

## 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍抗生物質製剤  
注射用ピラルビシン塩酸塩ピノルビン®注射用10mg  
ピノルビン®注射用20mg  
ピノルビン®注射用30mg

Pinorubin® for Injection 10mg・20mg・30mg

剤形	凍結乾燥製剤（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 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ピノルビン注射用 10mg、20mg、30mg： 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
一般名	和名：ピラルビシン（JAN） 洋名：Pirarubicin（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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） 販売開始年月日：1988年6月10日（10mg・20mg）、2016年12月16日（30mg） *販売名変更による
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 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト <a href="https://mink.nipponkayaku.co.jp/">https://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

本IFは2024年1月改訂（第1版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的特性 ..... 1
3. 製品の製剤学的特性 ..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ..... 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..... 2
6. RMPの概要 ..... 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）又は本質 ..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 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 ..... 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ..... 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 6
2. 製剤の組成 ..... 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 ..... 7
4. 力価 ..... 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 10
9. 溶出性 ..... 10
10. 容器・包装 ..... 11
11. 別途提供される資材類 ..... 11
12. その他 ..... 11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 12
2. 効能又は効果に関連する注意 ..... 12
3. 用法及び用量 ..... 12
4. 用法及び用量に関連する注意 ..... 13
5. 臨床成績 ..... 13

## 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 ..... 16
2. 薬理作用 ..... 16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 ..... 20
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 22
3. 母集団（ポピュレーション）解析 ..... 22
4. 吸収 ..... 22
5. 分布 ..... 22
6. 代謝 ..... 25
7. 排泄 ..... 25
8. トランスポーターに関する情報 ..... 25
9. 透析等による除去率 ..... 25
10. 特定の背景を有する患者 ..... 25
11. その他 ..... 25

## 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 ..... 26
2. 禁忌内容とその理由 ..... 26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..... 26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..... 26
5. 重要な基本的注意とその理由 ..... 26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..... 27
7. 相互作用 ..... 28
8. 副作用 ..... 28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 40
10. 過量投与 ..... 40
11. 適用上の注意 ..... 40
12. その他の注意 ..... 41

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 42
2. 毒性試験 ..... 42

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 45
2. 有効期間 ..... 45
3. 包装状態での貯法 ..... 45
4. 取扱い上の注意 ..... 45
5. 患者向け資材 ..... 45
6. 同一成分・同効薬 ..... 45
7. 国際誕生年月日 ..... 45
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... 45
9. 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 ..... 45
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ..... 46
11. 再審査期間 ..... 46
12. 投薬期間制限に関する情報 ..... 46
13. 各種コード ..... 46
14. 保険給付上の注意 ..... 46

## X I. 文献

1. 引用文献 ..... 47
2. その他の参考文献 ..... 48

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 49
2. 海外における臨床支援情報 ..... 49

## X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ..... 50
2. その他の関連資料 ..... 50

## 略語一覧

略語	用語	
ABS	acrylonitrile, butadiene, styrene	アクリロニトリル (A)、ブタジエン (B)、スチレン (S)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CL	clearance	クリアランス
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response	完全寛解
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DNR	daunorubicin	ダウノルビシン
DW	distilled water for injection	注射用水
DXR	doxorubicin	ドキソルビシン
ECG	electrocardiogram	心電図
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ILS	increased life span	生存期間延長率
ip	intraperitoneal injection	腹腔内注射
iv	intravenous injection	静脈内注射
Kel	elimination rate constant	消失速度定数
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
M/E	myeloid/erythroid	顆粒球系/赤芽球系
MR	minor response	軽度の奏効
NC	no change	不変
NR	no response	無寛解
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮内アナフィラキシー
PD	progressive disease	進行
PR	partial response	不完全寛解
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
sc	subcutaneous injection	皮下注射
THP	(2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl adriamycin	(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)
TIR	tumor inhibition rate	腫瘍阻止率
Vd	volume of distribution	分布容積
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

# 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。

1994年6月に再審査申請を行った結果、2000年3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。

## 2. 製品の治療学的特性

(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シソルビシン (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。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(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。

(「II. 3. 構造式又は示性式」、「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(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/m<sup>2</sup>(体表面積)を超えると、うっ血性心不全を起こすことが多くなるため、十分な注意が必要である。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(4) 重大な副作用は、心筋障害、汎血球減少等の骨髄抑制、ショック、間質性肺炎、萎縮膀胱であった。主な副作用(5%以上)は、肝障害、食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、脱毛、全身倦怠、頻尿、排尿痛、血尿等の膀胱刺激症状、発熱であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## I. 概要に関する項目

---

3. 製品の製剤学的特性	(1) コップ型プロテクト包装 (ABS 樹脂) を採用している。 (「IV. 10. (4) 容器の材質」の項参照)
4. 適正使用に関して 周知すべき特性	該当しない
5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項	
(1) 承認条件	該当しない
(2) 流通・使用上の制 限事項	該当しない
6. RMPの概要	該当しない



## 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 Injection 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)

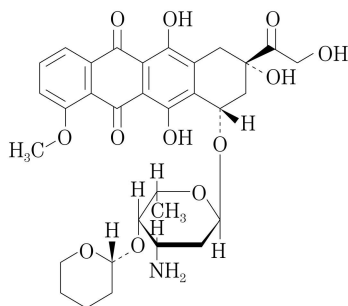
#### (2) 洋名 (命名法)

Pirarubicin (JAN, INN)

#### (3) ステム (stem)

-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) 又は本質

(2*S*, 4*S*)-4-{3-Amino-2, 3, 6-trideoxy-4-*O*-[(2*R*)-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]- $\alpha$ -L-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

# 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	$\infty$
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  $E_{1\%}^{1cm}$  (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ヵ月	密封容器	変化は認められず規格内であった。
	室温	27ヵ月	密封容器	
熱	40℃	9ヵ月	密封容器	変化は認められず規格内であった。
	60℃	2ヵ月	密封容器	
湿度	25℃75%RH	6ヵ月	開放容器	2~3%の含湿度の増加が認められたが、規格内であった。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が、規格内であった。
	40℃50%RH	2ヵ月	開放容器	
	40℃75%RH	2ヵ月	開放容器	
光	蛍光灯下 4500ルクス	28日	密封容器	いずれも規格内であった。
	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	

測定項目：性状、力価、残存率等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(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。

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
- (2) 薄層クロマトグラフィー

定量法

(日局ピラルピシンの力価試験による)

液体クロマトグラフィー

# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解型の注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

赤橙色の凍結乾燥注射剤である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	5.0～6.5 (2mg (力価)/mL 日局注射用水)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.5 (2mg (力価)/mL 日局注射用水)
	約1.7 (2mg (力価)/mL 日局5%ブドウ糖注射液)
	約1.5 (2mg (力価)/mL 日局生理食塩液)
水溶液の安定性	pH6付近が最も安定であり、酸性側 (pH5以下) 及びアルカリ性側 (pH8以上) で経時的に力価が低下する。

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、1mg (力価)/mL 及び 2mg (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
2mg (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
1mg (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 <sup>※1</sup>	6.12

※1 浸透圧比：1.15

(5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ピノルビン注射用10mg	ピノルビン注射用20mg	ピノルビン注射用30mg
有効成分 (1バイアル中)	ピラルビシン 10mg (力価)	ピラルビシン 20mg (力価)	ピラルビシン 30mg (力価)
添加剤 (1バイアル中)	マルトース水和物 278mg	マルトース水和物 556mg	マルトース水和物 834mg
	塩酸、pH調節剤		

なお、本剤はピラルビシンを塩酸塩として含有する。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量	該当しない																				
3. 添付溶解液の組成及び容量	該当しない																				
4. 力価	ピラルビシン (C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> N <sub>12</sub> ) としての量を重量 (力価) で示す。																				
5. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし																				
6. 製剤の各種条件下における安定性	<p>ピノルビン注射用 安定性試験</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>試験結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験 (10mg、20mg、30mg 製剤)</td> <td>室温</td> <td>30ヵ月</td> <td>バイアル (無色)</td> <td>含量は緩やかに低下傾向であったが規格内であった。ドキシソ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。</td> </tr> <tr> <td>加速試験 (中間的条件) (10mg、20mg、30mg 製剤)</td> <td>30℃</td> <td>12ヵ月 (30mg製剤は6ヵ月)</td> <td>バイアル (無色)</td> <td>含量は緩やかに低下傾向であったが規格内であった。ドキシソ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。</td> </tr> <tr> <td>過酷試験 (30mg製剤)</td> <td>60℃</td> <td>2ヵ月</td> <td>バイアル (無色)</td> <td>1ヵ月でより定量値が規格値以下(90%)、またドキシソルビシンの含有量は1ヵ月で規定値以上(3.0%以下)であった。その他の項目については経時変化は認められなかった。</td> </tr> </tbody> </table>		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ヵ月	バイアル (無色)	含量は緩やかに低下傾向であったが規格内であった。ドキシソ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ヵ月 (30mg製剤は6ヵ月)	バイアル (無色)	含量は緩やかに低下傾向であったが規格内であった。ドキシソ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。	過酷試験 (30mg製剤)	60℃	2ヵ月	バイアル (無色)	1ヵ月でより定量値が規格値以下(90%)、またドキシソルビシンの含有量は1ヵ月で規定値以上(3.0%以下)であった。その他の項目については経時変化は認められなかった。
	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ヵ月	バイアル (無色)	含量は緩やかに低下傾向であったが規格内であった。ドキシソ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ヵ月 (30mg製剤は6ヵ月)	バイアル (無色)	含量は緩やかに低下傾向であったが規格内であった。ドキシソ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。																	
過酷試験 (30mg製剤)	60℃	2ヵ月	バイアル (無色)	1ヵ月でより定量値が規格値以下(90%)、またドキシソルビシンの含有量は1ヵ月で規定値以上(3.0%以下)であった。その他の項目については経時変化は認められなかった。																	
7. 調製法及び溶解後の安定性	<p>調製法：ピラルビシンとして 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。</p> <p>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ること。pH6 付近が最も安定であり、酸性側 (pH5 以下) 及びアルカリ性側 (pH8 以上) で経時的に力価が低下する。</p> <p>(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)</p> <p>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。</p>																				

#### 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 (1mg/mL)

保存条件		試験項目	開始時	1日	3日	7日	
注射用水	5°C	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°C	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°C	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°C	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°C	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°C	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 (2mg/mL)

保存条件		試験項目	開始時	1日	3日	7日	
注射用水	5°C	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°C	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°C	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°C	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°C	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°C	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

## IV. 製剤に関する項目

### 8. 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ソルビ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 <sup>※1</sup> (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

#### (3) 他剤との配合変化

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

### 9. 溶出性

該当しない



## 10. 容器・包装

## (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

## (2) 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

## (3) 予備容量

該当資料なし

## (4) 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

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

#### 投与方法

##### (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）

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

##### Ⅱ法（3～4週2回法）

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

##### Ⅲ法（週1回法）

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

##### Ⅳ法（連日法）

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

##### Ⅴ法（連日法）

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

##### (2) 動脈内注射による頭頸部癌、膀胱癌の場合

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

##### (3) 膀胱内注入による膀胱癌の場合

カテーテルを用いて導尿した後、ピラルビシンとして、1日1回、15～30mg（力価）を500～1000μg（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。

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（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<sup>1-5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験（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<sup>3,5)</sup>。

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（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<sup>3)</sup>。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

進行・再発乳癌に対するピラルビシンの有用性及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<sup>6)</sup>。

ピラルビシン群	ピラルビシン	30mg/m <sup>2</sup>	静注	day1、8	28日毎 (4週毎)
	5-フルオロウラシル	500mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	静注	day1、8	28日毎 (4週毎)
	5-フルオロウラシル	500mg/m <sup>2</sup>	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。

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/m<sup>2</sup>) (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/m<sup>2</sup>) (力価) を1週間間隔で2～3回投与し、3～4週間休薬する。」) とは異なる。

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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	PR	NR	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(膀胱)

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	163/217 (75.1%)	60.0%

<p>2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した調 査・試験の概要</p>	<p>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〕</p> <p>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〕</p> <p>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〕</p>
<p>(7) その他</p>	<p>該当しない</p> <p>該当資料なし</p>

# 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

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質

一般名：ドキソルビシン、アクリルビシン、ダウノルビシンなど

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、電子添文を参照すること。

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

#### 18.1 作用機序

ピラルビシンは癌細胞へ速やかに取り込まれ、核画分に移行して核酸合成を阻害し、細胞に障害を与える。細胞分裂の G<sub>2</sub> 期で細胞周期を停止させて癌細胞を致死させると考えられる<sup>7-9)</sup>。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 抗腫瘍スペクトル<sup>10-13)</sup>

吉田肉腫（ラット）、L1210 白血病、P388 白血病、B16 メラノーマ、Colon38、Ehrlich 固形癌、Sarcoma180 固形癌（マウス）等の実験腫瘍に対して強い抗腫瘍効果を示した。Lewis 肺癌の転移を強く抑制した（マウス）。

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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

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 <sup>b)</sup>	ILS <sup>c)</sup> (%)	治癒個体	投与量 <sup>b)</sup>	ILS <sup>c)</sup> (%)	治癒個体	
マウス白血病L1210	ip	ip	Day 1~9 <sup>a)</sup>	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	ip	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~) q2d×5 (Day 7~)	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 <sup>d)</sup>	—	2.5	34.5 <sup>d)</sup>	—	14
				2.5	70.6 <sup>d)</sup>	—	2.5	76.5 <sup>d)</sup>	—	14
マウスEhrlich癌	sc	ip	Day 1~7	2.4	61.2 <sup>d)</sup>	—	2.4	81.1 <sup>d)</sup>	—	14
				1.6	70.8 <sup>d)</sup>	—	1.6	74.9 <sup>d)</sup>	—	14
サルコーマ180	sc	ip	Day 1~7	2.4	83.5 <sup>d)</sup>	—	3.2	78.1 <sup>d)</sup>	—	14
				1.6	79.5 <sup>d)</sup>	—	1.6	72.0 <sup>d)</sup>	—	14
マウス結腸癌Colon26	ip	ip	q2d×5 (Day 1~)	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 <sup>d)</sup>	0/10	1.25	-6.49 <sup>d)</sup>	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 <sup>d)</sup>	—	2.5	16.8 <sup>d)</sup>	—	30
ラット吉田肉腫	ip	ip	Day 1	10	(>298.1)	3/5	5	(>267.7)	2/5	60
ラットWalker癌	sc	ip	Day 1	10	5.2 <sup>d)</sup>	—	5	-15 <sup>d)</sup>	—	15
ラット肝癌AH-130	ip	ip	q4d×3 (Day 3~)	3	(>359)	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

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。

Day1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

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

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) 種々の腫瘍細胞に対する *in vitro* 殺細胞効果<sup>9-10, 13-15)</sup>

マウス及びヒトの腫瘍細胞に対する *in vitro* 殺細胞効果を調べ 50% 生育阻害濃度 IC<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> (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

### 3) ピラルビシンと他剤との併用効果<sup>10)</sup>

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水和物との併用により、高い抗腫瘍効果を示した (マウス)。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。



## (3) 作用発現時間・持続時間

## 1) 静脈内投与の場合

- ①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。
- ②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。
- ③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。
- ④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、145.6mg (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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

##### (1) 静脈内投与

癌患者に本剤  $30\text{mg}/\text{m}^2$  をワンショット静注投与した場合、投与1分後の血漿中濃度は  $0.52 \pm 0.28\mu\text{g}/\text{mL}$  で、投与後急速に低下したが、8時間以上にわたり、 $6 \sim 11\text{ng}/\text{mL}$  の濃度が持続した。 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  相の血漿中濃度半減期はそれぞれ 0.89分、0.46時間、14.2時間であった<sup>16)</sup>。

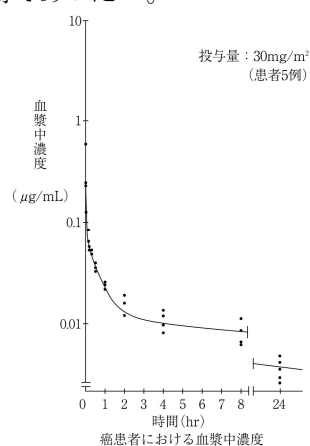


図 癌患者における血漿中濃度

##### (2) 膀胱内投与

癌患者4名に本剤  $20\text{mg}$  ( $0.5\text{mg}/\text{mL}$ ) を膀胱内に単回投与した症例において、血中には本剤はほとんど検出されなかった。(測定法: HPLC法)

### <参考>

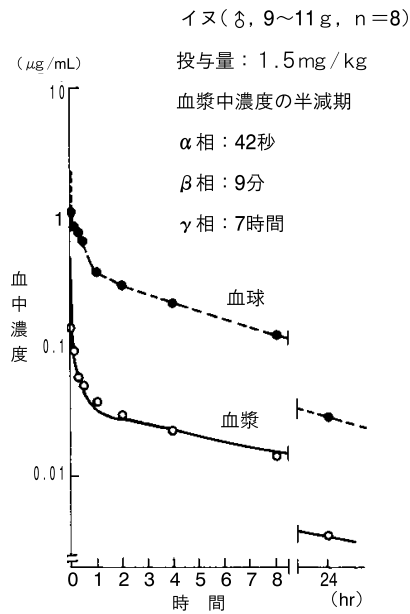
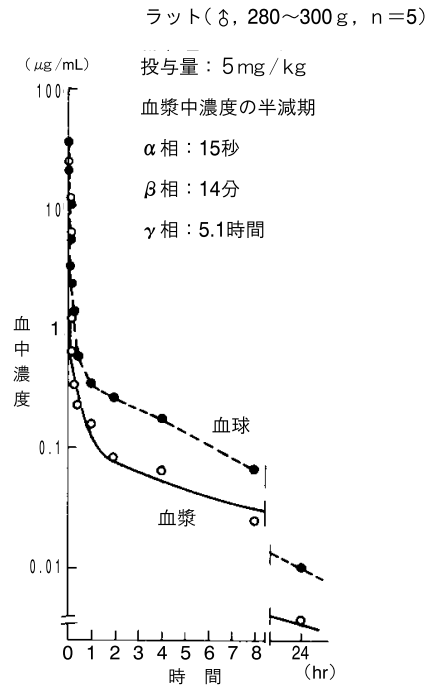
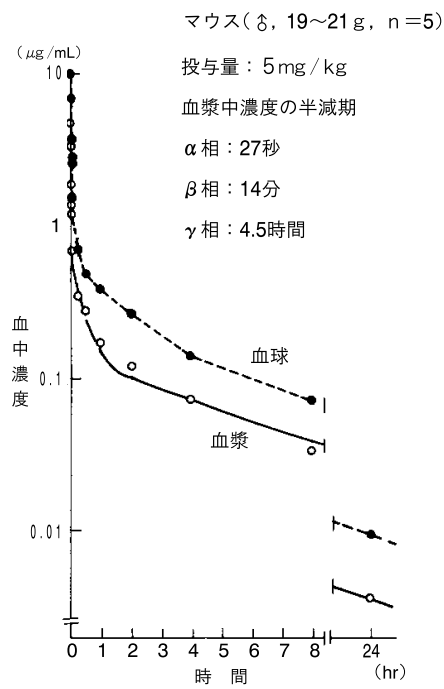
動物実験では胆汁中への排泄が認められる<sup>17-20)</sup>。

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 $\alpha$ 相で27秒、15秒及び42秒、 $\beta$ 相で14分、14分及び9分、 $\gamma$ 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



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当しない

## 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   | 該当資料なし   |
| (2) 吸収速度定数 | 血管内投与のため該当しない  |
| (3) 消失速度定数 | $K_{el}=4.60\pm 2.75 \text{ (hr}^{-1}\text{)}^{16)}$ |
| (4) クリアランス | $Cl=3.06\pm 0.98 \text{ (L/hr}\cdot\text{kg)}^{16)}$ |
| (5) 分布容積   | $V_d=46.8\pm 10.2 \text{ (L/kg)}^{16)}$              |
| (6) その他    | 該当資料なし   |

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- |               |        |
|---------------|--------|
| (1) 解析方法      | 該当資料なし |
| (2) パラメータ変動要因 | 該当資料なし |

### 4. 吸収

ウサギ膀胱内注入における吸収<sup>21)</sup>  
ウサギに本剤 20mg (1mg/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 8ng/mL が認められた。

### 5. 分布

- |                |   |
|----------------|---|
| (1) 血液-脳関門通過性  | 該当資料なし<br>[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<br>[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<br>[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<br>[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

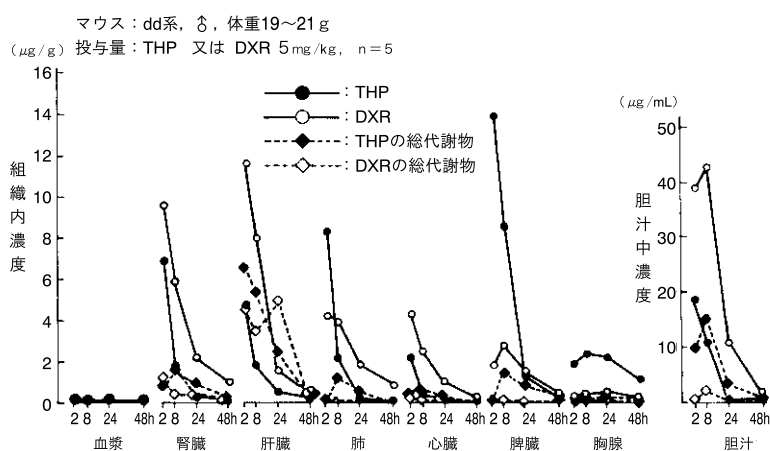
組織移行性は大きい。非腫瘍部位のピラルビシン濃度の方が高かった。特に動注の場合に高濃度に推移した。

<参考>

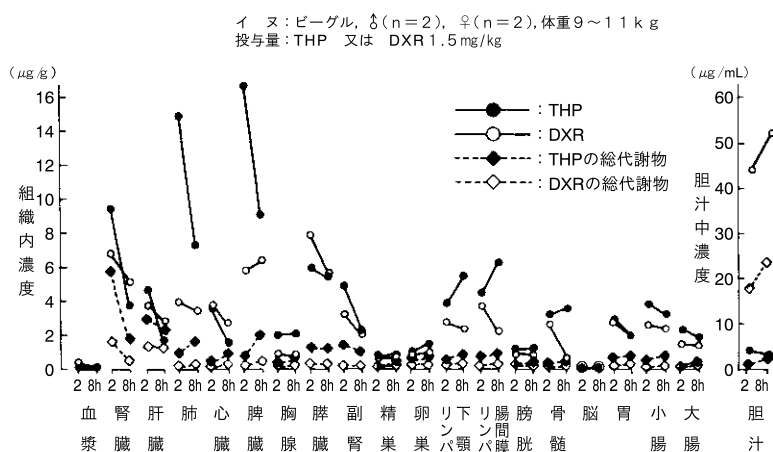
1) マウス及びイヌにおける組織分布<sup>18,19)</sup>

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、骨髄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)



## VII. 薬物動態に関する項目

### 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<sup>17, 20)</sup>

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、骨髄、リンパ節に高い分布がみられ、肺、副腎、下垂体、唾液腺、被毛にも分布が持続した。24 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髄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<sup>19)</sup>

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<sup>17)</sup>

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. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性、(3) 乳汁への移行性」の項参照)

### 5) 蓄積性<sup>18, 20)</sup>

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。

## (6) 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 (*in vitro*)<sup>22)</sup>。

(測定法：限外濾過法)

6. 代謝	
(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 <sup>23)</sup> 。 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 <sup>23)</sup> 。
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	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。
7. 排泄	
	1) 排泄部位及び経路 <sup>24)</sup> 尿中及び糞中（推定）
	2) 排泄率 <sup>24)</sup> 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。
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	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

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 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。]

2.2 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.3 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(ドキシソルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当り 500mg/m<sup>2</sup>、ダウノルビシン塩酸塩では総投与量が体重当り 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。] [9. 1. 4 参照]

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

8.1 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。心機能検査としては、心電図等を原則としてクール(通常3~4週)ごとに実施することが望ましい。

[9. 1. 1、9. 1. 2、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]

8.2 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 950mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を超えると、うっ血性心不全を起こすことが多くなるので十分に注意すること。[11. 1. 1 参照]

8.3 前治療等により 950mg/m<sup>2</sup>以下の総投与量でもうっ血性心不全が起こることがあるので、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者、心臓部あるいは縦隔に放射線療法を受けた患者及び本剤の総投与量が 700mg/m<sup>2</sup>を超える患者では心機能検査を行い慎重に投与すること。[9. 1. 4、11. 1. 1 参照]

8.4 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9. 1. 2 参照]

#### 〈急性白血病〉

8.5 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。

[9. 1. 1、9. 1. 2、11. 1. 2 参照]



6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。[8.1、8.5、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。[8.1、8.4、8.5、11.1.2 参照]

9.1.3 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.1.4 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（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に達している患者を除く）[2.3、8.3、11.1.1 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与期間中及び最終投与後 3 ヶ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照]

9.4.3 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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）で胎児に対する毒性的影響（体重抑制、腰椎過剰、前肢指化骨数の減少）が報告され<sup>25)</sup>、アントラサイクリン系の他の抗悪性腫瘍剤の動物実験では催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は動物実験（ラット）の結果<sup>17)</sup>から乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

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。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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する他の抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

## 8. 副作用

#### 11. 副作用

次の副作用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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 心筋障害 (頻度不明)

心筋障害、更に心不全等があらわれることがある。[8.1-8.3、9.1.4 参照]

##### 11.1.2 骨髄抑制

汎血球減少 (頻度不明)、貧血 (頻度不明)、白血球減少 (63.3%)、好中球減少 (頻度不明)、血小板減少 (13.7%)、出血傾向 (2.9%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、8.5、9.1.1、9.1.2 参照]

##### 11.1.3 ショック (頻度不明)

##### 11.1.4 間質性肺炎 (頻度不明)

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。

##### 11.1.5 萎縮膀胱 (4.0%)<sup>注)</sup>

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。

#### <解説>

##### 11.1.2 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。

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
心臓		心電図異常		頻脈、不整脈
肝臓	肝障害	γ-GTP上昇		AST、ALT、Al-P、LDH、総ビリルビン上昇
腎臓		腎障害、蛋白尿、BUN上昇、クレアチニン上昇		
消化器	食欲不振 (35.1%)、 悪心・嘔吐、口内炎	下痢、腹痛、イレウス		消化管出血、便秘
皮膚	脱毛	色素沈着		
精神神経系	全身倦怠 (19.0%)	頭痛、めまい、しびれ		
泌尿器				排尿痛、血尿
泌尿器 (膀胱内注入療法時) <sup>注)</sup>	頻尿 (50.0%)、排尿痛 (38.0%)、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	胸痛、動悸、息切れ、味覚異常		感染症、浮腫、血清総蛋白減少、電解質異常、顔面潮紅、耳鳴

注) 国内第Ⅱ相試験 (膀胱内注入) の発現頻度に基づく。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆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	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	
①調査症例数	699	2,892	3,591
②副作用発現症例数	600	1,956	2,556
③副作用発現症例率(②÷①×100)	85.83%	67.63%	71.18%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	74 (10.59)	697 (24.10)	771 (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)
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)

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〕	
その他の特殊感覚障害	1 (0.14)	5 (0.17)	6 (0.17)
味覚低下	—	2 (0.07)	2 (0.06)
味覚異常	1 (0.14)	5 (0.17)	6 (0.17)
精神障害	1 (0.14)	4 (0.14)	5 (0.14)
傾眠	1 (0.14)	—	1 (0.03)
いらいら感	—	1 (0.03)	1 (0.03)
不穏	—	1 (0.03)	1 (0.03)
不眠(症)	—	2 (0.07)	2 (0.06)
抑うつ状態	—	1 (0.03)	1 (0.03)
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)
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)

## 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	
代謝・栄養障害	—	118 (4.08)	118 (3.29)
A1-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)
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)

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	
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)
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)

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	
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)
全身倦怠(感)	142 (20.31)	507 (17.53)	649 (18.07)
不快感	1 (0.14)	—	1 (0.03)
浮腫	—	2 (0.07)	2 (0.06)
顔面潮紅	—	3 (0.10)	3 (0.08)
四肢浮腫	—	1 (0.03)	1 (0.03)
脱力(感)	—	1 (0.03)	1 (0.03)
CRP陽性	—	1 (0.03)	1 (0.03)
満月様顔貌	—	1 (0.03)	1 (0.03)
口臭	1 (0.14)	—	1 (0.03)
適用部位障害	—	2 (0.07)	2 (0.06)
かぶれ	—	1 (0.03)	1 (0.03)
注射部疼痛	—	1 (0.03)	1 (0.03)
抵抗機構障害	—	6 (0.21)	6 (0.17)
易感染症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
带状疱疹	—	3 (0.10)	3 (0.08)
敗血症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
カンジタ症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
ニューモシステイス・カリニ感染	—	1 (0.03)	1 (0.03)
分類なし	—	5 (0.17)	5 (0.14)
BUN低下	—	1 (0.03)	1 (0.03)
血清クレアチニン低下	—	1 (0.03)	1 (0.03)
末梢血液検査	—	1 (0.03)	1 (0.03)
単球減少	—	2 (0.07)	2 (0.06)
AST (GOT)	—	1 (0.03)	1 (0.03)
ALT (GPT)	—	1 (0.03)	1 (0.03)



VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 動脈内投与

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	
①調査症例数	74	386	460
②副作用発現症例数	61	200	261
③副作用発現症例率(②÷①×100)	82.43%	51.81%	56.74%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	16 (21.62)	66 (17.10)	82 (17.88)
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)
AI-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)

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3) 膀胱内注入

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	
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)
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)
AI-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)

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	
尿閉	—	—	1 (0.08)	1 (0.08)
尿道痛	—	—	4 (0.34)	4 (0.32)
膿尿	—	—	2 (0.17)	2 (0.16)
排尿困難	2 (4.00)	—	—	2 (0.16)
排尿痛	19 (38.00)	—	205 (17.33)	224 (18.17)
排尿障害	—	—	1 (0.08)	1 (0.08)
残尿感	—	—	4 (0.34)	4 (0.32)
膀胱刺激症状	—	—	2 (0.17)	2 (0.16)
BUN上昇	1 (2.00)	—	5 (0.42)	6 (0.49)
頻尿	25 (50.00)	—	189 (15.98)	214 (17.36)
膀胱部痛	—	—	3 (0.25)	3 (0.24)
一般的全身障害	—	—	2 (0.17)	2 (0.16)
刺激性疼痛	—	—	1 (0.08)	1 (0.08)
全身倦怠(感)	—	—	1 (0.08)	1 (0.08)
適用部位障害	—	—	1 (0.08)	1 (0.08)
薬物性接触(性)皮膚炎	—	—	1 (0.08)	1 (0.08)
分類なし	2 (4.00)	—	2 (0.17)	4 (0.32)
萎縮膀胱	2 (4.00)	—	2 (0.17)	4 (0.32)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

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

14.1.2 用時溶解注射剤のため、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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下・筋肉内には投与しないこと。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

14.2.4 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。

14.2.5 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。

<解説>

#### 14.2.4 血管外漏出対策<sup>26)</sup>

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 3mL ないし 5mL 抜き取る。
3. 可能であれば生理食塩液 5~10mL 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 100~200mg (2~4mL) を針山に刺す要領で分注 (皮下注) する。
5. 冷湿布を行う。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。[9.4.1、9.4.2 参照]

# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

### (2) 安全性薬理試験

- 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<sup>27)</sup>。
- 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<sup>27)</sup>。
- 皮膚血管透過性の亢進と軽度の溶血作用がみられた<sup>27)</sup>。
- 尿量及び尿中電解質の増加が高用量群で認められた<sup>27)</sup>。
- 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作用は認められなかった<sup>27)</sup>。

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>28, 29)</sup>

マウス及びラットにおける LD<sub>50</sub> (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

#### 1) ラット<sup>30, 31)</sup>

- 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<sup>32-34)</sup>

- 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) 遺伝毒性試験

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。

## (4) がん原性試験

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。

## (5) 生殖発生毒性試験

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<sup>25, 35, 36)</sup>。

## (6) 局所刺激性試験

組織障害性及び刺激性<sup>23)</sup>

- 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。

## (7) その他の特殊毒性

1) 溶血性<sup>27)</sup>

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

## IX. 非臨床試験に関する項目

- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 心機能障害<sup>37, 38)</sup>
  - 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。
- 5) 骨髄機能障害<sup>39, 40)</sup>  
ウサギにおいて 2mg/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：ピノルビン注射用 10mg、20mg、30mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ピラルピシン 毒薬
2. 有効期間 2年
3. 包装状態での貯法 室温保存
4. 取扱い上の注意 設定されていない
5. 患者向け資材 患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資材：あり
6. 同一成分・同効薬 同一成分：テラルピシン注射用 10mg・20mg  
同効薬：ドキシソルピシン塩酸塩、エピルピシン塩酸塩など
7. 国際誕生年月日 1988年3月29日（日本）
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日
- <ピノルビン注射用 10mg、20mg>
- | 販売名                         | 製造販売承認年月日  | 承認番号          | 薬価基準収載年月日  | 販売開始年月日    |
|-----------------------------|------------|---------------|------------|------------|
| (旧販売名)<br>ピノルビン注            | 1988年3月29日 | (63EM)第2004号  | 1988年5月27日 | 1988年6月10日 |
| (販売名変更)<br>ピノルビン<br>注射用10mg | 2007年3月22日 | 21900AMX00660 | 2007年6月15日 |            |
| (販売名変更)<br>ピノルビン<br>注射用20mg |            | 21900AMX00659 |            |            |
| 製造販売承認<br>承継                | 〃          | 〃             | 〃          | 2011年7月11日 |
- <ピノルビン注射用 30mg>
- | 販売名              | 製造販売承認年月日  | 承認番号          | 薬価基準収載年月日  | 販売開始年月日     |
|------------------|------------|---------------|------------|-------------|
| ピノルビン<br>注射用30mg | 2016年8月15日 | 22800AMX00505 | 2016年12月9日 | 2016年12月16日 |
9. 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. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

## X. 管理的事項に関する項目

10. 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。

11. 再審査期間

6年：1988年3月29日～1994年3月28日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
ピノルビン注射用10mg	4235403D1050	4235403D1050	109172401	620005206
ピノルビン注射用20mg	4235403D2057	4235403D2057	109174801	620005207
ピノルビン注射用30mg	4235403D3029	4235403D3029	125131901	622513101

14. 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. 1986 ; 13(4) : 1060-1069 (PMID: 3963850)
- 2) 中尾 功ほか：癌と化学療法. 1991 ; 18(8) : 1325-1332 (PMID: 2069402)
- 3) 新島端夫 : 癌と化学療法. 1986 ; 13(2) : 224-231 (PMID: 3947104)
- 4) 木村禧代二 : 癌と化学療法. 1986 ; 13(2) : 368-375 (PMID: 3947112)
- 5) 竹田千里 : 癌と化学療法. 1986 ; 13(5) : 1970-1979 (PMID: 3707155)
- 6) 阿部令彦ほか：癌と化学療法. 1986 ; 13(6) : 2160-2168 (PMID: 3717960)
- 7) Kunimoto, S., et al. : J. Antibiot. 1983 ; 36(3) : 312-317 (PMID: 6833151)
- 8) Tanaka, M., et al. : Jpn. J. Cancer Res. (Gann). 1983 ; 74(12) : 829-836
- 9) 高本 滋ほか：癌と化学療法. 1986 ; 13(5) : 1868-1875 (PMID: 3707149)
- 10) Matsushita, Y., et al. : J. Antibiot. 1985 ; 38(10) : 1408-1419 (PMID: 4066493)
- 11) Umezawa, H., et al. : J. Antibiot. 1979 ; 32(10) : 1082-1084 (PMID: 528373)
- 12) Tsuruo, T., et al. : Cancer Res. 1982 ; 42(4) : 1462-1467 (PMID: 7060020)
- 13) Hisamatsu, T., et al. : Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 1985 ; 76(10) : 1008-1020 (PMID: 3935619)
- 14) Kunimoto, S., et al. : J. Antibiot. 1984 ; 37(12) : 1697-1702 (PMID: 6526737)
- 15) Jean-Nicolas Munck., et al. : Leukemia Res. 1985 ; 9(2) : 289-296 (PMID: 3990336)
- 16) 藤原 潔：慶應医学. 1988 ; 65(2) : 147-162
- 17) 刀根 弘ほか：Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 612-628
- 18) Iguchi, H., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1985 ; 15(2) : 132-140 (PMID: 4017162)
- 19) Iguchi, H., et al. : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 638-652 (PMID: 3712763)
- 20) 刀根 弘ほか：Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 629-637 (PMID: 3712762)
- 21) 社内資料：ウサギ膀胱内投与における吸収・分布・代謝
- 22) 久松 充、利根 弘：化学療法の領域. 1988 ; 4(12) : 72-85
- 23) Tone, H., et al. : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 569-581 (PMID: 3712758)
- 24) 社内資料：承認時評価資料 (吸収、分布、代謝、排泄)
- 25) 暮部 勝ほか：Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 477-506 (PMID: 3712754)
- 26) John D. Hirsh., et al. : Am. J. Hosp. Pharm. 1983 ; 40(9) : 1516-1519 (PMID: 6624754)
- 27) 刀根 弘ほか：Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 526-546 (PMID: 3712756)
- 28) 刀根 弘ほか：Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(1) : 250-258 (PMID: 3702059)
- 29) 暮部 勝ほか：Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(1) : 259-263 (PMID: 3702060)
- 30) Tone, H., et al. : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 327-350 (PMID: 3712748)
- 31) Tone, H., et al. : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 403-428 (PMID: 3712751)
- 32) Kurebe, M., et al. : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 351-386 (PMID: 3712749)
- 33) Kurebe, M., et al. : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 387-401 (PMID: 3712750)
- 34) Kurebe, M., et al. : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 429-461 (PMID: 3712752)

- 35) 暮部 勝ほか : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 463-476 (PMID: 3712753)
- 36) 暮部 勝ほか : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 507-525 (PMID: 3712755)
- 37) 刀根 弘ほか : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 547-568 (PMID: 3712757)
- 38) D. Dantchev, et al. : J. Antibiot. 1979 ; 32(10) : 1085-1086 (PMID: 528374)
- 39) 刀根 弘ほか : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 583-595 (PMID: 3712759)
- 40) 刀根 弘ほか : Jap. J. Antibiot. 1986 ; 39(2) : 596-611 (PMID: 3712760)

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※

2024年1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

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

### (1) 粉碎

該当しない

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

## 2. その他の関連資料

<参考>

### 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 <sup>※1</sup>
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 <sup>※1</sup>
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。

## 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 <sup>※1</sup>
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。

### XIII. 備考

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、振とう搅拌した。

ピノルビン注射用 10mg、20mg、30mg の溶解時間（搅拌：1回/秒、振幅40cm）

溶解液	試験回数	溶解時間（秒） <sup>※1</sup>		
		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) <sup>※2</sup>
	2	5秒以内(5)	5秒以内(10)	10秒以内(15) <sup>※2</sup>
	3	5秒以内(5)	15秒以内(10)	10秒以内(15) <sup>※2</sup>
	4	5秒以内(5)	10秒以内(10)	10秒以内(15) <sup>※2</sup>
	5	5秒以内(5)	5秒以内(10)	20秒以内(15) <sup>※2</sup>
	6	5秒以内(5)	10秒以内(10)	10秒以内(15) <sup>※2</sup>

※1：不溶物を認めなくなるまでの時間。

※2：搅拌：3回/秒、振幅15cm

( )内の数値：溶解液の注入量(mL)を記載した。

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

溶解液	試験回数	溶解時間（秒） <sup>※1</sup>		
		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 <sup>※2</sup>	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。

### XIII. 備考

#### 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輸液(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輸液(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
クリニザルツ輸液 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

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250mg 250mg/5mL 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 1mg/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 1g/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/2mL 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
ゾフラン注2 2mg/1mL 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 3mg/3mL 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/2mL 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/2mL 無色澄明、pH 7.49	外観	赤色澄明	赤色混濁	赤色混濁 固体析出
	pH	7.16	7.08	6.94
	残存率(%)	100	96.1	78.3

XIII. 備考

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/5mL 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/5mL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 5mg/1mL 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/5mL 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/2mL 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

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170009749

「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

[https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No. PIN-10-B

2024 年 1 月作成