

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 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
劇薬、処方箋医薬品^(注)

薬価基準収載

ペラゾリン[®]細粒400mg
ペラゾリン[®]細粒800mg
PERAZOLIN[®] Fine Granules

ソブゾキササン製剤

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	細粒剤
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	ペラゾリン細粒400mg (0.5g 包) (1包中にソブゾキササン400mgを含有する) ペラゾリン細粒800mg (1.0g 包) (1包中にソブゾキササン800mgを含有する)
一般名	和名： ソブゾキササン (JAN) 洋名： Sobuzoxane (JAN), sobuzoxane (INN)
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：2008年3月13日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2008年6月20日(販売名変更による) 発売年月日：1994年7月26日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	開発元・製造販売元 全薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	全薬工業株式会社 医薬情報部 営業学術課 TEL 03-3946-1119 FAX 03-3946-1103 医療関係者向けホームページ http://www.zenyaku.co.jp/iyaku/

本 IF は 2014 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp>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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.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-IF 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、薬価基準取載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF 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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 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。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。
- ② IF 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]

- ① IF 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 IF 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 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 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、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

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 2

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目 3

1. 物理化学的性質 3
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 7

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 9
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 9

7. 溶出性 9
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 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 11
14. その他 11

V. 治療に関する項目 12

1. 効能又は効果 12
2. 用法及び用量 12
3. 臨床成績 12

VI. 薬効薬理に関する項目 14

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目 18

1. 血中濃度の推移・測定法 18
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 吸収 21
4. 分布 21
5. 代謝 22
6. 排泄 23
7. トランスポーターに関する情報 23
8. 透析等による除去率 23

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 **24**

1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	26
7. 相互作用	30
8. 副作用	31
9. 高齢者への投与	36
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	36
11. 小児等への投与	36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
13. 過量投与	37
14. 適用上の注意	37
15. その他の注意	37
16. その他	38

IX. 非臨床試験に関する項目 **39**

1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	41

X. 管理的事項に関する項目 **43**

1. 規制区分	43
2. 有効期間又は使用期限	43

3. 貯法・保存条件	43
4. 薬剤取扱い上の注意点	43
5. 承認条件等	43
6. 包装	43
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	44
11. 薬価基準収載年月日	44
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	44
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	44
14. 再審査期間	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44

XI. 文献 **45**

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	46

XII. 参考資料 **46**

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46

XIII. 備考 **46**

その他の関連資料	46
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビス(2,6-ジオキソピペラジン)誘導体 ICRF-154 及び ICRF-159 (一般名: razoxane) は, 1969 年強い抗腫瘍活性と転移阻止作用が報告され, さらにその後 G₂ 期蓄積, 多核細胞出現を特徴とする薬剤であることが明らかにされた。この内, ICRF-159 は 1977 年に英国, アイルランドにおいて, ICI 社より経口抗腫瘍剤 (商品名: Razoxin[®]) として, リンパ腫, 白血病, カポジ肉腫, また放射線との併用で軟部, 骨, 軟骨肉腫を適応症として発売された。

一方, ICRF-154 は経口投与の臨床試験において, 活性, 毒性ともに認められず, 長らく新しい進展をみなかった。全薬工業株式会社は 1983 年より中国科学院上海薬物研究所の蔡らと共同で, 経口での吸収率を高め, 抗腫瘍効果に優れた ICRF-154 誘導体の開発に着手し, 一連の ICRF-154 の N-アミノメチル, N-アシルオキシメチル誘導体の中から, 経口投与で最も優れた抗腫瘍効果を示すソブゾキサンを見出した。

1983 年から前臨床試験を経て, 1985 年より臨床第 I 相試験, 1987 年より前期臨床第 II 相試験, 1989 年より悪性リンパ腫を対象に後期臨床第 II 相試験が開始され, 悪性リンパ腫及び成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する有効性が認められた。

使用成績調査は, 平成 6 年 7 月～平成 12 年 3 月までの間に, 全例調査方式にて実施し, 平成 12 年 6 月に再審査申請を行った結果, 平成 18 年 12 月に薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

さらに, 厚生労働省通知「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について (平成 16 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号)」に基づき販売名に含量を表示することとし, 2008 年 3 月 13 日に, 「ペラゾリン[®] 細粒 400mg」, 「ペラゾリン[®] 細粒 800mg」として承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 新しい構造の経口の抗悪性腫瘍剤です。
- 2) 成人 T 細胞白血病リンパ腫に初めて承認を得た経口の薬剤です。
- 3) 既存の抗悪性腫瘍剤により治療を受けた悪性リンパ腫にも効果を示します。
- 4) クリーバブルコンプレックスの安定化を伴わない新しいタイプのトポイソメラーゼ II の阻害剤です。
- 5) 細胞周期内の G₂M 期に高い感受性を示します。
- 6) 時間依存性の殺細胞作用を示します。
- 7) 各種可移植性腫瘍・各種ヒト培養細胞に高い感受性を示します。
- 8) 既存の抗悪性腫瘍剤耐性細胞に交叉耐性を示しません。
- 9) 承認までの臨床試験及び承認後の調査における安全性評価対象症例 1,102 例中, 副作用の発現率は 86.6% (954 例) でした。

主なものは白血球減少 59.1% (651 例), 血小板減少 34.9% (385 例), 貧血 26.5% (292 例), 赤血球減少 14.2% (157 例), ヘモグロビン減少 14.0% (154 例), 汎血球減少 8.3% (92 例), 好中球減少 3.6% (40 例) 等の骨髄抑制の他, 食欲不振 11.9% (131 例), 悪心・嘔吐 10.5% (116 例) 等でした。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 販売名

ペラゾリン細粒400mg, ペラゾリン細粒800mg

(2) 洋名

Perazolin Fine Granules

(3) 名称の由来

本薬の基本骨格である dioxopiperazine より命名した

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ソブゾキサン (JAN)

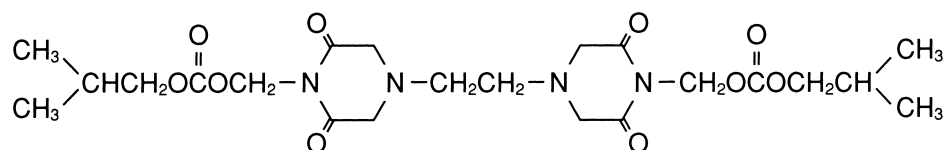
(2) 洋名 (命名法)

Sobuzoxane (JAN), sobuzoxane (INN)

(3) ステム

ベンゾジオキサン誘導体: -oxan(e)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₂H₃₄N₄O₁₀

分子量: 514.53

5. 化学名 (命名法)

和名: 1, 1'-エチレンジ-4-イソブトキシカルボニルオキシメチル-3, 5-ジオキソピペラジン

英名: 1, 1'-ethylenedi-4-isobutoxycarbonyloxymethyl-3, 5-dioxopiperazine

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験コード番号: MST-16

7. CAS 登録番号

98631-95-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質¹⁾

(1) 外観・性状

白色の結晶で、においはない。

(2) 溶解性

本品はクロロホルム、ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルに溶けやすく、エタノール又はエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

表1 ソブゾキサンの各種溶媒に対する溶解性 (20±5°)

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	[日局] の表記法 による溶解性
クロロホルム	2	溶けやすい
ジメチルホルムアミド	2	溶けやすい
アセトニトリル	4	溶けやすい
エタノール	4,000	極めて溶けにくい
エーテル	4,000	極めて溶けにくい
水	>13,300	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

ソブゾキサンを温度 22℃ で相対湿度 33%, 53%, 75%, 94% に保ったデシケーター中に入れ、30 日間保存し、重量変化より吸湿率を求めたが顕著な変化は観察されず、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

ソブゾキサンの融点は 132.9~134.1℃ であった。

(5) 酸塩基解離定数

ソブゾキサンの水に対する溶解度は小さく、滴定法や吸光度法によって解離定数を求めることはできなかった。そこで、アセトニトリル-d₃・塩化カリウム-塩酸緩衝液の各種 pH における ¹³C-NMR を測定し、化学シフトの変化から解離定数を求め、K_a=0.062 (pK_a=1.21) の値を得た。

(6) 分配係数

ソブゾキサンの n-オクタノール-水又は崩壊試験法第 1 液 (人工胃液, pH 1.2) 間における分配係数を液体クロマトグラフ法によって測定した結果

n-オクタノール/水 : 133.3

n-オクタノール/崩壊試験法第 1 液 : 51.4

であった。

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル

本品の吸収スペクトル用アセトニトリル溶液 (1 → 100000) につき、吸光度測定法により

吸収スペクトルを測定するとき、波長 195～198nm に吸収の極大を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 長期保存時の安定性

無色透明のガラス瓶に入れ、室温（5～32℃；相対湿度 12～95%）で 3 年間保存して試験した結果、すべての試験項目について、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。

(2) 苛酷条件下の安定性

1) 温度に対する安定性

40℃で 6 ヶ月間、60℃で 3 ヶ月間保存して試験した結果、40℃保存品では、すべての試験項目について、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。

60℃保存品では、経時 1 ヶ月目より溶状が無色澄明からうすい黄色澄明に変化し、経時 2 ヶ月目より外観が白色から帯黄白色に変化したが、TLC において分解物のスポットは検出されず、また含量、融点にも変化を認めなかった。

2) 湿度に対する安定性

相対湿度 53%，75%，89%，（温度はすべて 40℃）で、6 ヶ月間保存して試験した結果、いずれの湿度でも、すべての試験項目について、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。

3) 光に対する安定性

ガラスシャーレに入れ、石英ガラス製の円盤で蓋をして、次の条件で保存した。

①室内蛍光灯下（約 500 ルクス）に 6 ヶ月間、夜間・休日は消灯

〔積算照度：約 100 万ルクス・hr（2 ロット）又は約 113 万ルクス・hr（1 ロット）〕

②直射日光の当たる屋上に 14 日間（約 115 時間）、夜間・休日は室内の暗所

〔平均照度：約 6.2 万ルクス，積算照度：約 708 万ルクス・hr〕

室内蛍光灯下では、すべての試験項目について、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。

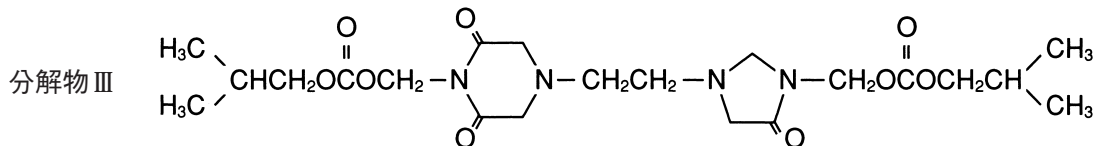
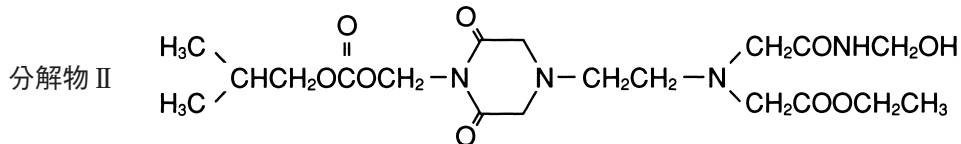
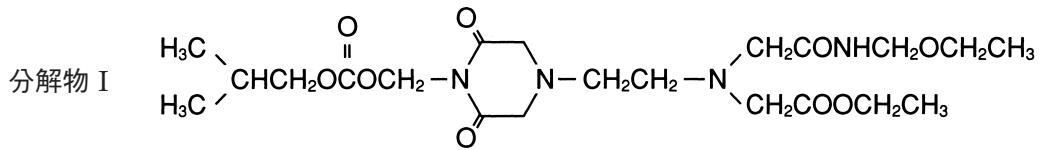
直射日光下では、3 日後には変化が認められ、経時 14 日目で、外観が白色からうすい黄色に、溶状が無色澄明からうすい黄色白濁に変化し、融点も低下し、更に含量は 90% に低下し、TLC においても分解物Ⅲが検出された。

4) 溶液状態での安定性

ソブゾキサンは水にほとんど溶けないので、水溶液中での試験を行うことができない。そこで、本品の再結晶及び規格試験に用いる有機溶媒中での安定性を検討した。

各溶液の濃度は 1% とし、室内散乱光下、室温での保存を基本としたが、エタノールについては、本品がエタノールに極めて溶けにくいので、70℃に加熱して溶かし、試験した。また、クロロホルムについては、本品の類縁物質の試験で極めて低濃度の溶液を用いているので、低濃度（0.0005%）でも試験した。

その結果、クロロホルム、アセトニトリル、50%アセトニトリル及びジメチルホルムアミド中では、6時間経っても安定であった。一方、加熱したエタノール中では分解物（I、II）を認め、含量も低下した。



3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品 0.1g に希塩酸 5mL を加え、還流冷却器を付け、時々振り混ぜながら水浴上で 1 時間加熱した後、冷却し、アセチルアセトン試液 5mL を加えるとき、液は黄色を呈する。
- (2) 本品及びソブゾキサン標準品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定し、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

本品及びソブゾキサン標準品を乾燥し、その約 0.05g ずつを精密に量り、それぞれを移動相に溶かし、次に内標準溶液 5mL ずつを正確に加えた後、移動相を加えて 50mL とする。この液 1mL ずつを量り、それぞれに移動相を加えて 10mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するソブゾキサンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ソブゾキサン (C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{10}) \text{ の量 (mg)} = \text{ソブゾキサン標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

内標準溶液 ナフタレンの移動相溶液 (1 → 2500)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：211nm)

カラム：内径約 4.6mm、長さ約 25cm のステンレス管に 5 μ m 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てんする。

カラム温度：室温

移動相：液体クロマトグラフ用アセトニトリル・水混液（13：7）

流 量：ソブゾキサンの保持時間が約7分になるように調節する。

カラムの選定：標準溶液 20 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，ソブゾキサン，内標準物質の順に溶出し，その分離度が7以上のものを用いる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

ペラゾリン細粒400mg (0.5g 包), ペラゾリン細粒800mg (1.0g 包) は, 1 包中にソブゾキサンをそれぞれ 400mg, 800mg 含有する分包細粒剤である。

被包は無色透明で, 内容物は, 白色の細粒でにおいはない。

(2) 製剤の物性

1) 重量偏差試験

重量偏差試験法の散剤 (分包) の項により試験を行うとき, 偏差 (%) は 5% 以下である。

2) 粒度の試験

本品は散剤の粒度の試験の項により試験を行うとき, 散剤の粒度規定に適合し, かつ, 200 号 (75 μ m) ふるいを通過するものは全量の 10% 以下である。

3) 安息角

36~37°

4) 飛散性

(逃飛率 0.5~2.0%)

(3) 識別コード

識別コード ZY001: ペラゾリン細粒400mg (0.5g 包)

ZY002: ペラゾリン細粒800mg (1.0g 包)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の有無及び安定な pH 域等

該当しない

(5) 酸価, ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分の含量

1g 中にソブゾキサンを 800mg 含有する。

(2) 添加物

添加物としてクロスカルメロース Na, ヒドロキシプロピルセルロース, 硬化油, 軽質無水ケイ酸, タルク, 乳糖水和物の 6 成分を含有する。

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存時の安定性

本品をセロファン・ポリエチレンラミネートフィルムヒートシール分包し紙箱に入れ、室温（3～34℃；相対湿度 12～95%）で3年間保存して試験した結果、すべての試験項目について、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。

(2) 苛酷条件下の安定性

1) 温度に対する安定性

ガラス瓶に入れ40℃で6ヵ月間、60℃で3ヵ月間保存して試験した結果

40℃・閉栓では、すべての試験項目について、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。

60℃・閉栓では、すべての試験項目について、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。

60℃・開栓では、3ヵ月目に外観が白色からごく薄い黄色に変化したのみで、TLCにおいて分解物のスポットを認めず、含量にも変化を認めなかった。

2) 湿度に対する安定性

相対湿度 53%、75%、89%（温度はすべて40℃）で、6ヵ月間保存した試験結果、いずれの湿度でも、すべての試験項目について、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。

相対湿度 89%では、6ヵ月目に外観が白色からうすい黄褐色に変化したのみで、TLCは、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。含量は6ヵ月目で1.1～1.7%のわずかな低下傾向を示したが、定量値は95～105%の規格値範囲内であった。

3) 光に対する安定性

ガラスシャーレに入れ、石英ガラス製の円盤で蓋をして、次の条件で保存した。

①室内蛍光灯下（約500ルクス）に6ヵ月間、夜間・休日は消灯

〔積算照度：約113万ルクス・hr〕

②直射日光の当たる屋上に14日間（約110時間）

〔平均照度：約6.7万ルクス、積算照度：約740万ルクス・hr〕

室内蛍光灯下では、すべての試験項目について、試験開始時と比べていずれの経時時点においても変化を認めなかった。

直射日光下では、3日後に外観には変化が見られなかったが、含量やTLCに変化が認められ（分解物Ⅲ*を検出）、経時とともに分解が進行した。経時14日目に外観がごくうすい黄色に変化するとともに、含量は14日間で約5%低下し、分解物Ⅲのスポットが濃くなって来た。

*分解物Ⅲ：「Ⅲ.2.4) 溶液状態での安定性」の項（4ページ）参照

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 「Ⅲ.3.有効成分の確認試験法」の項（5 ページ）に準じて確認する。
- (2) 本品 1g をとり、アセトニトリル 10mL を加えて 5 分かき混ぜた後、5 分間静置し、上澄液をろ過する。ろ液を 40℃ の水浴上で溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶し、105℃ で 1 時間乾燥するとき、その融点は 132.5～134.5℃ である。
- (3) 本品 0.05g をとり、アセトニトリル 20mL を加えて振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にソブゾキサン標準品 0.02g をアセトニトリル 10mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 2μL ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットし、冷風で風乾する。次にクロロホルム・メタノール混液（19：1）を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾し、更に 105℃ で 3 分間乾燥する。これをヨウ素蒸気中に 15 分間放置するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットの Rf 値は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品 20 包をとり、その内容物の重量を精密に量り、試料とする。試料約 0.063g〔ソブゾキサン（ $C_{22}H_{34}N_4O_{10}$ ）約 0.05g に対応する量〕を精密に量り、内標準溶液 5mL を正確に加え、更に移動相 30mL を加えた後、振り混ぜながら 1 分間超音波を照射する。これに移動相を加えて 50mL とし、遠心分離する。上澄液 1mL を量り、移動相を加えて 10mL とし、試料溶液とする。別にソブゾキサン標準品を 105℃ で 1 時間乾燥し、その約 0.05g を精密に量り、内標準溶液 5mL を正確に加え、更に移動相を加えて溶かし、50mL とする。この液 1mL を量り、移動相を加えて 10mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するソブゾキサンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

本品 1 包中のソブゾキサン（ $C_{22}H_{34}N_4O_{10}$ ）の量（mg）

$$= \text{ソブゾキサン標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{\text{本品 1 包分の平均重量 (g)}}{\text{試料秤取量 (g)}}$$

内標準溶液 ナフタレンの移動相溶液（1 → 2500）

操作条件

検出器：紫外吸光度計（測定波長：211nm）

カラム：内径約 4.6mm, 長さ約 25cm のステンレス管に 5 μ m 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てんする。

カラム温度：室温

移動相：液体クロマトグラフ用アセトニトリル・水混液（13：7）

流量：ソブゾキサンの保持時間が約 7 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20 μ L につき，上記の条件で操作するとき，ソブゾキサン，内標準物質の順に溶出し，その分離度が 7 以上のものを用いる。

11. 力価

該当資料なし

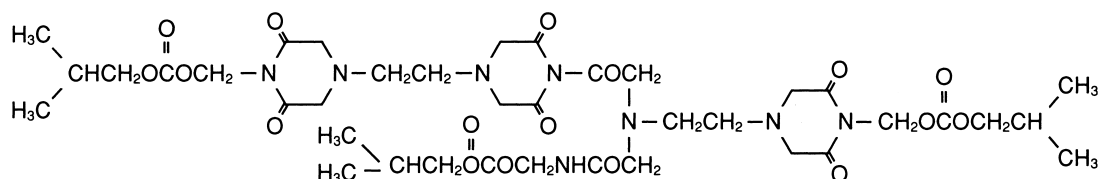
12. 混入する可能性のある夾雑物

いずれも製造工程での副生成物と考えられる。不純物の混入が予想されるが，その含有率は総量で 0.5% 以下と少なかった（TLC 法）。

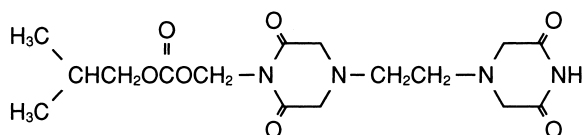
不純物 I 未確認（微量のため単離困難）

不純物 II 未確認（微量のため単離困難）

不純物 III（推定構造）



不純物 IV



不純物 V 未確認（微量のため単離困難）

不純物 VI 未確認（微量のため単離困難）

表 1 類縁物質の測定結果 (%)

No.	1	2	3	4	5
不純物 I	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
不純物 II	0.05	0	0	0	0
不純物 III	0.05	0.15	0.15	0.15	0.15
不純物 IV	0.10	0.05	0.05	0.06	0.05
不純物 V	0.025	0.05	0.05	0.05	0.06
不純物 VI	0	0.005	0.015	0.015	0.015
総 量	0.250	0.280	0.290	0.300	0.300

測定値は繰り返し 5 回の平均値 (未検出は 0%として計算)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

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

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解

悪性リンパ腫，成人 T 細胞白血病リンパ腫

2. 用法及び用量

ソブゾキサソとして，通常成人には1日1,600mgを1回又は2回に分割，5日間連続経口投与し，2～3週間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

なお，年齢，症状により適宜増減するが，病期によっては1日2,400mgまで増量できる。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{2~5)}

臨床第Ⅱ相試験の結果，悪性リンパ腫の奏効率はCR 5例を含む28.3% (32/113) で，内訳は非ホジキンリンパ腫がCR 4例を含む28.2% (29/103)，ホジキン病がCR 1例を含む30.0% (3/10) であった。

成人 T 細胞白血病リンパ腫の奏効率はCR 2例を含む43.5% (10/23) の結果が得られた。

表 1 腫瘍別効果

腫瘍名	症例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)
悪性リンパ腫	113	5	27	10	24	47	28.3
非ホジキンリンパ腫	103	4	25	9	20	45	28.2
ホジキン病	10	1	2	1	4	2	30.0
成人 T 細胞白血病リンパ腫	23	2	8	3	5	5	43.5

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

国内臨床第Ⅰ相試験

〔対象〕再発再燃又は治療抵抗性の各種悪性腫瘍患者

〔投与方法〕単回では $n=300\text{mg}/\text{m}^2$ とし $n\sim 5n$ まで，5日間投与では $n=80\text{mg}/\text{m}^2$ とし $n\sim 15n$ まで投与した。

〔試験結果〕単回投与例12例では5nまで副作用を認めなかった。5日間投与例33例では最大許容量に至らなかったが，10n，12.5nで拡張効果を確認したため治療域量と判断した。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

無作為化平行用量反応試験は実施していない。

2) 比較試験

比較試験は実施していない。

3) 安全性試験

長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない。

4) 患者・病態別試験

患者・病態別試験は実施していない。

(5) 治療の使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査：

平成6年7月～平成12年3月までの間に実施した使用成績調査では、安全性解析対象例として885例を収集した。副作用発現症例率は、87.7% (776/885例)であった。使用成績調査において発現した主な副作用は、白血球減少(症)、汎血球減少(症)、骨髄抑制等の白血球・網内系障害(668例)、貧血、赤血球減少、ヘモグロビン減少等の赤血球障害(372例)、血小板減少(症)等の血小板・出血凝血障害(322例)、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化管障害(134例)であった。

また、有効性解析対象例は623例であり、奏効率及び95%信頼区間は、悪性リンパ腫16.5% (81/491例：13.3～20.0%)、成人T細胞白血病リンパ腫(以下、ATLL)23.5% (31/132例：16.5～31.6%)であった。

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

該当資料なし

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

ICRF-154

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{6, 7)}

作用機序

ソブゾキサンは *in vitro* ではほとんど活性を示さず、活性型代謝物 ICRF-154 のプロドラッグと考えられる。

そこで *in vitro* の試験においては、ソブゾキサンの代わりに ICRF-154 を使用して実験を行った。ソブゾキサンは DNA-Topoisomerase II を阻害し、その作用は、すでに明らかにされている Topoisomerase II 阻害剤 VP-16, ADM 等とは異なり、DNA の切断を起こさず、G₂M 期に作用して染色体の凝縮異常を起こし、多核細胞を出現させ細胞を死に至らしめると考えられる。

1) DNA-Topoisomerase II 阻害作用

DNA-Topoisomerase II に対する酵素阻害作用は 10 μ M 以上で認められ、酵素活性を 50% 阻害する濃度は ICRF-154 13 μ M であった。

一方、対数増殖期の細胞に ¹⁴C-チミジン存在下、20 時間培養後 ICRF-154 を作用させ、アルカリ性ショ糖精密度勾配遠心法で DNA 鎖の切断について検討した。また、VP-16 を対照とし VP-16 と ICRF-154 を同時に作用させた時の様子も検討した。その結果、ICRF-154 は 100 μ M の高濃度でも DNA 鎖切断を起こさず、また、50 μ M 以上の濃度の ICRF-154 は 50 μ M の VP-16 で誘起される DNA 鎖の切断を阻害した。

この ICRF-154 による阻害は、クリーバブルコンプレックス (DNA と Topoisomerase II との結合体) の安定化を伴わないものであることが明らかとなった。

2) フローサイトメトリーによる細胞回転に及ぼす影響

持続接触での 24 時間目の DNA ヒストグラムは、30 μ M 以上の濃度で G₂M 期の著明な増加がみられた。48 時間目の観察では持続接触させた細胞の一部は 4～8 倍体間の細胞回転に進行した。

一方、塗抹標本の検索では分裂指数の増加はみられず、G₂M 期の増加は大部分が G₂ 期の増加によることが明らかとなった。

ICRF-154 は 30 μ M 以上で G₂M 期の増加と共に 4～8 倍体への進行を示したが、ビンカアルカロイド剤とは異なり M 期の増加ではなく、G₂ 期の延長が考えられた。この作用は持続接触の時にのみみられることから、時間依存性の強い薬剤と考えられた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{8~10)}

1) *in vitro*, *in vivo* における抗腫瘍効果

in vitro における腫瘍細胞に対する直接殺細胞効果をマウス腫瘍細胞株 1 株, ヒト腫瘍細胞株 14 株 (肺癌 1 株, 胃癌 3 株, 結腸癌 1 株, 腎癌 1 株, 白血病 7 株, 子宮癌 1 株) を用いて検討したところ, IC₅₀ 値は胃癌 1 株, 子宮癌 1 株を除いていずれも $7 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-6}$ M であった。

in vivo における抗腫瘍効果をマウス実験腫瘍 P388 白血病, L1210 白血病, ルイス肺癌, B16 メラノーマ, Colon38 結腸癌, Colon26 結腸癌, M5076 サルコーマと, ノードマウス可移植性ヒト乳癌 MX-1, 小細胞性肺癌 LX-1, 結腸癌 Co4 を用い検討したところ, いずれの腫瘍に対しても強い抗腫瘍効果を認めた。

2) 市販抗癌剤との抗腫瘍効果比較

ソブゾキサンは, P388 白血病に対しては CPA, ACNU, VP-16 とほぼ同程度の抗腫瘍効果を示し, MMC, ADM, 5-FU, VBL に比し優れた効果を示した。L1210 白血病に対しては ACNU とほぼ同程度で CPA, MMC, ADM, 5-FU, VBL, TESP, VP-16 に比し優れた効果を示し, B16 メラノーマに対しても ADM には及ばぬが, ACNU とほぼ同程度で CPA, 5-FU, VBL, TESP, NCS に比し優れた効果を示した。

3) 化学療法剤耐性腫瘍に対する効果

化学療法剤耐性細胞株 4 株 (VCR, ADM, CPA, MMC) に対するソブゾキサンの作用を検討したところ, ADM 耐性細胞に対し弱い交叉耐性を示したが, 他の耐性細胞には交叉耐性を示さなかった。

表 1 VCR, ADM, CPA, MMC 耐性 P388 白血病細胞に対するソブゾキサンの抗腫瘍効果

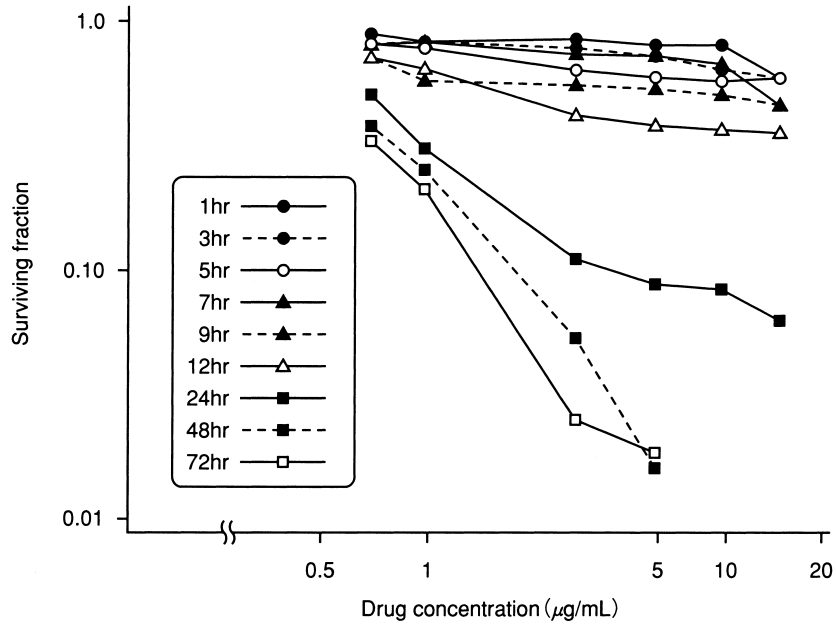
細胞株	ソブゾキサンの投与量 (mg/kg)	体重変化* (g)	中間生存日数 (range)	T/C** (%)
P388	200	-0.2	20.3 (18-21)	205
	100	0	17.2 (17-18)	174
	0	+1.5	9.9 (9-10)	
P388/VCR	200	+0.1	19.8 (17-21)	174
	100	+0.1	17.4 (17-19)	153
	0	+1.3	11.4 (11-12)	
P388/ADM	200	+0.3	13.4 (13-14)	123
	100	-0.2	11.2 (11-14)	103
	0	+0.5	10.9 (10-11)	
P388/CPA	200	-1.5	19.0 (13-25)	184
	100	-0.2	14.1 (13-15)	137
	0	+1.0	10.3 (9-11)	
P388/MMC	200	-0.9	21.0 (18-25)	189
	100	-0.3	19.0 (17-25)	171
	0	+0.5	11.0 (10-14)	

* : 体重変化 day 5 の体重 - day 1 の体重

** : T/C (%) = ソブゾキサン投与群の生存日数 / 対照群の生存日数 × 100
動物数 : 実験群 n = 7, 対照群 n = 10

4) 時間依存性及び濃度依存性の検討

V79 細胞を用いた「濃度—時間—生残率の関係」より、その殺細胞作用様式を検討したところ、ソブゾキサンは、下山分類による Type II（時間依存性）の性質を強く示した。



Cells : 100~500 cells/dish Medium : RPMI 1640+10%FCS

図1 濃度—時間—反応曲線による殺細胞作用様式の解析

5) 投与スケジュールについて

L1210 (sc-po) 系を用いて、ソブゾキサンを1回投与、連日5日間投与、1日3回分割連日5日間投与し、延命効果で判定したところ、1回投与より5日投与、さらに1日3回分割投与の方が、少ない総投与量において強い抗腫瘍活性を示した。

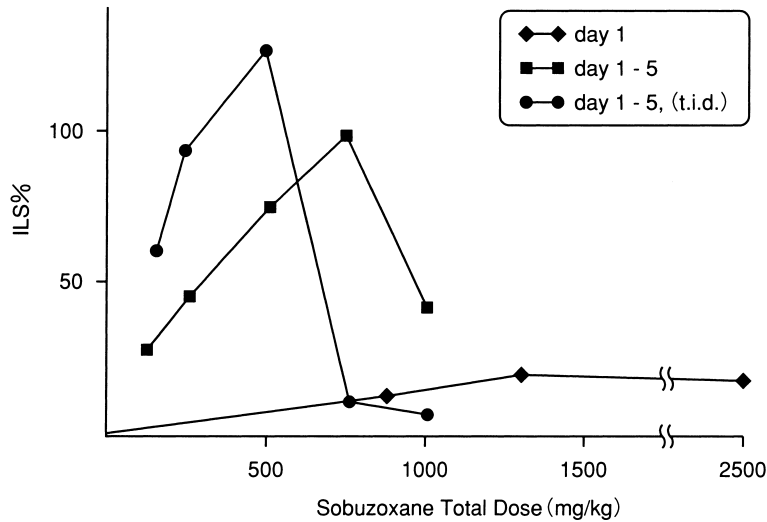


図2 投与スケジュール依存性

6) ソブゾキサンと他抗腫剤との併用効果

① *in vivo* における併用効果

市販抗腫剤との併用について、L1210 白血病細胞を腹腔内移植した CDF₁ マウスにソブゾキサンと市販抗腫剤を腹腔内投与し、抗腫瘍効果を検討した。ソブゾキサンは、MMC, ADM, CDDP と相乗的効果, CPA, Ara-C と相加的, 5-FU, 6MP, 6TG と拮抗的作用を示した。

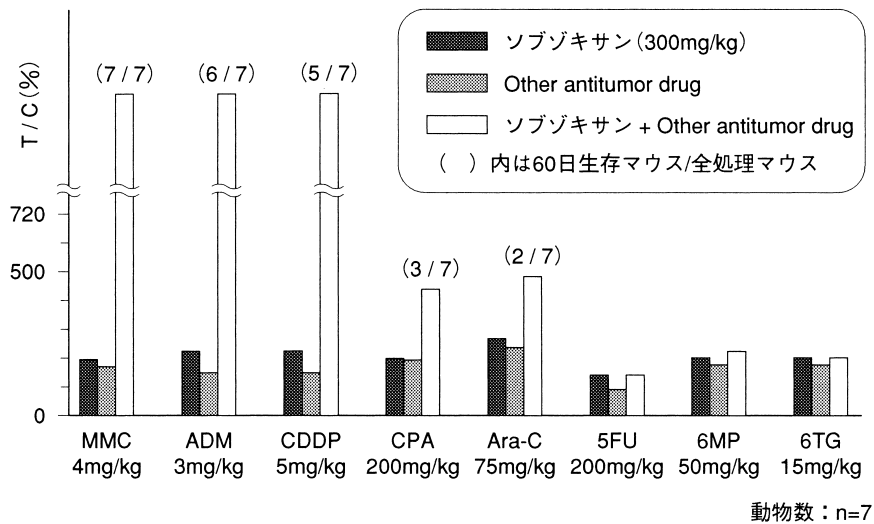


図3 他抗腫剤との併用効果

② *in vitro* における併用効果

Molt III ヒト T-ALL 白血病細胞を用いた *in vitro* 試験では、ソブゾキサンは AMSA, BLM, ADM, VP-16 と相乗的, CDDP, CPT-11, MMC, Ara-C, 5-FU, VCR と相加的, 6MP, MTX と拮抗的作用を示した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法¹¹⁾

(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

単回投与

ソブゾキサンとして $600\sim 1,500\text{mg}/\text{m}^2$ を経口投与し、経時的に活性代謝物 ICRF-154 をガスクロマトグラフ法にて測定した。

ICRF-154 の血漿中濃度は投与後 0.26~2 時間後に最高濃度 $2.71\sim 7.42\mu\text{g}/\text{mL}$ を示したのち、半減期 $4.51\sim 5.70$ 時間で消失した。AUC_{0-24hr}, C_{max} はほぼ投与量に相関して増加した。投与後 24 時間には最高濃度の 0.5% まで減少した。

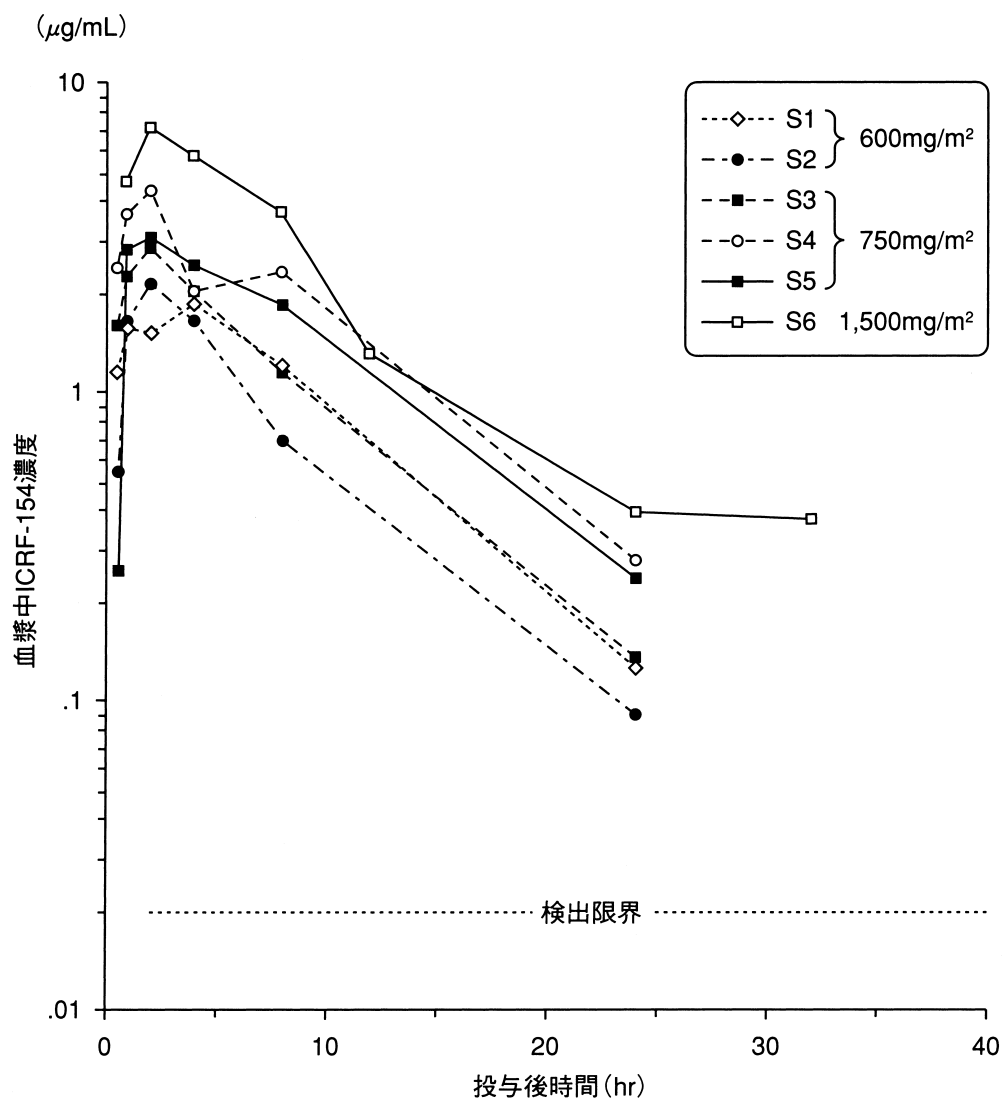


図1 単回投与後のICRF-154の血中濃度推移

(3) 通常用量での血中濃度

連日5日間投与

ソブゾキサンとして $200\sim 1,200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$, 1日1回5日間連日経口投与し, 活性代謝物 ICRF-154 を経時的に最終投与の48時間後まで, ガスクロマトグラフ法にて測定した。

ICRF-154 の血漿中濃度は1例を除き最終投与後1.52~2.94時間に最高濃度 $0.97\sim 11.46\ \mu\text{g}/\text{mL}$ を示したのち, 半減期2.64~4.82時間で消失した。 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 及び C_{max} は投与量に相関して増加した。24時間後 $0.3\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に, 48時間後には検出限界 ($0.02\ \mu\text{g}/\text{mL}$) 付近又はそれ以下に低下し長期残存傾向は認めなかった。 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 及び C_{max} が異常に高値を示した例はなく, また最終投与24時間後には血中濃度が $0.3\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に低下しているのので, 1日1回投与では薬物の蓄積はほとんどないと考えられる。

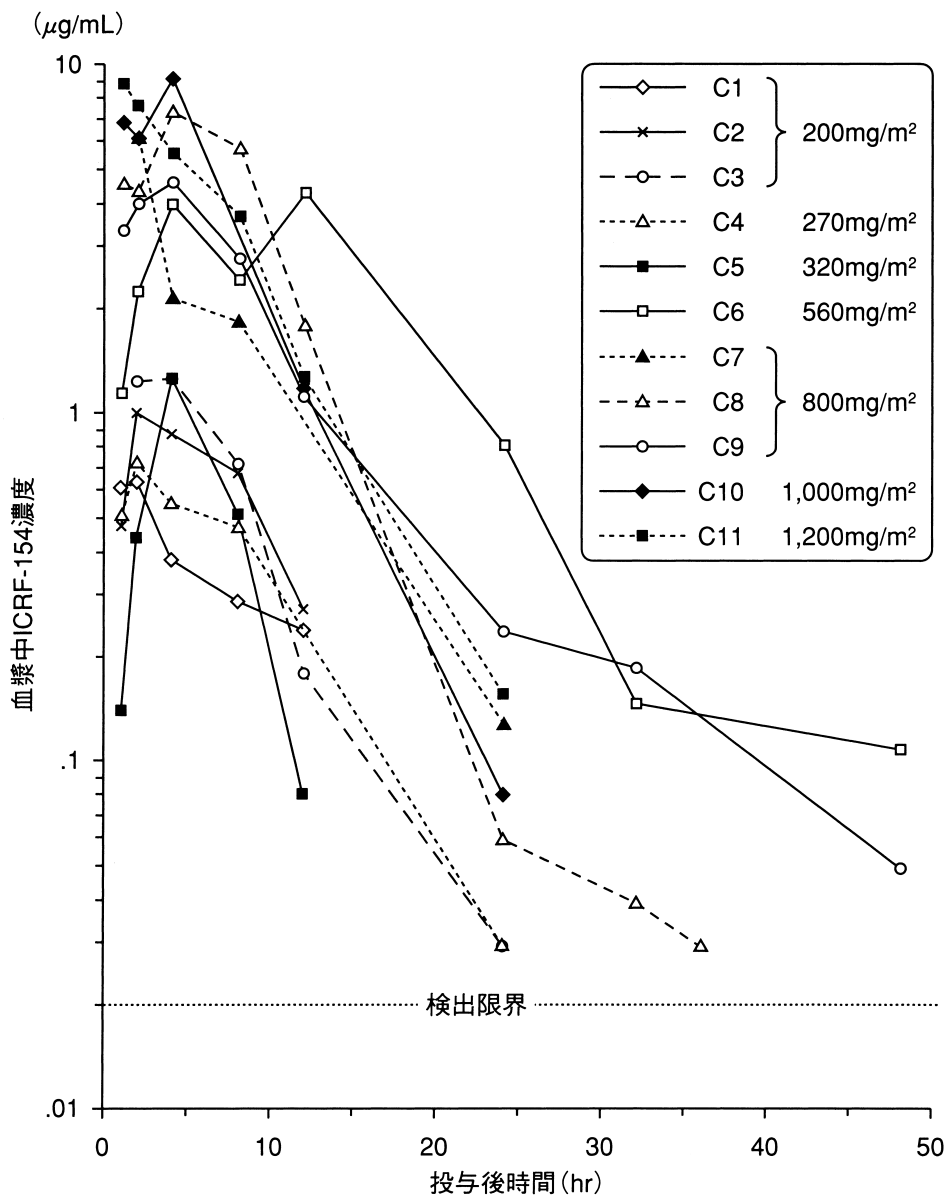


図2 5日間投与後のICRF-154の血中濃度推移

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ¹⁾

(1) 吸収速度定数

表1・2参照

(2) バイオアベイラビリティ

表1・2参照

(3) 消失速度定数

表1・2参照

(4) クリアランス

表1・2参照

(5) 分布容積

表1・2参照

表1 単回投与における血中動態パラメータ

患者 No.	投与量 mg/m ²	AUC ₀₋₂₄ μg/hr/mL	Cmax μg/mL	Tmax hr	t _{1/2} hr
S1	600	23.27	2.68	2.00	4.65
S2	600	17.91	2.71	0.31	4.51
S3	750	26.26	3.71	0.52	4.72
S4	750	44.04	5.52	0.26	5.70
S5	750	36.07	4.17	1.25	5.41
S6	1,500	61.85	7.42	1.36	4.99

台形公式モーメント解析法により算定

表2 5日間投与における血中動態パラメータ

患者 No.	投与量 mg/m ²	AUC ₀₋₂₄ μg/hr/mL	Cmax μg/mL	Tmax hr	t _{1/2} hr
C1	200	4.36	-*	-	-
C2	200	7.92	0.97	2.80	4.82
C3	200	10.81	1.32	2.72	3.16
C4	270	8.31	0.93	2.94	3.60
C5	320	6.84	-	-	-
C6	560	66.04	4.38	5.24	7.56
C7	800	38.70	5.35	1.52	3.92
C8	800	71.22	8.09	2.50	4.07
C9	800	45.00	5.04	2.32	4.47
C10	1,000	74.00	11.46	2.02	2.64
C11	1,200	62.81	8.41	2.06	3.47

*：算定不能
台形公式モーメント解析法により算定

(6) 血漿蛋白結合率

本剤の血漿蛋白結合率は2%以下である。

3. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

動物実験では胆汁排泄はほとんどないことより尿中排泄量=吸収量としており、ヒトにおいても尿中排泄は代謝物 ICRF-154 及び EDTA diamide がそれぞれ約 20%、4%であり、ヒトにおける吸収率は約 24%と推測される。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットを用いた動物実験で、妊娠 18 日目の SD 系雌ラットに ¹⁴C ソブゾキササン 50mg/kg を単回投与し、投与 0.5、8、24 及び 48 時間後に血液及び組織内濃度を測定した。胎児の各組織内濃度は、母体血漿中濃度に比し低値で推移したが、母体血漿中濃度に比しその消失はやや遅い傾向を示した¹²⁾。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットを用いた動物実験で、授乳中の SD 系雌ラット（分娩後 12 日目）に、¹⁴C ソブゾキササン 50mg/kg を単回経口投与した場合、乳汁中濃度は、投与 4 時間後に最高濃度である 5.08 μ g/mL を示し、24 時間後までは 9.9 時間の半減期で減少し、48 時間後には検出限界以下となった。乳汁中濃度は、血漿中濃度に比し、投与 4 時間後で 1.5 倍、8~24 時間後で 2.5~3.2 倍であった¹²⁾。

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹³⁾

マウス，ラット，ビーグル犬及びヒトの代謝物の検討からソブゾキサンは図3に示す代謝経路を経て代謝されるものと推定された。

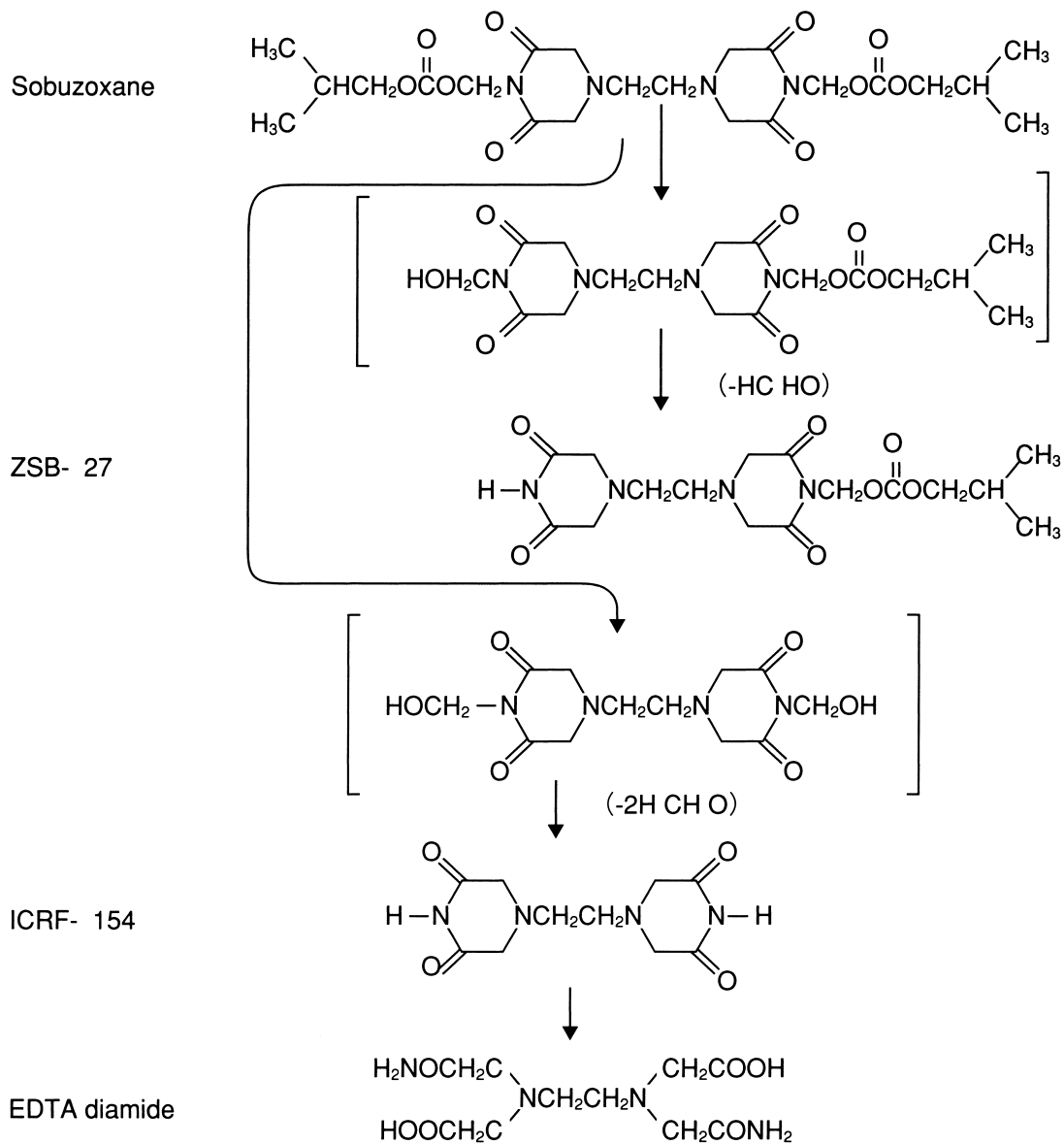


図3 ソブゾキサンの推定代謝経路

(2) 代謝に関する酵素（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

小腸膜及び血清中のエステラーゼによりソブゾキサンのほとんどが代謝され活性代謝物のICRF-154になる。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物：ICRF-154

不活性代謝物：EDTA diamide

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅶ.2.薬物速度論的パラメータ」の項（20 ページ）参照

6. 排泄

(1) 排泄部位

ソブゾキサンとして 200~800mg/m²/day, 1日1回5日間連日経口投与し, 主代謝物 ICRF-154 を経時的に最終投与 72 時間後まで, 高速液体クロマトグラフ法にて測定した。この結果, 尿中に各投与後 24 時間までに投与量の 2~39%が排泄された。

(2) 排泄率

表 3 ヒトにおける 5 日間経口投与時の ICRF-154 の尿中への排泄率

投与量 (mg/m ²)	n	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目
200	3	21.41 (19.35~23.47)	21.90 (5.49~32.75)	20.91 (3.17~38.64)	24.39 (5.41~39.16)	11.37 (2.24~28.68)
320	1	9.32	24.36	20.56	15.27	10.87
400	4	16.56 (5.22~26.85)	20.32 (6.40~37.02)	18.25 (4.17~36.03)	22.16 (14.81~30.07)	14.75 (6.41~21.67)
560	1	3.39	7.97	5.81	10.78	14.82
800	2	19.07 (12.85~25.29)	21.61 (15.13~28.10)	14.21 (13.00~15.42)	12.42 (12.12~12.71)	6.00 (1.47~10.52)

(3) 排泄速度

ソブゾキサンとして 1,600mg/body を経口投与し, 不活性体 EDTA diamide を投与後の 24 時間まで, 高速液体クロマトグラフ法にて測定した。この結果, 尿中に投与量の 3~6%が排泄され, 前臨床試験の結果と同様にヒト尿中にも EDTA diamide が確認された。

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 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

警 告

本剤の使用に当たっては、骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてだけ行う。なお、本剤の開始に当たっては、添付文書を熟読する。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

〈解説〉

本剤は、骨髄抑制作用を有し、新しい作用機序を持つ新規の抗悪性腫瘍剤であることから、他剤との相互作用により、副作用増強が予測されるため。

骨髄抑制等の重篤な副作用が発現することがあるため、患者又はその家族に対し、十分なインフォームドコンセントを行った後に本剤を投与していただくよう、注意喚起の文章を追記した。

（2007年3月）

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) 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させ、重症感染症を併発し致命的となることがある。〕

(2) 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

(1) は〔 〕内に記載している。

(2) に関しては、一般的に記載される注意である。

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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化管潰瘍又は出血傾向のある患者〔血小板減少に伴い、出血症状を増悪させることがある。〕
- (2) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
- (3) 肝障害のある患者〔肝障害を増悪させることがある。〕
- (4) 腎障害のある患者〔本剤は腎臓から排泄されるので、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- (5) 感染症を合併している患者〔白血球減少に伴い、感染症を増悪させることがある。〕
- (6) 水痘患者〔致命的全身症状があらわれることがある。〕
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

〈解説〉

- (1) 臨床第Ⅱ相試験において、出血傾向の増悪による中止例が報告されたことから設定した。

年齢 性別	原疾患 [合併症]	経過及び処置
70歳代 女性	悪性リンパ腫 [post herpetic neuralgia]	<p>出血傾向，口内炎，汎血球減少</p> <p>投与32年前：胃潰瘍にて胃亜全摘 投与開始時の状態</p> <p>組織型：びまん性大細胞型，臨床病期：ⅢA，Performance Status：2，口内炎，食欲不振，出血傾向（いずれも grade 1）が前治療の影響により存在。</p> <p>投与開始日：本剤（2,400mg/日）を投与開始。7日間内服。</p> <p>投与2日目：発熱出現。感染症を疑い抗生物質（ピペラシリンナトリウム，塩酸ミノサイクリン）投与開始。</p> <p>投与4日目：汎血球減少出現。</p> <p>投与6日目：抗生物質変更（セフトジジム，セフメタゾールナトリウム）</p> <p>投与7日目：本剤の投与終了。 (投与中止日)</p> <p>中止1日後：口渇，咽頭痛，軟口蓋部の発赤，腫脹発現。一部に潰瘍形成あり。</p> <p>中止2日後：汎血球減少の進行とともに上記症状の悪化を認める。 G-CSF 投与開始（100μg/day，中止後26日目まで）。 赤血球輸血処置（中止後20日後まで）。抗生物質変更（イミペネム・シラスタチン，硫酸アミカシン）</p> <p>中止3日後：口渇，咽頭痛さらに悪化，口腔内に少量の出血が認められ，便潜血が3+となる。血小板輸血処置（中止後26日目まで連日）。</p> <p>中止5日後：口腔内腫脹部に一致して潰瘍形成が多発。少量の出血が継続。食欲不振，出血傾向が増悪。</p> <p>中止10日後：頻回の吐血がある（合計2L）。内視鏡では出血部位を特定できず，胃全体のびらんから出血している様子。胃内トロンビン散布，胃洗浄処置，禁食とし，以後，吐血は認めなかった。</p>

		<p>中止 17 日後：頻回の下血がある（合計 1.8L）。以後、口腔内の出血びらん等は改善するが、少量の下血は死亡当日まで継続した。</p> <p>中止 22 日後：汎血球減少の改善が認められ、それに伴い消化管以外からの出血傾向も改善が認められた。</p> <p>中止 33 日後：死亡。</p> <p>剖検所見：咽頭～肛門にかけて出血性びらんが多発。</p>								
	投与開始日	中止 1 日後	中止 3 日後	中止 5 日後	中止 9 日後	中止 13 日後	中止 17 日後	中止 21 日後	中止 26 日後	中止 30 日後
血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	12.0	4.9	1.3	5.9	1.9	0.9	3.4	3.9	11.6	11.6
PT (%)	77	68	61	61	63	70	64	72	69	67
APTT (%)	102	89	80	79	87	100	104	97	110	98
FBG (mg/dL)	620	661	508	786	757	536	448	448	536	399
FDP ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1	1>	1>	1>	1>	1>	1>	1>	1	1

- (2) 本剤の臨床第 I 相試験における投与量規制因子 (DLF) が白血球減少であったこと及び臨床第 II 相試験において白血球減少が 216 例中 141 例 (65.3%)、そのうちグレード 3 以上の白血球減少が 81 例 (37.5%) に認められ、骨髄抑制のある患者に投与された場合、骨髄抑制をさらに増悪させるおそれがあることから設定した。
- (3) 臨床第 II 相試験において AST (GOT), ALT (GPT), 総ビリルビン値上昇等の肝機能検査値異常が認められ、肝障害のある患者に投与した場合、さらに増悪させるおそれがあることから設定した。
- (4) 本剤の血中移行後の主排泄経路が腎臓であり、腎障害のある患者では本剤の排泄が抑制され高い血中濃度が持続することにより副作用が増強されるおそれがあることから設定した。
- (5) 臨床第 II 相試験において白血球減少が 216 例中 141 例 (65.3%)、そのうちグレード 3 以上の白血球減少が 81 例 (37.5%) に認められており、感染症を合併している患者に投与された場合、感染症をさらに増悪させるおそれがあることから設定した。(「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (2)」の項 (28 ページ) 参照)
- (6) 致命的な全身症状があらわれることがあることから設定した。
- (7) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 病状が高度に進行した患者（全身状態が悪い患者、血清 LDH 値が異常高値を示している患者等）では、特に骨髄抑制等の副作用が強くあらわれることがあるので、警告、禁忌、慎重投与の項を参照し、本剤が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- (2) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。なお 1 クール目に致命的な経過をたどることが多いので、特に頻回に末

梢血液検査を行うこと。前治療により骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。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、これらの副作用は使用が長期間にわたると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。

- (3) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕
- (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。

〈解説〉

(1) 本剤の使用成績調査の結果を解析したところ、本剤投与前に骨髄抑制があり禁忌に該当していると思われる患者に投与されていたこと、また慎重投与に該当する患者に投与された場合、重篤な骨髄抑制の発現頻度が高くなることが認められた。

また、表1～2に投与前の全身状態（P.S.：Performance Status）及び血清LDH値（正常、異常（施設基準値上限の5倍未満と5倍以上））毎の副作用発現頻度（全ての副作用と重篤な副作用）を示したが、全身状態（P.S.）別では、貧血と血小板減少及び重篤な全副作用、白血球減少、貧血、血小板減少において、いずれもP.S.の悪い方が発現頻度は有意に高くなった。血清LDH値についても、同様に正常値と異常値で比較した場合、貧血と血小板減少及び重篤な全副作用、白血球減少、貧血、血小板減少において、いずれも異常値の方が有意に高くなった。（Fisher's Exact Test $P < 0.001$ ）（再審査申請時のデータより解析）

これらのことから、本剤の投与に当たっては警告、禁忌、慎重投与の内容を参照し、本剤が適切と判断される症例についてのみご使用いただくため設定した。

表 1. P. S. 別の副作用発現例数及び頻度

P. S.	例数	副作用								
		重篤度	全副作用		白血球減少		貧血		血小板減少	
0	243		85.2%	(207)	73.7%	(179)	50.2%	(122)	37.0%	(90)
		重篤	40.7%	(99)	35.4%	(86)	19.3%	(47)	17.3%	(42)
1	315		88.9%	(280)	75.9%	(239)	50.8%	(160)	49.2%	(155)
		重篤	58.1%	(183)	50.2%	(158)	28.9%	(91)	30.5%	(96)
2	176		88.6%	(156)	77.8%	(137)	63.1%	(111)	59.7%	(105)
		重篤	66.5%	(117)	59.1%	(104)	45.5%	(80)	44.3%	(78)
3	111		91.9%	(102)	74.8%	(83)	70.3%	(78)	63.1%	(70)
		重篤	79.3%	(88)	61.3%	(68)	53.2%	(59)	51.4%	(57)
4	34		82.4%	(28)	73.5%	(25)	67.6%	(23)	67.6%	(23)
		重篤	76.5%	(26)	67.6%	(23)	58.8%	(20)	58.8%	(20)

表 2. 投与前の血清 LDH 値別の副作用発現例数及び頻度

P. S.	例数	副作用								
		重篤度	全副作用		白血球減少		貧血		血小板減少	
正常値	361		88.1%	(318)	76.2%	(275)	50.4%	(182)	42.4%	(153)
		重篤	49.3%	(178)	43.2%	(156)	24.7%	(89)	23.3%	(84)
異常値 上限の5倍未満	400		89.3%	(357)	74.5%	(298)	61.5%	(246)	58.0%	(232)
		重篤	67.8%	(271)	56.5%	(226)	41.0%	(164)	42.3%	(169)
異常値 上限の5倍以上	39		76.9%	(30)	71.8%	(28)	69.2%	(27)	64.1%	(25)
		重篤	74.4%	(29)	64.1%	(25)	56.4%	(22)	59.0%	(23)

(2) これまでの市販後調査において、骨髄抑制から感染症を併発し肺炎や敗血症を直接の死因とした副作用死亡例が17例報告され、そのうち14例が1クール目の投与後の死亡例であった。(2002年2月現在)

また白血球減少の発現までの期間及び発現から最低値に至るまでの期間に十分な検査がなされず、副作用症状の発見と対応に遅れを生じた症例があったことから設定した。

年齢 性別	原疾患 [合併症]	経過及び処置					
60歳代 女性	悪性リンパ腫	白血球減少，敗血症 投与5年前：発症 投与開始時の状態 組織型：びまん性大細胞型，臨床病期：ⅢA，Performance Status：1 投与開始日：本剤（1,600mg/日）とエトポシド（100mg/日）で投与開始。4日間内服。 投与4日目：本剤とエトポシドの投与終了。 （投与中止日） 中止2日後：白血球数グレード2まで減少。 中止6日後：血清生化学検査を実施。 中止8日後：骨髄抑制出現。投与後2日目から8日目までの間，血液検査は実施せず。 高熱があり，ショック状態となり敗血症性ショックと考えられた。同時に水様性下痢も出現。抗生物質，抗真菌剤，抗ショック療法を施行するが，全く反応せず死亡時まで回復しなかった。下痢については，後にMRSA腸炎と診断された。 中止12日後：死亡。（敗血症性ショック）					
		投与開始 2日前	投与 3日目	中止 2日後	中止 8日後	中止 11日後	
		白血球（ $\times 10^3/\text{mm}^3$ ）	4.63	3.45	2.62	0.21	0.1
		好中球（%）	72	58	69	-	-
		血色素（g/dL）	8.8	8.4	8.4	9.4	12.4
		血小板（ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）	21.0	18.4	12.2	1.0	1.2
		CRP（mg/dL）	-	2.1	0.8（中止6日後）	30.9（中止9日後）	
併用薬：エトポシド，抗生物質，抗真菌剤，抗ショック療法剤							

年齢 性別	原疾患 [合併症]	経過及び処置			
80歳代 女性	悪性リンパ腫 [骨粗鬆症]	<p>骨髄抑制, 敗血症 投与18年前: 発症 投与開始時の状態 組織型: びまん性大細胞型, 臨床病期: IV, Performance Status: 3 本剤投与開始前日まで前治療による感染症に対し抗生物質を投与。骨髄の回復及び解熱を確認したので投与開始。 投与開始日: 本剤(400mg/日)とエトポシド(25mg/日)を隔日週3回投与で2週間投与。 投与7日目: 発熱(39.0℃)イミペネム・シラスタチン投与開始。 投与8日目: 解熱傾向を認める。 投与10日目: 再び発熱。 投与11日目: 骨髄抑制出現。本剤とエトポシドの投与終了。 (投与中止日) 中止2日後: 感染症による下痢出現。 中止5日後: 白血球数の急激な低下を認める(300/μL)。G-CSF投与開始。 バンコマイシン投与開始, クリーンルームに入室, 感染症ショックの治療開始。 中止6日後: ショック状態進行。血圧低下し測定不能となる。 中止6日後: 死亡。(敗血症)</p>			
		投与開始日	中止 2日後	中止 4日後	中止 5日後
	白血球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.4	7.8	3.4	0.3
	好中球 (%)	63	85	71	7
	血色素 (g/dL)	6.5	8.0	7.6	7.1
	血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	9.8	13.6	11.1	6.4
併用薬: エトポシド, イミペネム・シラスタチン, フロセミド, ファモチジン					

- (3) 抗悪性腫瘍剤の投与量規制因子は白血球減少等の骨髄抑制であることから, 他の抗悪性腫瘍剤, 放射線照射と併用する場合の注意として設定した。「Ⅷ.7.相互作用」の項(30ページ)参照) また, 具体的な症例の経過については前ページ(2)の項参照。
- (4) 本剤の骨髄抑制作用により, 感染症, 出血傾向が発現すること又は増悪させるおそれがあることから設定した。具体的な症例の経過については「Ⅷ.5.慎重投与内容とその理由(1)」の項(25ページ)参照。
- (5) 毒性試験の成績に基づき設定した。

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 ・ 放射線照射	併用により骨髄抑制等の副作用が増強することがある。副作用が増強した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。

〈解説〉

抗悪性腫瘍剤の投与量規制因子は白血球減少等の骨髄抑制であることから、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射と併用する場合の注意として設定した。

使用成績調査において他抗悪性腫瘍剤の併用の有無別の副作用（血球減少）発現頻度を比較したところ、併用薬剤有りの方が白血球減少、貧血、血小板減少の全てでグレード3以上の発現頻度が有意に高かった。（再審査申請時のデータより解析）

1. 白血球減少

()内は例数

併用薬	例数	発現頻度	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
無	383	63.2% (242)	0% (0)	5.7% (22)	18.5% (71)	18.0% (69)	20.9% (80)
有	502	84.5% (424)	0% (0)	3.0% (15)	10.4% (52)	23.5% (118)	47.6% (239)
VP16 併用	365	87.1% (318)	0% (0)	3.8% (14)	11.5% (42)	25.8% (94)	46.0% (168)
VP16 以外	137	77.4% (106)	0% (0)	0.7% (1)	7.3% (10)	17.5% (24)	51.8% (71)
計	885	75.3% (666)	0% (0)	4.2% (37)	13.9% (123)	21.1% (187)	36.0% (319)

2. 貧血

()内は例数

併用薬	例数	発現頻度	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
無	383	45.7% (175)	2.3% (9)	8.1% (31)	13.3% (51)	21.9% (84)	
有	502	63.9% (321)	1.4% (7)	7.0% (35)	16.1% (81)	39.4% (198)	
VP16 併用	365	63.0% (230)	1.6% (6)	7.7% (28)	16.2% (59)	37.5% (137)	
VP16 以外	137	66.4% (91)	0.7% (1)	5.1% (7)	16.1% (22)	44.5% (61)	
計	885	56.0% (496)	1.8% (16)	7.5% (66)	14.9% (132)	31.9% (282)	

3. 血小板減少

()内は例数

併用薬	例数	発現頻度	グレード0	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
無	383	38.6% (148)	3.7% (14)	6.5% (25)	7.0% (27)	8.4% (32)	13.1% (50)
有	502	59.4% (298)	3.4% (17)	10.8% (54)	7.6% (38)	12.4% (62)	25.3% (127)
VP16 併用	365	59.5% (217)	3.8% (14)	12.1% (44)	7.1% (26)	12.3% (45)	24.1% (88)
VP16 以外	137	59.1% (81)	2.2% (3)	7.3% (10)	8.8% (12)	12.4% (17)	28.5% (39)
計	885	50.4% (446)	3.5% (31)	8.9% (79)	7.3% (65)	10.6% (94)	20.0% (177)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認までの臨床試験及び承認後の調査における安全性評価対象症例 1,102 例中、副作用の発現率は 86.6% (954 例) であった。

主なものは白血球減少 59.1% (651 例), 血小板減少 34.9% (385 例), 貧血 26.5% (292 例), 赤血球減少 14.2% (157 例), ヘモグロビン減少 14.0% (154 例), 汎血球減少 8.3% (92 例), 好中球減少 3.6% (40 例) 等の骨髄抑制の他, 食欲不振 11.9% (131 例), 悪心・嘔吐 10.5% (116 例) 等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 汎血球減少, 白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, 貧血 (5%以上): このような副作用が発現した場合には, 減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。

〈解説〉臨床第Ⅱ相試験において白血球減少が 216 例中 141 例 (65.3%) そのうちグレード 3 以上が 81 例 (37.5%), ヘモグロビン減少が 103 例 (47.7%) そのうちグレード 3 以上が 45 例 (20.8%), 赤血球減少が 98 例 (45.4%) そのうちグレード 3 以上が 38 例 (17.6%), 血小板減少が 65 例 (30.1%) そのうちグレード 3 以上が 38 例 (17.6%) に認められている。また, 市販後調査において, 汎血球減少, 好中球減少として報告された症例があることから設定した。(「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (2)」の項 (28 ページ) 参照)

2) 出血傾向 (0.1~5%未満): このような副作用が発現した場合には, 減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。なお, 消化管潰瘍のある患者で, 出血傾向が増悪したとの報告がある。

〈解説〉臨床第Ⅱ相試験において出血傾向の増悪による中止例が報告されたことから設定した。(「Ⅷ.5.慎重投与内容とその理由 (1)」の項 (25 ページ) 参照)

3) 間質性肺炎 (頻度不明): 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, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈解説〉これまでの市販後調査において「間質性肺炎」が 3 例報告されていることから, 重大な副作用として追加した。(2002 年 2 月現在)

年齢 性別	原疾患 [合併症]	経過及び処置																																																
50歳代 女性	成人T細胞白血 病リンパ腫	<p>間質性肺炎</p> <p>投与2年8ヵ月前：発症 投与5ヵ月前：約2年前よりシクロホスファミド，塩酸ドキシソルビシン，硫酸ビンクリスチン，プレドニゾロンによる治療を行う。</p> <p>投与開始日：本剤（400mg/日）とエトポシド（25mg/日）で投与開始。</p> <p>投与129日目：この頃多量の発汗を認めた。胸部X線検査では斑状陰影が疑われたが，ラ音は聴取しなかった。</p> <p>投与137日目：発熱。</p> <p>投与150日目：本剤とエトポシドの投与終了。 (投与中止日)</p> <p>中止1日後：息切れ出現。右背部にベルクロラ音を聴取した。飽和酸素濃度：94%。</p> <p>中止9日後：胸部X線，CT検査にて両側にびまん性陰影を認めた。PCO₂：29mmHg，PO₂：64.6mmHgと低酸素血症状態となる。カリニ肺炎を疑いイセチオン酸ペンタミジンの吸入を開始した。</p> <p>中止15日後：症状の改善を認めず，プレドニゾロンによる治療を開始。</p> <p>中止25日後：低酸素血症改善。</p> <p>中止33日後：胸部CT検査にて，びまん性陰影の消失を確認した。その後，本剤及びエトポシドについてリンパ球幼若化試験を実施し，本剤が陽性であることが確認された。</p>																																																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与 開始日</th> <th>投与 129日目</th> <th>中止 1日後</th> <th>中止 9日後</th> <th>中止 11日後</th> <th>中止 15日後</th> <th>中止 26日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球 (×10³/mm³)</td> <td>6.0</td> <td>4.6</td> <td>4.3</td> <td>4.7</td> <td>5.3</td> <td>3.4</td> <td>14.9</td> </tr> <tr> <td>好中球 (%)</td> <td>66</td> <td>81</td> <td>88</td> <td>74</td> <td>71</td> <td>50</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血色素 (g/dL)</td> <td>14.0</td> <td>12.5</td> <td>12.2</td> <td>—</td> <td>12.8</td> <td>12.7</td> <td>13.8</td> </tr> <tr> <td>血小板 (×10⁴/mm³)</td> <td>15.4</td> <td>18.8</td> <td>22.3</td> <td>—</td> <td>21.3</td> <td>23.3</td> <td>20.9</td> </tr> <tr> <td>LDH (U)</td> <td>476</td> <td>490</td> <td>624</td> <td>704</td> <td>741</td> <td>583</td> <td>529</td> </tr> </tbody> </table>		投与 開始日	投与 129日目	中止 1日後	中止 9日後	中止 11日後	中止 15日後	中止 26日後	白血球 (×10 ³ /mm ³)	6.0	4.6	4.3	4.7	5.3	3.4	14.9	好中球 (%)	66	81	88	74	71	50	—	血色素 (g/dL)	14.0	12.5	12.2	—	12.8	12.7	13.8	血小板 (×10 ⁴ /mm ³)	15.4	18.8	22.3	—	21.3	23.3	20.9	LDH (U)	476	490	624	704	741	583	529
	投与 開始日	投与 129日目	中止 1日後	中止 9日後	中止 11日後	中止 15日後	中止 26日後																																											
白血球 (×10 ³ /mm ³)	6.0	4.6	4.3	4.7	5.3	3.4	14.9																																											
好中球 (%)	66	81	88	74	71	50	—																																											
血色素 (g/dL)	14.0	12.5	12.2	—	12.8	12.7	13.8																																											
血小板 (×10 ⁴ /mm ³)	15.4	18.8	22.3	—	21.3	23.3	20.9																																											
LDH (U)	476	490	624	704	741	583	529																																											
併用薬：エトポシド，メコバラミン，ユビデカレノン，グリチルリチン・DL-メチオニン・アミノ酢酸																																																		

年齢 性別	原疾患 [合併症]	経過及び処置					
50歳代 女性	成人T細胞白血 病リンパ腫	間質性肺炎 投与開始日：本剤（400mg/日）とエトポシド（25mg/日）の投与開始。 投与7日目：貧血，低蛋白血症出現。 投与15日目：本剤とエトポシドの投与終了。 （投与中止日） 中止11日後：微熱，軽度呼吸困難が出現。胸部X線検査にて両側の陰影を認めた。抗真菌剤，ST合剤，γグロブリン製剤による治療を開始。 中止13日後：両側間質影，呼吸困難増悪（PO ₂ ：49.7mmHg），発熱，乾性咳，息切れ，ベルクロラ音，赤沈促進を認め，間質性肺炎と診断した。ステロイドパルス療法を開始（3日間投与）。 中止14日後：解熱，呼吸困難改善。 中止15日後：胸部X線像改善。 中止17日後：PO ₂ ：65.4mmHgに改善。 中止19日後：胸部X線像正常化。					
		投与 開始前日	投与 7日目	投与 12日後	中止 4日後	中止 11日後	中止 18日後
	白血球（×10 ³ /mm ³ ）	83.1	51.9	55.4	36.3	46.7	47.0
	好中球（%）	7	18	4	5	12	13
	血色素（g/dL）	13.2	10.9	11.5	10.1	11.4	11.1
	血小板（×10 ⁴ /mm ³ ）	21.9	17.7	19.7	21.3	34.1	45.4
	LDH（U）	1,738	1,424	1,590	997	868	684
併用薬：エトポシド							

(3) その他の副作用

種類／頻度	5%以上	0.1～5%未満
肝臓	AST（GOT）， ALT（GPT）上昇	総蛋白減少，LDH上昇， Al-P上昇， 高ビリルビン血症等
腎臓		BUN上昇，蛋白尿， クレアチニン上昇， 電解質異常等
消化器	食欲不振， 悪心・嘔吐	下痢，口内炎，口渇感， 便秘，心窩部痛，腹痛等
皮膚		脱毛，皮疹等
精神神経系		頭痛，全身倦怠感等
その他		発熱，味覚異常等

〈解説〉臨床第Ⅱ相試験及び市販後調査における副作用発現状況に基づき記載した。

承認までの臨床試験成績及び承認後の使用成績調査の合算に基づき，〔下痢，口内炎，脱毛〕の発現頻度区分を移項（5%以上→0.1～5%未満）した。（2007年3月）

(4) 項目別副作用発現頻度一覧

承認時までの臨床試験及び承認後の調査における安全性評価対象症例 1,102 例における、副作用の種類及び発現率を以下に示した。

主要器官別副作用発現頻度（発現例数）の比較 —承認時臨床試験結果・使用成績調査結果より—

	承認時	使用成績調査	合計
調査症例数	217	885	1,102
副作用等の発現症例数	178	776	954
副作用等の発現件数	723	2,044	2,767
副作用等の発現率	82.0	87.7	86.6

副作用名	副作用発現率（発現例数）		
	承認時	使用成績調査	合計
皮膚・付属器障害	6.9 (15)	3.6 (32)	4.3 (47)
脱毛	6.5 (14)	2.9 (26)	3.6 (40)
皮膚色素沈着	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
皮膚炎	0.5 (1)	0.1 (1)	0.2 (2)
爪変色	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
発疹	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
皮疹	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
四肢そう痒	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
かゆみ	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
筋・骨格系障害	0.5 (1)	0.0 0	0.1 (1)
筋肉痛	0.5 (1)	0.0 0	0.1 (1)
代謝・栄養障害	5.1 (11)	7.8 (69)	7.3 (80)
アルカリホスファターゼ上昇	0.5 (1)	3.3 (29)	2.7 (30)
LDH 上昇	1.4 (3)	1.1 (10)	1.2 (13)
総蛋白減少	2.3 (5)	1.8 (16)	1.9 (21)
低蛋白血症	0.0 0	1.1 (10)	0.9 (10)
A/G 比減少	0.5 (1)	0.9 (8)	0.8 (9)
低ナトリウム血症	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
血中ナトリウム低下	0.0 0	0.3 (3)	0.3 (3)
血清クロール上昇	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
血清クロール低下	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
低クロール血症	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
高カリウム血症	0.0 0	0.3 (3)	0.3 (3)
カリウム上昇	0.5 (1)	0.3 (3)	0.4 (4)
血中カリウム低下	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
低カリウム血症	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
低カルシウム血症	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
電解質異常	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
脱水	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
尿糖陽性	0.5 (1)	0.0 0	0.1 (1)

副作用名	副作用発現率（発現例数）		
	承認時	使用成績調査	合計
消化管障害	49.3 (107)	15.1 (134)	21.9 (241)
悪心・嘔吐	24.0 (52)	7.2 (64)	10.5 (116)
下痢	13.4 (29)	2.0 (18)	4.3 (47)
口内炎	10.6 (23)	1.8 (16)	3.5 (39)
食欲不振	37.8 (82)	5.5 (49)	11.9 (131)
口渇感	1.8 (4)	0.5 (4)	0.7 (8)
心窩部痛	0.9 (2)	0.5 (4)	0.5 (6)
口腔内びらん	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
消化管出血	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
下血	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
腹部膨満感	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
胃もたれ感	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
胃潰瘍	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
歯肉炎	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
便秘	1.4 (3)	0.1 (1)	0.4 (4)
舌炎痛	0.5 (1)	0.1 (1)	0.2 (2)
腹痛	0.9 (2)	0.2 (2)	0.4 (4)
胃部重感	0.5 (1)	0.0 0	0.1 (1)
胃部不快感	0.5 (1)	0.0 0	0.1 (1)
胃腸障害	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
心窩部不快感	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
口内疼痛	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
下腹部痛	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
肝臓・胆管系障害	6.5 (14)	13.2 (117)	11.9 (131)
AST (GOT) 上昇	4.6 (10)	6.8 (60)	6.4 (70)
ALT (GPT) 上昇	5.1 (11)	6.8 (60)	6.4 (71)
肝酵素上昇	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
肝障害	0.0 0	4.4 (39)	3.5 (39)
ビリルビン上昇	0.5 (1)	0.8 (7)	0.7 (8)

副作用名	副作用発現率（発現例数）		
	承認時	使用成績調査	合計
一般の全身障害	5.5 (12)	4.4 (39)	4.6 (51)
頭痛	1.4 (3)	0.7 (6)	0.8 (9)
全身倦怠感	0.9 (2)	2.3 (20)	2.0 (22)
発熱	1.8 (4)	1.6 (14)	1.6 (18)
末梢性浮腫	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
四肢浮腫	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
下肢浮腫	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
鼻出血	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
易疲労感	0.5 (1)	0.0 0	0.1 (1)
脱力感	0.5 (1)	0.0 0	0.1 (1)
熱感	0.5 (1)	0.0 0	0.1 (1)
CRP 上昇	0.5 (1)	0.1 (1)	0.2 (2)
中枢・末梢神経系障害	0.0 0	0.7 (6)	0.5 (6)
意識低下	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
手足のこわばり	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
眩暈	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
しびれ感	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
手指しびれ	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
神経学的症状	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
自律神経系障害	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
血圧低下	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
顔面発赤	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
聴覚・前庭障害	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
耳閉感	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
聴力低下	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
その他の特殊感覚障害	0.5 (1)	0.5 (4)	0.5 (5)
味覚異常	0.5 (1)	0.5 (4)	0.5 (5)
精神障害	0.5 (1)	0.3 (3)	0.4 (4)
いらいら感	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
眠気	0.5 (1)	0.2 (2)	0.3 (3)
失見当識	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
泌尿器障害	1.8 (4)	3.2 (28)	2.9 (32)
クレアチニン上昇	0.9 (2)	0.5 (4)	0.5 (6)
BUN 上昇	0.9 (2)	1.5 (13)	1.4 (15)
腎障害	0.0 0	0.3 (3)	0.3 (3)
腎機能障害	0.0 0	0.3 (3)	0.3 (3)
クレアチンクリアランス低下	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
尿蛋白陽性	0.9 (2)	0.3 (3)	0.5 (5)
血中尿素窒素低下	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
血色素尿	0.0 0	0.3 (3)	0.3 (3)
腎不全	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
尿検査異常	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
乏尿	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)

副作用名	副作用発現率（発現例数）		
	承認時	使用成績調査	合計
呼吸器系障害	0.0 0	0.8 (7)	0.6 (7)
息苦しい	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
副鼻腔炎	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
喀痰増加	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
咽頭痛	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
間質性肺炎	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
血痰	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
赤血球障害	50.7 (110)	42.0 (372)	43.7 (482)
貧血	0.0 0	33.0 (292)	26.5 (292)
ヘマトクリット値減少**	32.3 (40)	2.7 (24)	5.8 (64)
ヘモグロビン減少*	47.7 (103)	5.8 (51)	14.0 (154)
赤血球減少*	45.4 (98)	6.7 (59)	14.2 (157)
白血球・網内系障害	65.0 (141)	75.5 (668)	73.4 (809)
骨髄抑制	0.0 0	4.9 (43)	3.9 (43)
汎血球減少	0.0 0	10.4 (92)	8.3 (92)
白血球減少*	65.3 (141)	57.6 (510)	59.1 (651)
顆粒球減少	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
好中球減少	0.0 0	4.5 (40)	3.6 (40)
好酸球増多	0.0 0	1.0 (9)	0.8 (9)
単球増多	0.0 0	0.7 (6)	0.5 (6)
好塩基球増多	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
好中球増多	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
リンパ球減少	0.0 0	0.5 (4)	0.4 (4)
リンパ球増多	0.0 0	0.2 (2)	0.2 (2)
好酸球減少	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
白血球分画異常	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
血小板出血凝血障害	30.0 (65)	36.4 (322)	35.1 (387)
血小板減少*	30.1 (65)	36.2 (320)	34.9 (385)
出血傾向	2.3 (5)	0.1 (1)	0.2 (2)
プロトロンビン低下	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
凝固異常	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
下血	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
血小板増多	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
血色素尿	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
新生物（腫瘍）	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
骨髄性白血病	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
抵抗機構障害	0.0 0	0.5 (4)	0.4 (4)
帯状疱疹	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
感染	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
咽頭炎	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
肺炎	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
敗血症	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
二次用語	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)
水痘	0.0 0	0.1 (1)	0.1 (1)

※各副作用は、「医薬品副作用用語集（1996年）」に基づいて読み替えを行った。

*：安全性評価症例数 216 例

**：安全性評価症例数 124 例

(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

該当資料なし

臨床試験結果より、本剤の投与による白血球数の最低値に至る日数は1～2週であり、回復に要する日数も1～2週であったことから、5日間投与後2～3週間休薬することが適当であると考えられた。

しかし、回復が十分でない場合は休薬の延長、G-CSF等の投与などの処置を必要とする。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験方法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しており、本剤の投与で貧血等の副作用が高い頻度で発現している。また、本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。用量並びに投与間隔に留意して、患者の状態を観察しながら、例えば低用量（800mg/日）からの投与等、慎重に投与すること。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。

〈解説〉本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いことから、高齢者に投与する場合は、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。使用成績調査の結果、貧血及び重篤な貧血の発現頻度が高齢者において有意に高かったため、注意喚起の文章を追記した。（2007年3月）

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で胎児毒性（胎児吸収、発育遅延、骨化遅延）が報告されているので、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。
- (2) 動物実験で乳汁中への移行が報告されているので、授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

〈解説〉(1) 動物実験の結果に基づき設定した。「IX.2.(3) 生殖発生毒性試験」の項（41ページ）参照

(2) 動物実験の結果に基づき設定した。「VII.4.(3) 乳汁中への移行性」の項（21ページ）参照

11. 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。やむを得ず投与する場合は、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

〈解説〉小児等への使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当資料なし

15. その他の注意

- (1) 成人 T 細胞白血病リンパ腫の治療の場合，末梢血を随時検査し，投与期間を短縮又は延長すること。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に，急性白血病，骨髓異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
- (3) マウス及びラットを用いたがん原性試験では，発癌性を示唆する所見を認めなかった。ただし，ラットの 52 週間慢性毒性試験において，最高用量で慢性腎症の進行に伴い腎臓に前癌病変がみられたとの報告がある。

- 〈解説〉
- (1) 本剤の主たる副作用は血液毒性であり，末梢血を測定し，投与量を規定することにより，副作用発現防止につとめる必要があることから規定した。
 - (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤とを併用した症例において，二次性白血病，骨髓異形成症候群を発症したとの報告があったことから，使用上の注意に追加記載した（次頁の表を参照）。¹⁴⁾
 - (3) 動物実験の結果に基づき設定した。「IX.2.(4) その他の特殊毒性」の項（42 ページ）参照

患者背景		副作用	転帰
性 年齢	使用理由	経過及び処置	
女性 70歳代	非ホジキン リンパ腫	<p>二次性白血病</p> <p>組織型：Diffuse large B cell lymphoma, 臨床病期：II B, IPI：High intermediate risk, 既往歴：顔面神経麻痺</p> <p>6ヵ月前 発症 4～1ヵ月前 THP-COP (80% dose) 療法 6 コース施行 (塩酸ピラルビシン 30mg/m², シクロホスファミド 500mg/m², 硫酸ビンクリスチン 1mg/m², プレドニゾロン 30mg/m²) THP-COP 3 コース目に完全寛解となる</p> <p>投与開始時 THP-COP 終了1ヵ月後, 完全寛解後の維持療法としてソブ ゾキサン 400mg+エトポシド 25mg を週2回経口投与開始</p> <p>投与1年後 (投与終了) 維持療法としてソブゾキサン及びエトポシドの投与終了 非ホジキンリンパ腫は完全寛解を維持</p> <p>終了9ヵ月後 急性前骨髄性白血病発症 骨髄所見：myeloblasts：3.8%, promyelocytes：93.0% 染色体検査： 46,XX,t(15；17)(q22；q11-21) (5 of 20 analyzed cells) 46,idem,t(19；21)(q13；q22) (12 of 20 analyzed cells) 46,XX (3 of 20 analyzed cells)</p> <p>発症時までの抗癌剤の累積投与量： 塩酸ピラルビシン 225mg (140mg/m²) シクロホスファミド 4,410mg (2,760mg/m²) エトポシド 2,050mg (1,300mg/m²) ソブゾキサン 32,800mg (20,500mg/m²) トレチノイン (ATRA) + 塩酸イダルビシン + シタラビンに よる治療開始</p> <p>終了11ヵ月後 急性前骨髄性白血病は完全寛解となる</p>	回復
併用薬	エトポシド		

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¹⁵⁾

本剤の一般薬理試験結果を以下の表 1-1), 2) に記載した。

表 1-1) 一般薬理の試験方法及び成績

試験項目	動物, 系統, 性, 匹	投与経路	投与量(mg/kg)	成績	備考	
中枢神経系に対する作用	一般症状	マウス, ddY, ♂, n=6	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	Irwin 法
	自発運動量	マウス, ddY, ♂, n=10	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	Automex 法
	筋統御系	マウス, ddY, ♂, n=10	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	懸垂法, 回転棒法
	睡眠増強作用	マウス, ddY, ♂, n=10	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	ヘキソバルビタールナトリウム 90mg/kg, ip
	抗痙攣作用	マウス, ddY, ♂, n=10	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	最大電撃痙攣, 硝酸ストリキニーネ 1.2mg/kg, sc
	鎮痛作用	マウス, ddY, ♂, n=10	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	酢酸ライジング法
	体温	マウス, ddY, ♂, n=8	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	直腸温 (1~6 時間) 測定
	脳波	ウサギ, N. Z. White, ♂, n=3~4	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	慢性植込み電極
	脊髄反射	ネコ, ♂♀, n=3	i. d.	100, 300, 1,000	作用なし	
呼吸・循環器系	呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図, 血流量	イヌ ビーグル, ♂, n=3~9	i. d.	100, 300, 1,000	1,000mg/kg で血流量の減少傾向 対照群, 100, 300, 1,000mg/kg で投与後 30 分以降で血圧, 血流量の軽度減少, 30~60 分で心拍数低下, 90 分で心拍数増加, 呼吸数軽度増加。	
	摘出心房	ラット, SD, ♂, n=4		10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で拍動数の軽度減少 (14%)	
自律神経系	瞬膜収縮	ネコ, ♂♀, n=7	i. d.	100, 300, 1,000	作用なし	交感神経刺激による瞬膜収縮反応
	瞳孔径	マウス, ddY, ♂, n=10	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	投与 6 時間後まで観察
	消化器官輸送能	マウス, ddY, ♂, n=10	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし	
	胃液分泌	マウス, ddY, ♂, n=8	i. d.	100, 300, 1,000	作用なし	投与 4 時間後の胃液量測定

表 1-2) 一般薬理の試験方法及び成績 (つづき)

試験項目	動物, 系統, 性, 匹	投与経路	投与量(mg/kg)	成績	備考
平滑筋	摘出子宮	非妊娠ラット子宮, 妊娠ラット子宮, SD, ♀, n=4~6	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	非妊娠: 10 ⁻⁴ g/mLで自発性 収縮の収縮高, 収縮 頻度抑制 妊 娠: 10 ⁻⁴ g/mLで自発性 収縮の収縮高の著明 な減弱。10 ⁻⁴ g/mL でオキシトシン誘発 収縮の収縮高の抑制 傾向 (35%)	マグヌス法 オキシトシン 5×10 ⁻⁴ IU/mL
	鎮痙作用	モルモット 回腸, 気管, 大動脈 Hartley, ♂, n=4~6	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	臓器 回腸 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mLで抑制 (26%, 84% ^{**}) 〃 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mLで抑制 (22% ^{**} , 82% ^{**}) 〃 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mLで抑制 (22% ^{**} , 80% ^{**}) 気管 大動脈 作用なし	マグヌス法 アセチルコリン 3×10 ⁻⁸ g/mL ヒスタミン 10 ⁻⁷ g/mL K ⁺ 30mM ヒスタミン 3×10 ⁻⁶ g/mL ノルアドレナリン 2×10 ⁻⁶ g/mL ノルアドレナリン 5×10 ⁻⁶ g/mL セロトニン 10 ⁻⁷ g/mL
末梢神経系	局所麻酔作用	モルモット Hartley, ♂, n=5	点眼	0.3, 1.0, 3.0μg/eye	作用なし 瞬膜反射
	横隔膜神経筋	ラット, SD, ♂, n=4~5	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mLで神経刺激により 惹起された収縮の抑制傾向を 示した(18%, 26%)。筋刺激により 惹起された収縮には作用なし	
血液	血液凝固	ラット, SD, ♂, n=10	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし
	溶血作用	ラット, SD, ♂, n=5		10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	作用なし
	血小板凝集能	ウサギ, N. Z. White, ♂, n=8		10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	作用なし
その他	尿排泄	ラット, SD, ♂, n=8	p. o.	100, 300, 1,000	1,000mg/kgで投与後0~6 時間の尿量のみ減少*, 尿中 電解質排泄には作用なし
	胆汁分泌	ラット, SD, ♂, n=5	i. d.	100, 300, 1,000	作用なし
	抗炎症作用	ラット, SD, ♂, n=8	p. o.	100, 300, 1,000	作用なし カラゲニン浮腫

* : P<0.05, ** : P<0.01

2. 毒性試験¹⁶⁾

(1) 単回投与毒性試験¹⁶⁾

マウス (ICR 系) 及びラット (SD 系) における LD₅₀ (mg/kg) を表 2 に記載した。

表 2 急性毒性試験結果

投与経路	性別	マウス	ラット	イヌ
経口	♂	>5,000	>5,000	>3,000
	♀	>5,000	>5,000	—
腹腔	♂	807 (625~ 982)	877 (736~1,086)	—
	♀	960 (851~1,073)	567 (464~ 693)	—
皮下	♂	400 (364~ 438)	3,025 (2,669~3,426)	—
	♀	673 (605~ 776)	2,821 (2,421~3,302)	—

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{17, 18)}

SD系ラット (♂, ♀) に 2, 10, 50, 250mg/kg を 13 週間連続経口投与した試験では, 50mg/kg 以上で胸腺萎縮, 精巣萎縮, 腎不全, 骨髓造血の抑制がみられ, 無影響量は 10 mg/kg と推定された。

ICR系マウス (♂, ♀) に 1, 10, 100mg/kg を 13 週間連続経口投与した試験では, 10mg/kg 以上で骨髓造血の抑制, 胸腺萎縮, 精巣萎縮がみられ, 無影響量は 1mg/kg と推定された。

ビーグル犬 (♂, ♀) に 10, 40, 160mg/kg を 13 週間連続経口投与した試験では, 10mg/kg 以上で白血球減少, 精巣萎縮, 脱毛がみられた。これらの障害は 5 週間の休薬により回復又はその傾向が認められた。無影響量は雄 10mg/kg 未満, 雌 10mg/kg と推定された。

2) 慢性毒性^{19~21)}

SD系ラット (♂, ♀) に 2, 10, 50mg/kg を 52 週間連続経口投与した試験では, 雄の 10mg/kg 以上で胸腺萎縮, 精巣萎縮, 50mg/kg 以上で骨髓造血の抑制等がみられ無影響量は雄 2mg/kg, 雌 10mg/kg と推定された。

ビーグル犬 (♂, ♀) に 2.5, 10, 40mg/kg を 52 週間連続経口投与した試験では, 40 mg/kg 以上で白血球減少, 脱毛, 雄の 10mg/kg 以上で精子形成不全, 胸腺の脂肪化がみられ, 無影響量は雄 2.5mg/kg, 雌 10mg/kg と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験^{22~25)}

1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期経口投与試験

SD系ラットに 10, 50, 250mg/kg を経口投与した試験では, 250mg/kg で親動物の受精率, 受胎率の低下がみられ, 50mg/kg で胎児発育抑制, 250mg/kg で胚致死作用がみられた。

2) ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験

SD系ラットに10, 50, 250mg/kgを経口投与した試験では, 250mg/kgで生後分化遅延, 情動性への影響がみられた。胎児に対しては, 250mg/kgで胎盤重量低下, 骨格異変の発現率の増加がみられた。

3) ラットにおける周産期及び授乳期経口投与試験

SD系ラットに10, 50, 250mg/kgを経口投与した試験では, 250mg/kgで出生後の死亡率の増加, 離乳率の低下, 生後分化遅延, 情動性への影響がみられた。

4) ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験

ウサギに10, 50, 150, 250mg/kgを経口投与した試験では, 150mg/kgで胎児体重減少等がみられたが対照群と有意差は認めなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

ウサギのPHA(間接赤血球凝集)反応, PCA(受身皮膚アナフィラキシー)反応, モルモットのASA(能動性全身アナフィラキシー)反応, モルモット, マウスのPCA反応に陰性であり, モルモット遅延型皮膚反応では, 皮下投与でのみ発赤がみられた。

2) 変異原性

細菌を用いた復帰変異試験では突然変異誘発性は陰性であったが, チャイニーズハムスター肺由来細胞株を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験では陽性であった。

3) がん原性

マウスに2, 6, 18mg/kgを78週間, ラットに2, 6, 18mg/kgを104週間連続経口投与した試験ではがん原性を認めなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ペラゾリン® 細粒400mg 劇薬，処方箋医薬品^{注)}

ペラゾリン® 細粒800mg 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：ソブゾキサシ 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は劇薬，処方箋医薬品である。

注意 - 医師等の処方箋により使用すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ペラゾリン細粒400mg：0.5g × 20包

ペラゾリン細粒800mg：1.0g × 20包

7. 容器の材質

被包：セロファン，ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

〔同効薬〕

悪性リンパ腫：塩酸ドキシソルビシン，エトポシド，シクロホスファミド，硫酸ビンクリスチン

成人 T 細胞白血病リンパ腫：ペントスタチン

9. 国際誕生年月日

1994年4月1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：2008年3月13日（販売名変更による）

ペラゾリン細粒400mg 22000AMX00793000

ペラゾリン細粒800mg 22000AMX00794000

※旧販売名：ペラゾリン細粒 承認年月日：1994年4月1日

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20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

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表：2006年12月26日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1994年4月1日～2000年3月31日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投与期間に上限が設けられている医薬品には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	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
ペラゾリン細粒400mg	109220201	4291004C1030	620007083
ペラゾリン細粒800mg	109221901	4291004C2036	620007084

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 草野春彦ら：Sobuzoxane の物理化学的性質及び安定性.
医薬品研究, 22(4), 692-702 (1991)
- 2) 富永信彦ら：悪性リンパ腫に対する MST-16 (Sobuzoxane) の Early Phase II Study.
癌と化学療法, 18(14), 2441-2446 (1991)
- 3) 山田一正ら：MST-16 (Sobuzoxane) の悪性リンパ腫に対する後期臨床第 II 相試験.
癌と化学療法, 18(14), 2447-2452 (1991)
- 4) 正岡 徹ら：MST-16 (Sobuzoxane) の悪性リンパ腫に対する後期臨床第 II 相試験.
癌と化学療法, 19(3), 339-347 (1992)
- 5) R. Ohno et al. : Treatment of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma with MST-16, a New Oral Antitumor Drug and a Derivative of Bis (2, 6-dioxopiperazine). *Cancer*, 71(7), 2217-2221 (1993)
- 6) K. Tanabe et al. : Inhibition of Topoisomerase II by Antitumor Agents Bis (2, 6-dioxopiperazine) Derivatives. *Cancer Research*, 51, 4903-4908 (1991)
- 7) R. Ishida et al. : Inhibition of Intracellular Topoisomerase II by Antitumor Bis (2, 6-dioxopiperazine) Derivatives : Mode of Cell Growth Inhibition Distinct from that of Cleavable Complex-forming Type Inhibitors. *Cancer Research*, 51, 4909-4916 (1991)
- 8) T. Narita et al. : Antitumor activity of MST-16, a novel derivative of bis (2, 6-dioxopiperazine), in murine tumor models. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 26, 193-197 (1990)
- 9) T. Narita et al. : Antitumor activities and schedule dependence of orally administered MST-16, a novel derivative of bis (2, 6-dioxopiperazine). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 28, 235-240 (1991)
- 10) Y. Kano et al. : The effects of ICRF-154 in combination with other anticancer agents in vitro. *Br. J. Cancer*, 66, 281-286 (1992)
- 11) 古江 尚ら：MST-16 (Sobuzoxane) の Phase I Study.
癌と化学療法, 17(7), 1287-1294 (1990)
- 12) 江角凱夫ら：Sobuzoxane の生体内動態 (第 1 報) ラット及びイヌにおける吸収, 分布, 排泄, 胎児及び乳汁移行性. 医薬品研究, 22(5), 845-860 (1991)
- 13) 平野 豊ら：Sobuzoxane の生体内動態 (第 2 報) ラットにおける代謝.
医薬品研究, 22(5), 861-873 (1991)
- 14) T. Okamoto et al. : *Int. J. Hematol.* 75 : 107-108 (2002)
- 15) 成田 聡ら：Sobuzoxane の一般薬理試験. 医薬品研究, 22(6), 1062-1080 (1991)

- 16) 常盤知宣ら：Sobuzoxane の毒性試験（第 1 報）マウス，ラット，及びイヌにおける急性毒性試験. 医薬品研究, 22(3), 435-442 (1991)
- 17) 美濃部安史ら：Sobuzoxane の毒性試験（第 2 報）ラットにおける 13 週間経口投与亜急性毒性試験. 医薬品研究, 22(3), 443-461 (1991)
- 18) 菊森幹人ら：Sobuzoxane の毒性試験（第 3 報）ビーグル犬における 13 週間経口投与亜急性毒性試験. 医薬品研究, 22(3), 462-482 (1991)
- 19) 清水康資ら：Sobuzoxane の毒性試験（第 4 報）ラットにおける 52 週間経口投与による慢性毒性試験. 医薬品研究, 22(3), 483-495 (1991)
- 20) 西澤嘉人ら：Sobuzoxane の毒性試験（第 5 報）ビーグル犬における 52 週間経口投与慢性毒性試験. 医薬品研究, 22(3), 496-516 (1991)
- 21) 津田洋幸ら：Sobuzoxane の毒性試験（第 6 報）ラット慢性毒性試験における腎増殖性及び腫瘍性病変の病理組織学的検討. 医薬品研究, 24(8), 842-847 (1993)
- 22) 加藤育雄ら：Sobuzoxane の生殖試験（第 1 報）ラットにおける妊娠前及び妊娠初期経口投与試験. 医薬品研究, 22(4), 626-643 (1991)
- 23) 加藤育雄ら：Sobuzoxane の生殖試験（第 2 報）ラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験. 医薬品研究, 22(4), 644-665 (1991)
- 24) 加藤育雄ら：Sobuzoxane の生殖試験（第 3 報）ラットにおける周産期及び授乳期経口投与試験. 医薬品研究, 22(4), 666-680 (1991)
- 25) 加藤育雄ら：Sobuzoxane の生殖試験（第 4 報）ウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験. 医薬品研究, 22(4), 681-691 (1991)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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

該当資料なし

