.86	6.86	6.65
	残存率(%)	100	86.3	81.6



文献請求 No.	PIN-10
----------	--------

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2018年6月作成
PIN-10-DAI-201806-14-1-00