

貯法	冷所保存
使用期限	バイアル及び外箱に最終年月表示

抗悪性腫瘍抗生物質製剤  
劇薬、処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

**テラルビシン®注射用10mg**  
THERARUBICIN® 10mg FOR INJECTION

**テラルビシン®注射用20mg**  
THERARUBICIN® 20mg FOR INJECTION

\*注射用ピラルビシン塩酸塩

承認番号	10mg : 21700AMX00154000 20mg : 21700AMX00155000
薬価収載	2006年6月
販売開始	2006年8月

**禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- (1)心機能異常又はその既往歴のある患者〔心筋障害があらわれることがある。〕
- (2)本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3)他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量（ドキソルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積当たり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たり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。〕

**【組成・性状】\***

**(1)組成**

テラルビシン注射用10mg又はテラルビシン注射用20mgは、1バイアル中にそれぞれ下記の成分を含有する。

販 売 名		テラルビシン 注射用10mg	テラルビシン 注射用20mg
有効成分	ピラルビシン	10mg (力価)	20mg (力価)
* 添加物	乳糖水和物	90mg	180mg
	ニコチン酸アミド	12.5mg	25mg
	塩酸、pH調整剤		

なお、本剤はピラルビシンを塩酸塩として含有する。

**(2)製剤の性状**

本剤は、ピラルビシンの塩酸塩で、用時溶解して用いる注射剤である。

形 状	色
* 粉末又は塊（凍結乾燥品）	赤だいたい色

**pH及び浸透圧比**

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

(浸透圧比：日局生理食塩液に対する比)

**水溶液の安定性：**pH 6 付近が最も安定であり、酸性側 (pH 5 以下) 及びアルカリ性側 (pH 8 以上) で経時的に力価が低下する。

**【効能・効果】**

下記疾患の自覚的・他覚的症狀の寛解並びに改善  
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

**【用法・用量】\***

**\* (1)注射液の調製**

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

**(2)投与方法**

投与は疾患別に下記の方法に準じて行う。

**1)静脈内注射の場合**

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

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

ピラルビシンとして、1日1回、40～60mg (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）〔尿路上皮癌〕

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）〔頭頸部癌、乳癌、胃癌〕

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

Ⅳ法（連日法）〔頭頸部癌、悪性リンパ腫〕

ピラルビシンとして、1日1回、10～20mg (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）〔急性白血病〕

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。

**【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) 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 2) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 3) 骨髓機能抑制のある患者〔骨髓機能抑制を増悪させるおそれがある。〕
- 4) 感染症を合併している患者〔骨髓機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。〕

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

- 5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

**(2)重要な基本的注意**

- 1) 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。心機能検査としては、心電図等を原則としてクール(通常3～4週)ごとに実施することが望ましい。急性白血病の治療の場合には、末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。
- 2) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が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。
- 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。
- 4) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

**(3)相互作用**

〔併用注意〕(併用に注意すること)

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

**(4)副作用**

承認時(823例)及び市販後使用成績調査(4,563例)の結果は以下のとおりであった。(注射用テラルピシンの再審査終了時)

**(1)静脈内投与**

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

**(2)動脈内投与**

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

**(3)膀胱内注入**

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

**1)重大な副作用**

- ①心筋障害(0.1～5%未満)更に心不全(0.1%未満)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止すること。また、総投与量が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。特に他のアントラサイクリン系薬剤(ダウノルピシン、ドキソルピシン、アクリルピシン、エピルピシン等)投与後症例への本剤の投与には、十分注意すること。

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

**2)その他の副作用**

種類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
心 臓	——	心電図異常、 頻脈、不整脈	——
肝 臓	肝障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ-GTP、LDH、 総ビリルビン 上昇等)	——	——
腎 臓	——	腎障害(蛋白尿、 BUN上昇、 クレアチニン 上昇等)	——
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、 口内炎	下痢、腹痛	消化管出血、 イレウス <sup>注2)</sup> 、 便秘
皮 膚	脱毛	色素沈着	——
精 神 神経系	全身倦怠	頭痛、めまい、 しびれ	——
泌尿器	膀胱内注入療法時の頻尿、 排尿痛、血尿 等の膀胱刺激 症状	排尿痛、血尿	膀胱内注入療法時の 排尿障害
過敏症	——	発疹等の過敏 症状	皮膚炎
その他	発熱	感染症、胸痛、 浮腫、動悸、 息切れ、血清 総蛋白減少、 電解質異常、 味覚異常	顔面潮紅、耳 鳴

注2) 異常が認められた場合には、投与を中止すること。

**(5)高齢者への投与**

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

**(6)妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。〔動物実験(ラット)で胎児に対する毒性的影響(体重抑制、腰椎過剰、前肢指化骨数の減少)が報告され<sup>1)</sup>、アントラサイクリン系の他の抗悪性腫瘍剤の動物実験では催奇形性が報告されている。〕
- 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている<sup>2)</sup>。〕

(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(使用経験が少ない)。(「重要な基本的注意」の項参照)

(8)適用上の注意

1)投与経路

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

\*2)調製時

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

3)溶解後

溶解後はできるだけ速やかに使用すること。  
 なお、やむを得ず保存を必要とする場合には、室温保存では6時間以内に使用すること。

4)投与时

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

(9)その他の注意

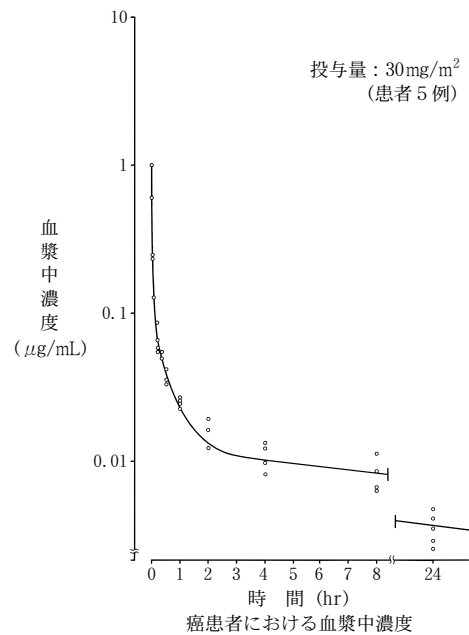
- 1)本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。
- 2)本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
- 3)ラットに腹腔内投与した実験で、発癌性がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

(1)血中濃度

1)静脈内注射<sup>3)</sup>

癌患者に本剤30mg/m<sup>2</sup>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±0.28μg/mLで、投与後急速に低下したが、8時間以上にわたり6~11ng/mLの濃度が持続した。α、β、γ相の血漿中濃度半減期はそれぞれ0.89分、0.46時間、14.2時間であった。



2)膀胱内注入

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

(2)蛋白結合

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

【臨床成績】

臨床第Ⅱ相試験での成績は以下のとおり要約される<sup>4~9)</sup>。

1)静脈内投与

腫瘍別の奏効率は、頭頸部癌18.8%(12/64)、乳癌21.4%(18/84)、胃癌13.3%(13/98)、尿路上皮癌24.3%(9/37)[膀胱癌22.2%(6/27)、腎盂・尿管腫瘍30.0%(3/10)]、卵巣癌26.8%(11/41)、子宮癌24.2%(8/33)、急性白血病30.4%(14/46)、悪性リンパ腫51.3%(39/76)であった。

また、乳癌を対象とした比較試験でも、本剤の有用性が認められている。

2)動脈内投与

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

3)膀胱内注入

表在性膀胱癌に対する有効率は、60.0%(30/50)であった。

【薬効薬理】

(1)抗腫瘍効果<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)。また、シタラピン、アンシタピン、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)。

(2)作用機序<sup>14~16)</sup>

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

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：ピラルピシンは赤だいたい色の結晶性の粉末である。  
本品はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

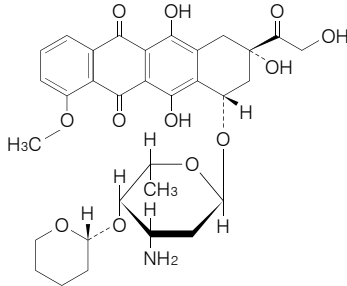
一般名：ピラルピシン Pirarubicin

化学名：(2S, 4S)-4-{3-Amino-2, 3, 6-trideoxy-4-O-[(2R)-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]-α-L-lyxo-hexopyranosyloxy}-2, 5, 12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione

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

分子量：627.64

構造式：



分配係数：(log<sub>10</sub> 1-オクタノール層/水層、25 ± 2℃)

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

【包装】

テラルピシン注射用10mg

1バイアル中 10mg(力価)含有 1バイアル

テラルピシン注射用20mg

1バイアル中 20mg(力価)含有 1バイアル

【主要文献】

- 1) 暮部 勝ほか：Jpn. J. Antibiot., 39(2) : 477, 1986
- 2) 刀根 弘ほか：Jpn. J. Antibiot., 39(2) : 612, 1986
- 3) 藤原 潔：慶應医学, 65(2) : 147, 1988
- 4) 齊藤 達雄ほか：癌と化学療法, 13(4) : 1060, 1986
- 5) 中尾 功ほか：癌と化学療法, 18(8) : 1325, 1991
- 6) 新島 端夫ほか：癌と化学療法, 13(2) : 224, 1986
- 7) 木村 禧代二ほか：癌と化学療法, 13(2) : 368, 1986
- 8) 竹田 千里ほか：癌と化学療法, 13(5) : 1970, 1986
- 9) 阿部 令彦ほか：癌と化学療法, 13(6) : 2160, 1986
- 10) Umezawa, H., *et al.* : J. Antibiot., 32(10) : 1082, 1979
- 11) Tsuruo, T., *et al.* : Cancer Res., 42(4) : 1462, 1982
- 12) Hisamatsu, T., *et al.* : Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 76(10) : 1008, 1985
- 13) Matsushita, Y., *et al.* : J. Antibiot., 38(10) : 1408, 1985
- 14) Kunimoto, S., *et al.* : J. Antibiot., 36(3) : 312, 1983
- 15) Tanaka, M., *et al.* : Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 74(12) : 829, 1983
- 16) 高本 滋ほか：癌と化学療法, 13(5) : 1868, 1986

【文献請求先】\*\*

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室  
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 電話(03)3273-3539  
FAX(03)3272-2438