

市販後調査報告書

エトキシドの使用成績調査

—— 経口剤及び注射剤の安全性のまとめ ——

平成7年5月19日

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

エトポシド使用成績調査（市販後調査）
— 経口剤及び注射剤の安全性のまとめ —

塚原勝巳、武井 悟、三森里江子、塚越由美子、
高橋幸男、横内俊男、中村恒郎

（日本化薬株式会社）

熊澤和恵、西澤美穂子、阪根正憲、大坪一之

（ Bristol-Myers スクイブ株式会社 ）

はじめに

1. 開発の経緯

エトポシドは、メギ科の植物の根茎から抽出した結晶性成分であるポドフィロトキシンを原料とし、1966年に合成された抗悪性腫瘍剤である。

1971年に種々のエピポドフィロトキシン誘導体の抗腫瘍効果並びに毒性の検討結果が報告され、1973年にエトポシドが最も有望なものとして報告された。これらの報告により、欧米各国でエトポシドの臨床試験が活発に進められた結果、肺癌、急性白血病、悪性リンパ腫などに静脈内及び経口投与のいずれにおいても有効であることが立証された。

本邦では、 Bristol-Myers スクイブ(株)が昭和54年から、日本化薬(株)が昭和56年から、それぞれ独自に各種悪性腫瘍に対するエトポシドの注射剤及び経口剤の開発を進めていたが、両社は昭和59年11月から共同開発を行なった。その後、昭和60年8月10日に製造承認申請を行い、昭和62年3月31日に表1の内容で承認された。

本剤は次のような特徴を有する。

- ①作用機序は細胞周期のS期後半及びG₂期に作用するが、直接DNAに作用せず、トポイソメラーゼIIを阻害して間接的にDNA鎖切断を誘起すると考えられる。
- ②殺細胞作用は濃度依存性と時間依存性の両方を有する。
- ③臨床的交叉耐性がなく、既治療例にも有効である。

2. 今回の使用成績調査の目的

新医薬品は非臨床試験及び Phase I～IIIまでの臨床試験について、厳密に審査され、承認される。しかし、承認前の臨床試験では、収集された症例数が少ないこと、投与期間が短いこと、年齢・合併症・併用薬剤等に制限があるなど医薬品に関する全ての情報を得るには限界もある。

このため市販後に実際の使用実態下での有効性及び安全性の調査を行う必要がある。我が国での市販後調査（PMS:Post Marketing Surveillance）の制度の一つとして再審査制度があり、市販後調査を4～10年間実施し、その結果を厚生省に報告するよう義務付けられている。この制度に基づき、承認後6年間エトポシド（経口剤及び注射剤）の使用成績調査を行い再審査申請を行うことである。

表1 エトポシドの承認内容

	経口剤	注射剤
一般名	エトポシド	
販売名	グリストル・マイヤーズ スクイブ ベプシドカプセル100 ベプシドカプセル50 ベプシドカプセル25 日本化薬 ラステット100 ラステット50 ラステット25	グリストル・マイヤーズ スクイブ ベプシド注 日本化薬 ラステット注
効能・効果	肺小細胞癌、悪性リンパ腫	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
用法・用量	エトポシドとして、通常成人1日 175～200mg を5日間連続経口投与し、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。	①エトポシドとして、1日量60～100mg/m ² （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。

今回、エトポシドの使用成績調査のうち安全性に関して日本化薬とブリストル・マイヤーズスクイブのそれぞれの成績を合算し集計したので報告する。

I. 調査方法及び症例の取扱い

エトポシド（以下 本剤と略す。）の経口剤及び注射剤の使用成績調査は、昭和62年3月31日の承認日以降平成5年3月までの6年間実施した。

調査の依頼は、本剤が納入されている施設の担当医師に使用成績調査の趣旨を説明し、承諾が得られた場合に使用成績調査票を配付し、調査を依頼した。調査対象疾患は原則として承認された疾患としたが、併用薬剤、併用療法等は制約せずに使用実態を反映させることとした。

副作用の本剤との因果関係は臨床検査値異常を含め担当医師に判定を依頼し、集計では「関

係なし」以外は「因果関係不明」を含め全て「因果関係あり」として扱った。

副作用症状は医薬品副作用用語集（厚生省薬務局安全課監修、医薬情報研究所発行）に基づき器官分類別にまとめた（添付資料1）。

なお、副作用症状が副作用用語集にないものについては、慣用的に使用されている用語等適切な用語に読み替えを行った。

II. 調査の結果

使用成績調査による副作用発現頻度を表2に示す。

<経口剤>

全国 434施設より 1,525例の症例を収集した。安全性の解析は、安全性解析症例数の 1,273例について行った。

副作用発現は 1,273例中 900例に 3,153件が報告され、副作用発現症例率は70.70%(900

表2 副作用の発現頻度

時 期	経 口 剤		注 射 剤	
	承 認 時	使用成績調査	承 認 時	使用成績調査
調査施設数	120	434	164	774
調査症例数	459	1,525	730	4,529
安全性解析症例数	341	1,273	561	4,025
副作用発現症例数	318	900	543	3,547
副作用発現件数	1,266	3,153	2,725	19,611
副作用発現症例率	93.26%	70.70%	96.79%	88.12%

/1,273例)であり、承認時における副作用発現症例率の93.26%(318/341例)より低かった。

<注射剤>

全国774施設より4,529例の症例を収集した。安全性の解析は、安全性解析症例数の4,025例について行った。

副作用発現は4,025例中3,547例に19,611件が報告され、副作用発現症例率は88.12%(3,547/4,025例)であり、承認時における副作用発現症例率の96.79%(543/561例)より低かった。

1. 患者背景因子別副作用発現状況

背景因子として、性、年齢、前化学療法、投与前P. S.、一日投与量、総投与量、使用理由、使用期間(クール数)、併用薬剤(抗悪性腫瘍剤)、併用療法(放射線併用)等を採用した。

患者背景因子別症例数とそれぞれの副作用発現状況を表3に示す。

<経口剤>

- ①一日投与量別では一日投与量が増えるに伴い副作用発現率が高くなった。

<注射剤>

- ①年齢別では16歳~29歳及び60歳以上で副作用発現率が高かった。

- ②総投与量別では1500mg/m²以下で投与量が増えるに伴い副作用発現率が高くなった。

- ③使用期間別では3クールまでの投与でクール数が増えるに伴い副作用発現率が高くなった。

2. 副作用の種類と頻度

承認時及び使用成績調査の副作用の器官別大分類別の副作用発現頻度を表4に示す。

なお、器官別の詳細な副作用を副作用発現状況一覧表として添付した(個々の副作用の集計は件数で行い、副作用の器官別大分類は症例数で集計した)。

<経口剤>

主な副作用の発現症例数は白血球減少等の白血球・網内系障害570例(44.78%)、食欲不振、嘔気、嘔吐等の消化管障害444例(34.88%)、ヘモグロビン減少及び赤血球減少等の赤血球障害362例(28.44%)、脱毛等の皮膚・皮膚付属器障害324例(25.45%)、血小板減少等の血小板・出血凝血障害222例(17.44%)、全身倦怠感等の一般的全身障害146例(11.47%)、GPT上昇、GOT上昇等の肝臓・胆管系障害129例(10.13%)であった。

表 3

患者背景因子別症例数及び副作用発現症例数

経口剤 〔1,273 例〕				注射剤 〔4,025 例〕			
背景因子*		症例数	発現症例(%)	背景因子*		症例数	発現症例(%)
性	男 女	807 463	560(69.39) 338(73.00)	性	男 女	2,663 1,362	2,360(88.62) 1,187(87.15)
年 齢	0～15歳 16～29歳 30～39歳 40～49歳 50～59歳 60～69歳 70歳以上	9 39 67 132 277 385 353	8(88.89) 29(74.36) 37(55.22) 90(68.18) 197(71.12) 279(72.47) 251(71.10)	年 齢	0～15歳 16～29歳 30～39歳 40～49歳 50～59歳 60～69歳 70歳以上	410 362 291 439 713 1,042 736	355(86.59) 330(91.16) 247(84.88) 370(84.28) 614(86.12) 942(90.40) 662(89.95)
前療 化学法	無 有	393 840	284(72.26) 597(71.07)	前療 化学法	無 有	1,895 1,980	1,724(90.98) 1,689(85.30)
投 与 前 P. S.	Grade 0 Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4	391 390 216 116 52	260(66.50) 283(72.56) 161(74.54) 85(73.28) 43(82.69)	投 与 前 P. S.	Grade 0 Grade 1 Grade 2 Grade 3 Grade 4	1,162 1,167 617 407 218	1,008(86.75) 1,049(89.89) 544(88.17) 341(83.78) 187(85.78)
一 日 投 与 量	50mg/body 未満 50～99 100～174 175～200 201以上	260 348 375 186 66	137(52.69) 232(66.67) 288(76.80) 154(82.80) 63(95.45)	一 日 投 与 量	60mg/m ² 未満 60～79 80～100 101以上	477 1,202 1,279 981	411(86.16) 1,066(88.69) 1,141(89.21) 856(87.26)
総 投 与 量	1000mg/body 以下 1001～2000 2001～3000 3001以上	474 335 171 248	340(71.73) 232(69.25) 117(68.42) 179(72.18)	総 投 与 量	499mg/m ² 以下 500～1000 1001～1500 1501～2000 2000以上	1,782 1,473 407 154 124	1,522(85.41) 1,317(89.41) 382(93.86) 142(92.21) 114(91.94)
使 用 理 由	肺小細胞癌 悪性リンパ腫 その他	302 463 508	252(83.44) 340(73.43) 308(60.63)	使 用 理 由	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 その他	1,313 739 956 153 96 138 630	1,253(95.43) 598(80.92) 775(81.07) 147(96.08) 91(94.79) 130(94.20) 553(87.78)
使 用 期 間	1クール 2クール 3クール 4クール以上	420 293 189 351	305(72.62) 195(66.55) 136(71.96) 250(71.23)	使 用 期 間	1クール 2クール 3クール 4クール以上	1,696 1,050 580 693	1,421(83.79) 958(91.24) 544(93.79) 621(89.61)
併薬 用剤	無 有	397 869	253(63.73) 641(73.76)	併薬 用剤	無 有	186 3,807	153(82.26) 3,374(88.63)
併療 用法	無 有	1127 102	782(69.39) 82(80.39)	併療 用法	無 有	3,391 403	2,959(87.26) 377(93.55)

*各背景因子の「不明」は除いた。

<注射剤>

主な副作用の発現症例数は白血球減少等の白血球・網内系障害 2,756例(68.47%)、食欲不振、嘔気、嘔吐等の消化管障害 2,563例(63.68%)、ヘモグロビン減少及び赤血球減少等の赤血球障害 2,115例(52.55%)、血小板減少等の血小板・出血凝血障害 1,923例(47.78%)、脱毛等の皮膚・皮膚付属器障害 1,712例(42.53%)、全身倦怠等の一般的全身障害 979例(27.32%)、GPT上昇及びGOT上昇等の肝臓・胆管系障害 659例(16.37%)、BUN上昇等の泌尿器系障害 318例(7.90%)、A1-P上昇等の代謝・栄養障害 223例(5.54%)、頭痛等の中枢・末梢神経系障害 214例(5.32%)であった。

3. 未知の副作用

承認時の「使用上の注意」に記載がなく使用成績調査で報告された副作用について器官別に分類し、表5に示す。

4. 重篤な副作用

薬事法施行規則第62条の2に基づき報告した重篤な副作用症例は、以下のとおりである。

<経口剤>

骨髄抑制で25例、呼吸器系障害で3例、消化管障害で2例、一般的全身障害で1例の合計31例を報告した。

<注射剤>

骨髄抑制で138例、消化管障害で8例、一般的全身障害で6例、泌尿器系障害、代謝・栄養障害で各5例、心拍数・心リズム障害、神経系障害、呼吸器系障害で各3例、肝臓・胆管系障害、抵抗機構障害で各2例、感覚障害、女性生殖(器)障害で各1例の合計177例を報告した。

5. 長期使用例

本剤の用法は間歇的な投与方法であり、その使用期間は患者側の種々の要因によって左右され

るが、平均的な使用実態から考え4クール以上を長期使用例とした。

経口剤及び注射剤とも長期使用例に特徴的な副作用はなかった。

<経口剤>

長期使用例は全症例(安全性解析症例以下同様)の27.57%(351/1,273例)で、その副作用発現率は71.23%(250/351例)であり、3クールまでの副作用発現率70.51%(636/902例)とほぼ同じであった。

<注射剤>

長期使用例は全症例の17.22%(693/4,025例)で、その副作用発現率は89.61%(621/693例)であり、3クールまでの副作用発現率87.88%(2,923/3,326例)とほぼ同じであった。

6. 高齢者への投与

本使用成績調査では70歳以上を高齢者とした。経口剤及び注射剤とも高齢者に特徴的な副作用はなかった。

<経口剤>

高齢者への投与例は、全症例の27.73%(353/1,273例)で、副作用発現率は71.10%(251/353例)であり、70歳未満の副作用発現率70.41%(640/909例)とほぼ同じであった。

<注射剤>

高齢者への投与例は、全症例の18.29%(736/4,025例)で、副作用発現率は89.95%(662/736例)であり、70歳未満の副作用発現率87.75%(2,858/3,257例)に比し若干高かった。

7. 妊婦への投与

使用成績調査で妊婦への投与例は経口剤及び注射剤ともなかった。

文献調査において、国内で経口剤での1文献があった¹⁾。その副作用は母親に脱毛がみられ、正常出産をしたという報告であった。乳児に対する影響については、追跡できなかった。

表4 器官別大分類別の副作用発現頻度

器官別大分類名	経口剤		注射剤	
	承認時 (341例)	使用成績調査 (1,273例)	承認時 (561例)	使用成績調査 (4,025例)
皮膚・皮膚付属器障害	220(64.52)	324(25.45)	422(75.22)	1,712(42.53)
筋・骨格系障害	—	—	—	3(0.07)
中枢・末梢神経系障害	10(2.93)	43(3.38)	17(3.03)	214(5.32)
自律神経系障害	—	—	—	3(0.07)
聴覚・前庭障害	—	1(0.08)	1(0.18)	3(0.07)
その他の特殊感覚障害	—	2(0.16)	—	5(0.12)
精神障害	1(0.29)	2(0.16)	—	7(0.17)
消化管障害	201(58.94)	444(34.88)	346(61.68)	2,563(63.68)
肝臓・胆管系障害	38(11.14)	129(10.13)	105(18.72)	659(16.37)
代謝・栄養障害	38(11.14)	51(4.01)	89(15.86)	223(5.54)
心・血管障害(一般)	4(1.17)	2(0.16)	5(0.89)	16(0.39)
心拍数・心リズム障害	4(1.17)	8(0.63)	9(1.60)	49(1.22)
血管(心臓外)障害	—	—	6(1.07)	1(0.02)
呼吸器系障害	2(0.59)	8(0.63)	4(0.71)	9(0.22)
赤血球障害	126(36.95)	362(28.44)	262(46.70)	2,115(52.55)
白血球・網内系障害	196(57.48)	570(44.78)	398(70.94)	2,756(68.47)
血小板・出血凝血障害	97(28.45)	222(17.44)	189(33.69)	1,923(47.78)
泌尿器系障害	24(7.04)	40(3.14)	68(12.12)	318(7.90)
女性生殖(器)障害	—	2(0.16)	—	1(0.02)
一般的全身障害	57(16.72)	146(11.47)	207(36.90)	979(27.32)
適用部位障害	—	—	—	2(0.05)
抵抗機構障害	—	1(0.08)	4(0.71)	15(0.37)

器官別大分類	経口剤	注射剤
皮膚・皮膚付属器障害	色素沈着、爪変色、皮膚落屑、ざ瘡	皮膚障害、色素沈着、皮疹、蕁麻疹
筋・骨格系障害	—	筋肉痛、背部痛
中枢・末梢神経系障害	末梢神経障害、めまい、手指のこわばり、意識障害、頭のふらつき、ふらつき、頭重、立ちくらみ、しびれ、舌のしびれ	末梢神経障害、しびれ感、めまい、意識障害、知覚異常、肩こり、手指のこわばり、錐体外路障害、頭重感、痲呆、頭のふらつき、視神経萎縮、舌のしびれ、嘔声、舌のもつれ、顔面神経麻痺、痙攣
自律神経系障害	—	発赤
聴覚・前庭障害	耳鳴	難聴、聴覚障害、耳鳴
その他の特殊感覚障害	味覚変化、味覚異常	味覚異常、味覚変化、にがみ
精神障害	無言、ぼんやり	いらいら感、不眠、眠気、不安
消化管障害	腹部不快感、胃潰瘍、胸やけ、胃痛、肛門周囲炎、腹部膨満感、心窩部不快感、しゃっくり、口角炎、吐血、消化管出血	しゃっくり、腹部膨満感、胃痛、イレウス、口角炎、腸穿孔、心窩部不快感、腸管麻痺、胸やけ、口内異常感、胃不快感、耳下腺痛、肛門周囲炎、耳下腺炎、歯肉炎、消化性潰瘍、限局性脾壊死、下血
肝臓・胆管系障害	γ -GTP上昇、血清ビリルビン上昇	血清ビリルビン上昇
代謝・栄養障害	LDH上昇、血清総蛋白減少、血中ナトリウム低下、血清カルシウム低下、低クロール血症、コリンエステラーゼ低下、血清カリウム上昇	LDH上昇、血清総蛋白減少、血中ナトリウム低下、尿糖、血中カリウム低下、血糖上昇、低クロール血症、高クロール血症、血清アマラーゼ上昇、LDH低下、血中尿酸上昇、低カルシウム血症、血清アルブミン低下、血清カリウム上昇、血清カルシウム低下
心拍数・心リズム障害	頻脈	頻脈、心室性期外収縮
血管（心臓外）障害	—	静脈炎
呼吸器系障害	呼吸困難、間質性肺炎、息切れ、 $P a O_2$ 低下、肺炎	肺線維症、呼吸困難、息切れ、 $P a O_2$ 低下、呼吸不全、喘鳴、肺炎、咳、間質性肺炎
赤血球障害	—	網赤血球減少、赤血球増多
白血球・網内系障害	汎血球減少症、骨髄抑制、好酸球増多、顆粒球減少	骨髄抑制、汎血球減少症、白血球増多、顆粒球減少、好中球減少、単球増多、リンパ球増多

器官別大分類	経口剤	注射剤
血小板・出血凝血障害	歯肉出血	出血傾向、鼻出血、点状出血、肺出血、血栓性静脈炎、血小板増加
泌尿器系障害	蛋白尿、尿検査異常	蛋白尿、血尿、尿NAG上昇、クレアチニンクリアランス低下、急性腎不全
女性生殖（器）障害	無月経、陰門潰瘍形成	外陰腔炎
一般的全身障害	浮腫、頭皮痛、下肢浮腫、全身脱力（感）、末梢性浮腫	顔面潮紅、浮腫、胸痛、下肢痛、アレルギー反応、顔面熱感、下肢脱力感、CRP陽性、アナフィラキシー・ショック、全身痛、赤血球沈降速度亢進、腰痛、気分不良、胸部圧迫痛、胸部不快感、顎痛、下肢浮腫、
適用部位障害	—	注射部炎症、注射部腫脹、注射部疼痛
抵抗機構障害	単純疱疹	帯状疱疹、口唇ヘルペス、感染、創部潰瘍、誘発感染症、咽頭痛、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症、単純疱疹

8. 小児への投与

15歳以下の小児では、経口剤及び注射剤とも特徴的な副作用はなかった。

<経口剤>

小児への投与例は、全症例の0.71%(9/1,273例)で、副作用発現率は88.89%(8/9例)であり、16歳以上の副作用発現率70.47%(883/1,253例)に比し高かった。

<注射剤>

小児への投与例は、全症例の10.19%(410/4,025例)で、副作用発現率は86.59%(355/410例)であり、16歳以上の副作用発現率88.33%(3,165/3,583例)に比し若干低かった。

9. 二次性白血病の発症

使用成績調査では、二次性白血病の報告は経口剤及び注射剤ともなかった。

しかし、使用成績調査期間中に米国で、エトポシドによると思われる「二次性白血病」に関する報告があり、関係文献を調査した。その結果、エピポドフィロトキシンが、トポイソメラーゼⅡに作用してDNA切断を行うという作用機序が、二次性白血病の遠因となる可能性を指摘した報告がいくつか見出されたので、厚生省へ二次性白血病の8文献^{2)~9)}を報告（医薬品の研究報告調査報告書）し、添付文書の改訂を行った。

その後も文献・学会報告等を調査し、本剤と二次性白血病の関係を検討した。

発症した二次性白血病の主な特徴は、急性白血病のFAB分類ではM₅、M₂、M₄の順に多く、染色体異常ではt(9;11)(p21;q23)が多く、本剤投与から発症までの期間は短かった。

また、本剤の総投与量及び投与スケジュール

等の関与が示唆されるものの本剤との因果関係を決定づけるものはなかった。

まとめ

<経口剤>

昭和62年3月31日の承認日以降平成5年3月までの6年間で、全国434施設より1,525例の症例を収集した。使用成績調査では、安全性解析対象の1,273例中900例に3,153件の副作用が報告され、副作用発現率は70.70%であった。

承認時における副作用発現率は93.26%であり、使用成績調査での副作用発現率が承認時に比し低率であった。

患者背景因子別副作用発現状況では、一日投与量別で一日投与量が増えるに伴い副作用発現率が高くなった。

副作用の種類と頻度では、主な副作用の発現症例数は白血球減少等の白血球・網内系障害570例(44.78%)、食欲不振、嘔気、嘔吐等の消化管障害444例(34.88%)、ヘモグロビン減少及び赤血球減少等の赤血球障害362例(28.44%)、脱毛等の皮膚・皮膚付属器障害324例(25.45%)、血小板減少等の血小板・出血凝血障害222例(17.44%)、全身倦怠感等の一般的全身障害146例(11.47%)、GPT上昇、GOT上昇等の肝臓・胆管系障害129例(10.13%)であった。

未知の副作用では、承認時の「使用上の注意」に記載がなく使用成績調査で報告された副作用について器官別に分類し、表5に示した。

重篤な副作用では、薬事法施行規則第62条の2に基づき報告した重篤な副作用は、骨髄抑制で25例、呼吸器系障害で3例、消化管障害で2例、一般的全身障害で1例の合計31例を報告した。

長期使用例では、4クール以上の長期使用例は全症例の27.57%で、その副作用発現率は

71.23%であり、3クールまでの副作用発現率70.51%とほぼ同じであり、長期使用例に特徴的な副作用はなかった。

高齢者への投与では、70歳以上の投与例は、全症例の27.73%で、副作用発現率は71.10%であり、70歳未満の副作用発現率70.41%とほぼ同じであった。

妊婦への投与では、使用成績調査で妊婦への投与例はなかった。

小児の投与例は、全症例の0.71%で、副作用発現率は88.89%であり、16歳以上の副作用発現率70.47%に比し高かったが、小児に特徴的な副作用はなかった。

<注射剤>

昭和62年3月31日の承認日以降平成5年3月までの6年間で、全国774施設より4,529例の症例を収集した。使用成績調査では安全性解析対象の4,025例中3,547例に19,611件の副作用が報告され、副作用発現率は88.12%であった。

承認時における副作用発現率は96.79%であり、使用成績調査での副作用発現率が承認時に比し低率であった。

患者背景因子別副作用発現状況では、年齢別で16歳～29歳及び60歳以上で副作用発現率が高かった。総投与量別では1500mg/m²以下で投与量が増えるに伴い副作用発現率が高くなった。使用期間別では3クールまでの投与でクール数が増えるに伴い副作用発現率が高くなった。

副作用の種類と頻度では、主な副作用の発現症例数は白血球減少等の白血球・網内系障害2,756例(68.47%)、食欲不振、嘔気、嘔吐等の消化管障害2,563例(63.68%)、ヘモグロビン減少及び赤血球減少等の赤血球障害2,115例(52.55%)、血小板減少等の血小板・出血凝血障害1,923例(47.78%)、脱毛等の皮膚・皮膚付属器障害1,712例(42.53%)、全身倦怠等の一般的全身障害979例(27.32%)、GPT上昇及びG

O T上昇等の肝臓・胆管系障害 659例(16.37%)、B U N上昇等の泌尿器系障害 318例(7.90%)、A 1 - P 上昇等の代謝・栄養障害 223例(5.54%)、頭痛等の中枢・末梢神経系障害 214例(5.32%)であった。

未知の副作用では、承認時の「使用上の注意」に記載がなく使用成績調査で報告された副作用について器官別に分類し、表5に示した。

重篤な副作用では、薬事法施行規則第62条の2に基づき報告した重篤な副作用は、骨髄抑制で138例、消化管障害で8例、一般的全身障害で6例、泌尿器系障害、代謝・栄養障害で各5例、心拍数・心リズム障害、神経系障害、呼吸器系障害で各3例、肝臓・胆管系障害、抵抗機構障害で各2例、感覚障害、女性生殖(器)障害で各1例の合計177例を報告した。

長期使用例では、4クール以上の長期使用例は全症例の17.22%で、その副作用発現率は89.61%であり、3クールまでの副作用発現率87.88%とほぼ同じであり、長期使用例に特徴的な副作用はなかった。

高齢者への投与では、70歳以上の投与例は、全症例の18.29%で、副作用発現率は89.95%であり、70歳未満の副作用発現率87.75%に比し若干高かったが、高齢者に特徴的な副作用はなかった。

妊婦への投与では、使用成績調査で妊婦への投与例はなかった。

小児の投与例は、全症例の10.19%で、副作用発現率は86.59%であり、16歳以上での副作用発現率88.33%に比し若干低かったが、小児に特徴的な副作用はなかった。

<二次性白血病の発症>

文献・学会報告等を調査し、本剤と二次性白血病の関係を検討した。

発症した二次性白血病は、急性白血病のF A B分類ではM₅、M₂、M₄の順で、染色体異常で

はt(9;11)(p21;q23)が、本剤投与から発症までの期間がアルキル化剤に比べ短い等の特徴がみられた。

また、本剤の総投与量及び投与スケジュール等の関与が示唆されるものの本剤との因果関係を決定づけるものはなかった。

<再審査結果による添付文書の

使用上の注意の改訂>

添付文書に新たに追加したものを以下に示す。

1)副作用の項(経口剤及び注射剤)

血液 : 汎血球減少

肝臓 : γ -G T P、L D H上昇

腎臓 : 尿蛋白

皮膚 : 色素沈着

精神神経系 : 手足のしびれ等の末梢神経症状

循環器 : 頻脈

電解質 : ときにナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム等の電解質異常があらわれることがある。

その他 : 顔面潮紅、浮腫、血清総蛋白減少

2)適用上の注意の項(注射剤)

①本剤を希釈せずに取り扱う場合、アクリル又はA B S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との報告がある。

②本剤を高濃度(1.0mg/ml以上)で用いると、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、高濃度で用いる場合にはセルロース系のフィルターは用いないこと。

3) 主要文献及び文献請求先の項

(経口剤及び注射剤)

①Mark J.Ratain et al:

Acute Nonlymphocytic Leukemia Following Etoposide and Cisplatin Combination Chemotherapy for Advanced

Non-Small-Cell Carcinoma of the Lung.
Blood 70(5);pp 1412-1417, 1987

②Ching-Hon Pui et al:

Acute Myeloid Leukemia in Children
Treated with Etoposide and Bleomycin
for Acute Lymphoblastic Leukemia.
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
325(24), pp 1682-1687, 1991

③Jens Pedersen-Bjergaard:

Increased risk of myelodysplasia and
leukaemia after etoposide, cisplatin
and bleomycin for germ cell-tumours.
THE LANCET 338, pp 359-363, 1991

④Kenichi Sugita et al:

High Frequency of Etoposide(VP-16)-
Related Secondary Leukemia in
Children with Non-Hodgkin's Lymphoma.
The American Journal of Pediatric
Hematology/Oncology
15(1), pp 99-104, 1993

謝 辞

平成7年3月9日付けで厚生大臣より「薬事
法第14条第2項各号のいずれにも該当しないこ
とを確認したので通知します。」との医薬品再
審査結果通知書を受理しました。

本剤の使用成績調査にご協力いただきました
多くの臨床の先生方に深く感謝申し上げます。

[参考文献]

1) 山口一雄 他 Acta Obst Gynaec Jpn

(日本産婦人科学会雑誌)

保存的薬物治療に成功した頸管妊娠の一例

Vol 41 No.5 629-632 (1989)

2) Hans Josef Weh et al:Translocation(9;11)
(p21;q23) in a Child with Acute Monoblastic
Leukemia following 2 1/2 Years after
Successful Chemotherapy for Neuroblastoma.
Journal of Clinical Oncology 4(10);pp 1518-
1520, 1986

3) Mark J.Ratain et al:Acute Nonlymphocytic
Leukemia Following Etoposide and Cisplatin
Combination Chemotherapy for Advanced Non-
Small-Cell Carcinoma of the Lung.
Blood 70(5);pp 1412-1417, 1987

4) Ching-Hon Pui et al:Secondary Acute Myeloid
Leukemia in Children Treated for Acute
Lymphoid Leukemia. THE NEW ENGLAND JOURNAL
OF MEDICINE 321(3);pp 136-142, 1989

5) Daniel Brenez et al:Acute nonlymphocytic
leukemia following chemotherapy with
cisplatin and etoposide for non-small-cell
carcinoma of the lung:Case report. Cancer
Chemother Pharmacol 26(3), pp 235-236, 1990

6) Jens Pedersen-Bjergaard:Chromosome
Aberrations and Prognostic Factors in
Therapy-Related Myelodysplasia and Acute
Non Lymphocytic Leukemia.
Blood 76(6), pp 1083-1091, 1990

7) Ching-Hon Pui et al:Myeloid neoplasia in
children treated for solid tumours.
THE LANCET 336, pp 417-421, 1990

8) Gaston K.Rivera et al:Improved outcome in
childhood acute lymphoblastic leukaemia
with reinforced early treatment and
rotational combination chemotherapy.
THE LANCET 337, pp 61-66, 1991

9) Jens Pedersen-Bjergaard:Increased risk of
myelodysplasia and leukaemia after
etoposide, cisplatin and bleomycin for germ-
cell-tumours.
THE LANCET 338, pp 359-363, 1991

	経口剤		注射剤	
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査
調査施設数	120	434	164	774
調査症例数	341	1,273	561	4,025
副作用発現症例数	318	900	543	3,547
副作用発現件数	1,266	3,153	2,725	19,611
副作用発現症例率	93.26%	70.70%	96.79%	88.12%
副作用の種類	副作用発現症例数及び件数 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害	220(64.52)	324(25.45)	422(75.22)	1,712(42.53)
紅斑	—	—	1(0.18)	3(0.07)
ざ瘡	—	1(0.08)	3(0.53)	—
掻痒感	1(0.29)	1(0.08)	7(1.25)	9(0.22)
脱毛	218(63.93)	305(23.96)	417(74.33)	1,617(40.17)
膿疱性皮疹	—	—	1(0.18)	—
発疹	11(3.23)	16(1.26)	17(3.03)	88(2.19)
皮膚萎縮	—	—	1(0.18)	—
色素沈着	—	4(0.31)	1(0.18)	8(0.20)
無汗	—	—	2(0.36)	—
皮膚障害	—	—	—	11(0.27)
皮疹	—	—	—	1(0.02)
かゆみ	—	—	—	2(0.05)
蕁麻疹	—	—	—	1(0.02)
皮膚落屑	—	1(0.08)	—	—
爪変色	—	2(0.16)	—	—
筋・骨格系障害	—	—	—	3(0.07)
筋肉痛	—	—	—	2(0.05)
背部痛	—	—	—	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	10(2.93)	43(3.38)	17(3.03)	214(5.32)
肩こり	—	—	1(0.18)	1(0.02)
手指のこわばり	—	1(0.08)	—	1(0.02)
意識障害	—	1(0.08)	—	3(0.07)
知覚異常	—	—	—	2(0.05)
錐体外路障害	—	—	—	1(0.02)
頭痛	—	22(1.87)	7(1.25)	122(3.03)
頭重	—	1(0.08)	1(0.18)	1(0.02)
下肢しびれ	—	2(0.16)	—	5(0.12)
しびれ	—	1(0.08)	—	6(0.15)
四肢しびれ	—	1(0.08)	—	5(0.12)
手指しびれ	—	2(0.16)	—	16(0.40)
上肢しびれ	—	—	—	1(0.02)
手足のしびれ	—	—	—	6(0.15)
痴呆	—	—	—	1(0.02)
めまい	2(0.59)	2(0.16)	3(0.53)	6(0.15)

	経口剤		注射剤	
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査
頭のふらつき	—	1(0.08)	—	1(0.02)
末梢神経障害	8(2.35)	9(0.71)	5(0.89)	36(0.89)
視神経萎縮	—	—	—	1(0.02)
舌のしびれ	—	1(0.08)	—	1(0.02)
舌のもつれ	—	—	—	1(0.02)
振戦	1(0.29)	—	—	—
ふらつき	—	1(0.08)	—	—
立ちくらみ	—	1(0.08)	—	—
顔面神経麻痺	—	—	—	1(0.02)
嘔声	—	—	—	1(0.02)
痙攣	—	—	—	1(0.02)
自律神経系障害	—	—	—	3(0.07)
発赤	—	—	—	3(0.07)
聴覚・前庭障害	—	1(0.08)	1(0.18)	3(0.07)
難聴	—	—	1(0.18)	1(0.02)
聴覚障害	—	—	—	1(0.02)
耳鳴	—	1(0.08)	—	1(0.02)
その他の特殊感覚障害	—	2(0.16)	—	5(0.12)
味覚異常	—	1(0.08)	—	2(0.05)
味覚変化	—	1(0.08)	—	2(0.05)
にがみ	—	—	—	1(0.02)
精神障害	1(0.29)	2(0.16)	—	7(0.17)
眠気	—	—	—	1(0.02)
不安	—	—	—	1(0.02)
不眠(症)	—	—	—	2(0.05)
いらいら感	—	—	—	3(0.07)
無言	—	1(0.08)	—	—
インポテンス	1(0.29)	—	—	—
ぼんやり	—	1(0.08)	—	—
消化管障害	201(58.94)	444(34.88)	346(61.68)	2,563(63.68)
消化管出血	—	1(0.08)	1(0.18)	—
麻痺性イレウス	—	—	1(0.18)	—
イレウス	—	—	—	3(0.07)
嘔気	130(38.12)	199(15.63)	214(38.14)	1,615(40.12)
嘔吐	43(12.61)	112(8.80)	93(16.58)	1,297(32.22)
口角炎	—	1(0.08)	—	1(0.02)
下痢	23(6.74)	25(1.96)	50(8.91)	231(5.74)
口内炎	21(6.16)	74(5.81)	77(13.73)	367(9.12)
肛門疾患	—	—	1(0.18)	—
肛門疼痛	—	—	2(0.36)	—

	経口剤		注射剤	
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査
しゃっくり	—	1(0.08)	—	6(0.15)
食欲不振	140(41.06)	307(24.12)	272(48.48)	1,997(49.61)
腸穿孔	—	—	—	1(0.02)
腹痛	6(1.76)	18(1.41)	15(2.67)	101(2.51)
心窩部不快感	—	1(0.08)	1(0.18)	1(0.02)
腹部不快感	—	2(0.16)	1(0.18)	—
便秘	5(1.47)	17(1.34)	11(1.96)	70(1.74)
腹部膨満感	—	1(0.08)	2(0.36)	6(0.15)
腸管麻痺	—	—	—	1(0.02)
口内異常感	—	—	—	1(0.02)
胃不快感	—	—	—	1(0.02)
胃痛	—	1(0.08)	—	1(0.02)
胸やけ	—	1(0.08)	—	1(0.02)
肛門周囲炎	—	1(0.08)	—	1(0.02)
耳下腺痛	—	—	—	1(0.02)
耳下腺炎	—	—	—	1(0.02)
消化性潰瘍	—	—	—	1(0.02)
歯肉炎	—	—	—	1(0.02)
限局性脾壊死	—	—	—	1(0.02)
下血	—	—	—	1(0.02)
胃潰瘍	—	1(0.08)	—	—
吐血	—	1(0.08)	—	—
肝臓・胆管系障害	38(11.14)	129(10.13)	105(18.72)	659(16.37)
肝機能障害	—	—	—	1(0.02)
GOT上昇	31(9.09)	87(6.83)	71(12.66)	421(10.46)
GPT上昇	30(8.80)	91(7.15)	88(15.69)	492(12.22)
血清ビリルビン上昇	3(0.88)	21(1.65)	7(1.25)	153(3.80)
γ-GTP上昇	4(1.17)	44(3.46)	1(0.18)	200(4.97)
代謝・栄養障害	38(11.14)	51(4.01)	89(15.86)	223(5.54)
AG比異常	10(2.93)	—	16(2.85)	—
LDH低下	—	—	—	1(0.02)
Al-P上昇	14(4.11)	37(2.91)	32(5.70)	169(4.20)
LDH上昇	15(4.40)	8(0.63)	33(5.88)	22(0.55)
血糖上昇	—	—	—	2(0.05)
血中尿酸上昇	—	—	—	1(0.02)
血中カリウム低下	—	—	—	7(0.17)
低カルシウム血症	—	—	—	1(0.02)
低クロール血症	—	2(0.16)	—	5(0.12)
血清総蛋白減少	15(4.40)	3(0.24)	31(5.53)	14(0.35)
血中ナトリウム低下	—	3(0.24)	—	12(0.30)
電解質異常	7(2.05)	—	20(3.57)	—
尿糖	—	—	2(0.36)	2(0.05)
血清アミラーゼ上昇	—	—	—	2(0.05)
血清アルブミン低下	—	—	—	1(0.02)
高クロール血症	—	—	—	1(0.02)
血清カリウム上昇	—	1(0.08)	—	1(0.02)
血清カルシウム低下	—	2(0.16)	—	1(0.02)
リニステラーゼ低下	—	1(0.08)	—	—

	経口剤		注射剤	
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査
心・血管障害（一般）	4(1.17)	2(0.16)	5(0.89)	16(0.39)
心電図異常 血圧低下	4(1.17) —	2(0.16) —	4(0.71) 1(0.18)	14(0.35) 2(0.05)
心拍数・心リズム障害	4(1.17)	8(0.63)	9(1.60)	49(1.22)
心悸亢進 動悸 頻脈 不整脈 心室性期外収縮	1(0.29) — 4(1.17) — —	— — 8(0.63) 1(0.08) —	3(0.53) 1(0.18) 7(1.25) — —	— — 44(1.09) 5(0.12) 3(0.07)
血管（心臓外）障害	—	—	6(1.07)	1(0.02)
静脈炎 血管痛	— —	— —	4(0.71) 3(0.53)	1(0.02) —
呼吸器系障害	2(0.59)	8(0.63)	4(0.71)	9(0.22)
PaO ₂ 低下 血痰 呼吸困難 息切れ 呼吸不全 喘鳴 肺炎 肺線維症 咳 間質性肺炎	— — — 1(0.29) — 1(0.29) — — — —	1(0.08) — 3(0.24) 1(0.08) — — 1(0.08) — — 3(0.24)	— 1(0.18) — 2(0.36) 1(0.18) — — — — —	1(0.02) — 1(0.02) 1(0.02) 1(0.02) 1(0.02) 1(0.02) 2(0.05) 1(0.02) 1(0.02)
赤血球障害	126(36.95)	362(28.44)	262(46.70)	2,115(52.55)
赤血球増多 貧血 赤血球減少 ヘマトクリット値減少 ヘモグロビン減少 網赤血球減少	— 126(36.95) — — — —	— 2(0.16) 331(26.00) 1(0.08) 335(26.32) —	— 262(46.70) — — — —	1(0.02) 1(0.02) 1,982(49.24) 19(0.47) 2,031(50.46) 2(0.05)
白血球・網内系障害	196(57.48)	570(44.78)	398(70.94)	2,756(68.47)
顆粒球減少 骨髓抑制 白血球減少 白血球増多 好酸球増多 好中球減少 単球増多 リンパ球増多 汎血球減少症	— — 196(57.48) — — — — — —	1(0.08) 2(0.16) 566(44.46) — 2(0.16) — — — 3(0.24)	— — 398(70.94) — — — — — —	2(0.05) 8(0.20) 2,742(68.12) 3(0.07) — 1(0.02) 1(0.02) 1(0.02) 5(0.12)

	経口剤		注射剤	
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査
血小板・出血凝血障害	97(28.45)	222(17.44)	189(33.69)	1,923(47.78)
血小板増加	—	—	—	1(0.02)
血小板減少	97(28.45)	222(17.44)	189(33.69)	1,919(47.68)
点状出血	—	—	—	3(0.07)
出血傾向	—	—	—	5(0.12)
鼻出血	—	—	1(0.18)	4(0.10)
肺出血	—	—	—	1(0.02)
血栓性静脈炎	—	—	—	1(0.02)
歯肉出血	—	1(0.08)	1(0.18)	—
泌尿器系障害	24(7.04)	40(3.14)	68(12.12)	318(7.90)
尿NAG上昇	—	—	—	1(0.02)
血中クレアチニン上昇	7(2.05)	13(1.02)	15(2.67)	114(2.83)
クレアチニン・クリアランス 低下	1(0.29)	—	1(0.18)	9(0.22)
血尿	1(0.29)	—	6(1.07)	5(0.12)
腎機能障害	—	—	—	1(0.02)
蛋白尿	3(0.88)	8(0.63)	8(1.43)	79(1.96)
排尿困難	—	—	1(0.18)	—
BUN上昇	16(4.69)	30(2.36)	45(8.02)	225(5.28)
頻尿	—	—	1(0.18)	—
急性腎不全	—	—	—	1(0.02)
尿検査異常	—	1(0.08)	—	—
女性生殖(器)障害	—	2(0.16)	—	1(0.02)
外陰膣炎	—	—	—	1(0.02)
無月経	—	1(0.08)	—	—
陰門潰瘍形成	—	1(0.08)	—	—
一般的全身障害	57(16.72)	146(11.47)	207(36.90)	979(24.32)
頭痛	—	1(0.08)	4(0.71)	—
全身痛	—	—	—	1(0.02)
アレルギー反応	2(0.59)	—	1(0.18)	2(0.05)
赤血球沈降速度亢進	—	—	—	1(0.02)
胸骨部痛	—	—	1(0.18)	—
胸痛	3(0.88)	—	1(0.18)	5(0.12)
下肢痛	—	—	—	2(0.05)
腰痛	—	—	1(0.18)	1(0.02)
発熱	16(4.69)	61(4.79)	91(16.22)	377(9.37)
全身倦怠	46(13.49)	100(7.86)	156(27.81)	733(18.21)
浮腫	—	2(0.16)	1(0.18)	5(0.12)
顔面潮紅	—	—	—	8(0.20)
下肢脱力感	—	—	—	2(0.05)
CRP陽性	—	—	—	2(0.05)
気分不良	—	—	—	1(0.02)
アフラキシン・ショック	—	—	—	2(0.05)
胸部圧迫痛	—	—	—	1(0.02)
胸部不快感	—	—	—	1(0.02)
顎痛	—	—	—	1(0.02)

	経口剤		注射剤	
	承認時	使用成績調査	承認時	使用成績調査
下肢浮腫	—	1(0.08)	—	1(0.02)
顔面熱感	—	—	—	1(0.02)
体重減少	1(0.29)	—	—	—
全身脱力	1(0.29)	1(0.08)	—	—
末梢性浮腫	—	1(0.08)	—	—
適用部位障害	—	—	—	2(0.05)
注射部炎症	—	—	—	1(0.02)
注射部腫脹	—	—	—	1(0.02)
注射部疼痛	—	—	—	1(0.02)
抵抗機構障害	—	1(0.08)	4(0.71)	15(0.37)
口唇ヘルペス	—	—	—	1(0.02)
創部潰瘍	—	—	—	1(0.02)
感染	—	—	2(0.36)	1(0.02)
誘発感染症	—	—	—	1(0.02)
帯状疱疹	—	—	—	6(0.15)
アスペルギルス症	—	—	—	1(0.02)
咽頭痛	—	—	2(0.36)	1(0.02)
敗血症	—	—	—	1(0.02)
単純疱疹	—	1(0.08)	—	1(0.02)
カンジダ症	—	—	—	1(0.02)