

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

抗悪性腫瘍剤

ペラゾリン[®]細粒400mg

ペラゾリン[®]細粒800mg

PERAZOLIN[®] Fine Granules

ソブゾキサン製剤

日本標準商品分類番号

874291

	細粒400mg	細粒800mg
承認番号	22000AMX00793	22000AMX00794
薬価収載	2008年6月	2008年6月
販売開始	1994年7月	1994年7月
再審査結果	2006年12月	2006年12月

貯法：室温保存

使用期限：外箱に表示

【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。

【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

【組成・性状】

組成：1g中、ソブゾキサン800mgを含有する。

添加物：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

製剤の性状：白色の細粒ではない。

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)

【効能・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

【用法・用量】

ソブゾキサンとして、通常成人には1日1600mg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2400mgまで増量できる。

【使用上の注意】

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〔致命的の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〕

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なるため、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、骨髄抑制が強くなる可能性があるため、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。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤・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。

4. 副作用

副作用の概要 (再審査終了時)

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。

(1)重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満
肝臓	AST (GOT), ALT (GPT) 上昇	総蛋白減少, LDH 上昇, AIP 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

5. 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。

6. 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。

7. 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。

8. 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、骨髄異形成症候群(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。¹⁾

【薬物動態】²⁾

血中濃度及び尿中排泄

癌患者に単回経口投与した結果では、血中に未変化体は存在せず、主代謝物の血中濃度は、投与2時間までに最高血中濃度に達する。癌患者へ5日間連続経口投与した結果では、1日目と5日目の血中濃度の推移に差はなく、蓄積傾向は認められなかった。血中濃度の半減期は約5時間である。一方AUCは投与量に応じて増加した。また、本剤の蛋白結合率は2%以下である。

【臨床成績】³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾

1. 臨床効果

国内延べ64施設で総計262例について実施された臨床試験の結果、疾患別奏効率(寛解率)は、完全例232例中、悪性リンパ腫28.3%(32/113例)、成人T細胞白血病リンパ腫43.5%(10/23例)であり、適格例246例中、悪性リンパ腫27.6%(32/116例)、成人T細胞白血病リンパ腫43.5%(10/23例)であった。

2. 副作用及び臨床検査値の変動(固形癌含む)

(1) 副作用

安全性解析対象例は217例であり、副作用発現率は50.2%(109/217例)で、主なものは食欲不振37.8%(82/217例)、悪心・嘔吐24.0%(52/217例)、下痢13.4%(29/217例)、口内炎10.6%(23/217例)、口渴感1.8%(4/217例)、便秘1.4%(3/217例)、腹痛0.9%(2/217例)、心窩部痛0.9%(2/217例)等の消化器症状や脱毛6.5%(14/217例)、出血傾向2.3%(5/217例)、発熱1.8%(4/217例)、頭痛1.4%(3/217例)、全身倦怠感0.9%(2/217例)、筋肉痛0.5%(1/217例)等であった。

(2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常発現率は74.2%(161/217例)で、主なものは白血球減少65.3%(141/216例)、赤血球減少45.4%(98/216例)、血小板減少30.1%(65/216例)、ヘモグロビン減少47.7%(103/216例)、ヘマトクリット値減少32.3%(40/124例)等の骨髄抑制やAST(GOT)上昇4.6%(10/217例)、ALT(GPT)上昇5.1%(11/217例)、ビリルビン上昇0.5%(1/217例)、総蛋白減少2.3%(5/217例)、A/G比減少0.5%(1/217例)、LDH上昇1.4%(3/217例)等の肝機能検査値の異常並びにBUN上昇0.9%(2/217例)、クレアチニン上昇0.9%(2/217例)、尿蛋白陽性0.9%(2/217例)等の腎機能検査値の異常が認められた。

(3) 相互作用

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、白血球減少86.0%(37/43例)、血小板減少76.7%(33/43例)、貧血67.4%(29/43例)等の骨髄抑制の増強が認められている。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用¹⁰⁾¹¹⁾

マウスのL1210及びP388白血病、ルイス肺癌、B16メラノーマ、Colon26結腸癌、Colon38結腸癌、M5076カルシノーマ及びラットの腹水肝癌AH-13、AH-66に対し、抗腫瘍作用を示した。ヒトのRPMI8402白血病、MX-1乳癌、LX-1肺癌、Co-4結腸癌に対しても抗腫瘍作用を示した。

2. 作用機序¹²⁾¹³⁾

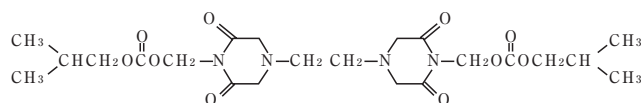
細胞周期のG2M期にある細胞に対し、殺細胞作用を示す。DNA鎖の切断を伴わずにトポイソメラーゼIIを阻害することにより、染色体の凝縮異常を示し、多核細胞が出現し、細胞が死滅すると考えられる。この殺細胞作用は濃度と時間に依存して増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソブゾキサン(Sobuzoxane)

化学名：1,1'-ethylenedi-4-isobutoxycarbonyloxymethyl-3,5-dioxo-piperazine

化学構造式：



分子式：C₂₂H₃₄N₄O₁₀

分子量：514.53

性状：ソブゾキサンは白色の結晶である。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。

融点：132.9~134.1℃

【包装】

ペラゾリン細粒400mg(0.5g包)：20包

ペラゾリン細粒800mg(1.0g包)：20包

【主要文献】

- 1) 清水 康資 他：医薬品研究 27(3) 483(1991)
- 2) 古江 尚 他：癌と化学療法 17(7) 1287(1990)
- 3) 富永 信彦 他：癌と化学療法 18(14)2441(1991)
- 4) 陰山 克 他：癌の臨床 37(11)1242(1991)
- 5) 中山 志郎 他：癌と化学療法 18(12)2179(1991)
- 6) 正岡 徹 他：癌と化学療法 19(3)339(1992)
- 7) 山田 一正 他：癌と化学療法 18(14)2447(1991)
- 8) Ohno, R., et al. : Cancer 71(7)2217(1993)
- 9) Kagami, Y., et al. : Int. J. Hematol. 64, 221(1996)
- 10) Narita, T., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 26, 193(1990)
- 11) Narita, T., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 28, 235(1991)
- 12) Tanabe, K., et al. : Cancer Res. 51, 4903(1991)
- 13) Ishida, R., et al. : Cancer Res. 51, 4909(1991)

*【文献請求先】

全薬工業株式会社 医薬情報部 営業学術課
〒112-8650 東京都文京区大塚 5-6-15
TEL 03-3946-1119
FAX 03-3946-1103

*【製造販売元】



全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15