

抗悪性腫瘍剤 エトポシド点滴静注液100mg「DK」 Etoposide エトポシド注射液

規制区分：劇薬
処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること
貯 法：室温保存
使用期限：外装に表示

承認番号	22300AMX01122000
薬価収載	2011年11月
販売開始	2012年1月

【警告】

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。〕
- (2) 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- ※ (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販 売 名	エトポシド点滴静注液 100mg「DK」
成分・分量	1 バイアル(5mL) 中 エトポシド・・・100mg
添 加 物	無水クエン酸、ポリソルベート 80(400mg)、マクロゴール 400(3,000mg)、無水エタノール(適量)
性 状	微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の液
pH	3.5 ～ 4.5*
	3.3 ～ 4.3**
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約 1*
	約 2**

* 本剤 5mL を生理食塩液 500mL で希釈時

** 本剤 5mL を生理食塩液 250mL で希釈時

【効能・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)

【用法・用量】

1. エトポシドとして、1 日量 60 ～ 100mg/m²(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/m²(体表面積)を 5 日間連続点滴静注し、16 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎

芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1 日量 100 ～ 150mg/m²(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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与時には予め 100mg あたり 250mL 以上の生理食塩液等の輸液に混和し、30 分以上かけて点滴静注する。
(「8. 適用上の注意」の項参照)
- (2) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(BEP 療法(ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法))においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (4) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献(「抗がん剤報告書：シスプラチン(悪性リンパ腫)」等)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
 - (2) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。〕
 - (3) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれることがある。〕
 - (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。〕
 - (5) 水痘患者〔致命的の全身症状があらわれるおそれがある。〕
 - (6) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
 - (7) 小児(「7. 小児等への投与」の項参照)
 - (8) 長期間使用している患者〔骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。
 - 1) 緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、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。
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
 - 2) 頻りに臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、投与開始日より約 2 週間後にあらわれる。
 - 3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、少なくとも 3 週間の休薬を行うこと。ただし、胚細胞腫瘍に対する標準的な確立された他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、16 日間の休薬を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

- 4) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
- 5) 本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。〔「9. その他の注意」の項の(2)参照〕
- (5) 急性白血物の治療の場合、末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。
- (6) エトボシド製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。
- (7) エトボシド製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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 汎血球減少等の骨髄抑制

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

※2) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢、腹痛、便秘
過敏症 ^(注)	発疹
皮膚	脱毛、紅斑、そう痒、色素沈着
精神神経系	頭痛、しびれ、一過性皮質盲
循環器	頻脈、心電図異常、不整脈、血圧低下
電解質	ナトリウム異常、クロール異常、カリウム異常、カルシウム異常
その他	倦怠感、発熱、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)、顔面潮紅、浮腫、血清総蛋白減少、味覚異常

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので、頻回に臨床検査を行い、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ※(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。〔妊娠中にエトボシド製剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性、胎児毒性が認められている。また、マウスにエトボシド製剤 10mg/kg 以上を投与した結果、マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がある。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) 小児に投与する場合は副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用(消化器障害、骨髄抑制、肺障害等)の発現に十分注意し、慎重に投与すること。
- (2) 小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

8. 適用上の注意

※(1) 調製時

- 1) 本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので 0.4mg/mL 濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

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

(2) 投与経路

皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

- 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射法に十分注意すること。
- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

(4) 投与速度

急速静脈内投与により一過性血圧低下、不整脈等が報告されている。これを防ぐため、30～60 分かけてゆっくり点滴静注すること。血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、輸液の投与又は他の支持療法等の適切な治療を行うこと。

(5) その他

- 1) エトボシド製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。
- 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。
- 3) エトボシド製剤を希釈せずに用いると、セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので、1.0mg/mL 以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。
- 4) エトボシド製剤を希釈せずに用いると、アクリル又は ABS 樹脂(アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンの重合体)製のプラスチック器具に、ひび割れが発生し漏出するので、アクリル又は ABS 樹脂製のプラスチック器具の使用を避けること。

- 5) ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

9. その他の注意

- (1) 小児悪性固形腫瘍において、網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児、新生児、乳児、幼児にはエトポシドとして1日量を5mg/kg、肝芽腫に対し体重10kg未満の小児等にはエトポシドとして1日量を3.3mg/kgとした報告がある。
- (2) 動物実験(イス・ラット)で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1ヵ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3ヵ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。
- (3) 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。

【薬効薬理】¹⁾

エトポシドはトポイソメラーゼⅡと結合して安定複合体を形成し、切断されたDNAの再結合を阻害することにより、殺細胞作用を発揮する。この作用の強さは、作用濃度と作用時間の双方に依存しており、細胞周期がS期後半からG₂/M期にある細胞が高い感受性を示す。小細胞肺癌や悪性リンパ腫などに有効である。

【有効成分に関する理化学的知見】

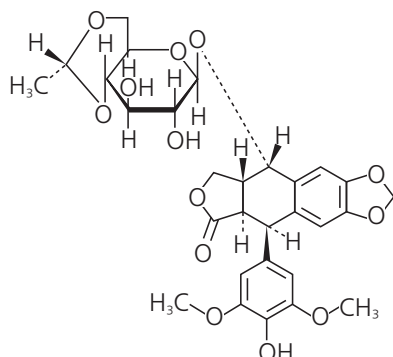
一般名：エトポシド(Etoposide)

化学名：(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

分子式：C₂₈H₃₂O₁₃

分子量：588.56

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
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。

融点：約260℃(分解)

【取扱い上の注意】²⁾

安定性試験結果

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、エトポシド点滴静注液100mg「DK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

エトポシド点滴静注液100mg「DK」

1バイアル、5バイアル

【主要文献】

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書 廣川書店
2) 大興製薬(株)：エトポシド点滴静注液100mg「DK」の安定性に関する資料(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大興製薬株式会社 安全管理部
〒350-1155 埼玉県川越市下赤坂560番地1
TEL：049-266-6061
FAX：049-266-6078

製造販売元

大興製薬株式会社
埼玉県川越市下赤坂560番地1

