

---

**医薬品インタビューフォーム**日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

---

抗悪性腫瘍剤

**ラストット<sup>®</sup>注 100mg/5mL**

エトポシド製剤

Lastet<sup>®</sup> Inj. 100mg/5mL

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品* *注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ラストット注 100 mg/5mL : 1バイアル (5mL) 中エトポシド 100mg 含有
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 : 2006年7月21日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2006年12月8日 (販売名変更による) 発売年月日 : 1987年6月1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 <a href="https://mink.nipponkayaku.co.jp/">https://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

本 I F は 2019 年 3 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。

# I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. I Fとは

I F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I F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I F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。

### 【I F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。
- ②I F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「I F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。

#### 【I Fの作成】

- ①I F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。  
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。  
③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI F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。

#### 【I Fの発行】

- ①「I F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、「I F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I Fが改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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もあり、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

I F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。I F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、I F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. 注射剤の調製法……………7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………7
5. 製剤の各種条件下における安定性……………8
6. 溶解後の安定性……………8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………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……………11

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………13
2. 薬理作用……………13

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………17
2. 薬物速度論的パラメータ……………18
3. 吸収……………19
4. 分布……………19
5. 代謝……………21
6. 排泄……………21
7. トランスポーターに関する情報……………21
8. 透析等による除去率……………21

## 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……………22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………22
5. 慎重投与内容とその理由……………22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………23
7. 相互作用……………24
8. 副作用……………24
9. 高齢者への投与……………30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………30
11. 小児等への投与……………31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………31
13. 過量投与……………31
14. 適用上の注意……………32

15. その他の注意	33	XI. 文献	
16. その他	33	1. 引用文献	40
		2. その他の参考文献	42
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		<b>XII. 参考資料</b>	
1. 薬理試験	34	1. 主な外国での発売状況	43
2. 毒性試験	34	2. 海外における臨床支援情報	43
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>		<b>XIII. 備考</b>	
1. 規制区分	37	その他の関連資料	44
2. 有効期間又は使用期限	37		
3. 貯法・保存条件	37		
4. 薬剤取扱い上の注意点	37		
5. 承認条件等	37		
6. 包装	37		
7. 容器の材質	37		
8. 同一成分・同効薬	37		
9. 国際誕生年月日	37		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37		
11. 薬価基準収載年月日	38		
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	38		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	39		
14. 再審査期間	39		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39		
16. 各種コード	39		
17. 保険給付上の注意	39		



# 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-Juslèn 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 はエトポシドを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、静脈内投与及び経口投与のいずれにおいても肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病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) (現 ブリストル・マイヤーズ スクイブ(株)) がエトポシドの注射剤及び経口剤について共同開発を行い、1987年3月に製造承認された。その後、1990年9月にアンプル容器からバイアル容器に変更した。

また、2004年5月31日付けで胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、2005年2月14日付けで小児悪性固形腫瘍(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)の効能・効果及び用法・用量が承認追加となった。

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」に基づき販売名に含量の表示を含めることとし、2006年7月21日に「ラステット注100mg/5mL」として承認された。

また、2019年3月26日付けで腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置の効能・効果及び用法・用量が承認追加となった。

なお、本剤の再審査結果は1995年3月9日に通知されている。

## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

エトポシドの前臨床試験及び臨床試験の成績等から特徴及び有用性を要約すると次のとおりである。

(1) エトポシドは植物由来のポドフィロトキシンの半合成誘導体である。主たる標的器官はリンパ系、呼吸器系、生殖器及び消化器系である。

(「II. 名称に関する項目」及び「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」を参照)

(2) エトポシドは各種可移植性腫瘍に対し効果がみられ、広い抗腫瘍スペクトラムを有する (in vitro, in vivo)。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照)

(3) エトポシドは、細胞周期のS期及びG<sub>2</sub>/M期にある細胞に対して、殺細胞作用を示す。その作用機序はDNAの複製に関する酵素の1つであるトポイソメラーゼII (Topo-II)の活性を阻害する等が考えられる。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」を参照)

(4) 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。

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」を参照)

(5) エトポシドの奏効率は肺小細胞癌 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) である。

(「V. 治療に関する項目」の「3. (2) 臨床効果」を参照)

(6) 本剤における重大な副作用として汎血球減少等の骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー及び間質性肺炎が報告されている。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. (2) 重大な副作用と初期症状」を参照)

(7) 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%、けん怠感 19.4%、発熱 10.2%、口内炎 9.7% などであった。〔再審査終了時〕

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. (1) 副作用の概要」を参照)



## Ⅱ. 名称に関する項目

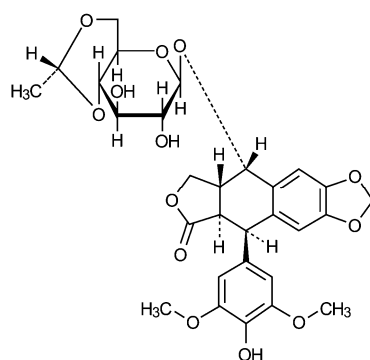
### 1. 販売名

- (1) 和名 ラステット®注 100mg/5mL  
(2) 洋名 Lastet®Inj. 100mg/5mL  
(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*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-{ [4,6-*O*-(1*R*)-Ethylidene-β-*D*-glucopyranosyl] oxy}-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5,8,8*a*,9-tetrahydrofuro [3',4':6,7] naphtho [2,3-*d*] [1,3] dioxol-6(5*aH*)-one  
(IUPAC)  
4'-demethylepipodophyllotoxin 9-(4,6-*O*-ethylidene-β-*D*-gluco pyranoside)  
(INN)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: NK171

### 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

白色の結晶又は結晶性の粉末

### (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 1 g 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 ヶ月間、40℃、75%RH で 6 ヶ月間又は 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
メタノール	290 (肩) 284	74.4
エタノール	290 (肩) 283	75.6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		室温	ガラスびん密栓	39 箇月	変化なし*
苛酷試験	温度	40℃	ガラスびん密栓	6 箇月	変化なし*
		50℃		3 箇月	変化なし*
	湿度	40℃	ガラスびん開放	6 箇月	変化なし*
		75%RH			
		40℃ 85%RH		6 箇月	変化なし*
光	白色蛍光灯 1000 ルクス	ビニール袋密閉	30 日	変化なし*	

測定項目：性状、確認試、旋光度、純度試験、乾燥減量（%）、含量（%）

\*変化なしは規格値内の変動であることを示す。

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。

#### 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*	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
	pH 6 水溶液*		
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 micro ELP が生成する。micro 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ニン-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ニン

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 5mg にメタノール 5mL を加えて溶かし、1N 塩酸試液 5mL を加えて約 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 0.01g にメタノール 1mL を加え、加温して溶かし、冷後、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 3mL を加えて強く振り混ぜるとき、下層は赤色～赤だいたい色を呈する。
- 3) 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。

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

# 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：注射剤

外観及び性状：微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の液

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

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)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル（5 mL）中にエトポシド 100mg を含有する。

(2) 添加物

ラステット注 100 mg/5mL は、1 バイアル（5mL）中に次の成分を含有する。

添加物・含有量	ポリソルベート	400 mg
	クエン酸	
	マクロゴール 400	300 mg
	エタノール	適量

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

## 3. 注射剤の調製法

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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃	無色アンプル/紙箱	42 箇月	変化なし*
苛酷試験	温度	40℃	無色アンプル/紙箱	6 箇月	変化なし*
		50℃		3 箇月	変化なし*
	光	白色蛍光灯 1000 ルクス	無色アンプル	30 日	変化なし*
		自然直射光		無色アンプル	5 日

試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量（%）

\*変化なしは規格値内の変動であることを示す。

### 6. 溶解後の安定性

本剤の希釈倍率による使用時間の制限

ラステット注 100mg/5mL と輸液の配合において、輸液による希釈倍率が低い場合には、輸液中において結晶が析出することが予想された。

輸液中のエトポシド濃度が高い程、結晶析出までの時間が短く、試験を行った最高濃度 1 mg/mL では 30 分であった（下表）。

希釈用輸液：生理食塩液

希釈倍率	輸液中のエトポシド濃度 (mg/mL)	結晶析出までの最小時間	希釈後の使用制限時間
100	0.2	9時間	6時間以内
50	0.4	4.5時間	3時間以内
40	0.5	4.5時間	3時間以内
33	0.6	3時間	2.5時間以内
25	0.8	45分	30分以内
20	1.0	30分	20分以内

### 7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

ラステット注 100mg/5mL と電解質輸液、糖輸液、糖電解質輸液、糖アミノ酸輸液と混合し、混合直後、3、6、24 時間後に外観変化を肉眼にて観察し、pH を pH メーターを用いて測定した。また、混合直後、6、24 時間後にエトポシドの含量を HPLC 法により測定した。含量は 24 時間後でも 90%以上の残存率を示した。

(医薬ジャーナル 23(7):1423-1434, 1987 参照)

### 8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分 の確認試験法	<p>1) 本品の表示量に従いエトポシド 5 mg に対応する量を取り、メタノール 5 mL を加えて混和し、1N 塩酸試液 5 mL を加えて約 90°C で 30 分間加熱した後、溶媒を減圧で留去する。残留物に水 20 mL 及びクロロホルム 10 mL を加えて強く振り混ぜ、この水層 1 mL にアントロンの硫酸溶液(1→500) 2 mL を加えて振り混ぜるとき、液は青緑色を呈する。</p> <p>2) 本品の表示量に従いエトポシド 0.01g に対応する量を取り、過ヨウ素酸カリウム試液 1 mL を加えて 10 分間放置する。この液に塩化ナトリウム試液 1 mL 及びクロロホルム 3 mL を加えて強く振り混ぜるとき、下層は赤色～赤だいたい色を呈する。</p> <p>3) 本品の表示量に従いエトポシド 0.01g に対応する量を取り、メタノールを加えて 100 mL とする。この液につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 281～285 nm に吸収の極大を示し、波長 290 nm 付近に吸収の肩を示す。</p>
10. 製剤中の有効成分 の定量法	液体クロマトグラフィー
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	該当しない
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、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）

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

## 2. 用法及び用量

1. エトポシドとして、1 日量 60~100mg/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（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/m<sup>2</sup>（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。

腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置の場合

4. 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤の投与時には予め 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。

〔「適用上の注意」の項参照〕

(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（ブレオマイシン塩酸塩、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を熟読すること。

(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を熟読すること。

(4) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。



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<sup>1-9)</sup>

エトポシド静脈内投与試験における疾患別、奏効率及び効果発現、PRまでの日数及び投与量は次表の通りである。(第2相臨床試験)

疾患名	奏効率 (%)	PRまでの平均日数 (日)	PRまでの平均投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	PRの持続期間 (日)	CRまでの平均日数 (日)	CRまでの平均投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	CRの持続期間 (日)
肺小細胞癌	40/118 (33.9)	20±13	477±227	54±22	—	—	—
悪リンパ性腫	ホジキン病	2/6 (33.3)	16±10	470±213	19±15	35±26	751±376
	非ホジキンリンパ腫	27/65 (41.5)					
	小計	29/71 (40.8)					
急性白血病	14/56 (25.0)	20±12	462±202	9±11	28±15	626±168	78±108
睾丸腫瘍	7/50 (14.0)	16±6	336±62	55±22	10 (1例)	308	119
膀胱癌	5/43 (11.6)	36±7	586±152	49±22	—	—	—
絨毛性疾患	絨毛癌	10/17 (58.8)	33±13	754±252			167±175
	侵入奇胎	6/7 (85.7)					
	胞状奇胎	4/4 (100)					
	存続絨毛症	25/28 (89.3)					
小計	45/56 (80.4)						

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

第1相試験

癌患者に対して、研究Ⅰでは単回投与35例、5日間投与29例、研究Ⅱでは、5日間投与20例の単回投与試験および5日間投与試験を実施した。

本剤のDose Limiting Factorは白血球減少であり、単回投与の最大耐量は540mg/m<sup>2</sup>と考えられた。5日間投与の最大耐量は研究Ⅰで130~140mg/m<sup>2</sup>、研究Ⅱで116mg/m<sup>2</sup>であった。

白血球減少は投与開始日より約2週後に最低値となり、回復には約1~3週が必要であった。

副作用症状は脱毛が約半数の症例にみられ、次いで消化器症状が多くみられた。第2相試験における用法・用量は、研究Ⅰでは60~100mg/m<sup>2</sup>/dayを5日間投与し3~4週間ごとに繰り返す方法、研究Ⅱでは80~100mg/m<sup>2</sup>/dayを5日間投与し4~5週間ごとに繰り返す方法が適切と判断された。

注) 本剤の承認された用法・用量については「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」を参照すること

## V. 治療に関する項目

(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	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)	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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/m<sup>2</sup>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。</p> <p>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。</p> <p>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 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%)、Al-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。</p>
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<sup>10)・11)・12)</sup>

作用部位：腫瘍細胞

作用機序：

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°C にて一定時間培養し、次いで <sup>3</sup>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 5 µg/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。0.5 µg/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 50 µg/mL の濃度でエトポシド 5 µg/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*)

<sup>3</sup>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°C 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 5 µg/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 <sup>3</sup>H-DNA とエトポシドを 37°C 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°C 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 5 µg/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°C にて培養し

## VI. 薬効薬理に関する項目

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*)

P 388 白血病細胞をエトポシドと共に 37°C 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>/M 期に発現量が最大になることが知られている<sup>13)</sup>。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<sub>2</sub>/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<sup>14)</sup> 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。

注) 本剤の承認された効能・効果については、「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」を参照すること

(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<sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (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

(社内資料)

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<sup>13)</sup> (*in vivo*)

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 <sup>a)</sup>	
[マウス腫瘍]						
L1210	白血病	CDF <sub>1</sub> , ♀	ip	1×10 <sup>5</sup>	ip, po	days1~9 60 MST <sup>b)</sup>
P388	白血病	CDF <sub>1</sub> , ♀	ip	1×10 <sup>6</sup>	ip, po	days1~9 60 MdST <sup>c)</sup>
Colon26	大腸癌	CDF <sub>1</sub> , ♂	ip	2.5×10 <sup>5</sup>	ip,	days1, 5 60 MdST
Colon38	大腸癌	BDF <sub>1</sub> , ♂	SC	15mg	ip, po	days2, 9 20 MTS <sup>d)</sup>
Lewis	肺癌	BDF <sub>1</sub> , ♀	iv	1×10 <sup>5</sup>	ip, po	days1~5 60 MdST
B16	メラノーマ	BDF <sub>1</sub> , ♂	ip	5×10 <sup>5</sup>	ip,	days1~9 60 MdST
M5076	卵巣癌	BDF <sub>1</sub> , ♀	ip	1×10 <sup>6</sup>	ip,	days1~9 60 MdST
Ehrlich	癌	ICR, ♀	ip	1×10 <sup>6</sup>	ip, po	days1~9 75 MST
[ラット腫瘍]						
腹水肝癌	AH66	Donryu, ♀	ip	1×10 <sup>6</sup>	ip,	days1~9 60 MST
腹水肝癌	AH66F	Donryu, ♀	ip	1×10 <sup>6</sup>	ip, po	days1~9 60 MST

a) 腫瘍移植日を day0 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

## VI. 薬効薬理に関する項目

エトポシドの Maus・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 <sup>a)</sup>	最大T/C(%)	生残動物数 <sup>b)</sup>	至適投与量 <sup>a)</sup>	最大T/C(%)	生残動物数 <sup>b)</sup>
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 <sup>c)</sup>	ID <sub>50</sub> =13mg/kg/日 <sup>d)</sup>			ID <sub>50</sub> =170mg/kg/日 <sup>d)</sup>		

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<sub>50</sub>：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)<sup>13)</sup> (*in vivo*)

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<sup>15)</sup> (*in vivo*)

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。

注) 本剤の承認された効能・効果については、「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」を参照すること

### (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

(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

「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

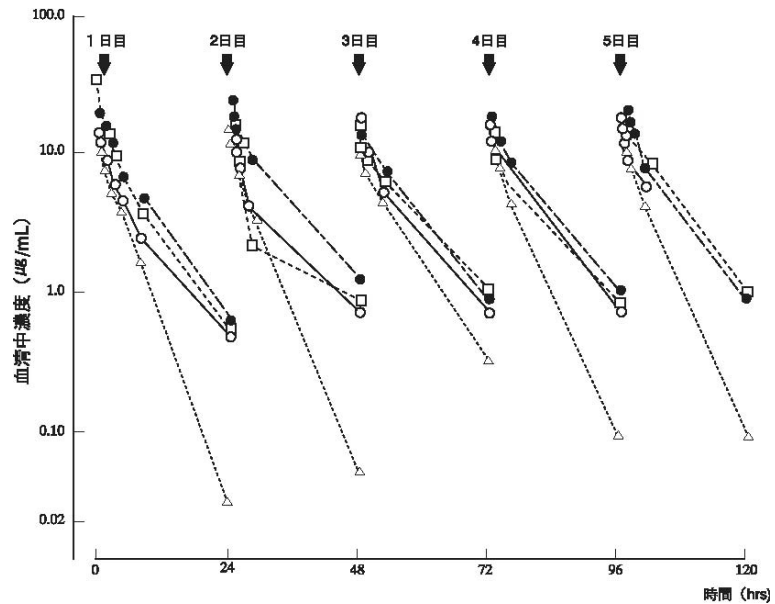
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

ヒト静脈内投与後の血中濃度の推移<sup>16)</sup>

癌患者にエトポシドを静脈内投与し未変化エトポシドを HPLC によって定量したときの血中濃度の推移と薬動学的パラメータを次の図表に示した。

癌患者への5日間連日点滴静脈内投与において、血中濃度の推移は二相性の減衰曲線を示し、初回投与後の半減期 ( $t_{1/2}$ ) は  $\alpha$  相で 0.13~0.39 時間 (平均 0.28 時間、 $n=4$ 、 $\beta$  相で 3.33~4.85 時間 (平均 4.06、 $n=4$ ) 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% (平均 51%、 $n=3$ ) であった。



Pharmacokinetics parameter

Symbol	No.	Pts.	Sex	Age	BSA (m <sup>2</sup> )	Primary ca.	Dose		Infusion		Pharmacokinetic parameters					
							mg/m <sup>2</sup> /day	mg/body/day	Rate (mL/min)	Vol (mL)	Day1			Day5		
											$T_{1/2 \alpha}$	$T_{1/2 \beta}$	AUC	$T_{1/2 \alpha}$	$T_{1/2 \beta}$	AUC
△---	1	T. S.	♂	74	1.65	Stomach	80	130	5.00	325	0.39	3.33	45.9	0.40	4.08	53.1
○---	2	S. H.	♀	66	1.63	Thyroid	80	130	5.00	325	0.31	4.03	57.9	0.23	3.92	68.3
□---	3	M. Y.	♀	63	1.52	Thyroid	120	180	3.16	300	0.13	4.85	95.7	0.26	5.13	115.6
●---	4	K. O.	♀	40	1.34	Breast	120	160	3.38	270	0.30	4.01	94.8	0.77	6.48	125.8

## VII. 薬物動態に関する項目

(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	該当しない
(3) バイオアベイラビリティ	該当しない
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス <sup>17)</sup>	<p>&lt;外国人データ&gt;</p> <p>全身クリアランス Total clearance (<math>Cl_{TB}</math>) : 21.4 (12.0~40.4) mL/分/m<sup>2</sup></p> <p>腎クリアランス Renal clearance (<math>Cl_r</math>) : 7.7 (4.1~12.0) mL/分/m<sup>2</sup></p> <p>その他のクリアランス Nonrenal clearance (<math>Cl_{nr}</math>) : 15.0 (3.5~30.4) mL/分/m<sup>2</sup></p>
(6) 分布容積 <sup>17)</sup>	<p>&lt;外国人データ&gt;</p> <p>Volume of distribution (area) : 0.26 (0.14~0.51) L/kg</p> <p>Volume of distribution at steady state : 0.18 (0.09~0.34) L/kg</p>
(7) 血漿蛋白結合率	<p>&lt;in vitro 試験&gt;</p> <p>ヒト新鮮血漿に [<sup>3</sup>H]ー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。</p>



3. 吸収	該当しない
4. 分布 <sup>18)</sup>	該当資料なし
(1) 血液-脳関門通過性	<p>〈参考〉</p> <p>ドンリュウ系雄性ラット(n=3)に<sup>3</sup>H-エトポシドを単回静脈内投与したとき、脳への分布がほとんど見られないことから、エトポシドは血液-脳関門を通過しにくいと考えられる。(「VII. 薬物動態に関する項目」の「4. (5) その他の組織への移行性」を参照)</p>
(2) 血液-胎盤関門通過性	<p>〈参考〉</p> <p>SD系ラット(妊娠19~29日目、n=3)に[<sup>3</sup>H]-エトポシドを静脈内投与したとき、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であった。</p>
(3) 乳汁への移行性	<p>〈参考〉</p> <p>SD系ラット(母獣、分娩後14~15日目、n=3)に[<sup>3</sup>H]-エトポシドを静脈内投与したとき、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。</p>
(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	<p>〈参考1〉</p> <p><sup>3</sup>H-エトポシドをラットに単回静脈内投与したときの組織及び臓器内濃度</p> <p>ドンリュウ系雄性ラット(n=3)に<sup>3</sup>H-エトポシドを単回静脈内投与した時の組織・臓器内濃度は投与後24時間以内では、薬物の大半は小腸および盲腸内容物に存在した。これはエトポシドの主排泄経路が胆汁であることを示している。その他の組織・臓器の分布は肝臓および腎臓に多く、膀胱、肺、副腎、軟骨、腸間膜リンパ、皮膚に比較的多く分布した。</p> <p>すべての組織・臓器内濃度は血中濃度と同様に速やかに減衰し、蓄積性は認められなかった。</p>

## VII. 薬物動態に関する項目

<sup>3</sup>H-エトポシドをラットに単回静脈内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	1時間	2時間	4時間	24時間	48時間
血液	1.547	0.833	0.576	0.282	0.176	0.175
大脳	0.047	0.031	0.029	0.012	0.005	0.005
小脳	0.120	0.034	0.057	0.009	0.005	0.007
骨髄 <sup>a)</sup>	0.034	0.037	0.028	0.021	0.012	0.042
睾丸	0.246	0.142	0.084	0.053	0.033	0.028
皮膚	1.117	0.511	0.224	0.126	0.085	0.137
軟骨	1.087	0.722	0.501	0.161	0.088*	0.079
副腎	1.294	0.654	0.396	0.171	0.110*	0.095
筋肉	0.851	0.386	0.169	0.099	0.037	0.023
胸腺	0.640	0.258	0.132	0.058	0.043	0.044
膵臓	0.758	0.320	0.203	0.112	0.046	0.041
脾臓	0.609	0.468	0.313	0.170	0.168	0.147
腸間膜リンパ	0.757	0.297	0.215	0.170	0.062	0.126
膀胱	2.568	1.674	1.736	0.344	0.111*	0.116
心臓	0.891	0.366	0.260	0.106	0.048	0.038
肺	1.125	0.528	0.354	0.194	0.108	0.090
腎臓	5.647	3.150	1.375	0.852	0.703	0.523
肝臓	7.635	4.215	2.137	0.995	0.269	0.191
胃 <sup>b)</sup>	12.319	13.986	2.232	3.280	4.298	0.595
小腸 <sup>b)</sup>	480.690	556.207	635.012	467.103	5.428	2.194
盲腸 <sup>b)</sup>	8.308	8.526	37.260	306.000	15.724*	3.380
大腸 <sup>b)</sup>	3.554	4.190	1.663	5.933	8.609	2.532

投与量は4.80mg/808.0µCi/kg

\* : 2匹のラットの平均値

a) : 大腿骨1本中のエトポシド総量 b) : 臓器及び内容物中のエトポシド総量

### 〈参考2〉

<sup>3</sup>H-エトポシドを担癌ラットに静脈内投与したときの組織及び臓器内濃度

ドンリュウ系雌性ラット(n=3)に腹水肝癌 AH-66F を背部皮下に 10<sup>6</sup>個移植し、担癌ラットとして使用した。このラットに<sup>3</sup>H-エトポシドを、静脈内投与し、所定時間後の組織・臓器内濃度を測定した。静脈内で癌組織内濃度は血中濃度と同様に推移した。癌組織内濃度の対血中濃度は静脈内で0.5で、エトポシドはAH-66Fによる癌組織へよく分布していた。

<sup>3</sup>H-エトポシドを担癌ラットに静脈内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	1時間	2時間	4時間	24時間	48時間
血液	2.690	1.567	0.830	0.246	0.101	0.070
子宮	2.253	1.172	0.729	0.134	0.086	0.063
卵巣	1.759	1.101	0.533	0.144	0.067	0.050
癌	1.719	0.988	0.508	0.086	0.045	0.029
腎臓	8.243	4.841	2.753	0.956	0.508	0.482
肝臓	6.837	4.684	1.896	0.336	0.125	0.084

静脈内投与は 4.42mg/394.6µCi/kg。但し、投与後 30 分の数値のうち、1匹のみ 4.17mg/362.5µCi/kg の投与量

5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	エトポシドを静脈内投与したとき、血漿中にはエトポシドに対して、1/1200～1/10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 <sup>19)</sup>	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	該当しない
(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	ヒトにエトポシドを静脈内投与したとき 24 時間後の尿中には投与量の 39.6～49.1%のエトポシドおよび代謝物が排泄された。
(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】

- (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。

## 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  
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当資料なし

## 4. 用法及び用量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」の「2. 用法及び用量」を参照すること。

## 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  
[「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。]

## 6. 重要な基本的注意 とその理由及び処 置方法<sup>16, 20-28)</sup>

### 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。<sup>16, 20)</sup>
- 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(2)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。<sup>21-26)</sup>
- (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。<sup>27, 28)</sup>

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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

##### 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。

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

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〕

#### (2) 重大な副作用と初期症状

##### (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 (頻度不明)** : ショック、アナフィラキシー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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (3) その他の副作用

(2) その他の副作用			
	10%以上 又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
肝臓	AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇	ビリルビン上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、A1-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 <sup>注)</sup>		発疹	
皮膚	脱毛		紅斑、痒痒、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、注 射部位反応* (発 赤、腫脹、疼痛、 壊死、硬結等)		顔面潮紅、浮腫、血清 総蛋白減少、味覚異常

\*：頻度不明  
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

#### <副作用及び臨床検査値の変動>

副作用解析対象例 4,586 例中、脱毛 (44.4%)、食欲不振 (49.5%)、嘔気 (39.9%)、嘔吐 (30.3%)、口内炎 (9.7%)、下痢 (6.1%)、倦怠感 (19.4%)、発熱 (10.2%)、頭痛 (2.8%)、腹痛 (2.5%)、発疹 (2.3%) などが認められた。

臨床検査値の異常としては、白血球減少 (68.5%)、赤血球障害 (51.8%)、血小板減少 (46.0%) などの骨髄障害が主に認められた。また、AST (GOT) (10.7%)、ALT (GPT) (12.6%)、 $\gamma$ -GTP (4.4%)、A1-P (4.4%)、血清ビリルビン (3.5%) の上昇などの肝機能検査値異常及び BUN (5.9%)、血中クレアチニン (2.8%) の上昇などの腎機能検査値異常が認められた。

	承認時	使用成績調査 (昭和62年3月31日～ 平成5年3月末日)
調査施設数	164	774
調査症例数	561	4,025
副作用発現症例数	543	3,547
副作用発現件数	2,725	19,611
副作用発現症例率	96.79%	88.12%
副作用の種類	症例数及び件数 (%)	
皮膚・皮膚付属器障害	422 (75.22)	1,712 (42.53)
紅斑	1 (0.18)	3 (0.07)
ざ瘡	3 (0.53)	—

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	承認時	使用成績調査 (昭和62年3月31日～ 平成5年3月末日)
そう痒感	7 ( 1.25)	9 ( 0.22)
脱毛	417 (74.33)	1,617 (40.17)
膿疱性皮疹	1 ( 0.18)	—
発疹	17 ( 3.03)	88 ( 2.19)
皮膚萎縮	1 ( 0.18)	—
色素沈着	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)
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	17 ( 3.03)	214 ( 5.32)
肩こり	1 ( 0.18)	1 ( 0.02)
手指のこわばり	—	1 ( 0.02)
意識障害	—	3 ( 0.07)
知覚異常	—	2 ( 0.05)
錐体外路障害	—	1 ( 0.02)
頭痛	7 ( 1.25)	122 ( 3.03)
頭重	1 ( 0.18)	1 ( 0.02)
下肢しびれ	—	5 ( 0.12)
しびれ	—	6 ( 0.15)
四肢しびれ	—	5 ( 0.12)
手指しびれ	—	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	3 ( 0.53)	6 ( 0.15)
頭のふらつき	—	1 ( 0.02)
末梢神経障害	5 ( 0.89)	36 ( 0.89)
視神経萎縮	—	1 ( 0.02)
舌のしびれ	—	1 ( 0.02)
舌のもつれ	—	1 ( 0.02)
顔面神経麻痺	—	1 ( 0.02)
嗄声	—	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 ( 0.18)	3 ( 0.07)
難聴	1 ( 0.18)	1 ( 0.02)
聴覚障害	—	1 ( 0.02)
耳鳴	—	1 ( 0.02)
その他の特殊感覚障害	—	5 ( 0.12)
味覚異常	—	2 ( 0.05)
味覚変化	—	2 ( 0.05)
にがみ	—	1 ( 0.02)
精神障害	—	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)



VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	承認時	使用成績調査 (昭和62年3月31日～ 平成5年3月末日)
消化管障害	346 (61.68)	2,563 (63.68)
消化管出血	1 (0.18)	—
麻痺性イレウス	1 (0.18)	—
イレウス	—	3 (0.07)
嘔気	214 (38.14)	1,615 (40.12)
嘔吐	93 (16.58)	1,297 (32.22)
口角炎	—	1 (0.02)
下痢	50 (8.91)	231 (5.74)
口内炎	77 (13.73)	367 (9.12)
肛門疾患	1 (0.18)	—
肛門疼痛	2 (0.36)	—
しゃっくり	—	6 (0.15)
食欲不振	272 (48.48)	1,997 (49.61)
腸穿孔	—	1 (0.02)
腹痛	15 (2.67)	101 (2.51)
心窩部不快感	1 (0.18)	1 (0.02)
腹部不快感	1 (0.18)	—
便秘	11 (1.96)	70 (1.74)
腹部膨満感	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 (0.02)
胸やけ	—	1 (0.02)
肛門周囲炎	—	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)
肝臓・胆管系障害	105 (18.72)	659 (16.37)
肝機能障害	—	1 (0.02)
AST (GOT) 上昇	71 (12.66)	421 (10.46)
ALT (GPT) 上昇	88 (15.69)	492 (12.22)
血清ビリルビン上昇	7 (1.25)	153 (3.80)
γ-GTP上昇	1 (0.18)	200 (4.97)
代謝・栄養障害	89 (15.86)	223 (5.54)
AG比異常	16 (2.85)	—
LDH低下	—	1 (0.02)
Al-P上昇	32 (5.70)	169 (4.20)
LDH上昇	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	—	5 (0.12)
血清総蛋白減少	31 (5.53)	14 (0.35)
血中ナトリウム低下	—	12 (0.30)
電解質異常	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 (0.02)
血清カルシウム低下	—	1 (0.02)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	承認時	使用成績調査 (昭和62年3月31日～ 平成5年3月末日)
心・血管障害(一般)	5 (0.89)	16 (0.39)
心電図異常	4 (0.71)	14 (0.35)
血圧低下	1 (0.18)	2 (0.05)
心拍数・心リズム障害	9 (1.60)	49 (1.22)
心悸亢進	3 (0.53)	—
動悸	1 (0.18)	—
頻脈	7 (1.25)	44 (1.09)
不整脈	—	5 (0.12)
心室性期外収縮	—	3 (0.07)
血管(心臓外)障害	6 (1.07)	1 (0.02)
静脈炎	4 (0.71)	1 (0.02)
血管痛	3 (0.53)	—
呼吸器系障害	4 (0.71)	9 (0.22)
PaO <sub>2</sub> 低下	—	1 (0.02)
血痰	1 (0.18)	—
呼吸困難	—	1 (0.02)
息切れ	2 (0.36)	1 (0.02)
呼吸不全	1 (0.18)	1 (0.02)
喘鳴	—	1 (0.02)
肺炎	—	1 (0.02)
肺線維症	—	2 (0.05)
咳	—	1 (0.02)
間質性肺炎	—	1 (0.02)
赤血球障害	262 (46.70)	2,115 (52.55)
赤血球増多	—	1 (0.02)
貧血	262 (46.70)	1 (0.02)
赤血球減少	—	1,982 (49.24)
ヘマトクリット値減少	—	19 (0.47)
ヘモグロビン減少	—	2,031 (50.46)
網赤血球減少	—	2 (0.05)
白血球・網内系障害	398 (70.94)	2,756 (68.47)
顆粒球減少	—	2 (0.05)
骨髄抑制	—	8 (0.20)
白血球減少	398 (70.94)	2,742 (68.12)
白血球増多	—	3 (0.07)
好中球減少	—	1 (0.02)
単球増多	—	1 (0.02)
リンパ球増多	—	1 (0.02)
汎血球減少症	—	5 (0.12)
血小板・出血凝血障害	189 (33.69)	1,923 (47.78)
血小板増加	—	1 (0.02)
血小板減少	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 (0.18)	—

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	承認時	使用成績調査 (昭和62年3月31日～ 平成5年3月末日)
泌尿器系障害	68 (12.12)	318 (7.90)
尿NAG上昇	—	1 (0.02)
血中クレアチニン上昇	15 (2.67)	114 (2.83)
クレアチニン・クリアランス低下	1 (0.18)	9 (0.22)
血尿	6 (1.07)	5 (0.12)
腎機能障害	—	1 (0.02)
蛋白尿	8 (1.43)	79 (1.96)
排尿困難	1 (0.18)	—
BUN上昇	45 (8.02)	225 (5.28)
頻尿	1 (0.18)	—
急性腎不全	—	1 (0.02)
女性生殖(器)障害	—	1 (0.02)
外陰膺炎	—	1 (0.02)
一般的全身障害	207 (36.90)	979 (24.32)
頭痛	4 (0.71)	—
全身痛	—	1 (0.02)
アレルギー反応	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	1 (0.18)	5 (0.12)
下肢痛	—	2 (0.05)
腰痛	1 (0.18)	1 (0.02)
発熱	91 (16.22)	377 (9.37)
全身倦怠	156 (27.81)	733 (18.21)
浮腫	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)
アナフィラキシー・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)
下肢浮腫	—	1 (0.02)
顔面熱感	—	1 (0.02)
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	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 (0.02)
カンジダ症	—	1 (0.02)

(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

該当しない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。  
「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「2. 禁忌内容とその理由」、「8. (2) 重大な副作用と初期症状、(3) その他の副作用、(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照すること。

### 9. 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。

### 10. 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である<sup>29~32)</sup>。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<sup>33)</sup>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<sup>34)</sup>、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<sup>35)</sup>。

\* 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

- (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。

### 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

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 14. 適用上の注意<sup>36, 37)</sup>

#### (1) 調製時

- 1) 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) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

#### (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・壊死等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慎重に投与すること。

#### (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。<sup>36)</sup>
- 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。<sup>37)</sup>
- 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) 本剤を希釈せずに用いると、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に、ひび割れが発生し漏出するので、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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 15. その他の注意<sup>38, 39)</sup>

- (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。
- (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。
- (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。

### 16. その他

該当資料なし

# 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 Tween80 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<sup>40)</sup>

単回投与毒性試験 (LD<sub>50</sub>・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



IX. 非臨床試験に関する項目

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

41-44)

反復投与毒性試験① (最大無作用量、回復試験) <sup>41, 42)</sup>

動物	ラット		イヌ	
	腹腔内	経口	静脈内	経口
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(精巢) 消化管(小腸・大 腸)腹腔内漿膜	リンパ系器官(胸 腺) 雄生殖器(精巢・ 精巢上体)	リンパ系器官(胸 腺・リンパ節) 造血系器官(骨 髄・脾) 雄生殖器(精巢) 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(精巢) 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。

反復投与毒性試験② <sup>43, 44)</sup>

動物	ラット		イヌ	
	腹腔内	経口	静脈内	経口
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(精巢) 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(精巢) 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(精巢) 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(精巢) 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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

45-47)

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。

#### 1) 生殖試験

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<sup>48)</sup>

#### 遺伝子変異原性

##### 1) 復帰変異試験（Ames 試験）

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

##### 2) 修復試験

*Bacillus subtilis* H17rec<sup>+</sup> 及び M45rec<sup>-</sup> 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  $1.8 \times 10^{-5} \sim 9.0 \times 10^{-3} \text{g/mL}$  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

##### 1) 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：ラステット注 100mg/5 mL 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：エトボシド 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（バイアル及び外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	室温保存
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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照すること。
(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）	くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」を参照すること。
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	1 バイアル、10 バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ベプシド注 100mg
9. 国際誕生年月日	1976年2月17日
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7月21日 <承認番号> 21800AMX10510

## X. 管理的事項に関する項目

	<p>&lt;参考&gt; 旧販売名：ラステット注 製造販売承認年月日：1987年3月31日（アンプル） 1990年9月28日（バイアル） 承認番号：(62AM) 第421号</p>
11. 薬価基準収載年月日	2006年12月8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	<p>(1) 効能・効果追加</p> <p>2004年5月31日 胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）</p> <p>2005年2月14日 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）</p> <p>2019年3月26日 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置</p> <p>(2) 用法・用量追加</p> <p>2004年5月31日 胚細胞腫瘍に対して用法・用量追加 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量 100mg/m<sup>2</sup>（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。</p> <p>2005年2月14日 小児悪性固形腫瘍に対して用法・用量追加 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 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/m<sup>2</sup>（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。</p> <p>2019年3月26日 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置に対して用法・用量追加 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置の場合 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。</p>

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
再審査結果通知年月日：1995年3月9日  
薬事法第14条第2号各号(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  
6年間(1987年3月31日～1993年3月30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)コード | 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 |
|---------------------|------------|-------------------|-----------|
| ラステット注<br>100mg/5mL | 109193901  | 4240403A2042      | 620004777 |
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 第二相試験  
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) 門 政男他：共同研究による Etoposide(VP-16)注射剤の原発性肺癌に対する  
Phase II Study  
癌と化学療法 13 (1) : 116-121, 1986
- 4) 今野 淳他：小細胞癌を中心とした切除不能肺癌に対する VP-16-213 の Phase II  
Study  
癌と化学療法 13 (4) : PART. I 931-937, 1986
- 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) 鈴木騏一他：Etoposide(VP-16)の尿路性器悪性腫瘍に対する Phase II Study  
癌と化学療法 13 (9) : 2772-2779, 1986
- 7) 森山美昭他：悪性リンパ腫および急性白血病に対する Etoposide(VP-16)点滴静  
注投与の Phase II Study  
臨床血液 26 (11) : 1774-1784, 1985
- 8) 阿曾佳郎他：共同研究による Etoposide(NK-171)の尿路性器悪性腫瘍に対する  
Phase II Study  
癌の臨床 31 (8) : 944-952, 1985
- 9) 竹内正七他：絨毛性疾患に対する Etoposide(NK-171)の Phase II Study  
日本癌治療学会誌 21 (6) : 1266-1276, 1986
- 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 Topoi-  
somerase 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) 涌井 昭他 : 静注による VP-16-213 (Etoposide) の第 1 相試験  
癌と化学療法 13 (2) : 319-329, 1986
- 17) Pfeffer M et al : ETOPOSIDE (VP-16)  
Academic Press, Inc (London) Ltd., P. 127-140, 1984
- 18) 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
- 19) TAKASHI KAWASHIRO : J. Pharmacol. Exp. Ther. 286 (3) : 1294-1300, 1998
- 20) 木村禧代二他 : 癌と化学療法 12 (4) : 851-856, 1985
- 21) Mark J. Ratain et al : Blood 70 : 1412, 1987
- 22) Ching-Hon Pui et al : The New England J. of Medicine 325 : 1682, 1991
- 23) Jens Pedersen-Bjergaard : The Lancet 338 : 359, 1991
- 24) Kenichi Sugita et al : The American J. of Pediatric Hematology/Oncology 15 :  
99, 1993
- 25) 黒田浩明他 : 小児外科 27 : 1246, 1995
- 26) 平林一美他 : 日小児血液会誌 9 : 223, 1995
- 27) Francois Pein et al : J. Clin. Oncol. 12 : 931, 1994
- 28) P. Czauderna et al : Eur. J. Pediatr. Surg. 10 : 300, 2000
- 29) Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation  
in cancer patients. Fertil Steril, 2013 ; 100 (5) : 1203-9.
- 30) 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.
- 31) Morris ID. Sperm DNA damage and cancer treatment. Int J Androl,  
2002 ; 25 : 255-61.
- 32) Petersen PM, Skakkebyk NE, Giwercman A. Gonadal function in men with  
testicular cancer : biological and clinical aspects. APMIS. 1998 ; 106 :  
24-36
- 33) Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis  
in humans. Fertil Steril, 2013 ; 100 (5) : 1180-6.
- 34) Roness H, Kalichi-Philosoph L, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced  
ovarian damage : possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating  
agents. Hum Reprod Update, 2014 ; 20 (5) : 759-74.
- 35) Palo, A. K. et al. Etoposide-induced cytogenotoxicity in mouse spermatogonia  
and its potential transmission. J Appl Toxicol, 2005 ; 25 : 94-100.
- 36) 横山晴子他 : 薬学雑誌 118 : 581, 1998
- 37) 幸保文治 : 医学と薬学 40 : 857, 1998
- 38) Debra L. Friedman et al : J. Clin. Oncol. 18 : 12, 2000

- 39) Howard M. Katzenstein et al : J. Clin. Oncol. 20 : 3438, 2002
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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(静脈および経口投与)—  
基礎と臨床 19 (8) : 3598-3641, 1985
- 43) 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
- 44) 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(静脈および経口投与)—  
基礎と臨床 19 (8) : 3717-3868, 1985
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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

## 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

韓国、ロシアで販売（2016年現在）

### 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

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、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。〕

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy 4th)	D (2019年)

参考：分類の概要

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

### 輸液セット及び輸血セットの滴数の統一について

厚生労働省では輸液セット及び輸血セット（以下輸液セット等という）並びに輸液ポンプの1 mLあたりの滴数の規格について統一化を図るため、輸液セット等については平成17年3月25日付厚生労働省告示第112号「薬事法第23条の2第1項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器」、輸液ポンプについては平成17年11月24日付薬食発第1124002号厚生労働省医薬食品局長通知「輸液ポンプの承認基準の判定について」により、いずれも1 mLあたりの滴数の規格を20滴又は60滴の2規格とした。（経過措置期間平成21年3月31日まで）

### 20 滴/mL 輸液セット使用時の滴下速度調整参考データ

品名	ラステット注 100mg/5mL			
	100mg/500mL 生食/2hr		150mg/500mL 生食/2hr	
	滴数/mL	滴数/分	滴数/mL	滴数/分
テルモ テルフージョン輸液セット (TI-J352P)	24.8	105	25.6	108
JMS JMS 輸液セット (JP-PFC341F7)	24.6	104	25.5	108
ニプロ ニプロフィルターセット (FG-20ZYST-B)	23.9	101	25.1	106
トップ セフィオフロー輸液セット (SIS-52-RFR-10)	24.4	103	25.2	107
バクスター インターリンク輸液セット (A2C9952)	23.2	98	23.9	101
バクスター クリアリンク輸液セット (CYIF2001D)	23.8	100	24.8	105
川澄 ファイナルフィルターセット (ELD202004)	24.9	105	26.3	111
川澄 ファイナルフィルターセット (F-3)	26.0	109	26.9	114
東レ 輸液セット (TIB-2C1101)	24.2	102	25.2	107
日本シャーウッド セイフアクセス (188PA20-3L)	24.5	103	25.2	107
ビー・ブラウン ビー・ブラウン抗悪性腫瘍剤用 (FCK-EX20TAXPB)	23.6	99	24.4	103

20 滴/mL 輸液セット使用時の滴下速度調整参考データ

品名	ラステット注 100mg/5mL			
	200mg/500mL 生食/2hr		300mg/500mL 生食/2hr	
	滴数/mL	滴数/分	滴数/mL	滴数/分
テルモ テルフージョン輸液セット (TI-J352P)	25.8	110	27.5	118
JMS JMS 輸液セット (JP-PFC341F7)	26.5	112	27	116
ニプロ ニプロフィルターセット (FG-20ZYST-B)	25.8	110	26.7	115
トップ セフィオフロー輸液セット (SIS-52-RFR-10)	26.1	111	27.3	117
バクスター インターリンク輸液セット (A2C9952)	24.2	103	26.0	112
バクスター クリアリンク輸液セット (CYIF2001D)	25.6	109	26.7	115
川澄 ファイナルフィルターセット (ELD202004)	27.3	116	28.3	121
川澄 ファイナルフィルターセット (F-3)	27.8	118	28.6	123
東レ 輸液セット (TIB-2C1101)	25.9	110	27.0	116
日本シャーウッド セイフアクセス (188PA20-3L)	25.9	110	27.3	117
ビー・ブラウン ビー・ブラウン抗悪性腫瘍剤用 (FCK-EX20TAXPB)	25.0	106	25.8	111



文献請求 No.	LAS-10
----------	--------

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

2019年10月作成  
LAS-10-DAI-201910-9-1-00