

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2008に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ベプシド[®] カプセル50mg
ベプシド[®] カプセル25mg
VEPESID[®] CAPSULES

剤形	硬カプセル
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品
規格・含量	ベプシドカプセル50mg：1カプセル中にエトポシド50mg含有 ベプシドカプセル25mg：1カプセル中にエトポシド25mg含有
一般名	和名：エトポシド 洋名：Etoposide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年5月14日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：1994年7月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部 TEL:0120-093-507 (9:00～17:30/土日祝日および当社休業日を除く) FAX:03-6705-7954 医療関係者向けホームページ URL http://www.bms.co.jp/medical/top.html

本IFは2010年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	6	1. 効能又は効果	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 用法及び用量	15
II. 名称に関する項目		3. 臨床成績	15
1. 販売名	8	VI. 薬効薬理に関する項目	
2. 一般名	8	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	19
3. 構造式又は示性式	8	2. 薬理作用	19
4. 分子式及び分子量	8	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	8	1. 血中濃度の推移・測定法	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	2. 薬物速度論的パラメータ	26
7. CAS登録番号	8	3. 吸収	27
III. 有効成分に関する項目		4. 分布	27
1. 物理化学的性質	9	5. 代謝	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	6. 排泄	30
3. 有効成分の確認試験法	10	7. 透析等による除去率	31
4. 有効成分の定量法	11	8. 生物学的同等性（参考資料）	31
IV. 製剤に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 剤形	12	1. 警告内容とその理由	33
2. 製剤の組成	12	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	33
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	13	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	33
4. 製剤の各種条件下における安定性	13	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	33
5. 調整法及び溶解後の安定性	13	5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34
7. 溶出性	13	7. 相互作用	35
8. 生物学的試験法	13	8. 副作用	35
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	9. 高齢者への投与	44
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	44
11. 力価	14	11. 小児等への投与	44
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	14	13. 過量投与	45
14. その他	14		

14. 適用上の注意	45
15. その他の注意	45
16. その他	45
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	46
2. 毒性試験	47
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬剤取扱い上の注意点	51
5. 承認条件等	51
6. 包装	51
7. 容器の材質	51
8. 同一成分・同効薬	51
9. 国際誕生年月日	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
11. 薬価基準収載年月日	52
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	52
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	52
14. 再審査期間	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	53
17. 保険給付上の注意	53
X I . 文献	
1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	57
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	59
X III . 備考	
その他の関連資料	60

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活発に進められた結果、経口投与及び静脈内投与のいずれにおいても肺小細胞癌、悪性リンパ腫などに有効であることが立証され、スイス、ドイツ、米国等多数の国において承認されている。

国内では、1982年から臨床試験を開始し、1987年3月に、経口剤（軟カプセル剤）及び注射剤が輸入承認された。その後従来の軟カプセル剤と生物学的同等性を有し、より服用しやすく安定な製剤とした小型化硬カプセル剤の小分け製造承認を1994年2月に取得した。

さらに経口剤の従来の用法・用量（5日間連続経口投与）に加え、エトポシドの殺細胞効果が濃度依存性と時間依存性であることから、エトポシドを21日間連続経口投与し1～2週間休薬する方法が各国で各種腫瘍に対し検討されはじめ、国内においては1991年より臨床試験を開始し、悪性リンパ腫においてその有効性が示され、1996年9月に用法・用量の追加が承認された。また子宮頸癌については1992年より臨床試験を開始し、2000年6月に効能・効果の追加が21日間連続経口投与の用法・用量で承認された。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、2007年5月14日にベプシドカプセル50mg、ベプシドカプセル25mgとして承認された。

なお、本剤の再審査結果は、1995年3月9日に通知されている。また子宮頸癌の効能・効果及び用法・用量については再審査（2000年6月1日から4年間）が付されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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

- (1) エトポシドは植物由来のポドフィロトキシンの半合成誘導体であるが、マイクロチューブルス形成阻害作用がなく、毒性は比較的低い。毒性標的器官はリンパ系、造血系、雄生殖器及び消化器系である。

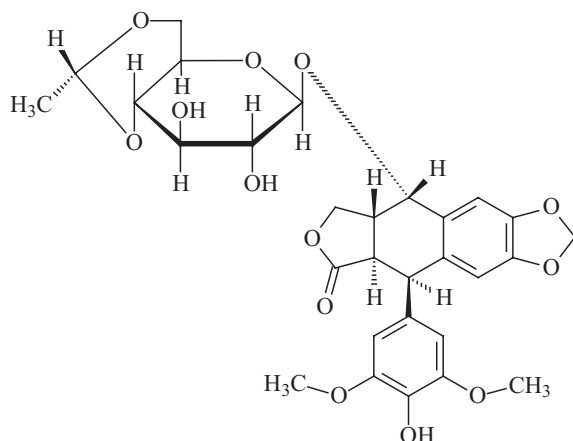
- (2) エトポシドは各種可移植性腫瘍に対し効果がみられ、広い抗腫瘍スペクトラムを有する (*in vitro, in vivo*)。
- (3) エトポシドは細胞周期のS期後半からG₂期にある細胞に対して殺細胞作用を示す。その作用機序はDNA構造変換を行う酵素トポイソメラーゼⅡの活性を阻害する等が考えられる。
- (4) エトポシドの殺細胞作用は濃度依存性と時間依存性の両方を有する。
- (5) エトポシドは臨床的交叉耐性が少なく、既治療例にも有効であるので、交替療法の有力な薬剤であり、効果の発現時期も早い。
- (6) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがある。
- (7) 5日間連続投与（承認時から再審査終了時及び剤型追加承認時）：総症例1,648例（承認時375例及び市販後調査1,273例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は75.9%であり、主なものは白血球減少48.2%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）30.9%、血小板減少20.3%、脱毛32.6%、食欲不振28.0%、嘔気20.7%、嘔吐9.7%、倦怠感9.4%、口内炎5.8%等であった。
- (8) 21日間連続投与（承認時）：総症例181例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は96.7%であり、主なものは白血球減少75.1%、ヘモグロビン減少65.7%、血小板減少14.9%、脱毛59.1%、食欲不振51.4%、悪心・嘔吐42.0%、怠感30.9%、口内炎13.8%等であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名 (1) 和名：ベプシドカプセル 50mg、ベプシドカプセル 25mg
(2) 洋名：VEPESID CAPSULES 50mg、VEPESID CAPSULES 25mg
(3) 名称の由来
該当資料なし

2. 一般名 (1) 和名 (命名法)：エトポシド (JAN)
(2) 洋名 (命名法)：Etoposide (JAN)
(3) ステム：不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₉H₃₂O₁₃

分子量：588.56

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

VP - 16

7. CAS登録番号

33419-42-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エトポシドは白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

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

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

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： $[\alpha]_D^{20} = -100 \sim -105^\circ$

（乾燥物に換算したもの0.1g、メタノール、20mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

エトポシドの安定性試験は下表のとおりであり、光にはやや不安定であるが、湿度、熱に対して安定で、褐色ガラスびん保存下42ヵ月間安定であった。

●安定性試験成績

保存条件		保存容器	保存期間	結果
光	室内散光下 (約600lux)	ポリ塩化ビニル シートで覆った シャーレ	3ヵ月間	わずかに含量の低下 が認められた
	人工気象装置 (約20000lux)		14日間	
湿度	50~70%RH、室温	ろ紙で覆ったガ ラスびん	8ヵ月間	変化を認めず吸湿性 もなく安定であった
	75%RH、40℃		6ヵ月間	
	90%RH、40℃		28日間	
熱	40℃	密栓したガラス びん	24ヵ月間	変化を認めず安定で あった
	50℃		12ヵ月間	
	60℃		3ヵ月間	
長期	室温	密栓した褐色の ガラスびん	42ヵ月間	変化を認めず安定で あった

●溶液中における安定性試験成績

保存条件		保存容器	保存期間	結果
溶 液	水	密栓した ガラスびん	28日間	経時的に含量が低 下し、分解物の生 成が認められた
	第1液		24時間	
	第2液		24時間	

水溶液及び第2液における主生成物はいずれの場合にもピクロエトポシド (microELP) であった。

第1液における主生成物は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 (LP) 及び4'-デメチルエピポドフィロトキシン (epiDP) であった。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品のメタノール溶液 (1 → 10000) につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長282 ~ 286nmに吸収の極大を示し、波長290nm付近に吸収の肩を示す。
- (2) 本品及びエトポシド標準品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルとエトポシド標準品のス

ペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

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

エトポシド ($C_{29}H_{32}O_{13}$) の量 (mg)

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

内標準溶液 2,6-ジクロフェノールのメタノール溶液 (3 → 2500)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：290nm）

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

カラム温度：35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

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

流量：エトポシドの保持時間が約20分になるように調整する。


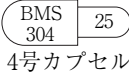
カラムの選定：本品及びピクロエトポシド10mgずつを量り、メタノール15mLに溶かした後、移動相を加えて50mLとする。この液50 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、エトポシド、ピクロエトポシドの順に溶出し、その分離度が3以上のものを用いる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

- ・ 剤形の区別：白色の帯により接着された薄いだいだい色の硬カプセル剤。
- ・ 規格：それぞれ1カプセル中にエトキシド50mg、25mgを含有する。
- ・ 性状：内容液は淡黄白色澄明の粘性の液である。

品名	識別コード	外形	重量 (g)
ペプシド カプセル 50mg	BMS305	 2号カプセル	0.45
ペプシド カプセル 25mg	BMS304	 4号カプセル	0.23

(2) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法により試験するとき、カプセル剤の試験に適合する。

(3) 識別コード

ペプシドカプセル 50mg：BMS305、ペプシドカプセル 25mg：BMS304

(1. 剤形 (1) 2) の表参照)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ペプシドカプセル 50mg、ペプシドカプセル 25mg はそれぞれ1カプセル中にエトキシド 50mg、25mg を含有する。

(2) 添加物

添加物としてマクロゴール、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース及び無水クエン酸、カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート 80 を含有する。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存容器	保存期間	試験結果
光	白色蛍光灯下 (1000lux)	PTP	1,200時間	分解物の生成量は0.1%以下と微量であり、その他の試験項目に変化は認められず、光に対して安定であった。
湿度	75%RH, 65℃	PTP アルミ袋入	2、4、6ヵ月	経時的な内容物の着色および水分の増加が認められた。水分は13%以上に達し、主分解物はピクロエトポシドであった。ベプシドカプセルは湿度に対して不安定であることから、防湿性のあるアルミ袋に包装されており、通常の保存状態では、水分の増加に伴う結晶の析出及び分解物の増加はないと考えられる。
熱	65℃	ガラス瓶 密栓	60日	分解物の生成が認められたが、0.4%～0.6%とわずかであり、先に市販したベプシドカプセル（軟カプセル）に比べ、ベプシドカプセルは熱に対して安定であった。
長期	25℃ (室温)	PTP アルミ袋入	18ヵ月	各製剤とも不明成分の生成物（微量であるため単離同定ができない）が0.1%以下とわずかであり、また、その他の試験項目に変化は認められず安定であった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

日局「溶出試験法」のパドル法を用いて、pH 1.2、4.0、6.5の試験液（37℃、900mL）を用い、ベプシドカプセルの溶出量を測定した結果、75%溶出時間はいずれのpHにおいても15分以内であった。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品を切り開き、内容物を取り出し、試料とする。試料40mg（エトポシド5mgに対応する量）をメタノール5mLに混和し、1N塩酸試液5mLを加え、約90℃で30分間加熱した後、溶媒を減圧で留去する。残留物に水20mL及びクロロホルム10mLを加えて強く振り混ぜ、この水層1mLにアントロンの硫酸溶液（1 → 500）2mLを加えて振り混ぜるとき、液は青緑色を呈する。
- (2) 本品を切り開き、内容物を取り出し、試料とする。試料80mg（エトポシド10mgに対応する量）に過ヨウ素酸カリウム試液1mLを加えて10分間放置する。この液に塩化ナトリウム試液1mL及びクロロホルムを3mL加えて強く振り混ぜるとき、下層は赤色～赤だいたい色を呈する。
- (3) 本品を切り開き、内容物を取り出し、試料とする。試料80mg（エトポシド10mgに対応する量）をメタノール100mLに混和した液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長282～286nmに吸収の極大を示し、波長285～295nmに吸収の肩を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

高速液体クロマトグラフ法により測定する。

11. 力価 該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

熱苛酷条件においてPicroELP（ピクロエトポシド）に分解する。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他 該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌

2. 用法及び用量

(1) 肺小細胞癌

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

(2) 悪性リンパ腫

患者の状態に応じA法又はB法を選択する。

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

(3) 子宮頸癌

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{1)~11)}

単独投与

単回経口投与の適応疾患別奏効率（解析対象例：312例、社内集計）

疾患名	製剤*	解析対象症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	奏効率 (%) (CR+PR)
肺小細胞癌	軟	128	0	33	70	25	25.8
	硬	4	0	0	1	3	0
計		132	0	33	71	28	25.0

疾患名	投与方法	製剤*	効果判定基準**	解析対象症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	奏効率 (%) (CR+PR)
悪性リンパ腫	5日間投与	軟	木村	92	13	25	54	0	41.3
		硬	日癌治	5	4	1	0	0	100
		(小計)		97	17	26	54		44.3
	21日間投与	軟	木村	83	10	34	24	15	53.0
日癌治			13		31	39	53.0		
子宮頸癌***	21日間投与	硬	日癌治	98	0	23	42	21	23.5

* 軟：軟カプセル（ペプシドカプセル） 硬：硬カプセル（ペプシドカプセル）

** 木村：木村の悪性リンパ腫治療効果判定基準

日癌治：日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準

著効：完全寛解、有効：不完全寛解、不変・進行：無寛解

*** 子宮頸癌における病理組織別奏効率は、扁平上皮癌では27.1%（23/85）であったが、腺癌8例（うち未治療例1例）及び腺扁平上皮癌5例（うち未治療例はなし）では奏効例はなかった。

併用投与

併用経口投与の適応疾患別奏効率（解析対象例：24例、社内集計）

疾患名	製剤*	解析対象症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	奏効率 (%) (CR+PR)
肺小細胞癌	硬	13	0	3	7	0	23.1

疾患名	投与方法	製剤*	効果判定基準**	解析対象症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	奏効率 (%) (CR+PR)
悪性リンパ腫	5日間投与	硬	日癌治	11	7	2	2	0	81.8

* 硬：硬カプセル（ペプシドカプセル）

** 日癌治：日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準

効果判定基準：

1. 肺小細胞癌の効果判定は経口投与の硬カプセル剤を用いた試験では日本肺癌学会「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」に、その他の試験では小山・斉藤斑「固形がん化学療法直接判定基準」に準じて行った。
2. 睾丸腫瘍、膀胱癌の効果判定は小山・斉藤斑「固形がん化学療法直接判定基準」に準じて行った。

3. 悪性リンパ腫の効果判定基準は静脈内投与では木村の「悪性リンパ腫の治療効果判定基準」に、経口投与では木村の「悪性リンパ腫の治療効果判定基準」または日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に準じて行った。
4. 急性白血病の効果判定は木村の「急性白血病の寛解効果判定基準」に準じて行った。
5. 絨毛性疾患の効果判定は日本癌治療学会「絨毛がん化学療法の直接判定基準」に準じて行った。
6. 子宮頸癌の効果判定は日本癌治療学会「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」に準じて行った。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

実施していない

(4) 探索的試験：用量反応探索試験^{12)~14)}

1) 5日間連日投与

悪性腫瘍患者を対象に臨床第Ⅰ相試験を実施した。

本剤の用量規制因子は白血球減少であり、最大許容量は1日250mg/bodyであった。また、白血球減少の最低値は約2週後、回復に約1週が必要で繰り返し投与には3週間隔が必要であることより、臨床第Ⅱ相試験で推奨される用法・用量としては、1日200mg/bodyを5日間連日経口投与を3週ごとに繰り返すこととした。

投与量	症例数	白血球減少 ($< 4 \times 10^3$)	血小板減少 ($< 10 \times 10^4$)
150mg/body	5	4	1
200mg/body	7	4	3
250mg/body	5	5	5

2) 21日間連日投与

悪性腫瘍患者を対象に臨床第Ⅰ相試験を実施した。

本剤の用量規制因子は白血球減少であり、最大許容量は1日75mg/bodyであった。臨床第Ⅱ相試験で推奨される用法・用量としては、1日75mg/bodyを21日間連日経口投与し、1週間休薬することとした。ただし、体表面積が 1.5m^2 未満および強力な前治療が施行された症例には重篤な白血球減少が発現することを考慮し、1日50mg/bodyとした。

投与量	症例数	白血球減少($<4\times 10^3$)	好中球減少($<2\times 10^3$)	血小板減少($<10\times 10^4$)	ヘモグロビン減少(<11.0)
25mg/body	3	0	0	0	1
50mg/body	5	3	1	0	4
75mg/body	4	4	3	1	3

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

実施していない

2) 比較試験

実施していない

3) 安全性試験

長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない

4) 患者・病態別試験

実施していない

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

再審査期間における副作用発現状況についてはⅧ-8-(2) 参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

子宮頸癌に対する国内における本剤の臨床的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実施する。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

特になし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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（社内資料）

P388細胞をエトポシドと共に37℃にて一定時間培養し、次いで [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5mg/mLの濃度において、DNA合成は培養開始後速やかに阻害された。

0.5mg/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50mg/mLの濃度でエトポシド5mg/mLと同程度の阻害作用を示した。

2) 細胞内DNA鎖に対する切断作用（社内資料）

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

3) 単離DNA鎖に対する切断作用（社内資料）

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

4) トポイソメラーゼII阻害作用¹⁵⁾

エトポシドはDNA構造変換を行う酵素トポイソメラーゼIIを阻害し、DNAの2本鎖を同時に切断する。この反応は可逆的で、エトポシド除去後には切断は修復される。

5) 殺細胞作用様式¹⁶⁾

マウス白血病P388細胞をエトポシドと共に37℃にて培養した際の細胞生残率を軟寒天コロニー形成法にて求めたところ、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増強した。

従って、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 I b) に属すると結論された。

6) 細胞周期内進行に及ぼす影響 (社内資料)

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、G₂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G₂期でブロックされたことによると結論された。

従って、エトポシドは細胞周期のS期後半及びG₂期にある細胞に対して殺細胞作用を有すと考えられた。

7) 抗菌作用 (社内資料)

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 培養癌細胞に対する増殖阻害作用

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。結果を以下に示す。

AH66を除き各種の培養癌細胞に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 (μ g/mL)
ヒト子宮頸癌	HeLa	72	0.032
ヒト喉頭癌	Hep-2	72	0.21
バーキットリンパ腫	Namalva	48	0.036
ヒト食道癌	TE-3	72	0.075
ヒト胃癌	G/F	72	0.31
マウス白血病	P388	48	0.074
同上	L1210	48	0.15
ラット腹水肝癌	AH66	48	2.5
同上	AH66F	48	0.15

(社内資料)

2) マウス・ラットの各種可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果^{17), 18)}

マウス・ラットの各種可移植性腫瘍を用いてエトポシドの抗腫瘍効果を調べた。その結果、マウスのP388白血病、Colon26及び38大腸癌、Lewis肺癌、B16メラノーマ、Ehrlich癌、Sarcoma180等に対し、優れた抗腫瘍効果を示した。(表1)

また、ラット腹水肝癌、AH13、AH130、AH44、AH66F、AH66、AH7974、AH41Cに対し優れた抗腫瘍効果を示した。(表2)

表1 エトポシドの実験腫瘍(マウス)に対する抗腫瘍効果

腫瘍	腹腔内投与			静脈内投与			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)}	至適投与量 ^{a)}	最大T/C(%)	生残動物数 ^{b)}
P388白血病(ip移植)	10	>242	5/6	—	—	—	100	201	0/6
P388白血病(sc移植)	—	—	—	20	153	0/6	100	149	0/6
Colon26大腸癌(ip移植)	20	>204	1/5	—	—	—	100	107	0/6
Lewis肺癌(sc移植)	—	—	—	40	>222	5/5	200	>149	1/6
B16メラノーマ(ip移植)	20	>223	2/6	—	—	—	—	—	—
B16メラノーマ(sc移植)	—	—	—	40	128	0/6	100	112	0/6
Ehrlich癌(ip移植)	20	>424	6/10	40	>278	3/10	200	>220	1/10
EL-LP-12(iv移植)	40	149	0/9	40	179	0/7	400	172	0/9
Sarcoma 180(ip移植)	5	>228	2/10	40	134	0/10	²⁰⁰ / ₄₀₀	122	1/10
Colon38大腸癌 ^{e)}	—	—	—	40	91 ^{e)}	6/6	100 ^{d)}	61 ^{e)}	6/6
Ehrlich癌 ^{e)}	40	78 ^{e)}	10/10	20 ^{d)}	54 ^{e)}	9/9	200 ^{d)}	82 ^{e)}	9/9
Sarcoma 180 ^{e)}	40	62 ^{e)}	10/10	40	63 ^{e)}	10/10	200 ^{d)}	54 ^{e)}	10/10

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) 毒性死亡動物が出現しない最高投与量

e) 増殖阻害度

表2 エトポシドのラット腹水肝癌に対する抗腫瘍効果

移植部位 - 投与経路	投与量 (mg/rat/日× 10)	腹水肝癌 AH-										
		13	130	272	44	66F	66	7974	41C	60C	109A	414
ip - ip	0.15	+	+	-	++	-	+	+	-	-	-	-
ip - iv	0.03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ip - po	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
iv - ip	0.15	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	nt*
iv - iv	0.03	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	nt
iv - po	0.3	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	nt

* ntiv 移植不能
(社内資料)

表3 皮下移植ヒト子宮頸癌に対するエトポシドの抗腫瘍効果

腫瘍	投与方法	投与量 (mg/kg)	n	増殖抑制率 (%)
Hela	21日間連日投与	50	5	36.7
TCO-1	21日間連日投与	50	7	33.1*
SI-HA	21日間連日投与	50	5	38.8*

* p<0.05 (対照群に対するt検定)

表4 子宮移植Hela S3およびUCC08JCKに対するエトポシドの抗腫瘍効果

腫瘍	投与方法	投与量 (mg/kg)	n	増殖抑制率 (%)
Hela S3	21日間連日投与	50	7	58.5
UCC08JCK	21日間連日投与	50	8	61.8

3) 抗腫瘍効果の投与スケジュール依存性^{19)~21)}

マウス可移植性腫瘍L1210白血病に対するエトポシドのスケジュール依存性に関する検討を行ったところ、エトポシドは同程度の投与量なら分割し、しかも投与間隔があまり大きくならない方が延命効果が優れていた。またヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫 (Case2及びCase6) を用いて総投与量を一定にし投与期間を5~28日で経口投与時の至適投与期間の検討を行ったところ、5日間連日経口投与した時に比べ14、21、28日間連日経口投与の方が腫瘍増殖抑制作用が強く、また5日間連日経口投与では毒性死が観察されたが、14、21、28日間連日経口投与では毒性死は見られなかった。(表)

●エトポシドのヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫での投与期間の検討

癌種／細胞名	1日投与量 (mg/kg)	総投与量 (mg/kg)	総投与期間 (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 ／ Case 2	0(対照群)	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 ／ Case 6	0(対照群)	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。

4) 他抗悪性腫瘍剤との併用効果^{17), 22)}

エトポシドはマウス可移植性腫瘍 Ehrlich 癌、及びEL-LP-12に対し、シスプラチン (CDDP)、シクロフォスファミド (CPA)、マイトマイシン C (MMC)、カルムスチン (BCNU) との併用において相加的あるいはそれ以上の効果を示した。また、マウスに移植したLewis肺癌に対する「エトポシドとCDDP」、「エトポシドとCPA」の投与順序の違いによる併用効果を検討した。CDDPとの併用においては2剤の投与順序にかかわらず優れた相乗効果が認められた。CPAとの併用では、いずれの投与順序においても相乗効果が認められたが、その効果の程度はCPAをエトポシドより先に投与する投与順序がより優れていた。

(3) 作用発現時間・持続時間

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

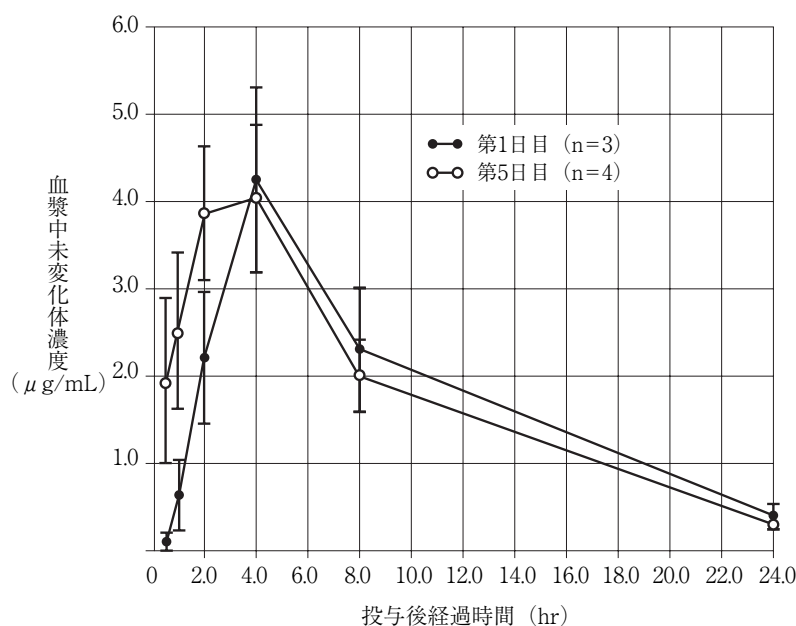
1) 5日間連続投与時の血中濃度²⁾

悪性リンパ腫4例にペプシドカプセル150mg/dayを5日間連続経口投与したときの薬動学的パラメータと血漿中濃度推移を以下に示した。蓄積傾向は認められなかった。

●5日間連続経口投与（150mg/day）時の薬動学的パラメータ

Day	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
1	42.97	4.41	3.33	5.920
5	43.82	5.21	2.13	5.836

●5日間連続経口投与（150mg/day）時の血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差）



2) 21日間連続投与時の血中濃度²⁴⁾

悪性腫瘍患者にエトポシド25、50及び75mg/dayを21日間連続経口投与したときの薬動学的パラメータと50mg/dayを21日間連続経口投与したときの血漿中濃度推移を以下に示した。各種パラメータは用量依存的に増加したが、1日目と21日目に有意差は見られず蓄積性は認められなかった。

● 21日間経口連続投与時の薬動学的パラメータ

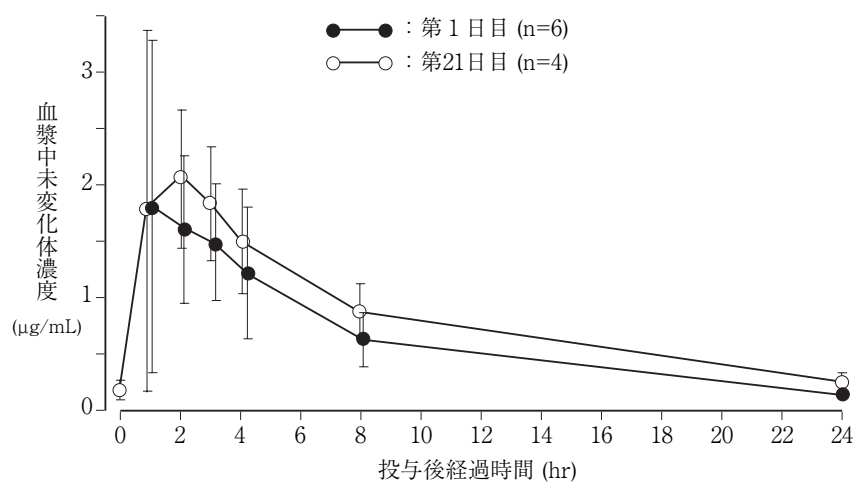
投与量 (mg/body)		AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)
25	1日目 (n=3)	9.65 ± 1.87	1.06 ± 0.31	1.7 ± 0.6
	21日目 (n=3) *	9.84 ± 1.98	1.03 ± 0.32	2.0 ± 1.0
50	1日目 (n=6)	14.11 ± 6.02	2.05 ± 1.06	2.2 ± 1.2
	21日目 (n=4)	21.22 ± 8.96	2.53 ± 1.12	1.8 ± 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。

● 21日間経口連続投与時の血漿中濃度推移



(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

2 ~ 4時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

VII - 1. 参照

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ²³⁾

静注に対する経口投与後のAUCで比較すると48.4% (24.9～73.7%)であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス²³⁾

全身クリアランス

Total clearance (Cl_{TB}) : 21.4 (12.0～40.4) mL/分/m²

(静注)

腎クリアランス

Renal clearance (CL_r) : 7.7 (4.1～12.0) mL/分/m²

(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

(静注)

(6) 分布容積²³⁾

Volume of distribution (area) : 0.26 (0.14～0.51) L/kg

Volume of distribution (steady state) : 0.18 (0.09～0.34) L/kg

(静注)

(7) 血漿蛋白結合率²³⁾

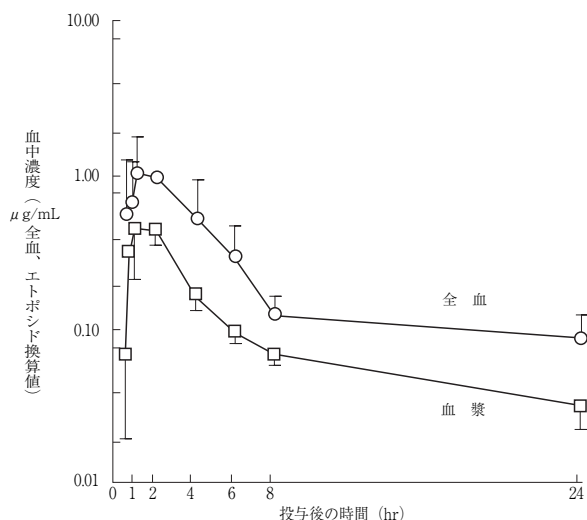
血漿に [³H] -エトポシドを添加しインキュベーションした後、限外ろ過で血漿蛋白結合型と非結合型とに分画し、血漿蛋白結合率を測定した。結合率はいずれも1時間で最大値に達し最大結合率は90.1 ± 0.6%であった。

3. 吸収

イヌに [³H] -エトポシドを18.83mg/kgで経口投与したときの薬動学的パラメーターと血中濃度推移を以下に示した。

測定材料	T _{1/2} (hr)		AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
	α	β	
全 血	1.8	30.8	6.14
血 漿	1	14.5	2.51

●イヌにおける単回経口投与時の血中濃度推移



投与量は18.8mg/300.1 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ である。
血漿中濃度はヘマトクリット値から全血中濃度に変換して表示した。
表示はビーグル犬3頭の平均値と標準偏差を示す。

4. 分布³⁹⁾

(1) 血液-脳関門通過性

[³H] -エトポシドをラットに静脈内又は経口投与したとき、脳における濃度は極めて低く、血液脳関門はほとんど通過しない。

(2) 血液-胎盤関門通過性

[³H]-エトポシドを妊娠ラットに経口投与したとき、胎仔及び胎仔の血液中の放射活性が検出されたことから、エトポシドは胎盤を通過し、胎仔へ移行するが、濃度は他の組織より低かった。胎仔及び胎仔の血中濃度の母体血中濃度に対する比は、経口投与後60分で各々0.06及び0.12であった。

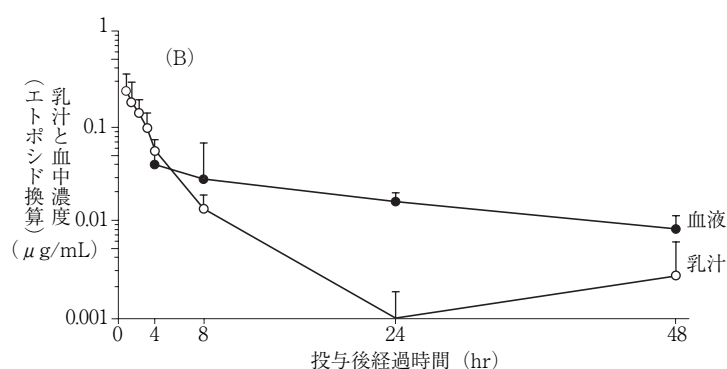
(3) 乳汁への移行性

分娩後14～15日目の母獣ラットに [³H]-エトポシドを5.67mg/kgの用量で経口投与したときの乳汁及び血中濃度を下図に示す。

経口投与において投与後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、エトポシドの乳汁への移行性が高いことが明らかとなった。

これはエトポシドの脂溶性が高いためであると考えられる。

●エトポシドの乳汁中への移行性の推移



[³H]-エトポシドを母獣にラットに経口投与したときの乳汁と血液中濃度 (n=3)
(B): 分娩後15日目の母獣ラットに経口投与したとき

(4) 髄液への移行性

(5) その他の組織への移行性

ラットに [³H]-エトポシド9.74mg/kgで経口投与したときの組織及び臓器内濃度を以下に示す。

消化管及びその内容物に高濃度に分布し、ついで肝臓、腎臓、膀胱、腸間膜リンパ、副腎及び肺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速やかに減衰し、蓄積は認められなかった。

●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 (μ g/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 ± 0.011	0.218 ± 0.065	0.080 ± 0.027	0.024 ± 0.001	0.006 ± 0.000
大脳	0.006 ± 0.003	0.007 ± 0.001	0.007 ± 0.003	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.001
小脳	0.020 ± 0.003	0.010 ± 0.002	0.013 ± 0.006	0.006 ± 0.005	0.002 ± 0.001
骨髄 ¹⁾	0.063 ± 0.039	0.068 ± 0.041	0.043 ± 0.031	0.044 ± 0.033	0.009 ± 0.002
睪丸	0.011 ± 0.002	0.031 ± 0.008	0.014 ± 0.001	0.004 ± 0.002	0.001 ± 0.000
皮膚	0.048 ± 0.005	0.093 ± 0.027	0.038 ± 0.017	0.010 ± 0.002	0.005 ± 0.002
軟骨	0.050*	0.115 ± 0.034	0.061 ± 0.036	0.030 ± 0.024	0.006 ± 0.001
副腎	0.068*	0.429 ± 0.285	0.068 ± 0.031	0.012 ± 0.003	0.006 ± 0.002
筋肉	0.033*	0.083 ± 0.011	0.029 ± 0.012	0.007 ± 0.003	0.002 ± 0.000
胸腺	0.040 ± 0.015	0.103 ± 0.045	0.023 ± 0.012	0.004 ± 0.001	0.002 ± 0.001
脾臓	0.036*	0.082 ± 0.019	0.034 ± 0.009	0.009 ± 0.006	0.002 ± 0.001
脾臓	0.078 ± 0.060	0.083 ± 0.025	0.039 ± 0.019	0.010 ± 0.006	0.003 ± 0.000
腸間膜リンパ	0.185 ± 0.122	0.144 ± 0.036	0.096 ± 0.025	0.013 ± 0.001	0.004 ± 0.001
膀胱	0.167 ± 0.163	0.347 ± 0.145	0.225 ± 0.242	0.016 ± 0.007	0.004 ± 0.000
心臓	0.095 ± 0.044	0.116 ± 0.021	0.049 ± 0.031	0.005 ± 0.001	0.002 ± 0.000
肺	0.123*	0.639 ± 0.383	0.066 ± 0.021	0.009 ± 0.004	0.003 ± 0.001
腎臓	0.373 ± 0.083	0.590 ± 0.147	0.258 ± 0.120	0.046 ± 0.003	0.017 ± 0.002
肝臓	0.786 ± 0.311	2.126 ± 0.900	0.756 ± 0.455	0.091 ± 0.011	0.022 ± 0.008
胃 ²⁾	1417.753 ± 404.894	354.300*	1067.620 ± 610.407	1.914 ± 1.302	0.201*
小腸 ²⁾	488.241 ± 196.897	1214.264 ± 394.563	310.740 ± 192.390	12.194 ± 6.558	1.132*
盲腸 ²⁾	9.029 ± 4.388	731.285	773.547 ± 155.613	513.075 ± 92.761	39.987*
大腸 ²⁾	4.265 ± 2.951	12.481 ± 8.697	39.846 ± 15.422	42.248 ± 18.122	1.895 ± 1.457

投与量は9.74mg/2142.9 μ Ci/kgである。但し、24時間値の投与量は1匹に9.87mg/2073.2 μ Ci/kgで、2匹に9.78mg/1728.0 μ Ci/kgである。

数値は3匹のラットの平均値±標準偏差を示す。

*：2匹のラットの平均値で示す。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エトポシドを静脈内および経口投与したとき、血漿中にはエトポシドに対して1/10～1/1200および1/20～1/120の代謝物（エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体）が検出された。尿中にも同様の代謝物が検出された。また、ラット又はイヌにエトポシドを静脈内投与したとき、血漿中及び尿中に代謝物（エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体：GELP）が検出された。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び代謝経路

尿・胆汁・糞中排泄

(2) 排泄率

該当資料なし（参考：ペプシドカプセル（軟カプセル）における投与後24時間目までの尿中未変化体排泄率は6～30%であった。）⁸⁾

1) ラットに [³H]-エトポシドを経口投与したとき、72時間までに尿中に7.2%、糞中に87.2%が排泄された。⁴⁰⁾

2) イヌに [³H]-エトポシドを経口投与したとき、72時間までに尿中に4.3%、糞中に81.7%が排泄された。⁴⁰⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

8. 生物学的同等性（参考資料）

ペプシドカプセル（軟カプセル）とベプシドカプセルとの生物学的同等性の検討

1) 試験方法

試験は「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行い、被験動物としてビーグル犬を使用した。

●試験方法の概要

試験薬剤	標準薬：ペプシドカプセル（軟カプセル） 50mg 試験薬：ベプシドカプセル 50mg
被験動物	ビーグル犬♂、10頭、体重：7.9～9.6kg
投与方法	クロスオーバー法、休薬期間：1週間
採血時間	投与前及び投与後 0.25、0.5、1、2、4、6時間
血漿中濃度測定法	高速クロマトグラフ（HPLC）・蛍光検出法

2) 結果及び考察

ペプシドカプセル50mgとベプシドカプセル（軟カプセル）50mgの平均血漿中濃度曲線及びAUCとCmaxについて行った統計解析の結果を以下に示す。分散分析の結果、群又は持ち込み効果に有意差はなく、クロスオーバー法による実験方法は適切であったと判断される。AUC、Cmaxの製剤差は、それぞれペプシドカプセル（軟カプセル）50mgの2.8%及び6.7%と共に小さく、有意水準5%で有意差は認められなかった。

●ペプシドカプセル（軟カプセル）50mgとペプシドカプセル50mgをイヌに投与したときのエトポシドの平均血漿中濃度（平均±SE, n=10）

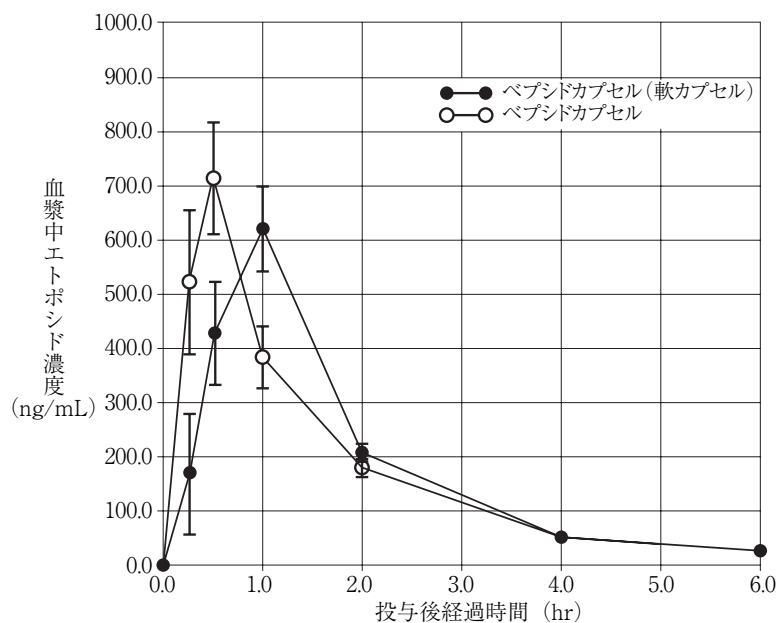


表1 イヌにおける生物学的同等性試験結果 (n=10)

パラメータ	AUC ₀₋₆		C _{max}	
	ペプシドカプセル (軟カプセル) 50mg 1カプセル	ペプシドカプセル 50mg 1カプセル	ペプシドカプセル (軟カプセル) 50mg 1カプセル	ペプシドカプセル 50mg 1カプセル
平均値	1140ng・hr/mL	1108ng・hr/mL	749ng/mL	799ng/mL
製剤差	2.8%		6.7%	
統計処理結果	分散分析 (有意水準5%) ●製剤間 有意差なし 実験精度 ●最小検出差 (△) : 15.67% 検出力 (1 - β) △ = 15% のとき : 0.763 △ = 20% のとき : 0.944 ● 95% 信頼区間 (%) : - 14.02 ≤ δ ≤ 8.55		分散分析 (有意水準5%) ●製剤間 有意差なし 実験精度 ●最小検出差 (△) : 25.38% 検出力 (1 - β) △ = 15% のとき : 0.385 △ = 20% のとき : 0.600 ● 95% 信頼区間 (%) : - 11.57 ≤ δ ≤ 25.01	

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【設定理由】

- (3) 動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性、胎児毒性、乳汁中への移行が報告されている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させることがある。]
- (2) 肝障害のある患者 [代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。]
- (3) 腎障害のある患者 [腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。]
- (4) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。]
- (5) 水痘患者 [致命的全身症状があらわれるおそれがある。]
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 小児（「小児等への投与」の項参照）
- (8) 長期間使用している患者 [骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与により**骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。
 - 1) 緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
 - 2) **頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、5日間投与〔肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）〕においては投与開始日より約2～3週間後に、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週間後にあらわれる。
 - 3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）においては少なくとも**3週間の休薬**、悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌においては少なくとも**1～2週間の休薬**を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
 - 4) **他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には**、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、患者の状態を観察しながら、**減量するなど用量に注意すること**。
- (2) **感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること（Ⅷ.-15の項の（1）参照）。
- (5) 手術あるいは、放射線治療の補助化学療法として用いた場合、その有効性・安全性は確立していない。
- (6) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告があるので、十分に注意すること^{41)～46)}。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

1) 5日間連続投与（承認時から再審査終了時及び剤型追加承認時）：

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

2) 21日間連続投与（承認時）：

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

(2) 重大な副作用と初期症状

1) **汎血球減少（0.2%）等の骨髄抑制**：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

2) **間質性肺炎（0.2%）**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好中球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満
肝 臓		AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、 ビリルビン上昇、 γ-GTP 上 昇、Al-P 上 昇、LDH 上昇	
腎 臓		BUN 上昇、クレアチ ニン上昇	尿蛋白
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢、腹痛、 便秘	
過敏症 ^注		発疹	
皮 膚	脱毛		紅斑、 痒、色素沈着
精神神経系		頭痛	しびれ、一過性皮質盲
循環器			心電図異常、不整脈、 頻脈、血圧低下
電解質			ナトリウム異常、ク ロール異常、カリウム 異常、カルシウム異常
その他	倦怠感	発熱、血清総蛋白減少	顔面潮紅、浮腫、味覚 異常

注：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●副作用 / 臨床検査値異常発現率

〈社内集計〉

	経口剤				経口剤 の合計
	5日間投与			21日間投与 (一変承認)	
	承認時	剤形追加	使用成績調査		
調査症例数	341	34	1,273	181	1,829
副作用発現症例数	318	33	900	175	1,426
副作用発現件数	1,266	139	3,153	843	5,401
副作用発現症例率	93.26%	97.06%	70.70%	96.69%	77.97%

副作用の種類	副作用発現症例数及び件数 (%)				
	承認時	剤形追加	使用成績調査	21日間投与 (一変承認)	経口剤 の合計
皮膚・皮膚付属器障害	220 (64.52)	15 (44.12)*	324 (25.45)	108 (59.67)	667 (36.46)
紅斑	-	-	-	-	-
瘡瘡	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
瘙痒感	1 (0.29)	-	1 (0.08)	-	2 (0.10)
脱毛	218 (63.93)	15 (44.12)*	305 (23.96)	107 (59.12)	645 (35.26)
膿疱性皮疹	-	-	-	-	-
発疹	11 (3.23)	-	16 (1.26)	1 (0.55)	28 (1.53)
皮膚萎縮	-	-	-	-	-
色素沈着	-	-	4 (0.31)	1 (0.55)	5 (0.27)
発汗	-	-	-	-	-
皮膚障害	-	-	-	-	-
皮疹	-	-	-	1 (0.55)	1 (0.05)
かゆみ	-	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	-	-	-
皮膚落屑	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
爪変色	-	-	2 (0.16)	-	2 (0.10)
皮膚びらん	-	-	-	1 (0.55)	1 (0.05)
筋・骨格系障害	-	-	-	-	-
筋肉痛	-	-	-	-	-
背部痛	-	-	-	-	-
中枢・末梢神経系障害	10 (2.93)	-	43 (3.38)	6 (3.31)	59 (3.22)
肩こり	-	-	-	-	-
手指のこわばり	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
意識障害	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
知覚異常	-	-	-	-	-
錐体外路障害	-	-	-	-	-
頭痛	-	-	22 (1.73)	1 (0.55)	23 (1.25)
頭重	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
下肢しびれ	-	-	2 (0.16)	1 (0.55)	3 (0.15)
しびれ	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
四肢しびれ	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)

* 投与前より脱毛のあった評価不能の2例を除き調査症例数32例で評価を行った。

	経口剤				
	5日間投与			21日間投与 (一変承認)	経口剤 の合計
	承認時	剤形追加	使用成績調査		
手指しびれ	-	-	2 (0.16)	-	2 (0.10)
上肢しびれ	-	-	-	-	-
手足のしびれ	-	-	-	-	-
痴 呆	-	-	-	-	-
めまい	2 (0.59)	-	2 (0.16)	-	4 (0.21)
頭のふらつき	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
末梢神経障害	-	-	9 (0.71)	-	17 (0.92)
視神経萎縮	-	-	-	-	-
舌のしびれ	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
舌のもつれ	-	-	-	-	-
振 戦	1 (0.29)	-	-	-	1 (0.05)
ふらつき	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
立ちくらみ	-	-	1 (0.08)	1 (0.55)	2 (0.10)
顔面神経麻痺	-	-	-	-	-
嘔 声	-	-	-	-	-
痙 攣	-	-	-	-	-
背部痛	-	-	-	1 (0.55)	1 (0.05)
口唇しびれ感	-	-	-	1 (0.55)	1 (0.05)
下肢知覚異常	-	-	-	1 (0.55)	1 (0.05)
自律神経系障害	-	-	-	-	-
発 赤	-	-	-	-	-
聴覚・前庭障害	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
難 聴	-	-	-	-	-
聴覚障害	-	-	-	-	-
耳 鳴	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
その他の特殊感覚障害	-	-	2 (0.16)	-	2 (0.10)
味覚異常	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
味覚変化	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
にがみ	-	-	-	-	-
精神障害	1 (0.29)	-	2 (0.16)	-	3 (0.16)
眠 気	-	-	-	-	-
不 安	-	-	-	-	-
不眠 (症)	-	-	-	-	-
いらいら感	-	-	-	-	-
無 言	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
インポテンス	1 (0.29)	-	-	-	1 (0.05)
ぼんやり	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
消化管障害	201 (58.94)	17 (50.00)	444 (34.88)	112 (61.88)	774 (42.32)
消化管出血	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)

	経口剤				
	5日間投与			21日間投与 (一変承認)	経口剤 の合計
	承認時	剤形追加	使用成績調査		
麻痺性イレウス	-	-	-	-	-
イレウス	-	-	-	-	-
悪心・嘔吐	-	-	-	76 (41.99)	76 (4.16)
嘔 気	130 (38.12)	12 (35.29)	199 (15.63)	-	341 (20.69)
嘔 吐	43 (12.61)	5 (14.71)	112 (8.80)	-	160 (18.64)
口角炎	-	-	1 (0.08)	1 (0.55)	2 (0.10)
下 痢	23 (6.74)	2 (5.88)	25 (1.96)	14 (7.73)	64 (3.50)
口内炎	21 (6.16)	1 (2.94)	74 (5.81)	25 (13.81)	121 (6.62)
肛門疾患	-	-	-	-	-
肛門疼痛	-	-	-	-	-
しゃっくり	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
食欲不振	140 (41.06)	15 (44.12)	307 (24.12)	93 (51.38)	555 (30.34)
腸穿孔	-	-	-	-	-
腹 痛	6 (1.76)	-	18 (1.41)	1 (0.55)	25 (1.37)
心窩部不快感	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
腹部不快感	-	-	2 (0.16)	-	2 (0.10)
便 秘	5 (1.47)	-	17 (1.34)	-	22 (1.20)
腹部膨満感	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
腸管麻痺	-	-	-	-	-
口内異常感	-	-	-	-	-
胃不快感	-	-	-	-	-
胃 痛	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
胸やけ	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
肛門周囲炎	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
耳下腺痛	-	-	-	-	-
耳下腺炎	-	-	-	-	-
消化性潰瘍	-	-	-	-	-
歯肉炎	-	-	-	-	-
限局性腭壊死	-	-	-	-	-
下 血	-	-	-	-	-
胃潰瘍	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
吐 血	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
口 渇	-	-	-	1 (0.55)	1 (0.05)
肝臓・胆管系障害	38 (11.14)	7 (20.59)	129 (10.13)	22 (12.15)	196 (10.72)
肝機能障害	-	-	-	-	-
AST上昇	31 (9.09)	6 (17.65)	87 (6.83)	15 (8.29)	139 (7.60)
ALT上昇	30 (8.80)	6 (17.65)	91 (7.15)	11 (6.08)	138 (7.55)
血清ビリルビン上昇	3 (0.88)	-	21 (1.65)	3 (1.66)	27 (1.48)
γ-GTP上昇	4 (1.17)	-	44 (3.46)	3 (1.66)	51 (2.79)

	経口剤				
	5日間投与			21日間投与 (一変承認)	経口剤 の合計
	承認時	剤形追加	使用成績調査		
代謝・栄養障害	38 (11.14)	2 (5.88)	51 (4.01)	8 (4.42)	99 (5.41)
AG比異常	10 (2.93)	—	—	—	10 (0.55)
LDH低下	—	—	—	—	—
Al-P上昇	14 (4.11)	1 (2.94)	37 (2.91)	7 (3.87)	59 (3.22)
LDH上昇	15 (4.40)	1 (2.94)	8 (0.63)	1 (0.55)	25 (1.67)
血糖上昇	—	—	—	—	—
血中尿酸上昇	—	—	—	—	—
血中カリウム低下	—	—	—	—	—
低カルシウム血症	—	—	—	—	—
低クロール血症	—	—	2 (0.16)	—	2 (0.10)
血清総蛋白減少	15 (4.40)	1 (2.94)	3 (0.24)	—	19 (1.04)
血中ナトリウム低下	—	—	3 (0.24)	—	3 (0.16)
電解質異常	7 (2.05)	—	—	—	7 (0.42)
尿糖	—	—	—	—	—
血清アミラーゼ上昇	—	—	—	—	—
血清アルブミン低下	—	—	—	—	—
高クロール血症	—	—	—	—	—
血清カリウム上昇	—	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
血清カルシウム低下	—	—	2 (0.16)	—	2 (0.10)
コリンエステラーゼ低下	—	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
心・血管障害 (一般)	4 (1.17)	—	2 (0.16)	—	6 (0.33)
心電図異常	4 (1.17)	—	2 (0.16)	—	6 (0.33)
血圧低下	—	—	—	—	—
心拍数・心リズム障害	4 (1.17)	—	8 (0.63)	—	12 (0.66)
心悸亢進	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.05)
動悸	—	—	—	—	—
頻脈	4 (1.17)	—	8 (0.63)	—	12 (0.66)
不整脈	—	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
心室性期外収縮	—	—	—	—	—
血管 (心臓外) 障害	—	—	—	—	—
静脈炎	—	—	—	—	—
血管痛	—	—	—	—	—
呼吸器系障害	2 (0.59)	—	8 (0.63)	1 (0.55)	11 (0.60)
PaO ₂ 低下	—	—	1 (0.08)	—	1 (0.05)
血痰	—	—	—	—	—
呼吸困難	—	—	3 (0.24)	—	3 (0.16)
息切れ	1 (0.29)	—	1 (0.08)	—	2 (0.10)
呼吸不全	—	—	—	—	—
喘鳴	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.05)

	経口剤				
	5日間投与			21日間投与 (一変承認)	経口剤 の合計
	承認時	剤形追加	使用成績調査		
肺炎	-	-	1 (0.08)	1 (0.55)	2 (0.10)
肺線維症	-	-	-	-	-
咳	-	-	-	-	-
間質性肺炎	-	-	3 (0.24)	-	3 (0.16)
赤血球障害	126 (36.95)	21 (61.76)	362 (28.44)	119 (65.75)	628 (34.34)
赤血球増多	-	-	-	-	-
貧血	126 (36.95)	-	2 (0.16)	-	128 (7.00)
赤血球減少	-	-	331 (26.00)	1 (0.55)	332 (26.00)
ヘマトクリット値低下	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
ヘモグロビン減少	-	21 (61.76)	335 (26.32)	119 (65.75)	475 (25.97)
網赤血球減少	-	-	-	-	-
白血球・網内系障害	196 (57.48)	32 (94.12)	570 (44.78)	138 (76.24)	936 (50.85)
顆粒球減少	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
骨髄抑制	-	-	2 (0.16)	-	2 (0.10)
白血球減少	196 (57.48)	32 (94.12)	566 (44.46)	136 (75.14)	930 (50.85)
白血球増多	-	-	-	-	-
好酸球増多	-	-	2 (0.16)	-	2 (0.10)
好中球減少	-	-	-	113 (62.09)	113 (6.18)
単球増多	-	-	-	-	-
リンパ球増多	-	-	-	-	-
汎血球減少症	-	-	3 (0.24)	-	3 (0.16)
血小板・出血凝血障害	97 (28.45)	15 (44.12)	222 (17.44)	27 (14.92)	361 (19.74)
血小板増加	-	-	-	-	-
血小板減少	97 (28.45)	15 (44.12)	222 (17.44)	27 (14.92)	361 (19.74)
点状出血	-	-	-	-	-
出血傾向	-	-	-	-	-
鼻出血	-	-	-	-	-
肺出血	-	-	-	-	-
血栓性静脈炎	-	-	-	-	-
歯肉出血	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
泌尿器系障害	24 (7.04)	-	40 (3.14)	6 (3.31)	70 (3.83)
尿NAG上昇	-	-	-	-	-
血中クレアチニン上昇	7 (2.05)	-	13 (1.02)	1 (0.55)	21 (1.15)
クレアチニン・クリアランス低下	1 (0.29)	-	-	-	-
血尿	1 (0.29)	-	-	1 (0.55)	2 (0.10)
腎機能障害	-	-	-	-	-
蛋白尿	3 (0.88)	-	8 (0.63)	2 (1.10)	13 (0.71)
排尿困難	-	-	-	-	-
BUN上昇	16 (4.69)	-	30 (2.36)	2 (1.10)	48 (2.62)

	経口剤				
	5日間投与			21日間投与 (一変承認)	経口剤 の合計
	承認時	剤形追加	使用成績調査		
頻尿	-	-	-	-	-
急性腎不全	-	-	-	-	-
尿検査異常	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
女性生殖(器)障害	-	-	2 (0.16)	-	2 (0.10)
外陰陰炎	-	-	-	-	-
無月経	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
陰門潰瘍形成	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
一般的全身障害	57 (16.72)	10 (29.14)	146 (11.47)	65 (35.91)	278 (15.20)
頭痛	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
全身痛	-	-	-	-	-
アレルギー反応	2 (0.59)	-	-	-	2 (0.10)
赤血球沈降速度亢進	-	-	-	-	-
胸骨部痛	-	-	-	-	-
胸痛	3 (0.88)	-	-	-	3 (0.16)
下肢痛	-	-	-	-	-
腰痛	-	-	-	-	-
発熱	16 (4.69)	2 (5.88)	61 (4.79)	15 (8.29)	94 (5.14)
全身倦怠	46 (13.49)	9 (26.47)	100 (7.86)	56 (30.94)	211 (11.54)
浮腫	-	-	2 (0.16)	-	2 (0.10)
顔面潮紅	-	-	-	-	-
下肢脱力感	-	-	-	-	-
CRP陽性	-	-	-	-	-
気分不良	-	-	-	-	-
アナフィラキシー・ショック	-	-	-	-	-
胸部圧迫痛	-	-	-	-	-
胸部不快感	-	-	-	-	-
顎痛	-	-	-	-	-
下肢浮腫	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
顔面熱感	-	-	-	-	-
体重減少	1 (0.29)	-	-	-	1 (0.05)
全身脱力	1 (0.29)	-	1 (0.08)	-	2 (0.10)
末梢性浮腫	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
適用部位障害	-	-	-	-	-
注射部炎症	-	-	-	-	-
注射部腫張	-	-	-	-	-
注射部疼痛	-	-	-	-	-
抵抗機構障害	-	-	1 (0.08)	1 (0.55)	2 (0.10)
口唇ヘルペス	-	-	-	-	-
創部潰瘍	-	-	-	-	-

	経口剤				
	5日間投与			21日間投与 (一変承認)	経口剤 の合計
	承認時	剤形追加	使用成績調査		
感 染	-	-	-	-	-
誘発感染症	-	-	-	-	-
带状疱疹	-	-	-	-	-
アスペルギルス症	-	-	-	-	-
咽頭痛	-	-	-	-	-
敗血症	-	-	-	-	-
単純疱疹	-	-	1 (0.08)	-	1 (0.05)
カンジダ症	-	-	-	-	-
上気道感染	-	-	-	1 (0.55)	1 (0.05)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

過敏症：発疹（1～10%未満）

9. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しており、本剤の投与で骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現しているため、頻回に臨床検査を行い、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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) 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。〕

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していないので、投与する場合には副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、子宮頸癌では小児に対する使用経験はない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与 該当資料なし

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

- (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カ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カ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。
- (2) 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。

16. その他 なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験
(「VI. 薬効薬理試験に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験
エトポシド及び溶媒の一般薬理作用につき検討したところ、ほとんどの項目において作用を示さなかったが、次の項目についてエトポシド自体、あるいは溶媒に起因すると考えられる作用が認められた。

エトポシド自体に起因すると思われる作用

一般症状観察	マウス：400mg/kg、poで自発運動の軽度の抑制
	イヌ：80mg/kg、po又は20mg/kg、ivで投与2日目以降に嘔吐
胃液分泌に対する作用	ラット：20mg/kg、ivで胃液量及び総酸度の減少
免疫能に対する作用	マウス：100mg/kg、poでPFC産生抑制
肝機能に対する作用	マウス：20mg/kg/day、po、10日間連投でBSP排泄能の低下

エトポシド又は溶媒に起因すると思われる作用

循環器系に対する作用：エトポシド又は溶媒に作用が認められた項目のうち、循環器系に対してはイヌで静脈内投与した場合、比較的低用量から作用が発現した。静脈内投与により、イヌでは著明な血圧低下、呼吸数の増加、心拍数の減少などが観察されたが、ラット、ウサギ及びネコにおいては明確な作用が観察されず、種差の存在が強く示唆された。イヌにみられたこれらの作用は溶媒でも同様にみられ溶媒中の界面活性剤 Tween80（ポリソルベート80）によるものと推察される。（社内資料）

(4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁵⁾

●単回投与毒性 (LD⁵⁰, mg/kg)

動物	投与経路		静脈内	皮下	経口
	♂	♀			
マウス (ICR系、6週齢)	♂		104	143	2490
	♀		105	169	2480
ラット (SD系、6週齢)	♂		58	>200	>2000
	♀		60	>200	>2000
ウサギ (JW-NIBS、4～5カ月齢)	♂		37	—	198
	♀		61	—	147

観察期間：

マウス、ラット (静脈内、皮下) 21日 (Litchfield-Wilcoxon法)

マウス、ラット (経口) 14日 (Litchfield-Wilcoxon法)

ウサギ28日 (Up and Down法)

いずれの動物種、投与経路においても主として溶媒に起因する初期症状 (静脈内投与における呼吸抑制、経口投与における下痢) とエトポシドに起因する後期の症状に分けられた。

エトポシド投与に起因する毒性症状としてマウス及びラットでは各投与経路に共通して主として脱毛、下痢、体重増加の抑制、ウサギでは経口投与により下痢を認めた。

(2) 反復投与毒性試験^{26)~29)}

●反復投与試験①

動物	ラット		イヌ*
投与経路	静脈内	経口	静脈内
投与量 (mg/kg/日)	0.15、0.50、 <u>1.5</u> 、 <u>4.5</u>	3、10、 <u>30</u> 、 <u>100</u>	0.19、0.38 <u>0.75</u> 、 <u>1.5</u>
投与期間	30日間	30日間	30日間
回復期間	30日間	30日間	30日間
毒性標的器官	リンパ系器官（胸腺）、造血系器官（骨髄・脾）、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・精巣上体・前立腺）、消化管（回腸・空腸・盲腸）	リンパ系器官（胸腺）、造血系器官（骨髄・脾）、雄生殖器 ^{a)} （精巣・精巣上体・前立腺）
障害の回復性	雄生殖器以外回復	雄生殖器以外回復	雄生殖器は不明、その他は回復
無影響量 (mg/kg/日)	<u>0.15</u> 、0.50、1.5、4.5	<u>3</u> 、10、30、100	<u>0.19</u> ^{b)} 0.38

投与量に下線を付した群は回復試験用動物を含む。

最大量を□で囲んだ。

a) 回復期間終了時に発現。

b) 0.19mg/kg群で脾の軽度な萎縮が認められたため0.19mg/kgをわずかに下回ると判断された。

* 社内資料

●反復投与試験②

動物	ラット		イヌ*	
	静脈内	経口	静脈内	経口
投与経路	静脈内	経口	静脈内	経口
投与量 (mg/kg/日)	0.15、0.15、 <u>0.5</u> 、 <u>1.5</u>	1、3、 <u>10</u> 、 <u>30</u>	0.025、0.08 <u>0.25</u> 、 <u>0.75</u>	0.08、0.24 <u>0.73</u> 、 <u>2.20</u>
投与期間	3ヵ月間 ^{a)}	6ヵ月間	6ヵ月間	6ヵ月間
回復期間	2ヵ月間	3ヵ月間	3ヵ月間	3ヵ月間
毒性標的器官	リンパ系器官 (胸腺)、 造血系器官 (骨髄・脾)、 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・精巣上体) 消化管(盲腸)	リンパ系器官 (胸腺)、 造血系器官 (骨髄・脾)、 雄生殖器(精巣・ 精巣上体・前立 腺)	リンパ系器官 (胸腺)、 雄生殖器(精巣)
障害の回復性	雄生殖器以外回復 ^{b)}	雄生殖器以外回復 ^{c)}	回復又はその傾向	雄生殖器以外回復 ^{d)}
無影響量 (mg/kg/日)	<u>0.05</u> ^{g)} 、 <u>0.15</u> ^{g)} 、 1.5、1.5	<u>1</u> 、3、 10、30	0.025、 <u>0.08</u> 0.25、0.75	0.08、 <u>0.24</u> ^{g)} 、 0.73 ^{g)} 、2.20

投与量に下線を付した群は回復試験用動物を含む。

最大量を□で囲んだ。また、性差のあるものはそれぞれ♂あるいは♀を付した。

a) エトポジドの局所障害は急性毒性試験で確認されており、1ヵ月間の静脈内亜急性毒性試験の結果からも、投与部位の損傷のため、尾静脈内反復投与の技術的に可能な期間を最大3ヵ月間と判断し、本試験を実施し、慢性毒性試験の範疇に挿入することとした。

b) 0.5mg/kg群では雄生殖器障害の回復が認められた。

c) 10mg/kg群では雄生殖器障害の回復傾向が認められた。

d) 0.73mg/kg群では投与終了時に著明な毒性変化は認められなかった。

* 社内資料

(3) 生殖発生毒性試験^{31)~35)}

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、主に胎仔の死亡率の上昇、眼・脳の異常、化骨遅延が認められた。ラットの器官形成期投与試験において、主に胎仔の眼・脳の異常、骨格異常・変異、化骨遅延、出生仔の生殖遅延、視覚異常が認められた。ウサギの器官形成期投与試験において、主に胎仔の死亡率の上昇、外表異常、骨格異常・変異が認められた。ラットの周産期及び授乳期投与試験において、主に出生仔の生存率の低下、発育遅延、生殖器発育遅延が認められた。

●生殖発生毒性試験における最大無作用量 (mg/kg/日)

試 験	静脈内		経口	
	親動物	次世代	親動物	次世代
ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験	0.05	0.2	3	3
ラット器官形成期投与試験	0.20	0.2	3	3
ウサギ器官形成期投与試験	0.20	0.2	1	3
ラット周産期及び授乳期投与試験	0.05	0.2	3	3

(4) その他の特殊毒性

遺伝子変異原性³⁶⁾

1) 復帰変異試験 (Ames 試験)

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

2) 修復試験

Bacillus subtilis H17 *rec*⁺ 及び M45 *rec*⁻ 株に対し陽性であった。

3) 小核実験

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

溶血性、組織障害性

1) 溶血性³⁷⁾

ウサギでの溶血作用は $10^6 \sim 10^3$ g/mLでは認められなかった。

2) 局所刺激性

ウサギを用いた局所刺激性 (眼粘膜刺激性試験)、局所障害性 (血管外漏洩試験) はいずれも軽微であった。(社内資料)

その他の特殊毒性³⁸⁾

1) 抗原性試験

各種抗原性試験結果から、エトポシド及び溶媒は抗原性陰性と判定された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ベプシドカプセル50mg 劇薬、処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより使用すること
ベプシドカプセル25mg 劇薬、処方せん医薬品
注意－医師等の処方せんにより使用すること
有効成分：エトポシド

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（使用期限の年月は外箱に記載されています）

3. 貯法・保存条件

室温保存、吸湿注意

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

処理方法：焼却により分解する

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、14. 適用上の注意」を参照

5. 承認条件等

子宮頸癌に対する国内における本剤の臨床的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。

6. 包装

ベプシド[®]カプセル50mg：20カプセル

ベプシド[®]カプセル25mg：40カプセル

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル

8. 同一成分・同効薬

ラストット[®] Sカプセル50mg（日本化薬）

ラストット[®] Sカプセル25mg（日本化薬）

9. 国際誕生年月日

1976年2月17日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年5月14日

承認番号：ペプシドカプセル50mg 21900AMX00930

ペプシドカプセル25mg 21900AMX00929

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加

2000年6月1日 子宮頸癌が追加承認された。

用法・用量追加

1996年9月9日 悪性リンパ腫に対し従来の5日間連続投与方法に加えB法（1日50mg 21日間連続投与）が追加承認された。

2000年6月1日 子宮頸癌の効能・効果追加に伴い、1日50mg 21日間連続投与（投与量は疾患、症状により適宜減量）が追加承認された。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1995年3月9日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

6年（1987年3月31日～1993年3月30日、終了）

4年（子宮頸癌対象、2000年6月1日～2004年5月31日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ベプシドカプセル 50mg	109184701	4240001M2071	620006120
ベプシドカプセル 25mg	109182301	4240001M1075	620006119

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献 () : 文献請求番号

- 1) 仁井谷久暢他：エトポシド (NK171s) の肺小細胞癌に対する臨床試験, 癌と化学療法 19 (4) :561-564,1992 (G92-0189)
- 2) 朴勤植他：悪性リンパ腫に対するNK171s (エトポシド小型化硬カプセル剤) の使用経験, 基礎と臨床 26 (3) :1136-1141,1992 (G92-1340)
- 3) 松井祐佐公他：原発性肺癌に対する経口VP16 (Etoposide) のPhase II Study, 癌と化学療法12 (9) :1801-1807,1985 (G85-0673)
- 4) 小西一郎他：悪性リンパ腫に対するEtoposide (VP16) 経口投与のPhase II Study, 癌と化学療法 12 (7) :1482-1486,1985 (G85-0674)
- 5) 木村禧代二他：NK171 第2 相試験, 癌と化療 12 (10) :2011-2017,1985 (G85-1064)
- 6) 本間威他：共同研究によるVP16 (カプセル剤) の固形腫瘍に対するPhase II Study, 癌と化学療法 12 (2) :309-313,1985 (G85-0475)
- 7) 木村禧代二他：悪性リンパ腫および急性白血病に対するNK171 (Etoposide) の第2相試験, 癌と化学療法13 (3) :Part I 496-501,1986 (G86-0664)
- 8) 三比和美他：共同研究によるVP16 (カプセル剤) の悪性リンパ腫に対するPhase II Study, 癌と化学療法12 (2) :314-319,1985 (G85-0675)
- 9) 吉田喬他：悪性リンパ腫に対するEtoposide21 日連日経口投与後期第II相試験, 癌と化学療法 21 (16) :2793-2801,1994 (G94-0836)
- 10) 野田起一郎他：子宮頸癌・卵巣癌に対するEtoposide の21 日連日経口投与による前期第II相臨床試験, 癌と化学療法25 (13) :2061-2068,1998 (G98-1207)
- 11) 池田正典他：子宮頸癌に対するEtoposide の21 日間連日経口投与による後期第II相臨床試験, 癌と化学療法25 (14) :2249-2257,1998 (G98-0929)
- 12) 小川誠他：VP-16-213 の経口投与によるPhase I Study, 癌と化学療法10 (11) :2403-2407,1983 (G83-531)
- 13) 木村禧代二他：NK-171 第1 相試験, 癌と化学療法12 (4) :851-856,1985 (G85-462)
- 14) 野田起一郎他：Etoposide 21 日連日経口投与による第I相試験, 癌と化学療法21 (10) :1633-1639,1994 (G94-0525)
- 15) Chen,G. L. et al. :Nonintercalative Antitumor Drugs Interfere with the Breakage-Reunion Reaction of Mammalian DNA Topoisomerase II ,J. Biol. Chem. 259 (10) :13560-13566,1984 (G84-0530)
- 16) 高橋克俊他：Etoposide のマウス白血病P388 細胞に対する殺細胞作用様式, 癌と化学療法12 (11) :2190-2195,1985 (G85-0960)

- 17) 森田真寿行他：ポドフィロトキシン誘導体VP16-213 の抗腫瘍効果，日薬理誌 87 (1) :53-66,1986 (G86-0809)
- 18) 松本小百合他：ヌードマウス皮下移植および子宮移植ヒト子宮癌に対する Etoposide の 21 日間連日経口投与による抗腫瘍効果の検討：癌と化学療法 26 (9) :1313-1320,1999 (G99-0620)
- 19) Dombernowsky P. et. al.:Schedule Dependency of the Antileukemic Activity of the Podophyllotoxin-Derivative VP16-213 (NSC-141540) in L1210 Leukemia, Acta. Path. Microbiol. Scand. Sectio. 81 (5) :715-724,1973 (G80-0638)
- 20) 岡本一也他：Etoposide の実験腫瘍に対する抗腫瘍効果，その腹腔内投与と経口投与時の比較および投与スケジュール依存性，癌と化学療法 12 (12) :2331-2337,1985 (G85-1059)
- 21) 岡本一也他：エトポシドの殺細胞作用様式及びそれに基づいた長期連日経口投与におけるヌードマウス可移植性ヒト癌に対する効果，薬理と臨床 5 (12) :2175-2184,1995 (G95-0822)
- 22) 内田智子他：マウス Lewis 肺癌に対する etoposide と cisplatin または cyclophosphamide との併用効果，癌と化学療法 13 (1) :75-79,1986 (G86-0986)
- 23) Pfeffer M. et al.:ETOPOSIDE (VP16) ,Academic Press,Inc. (London) Ltd. p.127-140,1984 (G84-0913)
- 24) 野田起一郎他：Etoposide 21 日連日投与臨床第 I 相試験，癌と化学療法，21 (10) :1633 ~ 1639,1994 (G94-0525)
- 25) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の毒性研究 (第 1 報) —マウス，ラット，ウサギにおける急性毒性—，J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :1-16,1986 (G86-0814)
- 26) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の毒性研究 (第 2 報) —ラットにおける 1 ヶ月間反復経口投与による亜急性毒性—，J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :17-49,1986 (G86-0816)
- 27) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の毒性研究 (第 4 報) —ラットにおける 1 ヶ月間反復静脈内投与による亜急性毒性—，J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :89-122,1986 (G86-0815)
- 28) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の毒性研究 (第 3 報) —ラットにおける 6 ヶ月間反復経口投与による慢性毒性—，J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :51-87,1986 (G86-0818)

- 29) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213の毒性研究（第5報）—ラットにおける3ヵ月間反復静脈内投与による毒性—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :123-161,1986 (G86-0817)
- 30) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213の生殖に及ぼす影響（第1報）—ラットにおける妊娠初期経口投与試験—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :177-194,1986 (G86-0820)
- 31) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213の生殖に及ぼす影響（第2報）—ラットにおける器官形成期経口投与試験—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :195-225,1986 (G86-0821)
- 32) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213の生殖に及ぼす影響（第3報）—ウサギにおける器官形成期経口投与試験—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :227-239,1986 (G86-0822)
- 33) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213の生殖に及ぼす影響（第4報）—ラットにおける周産期及び授乳期経口投与試験—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :241-261,1986 (G86-0824)
- 34) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213の生殖に及ぼす影響（第5報）—ラットにおける妊娠前及び妊娠初期静脈内投与試験—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :263-279,1986 (G86-0819)
- 35) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213の生殖に及ぼす影響（第6報）—ラットにおける周産期及び授乳期静脈内投与試験—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :281-300,1986 (G86-0823)
- 36) 中名生宏他：Etoposide (VP16-213) 及びTeniposide (VM-26) の変異原性試験, J.Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :301-310,1986 (G86-0825)
- 37) 森田真寿行他：VP16-213の一般薬理作用—末梢に対する作用—, 日薬理誌 87 (1) ,77-88,1986 (G86-0810)
- 38) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP-16-213の毒性研究（第6報）—モルモットにおける抗原性試験—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :163-176,1986 (G86-0826)
- 39) 中井由実他：Etoposideのラットにおける分布, 薬物動態1 (2) :103-122,1986 (G86-0973)
- 40) 中井由実他：イヌおよびラットにおけるEtoposide 吸収・排泄, 薬物動態1 (2) :123-142,1986 (G86-0577)
- 41) Ratain, M. J. et al. : Blood, 70 (5) :1412-1417,1987 (G87-1074)
- 42) Pui, C. H. et al. : New Eng. J. Med., 325 (24) :1682-1687,1991 (G91-1476)
- 43) Pedersen-Bjergaard, J. et al. : Lancet, 338 (10) :359-363,1991 (G91-0851)
- 44) Sugita, K. et al. : Am. J. Ped. Hema. Oncol., 15 (1) :99-104,1993 (G93-1478)

- 45) 黒田浩明他：小児外科, 27 (10) :1246-1251,1995 (G95-0918)
- 46) 平林一美他：日小児血液会誌, 9:223,1995 (G95-0917)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

AUSTRALIA (オーストラリア)	CAPSULE 100mg SOFT-GELATIN CAPSULE 50mg/100mg
AUSTRIA (オーストリア)	CAPSULE 100mg
BELGIUM (ベルギー)	CAPSULE 100mg
BRAZIL (ブラジル)	CAPSULE 50mg
CANADA (カナダ)	CAPSULE 50mg
DENMARK (デンマーク)	CAPSULE 50mg
FINLAND (フィンランド)	CAPSULE 50mg
GERMANY (ドイツ)	CAPSULE 50mg/100mg
IRELAND (アイルランド)	CAPSULE 50mg/100mg
ITALY (イタリア)	CAPSULE 50mg/100mg
NETHERLANDS (オランダ)	CAPSULE 50mg/100mg
SPAIN (スペイン)	CAPSULE 50mg/100mg
SWEDEN (スウェーデン)	CAPSULE 50mg
SWITZERLAND (スイス)	CAPSULE 50mg/100mg
TAIWAN (台湾)	CAPSULE 50mg
UNITED KINGDOM (イギリス)	CAPSULE 50mg/100mg
UNITED STATES OF AMERICA (アメリカ)	INJECTION 100mg(Etoposide Phosphate)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

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

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

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[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) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

Category D

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

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

Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし

製造販売元： **ブリストル・マイヤーズ株式会社**

資料請求先
ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1 新宿アイランドタワー
フリーダイヤル 0120-093-507