

## 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2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤  
エトポシド注射液ラステット®<sup>注</sup> 100mg/5mL

Lastet® Injection 100mg/5mL

剤形	注射剤（溶液）
製剤の規制区分	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
規格・含量	ラステット注 100mg/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・販売開始年月日	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） 販売開始年月日：1987年 6月 1日
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 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 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IFは2023年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

## 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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的特性 ..... 2
3. 製品の製剤学的特性 ..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ..... 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..... 2
6. RMPの概要 ..... 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）又は本質 ..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 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、定量法 ..... 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 6
2. 製剤の組成 ..... 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 ..... 6
4. 力価 ..... 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 7
9. 溶出性 ..... 7
10. 容器・包装 ..... 7
11. 別途提供される資材類 ..... 8
12. その他 ..... 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 9
2. 効能又は効果に関連する注意 ..... 9
3. 用法及び用量 ..... 9
4. 用法及び用量に関連する注意 ..... 10
5. 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 ..... 22
2. 薬理作用 ..... 22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 ..... 28
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 29
3. 母集団（ポピュレーション）解析 ..... 29
4. 吸収 ..... 29
5. 分布 ..... 29
6. 代謝 ..... 32
7. 排泄 ..... 32
8. トランスポーターに関する情報 ..... 32
9. 透析等による除去率 ..... 33
10. 特定の背景を有する患者 ..... 33
11. その他 ..... 33

## 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 ..... 34
2. 禁忌内容とその理由 ..... 34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..... 34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..... 34
5. 重要な基本的注意とその理由 ..... 34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..... 35
7. 相互作用 ..... 38
8. 副作用 ..... 38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 43
10. 過量投与 ..... 43
11. 適用上の注意 ..... 43
12. その他の注意 ..... 45

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 46
2. 毒性試験 ..... 46

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 49
2. 有効期間 ..... 49
3. 包装状態での貯法 ..... 49
4. 取扱い上の注意 ..... 49
5. 患者向け資材 ..... 49
6. 同一成分・同効薬 ..... 49
7. 国際誕生年月日 ..... 49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載  
年月日、販売開始年月日 ..... 49
9. 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 ..... 49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び  
その内容 ..... 50
11. 再審査期間 ..... 50
12. 投薬期間制限に関する情報 ..... 50
13. 各種コード ..... 50
14. 保険給付上の注意 ..... 50

## X I. 文献

1. 引用文献 ..... 51
2. その他の参考文献 ..... 53

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 54
2. 海外における臨床支援情報 ..... 56

## X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって  
の参考情報 ..... 58
2. その他の関連資料 ..... 58

## 略語一覧

略語	用	語
A/G	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ABS	acrylonitrile butadiene styrene	アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン
AFP	alpha-fetoprotein	$\alpha$ フェトプロテイン
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
AST (GOT)	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC	area under the blood concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
BSA	body surface area	体表面積
BSP	bromsulphalein	ブロムサルファレン
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CDDP	cisplatin	シスプラチン
Cl <sub>nr</sub>	nonrenal clearance	その他のクリアランス
Cl <sub>r</sub>	renal clearance	腎クリアランス
Cl <sub>TB</sub>	total clearance	全身クリアランス
CPA	cyclophosphamide	シクロフォスファミド
CR	complete response	完全奏効
CRP	c-reactive protein	C 反応性タンパク質
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEHP	di-(2-ethylhexyl)phthalate	フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)
DMF	N,N-dimethylformamide	ジメチルホルムアミド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
epi DP	4'-demethylepipodophyllotoxin	4'-デメチルエピポドフィロトキシン
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GELP	etoposide O-glucuronide	エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	細胞の増殖を 50%阻害する薬剤濃度
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LP	4'-demethylepipodophyllotoxin-9- $\beta$ -D-glucopyranoside	4'-デメチルエピポドフィロトキシン-9- $\beta$ -D-グルコピラノシド
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MdST	median survival time	メディアン生存日数
MNPCE	micronucleated polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
MR	minimal response	最小奏効
MST	mean survival time	平均生存日数

略語	用	語
MTS	mean tumor size	平均腫瘍サイズ
NAG	N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase	N-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ
NC	no change	変化なし
NHL	non Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PaO <sub>2</sub>	partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PD	progressive disease	進行
PFC	plaque-forming cell	プラーク形成細胞 (PFC)
picro ELP	picroetoposide	ピクロエトポシド
PR	partial response	部分奏効
P. S.	performance status	全身状態
RBC	red blood cell	赤血球
T/C	tumor volume ratio for the treated vs. control group	腫瘍体積比 (処置群 対 無処置群)
T <sub>1/2</sub> $\alpha$	elimination half-life at $\alpha$ phase	$\alpha$ 相における消失半減期
T <sub>1/2</sub> $\beta$	elimination half-life at $\beta$ phase	$\beta$ 相における消失半減期
Topo-II	topoisomerase II	トポイソメラーゼII
VOD	hepatic veno-occlusive disease	肝中心静脈閉塞症
$\gamma$ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ





# 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-Juslén 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、絨毛性疾患の効能・効果及び用法・用量が製造承認された。その後、1990年9月に容器をアンプルからバイアルに変更した。

また公知申請により、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。

その後、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、4,025例の使用成績調査を実施し、1993年6月に再審査申請を行った結果、1995年3月、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審査結果を得た。

## I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性	<p>(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り、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。 (「I. 1. 開発の経緯」及び「V. 1. 効能又は効果」の項参照)</p> <p>(2) エトポシドは各種可移植性腫瘍に対し抗腫瘍スペクトラムを有する (<i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>)。 (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)</p> <p>(3) エトポシドは、細胞周期内進行を G<sub>2</sub> 期でブロックし、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) の活性を阻害することによると考えられる。 (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)</p> <p>(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. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)</p> <p>(5) エトポシドの奏効率は肺小細胞癌 33.9% (40/118 例)、悪性リンパ腫 40.8% (29/71 例)、急性白血病 25.0% (14/56 例)、睾丸腫瘍 14.0% (7/50 例)、膀胱癌 11.6% (5/43 例)、絨毛性疾患 80.4% (45/56 例) である。 (「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)</p> <p>(6) 本剤の主な副作用 (10%以上) は AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、倦怠感、発熱、注射部位反応 (発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等) であった。 また、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. 8. 副作用」の項参照)</p>
3. 製品の製剤学的特性	特になし
4. 適正使用に関して周知すべき特性	該当しない
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1) 承認条件	該当しない
(2) 流通・使用上の制限事項	該当しない
6. RMP の概要	該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ラストテット®注 100mg/5mL

(2) 洋名

Lastet® Injection 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)

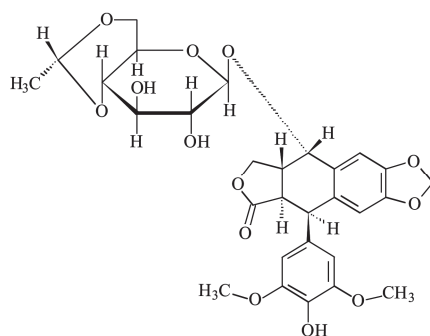
(2) 洋名 (命名法)

Etoposide (JAN)

(3) ステム (stem)

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) 又は本質

(5*R*, 5*aR*, 8*aR*, 9*S*)-9-{{[4, 6-*O*-(1*R*)-Ethylidene- $\beta$ -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- $\beta$ -D-glucopyranoside) (INN)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : NK171

# 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

ガラスびん開放の保存形態、40℃、75%RH、及び 40℃、83%RH、の保存条件で 6 箇月後も規格内であった。

### (4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

融点：約 260℃ (分解)

### (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°

(脱水物に換算したもの 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 (pH 1)	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

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	規格内
苛酷試験	温度	40℃	ガラスびん密栓	6箇月	規格内
		50℃		3箇月	規格内
	湿度	40℃ 75%RH	ガラスびん開放	6箇月	規格内
		40℃ 83%RH		6箇月	規格内
	光	白色蛍光灯 1000ルクス	ビニール袋密閉	30日	規格内

測定項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験、乾燥減量、含量

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	

\* : 50 μg/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 micro 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。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方エトポシドの確認試験による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

日本薬局方エトポシドの定量法による

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

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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 (生理食塩液に対する比)	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)

(5) その他

窒素充填

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）  
の含量及び添加剤

販売名	ラステット注100mg/5mL	
容量	1バイアル5mL	
有効成分	エトポシド	100mg
添加剤	ポリソルベート80	400mg
	クエン酸	
	マクロゴール400	3000mg
	エタノール	適量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成  
及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性の  
ある夾雑物

熱苛酷条件において micro ELP（ピクロエトポシド）に分解する。

6. 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	規格内
苛酷 試験	温度	40℃	無色アンプル/ 紙箱	6箇月	規格内
		50℃		3箇月	規格内
	光	白色蛍光灯 1000ルクス	無色アンプル	30日	規格内
		自然直射光	無色アンプル	5日	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

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。溶解後は希釈倍率に応じて下記の表を参照に速やかに使用すること。

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 1mg/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

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 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<sup>1)</sup>。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

(2) 包装	5mL [1 バイアル] 5mL [10 バイアル]
(3) 予備容量	7mL (バイアル肩部まで)
(4) 容器の材質	バイアル：ガラス キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム ゴム栓：ブチルゴム
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

〈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）〉

(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〉

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〉

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。

## V. 治療に関する項目

### (2) 用法及び用量の 設定経緯・根拠

#### 第 I 相試験

癌患者に対し、研究 I（単回投与と 5 日間投与）と研究 II（5 日間投与）が実施された。本剤の Dose Limiting Factor は白血球減少であり、最大耐量は単回投与で 540mg/m<sup>2</sup>、5 日間投与で 130～140mg/m<sup>2</sup>（研究 I）または 116mg/m<sup>2</sup>（研究 II）であった。第 II 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。

#### 第 II 相試験

第 I 相試験の結果を受けて、肺癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患を対象として、第 II 相試験が実施された。領域ごとの投与量別有効性及び副作用を検討した結果、本剤の 1 日用量は 60～100mg/m<sup>2</sup>が適当であると考えられた。さらに諸外国における用法・用量を勘案し、現在の用法・用量を設定した。（領域、投与量別の有効性及び副作用に関しては「V. 5. 臨床成績」の項参照）

なお、配合変化の試験成績で、輸液中での結晶析出の濃度限界が 0.6mg/mL であったこと及び外国において急速な静脈内投与による血圧低下が報告され、米国の添付文書に記載があったことから、本剤 100mg あたり 250mL 以上生理食塩液等の輸液に混和し、30 分以上かけて点滴投与するとした。

注) 本剤の承認された用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関 連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケ ージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

##### 第 I 相試験<sup>2)</sup>

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 II 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及び用量については「V. 3. 用法及び用量」を参照すること

(3) 用量反応探索試験

(1) 肺癌に対する第Ⅱ相試験<sup>3)</sup>

対 象：肺癌患者（小細胞肺癌・非小細胞肺癌）<sup>\*1</sup>

症 例 数：解析対象症例 188 例（小細胞肺癌 118 例）、副作用解析症例 195 例

投与方法：60～100mg/m<sup>2</sup>、5日間連続点滴静注投与、3～5週ごとに繰り返す<sup>\*2</sup>。

登録基準：小山・斎藤班の「固形がん化学療法直接効果判定基準」<sup>4)</sup>の対象症例に従う

評価項目：臨床効果の判定と副作用の評価

判定基準：日本肺癌学会の効果判定基準

臨床効果

	症例数					CR+PR率 (%)
	CR	PR	MR	NC	PD	
肺癌患者（小細胞肺癌・非小細胞肺癌）		40	21	89	38	21.3
小細胞肺癌		40	17	43	18	33.9

肺癌に対する1日投与量別効果

背 景 因 子		完全例	効果判定					完全例に対する CR+PR率 (%)	
			CR	PR	MR	NC	PD		
性 別	男	152		31	14	78	29	31/152 (20.4)	
	女	36		9	7	11	9	9/36 (25.0)	
年 齢 (歳)	30～39	3			1	1	1	0/3	
	40～49	7				2	5	0/7	
	50～59	47		8	4	22	13	8/47 (17.0)	
	60～69	65		15	9	33	8	15/65 (23.1)	
	70～79	61		15	7	29	10	15/61 (24.6)	
	80～89	5		2		2	1	2/5 (40.0)	
P. S.	0	25		8	1	13	3	8/25 (32.0)	
	1	89		20	14	41	14	20/89 (22.5)	
	2	47		10	2	22	13	10/47 (21.3)	
	3	27		2	4	13	8	2/27 (7.4)	
組 織 型	小細胞癌	118		40	17	43	18	40/118 (33.9)	
	腺癌	33			2	26	5	0/33	
	扁平上皮癌	26			1	15	10	0/26	
	大細胞癌	9			1	3	5	0/9	
	分類不能癌	2				2		0/2	
病 期	I	9			1	6	2	0/9	
	II	16		2	2	11	1	2/16 (12.5)	
	III	70		20	7	33	10	20/70 (28.6)	
	IV	93		18	11	39	25	18/93 (19.4)	
前 治 療	無	129		32	14	60	23	32/129 (24.8)	
	有	59		8	7	29	15	8/59 (13.6)	
	化学療法 放射線療法	57 15		7 1	7 2	29 6	14 6	7/57 (12.3) 1/15 (6.7)	
1日 投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	全肺癌	～ 59	7		2		3	2	2/7 (28.6)
	Min: 51	60～100	156		32	17	75	32	32/156 (20.5)
	Max:122	101～	25		6	4	11	4	6/25 (24.0)
	合 計		188		40	21	89	38	40/188 (21.3)
	小細胞癌	～ 59	4		2		1	1	2/4 (50.0)
	Min: 51	60～ 79	61		19	9	23	10	19/61 (31.1)
Max:122	80～100	43		13	7	17	6	13/43 (30.2)	
	101～	10		6	1	2	1	6/10 (60.0)	
合 計		118		40	17	43	18	40/118 (33.9)	

## V. 治療に関する項目

1日投与量別奏効率は、101mg/m<sup>2</sup>以上が60.0% (6/10例)、60mg/m<sup>2</sup>未満が50.0% (2/4例)であったが、60～100mg/m<sup>2</sup>に症例の88.1%が分布し、奏効率は60～79mg/m<sup>2</sup>、80～100mg/m<sup>2</sup>でそれぞれ31.1% (19/61例)、30.2% (13/43例)と同等であった。

安全性：第Ⅱ相試験全体の結果として示す ((7) 副作用を参照)<sup>\*3</sup>。

- \*1 承認された効能又は効果は、肺癌患者のうち、小細胞肺癌のみである。
- \*2 承認された用法及び用量は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週間休薬するである。
- \*3 安全性は、承認審査資料で第Ⅱ相試験全症例をまとめて評価している為、全体の結果を(7)副作用の項で示す。

### (2) 悪性リンパ腫に対する第Ⅱ相試験<sup>5)</sup>

対象：悪性リンパ腫患者 (ホジキン病、非ホジキンリンパ腫)

症例数：解析対象症例71例 (ホジキン病6例、非ホジキンリンパ腫65例)、ATLL1例は除外とした。

投与方法：60～100mg/m<sup>2</sup>、3～5日間連続点滴静注投与、3～5週ごとに繰り返す<sup>\*2</sup>。

登録基準：小山・斎藤班の「固形がん化学療法直接効果判定基準」の対象症例に従う

評価項目：抗腫瘍効果および副作用の確認

判定基準：木村の悪性リンパ腫の治療効果判定基準

#### 臨床効果

	症例数			CR率 (%)	CR+PR率 (%)
	CR	PR	NR		
悪性リンパ腫	8	21	42	11.3	40.8

V. 治療に関する項目

悪性リンパ腫に対する1日投与量別効果

背景因子		完全例	効果判定			完全例に対する CR率 (%)	完全例に対する CR+PR率 (%)	
			CR	PR	NR			
性別	男	43	7	13	23	7/43 (16.3)	20/43 (46.5)	
	女	28	1	8	19	1/28 (3.6)	9/28 (32.1)	
年齢 (歳)	10~19	1		1		0/1	1/1 (100)	
	20~29	3	1	1	1	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	
	30~39	7		1	6	0/7	1/7 (14.3)	
	40~49	12		3	9	0/12	3/12 (25.0)	
	50~59	22	1	7	14	1/22 (4.5)	8/22 (36.4)	
	60~69	13	4	3	6	4/13 (30.8)	7/13 (53.8)	
	70~79	11	2	3	6	2/11 (18.2)	5/11 (45.5)	
	80~89	2		2		0/2	2/2 (100)	
P. S.	0	8	1	3	4	1/8 (12.5)	4/8 (50.0)	
	1	19	1	4	14	1/19 (5.3)	5/19 (26.3)	
	2	22	4	6	12	4/22 (18.2)	10/22 (45.5)	
	3	20	2	7	11	2/20 (10.0)	9/20 (45.0)	
	4	2		1	1	0/2	1/2 (50.0)	
組織型 ホジキン病	混合細胞型	3		1	2	0/3	1/3 (33.3)	
	結節硬化型	3		1	2	0/3	1/3 (33.3)	
	小計	6		2	4	0/6	2/6 (33.3)	
組織型 非ホジキンリンパ腫	濾胞性リンパ腫	中細胞型	4		1	3	0/4	1/4 (25.0)
		混合型	2		1	1	0/2	1/2 (50.0)
		大細胞型	1		1		0/1	1/1 (100)
	びまん性リンパ腫	小細胞型	2		1	1	0/2	1/2 (50.0)
		中細胞型	18	2	2	14	2/18 (11.1)	4/18 (22.2)
		混合型	6	1	2	3	1/6 (16.7)	3/6 (50.0)
		大細胞型	24	5	7	12	5/24 (20.8)	12/24 (50.0)
		多形細胞型	7		4	3	0/7	4/7 (57.1)
リンパ芽球型	1			1	0/1	0/1		
小計	65	8	19	38	8/65 (12.3)	27/65 (41.5)		
病期	I	1		1		0/1	1/1 (100)	
	II	5		1	4	0/5	1/5 (20.0)	
	III	23	4	9	10	4/23 (17.4)	13/23 (56.5)	
	IV	42	4	10	28	4/42 (9.5)	14/42 (33.3)	
前治療	無	15	2	6	7	2/15 (13.3)	8/15 (53.3)	
	有	56	6	15	35	6/56 (10.7)	21/56 (37.5)	
1日投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	化学療法	54	5	14	35	5/54 (9.3)	19/54 (35.2)	
	~ 59	6		3	3	0/6	3/6 (50.0)	
	60~100	50	6	14	30	6/50 (12.0)	20/50 (40.0)	
101~	15	2	4	9	2/15 (13.3)	6/15 (40.0)		

1日投与量別寛解率は、60mg/m<sup>2</sup>未満が50.0% (3/6例)と最も高かったが、60~100mg/m<sup>2</sup>に症例の70.4%が分布し、40.0% (20/50例)の寛解率であった。

安全性：第II相試験全体の結果として示す ((7) 副作用を参照)<sup>※3</sup>。

## V. 治療に関する項目

### (3) 急性白血病に対する第Ⅱ相試験<sup>6)</sup>

対 象：急性白血病患者

症 例 数：解析対象症例 56 例

投与方法：60～100mg/m<sup>2</sup>を白血病細胞数をみながら連日点滴静注する<sup>※2</sup>。

登録基準：小山・斎藤班の「固形がん化学療法直接効果判定基準」の対象症例に従う

評価項目：抗腫瘍効果および副作用の確認

判定基準：木村の急性白血病の寛解効果判定基準

#### 臨床効果

	症例数			CR率 (%)	CR+PR率 (%)
	CR	PR	NR		
急性白血病	4	10	42	7.1	25.0

#### 急性白血病に対する 1 日投与量別効果

背 景 因 子		完全例	効果判定			完全例に対する CR率 (%)	完全例に対する CR+PR率 (%)
			CR	PR	NR		
性 別	男	31	2	6	23	2/31 ( 6.5)	8/31 (25.8)
	女	25	2	4	19	2/25 ( 8.0)	6/2 (24.0)
年 齢 ( 歳)	10～19	3			3	0/3	0/3
	20～29	4			4	0/4	0/4
	30～39	14	1	2	11	1/14 ( 7.1)	3/14 (21.4)
	40～49	9		3	6	0/9	3/9 (33.3)
	50～59	12		3	9	0/12	3/12 (25.0)
	60～69	9	1	2	6	1/9 (11.1)	3/9 (33.3)
	70～79	4	2		2	2/4 (50.0)	2/4 (50.0)
	80～89	1			1	0/1	0/1
FAB分類	L1	2			2	0/2	0/2
	L2	7			7	0/7	0/7
	M1	11	1		10	1/11 ( 9.1)	1/11 ( 9.1)
	M2	12	1	1	10	1/12 ( 8.3)	2/12 (16.7)
	M3	2		1	1	0/2	1/2 (50.0)
	M4	9	1	5	3	1/9 (11.1)	6/9 (66.7)
	M5	9	1	3	5	1/9 (11.1)	4/9 (44.4)
慢性白血病の急性転化例		4			4	0/4	0/4
前 治 療	無	14	2	4	8	2/14 (14.3)	6/14 (42.9)
	有	42	2	6	34	2/42 ( 4.8)	8/42 (19.0)
	化学療法	42	2	6	34	2/42 ( 4.8)	8/42 (19.0)
1日投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	～ 59	4		2	2	0/4	2/4 (50.0)
	60～100	41	2	8	31	2/41 ( 4.9)	10/41 (24.4)
	101～	11	2		9	2/11 (18.2)	2/11 (18.2)

1 日投与量別寛解率は、60mg/m<sup>2</sup>未満が 50.0% (2/4 例) と最も高かったが、60～100mg/m<sup>2</sup>に症例の 73.2%が分布し、CR2 例を含む 24.4% (10/41 例) の寛解率であった。

安 全 性：第Ⅱ相試験全体の結果として示す ((7) 副作用を参照)<sup>※3</sup>。

(4) 睾丸腫瘍に対する第II相試験<sup>7)</sup>

対 象：睾丸腫瘍患者

症 例 数：解析対象症例 50 例

投与方法：60～100mg/m<sup>2</sup>を5日間連続点滴静注投与、3～5週ごとに繰り返す<sup>※2</sup>。

評価項目：抗腫瘍効果および副作用の確認

判定基準：固形がん化学療法直接効果判定基準、hCG、βhCG、AFPの変動も参考とする。

臨床効果

	症例数					CR+PR率 (%)
	CR	PR	MR	NC	PD	
睾丸腫瘍	1	6	3	22	18	14.0

睾丸腫瘍に対する1日投与量別効果

背 景 因 子		完全例	効果判定					完全例に対する CR+PR率 (%)
			CR	PR	MR	NC	PD	
年 齢 (歳)	～9	1				1		0/1
	10～19	2		1		1		1/2 (50.0)
	20～29	16				9	7	0/16
	30～39	13	1	2	1	8	1	3/13 (23.1)
	40～49	11		1	2	2	6	1/11 (9.1)
	50～59	5		1			4	1/5 (20.0)
	60～69	1				1		0/1
70～79	1		1				1/1 (100)	
P.S.	0	17		2	2	10	3	2/17 (11.8)
	1	19	1	2	1	8	7	3/19 (15.8)
	2	11		2		4	5	2/11 (18.2)
	3	2					2	0/2
4	1					1	0/1	
組 織 型	セミノーマ	10		3	1	2	4	3/10 (30.0)
	胎児性癌	12	1		1	7	3	1/12 (8.3)
	奇形腫	3				2	1	0/3
	絨毛癌 混合型	1 24		1 2	1 1	11 10	10	1/1 (100) 2/24 (8.3)
病 期	I	1				1		0/1
	II	4		2	1	1		2/4 (50.0)
	III	45	1	4	2	20	18	5/45 (11.1)
前 治 療	手術	50	1	6	3	22	18	7/50 (14.0)
	化学療法	41	1	4		19	17	5/41 (12.2)
	放射線療法	18		3	2	6	7	3/18 (16.7)
	CDDP	37	1	3		16	17	4/37 (10.8)
	VBL	25		3		13	9	3/25 (12.0)
BLM	20		3		10	7	3/20 (15.0)	
CDDP+VBL+BLM	11		3		4	4	3/11 (27.3)	
1日投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	～59	9		2		5	2	2/9 (22.2)
	60～80	33	1	3	3	11	15	4/33 (12.1)
	81～	8		1		6	1	1/8 (12.5)

1日投与量別奏効率は、60mg/m<sup>2</sup>未満が22.2% (2/9例)と高かったが、60～80mg/m<sup>2</sup>に症例の66.0%が分布し、CR1例を含む12.1% (4/33例)の奏効率であった。

安 全 性：第II相試験全体の結果として示す ((7) 副作用を参照)<sup>※3</sup>。

## V. 治療に関する項目

### (5) 膀胱癌に対する第Ⅱ相試験<sup>8)</sup>

対 象：膀胱癌患者

症 例 数：解析対象症例 43 例

投与方法：60～100mg/m<sup>2</sup>を 5 日間連続点滴静注投与、3～5 週ごとに繰り返す<sup>※2</sup>。

評価項目：抗腫瘍効果および副作用の確認

判定基準：固形がん化学療法直接効果判定基準

#### 臨床効果

	症例数					CR+PR率 (%)
	CR	PR	MR	NC	PD	
膀胱癌		5	2	23	13	11.6

#### 膀胱癌に対する 1 日投与量別効果

背景因子		完全例	効果判定					完全例に対する CR+PR率(%)
			CR	PR	MR	NC	PD	
性別	男	34		4	2	22	6	4/34 (11.8)
	女	9		1		1	7	1/9 (11.1)
年齢 (歳)	40～49	3				1	2	0/3
	50～59	9		1	2	3	3	1/9 (11.1)
	60～69	19		4		10	5	4/19 (21.1)
	70～79	11				8	3	0/11
	80～89	1				1		0/1
P. S.	0	8			1	5	2	0/8
	1	17		4	1	6	6	4/17 (23.5)
	2	11		1		6	4	1/11 (9.1)
	3	6				6		0/6
	4	1					1	0/1
組織型	移行上皮癌	40		5	2	21	12	5/40 (12.5)
	扁平上皮癌	2				1	1	0/2
	混合型	1				1		0/1
病期	A	1				1		0/1
	B	1				1		0/1
	C	4				3	1	0/4
	D	37		5	2	18	12	5/37 (13.5)
前治療	無	5			1	4		0/5
	手術	11		3	1	7		3/11 (27.3)
	手術+化学療法	11				5	6	0/11
	手術+放射線療法	3		1			2	1/3 (33.3)
	化学療法+放射線療法	2				1	1	0/2
	手術+化学療法+放射線療法	11		1		6	4	1/11 (9.1)
1日投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	～59	2				2		0/2
	60～80	27		5	1	15	6	5/27 (18.5)
	81～	14			1	6	7	0/14

1 日投与量別奏効率は、60～80mg/m<sup>2</sup>で 18.5% (5/27 例) であり、60mg/m<sup>2</sup>未満と 81mg/m<sup>2</sup>以上では奏効例がなかった。

安 全 性：第Ⅱ相試験全体の結果として示す ((7) 副作用を参照)<sup>※3</sup>。



## V. 治療に関する項目

### (6) 絨毛性疾患に対する第Ⅱ相試験<sup>9)</sup>

対 象：絨毛性疾患患者

症 例 数：解析対象症例 56 例

投与方法：60～100mg/m<sup>2</sup>を5日間連続点滴静注投与、3～5週ごとに繰り返す<sup>\*\*2</sup>。

評価項目：抗腫瘍効果および副作用の確認

判定基準：絨毛がん化学療法の直接効果判定基準

#### 臨床効果

	症例数				CR+PR率 (%)
	CR	PR	NC	PD	
絨毛性疾患	29	16	7	4	80.4

#### 絨毛性疾患に対する1日投与量別効果

背 景 因 子		完全例	効果判定				完全例に対する CR率 (%)	完全例に対する CR+PR率 (%)
			CR	PR	NC	PD		
年 齢 (歳)	10～19	4	3	1			3/4 (75.0)	4/4 (100)
	20～29	14	11	2	1		11/14 (78.6)	13/14 (92.9)
	30～39	19	9	5	3	2	9/19 (47.4)	14/19 (73.7)
	40～49	14	2	7	3	2	2/14 (14.3)	9/14 (64.3)
	50～59	5	4	1			4/5 (80.0)	5/5 (100)
P. S.	0	49	24	14	7	4	24/49 (49.0)	38/49 (77.6)
	1	4	4				4/4 (100)	4/4 (100)
	2	0						
	3	1	1				1/1 (100)	1/1 (100)
	4	2		2			0/2	2/2 (100)
疾 患	絨毛癌	17	5	5	4	3	5/17 (29.4)	10/17 (58.8)
	侵入奇胎	7	3	3		1	3/7 (42.9)	6/7 (85.7)
	胞状奇胎	4	3	1			3/4 (75.0)	4/4 (100)
	存続臨床的絨毛癌	8	3	2	3		3/8 (37.5)	5/8 (62.5)
	存続臨床的侵入奇胎	17	12	5			12/17 (70.6)	17/17 (100)
	奇胎後hCG存続症	3	3				3/3 (100)	3/3 (100)
	小 計	28	18	7	3		18/28 (64.3)	25/28 (89.3)
Bagshawe の予後診 断スコア	low risk	18	13	5			13/18 (72.2)	18/18 (100)
	medium risk	18	11	5	1	1	11/18 (61.1)	16/18 (88.9)
	high risk	20	5	6	6	3	5/20 (25.0)	11/20 (55.0)
前 治 療	無	27	18	8		1	18/27 (66.7)	26/27 (96.3)
	有	29	11	8	7	3	11/29 (37.9)	19/29 (65.5)
	無	33	23	9		1	23/33 (69.7)	32/33 (97.0)
	有	23	6	7	7	3	6/23 (26.1)	13/23 (56.5)
	化学療法	1剤 (MTX or ACT-D)	7	4	2		1	4/7 (57.1)
	2D (MTX and ACT-D)	6	2	2	2		2/6 (33.3)	4/6 (66.7)
	3剤以上	10		3	5	2	0/10	3/10 (30.0)
1日 投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	60～79	24	12	7	3	2	12/24 (50.0)	19/24 (79.2)
	80～100	14	7	4	1	2	7/14 (50.0)	11/14 (78.6)
	101～	18	10	5	3		10/18 (55.6)	15/18 (83.3)

1日投与量別奏効率は、101mg/m<sup>2</sup>以上で83.3% (15/18例) と最も高かったが、60～100mg/m<sup>2</sup>に症例の67.9%が分布し、CR19例を含む78.9% (30/38例) の奏効率であり、101mg/m<sup>2</sup>以上とほとんど差がなかった。

安 全 性：第Ⅱ相試験全体の結果として示す ((7) 副作用を参照)<sup>\*\*3</sup>。

## V. 治療に関する項目

\*2 承認された用法及び用量は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週間休薬するである。

\*3 安全性は、承認審査資料で第II相試験全症例をまとめて評価している為、全体の結果を(7)副作用の項で示す。

### (7) 副作用<sup>10)</sup>

実施症例は730例であり、除外症例169例を除いた561例(肺癌領域195例、造血器腫瘍領域138例、泌尿器科領域166例、婦人科領域62例)について詳細な検討を行った。

主治医が判定した副作用の種類及び発現率を表に示した。なお脱毛の解析対象症例数は、投与前より脱毛があった10例を除き551例とし、悪心・嘔気、嘔吐の解析対象症例数は、投与前より症状のあった1例を除き560例とした。

#### 副作用発現率

副作用の種類		発現率 (%)	副作用の種類		発現率 (%)
胃腸系障害	食欲不振	272 (48.5)	中枢末梢神経系障害	頭痛	7 (1.2)
	悪心・嘔気	214/560 (38.2)		末梢神経障害	5 (0.9)
	嘔吐	93/560 (16.6)		めまい	3 (0.5)
	口内炎	77 (13.7)		頭重感	1 (0.2)
	下痢	50 (8.9)		緊張亢進(肩こり)	1 (0.2)
	腹痛	15 (2.7)	その他	頻脈	7 (1.2)
	便秘	11 (2.0)		血管痛	3 (0.5)
	腹部膨満感	2 (0.4)		静脈炎	3 (0.5)
	肛門痛	2 (0.4)		心悸亢進	3 (0.5)
	心窩部不快感	1 (0.2)		咽喉頭痛	2 (0.4)
	上腹部不快感	1 (0.2)		息切れ	2 (0.4)
	歯肉出血	1 (0.2)		感染	2 (0.4)
	消化管出血	1 (0.2)		血圧低下	1 (0.2)
	肛門出血	1 (0.2)		動悸	1 (0.2)
皮膚障害	脱毛	417/551 (75.7)		麻痺性イレウス	1 (0.2)
	発疹	17 (3.0)		難聴	1 (0.2)
	掻痒感	7 (1.2)		血管の走行に沿って赤紫色に色づく	1 (0.2)
	ざ瘡	3 (0.5)		鼻出血	1 (0.2)
	発汗	2 (0.4)		血痰	1 (0.2)
	色素沈着	1 (0.2)		呼吸不全	1 (0.2)
	紅斑	1 (0.2)	頻尿	1 (0.2)	
	皮膚角質萎縮	1 (0.2)	排尿困難	1 (0.2)	
化膿疹	1 (0.2)				
一般的全身症状	倦怠感	156 (27.8)			
	発熱	91 (16.2)			
	頭痛	4 (0.7)			
	アレルギー	1 (0.2)			
	胸痛	1 (0.2)			
	胸骨部痛	1 (0.2)			
	腰痛	1 (0.2)			
浮腫	1 (0.2)				

1 日投与量別副作用発現率 (%)

副作用の種類 1日投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	脱毛	消化器 症状	全身 症状	貧血	白血球 減少	血小板 減少	肝機能 障害	腎機能 障害
～ 59	77.8 (28/36)	67.6 (25/37)	24.3 (9/37)	35.5 (11/31)	67.7 (21/31)	16.1 (5/31)	21.6 (8/37)	5.4 (2/37)
60～100	73.9 (317/429)	60.2 (263/437)	34.1 (149/437)	53.5 (209/391)	81.1 (317/391)	38.3 (149/389)	19.8 (86/434)	10.5 (44/421)
101～	83.1 (69/83)	63.1 (53/84)	52.4 (44/84)	56.2 (41/73)	80.8 (59/73)	47.9 (35/73)	21.4 (18/84)	3.6 (3/84)
体表面積不明	100 (3/3)	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	0 (0/2)	66.7 (2/3)	0 (0/3)

投与量の増加により、全身症状及び血小板減少が上昇傾向を示したが、総体的に用量相関はみられなかった。

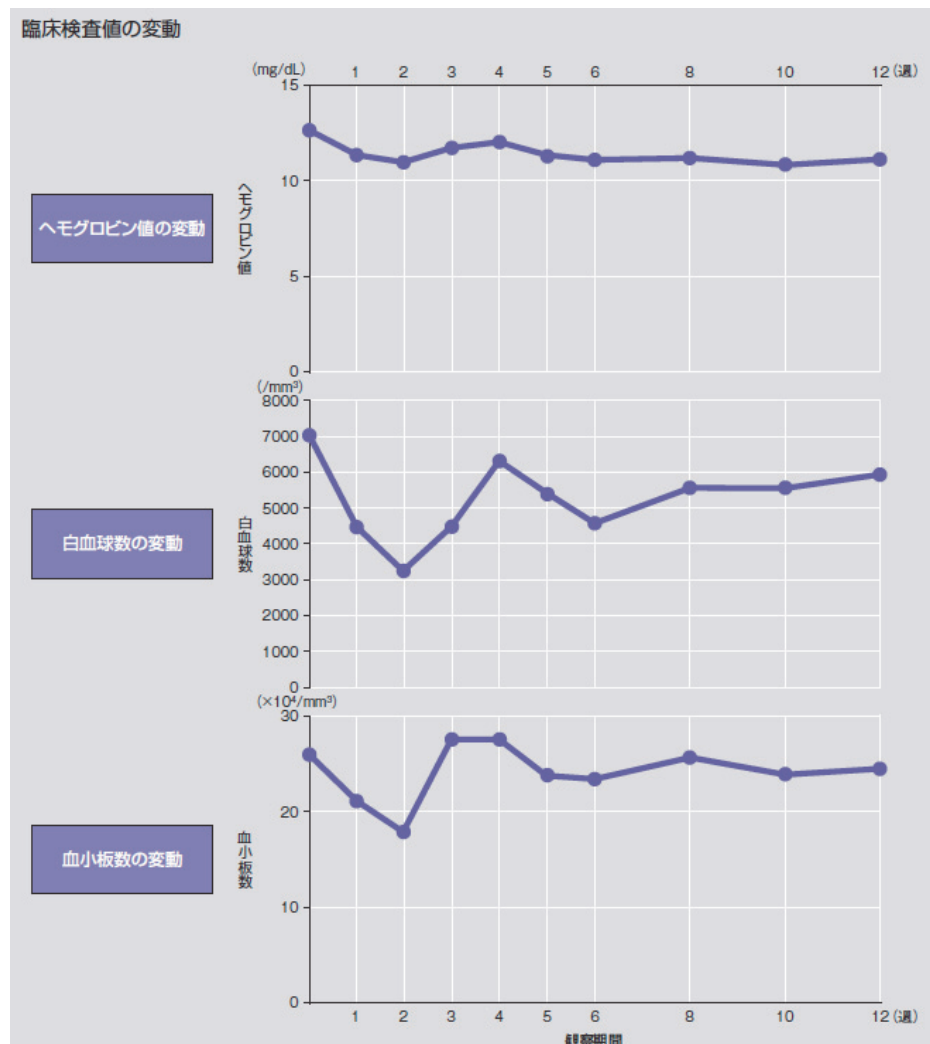
(8) 臨床検査値の異常<sup>10)</sup>

臨床検査値異常の発現率 (%)

検査項目	測定例数	異常発現例数 (%)
貧血 (RBC, Hb, Ht低下)	497	262 (52.7)
白血球減少	497	398 (80.1)
血小板減少	495	189 (38.2)
総蛋白異常	545	31 (5.7)
A / G 異常	427	16 (3.7)
総ビリルビン異常	234	7 (3.0)
G O T 上昇	558	71 (12.7)
G P T 上昇	558	88 (15.8)
A l - P 上昇	550	32 (5.8)
γ - G T P 上昇	184	1 (0.5)
L D H 上昇	554	33 (6.0)
B U N 上昇	553	45 (8.1)
血清クレアチニン上昇	549	15 (2.7)
電解質異常	541	20 (3.7)
尿蛋白	458	8 (1.7)
血尿	407	6 (1.5)
心電図異常	230	4 (1.7)

## V. 治療に関する項目

副作用解析対象症例 561 例について調査し得た範囲で、発現率の高い骨髄障害について投与後の推移をみるため、ヘモグロビン値、白血球数および血小板数の変動を示す<sup>10)</sup>。



ヘモグロビン値、白血球数、血小板数の推移をみると、エトポシド投与開始より2週目に最低となり、その後1~2週でほぼ投与前値近くまでに回復する傾向がみられた。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

昭和 62 年 3 月 31 日の承認日以降平成 5 年 3 月までの 6 年間で、全国 774 施設より 4,529 例の症例を収集した。使用成績調査では安全性解析対象の 4,025 例中 3,547 例に 19,611 件の副作用が報告され、副作用発現率は 88.12%であった。承認時における副作用発現率は 96.79%であり、使用成績調査での副作用発現率が承認時に比し低率であった。

（「VIII. 8. <副作用頻度一覧>」参照）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

# 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

トポイソメラーゼ II 阻害薬

一般名：ドキシソルビシン、ピラルビシン、アムルビシンなど

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序<sup>11), 12)</sup>

作用部位：腫瘍細胞

作用機序：

本剤はトポイソメラーゼ II と DNA と三者複合体 (DNA-Topo II-Et Cleavable complex) を形成し、トポイソメラーゼの DNA 結合後に通常続いて行われる鎖切断の再結合を阻害する。トポイソメラーゼは切断された DNA 鎖の遊離末端に結合したままになっており、結果として DNA 切断の蓄積と細胞死が起こる。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

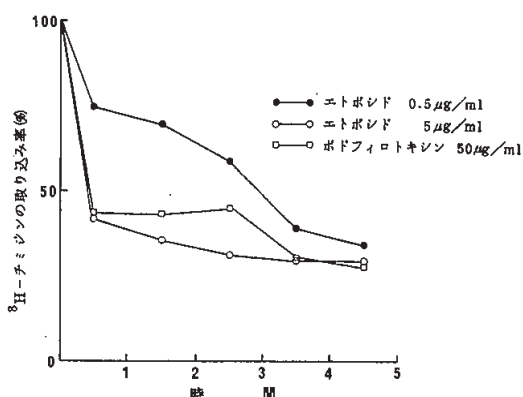
<作用機序>

#### 1) マウス白血病 P388 細胞に対する DNA 合成阻害作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

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。



P388 細胞の DNA 合成に対するエトポシド及びポドフィロトキシンの阻害作用

#### 2) 細胞内 DNA 鎖及び単離 DNA 鎖に対する鎖切断作用<sup>14)</sup>

##### ①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。

②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  $^3\text{H}$ -DNA とエトポシドを  $37^\circ\text{C}$  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。

以上によりエトポシドは細胞内 DNA 鎖を傷害するが、単離された DNA 鎖を直接障害することはないと考えられる

3) トポイソメラーゼ II (Topo-II) の阻害活性 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

*Crithidia fasciculata* 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  $37^\circ\text{C}$  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  $5\ \mu\text{g}/\text{mL}$  以上の濃度でこの変換を濃度依存的に阻害した。

<抗腫瘍効果>

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  $\text{IC}_{50}$  (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に感受性を示した。

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)	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
ヒト子宮頸癌 HeLa	72	0.032
ヒト喉頭癌 Hep-2	72	0.21
パーキットリンパ腫 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>16)</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抗腫瘍効果を示した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 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>	期間(日)	指標	
[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

### 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	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	218	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>16)</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>17)</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。併用スケジュールは、エトポシドを day1-5、シスプラチンまたはシクロフォスファミドを day6 と day1 にシスプラチンまたはシクロフォスファミド、エトポシド day2-6 の 2 群を比較した。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) 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。

6) 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 (*in vivo*)<sup>18)</sup>

ヒト悪性リンパ腫 (Case2 及び Case6) をヌードマウスの背側部皮下に移植し、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増殖抑制効果を示した。最大体重減少率は、5、14、21 及び 28 日間連日経口投与でそれぞれ 13.8、13.1、21.6 及び 16.3% であった。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増殖抑制効果を示したが、5 日間連日経口投与ではマウスは毒性死した。最大体重減少率は、5、14、21 及び 28 日間連日経口投与でそれぞれ 32.4、31.7、24.5 及び 10.3% であった。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有用と考えられた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

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

### 7) ヒト肺癌、卵巣癌に対する 5 及び 21 日間連日経口投与の効果<sup>18)</sup>

マウスの背側部皮下にヒト肺小細胞癌 (LX-1、Lu-24、Lu-134、N231)、ヒト非小細胞肺癌 (Lu-61) 及びヒト卵巣癌 (MN-1、SHIN-3、YST-1) を移植した。それぞれの腫瘍に対しエトポシドの総投与量を一定にして、21 日間連日経口投与した時の効果を 5 日間連日経口投与した時の効果と比較した。抗腫瘍効果は、21 日間連日経口投与と 5 日間連日経口投与で同程度であったが、全身毒性の指標である体重抑制は 21 日間連日経口投与のほうが軽度であった。

### 実験に用いた腫瘍細胞の由来と組織型

	細胞名	由来	組織型
<i>in vivo</i>	LX-1	ヒト肺	小細胞癌
	Lu-24	ヒト肺	小細胞癌
	Lu-134	ヒト肺	小細胞癌
	N231	ヒト肺	小細胞癌
	Lu-61	ヒト肺	扁平上皮癌
	MN-1	ヒト卵巣	粘液性嚢胞腺癌
	SHIN-3	ヒト卵巣	漿液性腺癌
	YST-1	ヒト卵巣	胎児性癌

岡本一也他：薬理と臨床 1995；5 (12)：2175-2185 より改変

## VI. 薬効薬理に関する項目

各種ヒト固型癌に対するエトポシド 5 日間または 21 日間連続経口投与における抗腫瘍作用及び体重減少率

細胞名	1日投与量 (mg/kg)	総投与量 (mg/kg)	投与期間 (日)	n	最大増殖抑制率 (%)	最大体重減少率 (%)
LX-1	0	0	0	7	0.0	27.3
	269	1,344	5	5	67.8*	33.1
	64	1,344	21	5	74.4*	28.4
Lu-24	0	0	0	5	0.0	0.0
	210	1,050	5	5	47.3*	27.9
	50	1,050	21	4	45.2	10.4 <sup>#</sup>
Lu-134	0	0	0	5	0.0	0.0
	269	1,344	5	5	51.5*	24.3
	64	1,344	21	5	67.6*	17.2 <sup>#</sup>
N231	0	0	0	10	0.0	0.0
	210	1,050	5	5	45.5*	18.9
	50	1,050	21	5	50.7*	20.6
Lu-61	0	0	0	5	0.0	10.2
	269	1,344	5	5	毒性死	38.3
	64	1,344	21	5	57.9*	27.8
MN-1	0	0	0	7	0.0	0.0
	210	1,050	5	4	41.8*	30.8
	50	1,050	21	5	25.8	27.1
SHIN-3	0	0	0	6	0.0	0.1
	210	1,050	5	5	52.6*	25.7
	50	1,050	21	5	52.3*	17.0
YST-1	0	0	0	6	0.0	0.4
	210	1,050	5	4	64.5*	22.1
	50	1,050	21	5	56.8	12.1 <sup>#</sup>

\* : p<0.05, 対照群に対するt検定

# : p<0.05, 21日間連日経口投与群の5日間連日経口投与群に対するt検定

岡本一也他：薬理と臨床 1995；5（12）：2175-2185 より改変

### 8) 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<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。

注) 本剤の承認された効能又は効果については、「V. 1. 効能又は効果」の項を参照すること

### (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

(1) 治療上有効な血中濃度

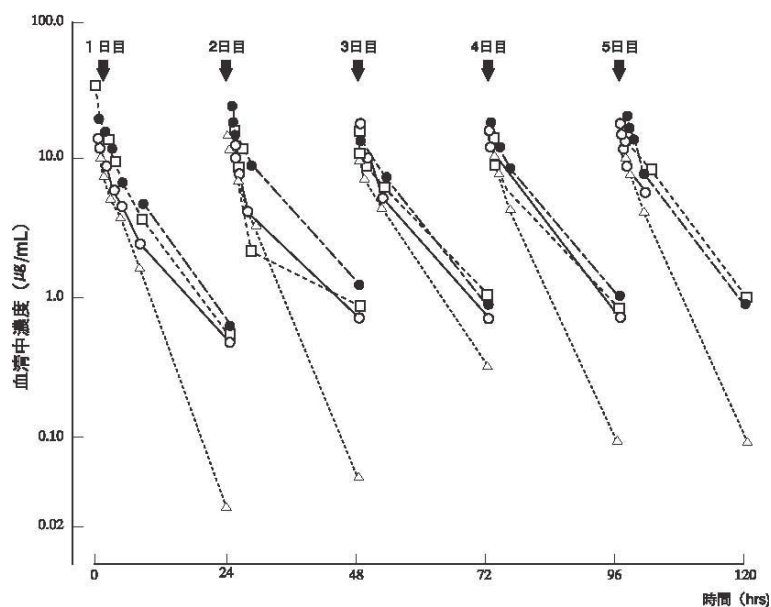
該当資料なし

(2) 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>19)</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。



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数                | 該当資料なし  |
| (4) クリアランス <sup>20)</sup> | <p>&lt;外国人データ&gt;<br/>         全身クリアランス<br/>         Total clearance (ClTB) : 21.4 (12.0~40.4) mL/分/m<sup>2</sup><br/>         腎クリアランス<br/>         Renal clearance (Clr) : 7.7 (4.1~12.0) mL/分/m<sup>2</sup><br/>         その他のクリアランス<br/>         Nonrenal clearance (Clnr) : 15.0 (3.5~30.4) mL/分/m<sup>2</sup></p> |
| (5) 分布容積 <sup>20)</sup>   | <p>&lt;外国人データ&gt;<br/>         Volume of distribution (area) : 0.26 (0.14~0.51) L/kg<br/>         Volume of distribution at steady state : 0.18 (0.09~0.34) L/kg</p>  |
| (6) その他                   | 該当資料なし  |

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- |               |        |
|---------------|--------|
| (1) 解析方法      | 該当資料なし |
| (2) パラメータ変動要因 | 該当資料なし |

## 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

## (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

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. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉<sup>21)</sup>

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。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉<sup>22)</sup>

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。

### (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

該当資料なし

〈参考 1〉<sup>21)</sup>

<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

雄性ラット(n=3)に <sup>3</sup>H-エトポシド 4.80mg/808.0 μCi/kg 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。

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。

## 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/808.0 μCi/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>21)</sup>

<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

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/394.6 μCi/kg。

但し、投与後30分の数値のうち、1匹のみ4.17mg/362.5 μCi/kgの投与量

## VII. 薬物動態に関する項目

### (6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro* 試験)

ヒト新鮮血漿に [<sup>3</sup>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。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

エトポシドは GELP (エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体) へと代謝される。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 (GELP) 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 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>23)</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活性比、存在比率

ヒトにおいて見出された唯一の代謝物である GELP (エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体) について、培養 HeLa 細胞に対する増殖阻害活性及び L1210 白血病細胞に対する抗腫瘍性活性を検討しエトポシドと比較した。GELP にはほとんど抗腫瘍活性を認めなかった。

被験物質	<i>in vitro</i> (HeLa) IC <sub>50</sub> (μg/ml) <sup>*1</sup>	<i>in vivo</i> (L1210) 延命率 (%) <sup>*2</sup>
エトポシド	0.096	>682
GELP (代謝物)	>100	NT <sup>*3</sup>

\*1: 66時間培養した時の50%増殖阻害濃度。

\*2: CDF<sub>1</sub>雌マウスにL1210を移殖後、day1より被験物質を20mg/kg/日×5日間腹腔内投与したときの生存期間の対照群に対する百分率。

\*3: 化学合成が困難なため実施せず。

## 7. 排泄

尿・胆汁・糞中排泄

癌患者への5日間連続点滴静脈内投与において、5日間の尿中未変化体排泄率は32～61%であった<sup>19)</sup>。

〈参考〉

ラットに<sup>3</sup>H-エトポシド静脈内投与したときの胆汁、尿、糞への排泄を経時的に調べた。投与後72時間までに、各々投与量に対し68.1、13.0及び14.8%、計94.8%が排泄された。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし



---

9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	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

### 1. 警告

- 1.1 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、各併用薬剤の電子添文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。
- 1.2 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

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕[9.1.1 参照]
- 2.2 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

### 【解説】

- 2.1 本剤の臨床試験において、白血球減少等重篤な骨髄機能抑制の副作用がみられている。
- 2.2 本剤の臨床試験において、薬疹がみられている。
- 2.3 動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が報告されている。  
(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

- 8.1 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。[11.1.1 参照]
  - 8.1.1 緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
  - 8.1.2 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。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<sup>19,24)</sup>にあられる。
  - 8.1.3 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。

8.1.4 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。

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

8.3 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>25~30</sup>。

8.4 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>31,32</sup>。

〈急性白血病〉

8.5 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。

〈悪性リンパ腫〉

8.6 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）を熟読すること。

【解説】

8.1 本剤のDose Limiting Factorは白血球等の骨髄抑制である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

骨髄抑制を増悪させることがある。[2.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[11.1.1 参照]

9.1.3 水痘患者

致命的全身症状があらわれるおそれがある。

【解説】

9.1.1 本剤の骨髄機能抑制作用が増強されることがある。

9.1.2 本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症をさらに増悪させるおそれがあるため記載した。

9.1.3 抗癌剤一般に記載されている注意である。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

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。

#### 【解説】

臨床試験において BUN、クレアチニン等の上昇が認められたため記載した。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

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。

#### 【解説】

臨床試験において AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P 等の上昇が認められたため記載した。

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 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。[15.2.1 参照]
- 9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊をするよう指導すること。  
[9.5 参照]
- 9.4.3 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。[15.2.2、15.2.3 参照]

#### 【解説】

9.4.1 「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

9.4.2、9.4.3

<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>33-36)</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>37)</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>38)</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>39)</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、効能又は効果、用法及び用量、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

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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。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。[2.3、9.4.2 参照]

#### 【解説】

動物実験で催奇形性作用が報告されている。

（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

#### 【解説】

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

##### 〈効能共通〉

9.7.1 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）の発現に十分注意すること。[11.1.1、11.1.3 参照]

〈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）〉

9.7.2 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。[11.1.1 参照]

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

## 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 設定されていない

(2) 併用注意とその理由

#### 10.2 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

#### 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少 (頻度不明)、白血球減少 (70.9%)、好中球減少 (頻度不明)、血小板減少 (33.7%)、出血 (頻度不明)、貧血 (46.7%) 等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2、9.7.1、9.7.2 参照]

##### 11.1.2 ショック、アナフィラキシー (頻度不明)

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。

##### 11.1.3 間質性肺炎 (頻度不明)

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、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。[9.7.1 参照]

#### 【解説】

新規承認時の第Ⅱ相試験 561 例の結果から算出した。(ただし承認時の副作用の頻度は承認された効能効果で認められた事象のみを抽出することが困難であったため第Ⅱ相試験の結果とした)。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	AST上昇、ALT上昇	ビリルビン上昇、Al-P上昇、LDH上昇	γ-GTP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(54.7%)、食欲不振(48.5%)、口内炎	下痢、腹痛、便秘		
過敏症		発疹		
皮膚	脱毛(74.3%)	そう痒	紅斑、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、血圧低下	不整脈
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(27.8%)、発熱	血清総蛋白減少	浮腫	注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)、顔面潮紅、味覚異常

【解説】

新規承認時の第II相試験 561 例の結果から算出した。(ただし承認時の副作用の頻度は承認された効能効果で認められた事象のみを抽出することが困難であったため第II相試験の結果とした)。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<副作用頻度一覧>

	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)	—
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

副作用の種類	症例数及び件数(%)	
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)
ALP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)
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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	症例数及び件数(%)	
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)
骨髓抑制	—	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)	—
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)
外陰陰炎	—	1 (0.02)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	症例数及び件数(%)	
	症例数	件数(%)
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)
带状疱疹	—	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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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予め 100mg あたり 250mL 以上の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。

14.1.2 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与経路

皮下、筋肉内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

### 14.2.2 投与時

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

### 14.2.3 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。

### 14.3 その他

- 14.3.1 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>40)</sup>。
- 14.3.2 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>41)</sup>。
- 14.3.3 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。
- 14.3.4 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。
- 14.3.5 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。

#### 【解説】

- 14.1.1 「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照
- 14.2 国内臨床試験結果並びに海外の文献等の報告を考慮して記載した。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 15.1 臨床使用に基づく情報

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<sup>42,43)</sup>。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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。[9.4.1 参照]
- 15.2.2 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。[9.4.3 参照]
- 15.2.3 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。[9.4.3 参照]

# 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」の項参照

### (2) 安全性薬理試験

中枢神経系に対する作用、運動及び知覚神経系に対する作用、循環器及び呼吸器系に対する作用、自律神経系及び平滑筋に対する作用、腎機能に対する作用、血液に対する作用を検討した。

投与経路は主に経口及び静脈内投与とし、用量はそれぞれ臨床期待用量の大略 10～100 倍量及び 1～3 倍量とした。静脈内、経口及び十二指腸内投与ではポリエチレングリコールを主成分とする vehicle を、その他の投与経路では同様の成分の他にジメチルホルムアミド (DMF) を含有する vehicle を用いた。

単回投与では一般症状観察においてイヌで投与 2 日目以降に嘔吐 (80mg/kg, po ; 20mg/kg, iv)、マウスで自発運動の軽度の抑制 (400mg/kg, po)、ラットで胃液量と総酸度の減少に示される胃液分泌抑制 (20mg/kg, iv)、並びにマウスで脾の PFC 産生抑制 (100mg/kg, po 及び 2～50mg/kg, iv) 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。

なお、循環器系に対してはイヌに静脈内投与した場合、比較的低用量から作用が発現し著明な血圧低下、呼吸数の増加、心拍数の減少などが観察されたが、これらの作用は vehicle でも同様にみられ vehicle 中の界面活性剤 Tween80 によるものと推察された。

### (3) 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>44)</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	投与経路		
			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)
ウサギ (JW-NIBS、4～5箇月齢)		♂	37	198	—
		♀	61	147	—
イヌ (ビーグル、7～12箇月齢) 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。

イヌではエトポシドに起因する毒性症状として消化管障害、体重の減少、全身衰弱などが認められた。

## (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験① (最大無作用量、回復試験)<sup>45, 46)</sup>

動物	ラット		イヌ	
	腹腔内	経口	静脈内	経口
投与経路				
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。

反復投与毒性試験②<sup>47, 48)</sup>

動物	ラット		イヌ	
	腹腔内	経口	静脈内	経口
投与経路				
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) 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	雄生殖器は回復傾 向、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。

\*：回復期間終了時に発現

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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 遺伝毒性試験<sup>49)</sup>

- 1) 復帰突然変異試験 (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) DNA 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。

### (4) がん原性試験

実施していない

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>50-52)</sup>

- 1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験  
雄の精巣に対し精子形成を障害することで親世代の生殖能を低下させることが確かめられた。次世代に対しては、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。
- 2) ラットの器官形成期投与試験  
母動物においては、外陰部の汚れの散発、摂取量減少を伴う体重減少、卵巣及び子宮の重量減少などが認められ、次世代に対しては、胎仔死亡及び発育遅延など胎仔毒性、眼及び脳の異常を中心とした催奇形性、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。
- 3) ウサギの器官形成期投与試験  
母動物では流産の増加、体重増加の抑制傾向、卵巣及び子宮重量の減少などが認められ、次世代に対しては、胎仔死亡及び発育遅延を主とする胎仔毒性、静脈内投与では催奇形性 (外形異常など) が認められた。
- 4) ラットの周産期及び授乳期投与試験  
母動物においては摂餌・摂水量の減少を伴う体重減少、肝、子宮重量の減少などを認め、次世代に対しては、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が、次世代の生殖能には影響を与えないことが確かめられた。

### (6) 局所刺激性試験<sup>49)</sup>

ウサギを用いて眼粘膜刺激性試験、血管外漏洩試験、筋肉内投与による局所刺激性試験を実施した。  
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。

### (7) その他の特殊毒性

#### 抗原性試験<sup>49)</sup>

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/5mL 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：エトポシド 劇薬

## 2. 有効期間

3年

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

設定されていない

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ベプシド注 100mg

## 7. 国際誕生年月日

1976年2月17日

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ラステット注	1987年3月31日 (アンプル) 1990年9月28日 (バイアル)	(62AM)第421号	1987年5月28日	1987年6月1日
販売名変更 ラステット注 100mg/5mL	2006年7月21日	21800AMX10510	2006年12月8日	2006年12月8日

## 9. 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

2004年5月31日 胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

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）

2019年3月26日 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

### (2) 用法・用量追加

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。

**X. 管理的事項に関する項目**

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。

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。

10. 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。

11. 再審査期間

6年間（1987年3月31日～1993年3月30日）終了

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
ラステット注 100mg/5mL	4240403A2042	4240403A2042	109193901	620004777

14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 幸保文治他：医薬ジャーナル 1987；23（7）：1423-1434
- 2) 社内資料 第Ⅰ相試験（静脈内投与）（1987. 3. 31 承認、申請資料概要ト-1）
- 3) 社内資料 肺癌に対する第Ⅱ相試験（静脈内投与）
- 4) 小山善之：癌と化学療法 1986；13（2）：391-396
- 5) 社内資料 悪性リンパ腫に対する第Ⅱ相試験（静脈内投与）
- 6) 社内資料 急性白血病に対する第Ⅱ相試験（静脈内投与）
- 7) 社内資料 睾丸腫瘍に対する第Ⅱ相試験（静脈内投与）
- 8) 社内資料 膀胱癌に対する第Ⅱ相試験（静脈内投与）
- 9) 社内資料 絨毛性疾患に対する第Ⅱ相試験（静脈内投与）
- 10) 社内資料 第Ⅱ相試験副作用（静脈内投与）
- 11) グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 p2234
- 12) Joel S. :The clinical pharmacology of Etoposide : an update.  
Cancer Treat Rev. 1996；22（3）：179-221 (PMID:8841390)
- 13) 高橋克俊ほか：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 1985；12（11）：2190-2195
- 14) 社内資料 細胞内 DNA 鎖及び単離 DNA 鎖に対する切断作用（1987. 3. 31 承認 申  
請資料概要 ホ-1）
- 15) Hsiang YH. et al: Proliferation-dependent Regulation of DNA Topoisomerase  
II in Culture Human Cells.  
Cancer Res. 1988；48（11）：3230-3235 (PMID:2835157)
- 16) 岡本一也ほか：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 1985；12（12）：2331-2337
- 17) 内田智子ほか：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 1986；13（1）：75-79
- 18) 岡本一也ほか：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 1995；5（12）：2175-2185
- 19) 涌井 昭ほか：静注による VP-16-213(Etoposide) の第Ⅰ相試験  
癌と化学療法 1986；13（2）：319-329
- 20) Pfeffer M. et al : ETOPOSIDE (VP-16)  
Academic Press, Inc(London) Ltd., P. 127-140, 1984
- 21) 中井由実ほか：Etoposide のラットにおける分布  
薬物動態 1986；1（2）：103-122
- 22) 中井由実ほか：イヌおよびラットにおける Etoposide の吸収・排泄  
薬物動態 1986；1（2）：123-142
- 23) Kawashiro T. et al : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998；286（3）：1294-1300  
(PMID:9732391)

- 24) 木村禧代二ほか：癌と化学療法 1985 ; 12 (4) : 851-856
- 25) Ratain MJ. et al : Blood. 1987 ; 70 (5) : 1412-1417 (PMID:2822173)
- 26) Pui CH. et al : N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 (24) : 1682-1687 (PMID:1944468)
- 27) Pedersen-Bjergaard J. et al : Lancet. 1991 ; 338 (8763) : 359-363 (PMID:1713639)
- 28) Sugita K. et al : Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1993 ; 15 (1) : 99-104 (PMID: 8447565)
- 29) 黒田浩明ほか：骨髄移植併用療法後 MDS に陥った進行神経芽腫の経験  
小児外科 1995 ; 27 (10) : 1246-1251
- 30) 平林一美ほか：日小児血液会誌 1995 ; 9 (4) : 223
- 31) Pein F. et al : J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 (5) : 931-936 (PMID:8164044)
- 32) Czauderna P. et al : Eur. J. Pediatr. Surg. 2000 ; 10 (5) : 300-303 (PMID: 11194540)
- 33) Nangia AK. et al. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients.  
Fertil Steril. 2013 ; 100 (5) : 1203-1209 (PMID:24182555)
- 34) Wyrobek AJ. et al. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies.  
J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2005 ; (34) : 31-35 (PMID:15784819)
- 35) Morris ID. Sperm DNA damage and cancer treatment.  
Int. J. Androl. 2002 ; 25 (5) : 255-261 (PMID:12270021)
- 36) Petersen PM. et al. Gonadal function in men with testicular cancer : biological and clinical aspects.  
APMIS. 1998 ; 106 (1) : 24-36 (PMID:9524559)
- 37) Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans.  
Fertil. Steril. 2013 ; 100 (5) : 1180-1186 (PMID:24012199)
- 38) Roness H. et al. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage : possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating agents.  
Hum. Reprod. Update. 2014 ; 20 (5) : 759-774 (PMID:24833728)
- 39) Palo AK. et al. Etoposide-induced cytogenotoxicity in mouse spermatogonia and its potential transmission.  
J. Appl. Toxicol. 2005 ; 25 (2) : 94-100 (PMID:15744785)
- 40) 横山晴子ほか：薬学雑誌 1998 ; 118 (12) : 581-588
- 41) 幸保文治：医学と薬学 1998 ; 40 (5) : 857-868
- 42) Friedman DL et al : J. Clin. Oncol. 2000 ; 18 (1) : 12-17 (PMID:10623688)
- 43) Katzenstein HM. et al : J. Clin. Oncol. 2002 ; 20 (16) : 3438-3444 (PMID:12177104)

- 44) 坂本 貢ほか：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 1985；19（8）：3473-3503
- 45) 平松保造ほか：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 1985；19（8）：3506-3559
- 46) 永田良一ほか：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 1985；19（8）：3598-3641
- 47) 萩原隆夫ほか：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 1985；19（8）：3643-3715
- 48) 伊藤公一ほか：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 1985；19（8）：3717-3868
- 49) 榊原常泰ほか：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 1985；19（8）：3869-3883
- 50) 平松保造ほか：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 1985；19（8）：3885-3896
- 51) 平松保造ほか：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 1985；19（8）：3897-3925
- 52) 平松保造ほか：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 1985；19（8）：3926-3946

## 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

外国では一部、承認状況が異なる国がある。なお、本邦では効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国では一部、承認が異なる国がある。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 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

#### 6. 用法及び用量

〈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）〉

(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〉

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〉

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。

海外での承認状況

国/ 地域	販売名 (会社名)	剤形/規格	効能・効果	用法・用量
米国*1	ETOPOSIDE INJECTION (ACCORD HEALTHCARE)	Sterile, Multiple Dose Vial 100 mg/5 mL 250 mg/12.5 mL 500 mg/25 mL 1 g/50 mL	Refractory Testicular Tumors  Small Cell Lung Cancer	The usual dose of Etoposide Injection in testicular cancer in combination with other approved chemotherapeutic agents ranges from 50 to 100 mg/m <sup>2</sup> /day on days 1 through 5 to 100 mg/m <sup>2</sup> /day on days 1, 3, and 5. In small cell lung cancer, the Etoposide Injection dose in combination with other approved chemotherapeutic drugs ranges from 35 mg/m <sup>2</sup> /day for 4 days to 50 mg/m <sup>2</sup> /day for 5 days.
EU*2	Etopophos (Bristol-Myers Squibb)	Powder For solution for infusion 100mg, 1000mg	testicular cancer  small-cell lung cancer  Hodgkin's lymphoma  non-Hodgkin's lymphoma  acute myeloid leukaemia  Gestational trophoblastic neoplasia  Ovarian cancer	The recommended dose of ETOPOPHOS and associated names in adult patients is 50 to 100 mg/m <sup>2</sup> /day (etoposide equivalent) on days 1 to 5 or 100 to 120 mg/m <sup>2</sup> on days 1, 3, and 5 every 3 to 4 weeks in combination with other drugs indicated in the disease to be treated. Dosage should be modified to take into account the myelosuppressive effects of other drugs in the combination or the effects of prior radiotherapy or chemotherapy which may have compromised bone marrow reserve. The doses after the initial dose should be adjusted if neutrophil count is below 500 cells/mm <sup>3</sup> for more than 5 days. In addition the dose should be adjusted in case of occurrence of fever, infections, or at a thrombocyte count below 25,000 cells/mm <sup>3</sup> , which is not caused by the disease. Follow up doses should be adjusted in case of occurrence of grade 3 or 4 toxicities or if renal creatinine clearance is below 50 mL/min. At decreased creatinine clearance of 15 to 50 mL/min a dose reduction by 25% is recommended.

## XII. 参考資料

国/地域	販売名 (会社名)	剤形/規格	効能・効果	用法・用量
オーストラリア <sup>*3</sup>	Etopophos (Link Medical Products Pty Ltd)	Lyophilised powder for injection vial 100mg 500mg 1g	Small cell carcinoma of the lung.  Acute monocytic and myelomonocytic leukaemia.  Hodgkin's disease  Non-Hodgkin's lymphoma.  Testicular tumours	ETOPOPHOS is administered by slow intravenous infusion. ETOPOPHOS SHOULD NOT BE GIVEN BY RAPID INTRAVENOUS INJECTION. The usual dose for etoposide is 50 to 100 mg/m <sup>2</sup> /day, days 1 to 5 or 100-150 mg/m <sup>2</sup> /day, days 1, 3 and 5 every 3 to 4 weeks in combination with other agents approved for use in the disease to be treated. Dosage should be modified to take into account the myelosuppressive effects of other medications in the combination or the effects of prior X-ray therapy or chemotherapy which may have compromised bone marrow reserve.

\*1 米国

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4f850eb2-3542-43a0-90e8-bb37fa05cf15&audience=consumer> (2023/6/2 アクセス)

\*2 EU

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/etopophos> (2023/6/2 アクセス)

\*3 オーストラリア

<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2020-PI-01028-1> (2023/6/2 アクセス)

## 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

本邦における電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」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。

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[15.2.1 参照]

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.3 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。[15.2.2、15.2.3 参照]

#### 9.5 妊婦

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。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。[2.3、9.4.2 参照]



## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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 (2023年6月)

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

本邦における電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

## 9.7 小児等

## 〈効能共通〉

9.7.1 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）の発現に十分注意すること。[11.1.1、11.1.3 参照]

〈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）〉

9.7.2 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。[11.1.1 参照]

	記載内容
米国添付文書 (2014年3月)	<p><b>Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p> <p>Etoposide Injection USP contains polysorbate 80. In premature infants, a life-threatening syndrome consisting of liver and renal failure, pulmonary deterioration, thrombocytopenia, and ascites has been associated with an injectable vitamin E product containing polysorbate 80. Anaphylactic reactions have been reported in pediatric patients (see WARNINGS).</p>

出典：DAILYMED

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4f850eb2-3542-43a0-90e8-bb37fa05cf15> (2022/4/26 アクセス)

# XIII. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

### (1) 粉碎

該当しない

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

## 2. 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 1mL 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 1mL 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

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
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 (CY1F2001D)	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

最新の電子添文等は以下の方法によりご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

専用アプリ「添文ナビ」で下記のGS1バーコードを読み取りの上、ご覧ください。



「添文ナビ」の使い方は下記の URL をご参照ください。

[https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



文献請求 No.	LAS-10
----------	--------

2023年3月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>

LAS-10-DAI-201910-9-1-00