

日本標準商品分類番号	874235	
	10mg/5mL	50mg/25mL
承認番号	22100AMX02112000	22100AMX02116000
薬価収載	2009年11月	2009年11月
販売開始	2009年11月	2009年11月

貯法: 2~8℃
使用期限: 2年(包装に表示)

劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

抗腫瘍性抗生物質製剤

エピルビシン塩酸塩注射液10mg/5mL「サンド」

エピルビシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」

Epirubicin Hydrochloride Injection 10mg/5mL・50mg/25mL [SANDOZ]

エピルビシン塩酸塩注射液



【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)

- (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おそれがある。〕
- (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(ドキシソルビシン塩酸塩では総投与量が体表面積あたり500mg/m²、ダウノルビシン塩酸塩では総投与量が体重あたり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。〕

【組成・性状】

販売名	エピルビシン塩酸塩注射液 10mg/5mL「サンド」	エピルビシン塩酸塩注射液 50mg/25mL「サンド」
有効成分	日局 エピルビシン塩酸塩	
含量 (1バイアル中)	10.0mg(力価)	50.0mg(力価)
添加物	等張化剤 pH調整剤	
色・剤形 (又は性状)	赤色澄明の液	
容量	5mL	25mL
pH	2.5~3.5	
浸透圧比 (日局生理食塩液に対する比)	約1	

【効能又は効果】

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)

【用法及び用量】

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。

【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(「5. 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。〕

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。(「7. 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。

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。	
抗悪性腫瘍剤放射線照射	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、パクリタキセルの場合、パクリタキセルの血漿中濃度が上昇する。	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P-450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、さら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**：肝動脈内投与において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍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。(「8. 適用上の注意」(5)の項参照)

(2)その他の副作用

種類	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、消化管出血
皮膚	高度の脱毛、色素沈着、そう痒症、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、蛋白尿、尿沈渣(赤血球数・白血球数増加)等の膀胱刺激症状 ^[注1] 、頻尿、血尿

種類	頻度不明
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、悪寒、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(ドキシソルピシン塩酸塩)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)調製時

冷所保存によりエピルピシン塩酸塩が自己会合を起こし、粘性が増すことがあるので、使用前20～30分間常温に放置するか、又はゆるやかに振り混ぜてから使用すること。

(2)投与経路

- 1)本剤は用法及び用量に従って使用し、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。

(3)配合変化

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。

(4)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。

(5)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、胃潰瘍、十二指腸潰瘍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。
- 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

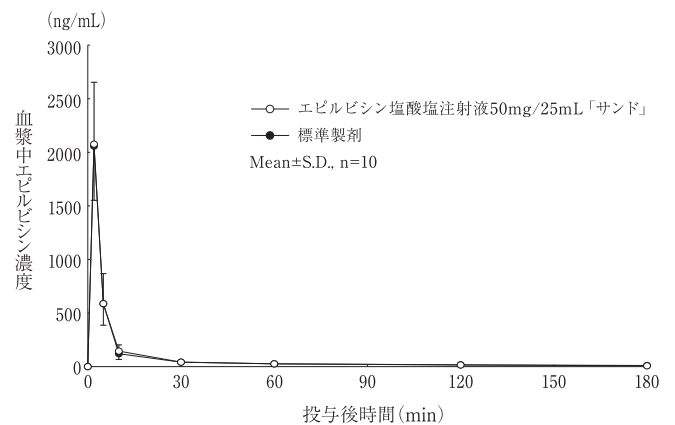
- (1)ラットの新生児に皮下投与した実験で、発癌性がみられたとの報告がある。
- (2)本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。
- (3)細菌等に対する突然変異誘起性が認められている。

【薬物動態】

生物学的同等性試験¹⁾

エピルピシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」又は標準製剤を、ウサギの肝動脈内投与により1.06mg(力価)/kgで単回投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼性区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

エピルピシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」投与後の血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₁₈₀ (ng·min/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·min/mL)	MRT (min)	T _{max} (min)	T _{1/2β} (min)
エピルピシン塩酸塩注射液 50mg/25mL「サンド」	12727.12 ±3213.08	2076.00 ±577.95	14544.74 ±4121.94	21.91 ±8.11	2	90.97 ±44.26
標準製剤 (注射液、50mg/25mL)	12544.81 ±3473.10	2057.71 ±505.88	14339.21 ±4107.70	24.42 ±4.73	2	95.88 ±17.36

(Mean ± S.D., n = 10)

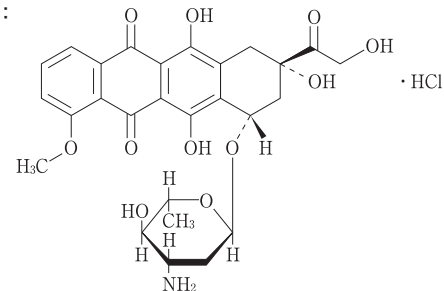
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、動物の選択、試料の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

**【薬効薬理】

エピルピシン塩酸塩はアントラサイクリン系の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。移植がん幅広い抗がんスペクトルを有し、Leukemia L1210、Leukemia P388、B-16 melanoma、Colon 38、C3H乳がん、Hepatoma AH-13、吉田肉腫等に強い抗腫瘍効果を示す。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：エピルピシン塩酸塩(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：C₂₇H₂₉NO₁₁ · HCl

分子量：579.98

性状：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】

安定性試験^{3),4)}

最終包装製品を用いた長期保存試験(2～8℃、2年)の結果、エピルピシン塩酸塩注射液10mg/5mL「サンド」及びエピルピシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。

【包装】

エピルピシン塩酸塩注射液10mg/5mL「サンド」：5バイアル

エピルピシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」：1バイアル

【主要文献】


- 1) エピルピシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」の生物学的同等性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-854(2011)
- 3) エピルピシン塩酸塩注射液10mg/5mL「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 4) エピルピシン塩酸塩注射液50mg/25mL「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サンド株式会社 カスタマーケアグループ

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

 0120-982-001

FAX 03-6257-3633

製造販売

サンド株式会社

山形県上市市新金谷827-7

URL:<http://www.sandoz.jp/>