

※2005年2月改訂(第8版, 効能追加に伴う改訂)
 ※2004年5月改訂(第7版, 効能追加等に伴う改訂)

日本標準商品分類番号
 87424

貯法: 室温保存
 使用期限: 3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

承認番号	62AMY86
薬価収載	1987年5月
販売開始	1987年5月
再審査結果	1995年3月
効能追加	2005年2月

抗悪性腫瘍剤

ベブシド®注

VePesid® Injection

(エトポシド注射液)

製薬, 指定医薬品, 要指示医薬品
 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

※※

※※【警告】

- (1) 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。
- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。〕
- (2) 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ベブシド注
成分・含有量 (1バイアル5mL中)	エトポシド 100mg
添加物	無水クエン酸、ベンジルアルコール(150mg)、ポリソルベート80(400mg)、マクロゴール300(3.250mg)及び無水エタノール(適量)を含有する。

2. 製剤の性状

色・剤型	微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の注射液
pH	3.5～4.5 (本剤5mLを生理食塩液500mLで希釈時)
	3.3～4.3 (本剤5mLを生理食塩液250mLで希釈時)
浸透圧比	約1 (本剤5mLを生理食塩液500mLで希釈時)
	約2 (本剤5mLを生理食塩液250mLで希釈時)

(浸透圧比: 生理食塩液に対する比)

※※【効能又は効果】

肺小細胞癌, 悪性リンパ腫, 急性白血病, 辜丸腫瘍, 膀胱癌, 絨毛性疾患, 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)

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
 小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍, 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)

※※【用法及び用量】

1. エトポシドとして, 1日量60～100mg/m²(体表面積)を5日間連続点滴静注し, 3週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。なお, 投与量は疾患, 症状により適宜増減する。
2. 胚細胞腫瘍に対しては, 確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い, エトポシドとして, 1日量

100mg/m²(体表面積)を5日間連続点滴静注し, 16日間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。

小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍, 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において, エトポシドの投与量及び投与方法は, 1日量100～150mg/m²(体表面積)を3～5日間連続点滴静注し, 3週間休薬する。これを1クールとし, 投与を繰り返す。なお, 投与量及び投与日数は疾患, 症状, 併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与時には100mgあたり250mL以上の生理食塩液等の輸液に混和し, 30分以上かけて点滴静注する。
- (2) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(BEP療法(塩酸ブレオマイシン, エトポシド, シスプラチン併用療法))においては, 併用薬剤の添付文書も参照すること。
- (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては, 併用薬剤の添付文書も参照すること。

【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) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
- (2) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため, 副作用が強くあらわれることがある。〕
- (3) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため, 副作用が強くあらわれることがある。〕
- (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により, 感染症を増悪させることがある。〕
- (5) 水痘患者〔致命的全身症状があらわれるおそれがある。〕
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (7) 小児(「小児等への投与」の項参照)
- (8) 長期間使用している患者〔骨髄抑制等が強くあらわれ, 遷延性に推移することがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり, ときに致命的な経過をたどることがあるため, 以下の点に注意すること。

- ※※1) 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経験を持つ医師のもとで, 本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。なお, 本剤の使用にあたっては, 添付文書を熟読すること。
- 2) 頻回に臨床検査(血液検査, 肝機能検査, 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, 中止等の適切な処置を行うこと。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり, 用量規制因子である。白血

球減少の最低値は一般に、投与開始日より約2週間後^{1), 2)}にあらわれる。

※※3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、少なくとも3週間の休薬を行うこと。ただし、胚細胞腫瘍に対する標準的な確立された他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、16日間の休薬を行うこと。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。

4) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、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。

※※5) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

(2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(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) 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（「その他の注意」の項の(1)参照）。

(5) 急性白血病の治療の場合、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。

※(6) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、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ので、十分に注意すること。³⁾⁻⁸⁾

※※(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。^{9), 10)}

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
抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄抑制等の副作用を増強することがあるので、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。

4. 副作用

概要（再審査終了時までの集計）

総症例 4,586 例（承認時 561 例及び使用成績調査 4,025 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 89.2% であり、主なものは白血球減少 68.5%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）51.8%、血小板減少 46.0%、食欲不振 49.5%、脱毛 44.4%、嘔気 39.9%、嘔吐 30.3%、倦怠感 19.4%、発熱 10.2%、口内炎 9.7% などであった。

(1) 重大な副作用

- 汎血球減少（0.2%）等の骨髄抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- ショック（0.2%）、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の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。
- 間質性肺炎（0.1%未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多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。

(2) その他の副作用

種類\頻度	10%以上	1~10%未満	1%未満
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇	ビリルビン上昇, γ-GTP 上昇, ALP 上昇, LDH 上昇	
腎臓		BUN 上昇, クレアチニン上昇, 尿蛋白	

種類\頻度	10%以上	1~10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振	口内炎, 下痢, 腹痛, 便秘	
過敏症*		発疹	
皮膚	脱毛		紅斑, 痒疹, 色素沈着
精神神経系		頭痛	しびれ, 一過性皮質盲
循環器		頻脈	心電図異常, 不整脈, 血圧低下
電解質			ナトリウム異常, クロール異常, カリウム異常, カルシウム異常
その他	倦怠感, 発熱		顔面潮紅, 浮腫, 血清総蛋白減少, 味覚異常

注：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので、頻回に臨床検査を行い、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、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。[動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が認められている。]

(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。]

※※7. 小児等への投与

(1) 小児に投与する場合は副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

(2) 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

(3) 低出生体重児、新生児への投与は十分に配慮し慎重に行うこと。[外国において、ベンジルアルコールによる中毒症例が報告されている。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。]

8. 適用上の注意

(1) 調製方法：本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので0.4mg/mL濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

(2) 投与経路：皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时：

- 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射法に十分注意すること。
- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

(4) 投与速度：急速静脈内投与により一過性血圧低下、不整脈が報告されている。これを防ぐため30~60分かけてゆっくり点滴静注すること。血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、輸液の投与又は他の支持療法等の適切な治療を行うこと。

(5) その他

1) 本剤を希釈せずに用いると、ポリウレタン製のカテーテルでは、亀裂を生じ漏出するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること。¹¹⁾

2) 可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate: フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等を使用した場合、DEHPが溶出するので、DEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避け

ること。¹²⁾

- 3) 本剤を希釈せずに用いると、セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。
- 4) 本剤を希釈せずに取り扱う場合、アクリル又はABS樹脂（アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンの重合体）製のプラスチック器具を用いると、ひび割れを生じ漏出するので、アクリル又はABS樹脂製のプラスチック器具の使用を避けること。
- 5) ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

9. その他の注意

- ※(1) 小児悪性固形腫瘍において、網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児、新生児、乳児、幼児にはエトポシドとして1日量を5mg/kg、肝芽腫に対し体重10kg未満の小児等にはエトポシドとして1日量を3.3mg/kgとした報告がある。^{13), 14)}
- (2) 動物実験（イヌ、ラット）で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1カ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3カ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。
- (3) 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。

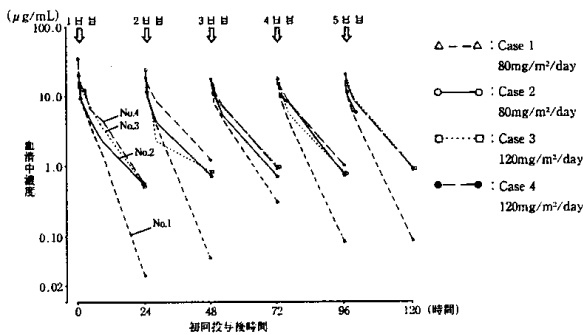
【薬物動態】

血中濃度及び尿中排泄¹⁾

癌患者への5日間連続点滴静脈内投与において、血中濃度の推移は2相性の減衰曲線を示し、初回投与後の半減期 ($t_{1/2}$) は α 相で0.13~0.39時間、 β 相で3.33~4.85時間であった。更に、5日目投与後の血中濃度の推移と比較した結果、蓄積傾向は認められなかった。

また、5日間の尿中未変化体排泄率は32~61%であった。

5日間連続点滴静脈内投与における血清中濃度の推移



【臨床成績】^{15)~19)}

単独静脈内投与の適応疾患別奏効率(解析対象症例：394症例)

疾患名	解析対象症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	著効率% (CR)	奏効率% (CR+PR)
肺小細胞癌	118	0	40	60	18	0	33.9
悪性リンパ腫*	71	8	21		42	11.3	40.8
急性白血病*	56	4	10		42	7.1	25.0
睾丸腫瘍	50	1	6	25	18	2.0	14.0
膀胱癌	43	0	5	25	13	0	11.6
絨毛性疾患	56	29	16	7	4	51.8	80.4

*1) 著効=完全寛解、有効=不完全寛解、不変=進行=無寛解

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{20), 21)}

マウス可移植性P388白血病、ルイス肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。

ヌードマウスの可移植性ヒト悪性リンパ腫 (Case 2 及び Case 6)、ヒト肺癌 (LX-1, Lu-134, N231, Lu-24; Lu-61) に対して増殖抑制効果を示した。

2. 作用機序^{22)~25)}

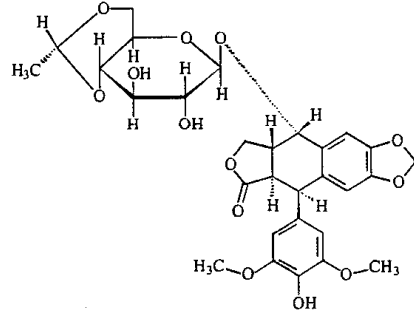
細胞周期のS期後半からG₂期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、その機序は、DNAに対する直接作用ではなく、DNA構造変換を行う酵素トポイソメラーゼ II の活性を阻害するなどが考えられる。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

※一般名：エトポシド (Etoposide)

※化学名：(5R,5aR,8aR,9S)-9-[[4,6-O-(1R)-Ethylidene-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5,8,8a, 9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-one

※※構造式：



分子式：C₂₆H₃₂O₁₃

分子量：588.56

※性 状：エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

※融 点：約 260℃ (分解)

【包装】

ペプシド注：5mL (エトポシド 100mg 含有) 10 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

※※主要文献

- 1) 涌井 昭他：癌と化学療法, 13(2), 319(1986)
- 2) 木村禧代二他：癌と化学療法, 12(4), 851(1985)
- 3) Ratain, M. J. et al.: Blood, 70(5), 1412(1987)
- 4) Pui, C. H. et al.: New Eng. J. Med., 325(24), 1682(1991)
- 5) Pedersen-Bjergaard, J. et al.: Lancet, 338(10), 359(1991)
- 6) Sugita, K. et al.: Am. J. Ped. Hema. Oncol., 15(1), 99(1993)
- 7) 黒田浩明他：小児外科, 27(10), 1246(1995)
- 8) 平林一美他：日小児血液会誌, 9, 223(1995)
- 9) François Pein, et al.: J. Clin. Oncol., 12(5), 931(1994)
- 10) P. Czauderna, et al.: Eur. J. Pediatr. Surg., 10, 300(2000)
- 11) 横山晴子他：薬学雑誌, 118(12), 581(1998)
- 12) 幸保文治：医学と薬学, 40(5), 857(1998)
- 13) Friedman, D. L. et al.: J. Clin. Oncol., 18(1), 12(2000)
- 14) Katzenstein, H. M. et al.: J. Clin. Oncol., 20(16), 3438(2002)
- 15) 門 政男他：癌と化学療法, 13(1), 116(1986)
- 16) 今野 淳他：癌と化学療法, 13(4), 931(1986)
- 17) 森山美昭他：臨床血液, 26(11), 1774(1985)
- 18) 鈴木麒一他：癌と化学療法, 13(9), 2772(1986)
- 19) 竹内正七他：日本癌治療学会誌, 21(6), 1266(1986)
- 20) 森田真寿行他：日薬理誌, 87(1), 53(1986)
- 21) 岡本一也他：薬理と臨床, 5(12), 2175(1995)
- 22) Izumi, Y. et al.: Acta Haematol. Jpn., 48, 1371(1985)
- 23) Wozniak, A. J. et al.: Cancer Research, 43, 120(1983)
- 24) Krishan, A. et al.: J. Cell. Biology, 66, 521(1975)
- 25) Chen, G. L. et al.: J. Biol. Chem., 259(21), 13560(1984)

文献請求先

プリストル・マイヤーズ株式会社 学術情報支援室
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 03-5323-8346

® 登録商標

弊社では、本剤のほかにペプシド S50, ペプシド S25 (それぞれ1カプセル中にエトボシド 50mg, 25mg 含有) を販売致しております。



販売元 プリストル・マイヤーズ株式会社
輸入元 プリストル製薬有限会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

※※2005年2月改訂17

※2004年5月改訂16

日本標準商品分類番号

87424

抗悪性腫瘍剤

ラステット[®]注Lastet[®] Inj.

エトポシド製剤

〈規制区分〉

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品*

〈貯法〉

室温保存

〈使用期限〉

バイアル及び外箱に表示

承認番号	(62AM)第421号
薬価収載	1987年5月
販売開始	1987年6月
再審査結果	1995年3月
効能追加	2005年2月

※※

*注意-医師等の処方せん・指示により使用すること。

※※【警告】

- (1) 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。
- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]
- (2) 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

ラステット注は、1バイアル5mL中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	エトポシド	100mg
添加物・含有量	ポリソルベート80	400mg
	クエン酸	
	マクロゴール400	3000mg
	エタノール	適量

2. 製剤の性状

ラステット注は、微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の液である。

pH	3.5～4.5(本剤5mLを生理食塩液500mLで希釈時)
	3.3～4.3(本剤5mLを生理食塩液250mLで希釈時)
浸透圧比	約1 (本剤5mLを生理食塩液500mLで希釈時)
	約2 (本剤5mLを生理食塩液250mLで希釈時)

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

※※【効能・効果】

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)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
小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)

※※【用法・用量】

1. エトポシドとして、1日量60～100mg/m²(体表面積)を5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
2. 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量100mg/m²(体表面積)を5日間連続点滴静注し、16日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量100～150mg/m²(体表面積)を3～5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与時には100mgあたり250mL以上の生理食塩液等の輸液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。
- (2) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(BEP療法(塩酸ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン併用療法))においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。
- (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

【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) 骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制を増悪させることがある。]
 - (2) 肝障害のある患者
[代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。]
 - (3) 腎障害のある患者
[腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。]
 - (4) 感染症を合併している患者
[骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。]
 - (5) 水痘患者
[致命的全身症状があらわれるおそれがある。]
 - (6) 高齢者
[「5.高齢者への投与」の項参照]
 - (7) 小児
[「7.小児等への投与」の項参照]
 - (8) 長期間使用している患者
[骨髄抑制等が強くあらわれ、遅延性に推移することがある。]

※※ 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。
 - 1) 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経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
 - 2) 頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、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、中止等の適切な処置を行うこと。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、投与開始日より約2週間後にあらわれる。¹²⁾
 - 3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、少なくとも3週間の休薬を行うこと。ただし、胚細胞腫瘍に対する標準的な確立された他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、16日間の休薬を行うこと。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。
 - 4) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、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。
 - 5) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (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) 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.その他の注意」の項の(2)参照]
- (5) 急性白血物の治療の場合、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。
- (6) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血物（前白血物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ので、十分に注意すること。¹³⁻¹⁴⁾
- (7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。^{9,10)}

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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用を増強することがあるので、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。

4. 副作用

<概要>

総症例4,586例（承認時561例、使用成績調査4,025例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は89.2%であり、主なものは白血球減少68.5%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）51.8%、血小板減少46.0%、食欲不振49.5%、脱毛44.4%、嘔気39.9%、嘔吐30.3%、倦怠感19.4%、発熱10.2%、口内炎9.7%などであった。〔再審査終了時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 汎血球減少（0.2%）等の骨髄抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) ショック（0.2%）、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の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。
- 3) 間質性肺炎（0.1%未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多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。

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、LDH上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白	
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢、腹痛、便秘	
過敏症 ^{※)}		発疹	
皮膚	脱毛		紅斑、痒疹、色素沈着
精神神経系		頭痛	しびれ、一過性皮質盲
循環器		頻脈	心電図異常、不整脈、血圧低下
電解質			ナトリウム異常、クロール異常、カリウム異常、カルシウム異常
その他	倦怠感、発熱		顔面潮紅、浮腫、血清総蛋白減少、味覚異常

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので、頻回に臨床検査を行い、用量並びに投与間隔に留意するなど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。
[動物実験（ラット・ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が認められている。]
- (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。]

※※ 7. 小児等への投与

- (1) 小児に投与する場合は副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

(2) 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

8. 適用上の注意

- (1) 調製方法：本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので0.4mg/mL濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。
- (2) 投与経路：皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 投与時：
 - 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射法に十分注意すること。
 - 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
- (4) 投与速度：急速静脈内投与により一過性血圧低下、不整脈等が報告されている。これを防ぐため、30～60分かけてゆっくり点滴静注すること。血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、輸液の投与又は他の支持療法等の適切な治療を行うこと。
- (5) その他
 - 1) 本剤を希釈せずに用いると、ポリウレタン製のカテーテルでは、亀裂を生じ漏出するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること。⁽¹¹⁾
 - 2) 可塑剤としてDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate:フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等を使用した場合、DEHPが溶出するので、DEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避けること。⁽¹²⁾
 - 3) 本剤を希釈せずに用いると、セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。
 - 4) 本剤を希釈せずに取り扱う場合、アクリル又はABS樹脂（アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンの重合体）製のプラスチック器具を用いるとひび割れを生じ漏出するので、アクリル又はABS樹脂製のプラスチック器具の使用を避けること。
 - 5) ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

※※9. その他の注意

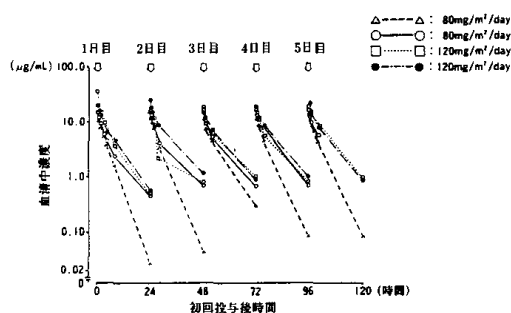
- (1) 小児悪性固形腫瘍において、網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児、新生児、乳児、幼児にはエトポシドとして1日量を5mg/kg、肝芽腫に対し体重10kg未満の小児等にはエトポシドとして1日量を3.3mg/kgとした報告がある。^(13,14)
- (2) 動物実験（イヌ・ラット）で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1カ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3カ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。
- (3) 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。

【薬物動態】

〈血中濃度及び尿中排泄〉¹⁾

癌患者に本剤を5日間連日点滴静脈内投与して得られた血中濃度曲線は二相性を示した。初回投与後及び5日目投与後のα相とβ相の半減期及びAUCの値を比較した結果、本剤の蓄積傾向は認められなかった。また、5日間の尿中未変化体排泄率は32～61%であった。

5日間連日点滴静脈内投与における血中濃度の推移



【臨床成績】 15～23)

本剤の静脈内投与の臨床試験成績の概要は次のとおりである。

疾患	寛解率
肺小細胞癌	33.9% (40/118)
悪性リンパ腫	40.8% (29/71)
急性白血病	25.0% (14/56)
睾丸腫瘍	14.0% (7/50)
膀胱癌	11.6% (5/43)
絨毛性疾患	80.4% (45/56)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{2,4,25)}

マウスL1210及びP388白血病、Lewis肺癌、Ehrlich癌に対して抗腫瘍作用が認められた。

ヌードマウス移植性ヒト悪性リンパ腫（Case 2 及びCase 6）、ヒト肺癌（LX-1、Lu-134、N231、IU-24、Lu-61）に対して増殖抑制効果を示した。

2. 作用機序

エトポシドはTopo-IIによるDNA切断作用を阻害した。培養癌細胞（HeLa S₃）の細胞周期進行はエトポシドの1時間接触では30 μg/mL以上で、また48時間接触では1 μg/mL以上でG₂/M期に停止した。また、エトポシドはS期及びG₂/M期の細胞に対して高い感受性を示した。

また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する。

※※【有効成分に関する理化学的知見】

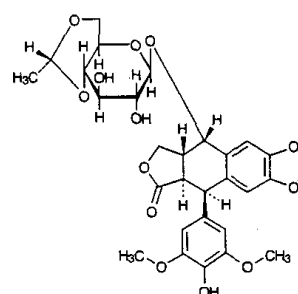
一般名：エトポシド (Etoposide)

化学名：(5R,5aR,8aR,9S)-9-[[4,6-O-(1R)-Ethylidene-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5,8,8a,9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) furo [3,4':6,7] naphtha [2,3-d] -1,3-dioxol-6(5aH)-one

分子式：C₂₉H₃₂O₁₃

分子量：588.56

構造式：



性状：エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：約260°C (分解)

【包装】

1バイアル、10バイアル

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 涌井昭他：癌と化学療法,13,319 (1986)
- 2) 木村禧代二他：癌と化学療法,12,851 (1985)
- 3) Mark J. Ratain, et al : Blood 70,1412 (1987)
- 4) Ching-Hon Pui, et al : The New England J. of Medicine 325,1682 (1991)
- 5) Jens Pedersen-Bjergaard : The Lancet 338,359 (1991)
- 6) Kenichi Sugita, et al : The American J. of Pediatric Hematology/Oncology 15,99 (1993)
- 7) 黒田浩明他：小児外科,27,1246 (1995)
- 8) 平林一美他：日小児血液会誌,9,223 (1995)
- 9) Francois Pein, et al : J. Clin. Oncol.12,931 (1994)
- 10) P. Czauderna, et al : Eur. J. Pediatr. Surg. 10,300 (2000)
- 11) 横山晴子他：薬学雑誌,118,581 (1998)
- 12) 幸保文治：医学と薬学,40,857 (1998)
- 13) Debra L. Friedman, et al : J. Clin. Oncol. 18,12 (2000)
- 14) Howard M. Katzenstein, et al : J. Clin. Oncol. 20,3438 (2002)
- 15) 木村禧代二他：癌と化学療法,12,2011 (1985)
- 16) 古瀬清行他：癌と化学療法,12,2352 (1985)
- 17) 門政男他：癌と化学療法,13,116 (1986)
- 18) 今野淳他：癌と化学療法,13,931 (1986)
- 19) 木村禧代二他：癌と化学療法,13,496 (1986)
- 20) 森山美昭他：臨床血液,26,1774 (1985)
- 21) 阿曾佳郎他：癌の臨床,31,944 (1985)
- 22) 竹内正七他：日本癌治療学会誌,21,1266 (1986)
- 23) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報別冊 (1996年3月)
- 24) 岡本一也他：癌と化学療法,12,2331 (1985)
- 25) 岡本一也他：薬理と臨床,5,2175 (1995)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部 学術部
(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号
(TEL) 0120-505-282(フリーダイヤル)
03-3237-5051

® 登録商標

** 2005年2月改訂(第6版, 医薬品製造承認事項一部変更承認に基づく用法・用量の項等の改訂)
* 2003年11月改訂

日本標準商品分類番号
873929

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)


イホスファミド, シクロホスファミド 泌尿器系障害発現抑制剤
メスナ注射液

指定医薬品, 要指示医薬品^{注1)}

ウロミテキサン[®]注100mg ①

ウロミテキサン[®]注400mg ②

Uromitexan[®]

 シオノギ製薬

	①	②
承認番号	20600AMZ01447	20600AMZ01449
薬価収載	1994年12月	1994年12月
販売開始	1994年12月	1994年12月
再審査結果	2003年11月	2003年11月
効能追加	2003年10月	2003年10月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又は他のチオール化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ウロミテキサン注 100mg	ウロミテキサン注 400mg
成分・含量	1管(1mL)中 メスナ 100mg	1管(4mL)中 メスナ 400mg
添加物	水酸化ナトリウム, 注射用水	水酸化ナトリウム, 注射用水

2. 性状

販売名	ウロミテキサン注 100mg	ウロミテキサン注 400mg
性状・剤形	無色澄明の液で, 特異なにおいがある。(注射剤)	無色澄明の液で, 特異なにおいがある。(注射剤)
pH	7.0 ~ 8.0	7.0 ~ 8.0
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 4	約 4

【効能・効果】

イホスファミド投与又はシクロホスファミド(造血幹細胞移植の前治療)投与に伴う泌尿器系障害(出血性膀胱炎, 排尿障害等)の発現抑制

【用法・用量】**

1. イホスファミド投与

通常, メスナとして, イホスファミド1日量の20%相当量を1回量とし, 1日3回(イホスファミド投与時, 4時間後, 8時間後)静脈内注射するが, メスナ1日量としてイホスファミド1日量の最大100%相当量まで投与することができる。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

2. シクロホスファミド(造血幹細胞移植の前治療)投与

通常, 成人にはメスナとして, シクロホスファミド1日量の40%相当量を1回量とし, 1日3回(シクロホスファミド投与時, 4時間後, 8時間後)30分かけて点滴静注する。

【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)

高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は泌尿器系障害を発現させるイホスファミド又はシクロホスファミド投与の場合に限り使用すること。

(2) 本剤は必ず抗悪性腫瘍剤(イホスファミドあるいはシクロホ

注1) 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

スファミド等)と併用されるため, 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使用すること。

また, 適応患者の選択にあたっては, 各併用抗悪性腫瘍剤の添付文書を参照して十分注意すること。

3. 相互作用

(1) 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
イホスファミド	併用により脳症があらわれることがあるので, 観察を十分に行うこと。	機序は不明

4. 副作用

第1相臨床試験14例中, 副作用は注射部位の刺激症状(疼痛, 腫脹)が1例(7%)に認められた。

イホスファミドとの併用における第2相臨床試験の安全性評価対象例223例中, おそらく関連ありとされた副作用は, 中等度の頭痛1例(0.4%)であった。これは一過性であった。再審査終了時における安全性評価対象例1051例中, 臨床検査値の異常変動を含む副作用は63例(5.99%)に認められた。また, 急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療に用いられたシクロホスファミドとの併用における第2相臨床試験の安全性評価対象例65例中, 悪心・嘔吐3例(5%), AST(GOT)上昇1例(2%), ALT(GPT)上昇4例(6%)が認められた。これらはいずれも一過性であった。

(副作用の発現頻度は, 承認時及び効能・効果の追加承認時, 再審査終了時の成績に基づく。)

種類\頻度	0.1 ~ 2%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液	白血球減少		
過敏症	発疹	そう痒, 紅斑	水疱, 蕁麻疹, 粘膜疹
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振	下痢, 味覚異常
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇		
精神神経系	頭痛		
筋・骨格	四肢疼痛		
投与部位	注射部疼痛, 注射部腫脹		
循環器			血圧低下, 頻脈
その他	倦怠感		脱力感, 浮腫, 発熱

注1: 文献又は外国の添付文書等に記載されている副作用

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, イホスファミド又はシクロホスファミドの減量に応じて, 本剤を減量し投与すること。

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。〔動物試験(ラット)で本剤の胎児毒性及び催奇形性作用は認められない。しかし, 本剤はイホスファミド又はシクロホスファミドと併用され, イホスファミドあるいは

シクロホスファミドでは動物試験(ラット)で催奇形性作用が報告されている。]

(2) 本剤、イホスファミド又はシクロホスファミドの投与中は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で本剤及びイホスファミドの乳汁移行が認められ^{1),2)}、ヒトにおけるシクロホスファミドの乳汁移行が報告されている³⁾。]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

試験紙による尿中ケトン体検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

8. 適用上の注意

(1) アンブルカット時: アンブルカット時に異物の混入を避けるため、アンブル首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。

(2) 調製時

1) シスプラチンとの混注はシスプラチンの活性低下を来すので、配合しないこと。併用する場合はそれぞれ別経路で投与すること。

2) 本剤は還元性であるので、塩酸ナイトロジェンマスタード-N オキシド、カルボコン等の酸化性薬物と混合しないこと。

(3) 投与経路: 静脈内注射又は点滴静注で使用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男子 4 例に 400mg を単回静脈内投与及び 1 回 400mg を 1 日 3 回 (4 時間ごと)、3 日間反復静脈内投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す^{4),5)}。

(1) 単回投与

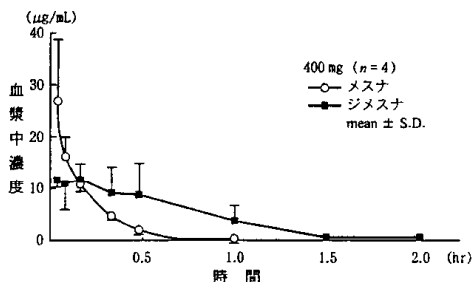


図 1 単回静脈内投与時の血漿中濃度

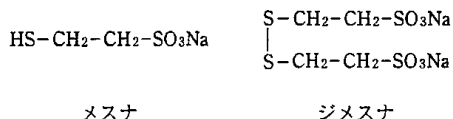
表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	AUC ₀₋₂ (µg · hr/mL)	T _{1/2} (min)	V (L)	CL (mL/min)
400	4	5.01 ± 0.21	12.3 ± 6.8	18.7 ± 11.3	1194 ± 267

V: 分布容積 CL: トータルクリアランス

(測定法: 比色定量法) (mean ± S.D.)

メスナは生体内で容易に酸化されて二量体であるジメスナを形成する。



メスナの血漿中濃度は速やかに消失し、投与 1 時間以降ではほぼ定量限界 (1 µg/mL) 以下になった。代謝物ジメスナは投与直後から検出され、約 20 分以降ではメスナより高濃度に推移したが、1.5 時間以降では定量限界以下となった。

メスナの消失半減期は約 10 分と短く、メスナとしての腎排泄に加え、ジメスナへの二量化によるものと考えられる。

(2) 反復投与

メスナの消失半減期は約 10 分であり、メスナ、ジメスナ共に血漿中の蓄積は認められなかった。

2. 分布

(参考)

ラットに ¹⁴C- 標識メスナ 30mg/kg を単回静脈内投与したときの体内分布は、排泄経路にあたる腎臓、膀胱が最も高い濃度を示したが、他の組織ではいずれも血漿中濃度、全血中濃度より低かった。その中では動脈壁、皮膚、肺、肝臓の濃度は比較的高く、全血中濃度の約 1/2 程度であった。これらの組織内放射活性は時間と共に速やかに消失し、24 時間後に極めて低くなり、120 時間後には定量限界以下となった²⁾。

3. 代謝

(参考)

(1) ラットに ¹⁴C- 標識メスナ 30mg/kg を単回静脈内投与した場合、5 分後の血漿中メスナ濃度は 45.60 µg/mL、ジメスナ濃度は 20.33 µg/mL であり、血漿中総放射活性に占める割合は、それぞれ約 62%及び 28%に相当した。時間と共にメスナ、ジメスナ以外の未知の代謝物あるいは分解物の割合が増加し、メスナとジメスナの血漿中からの消失は速かった²⁾。

(2) 代謝物の活性の有無

イホスファミド 68.1mg/kg 投与で誘発されるラットの膀胱障害は、ジメスナの同時投与により投与量に依存して抑制されるが、メスナの同時投与に比べてやや弱い⁶⁾。

4. 排泄

メスナの主要排泄経路は尿中排泄であり、単回投与時の 12 時間までにメスナ投与量の 82.5%がメスナ、ジメスナとして尿中に回収された。また、反復投与時の 72 時間累積尿中排泄率は 93.1%であった⁴⁾。

5. その他

血清蛋白結合率: 限外ろ過法にて測定したヒト血清蛋白結合率は約 50%であった⁵⁾。

【臨床成績】

1. イホスファミドによる泌尿器系障害に対する臨床効果

イホスファミドによる泌尿器系障害に対する有効性、安全性及び有用性を評価する目的で、プラセボを対照とする二重盲検比較試験を実施した。

イホスファミドは 1 日 2g/m² (体表面積)、5 日間の連日点滴静注を行い、本剤はイホスファミドの 20%相当量 (400mg/m²) を 1 日 3 回 (直後、4 時間後、8 時間後)、5 日間静注した。なお、両群共に 1 日 2L の輸液を併用した。

91 例の完全例 (メスナ群: 45 例、プラセボ群: 46 例) 中、メスナ群では中等度以上の排尿痛及び残尿感の発現が認められなかったのに対し、プラセボ群では各々 19.6% (9 例)、15.2% (7 例) の頻度で発現し、メスナ群の発現率は有意に低かった (排尿痛: p=0.0003, 残尿感: p=0.0009)。また、中等度以上の血尿の発現率はメスナ群が 6.7% (3 例) であり、プラセボ群の 32.6% (15 例) よりも有意に低かった (p=0.0008)。有用度判定では、「有用である」としたものがメスナ群では 80.0% (36 例) であり、プラセボ群の 34.8% (16 例) に比べ有意に高かった (p < 0.0001)⁷⁾。

表 2 二重盲検比較試験における有用度

群	有用性評価対象例数	有用度判定 (例数)			有用例数 / 有用性評価対象例数	有用度 (%)	検定結果注 1
		有用	どちらともいえない	有用でない			
メスナ	45	36	5	4	36/45	80.0	z=-4.679 p < 0.0001
プラセボ	46	16	5	25	16/46	34.8	

注 1: Wilcoxon 順位和検定

2. シクロホスファミド (造血幹細胞移植の前治療) による泌尿器系障害に対する臨床効果

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び重症

再生不良性貧血の造血幹細胞移植の前治療におけるシクロホスファミド投与時の泌尿器系障害発現に対する本剤の有効性を検討した。シクロホスファミド投与による泌尿器系障害の発現抑制のために、シクロホスファミド 40%相当量の本剤を、1日3回(投与時、4時間後、8時間後)それぞれ30分かけて点滴静注した。なお、シクロホスファミド投与終了後24時間まで1日3～5Lの補液を施行した。

本剤の有効性評価対象61例中血尿に対する抑制効果では「血尿なし」又は「顕微鏡的血尿」症例は57例(93.4%)、排尿障害に対する抑制効果では「障害なし」又は「軽度障害あり」の症例は59例(96.7%)で、これらを合わせて判定した泌尿器系障害発現抑制の総合効果では有効57例(93.4%)であった。この成績は、従来報告されているメスナ非併用時の泌尿器系障害(出血性膀胱炎)の非発現率70%に比べて有意に高かった(p値: near 0)。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1) イホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果
イホスファミド 100mg/kg 投与で誘発されるラットの膀胱障害は、メスナの同時投与により投与量に依存して抑制され、10mg/kg 投与で効果があらわれ始め、75mg/kg 以上の投与で完全に抑制された⁸⁾。
 - (2) シクロホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果
シクロホスファミド 100mg/kg 投与で誘発されるラットの膀胱障害は、メスナの同時投与により投与量に依存して抑制され、10mg/kg 投与で効果があらわれ始め、75mg/kg 以上の投与で完全に抑制された⁹⁾。
- #### 2. 作用機序
- ラットにおけるイホスファミド及びシクロホスファミドによる膀胱障害は、これらの尿中代謝物が膀胱粘膜と接触して発現する局所障害であり、血行を介する全身性の毒性ではない。この膀胱障害のメスナによる抑制機構としては、次の経路が推定されている^{10),11)}。
- (1) イホスファミド及びシクロホスファミドの尿中代謝物アクロレインが膀胱障害を誘発するが、アクロレインの二重結合にメスナが付加し、無障害性の付加体を形成する。
 - (2) イホスファミド及びシクロホスファミドの抗腫瘍活性物質4-ヒドロキシ体がメスナと縮合して、無障害性のメスナ縮合体を形成することにより、アクロレインの生成が抑制される。
- #### 3. イホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼすメスナの影響 (*in vivo*)
- ラットの吉田肉腫、マウスの Ehrlich 癌、Sarcoma180 及び Lewis 肺癌等の実験腫瘍に対するイホスファミドの抗腫瘍作用は、イホスファミド投与量の60又は200%量のメスナを併用投与しても何ら影響を受けなかった^{12),13)}。
- #### 4. シクロホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼすメスナの影響 (*in vivo*)
- ヌードマウス移植腫瘍株 LM-2-JCK (T細胞リンパ腫)、Lu-99 (非小細胞肺癌) に対するシクロホスファミドの抗腫瘍作用は、シクロホスファミド投与量の60又は200%量のメスナを併用投与しても何ら影響を受けなかった¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: メスナ (JAN)

Mesna

化学名: Sodium 2-mercaptoethanesulfonate

分子式: C₂H₅NaO₃S₂

分子量: 164.18

UMX 8 DA

化学構造式: HSCH₂CH₂SO₃Na

性状: 白色～淡黄白色の結晶性の粉末又は塊で、おおいはないか、又はわずかに特異なおいがある。

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

吸湿性である。

分配係数: 0 [pH7, 1- オクタノール / 緩衝液]

【包装】

100mg 注射液: 1mL10 管

400mg 注射液: 4mL10 管

【主要文献及び文献請求先】

[文献請求番号]

- 1) 高市松夫ほか: 基礎と臨床, 16(6), 3009(1982) [198201662]
- 2) 菅野浩一ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1989) [198902156]
- 3) Duncan, J. H. et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 24, 317(1973) [197300586]
- 4) 天野為之ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1982) [198201891]
- 5) 尾熊隆嘉ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1982) [198201892]
- 6) Brock, N. et al.: Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 17(11), 1155(1981) [198101585]
- 7) Fukuoka, M. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 117, 473(1991) [199102640]
- 8) 村岡義博ほか: 日薬理誌, 96, 73(1990) [199001885]
- 9) 磯和弘一ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1996) [200301710]
- 10) Brock, N. et al.: Arzneim.-Forsch., 29(4), 659(1979) [197901028]
- 11) Manz, I. et al.: Biomed. Mass Spectrom., 12, 545(1985) [198503897]
- 12) 笠井久司ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1983) [198302335]
- 13) 杉田憲治ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1993) [199302141]
- 14) 前川隆司ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1996) [200301742]

塩野義製薬株式会社 ウロミテキサン係

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 (06)6202-2161

FAX (06)6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ バクスター社提携

製造発売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号