

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

エトポシドカプセル

ラストット® Sカプセル25mg
ラストット® Sカプセル50mg

Lastet® S Capsules 25mg・50mg

剤形	カプセル剤（硬カプセル）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	25mg：1カプセル中にエトポシド25mgを含有 50mg：1カプセル中にエトポシド50mgを含有
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： ラストット® Sカプセル25mg：2006年2月10日（販売名変更による） ラストット® Sカプセル50mg：2006年2月3日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（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 https://mink.nipponkayaku.co.jp/

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……………8
10. 容器・包装……………8
11. 別途提供される資材類……………9
12. その他……………9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………10
2. 効能又は効果に関連する注意……………10
3. 用法及び用量……………10
4. 用法及び用量に関連する注意……………12
5. 臨床成績……………12

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……………34
2. 薬理作用……………34

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………41
2. 薬物速度論的パラメータ……………45
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………45
4. 吸収……………45
5. 分布……………46
6. 代謝……………47
7. 排泄……………48
8. トランスポーターに関する情報……………48
9. 透析等による除去率……………48
10. 特定の背景を有する患者……………48
11. その他……………48

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……………49
2. 禁忌内容とその理由……………49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………49
5. 重要な基本的注意とその理由……………49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………50
7. 相互作用……………52
8. 副作用……………53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………57
10. 過量投与……………57
11. 適用上の注意……………57
12. その他の注意……………58

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 59
2. 毒性試験…………… 59

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 63
2. 有効期間…………… 63
3. 包装状態での貯法…………… 63
4. 取扱い上の注意…………… 63
5. 患者向け資材…………… 63
6. 同一成分・同効薬…………… 63
7. 国際誕生年月日…………… 63
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…………… 63
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…………… 64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容…………… 64
11. 再審査期間…………… 64
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 64
13. 各種コード…………… 64
14. 保険給付上の注意…………… 64

XI. 文献

1. 引用文献…………… 65
2. その他の参考文献…………… 68

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 69
2. 海外における臨床支援情報…………… 70

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…………… 72
2. その他の関連資料…………… 72

略語一覧

略語	用	語
A/G	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
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
ATL	adult T-cell leukaemia	成人T細胞白血病
ATLL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人T細胞白血病リンパ腫
AUC	area under the serum concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₆	area under the serum concentration-time curve from zero to 6 hours	6時間までの血漿中濃度下面積
AUC _{0-∞}	area under the serum concentration-time curve from zero to infinity.	無限時間までの血漿中濃度下面積
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
C _{max}	maximum drug concentration	最高血漿中濃度
CPA	cyclophosphamide	シクロフォスファミド
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
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
ETP	etoposide	エトポシド
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
HL	Hodgkin lymphoma	ホジキンリンパ腫
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	細胞の増殖を50%阻害する薬剤濃度
ID ₅₀	50% inhibitory dose	増殖を50%阻害するのに要する1日投与量
K _a	absorption rate constant	吸収速度定数
K _{el}	elimination rate constant	消失速度定数
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LP	4'-demethylepipodophyllotoxin-9-β-D-glucopyranoside	4'-デメチルエピポドフィロトキシン-9-β-D-グルコピラノシド
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
MTS	mean tumor size	平均腫瘍サイズ
NC (NR)	no change	変化なし
NHL	non Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫

略語	用 語	
PaO ₂	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
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
SD	standard deviation	標準偏差
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 _{1/2}	half-life	生物学的半減期
Tmax	time to maximum concentration	Cmax 到達時間
Topo- II	topoisomerase II	トポイソメラーゼ II
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-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 はエトポシドが最も有望なものとして報告した。その後欧米各国でエトポシドの臨床研究が進められた結果、経口投与及び静脈内投与のいずれにおいても肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病などに有効であることが立証され、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））がエトポシドの経口剤及び注射剤の共同開発を行い、1987年3月に「ラステット 25」、「同 50」（軟カプセル）として製造承認された。その後、服用しやすさ、安定性の向上を目的として、剤形を軟カプセルから硬カプセルに変更、小型化し、1992年3月に「ラステット S25」、「同 50」（硬カプセル）として承認された。

エトポシドは、その作用機序から、腫瘍に長時間接触させることにより抗腫瘍効果が高まると考えられ、経口剤の連日投与において有望な臨床効果が米国から報告された。本邦においても臨床試験が実施され、有用性が確認できたことにより、1996年9月に悪性リンパ腫に対して、21日間連日投与の用法・用量が追加承認された。また、子宮頸癌に対して2000年6月に効能・効果が追加承認された。

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

また公知申請^注により2021年2月には、がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能・効果が追加承認された。

肺小細胞肺癌、悪性リンパ腫に対し、1,273例の使用成績調査（1987年3月31日～1993年3月30日）を実施し、1995年3月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、子宮頸癌に対し、294例の使用成績調査（2001年2月1日～2004年3月31日）及び製造販売後臨床試験（2003年4月2日～2006年3月31日、登録症例数30例）を実施し、2014年4月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

注）公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性	<p>(1) エトポシドは各種可移植性腫瘍に対し効果がみられる。 (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)</p> <p>(2) エトポシドは、DNA の複製に関与するトポイソメラーゼII、DNA と三者複合体を形成し、トポイソメラーゼIIによる DNA 鎖の再結合を阻害し、DNA 鎖切断を誘起する。 (「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)</p> <p>(3) エトポシドの殺細胞作用は濃度依存性と時間依存性の両方を有する。 (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項を参照)</p> <p>(4) 単剤により、5 日間投与で肺小細胞癌 25.8% (33/128 例)、悪性リンパ腫 41.3% (38/92 例)、21 日間投与で悪性リンパ腫 53.0% (44/83 例)、子宮頸癌 26.4% (23/87 例) の奏効率を示した。 (「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)</p> <p>(5) 他抗がん剤との併用により、5 日間投与で肺小細胞癌 23.1% (3/13 例)、悪性リンパ腫 81.8% (9/11 例) の奏効率 (または寛解率) を示した。 (「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)</p> <p>(6) 主な副作用 (10%以上) は、悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、倦怠感、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血であった。 重大な副作用として、骨髄抑制、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	<p>服用利便性の向上を目指し、硬カプセル剤とした。 (「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)</p>
4. 適正使用に関して周知すべき特性	<p>該当しない</p>
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	<p>(1) 承認条件 該当しない</p> <p>(2) 流通・使用上の制限事項 該当しない</p>
6. RMP の概要	<p>該当しない</p>

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラストテット®Sカプセル 25mg ラステット®Sカプセル 50mg

(2) 洋名

Lastet® S Capsules 25mg Lastet® S Capsules 50mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エトポシド (JAN)

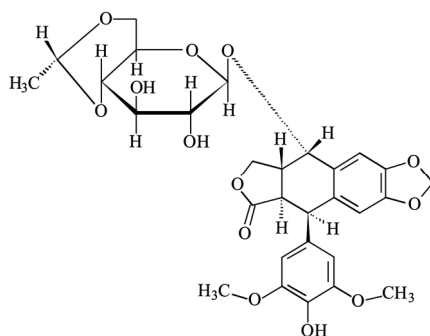
(2) 洋名 (命名法)

Etoposide (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₉H₃₂O₁₃

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-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：NK171S

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。

(「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照)

(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 (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	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 pico ELP が生成する。pico ELP はエチリデンの脱離により pico 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


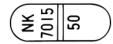
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

カプセル剤（硬カプセル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ラストットSカプセル25mg	ラストットSカプセル50mg
色・剤形	白色の帯により接着されたうすいだい色の硬カプセル剤で、内容液は淡黄色澄明の粘性の液	
外形	 4号カプセル	 2号カプセル
質量	0.23g	0.45g
識別コード (記載場所)	NK7014 (カプセル)	NK7015 (カプセル)

(3) 識別コード

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法により試験するとき、カプセル剤の試験に適合する。

(5) その他

該当しない

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	ラストットSカプセル25mg	ラストットSカプセル50mg
有効成分	1カプセル中 エトポシド 25mg	1カプセル中 エトポシド 50mg
添加剤	マクロゴール、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸 (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80	

(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 Picro 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

ラステット S カプセル 25mg

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	PTP* ¹ /アルミ袋 (脱酸素剤入) /紙箱	36箇月	規格内
加速試験		40℃ 75%RH 暗所		6箇月	規格内
苛酷試験	温度	65℃ 暗所	ガラス瓶 密栓	60日	規格内
	湿度	65℃ 75%RH 暗所	PTP* ¹ /ハイゼックス袋	60日	15日で水分の増加、30日で類縁物質の増加等が認められ規格外となった。
	光	25℃ 白色蛍光灯 1000lux	PTP* ¹	1, 200時間	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、崩壊試験*²、含量

*¹ 無色透明のポリ塩化ビニルとポリ塩化ビニリデンを複合したシート

*² 長期保存試験では溶出試験

ラステット S カプセル 50mg

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	PTP* ¹ /アルミ袋 (脱酸素剤入) /紙箱	36箇月	規格内
加速試験		40℃ 75%RH 暗所		6箇月	規格内
苛酷試験	温度* ²	65℃ 暗所	ガラス瓶 密栓	60日	規格内
	湿度* ²	65℃ 75%RH 暗所	PTP* ¹ /ハイゼックス袋	60日	15日で水分が増加、60日で類縁物質の増加等が認められ規格外となった。
	光	25℃ 白色蛍光灯 1000lux	PTP* ¹	1, 200時間	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、崩壊試験*³、含量

*¹ 無色透明のポリ塩化ビニルとポリ塩化ビニリデンを複合したシート

*² 確認試験は実施せず。

*³ 長期保存試験では溶出試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

方法：日局「溶出試験法」のパドル法

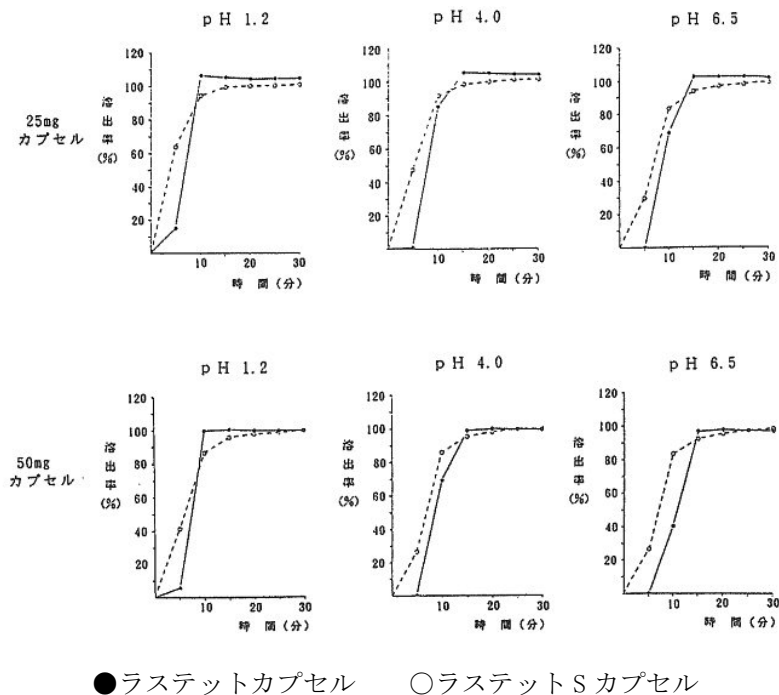
条件：100rpm

試験液：pH1.2、4.0、6.5（37°C、900mL）

試験製剤：ラステット S カプセル（販売名：ラステット S25、同 50）ラステットカプセル（販売名：ラステット 25、同 50）の各 3 ロット

結果：いずれの検体においても、75%溶出時間は 15 分以内であった。ラステットカプセル、ラステット S カプセルはほぼ同様な溶出曲線を示し、75%溶出時間平均値の差も約 3 分以内で近似していた。

ラステットカプセルとラステット S カプセルの溶出曲線（3 ロット平均値）



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

該当資料なし

(2) 包装

〈ラステット S カプセル 25mg〉

40 カプセル [10 カプセル (PTP) × 4 (脱酸素剤入り)]

〈ラステット S カプセル 50mg〉

20 カプセル [10 カプセル (PTP) × 2 (脱酸素剤入り)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質	PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム
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
- 子宮頸癌
- がん化学療法後に増悪した卵巣癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の手術あるいは放射線治療の補助化学療法における有効性・安全性は確立していない。
- 5.2 卵巣癌に対して本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈肺小細胞癌〉

エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

〈悪性リンパ腫〉

患者の状態に応じA法又はB法を選択する。

A法：エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

〈子宮頸癌〉

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

エトポシドとして、通常成人1日50mg/m²を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠

1) 肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（5日間投与）

第Ⅰ相試験

癌患者を対象として、初期投与量 $n=33\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $5n$ ($165\text{mg}/\text{m}^2$) を目標として増量する日本化薬株式会社の研究Ⅱ及び初期投与量 $50\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ 、 $300\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ を目標に増量するブリストル・マイヤーズ株式会社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）の研究Ⅲが実施された。

その結果、第Ⅱ相試験における用法・用量は $110\sim 130\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ ($200\text{mg}/\text{body}$) を5日間投与し、3～5週ごとに繰り返す方法が適切と判断された。

第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験成績に基づく有効性及び副作用の検討結果と外国での用法・用量を参考にして、領域別に至適投与量を検討した。肺小細胞癌及び悪性リンパ腫における1日投与量別奏効率若しくは寛解率は、 $120\sim 140\text{mg}/\text{m}^2$ でそれぞれ 29.3% (22/75 例)、48.6% (18/37 例) ともっとも高かった。副作用の発現率は用量相関がみられず、設定した用量では特に問題となる副作用は認められなかったことから、諸外国における用法・用量を勘案し、1日投与量は $120\sim 140\text{mg}/\text{m}^2$ ($175\sim 200\text{mg}/\text{body}$) とした。また、第Ⅰ相試験の結果及び諸外国における用法・用量から5日間投与とし、Dose Limiting Factor である白血球減少が2週間後に最低値となり、回復に平均2週間かかることから、休薬期間を3週間とした。

2) 悪性リンパ腫（21日間投与）*

第Ⅰ相試験

米国での第Ⅰ相試験の報告を参考として、悪性腫瘍患者を対象に第Ⅰ相試験を実施した。その結果、第Ⅱ相試験での推奨用法・用量は、 $75\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ を21日間連日投与し、1週間休薬する。ただし、体表面積が 1.5m^2 未満または強力な前治療が施行された症例では $50\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ と判断された。

後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫症例では前治療が強力に行われている症例が多いと考え、用量を $50\text{mg}/\text{body}$ として実施した。その結果、53.0% (44/83 例) の寛解率（木村の悪性リンパ腫判定基準）、53.0% (44/83 例) の奏効率（日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準）が得られた。主な自他覚症状は食欲不振、悪心・嘔吐等の消化器症状と脱毛であり、臨床検査値異常は白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の骨髄抑制であった。

休薬期間については、回復にかかる期間が第Ⅰ相試験では10日前後、後期第Ⅱ相試験では1～2週であったことから1～2週休薬とした。

*既に悪性リンパ腫に対し「1日 $175\sim 200\text{mg}$ を5日間連続経口投与し、3週間休薬する。」という用法・用量を得ているため、前期第Ⅱ相試験は実施しなかった。

V. 治療に関する項目

3) 子宮頸癌 (21 日間投与)

米国での第 I 相試験の報告を参考として、悪性腫瘍患者を対象に実施した第 I 相試験の成績から、推奨用量は 1 日 75mg/body とされたが、子宮頸癌症例では体表面積が 1.5m²以下の患者が多いと考え、用法・用量は、1 日 1 回 50mg/body (体表面積が 1.5m²以上の症例は 75mg/body) を 21 日間投与し 1 週間休薬とされた。前期第 II 相試験で有効性、安全性を確認し、後期第 II 相試験に移行した。前期及び後期第 II 相試験を合わせた奏効率は 23.5% (適格例 23/98 例)、26.4% (完全例 23/87 例) であった。自他覚症状は、食欲不振、悪心・嘔吐等の消化器症状と脱毛が、臨床検査値異常は、白血球減少、ヘモグロビン減少、好中球減少、血小板減少と骨髄抑制が高頻度でみられたが、十分な観察と適切な処置により使用可能であると考えられた。

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 (本剤の効能又は効果のうち「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」については、公知申請に基づき効能効果を取得した医薬品である。)

(2) 臨床薬理試験

1) 5 日間投与

第 I 相試験は前臨床試験の結果及び諸外国における臨床報告を参考に、悪性腫瘍患者を対象として日本化薬株式会社が研究 II を、ブリストル・マイヤーズ株式会社 (現ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社) が研究 III を実施した。

投与方法

研究 II : 初期投与量 n=33mg/m²、5n (165mg/m²) を目標として増量
5 日間投与

研究 III : 初期投与量 50mg/body/day、300mg/body/day を目標に増量
5 日間投与

本剤の投与量制限因子 (Dose Limiting Factor) は白血球減少であった。最大耐量は、研究 II では明らかにできなかったが、研究 III では 250mg/body/day (150~170mg/m²)、5 日間投与と推察された。

主な自他覚症状は、脱毛、食欲不振、悪心・嘔気であったが、研究 II、III のいずれにおいても用量相関は認められず、その他の自他覚症状においても重篤なものは認められなかった。主な血液学的毒性は白血球減少であったが、投与開始日より約 2~3 週間後に最低値となり、回復には約 1~3 週を要した。血小板減少は白血球減少に比べて低頻度であった。血清生化学的所見では ALT、AST の上昇がみられたが、一過性でありいずれも重篤なものではなかった。

第 II 相試験における用法・用量は、110~130mg/m²/day (200mg/body) を 5 日間投与し 3~5 週ごとに繰り返す方法が適切と判断された。

血液学的毒性（白血球減少）

経口投与	5日間投与	研究II	症例数					
			投与量*	評価可能症例	白血球減少 WBC<3×10 ³ /mm ³	白血球最低値 平均値 (×10 ³ /mm ³)	最低値に至る日数 平均値	回復に要する日数 平均値
			n	4	1 (25.0)	1.2	45	回復
		研究III	症例数					
			投与量**	評価可能症例	白血球減少 WBC<4×10 ³ /mm ³	白血球最低値 中央値 (×10 ³ /mm ³)	最低値に至る日数 中央値	回復に要する日数 中央値
			50	4	1 (25.0)	3.1	7	20
			100	3	3 (100.0)	2.9 (1.9-2.9)	13 (7-18)	7
			150	5	4 (80.0)	2.6 (1.3-3.1)	21 (6-24)	16 (4-20)
			200	7	4 (57.1)	2.1 (1.4-2.5)	16 (14-18)	7 (7-8)
			250	5	5 (100.0)	1.6 (0.9-3.7)	14 (11-19)	8 (7-14)
			300	1	1 (100.0)	0.7	14	7

血液学的毒性（血小板減少）

経口投与	5日間投与	研究II	症例数					
			投与量*	評価可能症例	血小板減少 Platelet <10×10 ⁴ /mm ³	血小板最低値 平均値 (×10 ⁴ /mm ³)	最低値に至る日数 平均値	回復に要する日数 平均値
			n	4	1 (25.0)	6.7	45	回復
		研究III	症例数					
			投与量**	評価可能症例	血小板減少 Platelet <10×10 ⁴ /mm ³	血小板最低値 中央値 (×10 ⁴ /mm ³)	最低値に至る日数 中央値	回復に要する日数 中央値
			50	4	1 (25.0)	9.8	14	14
			100	3	0			
			150	5	1 (20.0)	6.8	10	8
			200	7	3 (42.9)	4.2 (4.2-8.2)	11 (11-16)	3.5 (3-4)
			250	5	3 (60.0)	5.7 (4.6-7.8)	13 (11-14)	7 (5-7)
			300	1	1 (100.0)	4.3	14	5

* n：初期投与量=33mg/m²/day

** 投与量：mg/body/day

V. 治療に関する項目

副作用症状

投与方法	経口投与															
	5日間投与															
研究	研究II									研究III						
投与量	n*	2n	3n	4n	4.3n	5n	5.3n	5.8n	合計(%)	50**	100	150	200	250	300	合計(%)
症例数 副作用	4	3	4	4	4	4	2	1	26	4	3	5	7	5	1	25
食欲不振	2	2	1	2	2	1	1		11(42.3)		1	1	2	2		6(24.0)
悪心・嘔気	2	2		1	2		1		8(30.8)		1	1	2	1		5(20.0)
嘔吐		2			1				3(11.5)				2			2(8.0)
発熱				1	1		1		3(11.5)							
倦怠感		1	1	1			1	1	5(19.2)							
脱毛	1	2	3	2	3	2	2		15(57.7)	1	3	2	4			10(40.0)
口内炎				1					1(3.8)							
胃炎				1					1(3.8)							
下痢				1		2			3(11.5)				1			1(4.0)
便秘												1				1(4.0)
催眠			1						1(3.8)							
めまい							1		1(3.8)							
知覚異常				1					1(3.8)							
発疹				1					1(3.8)							
頭痛						1			1(3.8)							
浮腫								1	1(3.8)							
腹痛												1				1(4.0)
しびれ感												1				1(4.0)

* n : 初期投与量=33mg/m²/day

** 投与量 : mg/body/day

2) 21日間投与

米国においてエトポシドの少量 21 日間連日経口投与の第 I 相試験が実施され、50mg/m²/day、21 日間連日経口投与が最大許容量と報告された。これを参考にして、悪性腫瘍患者を対象に 1 日 25mg/body から開始し 100mg/body まで増量する第 I 相試験を実施した。

主な自他覚症状は食欲不振 (75.0%)、悪心・嘔吐 (58.3%)、脱毛 (41.7%) であり、その他、倦怠感、口内炎、発熱等が認められた。臨床検査値異常は、白血球減少の頻度及び程度が用量依存的であった。その他、ヘモグロビン減少、血小板減少、ALT 上昇等が認められた。

エトポシド 21 日間連日投与における投与量制限因子 (Dose Limiting Factor) は白血球減少であり、最大許容量は 75mg/body/day であった。第 II 相試験での推奨用法・用量は、75mg/body/day を 21 日間連日投与し、1 週間休薬する。ただし、体表面積が 1.5m² 未満または強力な前治療が施行された症例では 50mg/body/day と判断された。

(3) 用量反応探索試験

1) 第II相試験 (5日間投与)¹⁾

目的	エトポシド5日間連日経口投与の抗腫瘍効果と安全性の検討
対象	原発性肺癌患者：登録症例数 250 例、完全例 169 例 悪性リンパ腫患者：登録症例数 120 例、完全例 92 例 安全性解析対象症例 ^{※1} ：登録症例数 459 例、副作用解析症例 341 例
主な登録基準 主な除外基準	原発性肺癌 小山・斉藤班「固形がん化学療法直接効果判定基準」及び佐久間昭ら「臨床試験での不完全例の取り扱い」に準拠。 悪性リンパ腫 小山・斉藤班「固形がん化学療法直接効果判定基準」に準拠。
試験方法	ラステットカプセル（軟カプセル）使用 原発性肺癌 1 日量 150～250mg/body (100～165mg/m ²) 5 日間連続経口投与を 1 クールとし 3～5 週ごとに繰り返す。 悪性リンパ腫 1 日量 150～250mg/body (100～165mg/m ²) 3～5 日間連続経口投与を 1 クールとし 3～5 週ごとに繰り返す。
評価項目	抗腫瘍効果および安全性
判定基準	原発性肺癌：日本肺癌学会の効果判定基準 ^{※2} 悪性リンパ腫：木村の悪性リンパ腫の治療効果判定基準 ^{※3}
結果	有効性（完全例に対する CR+PR 数 (%)） 1) 肺癌 原発性肺癌：21.3% (36/169 例) (小細胞肺癌：25.8% (33/128 例)) 2) 悪性リンパ腫 寛解率：41.3% (38/92 例) 病理組織別 非ホジキンリンパ腫：41.5% (34/82 例 CR13 例、PR21 例) ホジキンリンパ腫：40.0% (4/10 例 PR4 例) 安全性 1) 副作用 脱毛 67.5% (218/323 例 ^{※4})、食欲不振 41.1% (140/341 例)、 悪心・嘔気 38.1% (130/341 例)、嘔吐 12.6% (43/341 例)、 倦怠感 13.5% (46/341 例)、発熱 4.7% (16/341 例) 等が認められた。 2) 臨床検査値異常 白血球減少 61.1% (196/321 例)、貧血（赤血球数、ヘモグロビン値又はヘマトクリット値の低下）39.3% (126/321 例)、血小板減少 30.4% (97/319 例) 等が認められた。

※1：第II相試験として実施した肺癌、固形腫瘍、造血器腫瘍、泌尿器科領域腫瘍を含む

※2：木村禧代二他：最新医学 1969；(24)：816-824

※3：古江尚他：日本癌治療学会誌 1986；21 (5)：929-942

※4：投与前から脱毛があった18例を除いた。

V. 治療に関する項目

有効性

疾患名	解析対象 症例数	効果判定					解析対象症例に対 するCR+PR (%)
		CR	PR	MR	NC (NR)	PD	
原発性肺癌	169		36	24	77	32	36/169 (21.3)
(小細胞肺癌)	128		33	20	50	25	33/128 (25.8)
悪性リンパ腫	92	13	25		54		38/ 92 (41.3)
(ホジキンリンパ腫)	10		4		6		4/ 10 (40.0)
(非ホジキンリンパ腫)	82	13	21		48		34/ 82 (41.5)

安全性

(解析対象症例数：341例)

臨床検査値異常

副作用の種類		発現率 (%)	検査項目	測定例数	異常発現例数 (%)
胃腸系障害	食欲不振	140 (41.1)	貧血 (RBC、Hb、Ht 低下)	321	126 (39.3)
	悪心・嘔気	130 (38.1)	白血球減少	321	196 (61.1)
	嘔吐	43 (12.6)	血小板減少	319	97 (30.4)
	下痢	23 (6.7)	総蛋白減少	315	15 (4.8)
	口内炎	21 (6.2)	A/G 異常	249	10 (4.0)
	腹痛	6 (1.8)	総ビリルビン異常	208	3 (1.4)
	便秘	5 (1.5)	AST (GOT) 異常	334	31 (9.3)
皮膚障害	脱毛	218/323 (67.5)	ALT (GPT) 異常	334	30 (9.0)
	発疹	11 (3.2)	Al-P異常	330	14 (4.2)
	痒痒感	1 (0.3)	γ-GTP異常	76	4 (5.3)
一般的全身 症状	倦怠感	46 (13.5)	LDH 異常	330	15 (4.5)
	発熱	16 (4.7)	BUN 異常	323	16 (5.0)
	胸痛	3 (0.9)	血清クレアチニン値上昇	316	7 (2.2)
	アレルギー	2 (0.6)	電解質異常	311	7 (2.3)
	脱力感	1 (0.3)	尿蛋白	257	3 (1.2)
	体重減少	1 (0.3)	血尿	217	1 (0.5)
中枢末梢 神経系障害	末梢神経障害	8 (2.3)	心電図異常	107	4 (3.7)
	めまい	2 (0.6)			
	振戦	1 (0.3)			
その他	頻脈	4 (1.2)			
	心悸亢進	1 (0.3)			
	インポテンス	1 (0.3)			
	息切れ	1 (0.3)			
	喘鳴	1 (0.3)			

2) 悪性リンパ腫に対する後期第Ⅱ相試験 (21日間投与)²⁾

目的	エトポシド 21日間連日経口投与の抗腫瘍効果と安全性の検討
対象	悪性リンパ腫患者 登録症例数 88 例 有効性解析対象症例 (完全例) 83 例 安全性解析対象症例 86 例
主な登録基準 主な除外基準	登録基準 ①組織学的に悪性リンパ腫と確認されている症例 ②原則として標準治療によって効果が得られなかった。あるいは適切な治療法がない症例 ③原則として前治療からの期間が2週間以上の症例 (前治療で増悪 (PD) になった場合は2週間以内でも可) ④Performance Status が 0~3 の症例 除外基準 ①脳転移を有する症例 ②活動性の重複癌を有する症例
試験方法	ラステットカプセル (軟カプセル) 使用 1日1回 50mg/body を 21日間連日投与し1週間休薬する。ただし、対表面積が 1.5m ² 以上でかつ強力な前治療のない症例には、1日1回 75mg/body とする。これを1コースとし、原則2コース以上投与する。
評価項目	抗腫瘍効果および安全性 サブグループ解析 (既治療例別の奏効率)
判定基準	抗腫瘍効果：木村の悪性リンパ腫判定基準 ^{*1} 日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準 ^{*2} 安全性：日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」別表「副作用の記載様式」
結果	有効性 木村の判定基準：寛解率 53.0% (44/83 例) 日本癌治療学会の判定基準：奏効率 53.0% (44/83 例) 病理組織別 非ホジキンリンパ腫：52.5% (42/80 例 CR9 例、PR33 例) ホジキンリンパ腫：100% (2/2 例 CR1 例、PR1 例) サブグループ解析 既治療例に対し、50.7% (36/71 例) の寛解率、49.3% (35/71 例) の奏効率を得られた。エトポシドを含む既治療例に対しても 47.2% (17/36 例) の寛解率、44.4% (16/36 例) の奏効率を得られ、エトポシドを含まない既治療例では 55.9% (19/34 例)、55.9% (19/34 例) の成績を得られた。 安全性 主な自覚症状は、食欲不振 43% (37/86 例)、悪心・嘔吐 32.6% (28/86 例) 等の消化器症状と脱毛 37.2% (32/86 例) であり、主な臨床検査値異常は、白血球減少 70.9% (61/86 例)、好中球減少 65.1% (56/86 例)、ヘモグロビン減少 54.7% (47/86 例)、血小板減少 19.8% (17/86 例) であった。

悪性リンパ腫に対する5日間連続経口投与が承認されていたため、前期第Ⅱ相試験は実施していない。

※1：木村禧代二他：最新医学 1969；(24)：816-824

※2：古江尚他：日本癌治療学会誌 1986；21 (5)：929-942

V. 治療に関する項目

抗腫瘍効果（木村の判定基準）

	組織別	完全例	完全寛解	不完全寛解	無寛解	寛解率 (%)	95%信頼区間完全例
21日間投与	NHL	80	13	29	38	52.5	41.0-63.8
	HD	2		2		100.0	
	ATLL	1			1	0.0	
	合計	83	13	31	39	53.0	41.7-64.1

抗腫瘍効果（日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準）

組織別	完全例	CR	PR	NC	PD	奏効率 (%)	95%信頼区間完全例
NHL	80	9	33	23	15	52.5	41.0-63.8
HD	2	1	1			100.0	
ATLL	1			1		0.0	
合計	83	10	34	24	15	53.0	41.7-64.1

自他覚症状

* 日本癌治療学会副作用記載様式による、# n=323

自他覚症状の種類	安全性解析対象例 (n=86) Grade*別発現数				発現率 (%)	Grade3以上発現率	Grade3以上転帰 (消失+軽快) 数/発現数	承認時発現率 (n=341) (%)
	1	2	3	4				
消化器症状	食欲不振	20	13	4	43.0	4.7	3/4	41.1
	悪心・嘔吐	18	9	1	32.6	1.2	0/1	38.1
	口内炎	7	6		15.1			6.2
	下痢	5			5.8			6.7
	口渇	1			1.2			
	腹痛							1.8
	便秘							1.5
皮膚症状	脱毛	16	13	3	37.2	3.5	0/3	67.5 [#]
	皮疹		1		1.2			3.2
	掻痒感							0.3
一般的全身症状	倦怠感	9	7		18.6			13.5
	発熱	1	4	1	7.0	1.2	1/1	4.7
	胸痛							0.9
	アレルギー							0.6
	脱力感							0.3
	体重減少							0.3
中枢末梢神経系症状	背部痛		1		1.2			
	下肢しびれ感		1		1.2			
	末梢神経障害							2.3
	めまい							0.6
	振戦							0.3
その他の症状	上気道感染	1			1.2			
	肺炎	1			1.2			
	立ちくらみ	1			1.2			
	頻脈							1.2
	心悸亢進							0.3
	インポテンス							0.3
	息切れ							0.3
	喘鳴							0.3

注) 本表以外の症例で1例に下肢マヒが発現し、効果・安全性評価委員会にて審議された症例があった。本症例は腫瘍随伴症候群の疑いが大であるとの主治医ならびに同委員会による判断で、本剤との因果関係は「関係ないらしい」と判定された。

臨床検査値異常

臨床検査値 異常の種類	安全性解析対象例 (n=86) Grade*別発現数				発現率 (%)	Grade3 以上 発現率	Grade3 以上転帰 (消失+軽快)/ 発現数	承認時発現率 (%)
	1	2	3	4				
白血球減少	12	29	16	4	70.9	23.3	16/20	61.1 (196/321)
好中球減少	9	19	17	11	65.1	32.6	26/28	—
ヘモグロビン減少	12	20	13	2	54.7	17.4	10/15	39.3 (126/321) [#]
血小板減少	9	4	3	1	19.8	4.7	4/4	30.4 (97/319)
AST上昇	8				9.3			9.3 (31/334)
ALT上昇	6				7.0			9.0 (30/334)
ALP上昇	2				2.3			4.2 (14/330)
BUN上昇	1				1.2			5.0 (16/323)
総蛋白異常								4.8 (15/315)
A/G比異常								4.0 (10/249)
総ビリルビン異常								1.4 (3/208)
γ-GTP異常								5.3 (4/76)
LDH上昇								4.5 (15/330)
血清クレアチニン上昇								2.2 (7/316)
電解質異常								2.3 (7/311)
尿蛋白								1.2 (3/257)
血尿								0.5 (1/217)
心電図異常								3.7 (4/107)

* 日本癌治療学会副作用記載様式による

貧血としての発現

臨床検査値異常発現状況（中央値 範囲）

項目	n	発現日数	最低値発現日数	回復率*	回復日数
白血球減少	61	15日 5~134	25日 8~169	88.5%(54/61)	21日 2~154
ヘモグロビン減少	47	22日 4~106	43日 4~183	74.5%(35/47)	21日 2~ 92
血小板減少	17	20日 4~145	32日 4~145	88.2%(15/17)	10日 2~ 56

* 消失、軽快数/発現数

V. 治療に関する項目

3) 子宮頸癌に対する前期第Ⅱ相試験 (21日間連日投与)³⁾

目的	子宮頸癌に対するエトポシドの 21 日間連日経口投与の抗腫瘍効果および安全性の検討
対象	子宮頸癌患者 登録症例数：24 例 有効性解析対象例（完全例：17 例、適格例 20 例） 安全性解析対象例：20 例
主な登録基準 主な除外基準	登録基準 ①組織診または細胞診により子宮頸癌であることが確認されている症例 ②原則として前治療に化学療法を受けていない再発・再燃症例 ③Performance Status が 0～2 の症例 除外基準 ①脳転移を有する症例 ②重篤な合併症のある症例 ③急性の炎症性疾患のある症例
試験方法	ラステットカプセル（軟カプセル）使用 1 日 1 回 50mg/body を 21 日間連日経口投与し 1 週間休薬する。 また、体表面積が 1.5m ² 以上の症例は 75mg/body とする。これを 1 コースとし、原則として 2 コース以上実施する。
評価項目	抗腫瘍効果および安全性
判定基準	抗腫瘍効果の判定 日本癌治療学会・「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」 ^{※1} 副作用の判定 日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」別表「副作用の記載様式」
結果	抗腫瘍効果 奏効率：20.0% (4/20 例) 扁平上皮癌：22.2% (4/18 例) 腺癌（2 例）：奏効例は認められなかった。 安全性 自覚症状 脱毛 85.0% (17/20 例)、食欲不振 55.0% (11/20 例)、悪心・嘔吐、倦怠感 各 35.0% (7/20 例) 等が認められた。 臨床検査値異常 白血球減少 89.5% (17/19 例)、好中球減少 81.3% (13/16 例)、ヘモグロビン減少 78.9% (15/19 例) 等が認められた。 有効性で PR 以上の症例が適格例 20 例中 4 例に認められ、第 1 段階の基準を満たしたこと、また安全性の面から治験を継続できる程度と判断されたことにより、後期第Ⅱ相試験への移行が決定された。

※1：加藤俊他：癌と化学療法 1986；13（7）：2462-247

抗腫瘍効果

	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率	95%信頼区間
適格例	20	0	4	8	5	3	20.0%	5.7~43.7%
完全例	17	0	4	8	5	0	23.5%	6.8~49.9%

自他覚症状の発現頻度及び程度

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3以上発現率
		1	2	3	4			
食欲不振	20	3	7	1		11	55.0%	5.0%
悪心・嘔吐	20	2	5			7	35.0%	
下痢	20			1		1	5.0%	5.0%
口内炎	20	3				3	15.0%	
脱毛	20	6	9	2		17	85.0%	10.0%
倦怠感	20	2	4	1		7	35.0%	5.0%
皮膚糜爛	20		1			1	5.0%	

臨床検査値異常の発現頻度及び程度

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3以上発現率
		1	2	3	4			
白血球減少	19	3	5	7	2	17	89.5%	47.4%
好中球減少	16	4	3	3	3	13	81.3%	37.5%
ヘモグロビン減少	19	5	4	5	1	15	78.9%	31.6%
血小板減少	19				1	1	5.3%	5.3%
総ビリルビン上昇	18	1				1	5.6%	
GOT上昇	19	1				1	5.3%	
GPT上昇	19	1				1	5.3%	
γ-GTP上昇	18		1			1	5.6%	
AL-P上昇	19			1		1	5.3%	5.3%

V. 治療に関する項目

4) 子宮頸癌に対する後期第Ⅱ相試験 (21日間連日投与)³⁾

目的	子宮頸癌に対するエトポシドの 21 日間連日経口投与の抗腫瘍効果および安全性の検討
対象	子宮頸癌患者 登録症例数：80 例 有効性解析対象者（完全例：69 例、適格例 78 例） 安全性解析対象者：75 例
主な登録基準 主な除外基準	登録基準 ①組織診または細胞診により子宮頸癌であることが確認されている症例 ②以下の条件を満たす既治療例または未治療例 既治療例：化学療法（6 ヶ月以内）を受けていない再発・再燃症例 未治療例：病期Ⅲb、Ⅳ期の進行症例と手術療法の適応とならない症例 ③Performance Status が 0～2 の症例 除外基準 ①脳転移を有する症例 ②重篤な合併症のある症例 ③急性の炎症性疾患のある症例
試験方法	ラステット S カプセル（硬カプセル）使用 1 日 1 回 50mg/body を 21 日間連日経口投与し 1～2 週間休薬する。また、体表面積が 1.5m ² 以上の症例は 75mg/body とする。これを 1 コースとし、原則として 2 コース以上実施する。
評価項目	抗腫瘍効果および安全性 サブグループ解析：未・既治療例、既治療例のうち白金製剤を含む化学療法が施行された症例の奏効率
判定基準	抗腫瘍効果の判定 日本癌治療学会・「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」 ^{*1} 副作用の判定 日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」別表「副作用の記載様式」
結果	抗腫瘍効果 奏効率：24.4%（19/78 例） 扁平上皮癌：28.4%（19/67 例） 腺癌（6 例）：奏効例は認められなかった。 腺扁平上皮癌（5 例）：奏効例は認められなかった。 未治療例：53.3%（8/15 例） 既治療例：20.4%（11/54 例） 既治療例のうち白金製剤を含む化学療法が施行された症例では 23.1%（3/13 例）の奏効率であった 安全性 自他覚症状 脱毛 77.3%（58/75 例）、食欲不振 60.0%（45/75 例）、悪心・嘔吐 54.7%（41/75 例）等が認められた。

V. 治療に関する項目

	臨床検査値異常 白血球減少 78.4% (58/74 例)、ヘモグロビン減少 77.0% (57/74 例)、好中球減少 65.7% (44/67 例) 等が認められた。
--	--

※1：加藤俊他：癌と化学療法 1986；13（7）：2462-2476

抗腫瘍効果

	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率	95%信頼区間
適格例	78	0	19	34	16	9	24.4%	15.3~35.4%
完全例	69	0	19	34	16	0	27.5%	17.5~39.6%

自他覚症状の発現頻度及び程度

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3以上発現率
		1	2	3	4			
食欲不振	75	22	18	5		45	60.0%	6.7%
悪心・嘔吐	75	29	8	4		41	54.7%	5.3%
下痢	75	5		2	1	8	10.7%	4.0%
口内炎	75	6	3			9	12.0%	
口角炎	75		1			1	1.3%	
上腹部痛	75	1				1	1.3%	
脱毛	75	23	31	4		58	77.3%	5.3%
倦怠感	75	19	12	2		33	44.0%	2.7%
発熱	75	3	5	1		9	12.0%	1.3%
発疹	75	1				1	1.3%	
口唇色素沈着	75	1				1	1.3%	
頭痛	75	1				1	1.3%	
口唇のしびれ	75	1				1	1.3%	
知覚異常	75	1				1	1.3%	

臨床検査値異常の発現頻度及び程度

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3以上発現率
		1	2	3	4			
白血球減少	74	12	23	16	7	58	78.4%	31.1%
好中球減少	67	11	17	8	8	44	65.7%	23.9%
ヘモグロビン減少	74	21	21	12	3	57	77.0%	20.3%
赤血球減少	74	1				1	1.4%	
血小板減少	74	4		3	2	9	12.2%	6.8%
総ビリルビン上昇	72	1		1		2	2.8%	1.4%
GOT上昇	73	5	1			6	8.2%	
GPT上昇	73	4				4	5.5%	
γ-GTP上昇	67	1	1			2	3.0%	
AL-P上昇	65	3	1			4	6.2%	
LDH上昇	71	1				1	1.4%	
BUN上昇	73			1		1	1.4%	1.4%
クレアチニン上昇	72	1				1	1.4%	
尿蛋白増加	62	1	1			2	3.2%	
尿潜血	62	1				1	1.6%	

V. 治療に関する項目

<前・後期第Ⅱ相試験のまとめ>

抗腫瘍効果

	症例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率	95%信頼区間
適格例	98	0	23	42	21	12	23.5%	15.5~33.1%
完全例	86	0	23	42	21	0	26.7%	17.8~37.4%

背景因子別効果

背景因子	奏効率	
	適格例	完全例
扁平上皮癌	27.1% (23/85)	31.1% (23/74)
未治療例	47.8% (11/23)	52.4% (11/21)
既治療例 (前治療に白金製剤を含む)	15.8% (3/19)	21.4% (3/14)

自他覚症状の発現頻度及び程度

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3以上発現率
		1	2	3	4			
食欲不振	95	25	25	6		56	58.9%	6.3%
悪心・嘔吐	95	31	13	4		48	50.5%	4.2%
下痢	95	5		3	1	9	9.5%	4.2%
口内炎	95	9	3			12	12.6%	
口角炎	95		1			1	1.1%	
上腹部痛	95	1				1	1.1%	
脱毛	95	29	40	6		75	78.9%	6.3%
倦怠感	95	21	16	3		40	42.1%	3.2%
発熱	95	3	5	1		9	9.5%	1.1%
発疹	95	1				1	1.1%	
皮膚糜爛	95		1			1	1.1%	
口唇色素沈着	95	1				1	1.1%	
頭痛	95	1				1	1.1%	
口唇のしびれ	95	1				1	1.1%	
知覚異常	95	1				1	1.1%	

主な自他覚症状の発現及び回復状況

項目	N	異常発現までの日数	最大のGrade発現までの日数	軽快*までの日数		消失までの日数	
		中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	N	中央値 (範囲)	N	中央値 (範囲)
食欲不振	58	8 (0-83)	14 (2-90)	48	14 (1-68)	40	15 (2-88)
悪心・嘔吐	48	10 (0-82)	12 (1-147)	43	10 (1-61)	38	13 (3-61)
下痢	9	21 (7-59)	25 (7-74)	7	7 (5-21)	7	18 (7-28)
口内炎	12	15 (7-42)	15 (7-42)	12	13 (7-55)	12	18 (7-55)
脱毛	75	23 (3-59)	34 (11-99)	19	35 (7-153)	6	42 (17-91)
倦怠感	40	17 (0-74)	21 (2-121)	32	12 (1-96)	25	17 (3-96)
発熱	9	11 (0-21)	20 (5-64)	8	6 (2-13)	8	7 (2-13)

* : Grade が 1 以上の回復

V. 治療に関する項目

臨床検査値異常の発現頻度及び程度

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3以上発現率
		1	2	3	4			
白血球減少	93	15	28	23	9	75	80.6%	34.4%
好中球減少	83	15	20	11	11	57	68.7%	26.5%
ヘモグロビン減少	93	26	25	17	4	72	77.4%	22.6%
赤血球減少	93	1				1	1.1%	
血小板減少	93	4		3	3	10	10.8%	6.5%
総ビリルビン上昇	90	2		1		3	3.3%	1.1%
GOT上昇	92	6	1			7	7.6%	
GPT上昇	92	5				5	5.4%	
γ-GTP上昇	85	1	2			3	3.5%	
AL-P上昇	84	3	1	1		5	6.0%	1.2%
LDH上昇	90	1				1	1.1%	
BUN上昇	92			1		1	1.1%	1.1%
クレアチニン上昇	91	1				1	1.1%	
尿蛋白増加	80	1	1			2	2.5%	
尿潜血	80	1				1	1.3%	

主な臨床検査値異常の発現及び回復状況

項目	N	異常値発現までの日数	最異常値発現までの日数	軽快*までの日数		消失までの日数	
		中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	N	中央値 (範囲)	N	中央値 (範囲)
白血球減少	75	14 (1-105)	23 (4-203)	74	7 (2-25)	72	12 (2-150)
好中球減少	57	19 (4-119)	25 (13-131)	50	7 (2-21)	48	10 (2-67)
ヘモグロビン減少	72	15 (1-105)	49 (7-139)	65	8 (1-61)	44	14 (1-167)
血小板減少	10	16 (13-124)	21 (13-131)	10	6 (1-9)	10	7 (2-23)

* : Grade が 1 以上の回復

V. 治療に関する項目

5) 肺小細胞癌に対する臨床試験⁴⁾

目的	既承認のラステットカプセル（軟カプセル）の効能・効果である肺小細胞癌に対するラステットSカプセル（硬カプセル）の使用経験
対象	肺小細胞癌患者 実施症例：20例 解析対象症例：効果判定 17例、副作用解析 17例 単独療法 4例、併用療法 13例 服用利便性：20例
主な登録基準 主な除外基準	①組織診もしくは細胞診により肺小細胞癌と診断された症例 ②前治療の影響が認められない15歳以上80歳以下の症例 ③P. S. 0～3の症例
試験方法	ラステットSカプセル（硬カプセル）使用 原則として、単独療法の場合は1日175～200mg/bodyを、併用療法の場合は1日100mg/m ² 以上を5日間連続経口投与し、3週間以上休薬する。これを1クールとして、原則2クール以上行う。
評価項目	抗腫瘍効果、安全性及び服用利便性
判定基準	抗腫瘍効果 日本肺癌学会「原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法及び放射線療法の腫瘍効果判定基準」 安全性 日本癌治療学会「固形癌化学療法効果増強の判定基準」別表「副作用の記載様式」 服用利便性 カプセル25mg、50mg、及び100mgごとに「飲みやすい」、「どちらともいえない」、「飲みにくい」の3段階で評価
結果	抗腫瘍効果 奏効率17.6%（3/17例）PR 3例、MR 3例、NC 8例、PD 3例 単独療法 0/4例 併用療法 23.1%（3/13例） 安全性* ¹ 副作用 脱毛* ² 246.9%（15/32例）が最も多く、次いで食欲不振44.1%（15/34例）、悪心・嘔気及び嘔吐35.3%（12/34例）、倦怠感26.5%（9/34例）等であり、現行のラステットカプセル（軟カプセル）の発現とほぼ同様の結果であった。なお、ラステットカプセルに発現した以外の新たな副作用はみられなかった。 臨床検査値異常 白血球減少94.1%（32/34例）、ヘモグロビン減少61.8%（21/34例）、血小板減少44.1%（15/34例）はラステットカプセルに比べ発現率が高かったが、他抗がん剤との併用療法が大半を占めていたためと考えられた。他に、ALT上昇17.6%（6/34例）、AST上昇17.6%（6/34例）等を認めたが、ラステットカプセルに発現した以外の新たな臨床検査値異常はみられなかった。

	<p>服用利便性*3</p> <p>25mg、50mg、100mg カプセルいずれについても「飲みにくい」との評価はなかった。「どちらともいえない」という評価は、100mg カプセルで 25.0% (9/36 例)、50mg カプセルで 5.7% (2/35 例) であったが、他はすべて「飲みやすい」との評価であった。</p>
--	--

*1 「4) 肺小細胞肺癌に対する臨床試験」の17例及び「5) 悪性リンパ腫に対する臨床試験」の17例の合計34例について解析した。

*2 投与前より脱毛があった2例を除き単独8例、併用24例で評価した。

*3 「4) 肺小細胞肺癌に対する臨床試験」の20例及び「5) 悪性リンパ腫に対する臨床試験」の20例の合計40例について解析した。

6) 悪性リンパ腫に対する臨床試験⁴⁾

目的	既承認のラステットカプセル（軟カプセル）の効能・効果である悪性リンパ腫に対するラステット S カプセル（硬カプセル）の使用経験
対象	悪性リンパ腫患者 実施症例 20 例 解析対象症例：効果判定 16 例、副作用解析 17 例 服用利便性 20 例
主な登録基準 主な除外基準	①病理組織学的に悪性リンパ腫と診断された症例 ②単独療法：前治療の影響が認められない 20 歳以上 79 歳以下の症例 ③併用療法：年齢が 15 歳以上 79 歳以下の症例 ④P. S. 0～3 の症例
試験方法	ラステット S カプセル（硬カプセル）使用 単独療法 100mg/m ² 以上を 5 日間連日経口投与する。これを 1 クールとして 2 クール実施する。 併用療法 下図参照
評価項目	抗腫瘍効果、安全性および服用利便性
判定基準	抗腫瘍効果 日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」 安全性 日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」別表「副作用の記載様式」 服用利便性 カプセル 25mg、50mg、及び 100mg ごとに「飲みやすい」、「どちらともいえない」、「飲みにくい」の 3 段階で評価
結果	抗腫瘍効果 寛解率 87.5% (14/16 例) CR 11 例、PR 3 例、NC 2 例 単独療法 100.0% (5/5 例) 併用療法 81.8% (9/11 例) 安全性及び服用利便性 「4) 肺小細胞肺癌に対する臨床試験」の結果を参照

V. 治療に関する項目

投与方法（大阪市立大学ほか）

1 コース目（3 コース目）

薬剤名	投与量	経路	投与日	投与時期		
				1週	2週	3週
ラステットSカプセル	50mg/body	p. o.	d1~7	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓		
Adriamycin	40mg/m ²	i. v.	d1	↓		
Cyclophosphamide	350mg/m ²	i. v.	d1	↓		
Procarbazine	100mg/m ²	p. o.	d8~12		↓ ↓ ↓ ↓ ↓	
Prednisolone	40mg/m ²	p. o.	d1~5	↓ ↓ ↓ ↓ ↓		
Prednisolone	40mg/m ²	p. o.	d8~12		↓ ↓ ↓ ↓ ↓	
Vincristine	1mg/m ²	i. v.	d1, d8	↓	↓	
Methotrexate	200mg/m ²	i. v.	d8		↓	
Bleomycin	10mg/m ²	i. v.	d15			↓

2 コース目（4 コース目）

薬剤名	投与量	経路	投与日	投与時期		
				4週	5週	6週
ラステットSカプセル	100mg/m ²	p. o.	d22~26	↓ ↓ ↓ ↓ ↓		
Adriamycin	40mg/m ²	i. v.	d22	↓		
Cyclophosphamide	100mg/m ²	p. o.	d22~28	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓		
Procarbazine	100mg/m ²	p. o.	d29~33		↓ ↓ ↓ ↓ ↓	
Prednisolone	40mg/m ²	p. o.	d22~26	↓ ↓ ↓ ↓ ↓		
Prednisolone	40mg/m ²	p. o.	d29~33		↓ ↓ ↓ ↓ ↓	
Vincristine	1mg/m ²	i. v.	d22, d29	↓	↓	
Methotrexate	200mg/m ²	i. v.	d29		↓	
Bleomycin	10mg/m ²	i. v.	d36			↓

7) 卵巣癌

「V. 5. (7) その他」の項を参照

(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

長期投与試験及び薬物依存性試験は該当資料なし

(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

1) 使用成績調査

使用成績調査（5日間連日投与）

1987年3月31日～1993年3月30日の期間で実施された。

子宮頸癌を対象とした使用成績調査（21日間投与）

2001年2月1日～2004年5月31日の期間で実施された。

（「Ⅷ. 8. ●副作用/臨床検査値異常発現率」参照）

2) エトポシドカプセルの子宮頸癌に対する市販後臨床試験⁵⁾

目的	子宮頸癌に対するラステットSカプセルとシスプラチンの併用療法による有効性および安全性の検討
対象	子宮頸癌症例のうち、未治療、病期ⅢbまたはⅣ期の症例または既治療後の再発・再燃症例 目標症例数：第1段階 3～6例、第2段階 40例 登録症例数：第1段階 3例、第2段階 27例 有効性解析対象例：27例 安全性解析対象例：30例
主な登録基準 主な除外基準	登録基準 ①組織診、細胞診または臨床診断により原発子宮頸癌または再発・再燃子宮頸癌であることが確認された症例 ②未治療例 病期Ⅲb、Ⅳ期で手術、放射線等の標準治療が適応とならないと判断された症例 既治療例 他治療後に再発・再燃した症例 ③Performance Status が0～2の症例 除外基準 ①重篤な合併症のある症例 ②急性の炎症性疾患のある症例 ③妊婦、授乳婦、妊娠の可能性のある症例及び妊娠する意思のある症例
試験方法	第1段階で安全性が確認された場合に第2段階に進む。 第1段階 エトポシドカプセル 25mg/body day1～21 経口 シスプラチン 50mg/m ² day1 点滴静注 1～2週間休薬 第2段階 エトポシドカプセル 50mg/body day1～21 経口 シスプラチン 50mg/m ² day1 点滴静注 1～2週間休薬
評価項目	主要評価項目：抗腫瘍効果（奏効率）、安全性 副次的評価項目：外来使用についての安全性
判定基準	有効性：日本癌治療学会「婦人科がん化学療法直接効果判定基準」 安全性：日本癌治療学会薬物有害反応判定基準

V. 治療に関する項目

結果	<p>抗腫瘍効果（奏効率） 16.7%（CR1例、PR4例）</p> <p>安全性 Grade3/4以上の血液毒性として、白血球数減少63.3%（19/30例）、好中球数減少58.6%（17/29例）、貧血50.0%（15/30例）、血小板数減少20.0%（6/30例）が、Grade3の非血液毒性として、悪心・嘔吐6.7%（2/30例）、食欲不振13.3%（4/30例）、倦怠感6.7%（2/30例）が認められた。</p>
----	--

副作用	Grade0 N (%)	Grade1 N (%)	Grade2 N (%)	Grade3 N (%)	Grade4 N (%)
白血球数減少	3 (10.0)	2 (6.7)	6 (20.0)	13 (43.3)	6 (20.0)
好中球数減少 ^a	4 (13.8)	4 (13.8)	4 (13.8)	7 (24.1)	10 (34.5)
貧血	4 (13.3)	4 (13.3)	7 (23.3)	10 (33.3)	5 (16.7)
血小板減少	16 (53.3)	6 (20.0)	2 (6.7)	5 (16.7)	1 (3.3)
悪心・嘔吐	2 (6.7)	10 (33.3)	16 (53.3)	2 (6.7)	0 (0.0)
食欲不振	6 (20.0)	8 (26.7)	12 (40.0)	4 (13.3)	0 (0.0)
倦怠感	9 (30.0)	15 (50.0)	4 (13.3)	2 (6.7)	0 (0.0)
発熱性好中球減少	26 (86.7)	—	—	4 (13.3)	0 (0.0)

a 合計29人の患者が好中球減少症について評価可能であった。

副作用は「the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v2.0.」に従った。

Watanabe Y. et.al Anticancer Research 2011 ; 31 : 3063-3068より改変

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

<承認条件>

子宮頸癌に対する国内における本剤の有効性及び安全性を確認するため、国内での適切な臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

<対応>

- ・使用成績調査（2001年2月1日～2004年3月31日）を実施し、集積した278例について本剤の安全性を検討した。
 - ・子宮頸癌症例を対象として、本剤とシスプラチンとの併用投与の安全性及び有効性の検討を目的とした製造販売後臨床試験（2003年4月2日～2006年3月31日）を国内20施設で実施した。（詳細は前項を参照）
- 再審査報告書（H24.4.14）により報告

(7) その他^{6~14)}

1) 肺小細胞癌

単独投与の試験における奏効率は25.0%（33/132）であった。また、併用療法の試験における奏効率は23.1%（3/13）であった。

表1. 肺小細胞癌における抗腫瘍効果

	症例数	効果判定				奏効率
		PR	MR	NC	PD	
単独	132	33	20	51	28	25.0
併用	13	3	3	7	0	23.1

2) 悪性リンパ腫

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

表 2. 悪性リンパ腫における治療法別抗腫瘍効果

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

3) 子宮頸癌

承認時における単独投与の奏効率は23.5%（適格例 23/98）であった。

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

表 3. 子宮頸癌に対する抗腫瘍効果（適格例）

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

4) 卵巣癌

「公知申請への該当性に係る報告書」

7. 公知申請の妥当性についてより抜粋

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

卵巣癌患者を対象に、本薬 50mg/m² 又は 50mg/body の用量で 21 日間連日経口投与した際の有効性が検討された文献報告の概略を以下に示す（詳細は、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。なお、①及び②では 50mg/m² の用量が、③及び④では 50mg/body の用量が用いられた（④の一部症例では 75mg/body の用量が用いられた。）。

- ①再発卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、白金製剤抵抗性症例及び感受性例（各 41 例）それぞれにおいて、奏効率は 26.8%及び 34.1%、奏効期間中央値 4.3 ヶ月（範囲 1.3-8.7 ヶ月）及び 7.5 ヶ月（範囲 1.9-15.2+ ヶ月）、無増悪期間中央値 5.7 ヶ月（範囲 0.8-30.8+ ヶ月）及び 6.3+ ヶ月（範囲 0.9-20.4 ヶ月）、生存期間中央値 10.8 ヶ月（範囲 1.9-45.8 ヶ月）及び 16.5+ ヶ月（範囲 0.9-34.8 ヶ月）であった（J Clin Oncol 1998 ; 16 : 405-10）。
- ②白金製剤不応又は白金製剤投与後 12 ヶ月以内に再発した卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、奏効率は 16%（95%CI: [5%, 36%]）（4/25 例）であった（Ann Oncol1994 ; 5 : 656-7）。

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

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

以上の報告より、再発卵巣癌患者に対して、本薬の経口投与により、国内外ともに一定の有効性が示されていると考える。また、本薬の用量については、文献報告により 50mg/m² 又は 50mg/body が用いられているが、本薬はいずれの用量でも一定の有効性は認められると考える。

しかしながら、国内外のガイドラインで引用されている文献は、いずれも上記①の 50mg/m² の用量で検討された海外第Ⅱ相試験成績である。

以上の内容、及び教科書・ガイドラインの記載内容を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、検討会議) は、白金製剤抵抗性の日本人再発卵巣癌患者に対して、本薬は 1 日 1 回 50mg/m² の 21 日間連日経口投与後 1 週間休薬の用法・用量において、有効性が認知されていると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

卵巣癌患者を対象に、本薬 50mg/m² を 1 日 1 回 21 日間連日経口投与した際の安全性が検討された文献報告の概略を以下に示す。

①再発卵巣癌患者 (99 例) を対象とした海外第Ⅱ相試験において、Grade3 又は 4 の有害事象は、白血球減少 41.2%、好中球減少 45.4%、消化器毒性 15.5%、貧血 13.4%、血小板減少 9.3%、発熱及び神経毒性各 2.1%、疲労、肺障害、体重減少、肺炎及び肝障害各 1.0% に認められた (J Clin Oncol 1998 ; 16 : 405-10)。

②白金製剤不応又は白金製剤投与後 12 ヶ月以内に再発した卵巣癌患者 (28 例) を対象とした海外第Ⅱ相試験において、Grade3 又は 4 の主な有害事象は白血球減少 14 例、血小板減少 6 例で認められた (Ann Oncol 1994 ; 5 : 656-7)。

さらに、国内において、本薬 50mg/m² 又は 75mg/body の用量 (体表面積を考慮した場合、本薬の製剤規格 (25mg 及び 50mg 製剤) からも 50mg/m² に概ね該当する用量と想定) で検討された試験の安全性成績の概略を以下に示す。

③悪性腫瘍患者 (肺癌 7 例、子宮頸癌 2 例、子宮体癌、卵巣癌及び喉頭癌各 1 例) を対象とした国内第Ⅰ相試験において、白血球減少は、25mg/body 群では認められず、50mg/body 群で 3/5 例 (いずれも Grade2、2 例は体表面積 1.5m² 未満)、75mg/body 群で 4 例全例に発現し、2 例は Grade3 以上であった (Grade3 及び 4 各 1 例、いずれも体表面積 1.5m² 未満)。

その他のGrade3以上の副作用は、50mg/body群で好中球減少が1例、75mg/body群でヘモグロビン減少、食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、脱毛、倦怠感及び発熱が各1例で認められた。本試験の結果、DLTは白血球減少で、推奨用法・用量は1日1回75mg/body（ただし、体表面積が1.5m²未満又は強力な前治療が施行された症例で1日1回50mg/body）の21日間連日経口投与後1週間休薬と判断された（癌と化学療法 1994；21：1633-9）。

- ④悪性リンパ腫患者（86例）を対象とした国内後期第II相試験において、本薬50又は75mg/body（体表面積が1.5m²以上かつ強力な前治療が施行されていない症例）が1日1回21日間連日経口投与された。75mg/body群（7例）と50mg/body群（79例）で発現率に10%以上の差異がみられた副作用は、食欲不振（71.4%、40.5%）、悪心・嘔吐（57.1%、30.4%）、倦怠感（28.6%、17.7%）、ヘモグロビン減少（28.6%、57.0%）、血小板減少（0%、21.5%）及びGOT上昇（28.6%、7.6%）であった（癌と化学療法 1994；21：2793-801）。
- ⑤非小細胞肺癌患者（23例）を対象とした国内前期第II相試験において、本薬50又は75mg/body（体表面積が1.5m²以上かつ強力な前治療が施行されていない症例）が1日1回21日間連日経口投与された。75mg/body群と50mg/body群で副作用の発現率の差異は、白血球減少（72.7%、50.0%）、好中球減少（54.5%、16.7%）で見られたが、他の副作用の発現率に大きな差異は認められなかった（日胸疾会誌 1995；33：1367-71）。

①及び②に示した海外試験の結果より、本薬50mg/m²投与時に認められたGrade3以上の有害事象は、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている事象であった。また、③～⑤の国内試験の検討結果より、75mg/body群では、50mg/body群と比較して骨髄抑制及び肝機能検査値異常が高く発現する傾向がみられるため、当該有害事象に対しては、現行添付文書に注意喚起されているとおり、頻回に血液検査を行う等、引き続き慎重な対応が必要と考える。加えて、消化器症状も強く発現する傾向があるため、患者状態を考慮して適切な対応が必要と考える。

以上より、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬・減量等が適切に実施されるのであれば、白金製剤抵抗性の日本人再発卵巣癌患者に対する、本薬の1日1回50mg/m²の21日間連日経口投与は、管理可能と検討会議は考える。

「公知申請への妥当性に係る報告書」に関しては、厚生労働省のウェブサイト <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/d1/s0521-5ad.pdf>

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、テニポシドなど

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序^{15,16)}：

本剤はトポイソメラーゼ II、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

<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 IC₅₀ (細胞の増殖を 50% 阻害する薬剤濃度) を求めた。結果を次表に示す。AH66 を除き各種の培養癌細胞が高い感受性を示した。

エトポシドの各種培養癌細胞に対する増殖阻害作用

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

2) マウス・ラットの各種可移植性腫瘍に対する抗腫瘍作用 (*in vivo*)¹⁷⁾

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

a) 腫瘍移植日を 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	腹腔内投与			経口投与		
	至適 投与量 ^{a)}	最大 T/C(%)	生残 動物数 ^{b)}	至適 投与量 ^{a)}	最大 T/C(%)	生残 動物数 ^{b)}
L1210	16	> 664	5/ 6	256	203	0/ 6
P388	8 or 16	> 449	10/10	50	217	0/10
Colon26	36 or 72	> 274	6/10	—	—	—
Lewis	32	> 288	8/ 8	128	186	1/ 8
B16	8	> 287	7/10	—	—	—
M5076	16	> 244	4/ 8	—	—	—
Ehrlich	16	> 280	3/ 8	16	109	0/ 8
腹水肝癌	AH66	0.63	> 405	6/ 6	—	—
腹水肝癌	AH66 F	2.5	> 527	5/ 6	20	183
Colon38	大腸癌 ^{c)}	ID ₅₀ =13mg/kg/日 ^{d)}		ID ₅₀ =170mg/kg/日 ^{d)}		

a) 至適投与量 : mg/kg/日

b) 生残動物数 : 試験期間生存した動物数 / 一群の動物数

c) 腫瘍の増殖阻害効果を検討した皮下移植腫瘍系

d) ID₅₀ : 増殖を 50%阻害するのに要する 1 日投与量

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 殺細胞作用様式 (*in vitro*)

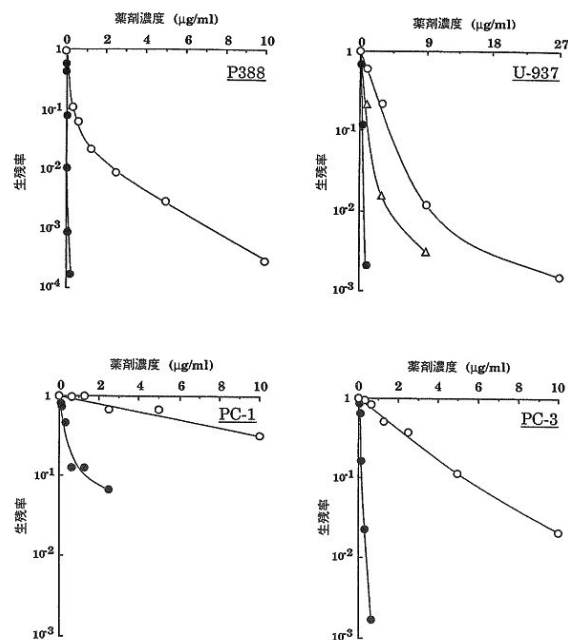
マウス白血病 P388 細胞を、エトポシド又は各種抗癌剤と共に 37°Cにて培養した際の細胞生残率を、軟寒天コロニー形成法にて求めた。

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。

4) マウス及びヒト癌細胞に対する殺細胞作用の時間依存性 (*in vitro*)¹⁸⁾

各種癌細胞 (マウス白血病 : P388、ヒト悪性リンパ腫 : U-937、ヒト非小細胞肺癌 : PC-1、PC-3) を一定濃度のエトポシドに接触させて、接触時間 (1、4 または 24 時間) による殺細胞作用への影響をコロニー形成法により検討した。エトポシドは薬剤接触時間を延長することにより強い殺細胞作用を示した。

各種癌細胞に対する殺細胞作用の時間依存性

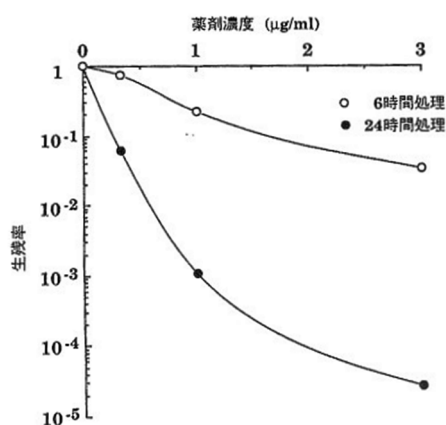


1 時間接触 (○)、4 時間接触 (△)、24 時間接触 (●)

5) ヒト子宮頸癌細胞 HeLa S3 に対する殺細胞作用の時間依存性 (*in vitro*)¹⁹⁾

シャーレに一定量の HeLa3 細胞を播種し、対数増殖期に入った細胞にエトポシドを 37°C で 6 時間または 24 時間作用させ、コロニー形成法により細胞生残率を求めた。1 μ g/mL のエトポシドを 6 時間又は 24 時間作用させると、生残率はそれぞれ 22.5% 及び 0.11% となり、接触時間を 4 倍に延ばすことにより、殺細胞作用は約 200 倍増加した。

HeLa S3 細胞に対するエトポシドの 6 時間又は 24 時間接触による殺細胞作用

6) マウス可移植性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*)¹⁸⁾

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

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) 皮下移植ヒト子宮頸癌に対する 21 日間経口投与による抗腫瘍作用 (*in vivo*)¹⁹⁾
ヌードマウスの背側部皮下にヒト子宮頸癌 (HeLa S3、TC0-1 及び SIHA) を移植し、腫瘍体積が 50~160mm³ に達した時点よりエトポシドの投与を開始した。エトポシドは総投与量 1050mg/kg 及び 1485mg/kg になるように 1 日 1 回 21 日間連日経口投与した。50.0mg/kg (総投与量 1050mg/kg) 群では、いずれの株に対しても増殖抑制率は 30% 程度であったが、70.7mg/kg (総投与量 1485mg/kg) 群では、HeLa S3、TC0-1 に対する増殖抑制率はそれぞれ 56.3%、63.2% であった。

皮下移植ヒト子宮頸癌 HeLa S3、TC0-1 及び SIHA に対するエトポシドの 21 日間連日経口投与による抗腫瘍作用

細胞名	薬剤名	総投与量 (mg/kg)	1日投与量 (mg/kg)	n	結 果	
					相対腫瘍体積	増殖抑制率 (%)
HeLa S3	対照群	0	0.0	7	24.9±9.58	0.0
	ETP	1050	50.0	5	15.7±8.66	36.7
	ETP	1485	70.7	5	10.9±5.05*	56.3
TC0-1	対照群	0	0.0	7	15.1±5.11	0.0
	ETP	1050	50.0	7	10.1±3.31	33.1
	ETP	1485	70.7	7	5.57±1.54†	63.2
SIHA	対照群	0	0.0	7	6.50±1.57	0.0
	ETP	1050	50.0	5	4.34±1.44	33.2
	ETP	1485	70.7	5	4.27±1.64	34.4

相対腫瘍体積 : 投与開始日を 1.0 とした時、投与開始後 20 日目 (TC0-1、SIHA) 及び 21 日目 (HeLa S3) の相対腫瘍体積 (平均±SD)

増殖抑制率 (%) : 対照群の増殖抑制率を 0% とした時、投与開始後 20 日目 (TC0-1、SIHA) 及び 21 日目 (HeLa S3) の増殖抑制率

* p<0.05 対照群に対する Dunnett の多重検定、† p<0.05 対照群に対する Tukey の多重検定

8) 他抗がん剤との併用効果 (*in vivo*)²⁰⁾

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 に、シスプラチンまたはシクロフォスファミドを day6 に投与とシスプラチンまたはシクロフォスファミドを day1 に、エトポシドを day2-6 に投与の 2 種類を設定した。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。

<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 ³H-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 μ g/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 μ g/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 μ g/mL の濃度でエトポシド 5 μ g/mL と同程度の阻害作用を示した。

2) 細胞内 DNA 鎖及び単離 DNA 鎖に対する鎖切断作用 (*in vitro*)

³H-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 μ g/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。次に単離 DNA 鎖に対する作用を検討した。リン酸緩衝液中で ³H-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。以上より、エトポシドは細胞内 DNA を阻害するが、単離された DNA を直接障害することはないと考えられた。

3) トポイソメラーゼ II (TOPO-II) 阻害活性 (*in vitro*)

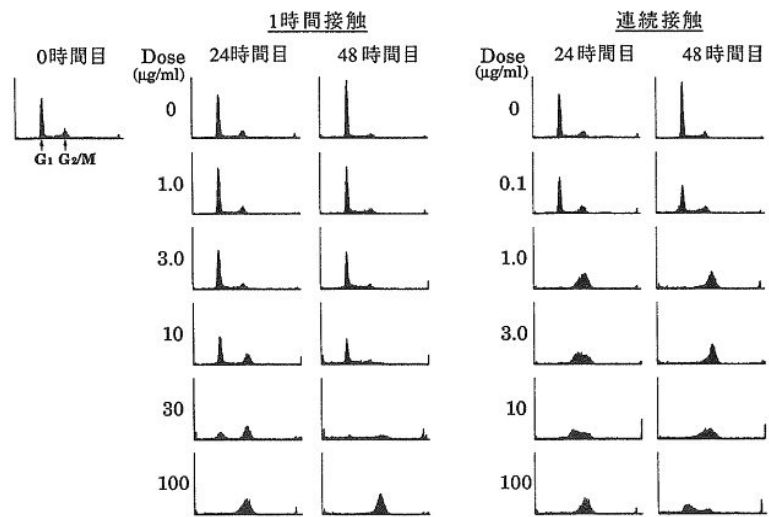
Crithidia fasciculata から精製したキネトプラスト DNA にエトポシドを添加し、さらにラット腹水肝癌 AH66F 細胞より粗精製した Topo-II を加えて 37°C で 1 時間反応させた。反応終了後、1.0% のアガロースゲル中で電気泳動し、DNA を臭化エチジウムで染色し、DNA バンドのパターン及び濃淡により阻害活性を検出した。Topo-II はキネトプラスト DNA をミニサークル DNA に変換したが、エトポシドは 5 μ g/mL 以上の濃度でこの変換を濃度依存的に阻害した。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 細胞周期内進行に及ぼす影響 (*in vitro*)

HeLa S3 細胞を 2 日間前培養後、エトポシドを培養液中に添加した。1 時間接触群では、エトポシド添加 1 時間後に細胞を振戦培地で洗浄し、新鮮培地中で 24 時間又は 48 時間培養を継続した。細胞をヨウ化プロピジウム染色後、フローサイトメーターを用いて蛍光を測定し細胞内 DNA 含量を求めた。1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のエトポシドを連続接触させた HeLa S3 細胞は薬剤接触後 24 時間後に G₂/M 期での細胞周期進行の停止を認めた。また、この濃度以上でのエトポシド連続接触群では S 期進行の遅延、停止が認められた。薬剤 1 時間接触群では 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で G₂/M 期での細胞周期進行の停止を認められた。

エトポシドの 1 時間接触又は連続接触における
HeLa S₃ 細胞の DNA ヒストグラムの変化



(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^{12, 21)}

A 法

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

全例 150mg/body (84.7~100mg/m²) 投与で、投与第 1 日目の C_{max} の平均値は、4.41 μg/mL (2.57~5.35)、T_{max} の平均値は、3.3hr (2.0~4.0)、AUC₀₋₂₄ の平均値は、42.97 μg・hr/mL (22.46~53.37) という結果であった。

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

Day	AUC	C _{max}	T _{max}	K _a	K _{el}	T _{1/2}
1	42.97	4.41	3.30	0.430	0.117	5.920
5	43.82	5.21	2.10	0.964	0.119	5.836

AUC : 血漿中濃度下面積 (μg・hr/mL) K_a : 吸収速度定数 (hr⁻¹)

C_{max} : 最高血漿中濃度 (μg/mL)

K_{el} : 消失速度定数 (hr⁻¹)

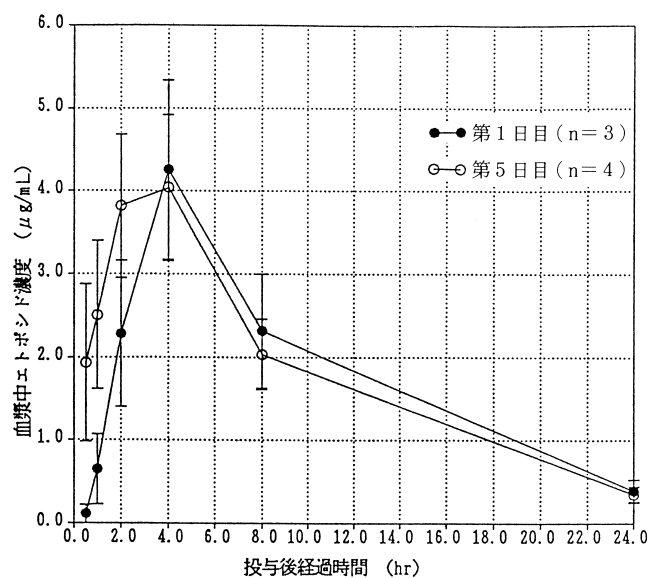
T_{max} : C_{max} 到達時間 (hr)

T_{1/2} : 生物学的半減期 (hr)

(K_a, K_{el}, T_{1/2} は残差法に従った。)

1 日目と 5 日目の血中濃度の推移に差はなく、蓄積傾向は認められなかった。

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



VII. 薬物動態に関する項目

B 法

ヒトにエトポシドを 25、50 及び 75mg/body で 21 日間連日経口投与した。各投与群における 1 日目又は 21 日目の血漿中未変化体濃度推移、ファーマコキネティックパラメーターを示した。21 日目の血漿中未変化体濃度は、1 日目とほぼ同様に推移した。Tmax は、1 日目、21 日目共に 1 から 3 時間で一定であった。21 日目の Cmax 及び AUC_{0-∞} も 1 日目に比べてほとんど変化せず蓄積性は認められなかった。また、Cmax 及び AUC_{0-∞} は、1 日目、21 日目共に用量依存的に増加した。

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

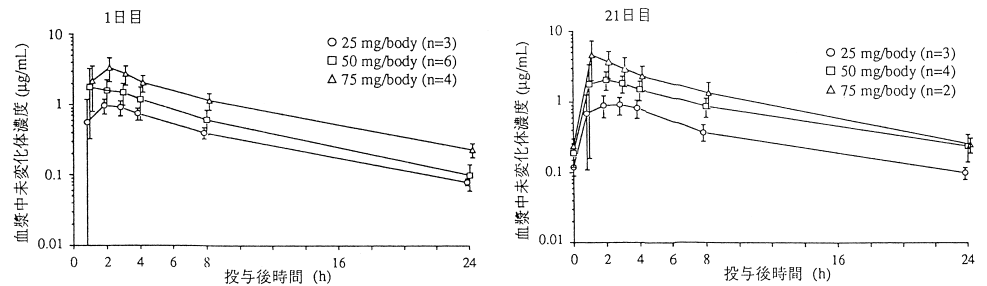
投与 (mg/body)		AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (h)
25	1 日目 (n=3)	9.65±1.87	1.06±0.31	1.7±0.6
	21 日目 (n=3)*	9.84±1.98	1.03±0.32	2.0±1.0
50	1 日目 (n=6)	14.11±6.02	2.05±1.06	2.2±1.2
	21 日目 (n=4)	21.22±8.96	2.53±1.12	1.8±0.5
75	1 日目 (n=4)	28.56±6.93	3.42±1.17	2.3±0.5
	21 日目 (n=2)	34.33±13.75	4.62±2.64	1.0±0.0

データは平均値±標準偏差を示す。

* : 3 例中 2 例は 15 日目のデータである。

各項目において 1 日目と 21 日目の値は t 検定 (有意水準 5%) により有意差なし。

ヒトにエトポシドを 21 日間連日経口投与したときの 1 日目又は 21 日目の血漿中未変化体濃度推移



表示は平均値±標準偏差を示す。

25mg/body、21 日目の 3 例中 2 例は 15 日目のデータである。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人 1 日 175~200mg を 5 日間連続経口投与、又は 1 日 50mg を 21 日間連続経口投与、又は 1 日 50mg/m² を 21 日間連続経口投与」である。

<ラステットカプセル（軟カプセル）とラステットSカプセル（硬カプセル）の生物学的同等性>

(1) イヌにおける生物学的同等性の検討

生物学的同等性に関する試験基準に示された方法により、ビーグル犬を用いて試験を行った。

試験方法

試験製剤 標準薬：ラステットカプセル 50mg（ラステット 50）

試験薬：ラステットSカプセル 50mg（NK171Sカプセル 50mg）

被験動物 ビーグル犬（♂）10頭 体重 7.9～9.6 kg

投与方法 クロスオーバー法 休薬期間 1週間

採血時間 投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、4、6時間

血中濃度測定法 高速液体クロマトグラフィー

結果

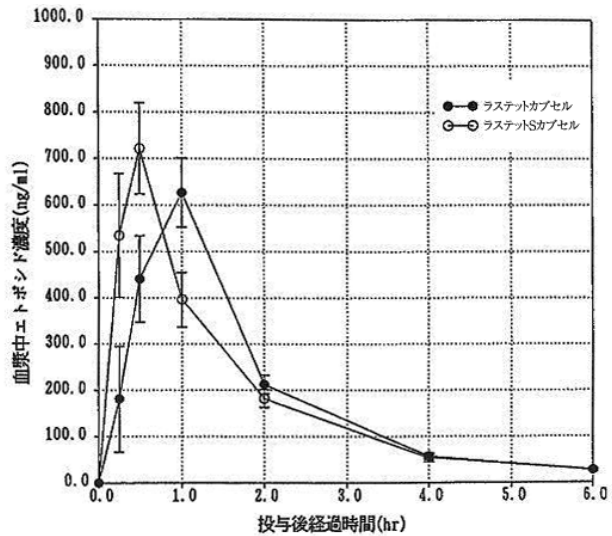
イヌにラステットカプセル 50mg（ラステット 50）またはラステットSカプセル 50mg（NK171Sカプセル 50mg）を1カプセル投与した時のパラメータを示す。AUC、C_{max}の製剤差はそれぞれラステットカプセル 50mgの2.8%、6.7%であり、有意水準 5%で有意差は認められなかった。C_{max}は個体間のバラツキが多く実験精度は十分ではなかったが、本剤の有効性、安全性は時間依存型であり AUC が同等と判断できることにより、両製剤は生物学的に同等と判断された。

イヌにおける生物学的同等性試験結果（n=10）

	ラステット カプセル 50mg	ラステットS カプセル 50mg	製剤差	有意差
AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	1140	1108	2.8%	なし
C _{max} (ng/mL)	749	799	6.7%	なし

VII. 薬物動態に関する項目

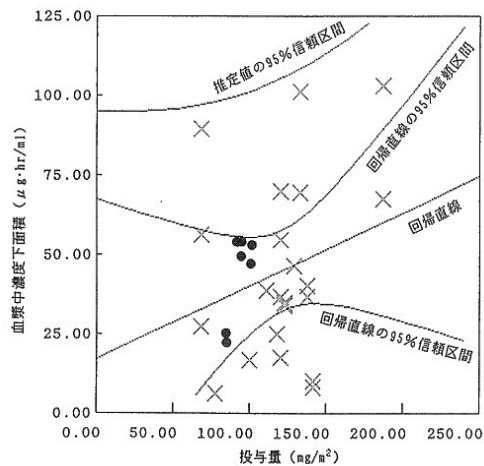
ラストットカプセル 50mg とラストット S カプセル 50mg をイヌに投与したときのエトポシドの平均血中濃度 (平均±SE, n=10)



(2) 臨床使用における血中動態

ラストット S カプセルを患者に投与した際の血中濃度 (VII. 1. (2) A 法) とラストットカプセルをヒトに投与した際の血中濃度 (V. 5. (2) 臨床薬理試験) を比較検討した。その結果、ラストット S カプセルの AUC は、ラストットカプセルの AUC の推定区間の範囲内であり、両製剤は同様な治療効果を示すと判断された。

患者にラストットカプセル (×) とラストット S カプセル (●) を経口投与したときの血漿中濃度下面積の投与量依存性



ラストット S カプセル及びラストットカプセルは、溶出試験 (「IV. 9. 溶出性」の項参照) において同等と認められ、イヌにおける試験において生物学的に同等と判断された。さらにヒト臨床試験においてラストット S カプセルの AUC がラストットカプセルの AUC の推定区間の範囲内であることが確認された。以上により、両製剤は生物学的に同等であると結論された。

(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	(残渣法)
(2) 吸収速度定数	「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
(3) 消失速度定数	「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
(4) クリアランス ²²⁾	<p><外国人データ> 全身クリアランス Total clearance (Cl_{TB}) : 21.4 (12.0~40.4) mL/分/m² (但し、静注) 腎クリアランス Renal clearance (Cl_r) : 7.7 (4.1~12.0) mL/分/m² (但し、静注) その他のクリアランス Nonrenal clearance (Cl_{nr}) : 15.0 (3.5~30.4) mL/分/m² (但し、静注)</p>
(5) 分布容積 ²²⁾	<p><外国人データ> Volume of distribution (area) : 0.26 (0.14~0.51) L/kg Volume of distribution at steady state : 0.18 (0.09~0.34) L/kg (但し、静注)</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	<p>バイオアベイラビリティ <外国人データ> 静注に対する経口投与後の AUC で比較すると 48.4% (24.9~73.7%) であった²²⁾。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラット (9～10 週齢 n=3) に [³H]-エトポシドを経口投与したとき、脳への分布はほとんど認められず、血液－脳関門を通過しないものと考えられる²³⁾。

(「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項の表 参照)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラット (妊娠 19～29 日目 n=3) に [³H]-エトポシドを静脈内又は経口投与したとき、胎仔及び胎仔の血液中に放射活性が検出されたことから、本薬剤は胎盤を通過し胎仔へ移行すると考えられる。胎仔及び胎仔の血液濃度の母体血中濃度に対する比は、静脈内投与後 30 分で各々 0.14 及び 0.17、経口投与後 60 分で各々 0.06 及び 0.12 であった²³⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラット (母獣、分娩後 14～15 日目、n=3) に [³H]-エトポシドを静脈内又は経口投与したとき、いずれの投与経路においても投与後 0.5～4 時間までは乳汁中濃度が血中濃度と同程度か、より高い値を示したことから、乳汁への移行性が高いと考えられる²⁴⁾。

(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>

ラット (9～10 週齢、n=3) に [³H]-エトポシドを 9.74mg/2142.9 μCi/kg の用量で経口投与した。投与後 48 時間までのいずれの時点においても、薬物の大半は消化管内容物にみられた。これ以外の部位で高濃度に分布した臓器は肝臓、腎臓、膀胱、腸間膜リンパ、副腎及び肺であった。すべての組織・臓器内濃度は血中濃度と同様な推移をたどりつつ減衰しており、本薬物の組織・臓器への蓄積は認められなかった²³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

ラットに^[3H]-エトポシドを単回経口投与したときの組織及び臓器内濃度

組織・臓器	組織・臓器内濃度 (μg/g又はmL、エトポシド換算値)				
	30分	2時間	4時間	24時間	48時間
血 液	0.095	0.218	0.080	0.024	0.006
大 脳	0.006	0.007	0.007	0.002	0.001
小 脳	0.020	0.010	0.013	0.006	0.002
骨 髄 ¹⁾	0.063	0.068	0.043	0.044	0.009
辜 丸	0.011	0.031	0.014	0.004	0.001
皮 膚	0.048	0.093	0.038	0.010	0.005
軟 骨	0.050*	0.115	0.061	0.030	0.006
副 腎	0.068*	0.429	0.068	0.012	0.006
筋 肉	0.033*	0.083	0.029	0.007	0.002
胸 腺	0.040	0.103	0.023	0.004	0.002
脾 臓	0.036*	0.082	0.034	0.009	0.002
脾 臓	0.078	0.083	0.039	0.010	0.003
腸間膜リンパ	0.185	0.144	0.096	0.013	0.004
膀 胱	0.167	0.347	0.225	0.016	0.004
心 臓	0.095	0.116	0.049	0.005	0.002
肺	0.123*	0.639	0.066	0.009	0.003
腎 臓	0.373	0.590	0.258	0.046	0.017
肝 臓	0.786	2.126	0.756	0.091	0.022
胃 ²⁾	1417.753	354.300*	1067.620	1.914	0.201*
小 腸 ²⁾	488.241	1214.264	310.740	12.194	1.132*
盲 腸 ²⁾	9.029	731.285*	773.547	513.075	39.987*
大 腸 ²⁾	4.265	12.481	39.846	42.248	1.895

24時間値の投与量は1匹に9.87mg/2073.2μCi/kgで、2匹に9.78mg/1728.0μCi/kgである。

*：2匹のラットの平均値で示す。

1)：大腿骨1本中のエトポシド総量で示す。

2)：臓器及び内容物中のエトポシド総量で示す。

(6) 血漿蛋白結合率

< *in vitro* 試験 >

ヒト新鮮血漿に^[3H]-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。エトポシドを経口投与したとき、血漿中にはエトポシドに対して1/20~1/120の代謝物 (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²⁵⁾

エトポシドはCYP3A4により代謝される。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、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。

代謝物の抗腫瘍作用

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

*1: 66時間培養したときの50%増殖阻害濃度

*2: CDF₁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

排泄経路: 尿・胆汁・糞中排泄

排泄率: 該当資料なし

<参考>²⁴⁾

- 1) ラット (n=5) に [³H]-エトポシドを単回経口投与したとき 72 時間までの尿中に 7.2%、糞中に 87.2%、合計 94.4%が排泄された。
- 2) イヌ (n=3) に [³H]-エトポシドを単回経口投与したとき 72 時間までの尿中に 4.3%、糞中に 81.7%が排泄された。
- 3) ラット (n=5) に [¹⁴C]エトポシドを 10mg/kg で 1日1回、21日間連日経口投与した時の尿及び糞中への放射能の累積排泄率を測定した。投与終了後 168 時間までの排泄率は投与放射能の 99.5% (尿: 3.0%、糞: 95.1%、ケージ付着分: 1.4%) であり、放射能の体内残存率は 0.1%であった。

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

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。

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）において催奇形性、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

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

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。
 - 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、5日間投与〔肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）〕においては投与開始日より約2～3週間後²⁶⁾に、21日間投与〔悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌〕においては投与開始日より約3週間後²¹⁾にあらわれる。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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、肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）においては少なくとも3週間の休薬、悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌においては少なくとも1～2週間の休薬を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

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^{27～32}。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

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

【解説】

8.1 本剤のDose Limiting Factorは白血球等の骨髄抑制であるため一般的注意として記載した。

8.2 抗癌剤一般に記載されている注意である。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

致命的の全身症状があらわれるおそれがある。

(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ため、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少数例に認められた。

(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ため、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ALT、AST、A1-P等の上昇が少数例に認められた。

(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

<参考>

・避妊期間について

男性における化学療法終了後の精子損傷や染色体構造異常がみられなくなるまでの期間に関して統一した見解は得られておらず、複数の文献報告において化学療法終了後の避妊が推奨されているが、その期間は、精子形成の1サイクルに該当する3ヵ月以上とするものから数サイクルに相当する1年以上とするものまである^{33~36)}。

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³⁷⁾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³⁸⁾、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³⁹⁾。

* 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。

(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(ラット、ウサギ)において催奇形性、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)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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。

【解説】

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

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。

【解説】

他の抗悪性腫瘍剤・放射線照射との併用により、骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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(62.2%)、好中球減少(13.1%)、血小板減少(24.5%)、出血(頻度不明)、貧血(45.4%)等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 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。

(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、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇		
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白		
消化器	悪心・嘔吐(50.7%)、食欲不振(45.0%)	口内炎、下痢、腹痛、便秘		
過敏症		発疹		
皮膚	脱毛(67.2%)		そう痒、色素沈着	紅斑
精神神経系			頭痛	しびれ、一過性皮質盲
循環器			心電図異常、頻脈	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、血清総蛋白減少		顔面潮紅、浮腫、味覚異常

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

●副作用/臨床検査値異常発現率

〈社内集計〉

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	初回承認時 ^{a1}	剤形追加	使用成績調査 ^{a2} 1987.3.31~ 1993.3.30	悪性リンパ腫 (21日間投与)、 子宮頸癌 承認時	使用成績調査 (子宮頸癌) 2001.2.1~ 2004.5.31	製造販売後 臨床試験 (子宮頸癌)
調査症例数	341	34	1,273	181	278	30
副作用発現症例数	318	33	900	175	159	30
副作用発現件数	1,266	139	3,153	843	343	
副作用発現症例率	93.26%	97.06%	70.70%	96.69%	57.19%	100%
副作用の種類	副作用発現症例数及び件数(%)					
皮膚・皮膚付属器障害	220(64.52)	15(44.12)	324(25.45)	108(59.67)		
紅斑	—	—	—	—	1(0.36)	—
顔面潮紅(潮紅)	—	—	—	—	—	2(6.67)
痒疹	—	—	1(0.08)	—	—	—
癢痒感	1(0.29)	—	1(0.08)	—	—	—
脱毛(症)	218(63.93)	15(44.12)	305(23.96)	107(59.12)	42(15.11)	18(60.00)
発疹	11(3.23)	—	16(1.26)	1(0.55)	1(0.36)	1(3.33)
色素沈着	—	—	4(0.31)	1(0.55)	—	—
色素沈着障害	—	—	—	—	1(0.36)	—
皮疹	—	—	—	1(0.55)	—	—
薬疹	—	—	—	—	—	1(3.33)
皮膚落屑	—	—	1(0.08)	—	—	—
爪変色	—	—	2(0.16)	—	2(0.72)	—
皮膚びらん	—	—	—	1(0.55)	—	—
中枢・末梢神経系障害	10(2.93)	—	43(3.38)	6(3.31)		
手指のこわばり	—	—	1(0.08)	—	—	—
意識障害	—	—	1(0.08)	—	—	—
頭痛	—	—	22(1.73)	1(0.55)	—	5(16.67)
頭重	—	—	1(0.08)	—	—	—
下肢しびれ(感)	—	—	2(0.16)	1(0.55)	—	—
しびれ	—	—	1(0.08)	—	—	—
四肢しびれ	—	—	1(0.08)	—	—	—
手指しびれ(感)	—	—	2(0.16)	—	—	—
めまい	2(0.59)	—	2(0.16)	—	—	—
浮動性めまい	—	—	—	—	—	1(3.33)
頭のふらつき	—	—	1(0.08)	—	—	—
末梢神経障害	—	—	9(0.71)	—	—	3(10.00)
舌のしびれ	—	—	1(0.08)	—	—	—
振戦	1(0.29)	—	—	—	—	—
ふらつき(感)	—	—	1(0.08)	—	—	—
立ちくらみ	—	—	1(0.08)	1(0.55)	—	—
背部痛	—	—	—	1(0.55)	—	—
口唇しびれ感	—	—	—	1(0.55)	—	—
下肢知覚異常	—	—	—	1(0.55)	2(0.72)	—
聴覚・前庭障害	—	—	1(0.08)	—	—	—
聴覚障害	—	—	—	—	—	1(3.33)
耳鳴	—	—	1(0.08)	—	—	—
その他の特殊感覚障害	—	—	2(0.16)	—	—	—
味覚異常	—	—	1(0.08)	—	1(0.36)	—
味覚変化	—	—	1(0.08)	—	—	—
精神障害	1(0.29)	—	2(0.16)	—	—	—
不眠(症)	—	—	—	—	1(0.36)	—
抑うつ症状	—	—	—	—	1(0.36)	—
無言	—	—	1(0.08)	—	—	—
インポテンス	1(0.29)	—	—	—	—	—
ぼんやり	—	—	1(0.08)	—	—	—

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	初回承認時 ^{*1}	剤形追加	使用成績調査 ^{*2} 1987.3.31~ 1993.3.30	悪性リンパ腫 (21日間投与)、 子宮頸癌 承認時	使用成績調査 (子宮頸癌) 2001.2.1~ 2004.5.31	製造販売後 臨床試験 (子宮頸癌)
副作用の種類	副作用発現症例数及び件数(%)					
消化管障害	201(58.94)	17(50.00)	444(34.88)	112(61.88)		
消化管出血	—	—	1(0.08)	—	—	—
上部消化管出血	—	—	—	—	1(0.36)	—
メレナ(黒色便)	—	—	—	—	1(0.36)	—
イレウス	—	—	—	—	—	1(3.33)
悪心・嘔吐	—	—	—	76(41.99)	—	—
悪心	130(38.12)	12(35.29)	199(15.63)	—	39(14.03)	28(93.33)
嘔吐	43(12.61)	5(14.71)	112(8.80)	—	15(5.40)	—
口唇炎	—	—	1(0.08)	1(0.55)	—	—
下痢	23(6.74)	2(5.88)	25(1.96)	14(7.73)	5(1.80)	8(26.67)
軟便	—	—	—	—	2(0.72)	—
口内炎	21(6.16)	1(2.94)	74(5.81)	25(13.81)	6(2.16)	4(13.33)
口腔粘膜変色	—	—	—	—	1(0.36)	—
しゃっくり	—	—	1(0.08)	—	—	—
食欲不振	140(41.06)	15(44.12)	307(24.12)	93(51.38)	8(2.88)	24(80.0)
腹痛(上腹部痛)	6(1.76)	—	18(1.41)	1(0.55)	3(1.08)	1(3.33)
心窩部不快感	—	—	1(0.08)	—	—	—
腹部不快感	—	—	2(0.16)	—	—	—
便秘	5(1.47)	—	17(1.34)	—	3(1.08)	7(23.33)
腹部膨満感	—	—	1(0.08)	—	—	—
胃不快感	—	—	—	—	1(0.36)	—
胃痛	—	—	1(0.08)	—	—	—
胃炎	—	—	—	—	1(0.36)	—
胸やけ	—	—	1(0.08)	—	—	—
肛門周囲炎	—	—	1(0.08)	—	—	—
胃潰瘍	—	—	1(0.08)	—	—	—
吐血	—	—	1(0.08)	—	—	—
口渇	—	—	—	1(0.55)	—	—
舌変色	—	—	—	—	1(0.36)	—
肝臓・胆管系障害	38(11.14)	7(20.59)	129(10.13)	22(12.15)		
肝機能異常	—	—	—	—	3(1.08)	—
肝障害	—	—	—	—	1(0.36)	—
AST(GOT)上昇	31(9.09)	6(17.65)	87(6.83)	15(8.29)	3(1.08)	8(26.67)
ALT(GPT)上昇	30(8.80)	6(17.65)	91(7.15)	11(6.08)	5(1.80)	8(26.67)
血清ビリルビン上昇	3(0.88)	—	21(1.65)	3(1.66)	—	2(6.67)
γ-GTP 上昇	4(1.17)	—	44(3.46)	3(1.66)	1(0.36)	6(20.00)
代謝・栄養障害	38(11.14)	2(5.88)	51(4.01)	8(4.42)		
AG 比異常	10(2.93)	—	—	—	—	—
Al-P 上昇	14(4.11)	1(2.94)	37(2.91)	7(3.87)	5(1.80)	4(13.33)
LDH 上昇	15(4.40)	1(2.94)	8(0.63)	1(0.55)	2(0.72)	3(10.00)
低クロール血症	—	—	2(0.16)	—	—	—
血清総蛋白減少	15(4.40)	1(2.94)	3(0.24)	—	1(0.36)	4(13.33)
血中ナトリウム低下	—	—	3(0.24)	—	—	—
電解質異常	7(2.05)	—	—	—	—	—
血清カリウム上昇	—	—	1(0.08)	—	1(0.36)	—
低カリウム血症(カリウム低下)	—	—	—	—	1(0.36)	1(3.33)
血中クロール上昇	—	—	—	—	1(0.36)	—
血清カルシウム低下	—	—	2(0.16)	—	—	—
コリンエステラーゼ低下	—	—	1(0.08)	—	—	—
心・血管障害(一般)	4(1.17)	—	2(0.16)	—	—	—
心電図異常	4(1.17)	—	2(0.16)	—	—	—

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	初回承認時 ^{*1}	剤形追加	使用成績調査 ^{*2} 1987.3.31~ 1993.3.30	悪性リンパ腫 (21日間投与)、 子宮頸癌 承認時	使用成績調査 (子宮頸癌) 2001.2.1~ 2004.5.31	製造販売後 臨床試験 (子宮頸癌)
副作用の種類	副作用発現症例数及び件数(%)					
心拍数・心リズム障害	4(1.17)	—	8(0.63)	—	—	—
心悸亢進	1(0.29)	—	—	—	—	—
頻脈	4(1.17)	—	8(0.63)	—	—	—
不整脈	—	—	1(0.08)	—	—	—
呼吸器系障害	2(0.59)	—	8(0.63)	1(0.55)	—	—
PaO ₂ 低下	—	—	1(0.08)	—	—	—
呼吸困難	—	—	3(0.24)	—	—	—
息切れ	1(0.29)	—	1(0.08)	—	—	—
喘鳴	1(0.29)	—	—	—	—	—
肺炎	—	—	1(0.08)	1(0.55)	—	1(3.33)
間質性肺炎	—	—	3(0.24)	—	—	—
間質性肺疾患	—	—	—	—	3(1.08)	—
咳嗽	—	—	—	—	1(0.36)	—
赤血球障害	126(36.95)	21(61.76)	362(28.44)	119(65.75)	—	—
貧血	126(36.95)	—	2(0.16)	—	25(8.99)	—
赤血球減少	—	—	331(26.00)	1(0.55)	6(2.16)	23(76.67)
ヘマトクリット値減少	—	—	1(0.08)	—	2(0.72)	—
ヘモグロビン減少	—	21(61.76)	335(26.32)	119(65.75)	11(3.96)	24(80.00)
白血球・網内系障害	196(57.48)	32(94.12)	570(44.78)	138(76.24)	—	—
顆粒球減少(症)	—	—	1(0.08)	—	—	—
骨髄抑制	—	—	2(0.16)	—	1(0.36)	—
白血球減少(症)	196(57.48)	32(94.12)	566(44.46)	136(75.14)	76(27.34)	27(90.00)
白血球増加	—	—	—	—	—	1(3.33)
好中球増加	—	—	—	—	—	1(3.33)
好酸球増多	—	—	2(0.16)	—	—	—
好中球減少	—	—	—	113(62.09)	11(3.96)	25(83.33)
発熱性好中球減少症	—	—	—	—	1(0.36)	—
汎血球減少症	—	—	3(0.24)	—	—	—
血小板・出血凝血障害	97(28.45)	15(44.12)	222(17.44)	27(14.92)	—	—
血小板減少(症)	97(28.45)	15(44.12)	222(17.44)	27(14.92)	10(3.60)	13(43.33)
歯肉出血	—	—	1(0.08)	—	—	—
出血	—	—	—	—	1(0.36)	—
泌尿器系障害	24(7.04)	—	40(3.14)	6(3.31)	—	—
血中クレアチニン上昇	7(2.05)	—	13(1.02)	1(0.55)	6(2.16)	2(6.67)
クレアチニン・クリアランス低下	1(0.29)	—	—	—	—	—
血尿(尿潜血陽性)	1(0.29)	—	—	1(0.55)	—	3(10.00)
腎機能障害	—	—	—	—	2(0.72)	—
尿中ブドウ糖陽性	—	—	—	—	—	1(3.33)
蛋白尿	3(0.88)	—	8(0.63)	2(1.10)	—	4(13.33)
BUN上昇(血中尿素増加)	16(4.69)	—	30(2.36)	2(1.10)	2(0.72)	3(10.00)
尿検査異常	—	—	1(0.08)	—	—	—
女性生殖(器)障害	—	—	2(0.16)	—	—	—
無月経	—	—	1(0.08)	—	—	—
陰門潰瘍形成	—	—	1(0.08)	—	—	—

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	初回承認時 ^{*1}	剤形追加	使用成績調査 ^{*2} 1987.3.31～ 1993.3.30	悪性リンパ腫 (21日間投与)、 子宮頸癌 承認時	使用成績調査 (子宮頸癌) 2001.2.1～ 2004.5.31	製造販売後 臨床試験 (子宮頸癌)
副作用の種類	副作用発現症例数及び件数(%)					
一般的全身障害	57(16.72)	10(29.14)	146(11.47)	65(35.91)		
頭痛	—	—	1(0.08)	—	—	—
アレルギー反応	2(0.59)	—	—	—	—	—
胸痛	3(0.88)	—	—	—	—	—
発熱	16(4.69)	2(5.88)	61(4.79)	15(8.29)	6(2.16)	4(13.33)
全身倦怠(感)	46(13.49)	9(26.47)	100(7.86)	56(30.94)	3(1.08)	18(60.00)
疲労	—	—	—	—	1(0.36)	1(3.33)
浮腫	—	—	2(0.16)	—	—	—
下肢浮腫	—	—	1(0.08)	—	—	—
体重減少	1(0.29)	—	—	—	2(0.72)	1(3.33)
全身脱力(感)	1(0.29)	—	1(0.08)	—	—	—
全身健康状態低下	—	—	—	—	1(0.36)	—
末梢性浮腫	—	—	1(0.08)	—	—	—
関節痛	—	—	—	—	1(0.36)	—
限局性骨関節炎	—	—	—	—	1(0.36)	—
抵抗機構障害	—	—	1(0.08)	1(0.55)	—	—
帯状疱疹	—	—	—	—	1(0.36)	—
単純疱疹	—	—	1(0.08)	—	—	—
単純ヘルペス	—	—	—	—	1(0.36)	—
上気道感染	—	—	—	1(0.55)	—	—
敗血症	—	—	—	—	1(0.36)	—
リンパ節腫瘍	—	—	—	—	1(0.36)	—
感染性リンパ腫	—	—	—	—	1(0.36)	—
リンパ管炎	—	—	—	—	1(0.36)	—

*1: ラステットカプセル

*2: ラステットカプセルを含む

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 薬剤交付時の注意

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

【解説】

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」(平成8年3月27日日薬連発第240号)に則り、設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

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 ヶ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 ヶ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 low 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⁴⁰⁾

単回投与毒性試験 (LD₅₀・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)
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	—	—

IX. 非臨床試験に関する項目

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）^{41, 42)}

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^{43, 44)}

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

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。

*：回復期間終了時に発現

(3) 遺伝毒性試験⁴⁵⁾

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+及び M45rec-株に対し陽性だった。

3) 小核実験

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

(4) がん原性試験

実施していない

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性 試験^{46~49)}

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⁴⁵⁾

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⁴⁵⁾

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

(1) 製剤：ラストット S カプセル 25mg・50mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：エトポシド 劇薬

2. 有効期間

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

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

【解説】

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

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

その他の患者向け資材：ラストット S カプセルによる治療を受ける患者さんへ

(日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト <https://mink.nipponkayaku.co.jp/>参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ベプシドカプセル 25mg

ベプシドカプセル 50mg

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 基準収載年月日、販 売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
旧剤形・販売名 ラストット 25 ラストット 50	1987年3月31日	(62AM)第422号 (62AM)第423号	1987年5月28日	1987年6月1日
剤形変更 ラストット S25 ラストット S50	1992年12月22日	(04AM)第1280号 (04AM)第1281号	1993年12月3日	1994年3月7日
販売名変更 ラストット S カプセル 25mg ラストット S カプセル 50mg	2006年2月10日 2006年2月3日	21800AMX10308 21800AMX10208	2006年6月9日	2006年6月9日

X. 管理的事項に関する項目

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
 2000年6月1日 子宮頸癌
 2012年2月22日 がん化学療法後に増悪した卵巣癌
- (2) 用法・用量追加
 1996年9月9日 悪性リンパ腫に対して用法・用量（B法）追加
 通常成人1日50mgを21日間連日経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
 なお、投与量は、疾患、症状により適宜増減する。
- 2000年6月1日 子宮頸癌の効能・効果追加に伴い用法・用量追加
 通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。
- 2012年2月22日 がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能・効果追加に伴い用法・用量追加
 通常成人1日50mgを21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
 なお、患者の状態により適宜減量する。
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
 肺小細胞癌、悪性リンパ腫：1995年3月9日
 子宮頸癌：2014年4月14日
- 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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハマでのいずれにも該当しない。
11. 再審査期間
- 肺小細胞癌、悪性リンパ腫：1987年3月31日～1993年3月30日、終了
 子宮頸癌：2000年6月1日～2004年5月31日、終了
12. 投薬期間制限に関する情報
- 本剤は、投与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S
カプセル 25mg | 4240001M1067 | 4240001M1067 | 109181601 | 620003642 |
| ラステットS
カプセル 50mg | 4240001M2063 | 4240001M2063 | 109183001 | 620003643 |
14. 保険給付上の注意
- 該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：第Ⅱ相試験（経口投与試験）（1987. 3. 31 承認、申請資料概要ト-2-2）
- 2) 社内資料：用法・用量追加 後期第Ⅱ相試験（1996. 9. 9 承認、申請資料概要ト-1）
- 3) 社内資料：子宮頸癌の効能追加 前・後期第Ⅱ相試験（2000. 6. 1 承認、申請資料概要ト-1）
- 4) 社内資料：NK171S 臨床試験（1992. 12. 22 承認、申請資料概要ト-1）
- 5) Watanabe Y. et. al : Evaluation of oral etoposide in combination with cisplatin for patients with recurrent cervical cancer : long-term follow-up results of a Japanese multicenter study.
Anticancer Res. 2011 ; 31 (9) : 3063-3068 (PMID : 21868560)
- 6) 木村禧代二ほか：NK-171 第 2 相試験
癌と化学療法 1985 ; 12 (10) : 2011-2017
- 7) 古瀬清行ほか：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 1985 ; 12 (12) : 2352-2357
- 8) 松井祐佐公ほか：原発性肺癌に対する経口 VP-16 (Etoposide) の Phase II Study
癌と化学療法 1985 ; 12 (9) : 1801-1807
- 9) 仁井谷久暢ほか：エトポシド (NK-171S) 肺小細胞癌に対する臨床試験
癌と化学療法 1992 ; 19 (4) : 561-564
- 10) 木村禧代二ほか：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 1986 ; 13 (3) : PART. I 496-501
- 11) 小西一郎ほか：悪性リンパ腫に対する Etoposide (VP-16) 経口投与の Phase II Study
癌と化学療法 1985 ; 12 (7) : 1482-1486
- 12) 朴 勤植ほか：悪性リンパ腫に対する NK-171S (エトポシド小型化硬カプセル剤) の使用経験
基礎と臨床 1992 ; 26 (3) : 1136-1140
- 13) 吉田 喬ほか：悪性リンパ腫に対する Etoposide 21 日連日経口投与後期第Ⅱ相試験
癌と化学療法 1994 ; 21 (16) : 2793-2801
- 14) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 エトポシド 卵巣癌 9-13
- 15) グッドマン・ギルマン薬理書 第 12 版 p2234
- 16) Joel S. : The clinical pharmacology of Etoposide : an update.
Cancer Treat. Rev. 1996 ; 22 (3) : 179-221 (PMID : 8841390)
- 17) 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

- 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) 松本小百合ほか：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 1999 ; 26 (9) : 1313-1320
- 20) 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
- 21) 野田起一郎ほか：Etoposide 21 日連日投与臨床第 I 相試験
癌と化学療法 1994 ; 21 (10) : 1633-1639
- 22) Pfeffer M. et al : ETOPOSIDE (VP-16) Academic Press, Inc (London) Ltd., P. 127-140, 1984
- 23) 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
- 24) 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、1986
- 25) Kawashiro T. et al : A study on the metabolism of etoposide and possible interactions with antitumor or supporting agents by human liver microsomes.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998 ; 286 (3) : 1294-1300 (PMID : 9732391)
- 26) 小川一誠ほか：VP-16-213 の経口投与による Phase I Study
癌と化学療法 1983 ; 10 (11) : 2403-2407
- 27) Ratain MJ. et al : Acute nonlymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small-cell carcinoma of the lung.
Blood. 1987 ; 70 (5) : 1412-1417 (PMID : 2822173)
- 28) Pui CH. et al : Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia.
N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 (24) : 1682-1687 (PMID : 1944468)
- 29) Pedersen-Bjergaard J. et al : Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours.
Lancet. 1991 ; 338 (8763) : 359-363 (PMID : 1713639)
- 30) Sugita K. et al : High frequency of etoposide (VP-16) -related secondary leukemia in children with non-Hodgkin's lymphoma.
Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1993 ; 15 (1) : 99-104 (PMID : 8447565)
- 31) 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 : 1246

- 32) 平林一美ほか：AIL 治療後に眼窩内に腫瘤を伴って発症した MDS の一例
日小児血液会誌 1995 ; 9 : 223
- 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) 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
- 41) 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
- 42) 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 (静脈内および経口投与) -
基礎と臨床 1985 ; 19 (8) : 3598-3641
- 43) 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
- 44) 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 (静脈内および経口投与) -
基礎と臨床 1985 ; 19 (8) : 3717-3868
- 45) 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

- 46) 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

- 47) 高橋紀光ほか : 抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の生殖に及ぼす影響 (第 1 報) - ラットにおける妊娠初期経口投与試験 -

J. Toxicol. Sci. 1986 ; 11 (Supple.1) : 177-194

- 48) 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

- 49) 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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国では一部、承認状況が異なる国がある。なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下に示すが、電子添文を確認すること。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
- 子宮頸癌
- がん化学療法後に増悪した卵巣癌

6. 用法及び用量

〈肺小細胞癌〉

エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

〈悪性リンパ腫〉

患者の状態に応じA法又はB法を選択する。

A法：エトポシドとして、通常成人1日175～200mgを5日間連続経口投与し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

〈子宮頸癌〉

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

エトポシドとして、通常成人1日50mg/m²を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

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
米国	Etoposide capsule	Mylan Pharmaceuticals inc.	軟カプセル 50mg	Small cell lung cancer	35mg/m ² /day を4日間～50mg/m ² /dayを5日間の2倍
EU	Vepsid	Bristol-myers Squibb		精巣腫瘍、小細胞肺癌、ホジキン・非ホジキン悪性リンパ腫、急性骨髄性白血病、非扁平上皮卵巣癌	100mgの経口投与が75mgの静脈内投与に相当するとして、注射剤の推奨用量を基にする。注射剤では3～4週ごとに100～200mg/m ² を5日間連続投与、または200mg/m ² /dayをday1, 3, 5に投与

上記を含み世界44カ国で販売又は承認されている。(2005年5月現在)

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

2. 海外における臨床支援情報

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 (2025年1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.

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 | 該当資料なし |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 該当資料なし |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、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®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



文献請求 No. LASS-10-C

2025 年 1 月作成