2018年10月改訂（第9版）

日本標準商品分類番号
８７４２４

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ラステット®Sカプセル25mg
ラステット®Sカプセル50mg

エトポシド製剤

Lastet® S Cap. 25mg·50mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 （注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	25mg：１カプセル中にエトポシド25mgを含有する。 50mg：１カプセル中にエトポシド50mgを含有する。
一般名	和名：エトポシド（JAN） 洋名：Etoposide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：ラステット®Sカプセル25mg：2006年２月10日（販売名変更による） ラステット®Sカプセル50mg：2006年２月３日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年６月９日 発売年月日：1994年３月７日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社　医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 日本化薬　医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本ＩＦは2016年５月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

ＩＦ利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第２小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、ＩＦと略す）の位置付け並びにＩＦ記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年９月に日病薬学術第３小委員会においてＩＦ記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年９月に日病薬医薬情報委員会においてＩＦ記載要領 2008 が策定された。

ＩＦ記載要領 2008 では、ＩＦを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（ｅ－ＩＦ）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のｅ－ＩＦが提供されることとなった。

最新版のｅ－ＩＦは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、ｅ－ＩＦを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてｅ－ＩＦの情報を検討する組織を設置して、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年４回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、ＩＦ記載要領の一部改訂を行いＩＦ記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［ＩＦの様式］

①規格はＡ４版、横書きとし、原則として９ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②ＩＦ記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「ＩＦ利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、２頁にまとめる。

［ＩＦの作成］

①ＩＦは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②ＩＦに記載する項目及び配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのＩＦの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「ＩＦ記載要領 2013」と略す）により作成されたＩＦは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ＰＤＦ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［ＩＦの発行］

①「ＩＦ記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「ＩＦ記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはＩＦが改訂される。

3. ＩＦの利用にあたって

「ＩＦ記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のＩＦについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

ＩＦを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。ＩＦは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、ＩＦがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年４月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 2

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名 …… 3
2. 一般名 …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 3
5. 化学名（命名法） …… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3
7. ＣＡＳ登録番号 …… 3

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
3. 有効成分の確認試験法 …… 6
4. 有効成分の定量法 …… 6

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形 …… 7
2. 製剤の組成 …… 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 …… 8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 8
7. 溶出性 …… 8
8. 生物学的試験法 …… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 9
11. 力価 …… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 9
14. その他 …… 9

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果 …… 10
2. 用法及び用量 …… 10
3. 臨床成績 …… 10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 15
2. 薬理作用 …… 15

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 21
2. 薬物速度論的パラメータ …… 23
3. 吸収 …… 24
4. 分布 …… 24
5. 代謝 …… 26
6. 排泄 …… 26
7. トランスポーターに関する情報 …… 26
8. 透析等による除去率 …… 26

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 …… 27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） …… 27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 27
5. 慎重投与内容とその理由 …… 27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 28
7. 相互作用 …… 29
8. 副作用 …… 29
9. 高齢者への投与 …… 35
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 35
11. 小児等への投与 …… 36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 36
13. 過量投与 …… 36
14. 適用上の注意 …… 36

15. その他の注意 ····· 36
16. その他 ····· 36

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ····· 37
2. 毒性試験 ····· 38

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ····· 41
2. 有効期間又は使用期限 ····· 41
3. 貯法・保存条件 ····· 41
4. 薬剤取扱い上の注意点 ····· 41
5. 承認条件等 ····· 41
6. 包装 ····· 41
7. 容器の材質 ····· 41
8. 同一成分・同効薬 ····· 41
9. 国際誕生年月日 ····· 41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ····· 42
11. 薬価基準収載年月日 ····· 42
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
    年月日及びその内容 ····· 42
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
    及びその内容 ····· 42
14. 再審査期間 ····· 42
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ····· 43
16. 各種コード ····· 43
17. 保険給付上の注意 ····· 43

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献 ····· 44
2. その他の参考文献 ····· 46

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ····· 47
2. 海外における臨床支援情報 ····· 48

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料 ····· 49

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

エトポシドはメギ科の植物 *Podophyllum peltatum* あるいは *P. emodi* 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 年に初めて合成された抗悪性腫瘍剤である。1971 年スイスの keller-Juslen らは、ポドフィロトキシンの各種誘導体の抗腫瘍効果並びに毒性の検討結果を報告し、1973 年に Stähelin はエトポシドが最も有望なものとして報告した。その後欧米各国でエトポシドの臨床研究が活発に進められた結果、経口投与及び静脈内投与のいずれにおいても肺小細胞癌、悪性リンパ腫などに有効であることが立証され、スイス、ドイツ、米国等多数の国において製造承認されている。

本邦においては、日本化薬(株)とブリストル・マイヤーズ(株)がエトポシドの経口剤及び注射剤の共同開発を行い、1987 年３月に製造承認された。

ラステットＳカプセルは、1987 年３月 31 日に当社が承認を受けた販売名「ラステット 25」、「ラステット 50」の改良品で、服用しやすさ、安定性の向上を目的として剤形を軟カプセルから硬カプセルに変更し小型化した。

エトポシドの作用機序は、腫瘍に長時間接触させることにより抗腫瘍効果が高まることから、経口剤の連日投与において有望な臨床効果が米国から報告された。本邦においても確認され、1996 年９月９日に悪性リンパ腫に対して、用法・用量が追加承認された。

また、子宮頸癌に対して 2000 年６月１日に効能・効果が追加承認された。

その後、2000 年９月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に剤形と単位の表示を含めることとし、2006 年２月３日及び 10 日に「ラステットＳカプセル 25mg」、「同 50mg」として承認された。

また 2012 年２月 22 日に、がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能・効果が追加承認された。

Ⅰ. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1）エトポシドは各種可移植性腫瘍に対し効果がみられる。(17、18 ページ参照)

2）エトポシドは、直接 DNA に作用せず、DNA の複製に関する酵素の一つであるトポイソメラーゼⅡを阻害した結果、DNA 鎖切断を誘起すると考えられる。(15、16 ページ参照)

3）エトポシドの殺細胞作用は濃度依存性と時間依存性の両方を有する。(15、16 ページ参照)

4）本剤における重大な副作用として骨髄抑制等が起こることがあるため、本剤の使用にあたっては頻回に臨床検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。(27～30 ページ参照)

5）５日間連続投与：

総症例 1,648 例（承認時 375 例、市販後調査 1,273 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 75.9%であり、主なものは白血球減少 48.2%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）30.9%、血小板減少 20.3%、脱毛 32.6%、食欲不振 28.0%、嘔気 20.7%、嘔吐 9.7%、けん怠感 9.4%、口内炎 5.8%等であった。〔再審査終了時及び剤型追加承認時〕(29～34 ページ参照)

6）21 日間連続投与：

総症例 181 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 96.7%であり、主なものは白血球減少 75.1%、ヘモグロビン減少 65.7%、血小板減少 14.9%、脱毛 59.1%、食欲不振 51.4%、悪心・嘔吐 42.0%、けん怠感 30.9%、口内炎 13.8%等であった。〔承認時〕

子宮頸癌を対象としたシスプラチンとの併用投与による製造販売後臨床試験の安全性評価対象 30 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 100%であり、主なものは悪心 93.3%、食欲不振 80.0%、けん怠感 60.0%、脱毛症 60.0%、下痢 26.7%、便秘 23.3%、白血球減少 90.0%、ヘモグロビン減少 80.0%、赤血球減少 76.7%、AST (GOT) 上昇 26.7%、ALT (GPT) 上昇 26.7%、γ-GTP 上昇 20.7%等であった。

子宮頸癌を対象とした使用成績調査の安全性評価対象 278 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 57.2% であり、主なものは脱毛 15.1%、悪心 14.0%、嘔吐 5.4%、白血球減少 27.3%、貧血 9.0%、ヘモグロビン減少 4.0%、血小板減少 3.6% であった。(子宮頸癌再審査終了時) (29～34 ページ参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

１．販売名

（1）和名　ラステット®Ｓカプセル 25mg　ラステット®Ｓカプセル 50mg

（2）洋名　Lastet® S Cap. 25mg　Lastet® S Cap. 50mg

（3）名称の由来　特になし

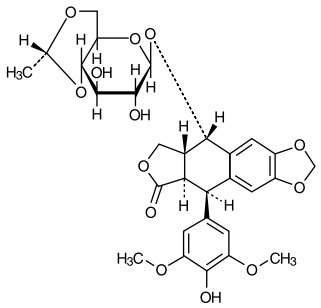
２．一般名

（1）和名（命名法）　エトポシド（JAN）

（2）洋名（命名法）　Etoposide（JAN）

（3）ステム　不明

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{29}H_{32}O_{13}$

分子量：588.56

５．化学名（命名法）

(5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-{[4,6-*O*-(1*R*)-Ethylidene-β-D-glucopyranosyl]oxy}-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5,8,8a,9-tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5a*H*)-one

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：NK171S

７．ＣＡＳ登録番号

33419-42-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

エトポシドは白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1）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。

2）エトポシド1ｇを溶かすのに要する溶媒量（mL）はクロロホルム 35mL、メタノール 75mL、無水エーテル 4052mL、水 9164mL であった。

(3) 吸湿性

室温、50～70%RH で８ヵ月間、40℃、75%RH で６ヵ月間又は 40℃、90%RH で 28 日間の保存において変化を認めず、また吸湿性もなく安定である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 260℃（分解点）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

エトポシドを各種 pH の緩衝液に溶かした溶液 100mL にクロロホルムを等量加えて、分配係数を求めた。

エトポシドの分配係数（20±２℃）

pH	分配係数 （クロロホルム／緩衝液）	緩衝液
2	52.6	Clark-Lubs
4.5	32.3	Michaelis
8	26.3	Clark-Lubs

(7) その他の主な示性値

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$：－100～－105°

（乾燥物に換算したもの 0.1g、メタノール、20mL、100mm）。

吸光度：

溶　　媒	吸収極大波長（nm）	比吸光度
水	282	68.3
水（pH1）	282	70.2
水（pH10）	283	110.8
エタノール	290（肩） 284	74.4
エタノール	290（肩） 283	75.6

2．有効成分の各種条件下における安定性

1）長期保存試験

エトポシドは、ガラスびん密栓、室温 39 ヵ月保存後、変化がなく安定であった。

2）温度に対する安定性

エトポシドは、40℃、６ヵ月及び 50℃、３ヵ月、各ガラスびん密栓保存後、変化は認められず、温度に対して安定であった。

3）湿度に対する安定性

エトポシドは、40℃、75%RH６ヵ月及び 40℃、83%RH６ヵ月、各ガラスびん開放保存後、変化は認められず、湿度に対して安定であった。

4）光に対する安定性

エトポシドは、白色蛍光灯 1000 ルクス下 30 日、ビニール袋密閉保存後、変化は認められず、光に対して安定であった。

従って、エトポシドは、固体状態で温度、湿度及び光に対して安定であり、室温の保存条件（気密容器）では３年以上安定であることが明らかとなった。

測定項目：性状、確認試験（呈色試験、吸収スペクトル)、旋光度、純度試験（溶状、TLC による定性的評価)、乾燥減量、含量

溶液中での安定性試験成績

下表の条件により強制劣化させ、各種分解物を単離し、構造決定及び同定を行った。

試験内容	試　　料	保存条件及び期間	同　定　法
熱分解	pH 3 水溶液* pH 6 水溶液*	80°　1，8 日	薄層クロマトグラフィー 液体クロマトグラフィー 核磁気共鳴スペクトル 赤外吸収スペクトル 質量スペクトル
光分解	pH 4.5 水溶液*	キセノンフェードメーター 12 時間照射	

＊：50μg／ml

エトポシドは水溶液中 pH３（80℃）でエチリデンの脱離が起き、LP が生成する。LP は加水分解を受け epi DP に分解し、次いで立体配置反転により DP を生成する。一方 pH６（80℃）では立体配置反転により picro ELP が生成する。picro ELP はエチリデンの脱離により picro LP になるが、このほかに構造不明の分解物Ｘも検出された。また、エトポシドは光によって水溶液中で epi DP に分解する。

LP：4'-デメチルエピポドフィロトキシン-9-β-D-グルコピラノシド
epi DP：4'-デメチルエピポドフィロトキシン
picro ELP：ピクロエトポシド

Ⅲ. 有効成分に関する項目

３．有効成分の確認試験法

１）本品のメタノール溶液（１→10000）の吸収スペクトルを測定するとき、波長282～286nm に吸収の極大を示し、波長 290nm 付近に吸収の肩を示す。

２）本品及びエトポシド標準品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルとエトポシド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

４．有効成分の定量法

本品及びエトポシド標準品（別途本品と同様の方法で乾燥減量を測定しておく）約 0.05g ずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に 50mL とする。これらの液の 10mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液５mL を正確に加えた後、移動相を加えて 50mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液のエトポシド及び内標準物質のピーク面積を測定し、内標準物質のピーク面積に対するエトポシドのピーク面積比 Q_T及び Q_Sを求める。

エトポシド（$C_{29}H_{32}O_{13}$）の量（mg）

＝乾燥物に換算したエトポシド標準品の量(mg)$\times \frac{Q_T}{Q_S}$

内標準溶液：2,6-ジクロフェノールのメタノール溶液（３→2500）

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：290nm）

カラム：内径約４mm、長さ約 30cm のステンレス管に 10μm の液体クロマトグラフ用フェニルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：35℃付近の一定温度

移動相：硫酸ナトリウム 6.44g を薄めた氷酢酸（１→100）に溶かし、1000mL とした液にアセトニトリル 250mL を加える。

流量：エトポシドの保持時間が約 20 分になるように調整する。

カラムの選定：本品及びピクロエトポシド 0.01g ずつを量り、メタノール 15mL に溶かした後、移動相を加えて 50mL とする。この液 50μL につき、上記の条件で操作するとき、エトポシド、ピクロエトポシドの順に溶出し、その分離度が３以上のものを用いる。

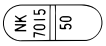
Ⅳ. 製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：硬カプセル剤

外観及び性状：白色の帯により接着された薄いだいだい色の硬カプセル剤で内容液は淡黄白色澄明の粘性の液である。

	識別コード	外形	質量（g）
ラステット S カプセル 25mg	ＮK7014	4 号カプセル	0.23
ラステット S カプセル 50mg	ＮK7015	 2 号カプセル	0.45

(2) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法により試験するとき、カプセル剤の試験に適合する。

(3) 識別コード

1-（1）の「表」参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ラステット S カプセル 25mg 及びラステット S カプセル 50mg は、1 カプセル中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		S カプセル 25mg	S カプセル 50mg
有効成分	エトポシド	25mg	50mg
添加物	マクロゴール、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸 （カプセル本体） ラウリル硫酸 Na、ポリソルベート 80		

(2) 添加物

前項の「表」参照

(3) その他

該当資料なし

3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

Ⅳ. 製剤に関する項目

4．製剤の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

1）温度の影響

65℃、60 日保存（暗所、包装形態：ガラス瓶、密栓）において、分解物の生成が認められたが、0.4～0.6%とわずかであった。

2）湿度の影響

65℃、75%RH の保存（暗所、包装形態：PTP、ハイゼックス袋入）において、経時的な内容物の着色及び水分の増加が認められた。水分は 13%以上に達し、主分解物はピクロエトポシドであった。

ラステットＳカプセルは湿度に対して不安定であることから、防湿性のあるアルミ袋に包装されており、通常の保存状態では、水分の増加に伴う結晶の析出及び分解物の増加はないと考えられる。

3）光の影響

白色蛍光灯 1000 ルクスの保存（包装形態：PTP）において、分解物の生成が認められたが、その生成量は 1200 時間保存後で 0.1%以下と微量であり、その他の試験項目に変化は認められず、光に対して安定であった。

試験項目：性状、確認試験（糖部、フェノール部の確認、吸収スペクトル)、純度試験、水分、崩壊試験、含量

(2) 長期保存時の安定性

室温１８ヵ月保存（暗所、包装形態：PTP、アルミ袋入）において、各製剤とも不明成分の生成物（微量であるため単離同定が出来ない）が 0.1%以下とわずかであり、また、その他の試験項目に変化は認められず安定であった。

試験項目：性状、確認試験（糖部、フェノール部の確認、吸収スペクトル)、純度試験、水分、崩壊試験、含量

5．調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7．溶出性

日局「溶出試験法」のパドル法を用いて、pH1.2、4.0、6.5 の試験液（37℃、900mL）を用い、ラステットＳカプセルの溶出量を測定した結果、75%溶出時間はいずれの pH においても 15 分以内であった。

8．生物学的試験法

該当資料なし

９．製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 本品を切り開き、内容物を取り出し、試料とする。試料 0.04g（エトポシド５mg に対応する量）をメタノール５mL に混和し、１N 塩酸試液５mL を加え、約 90℃で 30 分間加熱した後、溶媒を減圧で留去する。残留物に水 20mL 及びクロロホルム 10mL を加えて強く振り混ぜ、この水層１mL にアントロンの硫酸溶液（１→500）２mL を加えて振り混ぜるとき、液は青緑色を呈する。

(2) 本品を切り開き、内容物を取り出し、試料とする。試料 0.08g（エトポシド 0.01g に対応する量）に過ヨウ素酸カリウム試液１mL を加えて 10 分間放置する。この液に塩化ナトリウム試液１mL 及びクロロホルムを３mL 加えて強く振り混ぜるとき、下層は赤色～赤だいだい色を呈する。

(3) 本品を切り開き、内容物を取り出し、試料とする。試料 0.08g（エトポシド 0.01g に対応する量）をメタノール 100mL に混和した液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 282～286nm に吸収の極大を示し、波長 285～295nm に吸収の肩を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフ法により定量する。

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

熱苛酷条件において Picro ELP（ピクロエトポシド）に分解する。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1．効能又は効果

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

卵巣癌に対して本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

2．用法及び用量

1．肺小細胞癌

エトポシドとして、通常成人1日175～200 mg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。

2．悪性リンパ腫

患者の状態に応じA法又はB法を選択する。

A法：エトポシドとして、通常成人1日175～200 mg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。

B法：エトポシドとして、通常成人1日50 mgを21日間連続経口投与し、1～2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。

3．子宮頸癌

エトポシドとして､通常成人1日50 mgを21日間連続経口投与し、1～2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、症状により適宜減量する。

4．がん化学療法後に増悪した卵巣癌

エトポシドとして、通常成人1日50 mg/m^2を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

3．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果[1~9)]

臨床成績

本剤は抗癌剤のため臨床比較試験は行っていない。

肺小細胞癌、悪性リンパ種および子宮頸癌におけるエトポシドの臨床試験の概要は次の通りである。

1）肺小細胞癌

承認時および剤型追加時（Sカプセル）の単独投与の試験における奏効率は25.0%(33/132)であった。また､併用療法の試験における奏効率は23.1%(3/13)であった。

表１．肺小細胞癌における抗腫瘍効果

	症例数	効果判定				奏効率
		PR	MR	NC	PD	
単　独	132	33	20	51	28	25.0
併　用	13	3	3	7	0	23.1

２）悪性リンパ腫

単独投与の試験のＡ法（５日間投与）における寛解率は 44.3%（43/97）、Ｂ法（21 日間投与）における寛解率は 53.0%（44/83）であった。また、併用療法の試験のＡ法（５日間投与）における寛解率は 81.8%（9/11）であった。

表２．悪性リンパ腫における治療法別抗腫瘍効果

治療法		症例数	完全寛解	不完全寛解	無寛解	寛解率
Ａ法（５日間投与）	単　独	97	17	26	54	44.3
	併　用	11	7	2	2	81.8
Ｂ法（21日間投与）	単　独	83	13	31	39	53.0

表３．組織型別、投与法別抗腫瘍効果

疾患名			組織型	Ａ法（５日間投与） 症例数	Ａ法（５日間投与） 奏効率／寛解率（完全寛解率）	Ｂ法（21日間投与） 症例数	Ｂ法（21日間投与） 奏効率／寛解率（完全寛解率）
肺癌			肺小細胞癌	145	24.8	－	－
悪性リンパ腫	ホジキン病		リンパ球優性型	2	50.0（50.0）		
			混合細胞型	7	57.1	1	100　（　0）
			結節硬化型	2	0	1	100　（　0）
	非ホジキンリンパ腫	濾胞性リンパ腫	中細胞型	3	0	10	30.0（10.0）
			混合型	3	66.7（66.7）	4	50.0（　0）
			大細胞型	1	100　（　0）	2	50.0（　0）
		びまん性リンパ腫	小細胞型	1	0	5	80.0（　0）
			中細胞型	35	51.4（22.8）	18	66.7（16.7）
			混合型	10	60.0（50.0）	10	70.0（40.0）
			大細胞型	32	43.7（21.8）	28	39.3（14.3）
			多形細胞型	7	28.6（　0）	1	100　（100）
			リンパ芽球型	1	100　（　0）		－
	Cutaneous T Cell				－	1	0
	Linnert's				－	1	100　（　0）
	リンパ芽球型			1	0		－
	悪性組織球症			1	100　（100）		－
	組織型不明			1	100　（　0）		－
	ＡＴＬ			1	100　（　0）		－
ＡＴＬＬ					－	1	0
小計				108	48.1（22.2）	83	53.0（15.7）

3）子宮頸癌

承認時における単独投与の奏効率は 23.5%（適格例 23/98）であった。

また、未治療例では 47.8%（11/23）、既治療例では 16.0%（12/75）であった。

表４．子宮頸癌に対する抗腫瘍効果（適格例）

	症例数	効果判定					奏効率
		CR	PR	NC	PD	NE	
21日間投与	98	0	23	42	21	12	23.5%

4）卵巣癌

要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

卵巣癌患者を対象に、本薬 50mg/m^2 又は 50mg/body の用量で 21 日間連日経口投与した際の有効性が検討された文献報告の概略を以下に示す。なお、①及び②では 50mg/m^2 の用量が、③及び④では 50mg/body の用量が用いられた（④の一部症例では 75mg/body の用量が用いられた。）。

① 再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、白金製剤抵抗性症例及び感受性例（各 41 例）それぞれにおいて、奏効率は 26.8%及び 34.1%、奏効期間中央値 4.3 ヵ月（範囲 1.3-8.7 ヵ月）及び 7.5 ヵ月（範囲 1.9-15.2+ヵ月）、無増悪期間中央値 5.7 ヵ月（範囲 0.8-30.8+ヵ月）及び 6.3+ヵ月（範囲 0.9-20.4 ヵ月）、生存期間中央値 10.8 ヵ月（範囲 1.9-45.8 ヵ月）及び 16.5+ヵ月（範囲 0.9-34.8 ヵ月）であった（J Clin Oncol 1998; 16: 405-10）。

② 白金製剤不応又は白金製剤投与後 12 ヵ月以内に再発した卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、奏効率は 16%（95%CI:[5%, 36%]）（4/25 例）であった（Ann Oncol 1994; 5: 656-7）。

③ 既治療の進行性卵巣癌患者 18 例を対象とした海外第Ⅱ相試験において、1 例で PR が認められた（J Cancer Res Clin Oncol 1992; 119: 55-7）。

④ 標準的治療により効果が得られなかった卵巣癌患者を対象とした国内前期第Ⅱ相試験において（対象として子宮頸癌患者も含まれた。）、卵巣癌患者での奏効率は 16.7%（3/18 例；50mg 群２例、75mg 群１例）であった（注：当該試験成績を基に、国内開発者は卵巣癌における開発を中断している。）（癌と化学療法 1998; 25: 2061-8）。

以上の報告より、再発卵巣癌患者に対して、本薬の経口投与により、国内外ともに一定の有効性が示されていると考える。また、本薬の用量については、文献報告により 50mg/m^2 又は 50mg/body が用いられているが、本薬はいずれの用量でも一定の有効性は認められると考える。しかしながら、国内外のガイドラインで引用されている文献は、いずれも上記①の 50mg/m^2 の用量で検討された海外第Ⅱ相試験成績である。

以上の内容、及び教科書・ガイドラインの記載内容を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）は、白金製剤抵抗性の日本人再発卵巣癌患者に対して、本薬は１日１回 50mg/m^2 の 21 日間連日経口投

与後１週間休薬の用法・用量において、有効性が認知されていると考える。
＜参考＞
「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 エトポシド 卵巣癌」
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5ad.pdf

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

１）肺小細胞癌・悪性リンパ腫５日間投与
第Ⅱ相試験成績に基づく有効性及び副作用の検討結果と外国での用法用量を参考にして、領域別に至適投与量を検討した。肺小細胞癌及び悪性リンパ腫における１日投与量別奏効率若しくは寛解率は、120～140mg/m^{2}でそれぞれ 29.3%(22/75)、48.6%（18/37）ともっとも高く、また、副作用の発現率は用量相関がみられず、設定した用量では特に問題となる副作用は認められなかった。以上の結果から、諸外国における用法・用量を勘案し、１日投与量は 120～140mg/m^2、すなわち 175～200mg/body とした。

２）悪性リンパ腫 21 日間投与
第Ⅰ相試験により、21 日間投与では、「１日 75mg/body（ただし、体表面積が 1.5m^{2}未満又は強力な前治療が施行された症例は、１日 50mg/body)。」が推奨用量とされた。悪性リンパ腫では前治療が強力に行われている症例が多いと考え、用量が 50mg/body とした。その結果、53.0%（44/83）の奏効率（日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準）が得られた。
後期第Ⅱ相試験においては、自覚症状として主に食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎等の消化器症状が発現し、その他として脱毛等が認められた。それらの頻度は、５日間投与と比べると脱毛が低く口内炎が高かったが、大きな差は無く、全体としてほぼ同様と考えられた。臨床検査値異常として白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少の骨髄抑制が強く認められた。これらの頻度は、５日間投与と比べると白血球減少が高く、血小板減少が低かったが、大きな差は無く、全体としてはほぼ同様と考えられた。また、これらの臨床検査値異常は、休薬により７割以上が消失・軽快した。なお、休薬期間については、第Ⅱ相試験では回復に要する期間が 10 日前後、後期第Ⅱ相試験では回復に要する期間が１～２週であったことから「１～２週休薬する」とした。
注）本剤の悪性リンパ腫に対する B 法の用法・用量は「エトポシドとして１日 50 mg を 21 日間連続経口投与し、１～２週間休薬する。」である。

３）子宮頸癌 21 日間投与
子宮頸癌に対する有効性において、前期及び後期第Ⅱ相試験を合わせた奏効率は 23.5%（適格例 23/98）、26.7%（完全例 23/86）であった。この成績は、子宮頸癌に適応を有する他の抗癌剤に比べ、遜色のないものと考えられた。安全性では、骨髄抑制が高頻度に認められ、特に高齢者でその頻度が高く、消化器症状及び脱

毛も高頻度に発現した。今回の試験と21日間連続投与の悪性リンパ腫の試験との安全性での比較では、今回の試験の方がヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛及びけん怠感の発現率が高かったが、Grade３以上での発現率に差は無く、悪性リンパ腫と同様に十分な観察と適切な処置を行うことにより使用可能であると考えられた。

４）卵巣癌21日間投与[9)]

卵巣癌に対する治療選択肢として本薬が記載されている国内外のガイドラインにおいて引用されている文献である、海外第Ⅱ相試験（J Clin Oncol 1998; 16: 405-10）では、本薬は50mg/m^{2}の１日１回21日間連日経口投与後１週間休薬する用法・用量で用いられ、一定の有効性が認められた。当該文献報告を始めとして、国内外の文献報告、教科書、ガイドラインの記載内容を基に、上述の用法・用量において卵巣癌に対する有用性は医学薬学上公知と判断した。

したがって、用法・用量は、「本薬50mg/m^{2}を１日１回21日間連日経口投与後１週間休薬する」の内容を設定することが適当と考える。

(5) 検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験　該当資料なし

2)比較試験　該当資料なし

3)安全性試験　長期投与試験及び薬物依存性試験は該当資料なし

4)患者・病態別試験　該当資料なし

(6) 治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）　再審査期間における５日間投与の副作用の発現状況についてはⅧ.－８－(2)参照

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要　該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[10~12)]

作用部位：腫瘍細胞

作用機作：

1）マウス白血病P388細胞に対するDNA合成阻害作用（*in vitro*）

P388細胞をエトポシドと共に37℃にて一定時間培養し、次いで^{3}H-チミジンを加えて更に30分間培養した後、細胞の酸不溶性分画中の放射活性を測定した。

エトポシド5μg/mL濃度において、DNA合成は培養開始後速やかに阻害された。0.5μg/mLの濃度においては、作用時間の延長と共に阻害が増加した。ポドフィロトキシンは50μg/mLの濃度でエトポシド5μg/mLと同程度の阻害作用を示した。

2）細胞内DNA鎖に対する切断作用（*in vitro*）

^{3}H-チミジンにてDNAを標識したP388細胞を、エトポシドと共に37℃で1時間培養した。次いでアルカリ溶出法により細胞内DNA鎖の切断の有無を検討した。

エトポシド5μg/mLの濃度で作用させた場合、メンブランフィルター上に残存するDNA量は著明に減少し、エトポシドのDNA鎖切断作用が認められた。一方、ポドフィロトキシンは全く作用を示さなかった。

3）単離DNA鎖に対する切断作用（*in vitro*）

単離DNA鎖に対する作用をみるために、リン酸緩衝液中で^{3}H-DNAとエトポシドを37℃で30分反応させた後、切断により酸可溶化した放射活性を測定したが、エトポシドは全く作用を示さなかった。

4）トポイソメラーゼⅡ（Topo-Ⅱ）の阻害活性（*in vitro*）

Crithidia fasciculateから精製したキネトプラストDNAにエトポシドを添加し、さらにラット腹水肝癌AH66F細胞より粗精製したTopo-Ⅱを加えて37℃で1時間反応させた。

反応終了後、1.0%のアガロース・ゲル中で電気泳動し、DNAを臭化エチジウムで染色し、DNAバンドのパターン及び濃淡により阻害活性を検出した。Topo-ⅡはキネトプラストDNAをミニサークルDNAに変換したが、エトポシドは5μg/mL以上の濃度でこの変換を濃度依存的に阻害した。

5）抗菌作用（*in vitro*）

エトポシドはグラム陽性菌に対して中程度の抗菌活性を示したが、グラム陰性菌に対してはほとんど活性を示さなかった。

6）殺細胞作用様式（*in vitro*）

マウス白血病Ｐ388 細胞を、エトポシド又は各種抗癌剤と共に 37℃にて培養した際の細胞生残率を、軟寒天コロニー形成法にて求めた。

エトポシドの殺細胞作用は、作用濃度及び作用時間の増加と共に著明に増強した。

エトポシドを 24 および 48 時間処理すると細胞生残率は薬剤濃度の増加とともに直線的に減少した。エトポシドは下山の分類上、濃度依存性速効性かつ遅効性作用群（type Ib）に属すると結論された。

7）細胞周期内進行に及ぼす影響（*in vitro*）

Ｐ388 白血病細胞をエトポシドと共に 37℃にて１又は 24 時間培養した。１時間培養においては、エトポシドを除いた後更に 24 時間培養を継続した。培養中の各時点においてサイトフルオロメトリーを行い、細胞内 DNA 量の分布パターンを求めたところ、エトポシドを作用させることによって、G_2期及びM期に相当する DNA 量を持つ細胞が蓄積した。これらの時点において分裂指数には増加が認められなかったことから、この細胞蓄積は細胞周期内進行がG_2期でブロックされたことによると結論された。

（まとめ）

すなわち、エトポシドは、癌細胞に取り込まれた後、DNA の複製に関する酵素の一つである Topo-Ⅱを阻害した結果、DNA 鎖切断を行う。また、Topo-Ⅱは細胞周期活性型の酵素であり、Ｓ期及びG_2/M期に発現量が最大になることが知られている [13]。したがって癌細胞がいろいろな細胞周期にあっても、いずれＳ期及びG_2/M期を通過するので、エトポシドは長期間接触させることにより、より多くの癌細胞に効果を示しやすいと考えられる。さらに、エトポシドが除去された場合は、速やかに DNA 鎖切断が修復されることが報告 [14] されている。これらのことから、エトポシドが長期に存在するほど殺細胞作用が高くなると考えられた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）培養癌細胞に対する増殖阻害作用（*in vitro*）

９種の癌細胞を各種濃度のエトポシドと共に培養し、各濃度における増殖阻害度から IC_{50}（細胞の増殖を 50%阻害する薬剤濃度）を求めた。結果を次表に示す。AH66 を除き各種の培養癌細胞が高い感受性を示した。

エトポシドの各種培養癌細胞に対する増殖阻害作用

細胞		薬剤作用時間（hr）	IC_{50}（μg/mL）
ヒト子宮頸癌	Hela	72	0.032
ヒト喉頭癌	Hep-2	72	0.21
バーキットリンパ腫	Namalva	48	0.036
ヒト食道癌	TE-3	72	0.075
ヒト胃癌	G/F	72	0.31
マウス白血病	P388	48	0.074
同上	L1210	48	0.15
ラット腹水肝癌	AH66	48	2.5
同上	AH66F	48	0.15

2）マウス・ラットの各種可移植性腫瘍に対する抗腫瘍作用（*in vivo*）[13)]

マウス・ラットの各種可移植性腫瘍系を用いて、各種用量のエトポシドによる抗腫瘍作用を調べた。試験に用いた腫瘍系と実験条件及びその結果を次表に示す。エトポシドは各種可移植性腫瘍に対して腹腔内投与および経口投与により高い抗腫瘍効果を示した。

マウス・ラット可移植性腫瘍の試験系

腫瘍	宿主	移植			投与		評価	
			部位	細胞量	経路	スケジュール[a)]	期間（日）	指標
[マウス腫瘍]								
L1210 白血病	CDF_1,	♀	ip	1×10^5	ip,	po days1～9	60	MST[b)]
P388 白血病	CDF_1,	♀	ip	1×10^6	ip,	po days1～9	60	MdST[c)]
Colon26 大腸癌	CDF_1,	♂	ip	2.5×10^5	ip,	days1,5	60	MdST
Colon38 大腸癌	BDF_1,	♂	SC	15mg	ip,	po days2,9	20	MTS[d)]
Lewis 肺癌	BDF_1,	♀	iv	1×10^5	ip,	po days1～5	60	MdST
B16 メラノーマ	BDF_1,	♂	ip	5×10^5	ip,	days1～9	60	MdST
M5076 卵巣癌	BDF_1,	♀	ip	1×10^6	ip,	days1～9	60	MdST
Ehrlich 癌	ICR,	♀	ip	1×10^6	ip,	po days1～9	75	MST
[ラット腫瘍]								
腹水肝癌 AH66	Donryu,	♀	ip	1×10^6	ip,	days1～9	60	MST
腹水肝癌 AH66F	Donryu,	♀	ip	1×10^6	ip,	po days1～9	60	MST

a）腫瘍移植日を day 0 とする　b）MST：平均生存日数

c）MdST：メディアン生存日数　d）MTS：平均腫瘍サイズ

エトポシドのマウス・ラット可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果

腫　瘍	腹腔内投与			経口投与		
	至適投与量[a)]	最大T/C(%)	生残動物数[d)]	至適投与量[a)]	最大T/C(%)	生残動物数[b)]
L1210　白血病	16	＞ 664	5/ 6	256	203	0/ 6
P388　白血病	8 or 16	＞ 449	10/10	50	217	0/10
Colon26　大腸癌	36 or 72	＞ 274	6/10	－	－	－
Lewis肺癌	32	＞ 288	8/ 8	128	186	1/ 8
B16　メラノーマ	8	＞ 287	7/10	－	－	－
M5076　卵巣癌	16	＞ 244	4/ 8	－	－	－
Ehrlich癌	16	＞ 280	3/ 8	16	109	0/ 8
腹水肝癌　AH66	0.63	＞ 405	6/ 6	－	－	－
腹水肝癌　AH66F	2.5	＞ 527	5/ 6	20	183	0/ 6
Colon38　大腸癌[c)]	ID_{50}＝13mg/kg/日[d)]			ID_{50}＝170mg/kg/日[d)]		

a）至適投与量：mg/kg/日
b）生残動物数：試験期間生存した動物数／一群の動物数
c）腫瘍の増殖阻害効果を検討した皮下移植腫瘍系
d）ID_{50}：増殖を50%阻害するのに要する1日投与量

3）抗腫瘍効果の投与スケジュール依存性（マウス）[13)]

マウスに移植したL1210白血病に対するエトポシド腹腔内投与での効果は、持続投与、頻回投与および連日投与が優れており、間歇投与の効果は劣っていた。

4）他抗癌剤との併用効果[15)]

マウスに移植したLewis肺癌に対する「エトポシドとシスプラチン（CDDP)」、「エトポシドとシクロフォスファミド（CPA)」の投与順序の違いによる併用効果を検討した。CDDPとの併用においては2剤の投与順序にかかわらず優れた相乗効果が認められた。CPAとの併用では、いずれの投与順序においても相乗効果が認められたが、その効果の程度はCPAをエトポシドより先に投与する投与順序がより優れていた。

5）ヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫に対するエトポシドの長期連日経口投与の効果[16)]

ヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫（Case2及びCase6）を用いて投与期間の検討を行った。総投与量1050mg/kgのエトポシドを5～28日間分割して投与した。Case2に対してエトポシドは、14、21又は28日間連日経口投与した時に、5日間連日経口投与による効果よりも強い抗腫瘍作用を示した。また、Case6に対して、エトポシドは14、21又は28日間連日経口投与すると抗腫瘍作用を示したが、5日間連日経口投与ではマウスは毒性死した。体重減少率を指標とした毒性及び薬効を考慮したとき、14～28日間連日経口投与は5日間連日経口投与より高い有用性を示した。

ヒト悪性リンパ腫に対するエトポシドの各種投与スケジュールにおける
最大増殖抑制率及び最大体重減少率

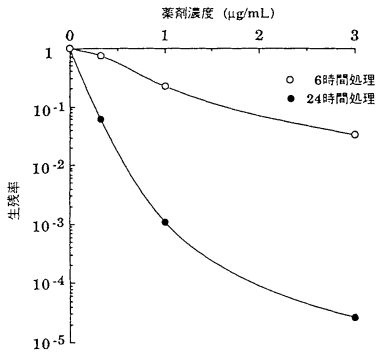
癌種／細胞名	1日投与量 (mg/kg)	総投与量 (mg/kg)	投与期間 (日)	n	結果	
					最大増殖抑制率(%)	最大体重減少率(%)
ヒト悪性リンパ腫／Case２	0	0	0	6	0.0	0.0
	210	1050	5	5	34.6	13.8*
	75	1050	14	5	66.9*	13.1*
	50	1050	21	5	70.9*	21.6*
	37.5	1050	28	5	78.2*	16.5*
ヒト悪性リンパ腫／Case６	0	0	0	5	0.0	0.0
	210	1050	5	4	毒性死	32.4*
	75	1050	14	4	79.6	31.7*
	50	1050	21	4	63.4	24.5*
	37.5	1050	28	4	54.0	10.3*

＊：Ｐ＜0.05、対照群に対するｔ検定。
増殖抑制率（%）：対照群の増殖抑制率を０％とした時の各群での抑制率。
体重減少率（%）：投与開始日の平均体重を 100%とした時の体重減少率。

６）ヒト子宮頸癌 Hela Ｓ３に対する効果[14)]

エトポシドのヒト子宮頸癌 Hela S3 に対する殺細胞作用の時間依存性が報告されている。１μg/mL のエトポシドを Hela S3 に６時間及び 24 時間作用させた時の生残率は、それぞれ 22.5%及び 0.11%であった。接触時間を４倍に延ばすことにより、癌細胞の生残率は約 1/200 倍に減少した。また皮下移植子宮頸癌 TCO-1 に対するエトポシドの最大増殖抑制率は 50.0mg/kg 群および 70.7mg/kg 群でそれぞれ 33.1%及び 63.2%、SIHA に対してはそれぞれ 38.8%及び 35.7%の最大増殖抑制率を示した。

エトポシドのヒト子宮頸癌 Hela Ｓ３に対する殺細胞作用の時間依存性



皮下移植ヒト子宮頸癌（TCO-１,SIHA）に対するETP,CDDP,CPT-11および
5′-DFURの抗腫瘍効果

細胞名	薬剤名 （投与ルート）	投与期間 （日）	総投与量 (mg/kg)	１日投与量 (mg/kg)	n	最大増殖 抑制率(%)
TCO-1	対照群	0	0	0.0	7	0.0
	ETP（p.o.）	21	1,050	50.0	7	33.1*
		21	1,485	70.7	7	63.2*
	CDDP（i.v.）	1	7	7.0	5	48.4*
SIHA	対照群	0	0	0.0	7	0.0
	ETP（p.o.）	21	1,050	50.0	7	38.8*
		21	1,485	70.7	5	35.7*
	CPT-11(i.v.)	1	100	100.0	5	42.4*
	5′-DFUR（p.o.）	21	5,170	246.2	5	40.9*

最大増殖抑制率（%）：対照群の増殖抑制率を０％とした時、各群での最大抑制率
＊p＜0.05　対照群に対するｔ検定

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移・測定法[7,17)]

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

２～４時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

Ａ法

悪性リンパ腫の４例に血中動態の検討を行い、投与第１日目と投与第５日目の薬動力学的パラメータを表１に、エトポシド血漿中濃度推移を図１に示した。

全例 150mg/body（84.7～100mg/m^2）投与で、投与第１日目の Cmax の平均値は、4.41μg/mL（2.57～5.35）、Tmax の平均値は、3.3hr（2.0～4.0）、AUC_{0-24} の平均値は、42.97μg・hr/mL（22.46～53.37）という結果であった。

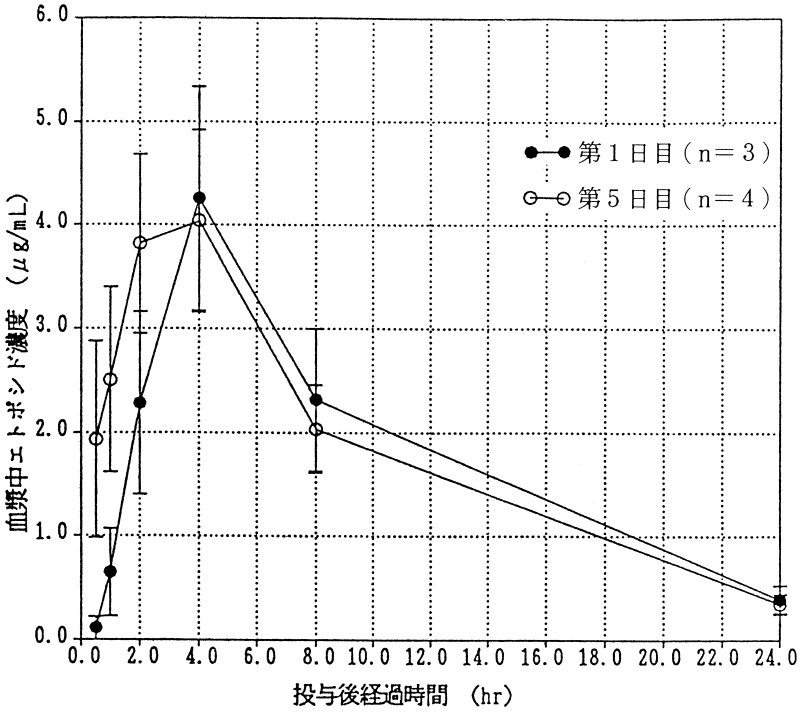
表１　ラステットＳカプセルの１日目、５日目各投与時（150mg）のヒトの Pharmacokinetic パラメータ

Day	AUC	Cmax	Tmax	Ka	Kel	$T_{1/2}$
1	42.97	4.41	3.33	0.430	0.117	5.920
5	43.82	5.21	2.13	0.964	0.119	5.836

AUC　：血漿中濃度下面積（μg・hr/mL）　Ka：吸収速度定数（hr^{-1}）
Cmax ：最高血漿中濃度（μg/mL）
Kel　：消失速度定数（hr^{-1}）
Tmax ：Cmax 到達時間（hr）
$T_{1/2}$　：生物学的半減期（hr）
（Ka、Kel、$T_{1/2}$は残差法に従った。）

１日目と５日目の血中濃度の推移に差はなく、蓄積傾向は認められなかった。

図１　血漿中エトポシド濃度推移
第１日目と第５日目投与時の平均血漿中濃度（平均値±標準誤差）



Ｂ法

ヒトにエトポシドを 25、50 及び 75mg/body で 21 日間連日経口投与した。各投与群における１日目又は 21 日目の血漿中未変化体濃度推移を図２へ、ファーマコキネティックパラメーターを表２に示した。21 日目の血漿中未変化体濃度は、１日目とほぼ同様に推移した。Tmax は、１日目、21 日目共に１から３時間で一定であった。21 日目の Cmax 及び AUC０－∞も１日目に比べてほとんど変化しなかった。また、Cmax 及び AUC０－∞は、１日目、21 日目共に用量依存的に増加した。

表２　ヒトにエトポシドを 21 日間連日経口投与したときの１日目又は 21 日目の血漿中未変化体のファーマコキネティックパラメーター

投与（mg/body）		AUC0－∞（μg・h/mL）	Cmax（μg/mL）	Tmax（h）
25	１日目（n＝３）	9.65± 1.87	1.06±0.31	1.7±0.6
	21日目（n＝３）*	9.84± 1.98	1.03±0.32	2.0±1.0
50	１日目（n＝６）	14.11± 6.02	2.05±1.06	2.2±1.2
	21日目（n＝４）	21.22± 8.96	2.53±1.12	1.8±0.5
75	１日目（n＝４）	28.56± 6.93	3.42±1.17	2.3±0.5
	21日目（n＝２）	34.33±13.75	4.62±2.64	1.0±0.0

データは平均値±標準偏差を示す。
＊：３例中２例は 15 日目のデータである。
各項目において１日目と 21 日目の値は t 検定（有意水準５％）により有意差なし。

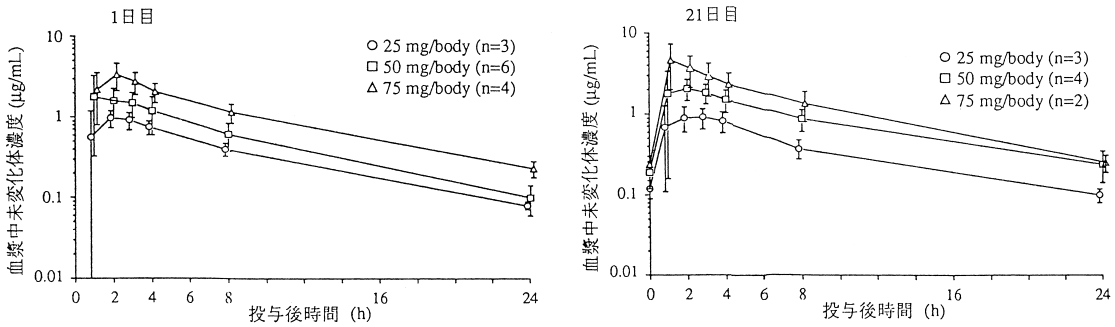


図２　ヒトにエトポシドを 21 日間連日経口投与したときの１日目又は 21 日目の血漿中未変化体濃度推移
表示は平均値±標準偏差を示す。
25mg/body、21 日目の３例中２例は 15 日目のデータである。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ[18)]

＜外国人データ＞
静注に対する経口投与後の AUC で比較すると 48.4%（24.9～73.7%）であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス [18)]

＜外国人データ＞
全身クリアランス
Total clearance (Cl_{TB}) : 21.4 (12.0～40.4) mL/分/m^2
(但し、静注)
腎クリアランス
Renal clearance (Cl_r) : 7.7 (4.1～12.0) mL/分/m^2
(但し、静注)
その他のクリアランス
Nonrenal clearance (Cl_{nr}) : 15.0 (3.5～30.4) mL/分/m^2
(但し、静注)

(6) 分布容積 [18)]

＜外国人データ＞
Volume of distribution (area) : 0.26 (0.14～0.51) L/kg
Volume of distribution at steady state : 0.18 (0.09～0.34) L/kg (但し、静注)

(7) 血漿蛋白結合率

＜*in vitro* 試験＞
ヒト新鮮血漿に [^{3}H]－エトポシドを添加し、37°で所定時間インキュベートしたのち、限外ろ過で血漿蛋白結合型と非結合型とに分画し、血漿蛋白結合率を測定した。結合率は１時間で最大値に達し最大結合率は 90.1±0.6%であった。

３．吸収

1-(3)、2-(3) 参照

４．分布

該当資料なし

＜参考＞[19)]

(1) 血液－脳関門通過性

ドンリュウ系ラット(9～10 週齢　n=3)に [^{3}H] －エトポシドを経口投与したとき、脳への分布はほとんど認められず、血液－脳関門を通過しないものと考えられる。
4-(5) の表　参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

SD 系ラット（妊娠 19～29 日目 n＝３）に [^{3}H]－エトポシドを静脈内又は経口投与したとき、胎仔及び胎仔の血液中に放射活性が検出されたことから、本薬剤は胎盤を通過し胎仔へ移行すると考えられる。胎仔及び胎仔の血液濃度の母体血中濃度に対する比は、静脈内投与後 30 分で各々0.14 及び 0.17、経口投与後 60 分で各々0.06 及び 0.12 であった。

(3) 乳汁への移行性

SD 系ラット（母獣、分娩後 14～15 日目、n＝３）に [^{3}H]－エトポシドを静脈内又は経口投与したとき、いずれの投与経路においても投与後 0.5～４時間までは乳汁中濃度が血中濃度と同程度か、より高い値を示したことから、乳汁への移行性が高いと考えられる。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ドンリュウ系ラット（９～10 週齢、n＝３）に［^{3}H］－エトポシドを 9.74mg/2142.9μCi/Kg の用量で経口投与した。投与後 48 時間までのいずれの時点においても、薬物の大半は消化管内容物にみられた。これ以外の部位で高濃度に分布した臓器は肝臓、腎臓、膀胱、腸間膜リンパ、副腎及び肺であった。すべての組織・臓器内濃度は血中濃度と同様な推移をたどりつつ速やかに減衰しており、本薬物の組織・臓器への蓄積は認められなかった。

ラットに［^{3}H］－エトポシドを単回経口投与したときの組織及び臓器内濃度

組織・臓器	組織・臓器内濃度（μg/g又はmL、エトポシド換算値）				
	30分	２時間	４時間	24時間	48時間
血液	0.095	0.218	0.080	0.024	0.006
大脳	0.006	0.007	0.007	0.002	0.001
小脳	0.020	0.010	0.013	0.006	0.002
骨髄[1)]	0.063	0.068	0.043	0.044	0.009
睾丸	0.011	0.031	0.014	0.004	0.001
皮膚	0.048	0.093	0.038	0.010	0.005
軟骨	0.050*	0.115	0.061	0.030	0.006
副腎	0.068*	0.429	0.068	0.012	0.006
筋肉	0.033*	0.083	0.029	0.007	0.002
胸腺	0.040	0.103	0.023	0.004	0.002
膵臓	0.036*	0.082	0.034	0.009	0.002
脾臓	0.078	0.083	0.039	0.010	0.003
腸間膜リンパ	0.185	0.144	0.096	0.013	0.004
膀胱	0.167	0.347	0.225	0.016	0.004
心臓	0.095	0.116	0.049	0.005	0.002
肺	0.123*	0.639	0.066	0.009	0.003
腎臓	0.373	0.590	0.258	0.046	0.017
肝臓	0.786	2.126	0.756	0.091	0.022
胃[2)]	1417.753	354.300*	1067.620	1.914	0.201*
小腸[2)]	488.241	1214.264	310.740	12.194	1.132*
盲腸[2)]	9.029	731.285*	773.547	513.075	39.987*
大腸[2)]	4.265	12.481	39.846	42.248	1.895

24 時間値の投与量は１匹に 9.87mg/2073.2μCi/kg で、２匹に 9.78mg/1728.0μCi/kg である。
＊：２匹のラットの平均値で示す。
1)：大腿骨１本中のエトポシド総量で示す。
2)：臓器及び内容物中のエトポシド総量で示す。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

５．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エトポシドを経口投与したとき、血漿中にはエトポシドに対して 1/20～1/120 の代謝物（エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体）が見出された。尿中にも同様の代謝物が見出された。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種[20)]

エトポシドは CYP3A4 により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体は、Hela 細胞に対する増殖阻害活性を示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

６．排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿・胆汁・糞中排泄

(2) 排泄率

該当資料なし（参考：従来品ラステットカプセルにおける投与後 24 時間目までの尿中未変化排泄率は６～30%であった[21)]。）

＜参考＞[22)]

１）ラットに［^{3}H］－エトポシドを経口投与したとき 72 時間までの尿中に 7.2%、糞中に 87.2%、合計 94.4%が排泄された。

２）イヌに［^{3}H］－エトポシドを経口投与したとき 72 時間までの尿中に 4.3%、糞中に 81.7%が排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

７．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

８．透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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女性
[「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

〔設定理由〕
(3)について、動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性、胎児毒性、乳汁中への移行が報告されている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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ので、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ので、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、遷延性に推移することがある。］

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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癌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、5日間投与〔肺小細胞癌及び悪性リンパ腫(A法)〕においては投与開始日より約2～3週間後[23]に、21日間投与〔悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌〕においては投与開始日より約3週間後[17]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、肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）においては少なくとも**3週間の休薬**、悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌においては少なくとも**1～2週間の休薬**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。
(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(1)参照］
(5) 手術あるいは放射線治療の補助化学療法として用いた場合、その有効性・安全性は確立していない。
(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。[24～29]

(7) 卵巣癌に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：エトポシド(卵巣癌)」等)を熟読すること。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

8．副作用

(1) 副作用の概要

副作用

＜概要＞

1) 5 日間連続投与

総症例 1,648 例(承認時 375 例、市販後調査 1,273 例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 75.9%であり、主なものは白血球減少 48.2%、貧血(赤血球減少及びヘモグロビン減少)30.9%、血小板減少 20.3%、脱毛 32.6%、食欲不振 28.0%、嘔気 20.7%、嘔吐 9.7%、倦怠感 9.4%、口内炎 5.8%等であった。〔再審査終了時及び剤型追加承認時〕

2) 21 日間連続投与

総症例 181 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 96.7%であり、主なものは白血球減少 75.1%、ヘモグロビン減少 65.7%、血小板減少 14.9%、脱毛 59.1%、食欲不振 51.4%、悪心・嘔吐 42.0%、倦怠感 30.9%、口内炎 13.8%等であった。〔承認時〕

子宮頸癌を対象としたシスプラチンとの併用投与による製造販売後臨床試験の安全性評価対象 30 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 100%であり、主なものは悪心 93.3%、食欲不振 80.0%、倦怠感 60.0%、脱毛症 60.0%、下痢 26.7%、便秘 23.3%、白血球減少 90.0%、ヘモグロビン減少 80.0%、赤血球減少 76.7%、AST (GOT) 上昇 26.7%、ALT (GPT) 上昇 26.7%、γ-GTP 上昇 20.7%等であった。

子宮頸癌を対象とした使用成績調査の安全性評価対象 278 例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 57.2%であり、主なものは脱毛 15.1%、悪心

14.0%、嘔吐 5.4%、白血球減少 27.3%、貧血 9.0%、ヘモグロビン減少 4.0%、血小板減少 3.6%であった。〔子宮頸癌再審査終了時〕

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

1) **骨髄抑制**：汎血球減少 (0.1%)、白血球減少 (48.3%)、好中球減少 (7.0%)、血小板減少 (18.0%)、出血 (0.1%未満)、貧血 (7.2%) 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) **間質性肺炎** (0.3%)：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。

(3) その他の副作用

(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、Al-P 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	
過敏症注)		発疹	
皮膚	脱毛		紅斑、瘙痒、色素沈着
精神神経系		頭痛	しびれ、一過性皮質盲
循環器			心電図異常、不整脈、頻脈、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、血清総蛋白減少	顔面潮紅、浮腫、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●副作用/臨床検査値異常発現率 **〈社内集計〉**

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	承認時	剤形追加	使用成績調査	一変承認時	使用成績調査(子宮頸癌)	製造販売後臨床試験(子宮頸癌)
調査症例数	341	34	1,273	181	278	30
副作用発現症例数	318	33	900	175	159	30
副作用発現件数	1,266	139	3,153	843	343	
副作用発現症例率	93.26%	97.06%	70.70%	96.69%	57.19%	100%
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)	15(44.12)	324(25.45)	108(59.67)		
紅斑	−	−	−	−	1(0.36)	−
顔面潮紅(潮紅)	−	−	−	−	−	2(6.67)
痤瘡	−	−	1(0.08)	−	−	−
瘙痒感	1(0.29)	−	1(0.08)	−	−	−
脱毛(症)	218(63.93)	15(44.12)	305(23.96)	107(59.12)	42(15.11)	18(60.00)
発疹	11(3.23)	−	16(1.26)	1(0.55)	1(0.36)	1(3.33)
色素沈着	−	−	4(0.31)	1(0.55)	−	−
色素沈着障害	−	−	−	−	1(0.36)	−
皮疹	−	−	−	1(0.55)	−	−
薬疹	−	−	−	−	−	1(3.33)
皮膚落屑	−	−	1(0.08)	−	−	−
爪変色	−	−	2(0.16)	−	2(0.72)	−
皮膚びらん	−	−	−	1(0.55)	−	−
中枢・末梢神経系障害	10(2.93)	−	43(3.38)	6(3.31)		
手指のこわばり	−	−	1(0.08)	−	−	−
意識障害	−	−	1(0.08)	−	−	−
頭痛	−	−	22(1.73)	1(0.55)	−	5(16.67)
頭重	−	−	1(0.08)	−	−	−
下肢しびれ(感)	−	−	2(0.16)	1(0.55)	−	−
しびれ	−	−	1(0.08)	−	−	−
四肢しびれ	−	−	1(0.08)	−	−	−
手指しびれ(感)	−	−	2(0.16)	−	−	−
めまい	2(0.59)	−	2(0.16)	−	−	−
浮動性めまい	−	−	−	−	−	1(3.33)
頭のふらつき	−	−	1(0.08)	−	−	−
末梢神経障害		−	9(0.71)	−	−	3(10.00)
舌のしびれ	−	−	1(0.08)	−	−	−
振戦	1(0.29)	−	−	−	−	−
ふらつき(感)	−	−	1(0.08)	−	−	−
立ちくらみ	−	−	1(0.08)	1(0.55)	−	−
背部痛	−	−	−	1(0.55)	−	−
口唇しびれ感	−	−	−	1(0.55)	−	−
下肢知覚異常	−	−	−	1(0.55)	2(0.72)	−
聴覚・前庭障害	−	−	1(0.08)	−		

聴覚障害	－	－	－	－	－	1(3.33)
耳鳴	－	－	1(0.08)	－	－	－
その他の特殊感覚障害	－	－	2(0.16)	－		
味覚異常	－	－	1(0.08)	－	1(0.36)	－
味覚変化	－	－	1(0.08)	－	－	－
精神障害	1(0.29)	－	2(0.16)	－		
不眠(症)	－	－	－	－	1(0.36)	－
抑うつ症状	－	－	－	－	1(0.36)	－
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)	17(50.00)	444(34.88)	112(61.88)		
消化管出血	－	－	1(0.08)	－	－	－
上部消化管出血	－	－	－	－	1(0.36)	－
メレナ(黒色便)	－	－	－	－	1(0.36)	－
イレウス	－	－	－	－	－	1(3.33)
悪心・嘔吐	－	－	－	76(41.99)	－	－
悪心	130(38.12)	12(35.29)	199(15.63)	－	39(14.03)	28(93.33)
嘔吐	43(12.61)	5(14.71)	112(8.80)	－	15(5.40)	－
口唇炎	－	－	1(0.08)	1(0.55)	－	－
下痢	23(6.74)	2(5.88)	25(1.96)	14(7.73)	5(1.80)	8(26.67)
軟便	－	－	－	－	2(0.72)	－
口内炎	21(6.16)	1(2.94)	74(5.81)	25(13.81)	6(2.16)	4(13.33)
口腔粘膜変色	－	－	－	－	1(0.36)	－
しゃっくり	－	－	1(0.08)	－	－	－
食欲不振	140(41.06)	15(44.12)	307(24.12)	93(51.38)	8(2.88)	24(80.0)
腹痛(上腹部痛)	6(1.76)	－	18(1.41)	1(0.55)	3(1.08)	1(3.33)
心窩部不快感	－	－	1(0.08)	－	－	－
腹部不快感	－	－	2(0.16)	－	－	－
便秘	5(1.47)	－	17(1.34)	－	3(1.08)	7(23.33)
腹部膨満感	－	－	1(0.08)	－	－	－
胃不快感	－	－	－	－	1(0.36)	－
胃痛	－	－	1(0.08)	－	－	－
胃炎	－	－	－	－	1(0.36)	－
胸やけ	－	－	1(0.08)	－	－	－
肛門周囲炎	－	－	1(0.08)	－	－	－
胃潰瘍	－	－	1(0.08)	－	－	－
吐血	－	－	1(0.08)	－	－	－
口渇	－	－	－	1(0.55)	－	－
舌変色	－	－	－	－	1(0.36)	－
肝臓・胆管系障害	38(11.14)	7(20.59)	129(10.13)	22(12.15)		
肝機能異常	－	－	－	－	3(1.08)	－
肝障害	－	－	－	－	1(0.36)	－
AST(GOT)上昇	31(9.09)	6(17.65)	87(6.83)	15(8.29)	3(1.08)	8(26.67)
ALT(GPT)上昇	30(8.80)	6(17.65)	91(7.15)	11(6.08)	5(1.80)	8(26.67)
血清ビリルビン上昇	3(0.88)	—	21(1.65)	3(1.66)	—	2(6.67)

γ -GTP 上昇	4(1.17)	—	44(3.46)	3(1.66)	1(0.36)	6(20.00)
代謝・栄養障害	38(11.14)	2(5.88)	51(4.01)	8(4.42)		
AG 比異常	10(2.93)	—	—	—	—	—
Al-P 上昇	14(4.11)	1(2.94)	37(2.91)	7(3.87)	5(1.80)	4(13.33)
LDH 上昇	15(4.40)	1(2.94)	8(0.63)	1(0.55)	2(0.72)	3(10.00)
低クロール血症	—	—	2(0.16)	—	—	—
血清総蛋白減少	15(4.40)	1(2.94)	3(0.24)	—	1(0.36)	4(13.33)
血中ナトリウム低下	—	—	3(0.24)	—	—	—
電解質異常	7(2.05)	—	—	—	—	—
血清カリウム上昇	—	—	1(0.08)	—	1(0.36)	—
低カリウム血症(カリウム低下)	—	—	—	—	1(0.36)	1(3.33)
血中クロール上昇	—	—	—	—	1(0.36)	—
血清カルシウム低下	—	—	2(0.16)	—	—	—
コリンエステラーゼ低下	—	—	1(0.08)	—	—	—
心・血管障害(一般)	4(1.17)	—	2(0.16)	—		
心電図異常	4(1.17)	—	2(0.16)	—	—	—
心拍数・心リズム障害	4(1.17)	—	8(0.63)	—		
心悸亢進	1(0.29)	—	—	—	—	—
頻脈	4(1.17)	—	8(0.63)	—	—	—
不整脈	—	—	1(0.08)	—	—	—
呼吸器系障害	2(0.59)	—	8(0.63)	1(0.55)		
PaO_2 低下	—	—	1(0.08)	—	—	—
呼吸困難	—	—	3(0.24)	—	—	—
息切れ	1(0.29)	—	1(0.08)	—	—	—
喘鳴	1(0.29)	—	—	—	—	—
肺炎	—	—	1(0.08)	1(0.55)	—	1(3.33)
間質性肺炎	—	—	3(0.24)	—	—	—
間質性肺疾患	—	—	—	—	3(1.08)	—
咳嗽	—	—	—	—	1(0.36)	—
赤血球障害	126(36.95)	21(61.76)	362(28.44)	119(65.75)		
貧血	126(36.95)	—	2(0.16)	—	25(8.99)	—
赤血球減少	—	—	331(26.00)	1(0.55)	6(2.16)	23(76.67)
ヘマトクリット値減少	—	—	1(0.08)	—	2(0.72)	—
ヘモグロビン減少	—	21(61.76)	335(26.32)	119(65.75)	11(3.96)	24(80.00)
白血球・網内系障害	196(57.48)	32(94.12)	570(44.78)	138(76.24)		
顆粒球減少(症)	—	—	1(0.08)	—	—	—
骨髄抑制	—	—	2(0.16)	—	1(0.36)	—
白血球減少(症)	196(57.48)	32(94.12)	566(44.46)	136(75.14)	76(27.34)	27(90.00)
白血球増加	—	—	—	—	—	1(3.33)
好中球増加	—	—	—	—	—	1(3.33)
好酸球増多	—	—	2(0.16)	—	—	—
好中球減少	—	—	—	113(62.09)	11(3.96)	25(83.33)
発熱性好中球減少症	—	—	—	—	1(0.36)	—
汎血球減少症	—	—	3(0.24)	—	—	—
血小板・出血凝血障害	97(28.45)	15(44.12)	222(17.44)	27(14.92)		

血小板減少(症)	97(28.45)	15(44.12)	222(17.44)	27(14.92)	10(3.60)	13(43.33)
歯肉出血	−	−	1(0.08)	−	−	−
出血	−	−	−	−	1(0.36)	−
泌尿器系障害	24(7.04)	−	40(3.14)	6(3.31)		
血中クレアチニン上昇	7(2.05)	−	13(1.02)	1(0.55)	6(2.16)	2(6.67)
クレアチニン・クリアランス低下	1(0.29)	−	−	−	−	−
血尿(尿鮮血陽性)	1(0.29)	−	−	1(0.55)	−	3(10.00)
腎機能障害	−	−	−	−	2(0.72)	−
尿中ブドウ糖陽性	−	−	−	−	−	1(3.33)
蛋白尿	3(0.88)	−	8(0.63)	2(1.10)	−	4(13.33)
BUN 上昇(血中尿素増加)	16(4.69)	−	30(2.36)	2(1.10)	2(0.72)	3(10.00)
尿検査異常	−	−	1(0.08)	−	−	−
女性生殖(器)障害	−	−	2(0.16)	−		
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)	10(29.14)	146(11.47)	65(35.91)		
頭皮痛	−	−	1(0.08)	−	−	−
アレルギー反応	2(0.59)	−	−	−	−	−
胸痛	3(0.88)	−	−	−	−	−
発熱	16(4.69)	2(5.88)	61(4.79)	15(8.29)	6(2.16)	4(13.33)
全身倦怠(感)	46(13.49)	9(26.47)	100(7.86)	56(30.94)	3(1.08)	18(60.00)
疲労	−	−	−	−	1(0.36)	1(3.33)
浮腫	−	−	2(0.16)	−	−	−
下肢浮腫	−	−	1(0.08)	−	−	−
体重減少	1(0.29)	−	−	−	2(0.72)	1(3.33)
全身脱力(感)	1(0.29)	−	1(0.08)	−	−	−
全身健康状態低下	−	−	−	−	1(0.36)	−
末梢性浮腫	−	−	1(0.08)	−	−	−
関節痛	−	−	−	−	1(0.36)	−
限局性骨関節炎	−	−	−	−	1(0.36)	−
抵抗機構障害	−	−	1(0.08)	1(0.55)		
帯状疱疹	−	−	−	−	1(0.36)	−
単純疱疹	−	−	1(0.08)	−	−	−
単純ヘルペス	−	−	−	−	1(0.36)	−
上気道感染	−	−	−	1(0.55)	−	−
敗血症	−	−	−	−	1(0.36)	−
リンパ節膿瘍	−	−	−	−	1(0.36)	−
感染性リンパ嚢腫	−	−	−	−	1(0.36)	−
リンパ管炎	−	−	−	−	1(0.36)	−

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

悪性リンパ腫（B法）に対する後期第Ⅱ相試験において、65 歳以上の高齢者では白血球減少が 76.5%（39/51）、好中球減少が 72.5%（37/51）、ヘモグロビン減少が 76.5%（39/51）、血小板減少が 25.5%（13/51）出現しており、これらは 65 歳未満の 62.9%（22/35）、54.3%（19/35）、22.9%（8/35）、11.4%（4/35）に比べて出現頻度が明らかに高かった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

薬疹等の過敏症状があらわれることがあるので慎重に投与すること。症状があらわれた場合には、投与を中止しエピネフリン、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤などにより適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

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が高頻度に発現しているので、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。

［妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、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。また、マウスに本剤 10mg/kg 以上を投与した結果、マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がある。］

(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。］

〈参考〉

・避妊期間について

男性における化学療法終了後の精子損傷や染色体構造異常がみられなくなるまでの期間に関して統一した見解は得られておらず、複数の文献報告において化学療法終了後の避妊が推奨されているが、その期間は、精子形成の 1 サイクルに該当する 3 ヵ月以上とするものから数サイクルに相当する 1 年以上とするものまである[41)～44)]。本剤については、上記の文献報告に加えて、化学療法剤の中でも精原細胞に直接的な影響を与えにくい薬物に分類されるとの報告[45)]があること、また本剤投与による精子異常に関する報告状況等から、CCDS*では本剤投与終了から精子形成 2 サイクルに該当する 6 ヵ月以上の避妊を推奨している。

一方、女性においては、卵母細胞が完全に成熟して妊娠可能となるまで 6 ヵ月間を要するといわれており[46)]、男性同様に、CCDS*において本剤投与終了から 6 ヵ月以上の避妊を推奨している。

・マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がなされている[47)]。

＊ CCDS（Company Core Data Sheet、企業中核データシート）：各国の添付文書を作成する際に基準となる文書であり、安全性情報、適応症、効能・効果、用法・用量、薬学的情報などの製品情報が記載されている。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児に対する安全性は確立していないので、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。なお、子宮頸癌では小児に対する使用経験はない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

15. その他の注意

その他の注意

(1) 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 ヵ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 ヵ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。

(2) 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。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験
（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

エトポシド及び溶媒はいずれもほとんどの試験項目において作用を示さなかった。いくつかの項目においては、エトポシド自体には作用が認められなかったが、溶媒に起因すると考えられる作用が認められた。エトポシド自体に作用が認められた項目については、単回投与では一般症状観察の項において投与 2 日目以降にイヌにおいて嘔吐（80mg/kg、po；20mg/kg、iv）、マウスにおいて自発運動の軽度の抑制（400mg/kg、po）、ラットにおいて胃液量と総酸度の減少に示される胃液分泌抑制（20mg/kg、iv）、並びにマウスにおいて脾の PFC 産生抑制（100mg/kg、po）が、連続投与では、ラットを用いた肝機能試験の項において BSP 排泄能の低下（20mg/kg/day、po）が認められた。

エトポシド又は溶媒に作用が認められた項目のうち、循環器系に対してはイヌで静脈内投与した場合、比較的低用量から作用が発現した。静脈内投与により、イヌでは著明な血圧低下、呼吸数の増加、心拍数の減少などが観察されたが、ラット、ウサギ及びネコにおいては明確な作用が観察されず、種差の存在が強く示唆された。イヌにみられたこれらの作用は溶媒でも同様にみられ溶媒中の界面活性剤 Tween 80 によるものと推察される。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[31)]

単回投与毒性（LD_{50}・mg/kg）（95%信頼限界）

動物＼投与経路	性別	静脈内	経　口	腹腔内
マウス（ICR系、６週齢）観察期間14日	♂	203 (173～239)	1752 (1570～1956)	64 (58～72)
	♀	237 (210～269)	1375 (1190～1590)	70 (48～103)
ラット（Wistar系、６週齢）観察期間14日	♂	75 (64～87)	1949 (1512～2514)	39 (31～49)
	♀	88 (79～98)	1784 (1496～2127)	54 (28～107)
イヌ（ビーグル、７～12ヵ月齢）観察期間14日	♂	10～40	＞800	——
	♀	10～40	——	——

マウス、ラット及びウサギでは、エトポシドに起因する毒性症状として主に体重増加の抑制、衰弱などの全身的機能障害を示す所見が認められ、静脈内投与においては、投与初期に主として溶媒に起因する呼吸抑制などの症状が認められた。なお、いずれの動物及び投与経路においても性差は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性①（最大無作用量、回復試験）[32,33)]

動物	ラット		イヌ	
投与経路	腹腔内	経口	静脈内	経口
投与量（mg/kg/日）	0.025, 0.1 0.4, 1.6, 6.4	0.04, 0.4, 1.3, 4, 12.6, 40	0.002, 0.01, 0.02, 0.2, 1, 2	0.02, 0.1, 0.2 2, 10, 20
投与期間	35日間	35日間	5週間	5週間
回復期間	35日間	30日間	5週間	5週間
毒性標的器官	リンパ系器官（胸腺）造血系器官（骨髄）雄生殖器（精巣）消化管（小腸・大腸）腹腔内漿膜	リンパ系器官（胸腺）雄生殖器（精巣・精巣上体）	リンパ系器官（胸腺・リンパ節）造血系器官（骨髄・脾）雄生殖器（精巣）消化管（胃・小腸・大腸）	リンパ系器官（胸腺・リンパ節）造血系器官（骨髄・脾）雄生殖器（精巣）消化管（小腸・大腸）
障害の回復性	雄生殖器、腹腔内漿膜以外回復	雄生殖器以外回復	造血系器官（骨髄）は回復、その他は不明	雄生殖器以外回復
無影響量（mg/kg/日）	0.025, 0.1♂ 0.4♀, 1.6, 6.4	0.04, 0.4, 1.3 4, 12.6, 40	0.002, 0.01, 0.02♂, 0.2♀, 1, 2	0.02, 0.1, 0.2 2, 10, 20

投与量に＿＿を付した群は回復試験用動物を含む。
無影響量のうち最大量を﹏﹏印で示した。また、性差のあるものはそれぞれ♂あるいは♀を付した。

反復投与毒性②[34, 35]

動物	ラット		イヌ	
投与経路	腹腔内	経口	静脈内	経口
投与量（mg/kg/日）	0.0016，0.008，0.04，0.2，1	0.016，0.08，0.4，2，10	0.01，0.04，0.16，0.64	0.1，0.4，1.6，6.4
投与期間	26週間	26週間	26週間	26週間
毒性標的器官	リンパ系器官（胸腺） 造血系器官（骨髄） 雄生殖器（精巣） 消化管（小腸・大腸） 腹腔内漿膜	リンパ系器官（胸腺） 造血系器官（骨髄） 雄生殖器（精巣） 消化管（小腸・大腸）	リンパ系器官（胸腺・リンパ節） 造血系器官（骨髄） 雄生殖器（精巣） 消化器管（口腔粘膜）	リンパ系器官（胸腺） 造血系器官（骨髄） 雄生殖器（精巣） 消化器管（口腔粘膜・小腸・大腸）
障害の回復性	腹腔内漿膜以外回復傾向	造血系器官は不明、その他は回復又はその傾向	回復又はその傾向	雄生殖器以外回復、その他は不明
無影響量（mg/kg/日）	0.0016，0.008 0.04，0.2，1	0.016，0.08， 0.4，2，10	0.01，0.04， 0.16，0.64	0.1♂，0.40♀， 1.6，6.4

投与量に＿＿を付した群は回復試験用動物を含む。
無影響量のうち最大量を＿＿印で示した。また、性差のあるものはそれぞれ♂あるいは♀を付した。

(3) 生殖発生毒性試験[36～39]

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、胎児の死亡率上昇、発育遅延が認められ、用量によっては催奇形性（眼及び脳の異常）が認められた。ラットの器官形成期投与試験において、胎仔死亡及び発育遅延など胎仔毒性、催奇形性（眼及び脳の異常）、生後発育遅延、生殖器発育抑制及び生殖機能の低下などの出生仔毒性が認められた。ウサギの器官形成期投与試験において、胎仔死亡及び発育遅延を主とする胎仔毒性並びに経路や用量によっては催奇形性（外形異常など）が認められた。ラットの周産期及び授乳期投与試験において、周産期死亡、生後発育遅延、精巣発育抑制を主とする出生仔毒性が認められた。

(4) その他の特殊毒性[40]

遺伝子変異原性

1）復帰変異試験（Ames 試験）

Salmonella typhimurium TA98、TA1537 及び TA1538 に対しフレームシフト型の変異原性を示した。

2）修復試験

Bacillus subtilis H17rec^{+}及び M45rec^{-}株に対し陽性だった。

3）小核実験

小核を有する多染性赤血球（MNPCE）の出現頻度を顕著に上昇させた。また、エトポシドは多染性赤血球（網状赤血球）の出現頻度を用量依存的に低下させた。

溶血性、組織障害性

1）溶血性

ラット血液に対する溶血作用は 1.8×10^{-5}～9.0×10^{-3}g/mL では認められなかった。

2）局所刺激性

ウサギを用いたエトポシドの局所刺激性試験においては、いずれの試験においても病理組織学的検索ではエトポシド投与に起因する変化を認めなかった。

その他の特殊毒性

抗原性試験

各種抗原性試験結果からエトポシド及び溶媒は抗原性陰性と判定された。

X. 管理的事項に関する項目

1．規制区分	製剤：ラステットＳカプセル 25mg・50mg 劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：エトポシド 劇薬
2．有効期間又は使用期限	使用期限：３年（PTP シート及び外箱に表示）
3．貯法・保存条件	室温保存、吸湿注意
4．薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	「Ⅷ.-14 適用上の注意」の項参照
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	「Ⅷ.-14 適用上の注意」の項参照
5．承認条件等	該当しない
6．包装	ラステットＳカプセル 25mg：40 カプセル ラステットＳカプセル 50mg：20 カプセル
7．容器の材質	PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム
8．同一成分・同効薬	同一成分薬： ベプシドカプセル 25mg ベプシドカプセル 50mg
9．国際誕生年月日	1976 年２月 17 日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

〈製造販売承認年月日〉
2006年2月10日　ラステット®Sカプセル25mg
2006年2月3日　ラステット®Sカプセル50mg
〈承認番号〉
ラステット®Sカプセル25mg：21800AMX10308
ラステット®Sカプセル50mg：21800AMX10208
〈参考〉
旧販売名：ラステットS25・S50
製造販売承認年月日：1992年12月22日
承認番号：ラステットS25（04AM）第1280号
ラステットS50（04AM）第1281号

11. 薬価基準収載年月日

2006年6月9日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) 効能・効果追加
2000年6月1日　子宮頸癌
2012年2月22日　がん化学療法後に増悪した卵巣癌
(2) 用法・用量追加
1996年9月9日　悪性リンパ腫に対して用法・用量（B法）追加
通常成人1日50mgを21日間連日経口投与し、1～2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。
2000年6月1日　子宮頸癌の効能・効果追加に伴い用法・用量追加
通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2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、症状により適宜減量する。
2012年2月22日　がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能・効果追加に伴い用法・用量追加
通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1995年3月9日　肺小細胞癌、悪性リンパ腫について、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

肺小細胞癌、悪性リンパ腫：1987年3月31日～1993年3月30日、終了
子宮頸癌：2000年6月1日～2004年5月31日、終了

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ラステットS カプセル 25mg	109181601	4240001M1067	620003642
ラステットS カプセル 50mg	109183001	4240001M2063	620003643

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

１．引用文献

１）木村禧代二他：NK-171 第２相試験
癌と化学療法 12(10)：2011-2017、1985

２）古瀬清行他：肺小細胞癌に対する Etoposide（NK-171）の Phase Ⅱ Study
－静脈内投与と経口投与－
癌と化学療法 12(12)：2352-2357、1985

３）松井祐佐公他：原発性肺癌に対する経口 VP-16（Etoposide）の Phase Ⅱ Study
癌と化学療法　12(9)：1801-1807、1985

４）仁井谷久暢他：エトポシド（NK-171S）肺小細胞癌に対する臨床試験
癌と化学療法　19(4)：561-564、1992

５）木村禧代二他：悪性リンパ腫および急性白血病に対する NK-171（Etoposide）の第２相試験
癌と化学療法　13(3)：PART.Ⅰ　496-501、1986

６）小西一郎他：悪性リンパ腫に対する Etoposide（VP-16）経口投与の Phase Ⅱ Study
癌と化学療法　12(7)：1482-1486、1985

７）朴　勤植他：悪性リンパ腫に対する NK-171S（エトポシド小型化硬カプセル剤）の使用経験
基礎と臨床 26(3)：1136-1140、1992

８）吉田　喬他：悪性リンパ腫に対する Etoposide 21 日連日経口投与後期第Ⅱ相試験
癌と化学療法　21(16)：2793-2801、1994

９）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書　エトポシド　卵巣癌　9-13

10）高橋克俊他：Etoposide のマウス白血病Ｐ388 細胞に対する殺細胞作用様式
癌と化学療法　12(11)：2190-2195、1985

11）Hsiang,Y.H. et al：Proliferation-dependent Regulation of DNA Topoisomerase II in Culture Human Cells.
Cancer Res 48：3230-3235, 1988

12）Loike J.D. et al：Effect of VP-16-213 on the Intracellular Degradation of DNA in Hela Cell.
Biochemistry 15：5443-5448, 1976

13）岡本一也他：Etoposide の実験腫瘍に対する抗腫瘍効果、その腹腔内投与と経口投与時の比較および投与スケジュール依存性
癌と化学療法　12(12)：2331-2337、1985

14）松本小百合他：ヌードマウス皮下移植および子宮移植ヒト子宮癌に対する Etoposide の 21 日間連日経口投与による抗腫瘍効果の検討
癌と化学療法 26(9)：1313-1320、1999

15) 内田智子他：マウス Lewis 肺癌に対する Etoposide と cisplatin または cyclophosphamide との併用効果
癌と化学療法　13(1)：75-79、1986
16) 岡本一也他：エトポシドの殺細胞作用様式及びそれに基づいた長期連日経口投与におけるヌードマウス可移植性ヒト癌に対する効果
薬理と臨床５(12)：2175-2185、1995
17) 野田起一郎他：Etoposide 21 日連日投与臨床第Ⅰ相試験
癌と化学療法　21(10)：1633-1639、1994
18) Pfeffer M et al：ETOPOSIDE (VP-16) Academic Press, Inc (London) Ltd., P.127-140, 1984
19) 中井由実他：Etoposide のラットにおける分布
薬物動態１(2)：103-122、1986
20) TAKASHI KAWASHIRO：J. Pharmacol. Exp. Ther. 286(3)：1294-1300、1998
21) 三比和美：共同研究による VP-16（カプセル剤）の悪性リンパ腫に対する Phase Ⅱ Study
癌と化学療法　12(2)：314-319、1985
22) 中井由実他：イヌおよびラットにおける Etoposide の吸収・排泄
薬物動態１(2)：123-142、1986
23) 小川一誠他：VP-16-213 の経口投与による Phase Ⅰ Study
癌と化学療法　10(11)：2403-2407、1983
24) Mark J. Ratain et al：Blood 70：1412, 1987
25) Ching-Hon Pui et al：The New England J.of Medicine 325：1682, 1991
26) Jens Pedersen-Bjergaard：The Lancet 338：359, 1991
27) Kenichi Sugita et al：The American J.of Pediatric Hematology/Oncology 15：99, 1993
28) 黒田浩明他：小児外科　27：1246、1995
29) 平林一美他：日小児血液会誌　9：223、1995
30) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報別冊　平成６年度新医薬品等の副作用のまとめ　1996 年３月
31) 坂本　貢他：Etoposide (NK-171) の安全性試験（第１報）
－マウス・ラットおよびイヌにおける急性毒性試験－
基礎と臨床 19(8)：3473-3503、1985
32) 平松保造他：Etoposide (NK-171) の安全性試験（第２報）
－ラットにおける亜急性毒性試験およびその回復性試験（経口投与）－
基礎と臨床 19(8)：3506-3559、1985
33) 永田良一他：Etoposide (NK-171) の安全性試験（第４報）
－イヌにおける亜急性毒性試験およびその回復性試験（静脈内および経口投与）－
基礎と臨床 19(8)：3598-3641、1985

34）萩原隆夫他：Etoposide（NK-171）の安全性試験（第５報）
－ラットにおける慢性毒性試験およびその回復性試験（腹腔内および経口投与）－
基礎と臨床 19(8)：3643-3715、1985
35）伊藤公一他：Etoposide（NK-171）の安全性試験（第６報）
－イヌにおける慢性毒性試験およびその回復性試験（静脈内および経口投与）－
基礎と臨床 19(8)：3717-3868、1985
36）平松保造他：Etoposide（NK-171）の安全性試験（第８報）
－ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験（経口投与）－
基礎と臨床 19(8)：3885-3896、1985
37）高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の生殖に及ぼす影響（第 1 報）
－ラットにおける妊娠初期経口投与試験－
J. Toxicol. Sci. 11(Supple.1)：177-194、1986
38）平松保造他：Etoposide（NK-171）の安全性試験（第９報）
－ラットにおける胎仔の器官形成期投与試験（経口投与）－
基礎と臨床 19(8)：3897-3925、1985
39）平松保造他：Etoposide（NK-171）の安全性試験（第 10 報）
－ラットにおける周産期および授乳期投与試験（経口投与）－
基礎と臨床 19(8)：3926-3946、1985
40）榊原常泰他：Etoposide（NK-171）の安全性試験（第７報）
－特殊毒性試験－　Ⅰ　抗原性試験、Ⅱ　眼粘膜刺激性試験、
Ⅲ　変異原性試験（Ames 試験・小核試験）
基礎と臨床 19(8)：3869-3883、1985
41）Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. Fertil Steril, 2013;100 (5)：1203-9.
42）Wyrobek AJ, Schmid TE, Marchetti F. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;34：31-5.
43）Morris ID. Sperm DNA damage and cancer treatment. Int J Androl, 2002;25：255-61.
44）Petersen PM, Skakkebzk NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer： biological and clinical aspects. APMIS. 1998;106：24-36
45）Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. Fertil Steril, 2013;100 (5)：1180-6.
46）Roness H, Kalichi-Philosoph L, Meirow D. Prevention of chemotherapyinduced ovarian damage： possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating agents. Hum Reprod Update, 2014;20 (5)：759-74.
47）Palo, A.K. et al. Etoposide-induced cytogenotoxicity in mouse spermatogonia and its potential transmission. J Appl Toxicol, 2005;25：94-100.

２．その他の参考文献　該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国では一部、承認状況が異なる国がある。

効能・効果　肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

用法・用量

１．肺小細胞癌

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。

２．悪性リンパ腫

患者の状態に応じＡ法又はＢ法を選択する。

Ａ法：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。

Ｂ法：エトポシドとして、通常成人１日 50mg を 21 日間連続経口投与し、１～２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。

３．子宮頸癌

エトポシドとして、通常成人１日 50mg を 21 日間連続経口投与し、１～２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、症状により適宜減量する。

国　名	販売名	会　社　名	発売年	剤　形	含　量	効能・効果	用法・用量
ドイツ	Exitop	Baxter Deutschland GmbH	1997	軟カプセル剤	50mg/カプセル 100mg/カプセル	小細胞・非小細胞肺癌、ホジキン・非ホジキン悪性リンパ腫、急性骨髄性白血病	成人１日100～200mg/m²を５日間連続経口投与し、３週間以上休薬する。
フランス	Celltop	Baxter S.A.S.	1997	軟カプセル剤	25mg/カプセル 50mg/カプセル 100mg/カプセル	精巣の胎児性癌、小細胞肺癌、胎盤内絨毛癌、既治療の乳癌、ホジキン・非ホジキン悪性リンパ腫、急性白血病	成人１日80～300mg/m²を21～28日間を１クールとし、３～５日間連続経口投与する。 成人１日50～100mg/m²を１ヶ月に21日間連続経口投与する。
イタリア	Lastet	Pharmacia Italia S.p.A.	1996	軟カプセル剤	25mg/カプセル 50mg/カプセル 100mg/カプセル	小細胞肺癌、精巣の胎児性癌、妊娠性絨毛癌、悪性リンパ腫、急性白血病	成人１日100～200mg/m²を５日間連続経口投与し、３週間以上休薬する。
中　国	Lastet	深圳万楽藥業有限公司	1996	軟カプセル剤	25mg/カプセル 50mg/カプセル	小細胞肺癌、悪性リンパ腫	Ｂ法の承認が無いこと以外は本邦と同様。
韓　国	Lastet	Dong-A Pharm	1993	硬カプセル剤	25mg/カプセル	本邦と同様。	本邦と同様。

上記を含み世界 44 カ国で販売又は承認されている。(2005 年５月現在)

但し、2003 年より硬カプセル剤を販売する韓国を除き、これらの国で許可されているカプセル剤はすべて軟カプセル剤であり、小型化した硬カプセル剤ではない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

	分類
FDA：Pregnancy Category	D
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy 4th)	D

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。[妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、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。また、マウスに本剤10mg/kg以上を投与した結果、マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がある。]

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。]

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

Category D

There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage.

These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

「医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書　エトポシド　卵巣癌」[9)]

７．公知申請の妥当性についてより抜粋

【公知申請の妥当性について】（安全性）

卵巣癌患者を対象に、本薬 50mg/m^2 を１日１回 21 日間連日経口投与した際の安全性が検討された文献報告の概略を以下に示す。

① 再発卵巣癌患者（99 例）を対象とした海外第Ⅱ相試験において、Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球減少 41.2%、好中球減少 45.4%、消化器毒性 15.5%、貧血 13.4%、血小板減少 9.3%、発熱及び神経毒性各 2.1%、疲労、肺障害、体重減少、肺炎及び肝障害各 1.0%に認められた（J Clin Oncol 1998; 16: 405-10)。

② 白金製剤不応又は白金製剤投与後 12 ヵ月以内に再発した卵巣癌患者（28 例）を対象とした海外第Ⅱ相試験において、Grade 3 又は 4 の主な有害事象は白血球減少 14 例、血小板減少６例で認められた（Ann Oncol 1994; 5: 656-7)。

さらに、国内において、本薬 50mg/m^2 又は 75mg/body の用量（体表面積を考慮した場合、本薬の製剤規格（25mg 及び 50mg 製剤）からも 50mg/m^2 に概ね該当する用量と想定）で検討された試験の安全性成績の概略を以下に示す。

③ 悪性腫瘍患者（肺癌７例、子宮頸癌２例、子宮体癌、卵巣癌及び喉頭癌各１例）を対象とした国内第Ⅰ相試験において、白血球減少は、25mg/body 群では認められず、50mg/body 群で 3/5 例（いずれも Grade 2、２例は体表面積 1.5m^2 未満)、75mg/body 群で４例全例に発現し、２例は Grade 3 以上であった（Grade 3 及び 4 各１例、いずれも体表面積 1.5m^2 未満)。その他の Grade 3 以上の副作用は、50mg/body 群で好中球減少が１例、75mg/body 群でヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、脱毛、倦怠感及び発熱が各１例で認められた。本試験の結果、DLT は白血球減少で、推奨用法・用量は１日１回 75mg/body（ただし、体表面積が 1.5m^2 未満又は強力な前治療が施行された症例で１日１回 50mg/body）の 21 日間連日経口投与後１週間休薬と判断された（癌と化学療法 1994; 21: 1633-9)。

④ 悪性リンパ腫患者（86 例）を対象とした国内後期第Ⅱ相試験において、本薬 50 又は 75mg/body（体表面積が 1.5m^2 以上かつ強力な前治療が施行されていない症例）が１日１回 21 日間連日経口投与された。75mg/body 群（７例）と 50mg/body 群（79 例）で発現率に 10%以上の差異がみられた副作用は、食欲不振（71.4%、40.5%)、悪心・嘔吐（57.1%、30.4%)、倦怠感（28.6%、17.7%)、ヘモグロビン減少（28.6%、57.0%)、血小板減少（0%、21.5%）及び GOT 上昇（28.6%、7.6%）であった（癌と化学療法 1994; 21: 2793-801)。

⑤ 非小細胞肺癌患者（23 例）を対象とした国内前期第Ⅱ相試験において、本薬 50 又は 75mg/body（体表面積が 1.5m^2 以上かつ強力な前治療が施行されていない症例）が１日１回 21 日間連日経口投与された。75mg/body 群と 50mg/body 群で副

作用の発現率の差異は、白血球減少（72.7%、50.0%）、好中球減少（54.5%、16.7%）で見られたが、他の副作用の発現率に大きな差異は認められなかった（日胸疾会誌 1995；33：1367-71）。

①及び②に示した海外試験の結果より、本薬 50mg/m^2 投与時に認められた Grade 3 以上の有害事象は、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。また、③～⑤の国内試験の検討結果より、75mg/body 群では、50mg/body 群と比較して骨髄抑制及び肝機能検査値異常が高く発現する傾向がみられるため、当該有害事象に対しては、現行添付文書に注意喚起されているとおり、頻回に血液検査を行う等、引き続き慎重な対応が必要と考える。加えて、消化器症状も強く発現する傾向があるため、患者状態を考慮して適切な対応が必要と考える。

以上より、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬・減量等が適切に実施されるのであれば、白金製剤抵抗性の日本人再発卵巣癌患者に対する、本薬の１日１回 50mg/m^2 の 21 日間連日経口投与は、管理可能と検討会議は考える。

＜参考＞

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 エトポシド 卵巣癌」

http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0521-5ad.pdf

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No.	LASS-10

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
https://mink.nipponkayaku.co.jp/

2018 年 10 月作成
LASS-10-DAI-201810-7-1-00