

貯法：室温保存
有効期間：36箇月劇薬
処方箋医薬品^{注)}抗悪性腫瘍剤
ソブゾキサン製剤ペラゾリン[®]細粒400mg
ペラゾリン[®]細粒800mg
PERAZOLIN[®] Fine Granules

日本標準商品分類番号

874291

	細粒400mg	細粒800mg
承認番号	22000AMX00793	22000AMX00794
販売開始	1994年7月	1994年7月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ行う。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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。〕[9.1.2、9.1.3 参照]
2.2 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ペラゾリン細粒400mg	ペラゾリン細粒800mg
有効成分	0.5g中 ソブゾキサン400mg	1.0g中 ソブゾキサン800mg
添加剤	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	

3.2 製剤の性状

販売名	ペラゾリン細粒400mg	ペラゾリン細粒800mg
識別コード	ZY001（分包シートに表示）	ZY002（分包シートに表示）
剤形	細粒剤	
色	白	

4. 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

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 高齢者では患者の状態を観察しながら、例えば低用量（800mg/日）からの投与とする等、用量並びに投与間隔に留意して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。[9.8 参照]

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

8.1 骨髄抑制等の重篤な副作用が起ることがあり、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。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。[9.1.2、9.1.3、9.1.6、11.1.1 参照]

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、9.1.4、11.1.2 参照]

(成人T細胞白血病リンパ腫)

8.3 末梢血を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。[9.1.2、9.1.3、9.1.6、11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 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。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者を除く）

骨髄抑制を増悪させることがある。[2.1、8.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.3 前治療により骨髄機能が低下している患者（重篤な骨髄抑制のある患者を除く）

投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。骨髄抑制が強くあらわれることがある。[2.1、8.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.4 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。[8.2 参照]

9.1.5 水痘患者

致命的全身症状があらわれることがある。

9.1.6 病状が高度に進行した患者（全身状態の悪い患者、血清LDHが異常高値の患者等）

骨髄抑制等の副作用が強くあらわれることがある。[8.1、8.3、11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤は腎臓から排出されるので、高い血中濃度が持続する可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害を増悪させることがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。

*9.4.2 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ヵ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、15.2.1 参照]

*9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ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。[15.2.1 参照]

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、ウサギ）で胎児毒性（胎児吸収（ラット）、発育遅延（ラット、ウサギ）、骨化遅延（ラット））が報告されている。[9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。[7.1 参照]

10. 相互作用**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
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。

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。

11.1 重大な副作用**11.1.1 骨髄抑制**

汎血球減少（8.3%）、白血球減少（59.1%）、好中球減少（3.6%）、血小板減少（34.9%）、貧血（26.5%）があらわれることがある。[8.1、8.3、9.1.2、9.1.3、9.1.6 参照]

11.1.2 出血傾向 (0.5%)

[8.2、9.1.1 参照]

11.1.3 間質性肺炎 (0.2%)

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満
肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総蛋白減少、LDH上昇、高ビリルビン血症
腎臓		電解質異常、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
消化器	食欲不振 (11.9%)、 悪心・嘔吐 (10.5%)	下痢、口内炎、口渴感、心窩部痛、腹痛、便秘
皮膚		脱毛、皮疹
精神神経系		全身倦怠感、頭痛
その他		発熱、味覚異常

注) 副作用の発現頻度は、本剤について行われた臨床試験 (本剤の適応外疾患を含む) ならびに使用成績調査の結果を合算した。

15. その他の注意

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、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

*15.2.1 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⁾。また、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で染色体構造異常誘発性が、マウス小核試験で小核誘発性が認められた。[9.4.2、9.4.3 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

癌患者6例に600~1500mg/m²(注)を経口投与し、経時的に主活性代謝物ICRF-154の血中濃度を測定した結果、投与2時間後までに最高血中濃度 (2.68~7.42 µg/mL) に達したのち、半減期4.51~5.70時間で消失した²⁾。

16.1.2 反復投与

癌患者11例に200~1200mg/m² (1日1回) (注)を連日5日間経口投与し、経時的に主活性代謝物ICRF-154の血中濃度を測定した結果、1例を除き最終投与1.52~2.94時間後までに最高血中濃度 (0.93~11.46 µg/mL) に達したのち、半減期2.64~4.82時間で消失した。最終投与24時間後には0.3 µg/mL以下に、48時間後には検出限界 (0.02 µg/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²⁾。

16.3 分布

*In vitro*試験において、主活性代謝物ICRF-154とヒト血清タンパクとの結合率は1.7±1.49%であった³⁾。

16.4 代謝

マウス、ラット及びイヌの代謝物の検討から、本剤は小腸膜及び血清中のエステラーゼによりほとんどが代謝され主活性代謝物ICRF-154になると推定される^{4) 5)}。

16.5 排泄

癌患者に本剤200~800mg/m² (1日1回) (注)を連日5日間経口投与し、主活性代謝物ICRF-154を経時的に測定した結果、各投与の24時間後までに投与量の2~39%が尿中に排泄された⁶⁾。

注) 承認用法及び用量は、「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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(悪性リンパ腫)

17.1.1 国内前期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫患者を対象に、本剤1200mg/body (1日1回) 10~14日間又は1600mg/body (1日1回) 5日間を中心に、1200~3200mg/body (1日1~2回分割)を5~14日間投与^{注)}した結果、有効性評価症例28例の奏効率は32.1%であった。安全性評価症例18例において、主な副作用は食欲不振 (50.0%)、悪心・嘔吐 (27.8%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 (88.9%)、血小板数減少 (55.6%)、ヘモグロビン減少 (55.6%) であった⁷⁾。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験 (阪神造血管疾患治療研究グループ)

悪性リンパ腫患者を対象に、本剤1600~3200mg/body (1日2~3回分割)を5~7日間投与後、2~3週間の休薬期間をおくことを1クールとする投与スケジュール^{注)}で投与した結果、有効性評価症例37例の奏効率は29.7%であった。安全性評価症例27例において、主な副作用は食欲不振 (55.6%)、悪心・嘔吐 (40.7%)、口内炎 (18.5%)、下痢 (11.1%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 (88.5%)、赤血球数減少 (73.1%)、ヘモグロビン減少 (73.1%)、血小板数減少 (42.3%) であった⁸⁾。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験 (血液・リンパ腫研究会)

悪性リンパ腫患者を対象に、本剤800~2400mg/body (1日1~2回分割)を5~7日間投与後、2~3週間の休薬期間をおくことを1クールとする投与スケジュール^{注)}で投与した結果、有効性評価症例19例の奏効率は15.8%であった。安全性評価症例18例において、主な副作用は食欲不振 (38.9%)、下痢 (16.7%)、口内炎 (16.7%)、悪心・嘔吐 (11.1%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 (83.3%)、赤血球数減少 (72.2%)、ヘモグロビン減少 (72.2%)、血小板数減少 (55.6%) であった⁹⁾。

17.1.4 国内後期第Ⅱ相試験 (東海造血管腫瘍研究会)

悪性リンパ腫患者を対象に、本剤1600mg/m² (1600~2800mg/body) (1日2回分割)を5~7日間投与^{注)}した結果、有効性評価症例29例の奏効率は31.0%であった。安全性評価症例29例において、主な副作用は食欲不振 (34.5%)、悪心・嘔吐 (31.0%)、下痢 (31.0%)、口内炎 (17.2%)、脱毛 (10.3%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 (72.4%)、ヘモグロビン減少 (55.2%)、赤血球数減少 (48.3%)、血小板数減少 (44.8%)、AST上昇 (17.2%)、ALT上昇 (13.8%) であった¹⁰⁾。

(成人T細胞白血病リンパ腫)

17.1.5 国内前期第Ⅱ相試験

成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象に、本剤800~2800mg/bodyを7日間投与後、2~3週間の休薬期間をおくことを1クールとする投与スケジュール^{注)}で投与した結果、有効性評価症例23例の奏効率は43.5%であった。安全性評価症例23例において、主な副作用は貧血 (52.2%)、食欲不振 (21.7%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 (80.0%)、血小板数減少 (34.8%) であった¹¹⁾。

(効能共通)

17.1.6 国内第Ⅲ相バイロット試験 (他の抗悪性腫瘍剤との併用試験)

悪性リンパ腫患者及び成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象に、本剤1200~1600mg/bodyを5日間投与とエトボシド、カルボプラチン、デキサメタゾンの併用療法を3週間毎に繰り返し投与スケジュール^{注)}、本剤400mg/bodyを連日、又は800mg/bodyを隔日で投与し、エトボシドを併用する投与スケジュール^{注)}、又は本剤400mg/bodyを週3回間歇投与し、エトボシドを併用する投与スケジュール^{注)}で投与した結果、安全性評価症例44例において、主な副作用は食欲不振 (29.5%)、脱毛 (29.5%)、悪心・嘔吐 (27.3%)、発熱 (25.0%)、全身倦怠感 (18.2%)、口内炎 (13.6%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 (86.0%)、血小板数減少 (76.7%)、ヘモグロビン減少 (69.8%)、赤血球数減少 (67.4%)、好中球数減少 (41.9%)、ALT上昇 (18.2%)、AST上昇 (15.9%) であった¹²⁾。

注) 承認用法及び用量は、「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。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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^{13) 14)}。

18.2 抗腫瘍作用

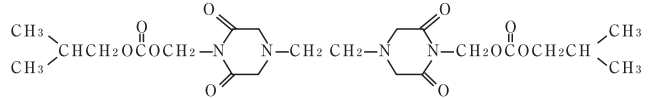
*In vivo*試験又は*in vitro*試験において、マウスのL1210及びP388白血病、ルイス肺癌、B16メラノーマ、Colon26結腸癌、Colon38結腸癌、M5076卵巣肉腫細胞及びラットの腹水肝癌AH-13、AH-66に対し、抗腫瘍作用を示した。ヒトのRPMI8402白血病、MX-1乳癌、LX-1肺癌、Co-4結腸癌に対しても抗腫瘍作用を示した^{14) 16)}。

19. 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-dioxopiperazine

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°C

22. 包装

(バラゾリン細粒400mg)

20包 (0.5g×1包 (SP) ×20)

(バラゾリン細粒800mg)

20包 (1.0g×1包 (SP) ×20)

23. 主要文献

- 1) 清水 康資ら: 医薬品研究, 1991; 22: 483-495
- 2) 古江 尚ら: 癌と化学療法, 1990; 17: 1287-1294
- 3) 「MST-16の血清タンパク結合に関する実験」(社内資料)
- 4) 平野 豊ら: 医薬品研究, 1991; 22: 861-873
- 5) 「MST-16の代謝部位の検討-門脈血中濃度と組織エステラーゼ活性の測定-」(社内資料)
- 6) 「ヒトにおけるMST-16経口投与後の尿中排泄」(社内資料)
- 7) 富永 信彦ら: 癌と化学療法, 1991; 18: 2441-2446
- 8) 正岡 徹ら: 癌と化学療法, 1992; 19: 339-347
- 9) 「MST-16 (Sobuzoxane) の悪性リンパ腫に対する後期臨床第Ⅱ相試験」(社内資料)
- 10) 山田 一正ら: 癌と化学療法, 1991; 18: 2447-2452
- 11) Ohno R, et al.: Cancer, 1993; 71: 2217-2221
- 12) 「MST-16の非ホジキンリンパ腫に対する臨床第Ⅲ相バイロット試験 総括報告書」(社内資料)
- 13) Tanabe K, et al.: Cancer Res, 1991; 51: 4903-4908
- 14) Ishida R, et al.: Cancer Res, 1991; 51: 4909-4916
- 15) Narita T, et al.: Cancer Chemother. Pharmacol, 1990; 26: 193-197
- 16) Narita T, et al.: Cancer Chemother. Pharmacol, 1991; 28: 235-240

24. 文献請求先及び問い合わせ先

全葉販売株式会社 医薬情報部 営業学術課

〒112-0012 東京都文京区大塚5-29-4

TEL 03-3946-1119

FAX 03-3946-1103

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元



全薬販売株式会社
東京都豊島区東池袋3-22-14