

抗腫瘍性抗生物質製剤

劇薬・処方箋医薬品*

エピルビシン塩酸塩 注射用10mg「サワイ」

エピルビシン塩酸塩 注射用50mg「サワイ」

EPIRUBICIN HYDROCHLORIDE

注射用エピルビシン塩酸塩

日本標準商品分類番号

874235

	10mg	50mg
承認番号	22000AMX01115000	22000AMX01116000
薬価収載	2008年7月	2008年7月
販売開始	2008年7月	2008年7月

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に表示
注意：「取扱い上の注意」の項参照

*注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。

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)

- 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おそれがある。〕
- 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 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(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/m²、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〔うっ血性心不全があらわれるおそれがある。〕

* 4) 肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の場合

- ヨード系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤の乳濁液はヨード化合物を含むため、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。〕

* 【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の場合

総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者又は重度の肝障害(Child-Pugh分類C)のある患者〔肝不全を起こすことがある。〕

【組成・性状】

品名	エピルビシン塩酸塩 注射用10mg「サワイ」	エピルビシン塩酸塩 注射用50mg「サワイ」
有効成分・含量	1バイアル中 日局エピルビシン塩酸塩 10mg(力価)	1バイアル中 日局エピルビシン塩酸塩 50mg(力価)
添加物	パラオキシ安息香酸メチル 2mg 乳糖水和物 52.63mg	パラオキシ安息香酸メチル 10mg 乳糖水和物 263.15mg
剤形・性状	帯黄赤色～赤色の多孔性の固体及び粉末、凍結乾燥品 用時溶解して用いる注射剤	
pH	4.5～6.0〔2mg(力価)/mL〕 (注射用水又は生理食塩液で溶解)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.1〔2mg(力価)/mL注射用水〕 約1〔2mg(力価)/mL生理食塩液〕	

【効能・効果】

- 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
急性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、卵巣癌、胃癌、肝癌、尿路上皮癌(膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍)
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)

*【用法・用量】

急性白血病の場合

エピルビシン塩酸塩として15mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回5～7日間連日静脈内に投与し3週間休薬する。これを1クールとし、必要に応じて2～3クール反復する。

悪性リンパ腫の場合

エピルビシン塩酸塩として40～60mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

乳癌、卵巣癌、胃癌、尿路上皮癌(膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍)の場合

エピルビシン塩酸塩として60mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

肝癌の場合

エピルビシン塩酸塩として60mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、肝動脈内に挿入されたカテーテルより、1日1回肝動脈内に投与し3～4週休薬する。これを1クールとし、通常3～4クール反復する。

膀胱癌(表在性膀胱癌に限る)の場合

エピルビシン塩酸塩として60mg(力価)を30mLの日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連日膀胱腔内に注入し4日間休薬する。これを1クールとし、通常2～4クール反復する。注入に際しては、ネラトンカテーテルで導尿し十分に膀胱腔内を空にした後、同カテーテルよりエピルビシン塩酸塩溶液を注入し、1～2時間膀胱腔内に把持する。

なお投与量は年齢、症状、副作用により、適宜増減する。

乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

・シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。

・シクロホスファミド水和物、フルオロウラシルとの併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として100mg(力価)/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4～6クール反復する。なお、投与量は年齢、症状により適宜減量する。

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の場合

エピルピシン塩酸塩として10mg(力価)に対し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを0.5～2 mLの割合で加え、肝動脈内に挿入されたカテーテルより肝動脈内に投与する。本剤の投与量は、1日60mg(力価)/m²(体表面積)とするが、患者の状態により適宜増減し、腫瘍血管に乳濁液が充満した時点で終了すること。

* <用法・用量に関連する使用上の注意>

肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の場合

- 1)再投与を行う場合には、肝機能の回復状況等の患者の状態に応じて適切な投与間隔を設定すること。
- 2)X線透視下に本剤の乳濁液を緩徐に投与すること。〔重要な基本的注意〕9)及び〔適用上の注意〕4)の項参照)

〔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)骨髄抑制のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 4)感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染を増悪させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 7)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〔心筋障害があらわれるおそれがある。〕

*8) **肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の場合**

- (1)甲状腺疾患のある患者〔禁忌〕の項参照)
- (2)血管造影で明らかな肝内シャントがある患者〔本剤が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。〕
- (3)血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者〔門脈血が遮断されているため、本剤の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) **骨髄抑制、心筋障害等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**適宜臨床検査(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)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**900mg/m²(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注意すること。
- 3)本剤の総投与量が**900mg/m²**以下であっても、**うっ血性心不全**を起こすことがある。特に、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及び心臓部あるいは縦隔に放射線療法を受けた患者では心機能検査を行い、慎重に投与すること。
- 4)**心筋障害等の心毒性**については、本剤の投与終了後も発現することがあるので、長期にわたり観察すること。
- 5)本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので、本剤の投与終了後も長期にわたり注意すること。
- 6)**感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
- 7)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。〔小児等への投与〕の項参照)
- 8)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) **肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の場合**

- (1)併用するヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル、及び医療

機器(多孔性ゼラチン粒等の塞栓材)の添付文書を熟読すること。

- (2)投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)
- (3)本剤の乳濁液は固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入しX線透視下に少量ずつ投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)
- (4)門脈本幹との著明なAPシャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X線透視下で少量ずつ投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)

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
潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	これらの薬剤が過去に投与されている場合、あるいは併用療法を行う場合は、心筋障害が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射	心筋障害が増強するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。
シメチジン	シメチジンが本剤のAUCを増加させる。	シメチジンが本剤の代謝酵素であるP450を阻害する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1)**心筋障害**：心筋障害、更にうっ血性心不全等の症状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。特に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のある症例に投与する場合には十分注意すること。
- (2)**骨髄抑制**：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、出血傾向があらわれることがある。なお、高度な骨髄抑制により致命的な感染症(敗血症)や消化管出血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。

** (3) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、発赤、意識低下等の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)間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線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。
- (5)萎縮膀胱：膀胱腔内注入によって萎縮膀胱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。
- * (6)肝・胆道障害：肝動脈内投与において、肝内胆汁性嚢胞、胆管炎、胆管壊死、肝壊死、肝不全、胆嚢炎等の肝・胆道障害があらわれることがあるので、造影剤等により薬剤の分布領域をよく確認し、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。
- * (7)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、消化管出血：肝動脈内投与において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、消化管出血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適切な処置を行うこと。〔適用上の注意〕4)の項参照)

2) その他の副作用

	頻度不明
心 臓	心電図異常、不整脈、頻脈、胸痛
過 敏 症	発疹、紅斑、発赤、蕁麻疹
肝 臓	肝機能異常(AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等)
腎 臓	腎機能異常(BUN上昇等)
消 化 器	悪心・嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢、腹痛、食道炎、胃炎
皮 膚	高度の脱毛、色素沈着、痒痒症 肝動脈内投与時の発赤・紅斑・びらん・潰瘍等の皮膚障害、皮膚壊死
精神神経系	倦怠感、しびれ、疼痛、頭痛、耳痛・耳鳴、不眠、意識障害、知覚異常(口腔内異和感)
泌 尿 器	頻尿・排尿痛・膀胱炎・血尿等の膀胱刺激症状注1)、頻尿、血尿
呼 吸 器	呼吸困難、気胸・血胸注2)
注 射 部 位	静脈内投与による血管痛、静脈炎、血栓
そ の 他	発熱、寒寒、顔面浮腫、血圧低下、ほてり

注1)膀胱腔内注入療法による。

注2)類似化合物(ドキシソルビシン塩酸塩)の投与により肺転移を有する症例の治療中にあらわれたとの報告がある。

5. 高齢者への投与

高齢者では、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。〔高齢者では心毒性、骨髄抑制があらわれやすく、また本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝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。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1)妊婦：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)で胎児毒性が報告されており、またアントラサイクリン系の他の抗悪性腫瘍剤では、動物実験で催奇形性が報告されている。〕

2)授乳婦：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。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。小児での副作用として主なものは、食欲不振、白血球減少、悪心等が報告されている。

8. 適用上の注意

1) 投与経路：

- (1)本剤は用法・用量にしたがって使用し、皮下、筋肉内投与はしないこと。
- (2)腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与はしないこと。

2) 調製時：

(1)本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解して投与すること。

また、配合変化を起こす可能性があるため他の薬剤との混注を避けること。

(2)溶解後速やかに使用すること。

* (3)肝癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)施行時

本剤の乳濁液の調製にあたっては、本剤を生理食塩水、非イオン性造影剤等で溶解後に、ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステルを加えること。

3) 静脈内投与時：

(1)静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓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し、注射速度をできるだけ遅くすること。また、同一部位への反復投与により、血管の硬化を起こすことがある。

(2)静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に疼痛、灼熱感、炎症、腫脹、壊死を起こすことがあるので、点滴の側管を利用する等、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

4) 肝動脈内投与時：

* (1)肝動脈内投与において、本剤が標的とする部位以外へ流入することにより、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等があらわれることがあるので、造影剤等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)

(2)肝動脈内投与により疼痛、発赤、紅斑、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚壊死に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. その他の注意

- 1)ラットの新生児に皮下投与した実験で、発癌性がみられたとの報告がある。
- 2)本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
- 3)細菌等に対する突然変異誘起性が認められている。

【薬効薬理】

エピルビシンはアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬である。腫瘍細胞のDNAと複合体を形成してDNA polymerase反応及びRNA polymerase反応を阻害し、DNA及びRNAの生合成を抑制することで抗腫瘍効果を発揮する。¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

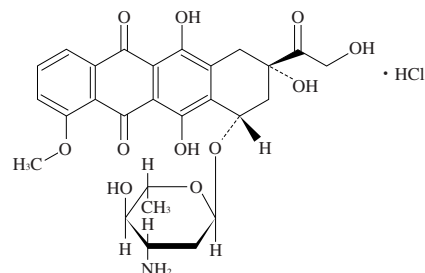
一般名：エピルビシン塩酸塩 (Epirubicin Hydrochloride)

化学名：(2S, 4S)-4-(3-Amino-2, 3, 6-trideoxy- α -L-arabino-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride

分子式：C₂₇H₃₅NO₁₁・HCl

分子量：579.98

構造式：



性状：エピルピシン塩酸塩は微帯黄赤色～帯褐赤色の粉末である。
水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。吸湿性である。

【取扱い上の注意】

- ・取扱い上の注意
 - 1.本剤が眼や皮膚に付着した場合には直ちに水で洗浄し、適切な処置を行うこと。
 - 2.本剤には、21G又はそれより細い針を使用して下さい。太い針を使用すると、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなります。また、同一ヶ所に複数回刺した場合にも、ゴム栓コアが発生する可能性が高くなります。
- ・安定性試験
バイアルに充てんしたものをを用いた加速試験(40℃75% RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。^{2), 3)}

【包 装】

エピルピシン塩酸塩注射用10mg「サワイ」：5バイアル
エピルピシン塩酸塩注射用50mg「サワイ」：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- ・主要文献
 - 1) “第15改正日本薬局方 解説書,” 廣川書店, 東京, 2006, C-710～C-716.
 - 2)、3) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]
- ・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]
沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

Z04 A140804

① ② A