

ナツラン[®] (塩酸プロカルバジン)

添付文書の案

本資料は承認申請時のものであり、現在のものとは内容が異なります。
現在の添付文書を確認する場合は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(www.info.pmda.go.jp)の添付文書情報をご確認下さい。

中外製薬株式会社

※2004年 月改訂 (第5版)

※2004年2月改訂

規制区分：劇薬
 指定医薬品
 要指示医薬品^{注)}
 貯 法：遮光、室温保存
 吸湿注意
 使用期限：3年(外箱に表示の
 使用期限内に使用
 すること)

抗悪性リンパ腫剤

ナツラン[®]

Natulan[®]

塩酸プロカルバジン製剤

日本標準商品分類番号	
874291	
承認番号	52AMY0300
薬価収載	1978年4月
販売開始	1978年4月

※ 効能効果： 年 月



※

【警告】

本剤を含む抗悪性腫瘍剤の多剤併用療法に際しては、緊急時に十分対応できる施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、本剤及び併用薬剤の添付文書を参照し、【効能・効果】、【用法・用量】を遵守の上、投与すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. アルコール(飲酒)を摂取中の患者(「相互作用」の項参照)

* 【組成・性状】

販売名		ナツラン
成分 (1カプセル中)	有効成分 ・含有量	日局塩酸プロカルバジン58.3mg (プロカルバジンとして50mg)
	添加物	内容物：D-マンニット、トウモロコシデンプン、タルク カプセル：赤色3号、黄色4号(タートラジン)、酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ	淡黄色
	ボディー	
剤形	硬カプセル(2号)	
外形		
長径	約17.6mm	
平均重量	約318mg	

【効能・効果】

- 悪性リンパ腫(ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫)
- ※ ○悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫

【用法・用量】

1. 通常成人では、プロカルバジンとして1日50~100mg(1~2カプセル)を1~2回に分割して経口投与を開始する。その後約1週間以内に漸増し、プロカルバジンとして1日150~300mg(3~6カプセル)を3回に分割投与し、臨床効果が明らかとなるまで連日投与する。
 悪性リンパ腫の寛解導入までに要する総投与量は、プロカルバジンとして通常5~7gである。

※ 2. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する本剤を含む多剤併用療法においては、プロカルバジンとして1日量60~75mg/m²を14日間経口投与し、これを6~8週毎に繰り返す。体表面積より算出されたプロカルバジンの1日量が75mg未満の場合は、50mg(1カプセル)、75mg以上125mg未満となった場合は100mg(2カプセル)、125mg以上175mg未満となった場合は150mg(3カプセル)を1日1~3回に分割して投与する。

【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) 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能抑制が増強するおそれがある。]
- (2) 肝障害又は腎障害のある患者
- (3) 感染症を合併している患者[骨髄機能抑制により、感染症が悪化するおそれがある。]
- (4) 小児(「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照)
- (5) 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。
- (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分に注意すること。
- (3) 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。
- (4) 外国において塩酸プロカルバジンを含むMOPP療法を受けた小児ホジキン病患者で、非可逆的な精子形成不全(無精子症等)などの性腺障害が認められたとの報告があるので、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

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール(飲酒)	アルコールに対する耐性を低下させるおそれがあるので、治療中は禁酒させること。	ジスルフィラム様作用によると考えられている。

(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
フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 三環系抗うつ剤 交感神経興奮剤	本剤を大量投与した場合、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	本剤は弱いMAO阻害作用を有するためと考えられている。 危険因子：本剤の大量投与

4. 副作用

承認時までの調査及び承認時以降の調査648例において、副作用は502例(77.5%)に認められた。主な副作用は食欲不振254件(39.2%)、白血球減少218件(33.6%)、嘔気200件(30.9%)等であった。(副作用調査終了時)

(1) 重大な副作用

痙攣発作(頻度不明)、**間質性肺炎**(0.1~5%)：痙攣発作、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、このような症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

(2) その他の副作用

次のような副作用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。

(頻度不明は※)

	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
血液	白血球減少 (33.6%)、 血小板減少	貧血	出血
肝臓			肝障害
腎臓			BUN上昇
消化器	食欲不振 (39.2%)、 悪心、嘔吐	下痢、口内 炎	便秘、腹痛、口渇
皮膚	脱毛	発疹	紅斑、色素沈着、 掻痒、皮膚肥厚
精神 神経系	神経過敏※	感覚異常、 倦怠感	腱反射の低下、嗜 眠、振戦、頭痛、 眩暈、多幸症
その他	筋肉痛※	発熱	心悸亢進、筋力低 下

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で催奇形作用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。
[ラット、マウスにおいて、胎児の外形、骨格、内臓異常 (20、60mg/kg/日) が、また、胎児致死の増加、発育抑制が報告されている。育成児においては、脳の発達異常 (ラット20mg/kg/日、マウス6.5、20mg/kg/日) が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[安全性は確立していない。]

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。

8. 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、肺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) ラットに経口投与した実験で乳腺腫瘍が、マウスに経口、腹腔内投与した実験で肺腫瘍及び白血病が、サルに経口、皮下、腹腔内投与した実験で白血病が発生したとの報告がある。
- (3) 動物実験 (マウス、腹腔内投与) で、精子形成の抑制を認めたとの報告がある。

【薬物動態】

<外国人における成績(参考)>

1. 血中濃度

肝・腎機能正常な患者2例に¹⁴C-プロカルバジン30mgを絶食後単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度は60分後に最高値約0.6μg/mLに達した。また、腸管からはほぼ完全に吸収されると示唆された。

2. 代謝¹⁾

患者5例に¹⁴C-プロカルバジン250mgを単回静脈内投与したとき、未変体は急速に分解され (血中濃度半減期約7分)、酸化物であるアゾ誘導体の濃度が急上昇した。アゾ誘導体はさらにテレフタル酸イソプロピルアミドとなり、尿中に排泄された。

3. 排泄²⁾

肝・腎機能正常な患者3例に¹⁴C-プロカルバジン25～30mgを単回静脈内投与したとき、24時間までの尿中排泄率は67.4～70.5% (平均68%)、3日目までの糞中排泄率は3.9～9.3% (平均7%) であった。

【臨床成績】³⁾

承認時迄に国内で実施された臨床試験における、ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫の患者全132例の有効率 (部分寛解以上) は以下のとおりであった。

疾患名	単 独 療 法			
	症例数	完全寛解	部分寛解	有効率 (%)
ホジキン病	34	13	13	76.5
細網肉腫	13	4	4	61.5
リンパ肉腫	12	2	1	25.0
合 計	59	19	18	62.7

疾患名	併 用 療 法			
	症例数	完全寛解	部分寛解	有効率 (%)
ホジキン病	25	10	10	80.0
細網肉腫	40	14	17	77.5
リンパ肉腫	8	1	6	87.5
合 計	73	25	33	79.5

【薬効薬理】

1. 細胞学的又は染色体に対する作用⁴⁻⁶⁾

腹水癌移植ラットにおいて、染色体異常及び巨細胞出現等の細胞学的効果が認められた。

また、エールリッヒ腹水癌移植マウスにおいて、有糸分裂指数の低下、中間期延長、染色体切断率の上昇等、染色体に対する作用が認められた。

2. 核酸及び蛋白合成に及ぼす作用⁷⁻¹⁰⁾

組織培養された癌細胞において、各種標識アミノ酸 (¹⁴C-glycine) の核酸及び蛋白への取り込み率を抑制した。

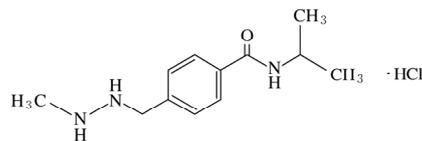
担癌マウスにおいては、核酸及び蛋白合成の抑制がみられ、transfer-RNAのメチル化に及ぼす影響が示唆された。

* 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：塩酸プロカルバジン (Procarbazine Hydrochloride) (JAN)

化学名：*N*-Isopropyl-4-(*N*'-methylhydrazinomethyl) benzamide monohydrochloride

構造式：



分子式：C₁₂H₁₉N₃O · HCl

分子量：257.76

性状：白色～帯淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。希塩酸に溶ける。

融点：約223℃ (分解)

【包 装】

ナツラン：100カプセル (バラ)

【主要文献】

- 1) Raaflaub, J., et al. : *Experientia* 21 : 44, 1965
- 2) Schwartz, D. E., et al. : *Arzneim.-Forsch.* 17 : 1389, 1967
- 3) 社内資料
- 4) 佐藤 博, 他 : 第28回日本癌学会総会記事 : 222, 1969
- 5) Rutishauser, A., et al. : *Experientia* 19 : 131, 1963
- 6) Llombart, A. Jr., et al. : *Oncology* 23 : 201, 1969
- 7) Fölsch, E., et al. : *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 70 Kongress*, 1964, P.995
- 8) 白川 茂, 他 : 基礎と臨床 6 : 889, 1972
- 9) Kreis, W., et al. : *Experientia* 21 : 284, 1965
- 10) Kreis, W. : *Cancer Res.* 30 : 82, 1970

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒104-8301 東京都中央区京橋2-1-9
電話：0120-189706
Fax：0120-189705

製造発売元



中外製薬株式会社
東京都北区浮間5-5-1

Roche ロシュグループ

® 登録商標

35002109