

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤  
エトポシド注射液  
**ベプシド**® 注100mg  
VePesid® Injection

剤形	注射液
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル5mL中 日局エトポシド 100mg
一般名	和名：エトポシド（JAN） 洋名：Etoposide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年 7月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月 8日（販売名変更による） 販売開始年月日：1987年 5月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：チェブラファーム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	チェブラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-772-073 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.cheplapharm.jp/">https://www.cheplapharm.jp/</a>

本 I F は2024年7月改訂の添付文書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。

# I F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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、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、I F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

I F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。I F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、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I F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、I F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	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	37
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	37
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	40
1. 販売名	3	8. 副作用	41
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	47
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	47
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	48
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	49
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	49
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	52
IV. 製剤に関する項目	8	2. 有効期間	52
1. 剤形	8	3. 包装状態での貯法	52
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	52
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	52
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	52
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	52
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	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	52
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	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	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	53
9. 溶出性	11	11. 再審査期間	53
10. 容器・包装	11	12. 投薬期間制限に関する情報	53
11. 別途提供される資材類	11	13. 各種コード	53
12. その他	12	14. 保険給付上の注意	53
V. 治療に関する項目	13	XI. 文献	54
1. 効能又は効果	13	1. 引用文献	54
2. 効能又は効果に関連する注意	13	2. その他の参考文献	56
3. 用法及び用量	13	XII. 参考資料	57
4. 用法及び用量に関連する注意	14	1. 主な外国での発売状況	57
5. 臨床成績	14	2. 海外における臨床支援情報	58
VI. 薬効薬理に関する項目	27	XIII. 備考	59
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27	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	59
2. 薬理作用	27	2. その他の関連資料	59
VII. 薬物動態に関する項目	30		
1. 血中濃度の推移	30		
2. 薬物速度論的パラメータ	31		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32		
4. 吸収	32		
5. 分布	33		
6. 代謝	35		
7. 排泄	35		
8. トランスポーターに関する情報	35		
9. 透析等による除去率	35		
10. 特定の背景を有する患者	36		
11. その他	36		

## 略語表

略語	英語	日本語
ACT-D	actinomycin D	アクチノマイシン D
A/G	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ABS	acrylonitrile butadiene styrene	アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン
ALL	acute lymphoid leukemia	急性リンパ芽球性白血病
Al-P (ALP)	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	aspartate aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC	area under the blood concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
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
CL <sub>nr</sub>	Nonrenal clearance	その他のクリアランス
CL <sub>r</sub>	Renal clearance	腎クリアランス
CL <sub>TB</sub>	Total clearance	全身クリアランス
CML-BC	chronic myeloid leukemia-blast crisis	慢性骨髄性白血病-急性転化
CMMoL-BC	chronic myelomonocytic leukemia-blast crisis	慢性骨髄単球性白血病-急性転化
CR	complete response	完全奏効 (著効)
CRP	c-reactive protein	C 反応性タンパク質
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEHP	di-(2-ethylhexyl) phthalate	フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DP	4'-demethylpodophyllotoxin	4'-デメチルポドフィロトキシン
ECG	electrocardiogram	心電図
epiDP	4'-demethylepipodophyllotoxin	4'-デメチルエピポドフィロトキシン
FAB 分類	French-American-British Classification	—
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
GELP	etoposide O-glucuronide	エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	細胞の増殖を 50%阻害する薬剤濃度
ip	intraperitoneal injection	腹腔内注入
IR	infrared spectrophotometry	赤外吸収スペクトル測定法
iv	intravenous injection	静脈注射

略語	英語	日本語
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LP	4'-demethylepipodophyllotoxin-9- $\beta$ -D-glucopyranoside	4'-デメチルエピポドフィロトキシン-9- $\beta$ -D-グルコピラノシド
MNPCE	micronucleated polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
MR	minimal response	最小奏効
MST	Median Survival Time	生存期間中央値
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAG	N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase	N-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ
NC	no change	不変
NR	not reached	未達
Oat	oat cell type	燕麦細胞型
P.S.	performance status	全身状態
PaO <sub>2</sub>	partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PD	progressive disease	進行
PFC	plaque-forming cell	プラーク形成細胞
picroELP	picrotoposide	ピクロエトポシド
PR	partial response	部分奏効 (有効)
RH	Relative Humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
sc	subcutaneous injection	皮下注射
T/C	tumor volume ratio for the treated vs. control group	腫瘍体積比 (処置群対無処置群)
T <sub>1/2<math>\alpha</math></sub>	elimination half-life at $\alpha$ phase	$\alpha$ 相における消失半減期
T <sub>1/2<math>\beta</math></sub>	elimination half-life at $\beta$ phase	$\beta$ 相における消失半減期
TLC	thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
Topo- II	topoisomerase II	トポイソメラーゼ II
TTT	thymol turbidity test	チモール混濁試験
UV	ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
VOD	Veno-Occlusive Disease	肝中心静脈閉塞症
$\gamma$ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

エトポシドはメギ科の植物 *Podophyllum peltatum* あるいは *Pemodi* 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。

さらに抗がん剤併用療法等に係る一連の通知に基づき、2004年5月に胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、2005年2月に小児悪性固形腫瘍（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「効能又は効果」、「用法及び用量」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」に基づき販売名に含量の表示を含めることとし、2006年7月24日にペプシド注100mgとして承認された。また、2019年3月に腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認された。

なお、4,025例の使用成績調査を実施し再審査申請を行った結果、1995年3月9日に「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。

2024年7月、本邦における製造販売承認がクリニジェン株式会社からチェプラファーム株式会社へ承継された。

## 2. 製品の治療学的特性

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。  
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」、「IX. 2. 毒性試験」参照)
- (2) エトポシドは各種可移植性腫瘍に対し効果がみられ、広い抗腫瘍スペクトラムを有する (*in vitro*, *in vivo*)。  
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照)
- (3) エトポシドは細胞周期のS期後半からG<sub>2</sub>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。  
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照)
- (4) エトポシドの殺細胞作用は濃度依存性と時間依存性の両方を有する。  
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照)
- (5) 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。  
(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. 副作用」参照)
- (6) 総症例4,586例（承認時561例及び使用成績調査4,025例）における主な副作用及び臨床検査値異常は白血球減少、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）、血小板減少、食欲不振、脱毛、嘔気、嘔吐、倦怠感、発熱、口内炎などであった。  
(「VIII. 8. 副作用」参照)
- (7) 重大な副作用として、汎血球減少等の骨髄抑制、ショック・アナフィラキシー、間質性肺炎が報告されている。  
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ベプシド<sup>®</sup>注 100mg

(2) 洋名

VePesid<sup>®</sup> Injection

(3) 名称の由来

不明

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エトポシド (JAN)

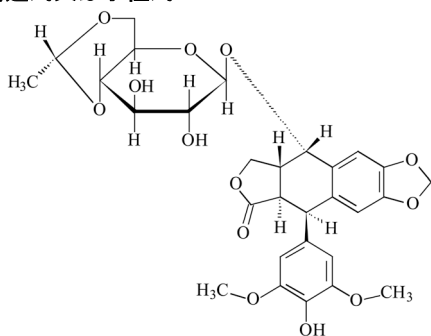
(2) 洋名 (命名法)

Etoposide (JAN)

(3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>13</sub>

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)

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

略号：VP-16

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 ヶ月間、40℃、75%RH で 6 ヶ月間又は 40℃、90%RH で 28 日間の保存において変化を認めなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 260℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

エトポシドを各種 pH の緩衝液に溶かした溶液 100mL にクロロホルムを等量加えて、分配係数を求めた。

##### ●エトポシドの分配係数（20±2℃）

pH	分配係数 (クロロホルム/緩衝液)	緩衝液
2	52.6	Clark-Lubs
4.5	32.3	Michaelis
8	26.3	Clark-Lubs

##### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -100 \sim -105^\circ$ （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 ヶ月間安定であった。

### ●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 ヶ月間	光に対しては分解を起こし、室内散光下での3 ヶ月保存、強制光下での14 日保存のいずれでも約 2.5%の含量低下が認められた。
	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 ヶ月間	変化を認めず吸湿性もなく安定であった
	75%RH、40℃		6 ヶ月間	
	90%RH、40℃		28 日間	
熱	40℃	密栓したガラスびん	24 ヶ月間	変化を認めず安定であった
	50℃		12 ヶ月間	
	60℃		3 ヶ月間	
長期	室温	密栓した褐色の ガラスびん	42 ヶ月間	変化を認めず安定であった

測定項目：外観、確認試験（IR、UV）、旋光度、水分、分解物（TLC による定性的評価）、含量

### ●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	40℃ (0.1mg/mL)	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		37℃ (0.1mg/mL)	24 時間	
	第 2 液		37℃ (0.1mg/mL)	24 時間	

測定項目：外観、確認試験（IR、UV）、旋光度、水分、分解物（TLC による定性的評価）、含量

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ニン-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ニン（epiDP）であった。

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法：

- (1) 本品のメタノール溶液（1→10000）につき、紫外可視吸光度測定法（2.24）により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はエトポシド標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法（2.25）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本品の参照スペクトル又は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。

#### 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水分〈2.48〉を測定しておく）約25mg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25mLとする。この液10mLずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液5mLずつを正確に加えた後、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 $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、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の比 $Q_T$ 及び $Q_S$ を求める。

エトポシド ( $C_{29}H_{32}O_{13}$ ) の量 (mg) =  $M_s \times Q_T / Q_S$

$M_s$ ：脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 2, 6-ジクロロフェノールのメタノール溶液 (3→2500)

#### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：290nm）

カラム：内径3.9mm、長さ30cmのステンレス管に10 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用フェニルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：硫酸ナトリウム十水和物6.44gを薄めた酢酸（100）（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。

#### システム適合性

システムの性能：本品10mgをメタノール2mLに溶かし、移動相8mLを加えてよく振り混ぜる。薄めた酢酸（100）（1→25）0.1mL及びフェノールフタレイン試液0.1mLを加え、液が僅かに赤色を呈するまで水酸化ナトリウム試液を加える。15分間放置後、薄めた酢酸（100）（1→25）0.1mLを加える。この液10 $\mu$ Lにつき、上記の条件で操作するとき、エトポシド及びエトポシドのピークに対する相対保持時間が約1.3のピークの分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、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の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ペプシド注 100mg
色・剤形	微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の注射液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：3.5～4.5（本剤 5mL を生理食塩液 500mL で希釈時）

3.3～4.3（本剤 5mL を生理食塩液 250mL で希釈時）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1（本剤 5mL を生理食塩液 500mL で希釈時）

約 2（本剤 5mL を生理食塩液 250mL で希釈時）

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ペプシド注 100mg
有効成分 (1バイアル 5mL 中)	日局エトポシド 100mg
添加剤	無水クエン酸、ベンジルアルコール (150mg)、ポリソルベート 80 (400mg)、マクロゴール 300 (3,250mg)、無水エタノール (適量)

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

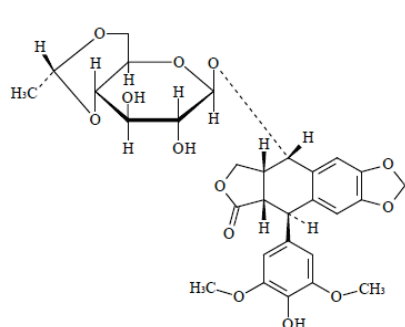
該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

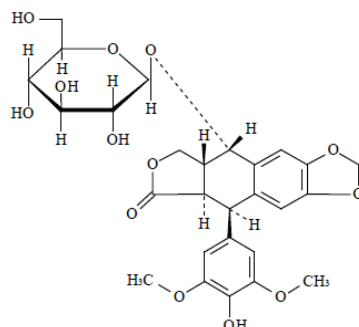
溶液中における安定性試験において PicroELP（ピクロエトポシド）、LP（4'-デメチルエピポドフィロトキシシ-9-β-D-グルコピラノシド）及び epi DP（4'-デメチルエピポドフィロトキシシ）が生成した。

構造式：

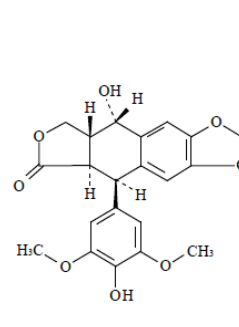
ピクロエトポシド（PicroELP）



LP



epi DP



#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	試験結果
光	室内散光下 (約 600lux)	3 カ月	ほとんど*変化なく安定であった。
	人工気象装置 (約 20,000lux)	14 日	
熱	40℃	24 カ月	ほとんど*変化なく安定であり、室温保存で3年間以上の安定性を推定できた。
	50℃	12 カ月	
	60℃	3 カ月	
長期	室温	42 カ月	ほとんど*変化なく安定であった。

測定項目：外観、確認試験（UV）、pH、含量

\*分析誤差程度の変化であり、規格範囲内であった

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

##### 注射剤の調製法

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する（溶解時の濃度により結晶が析出することがあるので濃度は 0.4mg/mL 以下になるよう調製する）。

分割使用：不可

##### 溶解後の安定性

100mg あたり 250mL 以上の生理食塩液等の輸液に混和する（配合変化表参照）。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」参照）

溶解後、24 時間～48 時間の安定性データは該当資料なし。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

### ●ペプシド注と各種輸液との配合変化

温度・保存条件 0.4mg/mL, 37°C

輸液	選定項目	初期値	6時間	12時間	24時間
生理食塩液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.83	3.87	3.82	3.87
	含量(%)*	100.0	100.1	100.4	100.9
リンゲル液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.85	3.84	3.82	3.85
	含量(%)*	100.0	101.6	101.0	100.2
ラクテック	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.54	5.54	5.51	5.54
	含量(%)*	100.0	101.5	99.8	100.1
ソリタ T3 号	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.97	4.99	4.95	4.99
	含量(%)*	100.0	99.9	100.1	99.8
ソルビット・ハルトマン	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.75	5.80	5.79	5.82
	含量(%)*	100.0	100.4	100.8	99.6
5%ブドウ糖液	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.80	3.80	3.82	3.85
	含量(%)*	100.0	99.7	101.3	99.8
フルクトン注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.63	3.52	3.57	3.54
	含量(%)*	100.0	100.6	99.7	98.8
ソルビット注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.85	3.84	3.86	3.88
	含量(%)*	100.0	100.3	100.7	100.0
クリニット注	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.87	3.86	3.87	3.91
	含量(%)*	100.0	100.9	100.8	101.5
パンアミン	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.82	5.79	5.79	5.80
	含量(%)*	100.0	100.0	99.9	99.1
モリアミン	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	5.94	5.92	5.96	6.00
	含量(%)*	100.0	99.0	99.8	99.7

\*初期値に対する割合

(注意) 結晶が溶解時の濃度により析出することがあるので使用時の濃度は0.4mg/mL以下に希釈すること。



●結晶析出までの時間（平均、最短）<sup>1)</sup>

生理食塩液（n=5）および5%大塚糖液（n=3）に配合したペプシド注の結晶析出時間（平均値）

輸液	濃度 (mg/mL)	ペプシド注
生理食塩液	0.2	>24
	0.4	>24
	0.6	9
	0.8	3
	1.0	2
大塚糖液	0.2	>24
	0.4	>24
	0.6	22
	0.8	9
	1.0	3

濃度は輸液中のエトキシド量  
表中の数字の単位は時間

生理食塩液（n=5）および5%大塚糖液（n=3）に配合したペプシド注の結晶析出最短時間

輸液	濃度 (mg/mL)	ペプシド注
生理食塩液	0.2	>24
	0.4	>24
	0.6	6
	0.8	2
	1.0	1
大塚糖液	0.2	>24
	0.4	>24
	0.6	18
	0.8	7
	1.0	2

濃度は輸液中のエトキシド量  
表中の数字の単位は時間

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

5mL [10 バイアル]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

無色透明なガラスバイアル

11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

### 滴下速度の調整

滴下速度の調整輸液セットに表示されている「20 滴=1mL」といった 1mL あたりの滴数表示は蒸留水あるいは生理食塩液での値であり、ペプシド注のような非水性注射液を輸液に希釈した場合には、液の表面張力が小さくなり 1 滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、1mL あたりの滴数は 20 滴より多くなるので、目標の投与速度で投与するには滴数を増加させて設定するなどの調整が必要となる。ペプシド注を自然落下の条件で 1mL あたりの滴数を数種類の輸液セットで検討した結果を表に示す。

投与条件	ペプシド注 200mg/500mL/2hr 投与	ペプシド注 100mg/500mL/2hr 投与
輸液セット規格	20 滴/mL の輸液セット	20 滴/mL の輸液セット
1mL 当たりの滴数実測値	25.6～26.6 滴/mL	23.8～24.6 滴/mL
30 秒当たりの滴数	目安 54～57 滴	目安 50～52 滴

注：自然落下での数値

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）
- 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）
- 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈肺小細胞癌、悪性リンパ腫、急性白血病、睾丸腫瘍、膀胱癌、絨毛性疾患、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）〉

(1) エトポシドとして、1 日量 60~100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

(2) 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1 日量 100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 5 日間連続点滴静注し、16 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

〈小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1 日量 100~150mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を 3~5 日間連続点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

〈腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置〉

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 第 I 相試験

癌患者に対し、研究 I（単回投与と 5 日間投与）と研究 II（5 日間投与）が実施された。本剤の Dose Limiting Factor は白血球減少であり、最大耐量は単回投与で 540mg/m<sup>2</sup>、5 日間投与で 130~140mg/m<sup>2</sup>（研究 I）または 116mg/m<sup>2</sup>（研究 II）であった。第 II 相試験における用法・用量は、研究 I では 60~100mg/m<sup>2</sup>/day を 5 日間投与し 3~4 週間ごとに繰り返す方法、研究 II では 80~100mg/m<sup>2</sup>/day を 5 日間投与し 4~5 週間ごとに繰り返す方法が適切と判断された。

##### 第 II 相試験

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

が 0.6mg/mL であったこと及び外国において急速な静脈内投与による血圧低下が報告され、米国の添付文書に記載があったことから、本剤 100mg あたり 250mL 以上生理食塩液等の輸液に混和し、30 分以上かけて点滴投与とした。

注) 本剤の承認された用法及び用量については「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」を参照すること。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

##### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

##### (3) 用量反応探索試験<sup>2, 3)</sup>

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、骨髄抑制、ことに白血球減少であり、最大耐量は単回投与方法では 540mg/m<sup>2</sup>、5 日連続投与方法では 130~140mg/m<sup>2</sup>/day と考えられた。

白血球は投与終了後約 2 週で最低値を示し、回復に 1~2 週を要した。血小板も同様な推移を示したが、白血球に比べて減少例の出現頻度は低かった。

投与量	症例数	白血球減少 (<4×10 <sup>3</sup> )	血小板減少 (<10×10 <sup>4</sup> )
単回投与方法			
30mg/m <sup>2</sup>	2	0	0
60mg/m <sup>2</sup>	4	2	1
99mg/m <sup>2</sup>	4	1	0
150mg/m <sup>2</sup>	4	1	0
210mg/m <sup>2</sup>	4	3	2
270mg/m <sup>2</sup>	5	1	1
360mg/m <sup>2</sup>	5	4	2
480mg/m <sup>2</sup>	4	2	0
540mg/m <sup>2</sup>	3	3	0
合計	35	17 (48.6%)	6 (17.1%)
投与量	症例数	白血球減少 (<4×10 <sup>3</sup> )	血小板減少 (<10×10 <sup>4</sup> )
5 日連日投与			
40mg/m <sup>2</sup>	4	3	1
60mg/m <sup>2</sup>	5	3	2
80mg/m <sup>2</sup>	5	4	0
100mg/m <sup>2</sup>	3	3	1
120mg/m <sup>2</sup>	8	8	2
130mg/m <sup>2</sup>	2	2	1
140mg/m <sup>2</sup>	2	1	0
合計	29	24 (82.8%)	7 (24.1%)

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、3. 用法及び用量 (1) 用法及び用量の解説」を参照のこと。

臨床上の指標を用いた初期の試験

①原発性肺癌に対する試験（第Ⅱ相）<sup>4)</sup>

目的	原発性肺癌に対する第Ⅱ相試験																																																																																																																		
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																																		
対象	原発性肺癌患者 58例（評価可能例 38例：承認された効能又は効果以外の腺癌 12例、扁平上皮癌 7例、大細胞癌 1例を含む）																																																																																																																		
主な登録基準	①病理組織学的に肺癌であることが確認されている症例 ②測定可能病変または評価可能病変を有する症例 ③先行治療から少なくとも4週間以上の間隔があり、その影響がまったく認められない症例 ④十分な肝、腎および骨髄機能を有する症例 ⑤performance status (P.S.) が0～3の症例																																																																																																																		
主な除外基準	①重篤な合併症のある症例 ②活動性重複癌のある症例																																																																																																																		
試験方法	1日 60～100mg/m <sup>2</sup> を5日間連日3～4週間間隔で静脈内投与した。これを1クールとし、原則2クール以上投与することとした。																																																																																																																		
結果	注意：評価可能例 38例のうち、承認された効能又は効果の肺小細胞癌 18例のみ記載した。 ただし、【安全性】は肺小細胞癌以外の症例も含んで集計した。  <b>【有効性】</b> 抗腫瘍効果の判定基準：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および放射線療法の腫瘍効果判定基準」  抗腫瘍効果（全体）																																																																																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">例数</th> <th rowspan="2">PR</th> <th rowspan="2">MR</th> <th rowspan="2">NC</th> <th rowspan="2">PD</th> <th colspan="2">奏効率：%</th> <th rowspan="2">奏効までの日数 中央値 (範囲)</th> <th rowspan="2">奏効期間 (日) 中央値 (範囲)</th> </tr> <tr> <th>全体</th> <th>評価対象</th> <th>/評価対象</th> <th>/全体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小細胞癌</td> <td>29</td> <td>18</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>33.3</td> <td>20.7</td> <td>21 (11-47)</td> <td>58 (28-70)</td> </tr> </tbody> </table>												例数		PR	MR	NC	PD	奏効率：%		奏効までの日数 中央値 (範囲)	奏効期間 (日) 中央値 (範囲)	全体	評価対象	/評価対象	/全体	小細胞癌	29	18	6	4	9	3	33.3	20.7	21 (11-47)	58 (28-70)																																																																														
	例数		PR	MR	NC	PD	奏効率：%		奏効までの日数 中央値 (範囲)	奏効期間 (日) 中央値 (範囲)																																																																																																									
	全体	評価対象					/評価対象	/全体																																																																																																											
小細胞癌	29	18	6	4	9	3	33.3	20.7	21 (11-47)	58 (28-70)																																																																																																									
	抗腫瘍効果（小細胞癌）																																																																																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">項目</th> <th>例数</th> <th>PR</th> <th>MR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>奏効率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">組織亜型</td> <td>Oat</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>3/9</td> </tr> <tr> <td>Non-oat</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1/6</td> </tr> <tr> <td>未分類</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td></td> <td>2/3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">病変範囲</td> <td>限局型</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>5</td> <td></td> <td>3/8</td> </tr> <tr> <td>進展型</td> <td>10</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>30.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Performance status</td> <td>0-1</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>6</td> <td></td> <td>3/9</td> </tr> <tr> <td>2-3</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3/9</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">年齢（歳）</td> <td>≤49</td> <td>2</td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>7</td> <td>2</td> <td></td> <td>3</td> <td>2</td> <td>2/7</td> </tr> <tr> <td>60-69</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td></td> <td>1/3</td> </tr> <tr> <td>≥70</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>3/6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">前治療</td> <td>あり</td> <td>5</td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>7</td> <td></td> <td>46.2</td> </tr> </tbody> </table>											項目		例数	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	組織亜型	Oat	9	3	1	5	1	3/9	Non-oat	6	1	2	3	2	1/6	未分類	3	2	1	1		2/3	病変範囲	限局型	8	3	2	5		3/8	進展型	10	3	2	4	3	30.0	Performance status	0-1	9	3	2	6		3/9	2-3	9	3	2	3	3	3/9	年齢（歳）	≤49	2		1	2			50-59	7	2		3	2	2/7	60-69	3	1	1	2		1/3	≥70	6	3	2	2	1	3/6	前治療	あり	5		1	2	3		なし	13	6	3	7		46.2
項目		例数	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)																																																																																																												
組織亜型	Oat	9	3	1	5	1	3/9																																																																																																												
	Non-oat	6	1	2	3	2	1/6																																																																																																												
	未分類	3	2	1	1		2/3																																																																																																												
病変範囲	限局型	8	3	2	5		3/8																																																																																																												
	進展型	10	3	2	4	3	30.0																																																																																																												
Performance status	0-1	9	3	2	6		3/9																																																																																																												
	2-3	9	3	2	3	3	3/9																																																																																																												
年齢（歳）	≤49	2		1	2																																																																																																														
	50-59	7	2		3	2	2/7																																																																																																												
	60-69	3	1	1	2		1/3																																																																																																												
	≥70	6	3	2	2	1	3/6																																																																																																												
前治療	あり	5		1	2	3																																																																																																													
	なし	13	6	3	7		46.2																																																																																																												

	<b>【安全性】</b>	
	副作用（解析例数：49例）	
	項目	発現例数（%）
	悪心	16（32.7）
	嘔吐	5（10.2）
	食欲不振	19（38.8）
	下痢	1（2.0）
	便秘	1（2.0）
	腹部不快感	1（2.0）
	口内炎	3（6.1）
	発熱	5（10.2）
	脱毛	39（79.6）
	発疹	3（6.1）
	痒痒	1（2.0）
	排尿障害	1（2.0）
	血尿	2（4.1）
	低血圧	1（2.0）
	<b>血液毒性（解析例数：49例）</b>	
	項目	発現例数（%）
	白血球減少	<3,000（/mm <sup>3</sup> ）
		<2,000
		<1,000
	血小板減少	<7.5×10 <sup>4</sup> （/mm <sup>3</sup> ）
		<5.0×10 <sup>4</sup>
		<2.5×10 <sup>4</sup>
	ヘモグロビン減少	>2（g/dL）減少
		>3
		>4

②肺癌に対する試験（第Ⅱ相）<sup>5)</sup>

目的	肺癌に対する第Ⅱ相試験																																			
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																			
対象	肺癌患者 71例（評価可能例 48例：承認された効能又は効果以外の腺癌 4例、扁平上皮癌 7例、分類不能癌 1例を含む）																																			
試験方法	1日 60～100mg/m <sup>2</sup> を5日間連日3～4週間ごとに点滴静注した。																																			
結果	<p>注意：評価可能例 48例のうち、承認された効能又は効果の肺小細胞癌 36例のみ記載した。 ただし、【安全性】は肺小細胞癌以外の症例も含んで集計した。</p> <p><b>【有効性】</b>  <b>抗腫瘍効果の判定基準：</b>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および放射線療法の腫瘍効果判定基準」          日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」</p> <p><b>抗腫瘍効果（全体）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">例数</th> <th rowspan="2">PR</th> <th rowspan="2">MR</th> <th rowspan="2">NC</th> <th rowspan="2">PD</th> <th colspan="2">奏効率：%</th> <th rowspan="2">奏効までの 日数 中央値 (範囲)</th> <th rowspan="2">奏効期間： 日 中央値 (範囲)</th> </tr> <tr> <th>全体</th> <th>評価 対象</th> <th>/評価対象</th> <th>/全体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小細胞癌</td> <td>50</td> <td>36</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>15</td> <td>9</td> <td>33.3</td> <td>24.0</td> <td>14（5-44）</td> <td>46（31-133）</td> </tr> </tbody> </table>											例数		PR	MR	NC	PD	奏効率：%		奏効までの 日数 中央値 (範囲)	奏効期間： 日 中央値 (範囲)	全体	評価 対象	/評価対象	/全体	小細胞癌	50	36	12	2	15	9	33.3	24.0	14（5-44）	46（31-133）
	例数		PR	MR	NC	PD	奏効率：%		奏効までの 日数 中央値 (範囲)	奏効期間： 日 中央値 (範囲)																										
	全体	評価 対象					/評価対象	/全体																												
小細胞癌	50	36	12	2	15	9	33.3	24.0	14（5-44）	46（31-133）																										

抗腫瘍効果（小細胞癌）

項目		例数	PR	MR	NC	PD	奏効率： (%)
組織亜型	Oat	10	1	2	8	1	10.0
	Non-oat	21	9		5	7	42.9
	未分類	5	2		2	1	2/5
病変範囲	限局型	21	10		8	3	47.6
	進展型	15	2	2	7	6	13.3
Performance status	0-1	22	10	2	8	4	45.5
	2-3	14	2		7	5	14.3
年齢（歳）	≤49	2			1	1	
	50-59	12	3	1	5	4	25.0
	60-69	13	7	1	5	1	53.8
	≥70	9	2		4	3	2/9
前治療	あり	8	1	1	3	4	1/8
	なし	28	11	1	12	5	39.3

【安全性】

副作用（解析例数：58例）

項目	発現例数 (%)
GOT 上昇	4 ( 6.9)
GPT 上昇	4 ( 6.9)
ALP 上昇	2 ( 3.4)
LDH 上昇	2 ( 3.4)
BUN 上昇	5 ( 8.6)
尿酸上昇	2 ( 3.4)
A/G 比異常	1 ( 1.7)
血清 Ca 異常	1 ( 1.7)
アルブミン尿	1 ( 1.7)
悪心	22 (37.9)
嘔吐	7 (12.1)
食欲不振	26 (44.8)
下痢	2 ( 3.4)
腹痛	2 ( 3.4)
便秘	3 ( 5.2)
口内炎	6 (10.3)
発熱	8 (13.8)
脱毛	43 (74.1)
末梢神経障害	2 ( 3.4)
消化管出血	1 ( 1.7)
喀血	1 ( 1.7)

血液毒性

項目	コース	例数	異常値を示した例数 (%)※	最低値 中央値（範囲） [白血球数 (/mm <sup>3</sup> )、血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )]	最低値までの 日数 中央値 （範囲）	回復までの 日数 中央値 （範囲）
白血球減少	1	58	34 (58.6)	2,600 (500-3,900)	14 ( 5-22)	11 (5-30)
	2	43	20 (46.5)	3,200 (500-3,900)	14 ( 6-22)	9 (4-28)
	3~6	18	10 (55.6)	2,900 (200-3,000)	13 ( 4-68)	7 (7-13)
血小板減少	1	58	7 (12.1)	7.9 (3.0-9.6)	14 (11-20)	7 (5-7)
	2	47	4 ( 8.5)	8.1 (4.5-9.8)	13 ( 9-71)	8 (7-11)
	3~6	20	4 (20.0)	5.4 (2.9-9.1)	11 (10-14)	7

※白血球数<4,000 (/mm<sup>3</sup>)、血小板数<10×10<sup>4</sup> (/mm<sup>3</sup>)

③悪性リンパ腫および急性白血病に対する試験（第Ⅱ相）<sup>6)</sup>

目的	悪性リンパ腫および急性白血病に対する有効性の検討																																																																																																																																																																																																		
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																																																																																																																		
対象	悪性リンパ腫患者 58 例、急性白血病患者 48 例（評価対象症例：悪性リンパ腫患者 46 例、急性白血病患者 35 例）																																																																																																																																																																																																		
試験方法	<p><b>【悪性リンパ腫】</b> 1日 60～100mg/m<sup>2</sup> を 5 日間連続点滴静注した。これを 1 クールとし、3～4 週ごとに繰り返した。</p> <p><b>【急性白血病】</b> 1日 60～100mg/m<sup>2</sup> を連日点滴静注した。3～5 日連日投与しても白血球細胞の減少を認めない場合は、さらに増量した。</p>																																																																																																																																																																																																		
結果	<p><b>【有効性】</b> 抗腫瘍効果の判定基準：木村の「悪性リンパ腫治療効果判定基準」</p> <p><b>抗腫瘍効果（全体）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>例数</th> <th>CR (%)</th> <th>PR (%)</th> <th>NR (%)</th> <th>CR+PR (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ホジキン病</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>非ホジキンリンパ腫</td> <td>40</td> <td>7 (17.5)</td> <td>12 (30.0)</td> <td>21 (52.5)</td> <td>19 (47.5)</td> </tr> <tr> <td>ALL</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>AML</td> <td>29</td> <td>2 (6.9)</td> <td>9 (31.0)</td> <td>18 (62.1)</td> <td>11 (37.9)</td> </tr> <tr> <td>CML-BC</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>CMMoL-BC</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>抗腫瘍効果（悪性リンパ腫）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>例数</th> <th>CR (%)</th> <th>PR (%)</th> <th>NR (%)</th> <th>CR+PR (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="11">組織型</td> <td>ホジキン病</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  混合細胞型</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  結節硬化型</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>非ホジキンリンパ腫</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  濾胞性中細胞型</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  濾胞性混合型</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  濾胞性大細胞型</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  びまん性小細胞型</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  びまん性中細胞型</td> <td>11</td> <td>1 (9.1)</td> <td>1 (9.1)</td> <td>9 (81.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  びまん性混合型</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  びまん性大細胞型</td> <td>15</td> <td>5 (33.3)</td> <td>3 (20.0)</td> <td>7 (46.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  びまん性多型細胞型</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">病期</td> <td>I</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>21</td> <td>4 (19.0)</td> <td>8 (38.1)</td> <td>9 (42.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>21</td> <td>3 (14.3)</td> <td>4 (19.0)</td> <td>14 (66.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">治療歴</td> <td>初回治療例</td> <td>12</td> <td>2 (16.7)</td> <td>5 (41.7)</td> <td>5 (41.7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>再治療例</td> <td>34</td> <td>5 (14.7)</td> <td>9 (26.5)</td> <td>20 (58.8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">総投与量 (mg/body)</td> <td>&lt;500</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>500～999</td> <td>20</td> <td>0</td> <td>6 (30.0)</td> <td>14 (70.0)</td> <td>6 (30.0)</td> </tr> <tr> <td>1,000～1,499</td> <td>12</td> <td>2 (16.7)</td> <td>3 (25.0)</td> <td>7 (58.3)</td> <td>5 (41.7)</td> </tr> <tr> <td>1,500≦</td> <td>11</td> <td>4 (36.4)</td> <td>4 (36.4)</td> <td>3 (27.3)</td> <td>8 (72.7)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>計</td> <td>46</td> <td>7 (15.2)</td> <td>14 (30.4)</td> <td>25 (54.3)</td> <td>21 (45.7)</td> </tr> </tbody> </table>						項目	例数	CR (%)	PR (%)	NR (%)	CR+PR (%)	ホジキン病	6	0	2	4	2	非ホジキンリンパ腫	40	7 (17.5)	12 (30.0)	21 (52.5)	19 (47.5)	ALL	4	0	0	4	0	AML	29	2 (6.9)	9 (31.0)	18 (62.1)	11 (37.9)	CML-BC	1	0	0	1	0	CMMoL-BC	1	0	0	1	0	項目	例数	CR (%)	PR (%)	NR (%)	CR+PR (%)	組織型	ホジキン病					混合細胞型	3	0	1	2		結節硬化型	3	0	1	2		非ホジキンリンパ腫					濾胞性中細胞型	2	0	0	2		濾胞性混合型	2	0	1	1		濾胞性大細胞型	1	0	1	0		びまん性小細胞型	1	0	1	0		びまん性中細胞型	11	1 (9.1)	1 (9.1)	9 (81.8)		びまん性混合型	4	1	2	1		びまん性大細胞型	15	5 (33.3)	3 (20.0)	7 (46.7)		びまん性多型細胞型	4	0	3	1		病期	I	1	0	1	0		II	3	0	1	2		III	21	4 (19.0)	8 (38.1)	9 (42.9)		IV	21	3 (14.3)	4 (19.0)	14 (66.7)		治療歴	初回治療例	12	2 (16.7)	5 (41.7)	5 (41.7)		再治療例	34	5 (14.7)	9 (26.5)	20 (58.8)		総投与量 (mg/body)	<500	3	1	1	1	2	500～999	20	0	6 (30.0)	14 (70.0)	6 (30.0)	1,000～1,499	12	2 (16.7)	3 (25.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	1,500≦	11	4 (36.4)	4 (36.4)	3 (27.3)	8 (72.7)		計	46	7 (15.2)	14 (30.4)	25 (54.3)	21 (45.7)
項目	例数	CR (%)	PR (%)	NR (%)	CR+PR (%)																																																																																																																																																																																														
ホジキン病	6	0	2	4	2																																																																																																																																																																																														
非ホジキンリンパ腫	40	7 (17.5)	12 (30.0)	21 (52.5)	19 (47.5)																																																																																																																																																																																														
ALL	4	0	0	4	0																																																																																																																																																																																														
AML	29	2 (6.9)	9 (31.0)	18 (62.1)	11 (37.9)																																																																																																																																																																																														
CML-BC	1	0	0	1	0																																																																																																																																																																																														
CMMoL-BC	1	0	0	1	0																																																																																																																																																																																														
項目	例数	CR (%)	PR (%)	NR (%)	CR+PR (%)																																																																																																																																																																																														
組織型	ホジキン病																																																																																																																																																																																																		
	混合細胞型	3	0	1	2																																																																																																																																																																																														
	結節硬化型	3	0	1	2																																																																																																																																																																																														
	非ホジキンリンパ腫																																																																																																																																																																																																		
	濾胞性中細胞型	2	0	0	2																																																																																																																																																																																														
	濾胞性混合型	2	0	1	1																																																																																																																																																																																														
	濾胞性大細胞型	1	0	1	0																																																																																																																																																																																														
	びまん性小細胞型	1	0	1	0																																																																																																																																																																																														
	びまん性中細胞型	11	1 (9.1)	1 (9.1)	9 (81.8)																																																																																																																																																																																														
	びまん性混合型	4	1	2	1																																																																																																																																																																																														
	びまん性大細胞型	15	5 (33.3)	3 (20.0)	7 (46.7)																																																																																																																																																																																														
びまん性多型細胞型	4	0	3	1																																																																																																																																																																																															
病期	I	1	0	1	0																																																																																																																																																																																														
	II	3	0	1	2																																																																																																																																																																																														
	III	21	4 (19.0)	8 (38.1)	9 (42.9)																																																																																																																																																																																														
	IV	21	3 (14.3)	4 (19.0)	14 (66.7)																																																																																																																																																																																														
治療歴	初回治療例	12	2 (16.7)	5 (41.7)	5 (41.7)																																																																																																																																																																																														
	再治療例	34	5 (14.7)	9 (26.5)	20 (58.8)																																																																																																																																																																																														
総投与量 (mg/body)	<500	3	1	1	1	2																																																																																																																																																																																													
	500～999	20	0	6 (30.0)	14 (70.0)	6 (30.0)																																																																																																																																																																																													
	1,000～1,499	12	2 (16.7)	3 (25.0)	7 (58.3)	5 (41.7)																																																																																																																																																																																													
	1,500≦	11	4 (36.4)	4 (36.4)	3 (27.3)	8 (72.7)																																																																																																																																																																																													
	計	46	7 (15.2)	14 (30.4)	25 (54.3)	21 (45.7)																																																																																																																																																																																													



抗腫瘍効果（急性白血病）

項目		例数	CR (%)	PR (%)	NR (%)	CR+PR (%)	
FAB 分類	ALL	4	0	0	4		
	L2						
	AML	M1	4	0	0	4	
		M2	9	0	1	8	
		M3	1	0	0	1	
		M4	9	1	5	3	
		M5	6	1	3	2	
CML-BC	1	0	0	1			
CMMoL-BC	1	0	0	1			
治療歴	初回治療例	10	1 (10.0)	4 (40.0)	5 (50.0)		
	再治療例	25	1 (4.0)	5 (20.0)	19 (76.0)		
総投与量 (mg/body)	< 500	3	0	1	2	1	
	500~999	19	0	7 (36.8)	12 (63.2)	7 (36.8)	
	1,000~1,499	4	0	1	3	1	
	1,500≦	9	2	0	7	2	
計		35	2 (5.7)	9 (25.7)	24 (68.6)	11 (31.4)	

【安全性】

副作用（解析例数：89例）

項目	発現例数 (%)
食欲不振	27 (30.3)
悪心・嘔気	32 (36.0)
嘔吐	19 (21.3)
口内炎	20 (22.5)
腹痛	4 (4.5)
心窩部不快感	1 (1.1)
腹満感	1 (1.1)
下痢	11 (12.4)
便秘	1 (1.1)
麻痺性イレウス	1 (1.1)
脱毛	64/86 (74.4)
発疹（皮疹）	2 (2.2)
紅斑	1 (1.1)
皮膚癢痒症	1 (1.1)
アレルギー	2 (2.2)
全身倦怠感	1 (1.1)
末梢神経障害	1 (1.1)
動悸	1 (1.1)
呼吸不全	1 (1.1)
難聴	1 (1.1)
発熱	10 (11.2)
その他	1 (1.1)

血清生化学的副作用（解析例数：89例）			
項目	発現例数（%）		
GOT 上昇	17（19.1）		
GPT 上昇	16（18.0）		
ALP 上昇	5（5.6）		
総ビリルビン上昇	7（7.9）		
血清クレアチニン上昇	2（2.2）		
BUN 上昇	3（3.4）		
LDH 上昇	4（4.5）		
総蛋白上昇	1（1.1）		
総蛋白低下	2（2.2）		
アルブミン低下	1（1.1）		
血清 Na 低下	1（1.1）		
血清 K 上昇	1（1.1）		
血清 K 低下	1（1.1）		
血清 Ca 低下	2（2.2）		
尿酸上昇	2（2.2）		
蛋白尿	1（1.1）		
血尿	3（3.4）		
ECG 異常	2（2.2）		

血液毒性（悪性リンパ腫）			
項目	発現例数（%）	最低値までの日数： 中央値	回復までの日数： 中央値
白血球（n=33）*			
3,000～3,999/mm <sup>3</sup>	3（9.1）	15	8
2,000～2,999	5（15.2）	17	14
1,000～1,999	10（30.3）	12.5	12
<1,000	8（24.2）	14.5	10
計	26（78.8）	14.5	11
血小板（n=43）*			
7.5～9.9×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	7（16.3）	14	6.5
5.0～7.4×10 <sup>4</sup>	5（11.6）	13	7
2.5～4.9×10 <sup>4</sup>	4（9.3）	13	7
<2.5×10 <sup>4</sup>	0	—	—
計	16（37.2）	13	7

※投与前値：白血球数≥4,000/mm<sup>3</sup>、血小板数≥10×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>

#### ④尿路性器悪性腫瘍に対する静脈内投与試験（第Ⅱ相）<sup>7)</sup>

目的	尿路性器悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果および副作用の検討
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	尿路性器悪性腫瘍患者 115 例（評価可能例 83 例：承認された用法及び用量以外の経口投与 50 例含む。また、承認された効能又は効果以外の前立腺癌 5 例、腎癌 3 例を含む。） 注意：評価可能例 83 例のうち、承認された用法及び用量の静脈内投与 33 例のみ記載した。
試験方法	静脈内投与：1 日 60～100mg/m <sup>2</sup> を 5 日間連日 3～4 週間ごとに点滴静注した。
主要評価項目	「固形がん化学療法直接効果判定基準」に準じて算出した、奏効率及び腫瘍縮小効果
副次評価項目	副作用の発現

結果

注意：評価可能例（静脈内投与）33 例のうち、承認された効能又は効果の睾丸腫瘍 14 例及び膀胱癌 11 例のみ記載した。ただし、【安全性】は睾丸腫瘍、膀胱癌以外の症例も含んで集計した。

【有効性】

抗腫瘍効果の判定基準：日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」

抗腫瘍効果

項目		例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率：%		
								CR+PR	CR+PR+MR	
全症例		33		1	2	23	7	3.0	9.1	
疾患	睾丸腫瘍	14		1	2	8	3	7.1	21.4	
	膀胱癌	11				8	3	0	0	
組織型	睾丸腫瘍	セミノーマ	1			1		0/1	1/1	
		胎児性癌	3				3		0/3	0/3
		奇形腫	2				2		0/2	0/2
		絨毛癌	1		1				1/1	1/1
		混合型	7			1	3	3	0/7	1/7
	膀胱癌	移行上皮癌	9				7	2	0/9	0/9
		扁平上皮癌	1					1	0/1	0/1
		混合型	1				1		0/1	0/1

前治療別の抗腫瘍効果（睾丸腫瘍）

項目	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率：%	
							CR+PR	CR+PR+MR
手術	2			1		1	0/2	1/2
手術＋化学療法	8		1		7		1/8	1/8
手術＋放射線	1			1			0/1	1/1
手術＋化学療法＋放射線	3				1	2	0/3	0/3

【安全性】

副作用（解析例数：37 例）

項目	発現件数 (%)
食欲不振	22 (59.5)
悪心・嘔気	17 (45.6)
嘔吐	8 (21.6)
口内炎	6 (16.2)
腹痛	5 (13.5)
下痢	4 (10.8)
頭痛	1 ( 2.7)
発熱	1 ( 2.7)
脱毛	20/36 (55.6)
全身倦怠感	2 ( 5.4)
皮膚（角質）委縮	1 ( 2.7)
歯肉出血	1 ( 2.7)
末梢神経痛	1 ( 2.7)
副作用なし	4 (10.8)

	臨床検査値異常		
	項目	例数	発現件数 (%)
	赤血球減少	37	8 (21.6)
	ヘモグロビン低下	37	1 (2.7)
	ヘマトクリット低下	37	1 (2.7)
	白血球減少	37	28 (75.7)
	リンパ球減少	20	1 (5.0)
	血小板減少	36	8 (22.2)
	GOT 上昇	37	3 (8.1)
	GPT 上昇	37	3 (8.1)
	ALP 上昇	33	1 (3.0)
	LDH 上昇	36	1 (2.8)
	BUN 上昇	37	3 (8.1)
	血清クレアチニン上昇	37	2 (5.4)
	クレアチニンクリアランス低下	2	1 (50.0)
	A/G 比異常	19	1 (5.3)
	総蛋白異常	33	1 (3.0)
	血清 K 異常	37	1 (2.7)
	TTT 異常	9	1 (11.1)

⑤絨毛性疾患に対する試験（第Ⅱ相）<sup>8)</sup>

目的	絨毛性疾患に対する試験（第Ⅱ相）
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	絨毛性疾患患者 70 例
主な登録基準	①絨毛癌および侵入奇胎を重点的とした絨毛性疾患 ②先行治療から少なくとも 4 週間以上の間隔があり、その影響がまったく認められないこと
主な除外基準	①肝、腎、骨髄機能に重篤な障害のある症例 ②重篤な合併症のある症例 ③活動性重複癌のある症例
試験方法	1 日 80~100mg/m <sup>2</sup> を 5 日間連日 3~4 週間ごとに点滴静注した。これを 1 クールとし、原則 2 クール以上投与することとした。

結果

**【有効性】**

抗腫瘍効果の判定基準：日本癌治療学会「絨毛がん化学療法の直接効果判定基準」

抗腫瘍効果

項目		例数	CR	PR	NC	PD	CR : %	CR+PR : %
全症例		48	23	16	5	4	47.9	81.3
疾患	絨毛癌	15	4	5	3	3	26.7	60.0
	臨床的絨毛癌	6	2	2	2	0	2/6	4/6
	侵入奇胎	6	2	3	0	1	2/6	5/6
	臨床的侵入奇胎	15	10	5	0	0	66.7	100
	奇胎後 hCG 存続症	3	3	0	0	0	3/3	3/3
	転移性奇胎	3	2	1	0	0	2/3	3/3
既往化学療法	なし	29	19	9	0	1	65.5	96.6
	MTX または Act-D	6	3	2	0	1	3/6	5/6
	MTX+Act-D	4	1	2	1	0	1/4	3/4
	3 剤以上	9	0	3	4	2	0/9	3/9
Bagshawe score	≤50	14	9	5	0	0	64.3	100
	55~95	16	10	5	0	1	62.5	93.8
	100≤	18	4	6	5	3	22.2	55.6
1 回投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	~80	18	7	7	1	3	38.9	77.8
	81~100	13	7	4	1	1	53.8	84.6
	101~	17	9	5	3	0	52.9	82.4
総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	~1,000	14	4	7	1	2	28.6	78.6
	1,001~2,000	30	16	8	4	2	53.3	80.0
	2,001~	4	3	1	0	0	3/4	4/4
休薬期間 (日)	~14	11	4	6	0	1	36.4	90.9
	15~21	19	9	5	3	2	47.4	73.7
	22~28	13	9	3	0	1	69.2	92.3
	29~	5	1	2	2	0	1/5	3/5

各コース投与前と投与後の尿中 hCG 値を測定し、Bagshawe 判定基準を改変した基準により判定した結果、有効 68/101 コース (67.3%)、有効+改善 84/101 コース (83.2%) の奏効率が得られた。

また、測定可能病変が存在する症例について、小山・斉藤班「固形がん化学療法直接効果判定基準」によって判定した結果、CR 8/26 例 (30.8%)、CR+PR 15/26 例 (57.7%) であった。

**【安全性】**

副作用（解析例数：53 例）

項目	Grade						発現率：%
	0	1	2	3	4	不明	
悪心・嘔吐	18	25	7	2		1	66.0
下痢	50	3					5.7
口腔	38	13	2				28.3
発熱	48	3	2				9.4
皮膚	49	4					7.5
毛髪	5	8	15	23		2	90.6
便秘	48	4	1				9.4
疼痛	40	7	6				24.5

臨床検査値異常							
項目	例数	Grade					発現率：%
		0	1	2	3	4	
ヘモグロビン	41	10	24	7			75.6
白血球	38	1	13	15	8	1	97.4
血小板	50	39	7	3	1		22.0
GOT	51	44	7				13.7
GPT	48	35	8	5			27.1
BUN	45	45					0.0

⑥肺小細胞癌に対する静脈内投与試験（第Ⅱ相）<sup>9)</sup>

目的	肺小細胞癌に対する第Ⅱ相試験																		
試験デザイン	多施設共同試験																		
対象	肺小細胞癌患者 51 例（完全例 47 例：承認された用法及び用量以外の経口投与 25 例含む） 注意：完全例 47 例のうち、承認された用法及び用量の静脈内投与 22 例のみ記載した。																		
主な登録基準	①組織診または細胞診により肺小細胞癌であることが確認されている症例。 ②測定可能病変を有すること。 ③未治療または前治療が終了後少なくとも 3 週以上の休薬期間があり、かつ前治療の影響のない既治療例。なお、ニトロソウレア系薬剤が前治療で使用されている場合は 5～6 週間の休薬期間のある症例に限定した。 ④年齢：79 歳以下。 ⑤2 ヶ月以上の生存が可能と期待できること。 ⑥白血球数：4,000/mm <sup>3</sup> 以上、血小板数：15×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以上																		
主な除外基準	①骨髄、肝臓、腎臓、心臓に重篤な障害のある症例 ②活動性重複癌のある症例																		
試験方法	静脈内投与：80mg/m <sup>2</sup> の 5 日間連続投与を 1 コースとし 4 週ごとの投与とした。MR 以上の効果を認めた症例は 2 コース以上の投与を原則とした。																		
結果	<p><b>【有効性】</b> 抗腫瘍効果の判定基準：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および放射線療法の腫瘍効果判定基準」</p> <p>抗腫瘍効果（静脈内投与）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>例数</th> <th>PR</th> <th>MR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>奏効率：%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>22</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>10</td> <td>1</td> <td>36.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>前治療有無別の奏効率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>前治療</th> <th>静脈内投与 例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>なし</td> <td>6/14 (42.9)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>2/8</td> </tr> </tbody> </table> <p>静脈投与群の完全例 22 例の総投与量は平均 664mg/m<sup>2</sup> であった。 median survival time (MST) は、静脈内投与群で 22 週であった。</p>	例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：%	22	8	3	10	1	36.4	前治療	静脈内投与 例数 (%)	なし	6/14 (42.9)	あり	2/8
例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：%														
22	8	3	10	1	36.4														
前治療	静脈内投与 例数 (%)																		
なし	6/14 (42.9)																		
あり	2/8																		

【安全性】 副作用（解析対象例：23例）	
項目	静脈内投与 例数 (%)
発熱	3 (13.0)
食欲不振	8 (34.8)
疲労	8 (34.8)
悪心・嘔吐	7 (30.4)
脱毛	11 (21.7)
下痢	1 (4.3)
頻尿	1 (4.3)
腹痛	1 (4.3)
GOT > 50u/L	2
GPT > 45u/L	2
血清クレアチニン > 1.5mg/dL	1

血液毒性	
項目	静脈内投与 例数 (%)
ヘモグロビン最低値 (g/dL)	
評価可能例 (≥11)	17
治療後 < 11	3 (17.6)
< 9.5	6 (36.3)
白血球数最低値 (/mm <sup>3</sup> )	
評価可能例 (≥4,000)	22
治療後 < 4,000	4 (18.2)
< 3,000	14 (63.6)
血小板数最低値 (/mm <sup>3</sup> )	
評価可能例 (≥10×10 <sup>4</sup> )	22
治療後 < 10×10 <sup>4</sup>	8 (36.4)
< 5×10 <sup>4</sup>	0

(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

再審査期間における副作用発現状況については「VIII. 8. 副作用」参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

単独静脈内投与の適応疾患別奏効率（解析対象例：394例、社内集計）

疾患名	解析対象 症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	著効率(%) (CR)	奏効率(%) (CR+PR)
肺小細胞癌 <sup>4,5,9,10)</sup>	118	0	40	60	18	0	33.9
※ 悪性リンパ腫 <sup>6,11)</sup>	71	8	21	42		11.3	40.8
※ 急性白血病 <sup>6,11)</sup>	56	4	10	42		7.1	25.0
睾丸腫瘍 <sup>7,12)</sup>	50	1	6	25	18	2.0	14.0
膀胱癌 <sup>7,12)</sup>	43	0	5	25	13	0	11.6
絨毛性疾患 <sup>8)</sup>	56	29	16	7	4	51.8	80.4

※著効＝完全寛解、有効＝不完全寛解、不変・進行＝無寛解



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

細胞周期の S 期後半から G<sub>2</sub> 期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、その機序は、DNA に対する直接作用ではなく、DNA 構造変換を行う酵素トポイソメラーゼ II の活性を阻害するなどが考えられる。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する<sup>13~16)</sup>。

#### 1) マウス白血病 P388 細胞に対する DNA 合成阻害作用 (*in vitro*) (社内資料)

P388 細胞をエトポシドと共に 37°C にて一定時間培養し、次いで [<sup>3</sup>H]-チミジンを加えて更に 30 分間培養した後、細胞の酸不溶性分画中の放射活性を測定した。

エトポシド 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 (*in vitro*) (社内資料)

[<sup>3</sup>H]-チミジンにて DNA を標識した P388 細胞を、エトポシドと共に 37°C で 1 時間培養した。次いでアルカリ溶出法により細胞内 DNA 鎖の切断の有無を検討した。

エトポシド 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 (*in vitro*) (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 [<sup>3</sup>H]-DNA とエトポシドを 37°C で 30 分反応させた後、切断により酸可溶化した放射活性を測定したが、エトポシドは全く作用を示さなかった。

#### 4) トポイソメラーゼ II 阻害作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

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 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

マウス白血病 P388 細胞をエトポシドと共に 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 (*in vitro*) (社内資料)

P388 白血病細胞をエトポシドと共に 37°C にて 1 又は 24 時間培養した。

1 時間培養においては、エトポシドを除いた後更に 24 時間培養を継続した。培養中の各時点においてサイトフルオロメトリーを行い、細胞内 DNA 量の分布パターンを求めたところ、エトポシドを作用させることによって、G<sub>2</sub> 期及び M 期に相当する DNA 量を持つ細胞が蓄積した。

これらの時点において分裂指数には増加が認められなかったことから、この細胞蓄積は細胞周期内進行が G<sub>2</sub> 期でブロックされたことによると結論された。

従って、エトポシドは細胞周期の S 期後半及び G<sub>2</sub> 期にある細胞に対して殺細胞作用を有すると考えられた。

#### 7) 抗菌作用 (*in vitro*) (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) マウス・ラットの各種可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果及び増殖抑制効果 (*in vitro*)<sup>18, 19)</sup>

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)

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 <sup>a)</sup>	最大 T/C (%)	生残動物数 <sup>b)</sup>	至適投与量 <sup>a)</sup>	最大 T/C (%)	生残動物数 <sup>b)</sup>	至適投与量 <sup>a)</sup>	最大 T/C (%)	生残動物数 <sup>b)</sup>
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	200or400	122	1/10
Colon38 大腸癌 <sup>c)</sup>	—	—	—	40	91 <sup>e)</sup>	6/6	100 <sup>d)</sup>	61 <sup>e)</sup>	6/6
Ehrlich 癌 <sup>c)</sup>	40	78 <sup>e)</sup>	10/10	20 <sup>d)</sup>	54 <sup>e)</sup>	9/9	200 <sup>d)</sup>	82 <sup>e)</sup>	9/9
Sarcoma 180 <sup>c)</sup>	40	62 <sup>e)</sup>	10/10	40	63 <sup>e)</sup>	10/10	200 <sup>d)</sup>	54 <sup>e)</sup>	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 皮下移植ヒト肺癌に対するエトポシドの増殖抑制効果及び体重減少率

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

\* : p<0.05, 対照群に対する t 検定

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

2) 抗腫瘍効果の投与スケジュール依存性 (マウス)<sup>19~21)</sup>

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 3)

表 3 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)	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 (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/Case6	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。

(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

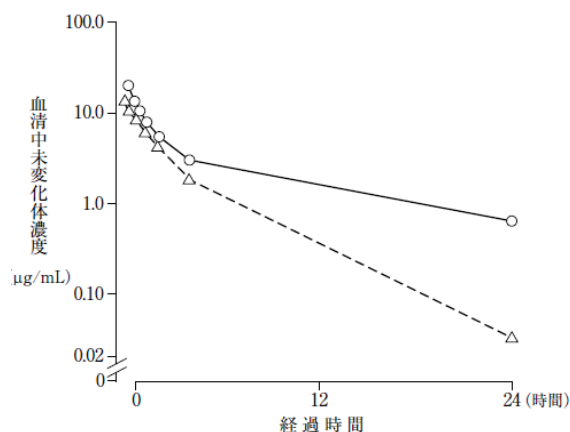
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与時の血中濃度<sup>3)</sup>

悪性腫瘍患者 2 例にベプシド 80mg/m<sup>2</sup> を約 1 時間で静脈内投与した結果を以下に示した。

##### ●単回静脈内投与時のヒト血清中未変化体濃度の推移



注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」を参照のこと。

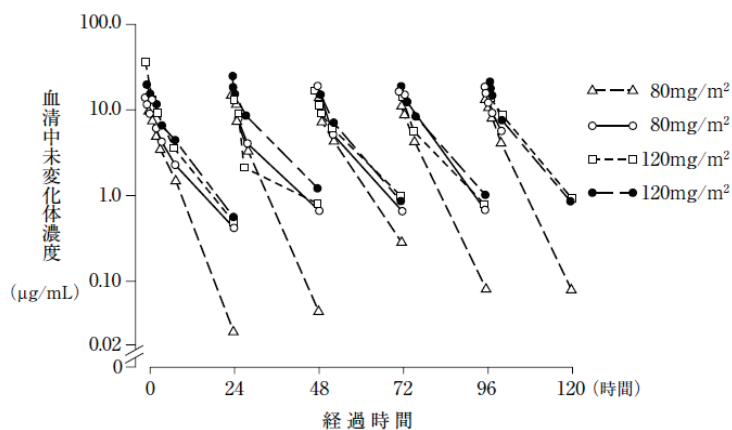
##### 2) 5 日間連続静脈内投与時の血中濃度<sup>3)</sup>

悪性腫瘍患者各 2 例にベプシド 80 又は 120mg/m<sup>2</sup>/day を約 1 時間から 1 時間半で静脈内投与し、5 日間連続投与したときの薬動学的パラメータと血清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 日間連続静脈内投与時の薬動学的パラメータ

投与量 (mg/m <sup>2</sup> /day)	症例 No.	Day 1			Day 5		
		T <sub>1/2α</sub> (hr)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC (μg · hr/mL)	T <sub>1/2α</sub> (hr)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	AUC (μg · hr/mL)
80	1	0.39	3.33	45.9	0.40	4.08	53.1
	2	0.31	4.03	57.9	0.23	3.92	68.3
120	3	0.13	4.85	95.7	0.26	5.13	115.6
	4	0.30	4.01	94.8	0.77	6.48	125.8

●5日間連続静脈内投与時のヒト血清中未変化体濃度の推移



注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」を参照のこと。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)<sup>22)</sup>

悪性腫瘍患者 14 例にエトポシド 80mg/m<sup>2</sup> を 250mL の生理食塩液に溶解して 1 時間かけて静脈内投与した時の各種クリアランスは以下の通り。

全身クリアランス

Total clearance (Cl<sub>TB</sub>) : 21.4 (12.0~40.4) mL/分/m<sup>2</sup>

腎クリアランス

Renal clearance (Cl<sub>r</sub>) : 7.7 (4.1~12.0) mL/分/m<sup>2</sup>

その他のクリアランス

Nonrenal clearance (Cl<sub>nr</sub>) : 15.0 (3.5~30.4) mL/分/m<sup>2</sup>

#### (5) 分布容積

(外国人データ)<sup>22)</sup>

悪性腫瘍患者 14 例にエトポシド 80mg/m<sup>2</sup> を 250mL の生理食塩液に溶解して 1 時間かけて静脈内投与した時の分布容積は以下の通り。

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

#### (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

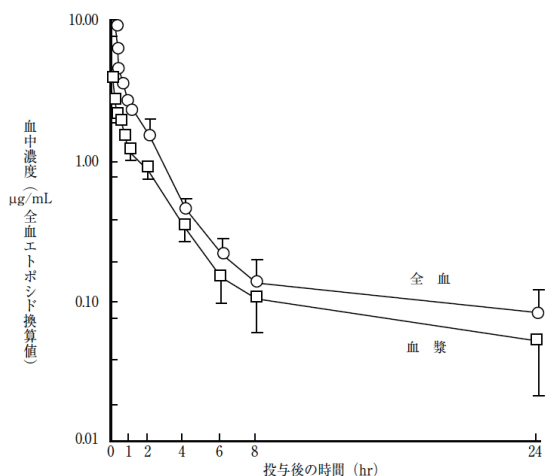
<参考>

イヌに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを約 4mg/kg で静脈内に投与したときの薬動学的パラメータと血中濃度推移を以下に示した。

#### ●イヌにおける静脈内単回投与時の薬物力学的パラメータ

測定材料	T <sub>1/2</sub> (hr)			AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	
全血	0.1	1	21.5	11.08
血漿	0.1	1	16.4	6.30

#### ●イヌにおける単回静脈内投与時の血中濃度推移



投与量は 2 頭のビーグル犬に 4.69mg/129.7 $\mu\text{Ci/kg}$  で、1 頭のビーグル犬に 4.15mg/890.9 $\mu\text{Ci/kg}$ 。  
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。

## 5. 分布<sup>23)</sup>

<参考：ラット>

### (1) 血液－脳関門通過性

[<sup>3</sup>H]-エトポシドをラットに静脈内投与したとき、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

[<sup>3</sup>H]-エトポシドを妊娠ラットに静脈内投与したとき、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、静脈内投与後 30 分で各々 0.14 及び 0.17 であった。

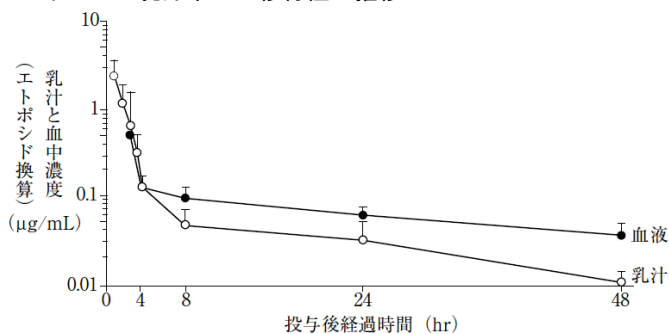
### (3) 乳汁への移行性

分娩後 14 日目の母獣ラットに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを 3.07mg/kg の用量で静脈内投与したときの乳汁及び血中濃度を下図に示す。

静脈内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



[<sup>3</sup>H]-エトポシドを母獣ラットに静脈内投与したときの乳汁と血液中濃度 (n=3)  
分娩後 14 日目の母獣ラットに静脈内投与した

### (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

1) 静脈内投与時の組織・臓器内分布

ラットに  $[^3\text{H}]$ -エトポシド 4.80mg/kg で静脈内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、これは主排泄経路が胆汁であることを反映したものと推察された。ついで肝臓、腎臓に多く分布し、その他膀胱、肺、副腎、軟骨、腸間膜リンパ及び皮膚に比較的多く分布した。すべての組織・臓器内濃度は血中濃度と同様速やかに減衰し、蓄積は認められなかった。

●ラットに  $[^3\text{H}]$ -エトポシドを単回静脈内投与したときの組織及び臓器内濃度

組織・臓器	組織・臓器内濃度 ( $\mu\text{g/g}$ 又は mL、エトポシド換算値)					
	30分	1時間	2時間	4時間	24時間	48時間
血液	1.547 $\pm 0.264$	0.833 $\pm 0.159$	0.576 $\pm 0.104$	0.282 $\pm 0.095$	0.176 $\pm 0.025$	0.175 $\pm 0.037$
大脳	0.047 $\pm 0.010$	0.031 $\pm 0.015$	0.029 $\pm 0.008$	0.012 $\pm 0.004$	0.005 $\pm 0.001$	0.005 $\pm 0.002$
小脳	0.120 $\pm 0.095$	0.034 $\pm 0.014$	0.057 $\pm 0.045$	0.009 $\pm 0.005$	0.005 $\pm 0.001$	0.007 $\pm 0.001$
骨髄 <sup>注1)</sup>	0.034 $\pm 0.006$	0.037 $\pm 0.012$	0.028 $\pm 0.020$	0.021 $\pm 0.006$	0.012 $\pm 0.003$	0.042 $\pm 0.019$
辜丸	0.246 $\pm 0.019$	0.142 $\pm 0.018$	0.084 $\pm 0.012$	0.053 $\pm 0.019$	0.033 $\pm 0.006$	0.028 $\pm 0.002$
皮膚	1.117 $\pm 0.228$	0.511 $\pm 0.077$	0.224 $\pm 0.016$	0.126 $\pm 0.055$	0.085 $\pm 0.046$	0.137 $\pm 0.062$
軟骨	1.087 $\pm 0.204$	0.722 $\pm 0.213$	0.501 $\pm 0.363$	0.161 $\pm 0.060$	0.088* ± —	0.079 $\pm 0.032$
副腎	1.294 $\pm 0.219$	0.654 $\pm 0.217$	0.396 $\pm 0.093$	0.171 $\pm 0.018$	0.110 ± —	0.095 $\pm 0.030$
筋肉	0.851 $\pm 0.135$	0.386 $\pm 0.103$	0.169 $\pm 0.019$	0.099 $\pm 0.040$	0.037 $\pm 0.000$	0.023 $\pm 0.004$
胸腺	0.640 $\pm 0.131$	0.258 $\pm 0.061$	0.132 $\pm 0.017$	0.058 $\pm 0.006$	0.043 $\pm 0.005$	0.044 $\pm 0.013$
膵臓	0.758 $\pm 0.278$	0.320 $\pm 0.064$	0.203 $\pm 0.045$	0.112 $\pm 0.034$	0.046 $\pm 0.002$	0.041 $\pm 0.014$
脾臓	0.609 $\pm 0.183$	0.468 $\pm 0.084$	0.313 $\pm 0.069$	0.170 $\pm 0.069$	0.168 $\pm 0.035$	0.147 $\pm 0.051$
腸間膜リンパ	0.757 $\pm 0.187$	0.297 $\pm 0.078$	0.215 $\pm 0.020$	0.170 $\pm 0.040$	0.062 $\pm 0.013$	0.126 $\pm 0.068$
膀胱	2.568 $\pm 0.888$	1.674 $\pm 0.763$	1.736 $\pm 1.728$	0.344 $\pm 0.212$	0.111* ± —	0.116 $\pm 0.053$
心臓	0.891 $\pm 0.166$	0.366 $\pm 0.033$	0.260 $\pm 0.070$	0.106 $\pm 0.003$	0.048 $\pm 0.009$	0.038 $\pm 0.005$
肺	1.125 $\pm 0.162$	0.528 $\pm 0.069$	0.354 $\pm 0.031$	0.194 $\pm 0.012$	0.108 $\pm 0.013$	0.090 $\pm 0.018$
腎臓	5.647 $\pm 2.181$	3.150 $\pm 0.900$	1.375 $\pm 0.166$	0.852 $\pm 0.123$	0.703 $\pm 0.111$	0.523 $\pm 0.090$
肝臓	7.635 $\pm 3.128$	4.215 $\pm 0.688$	2.137 $\pm 1.130$	0.995 $\pm 0.287$	0.269 $\pm 0.044$	0.191 $\pm 0.035$
胃 <sup>注2)</sup>	12.319 $\pm 5.939$	13.986 $\pm 9.416$	2.232 $\pm 1.029$	3.280 $\pm 2.330$	4.298 $\pm 3.656$	0.595 $\pm 0.045$
小腸 <sup>注2)</sup>	480.690 $\pm 157.832$	556.207 $\pm 158.461$	635.012 $\pm 193.073$	467.103 $\pm 251.970$	5.428 $\pm 6.728$	2.194 $\pm 1.588$
盲腸 <sup>注2)</sup>	8.308 $\pm 1.236$	8.526 $\pm 1.642$	37.260 $\pm 9.899$	306.000 $\pm 230.000$	15.724* ± —	3.380 $\pm 2.134$
大腸 <sup>注2)</sup>	3.554 $\pm 0.235$	4.190 $\pm 1.429$	1.663 $\pm 0.456$	5.933 $\pm 6.523$	8.609 $\pm 4.034$	2.532 $\pm 1.344$

投与量は 4.80mg/808.0 $\mu\text{Ci}$ /kg である。

数値は 3 匹のラットの平均値 $\pm$ 標準偏差で示す。

\* : 2 匹のラットの平均値を示す。

注 1) : 大腿骨 1 本中のエトポシド総量を示す。

注 2) : 臓器及び内容物中のエトポシド総量を示す。



## (6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)<sup>22)</sup>

血漿に [<sup>3</sup>H]-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。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

エトポシドを静脈内及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及び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：GELP）が検出された。尿中にも同様の代謝物が検出された。

<参考>

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（GELP）が検出された。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率<sup>24, 25)</sup>

エトポシドはCYP3A4により代謝される。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

GELPは、HeLa細胞に対する増殖阻害活性を示さなかった。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

尿・胆汁・糞中排泄

### (2) 排泄率

エトポシドを5日間連続点滴静脈内投与したとき、5日間の尿中未変化体排泄率は32～61%であった<sup>3)</sup>。

<参考>

1) ラットに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを静脈内投与したとき、72時間までに尿中に24.0%、糞中に70.7%が排泄された<sup>26)</sup>。

2) イヌに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを静脈内投与したとき、72時間までに尿中に43.7%、糞中に31.3%が排泄された<sup>26)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

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

(解説)

該当資料なし

### 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、2.2 該当資料なし

2.3 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。

「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」、「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。 [11.1.1 参照]
  - 8.1.1 緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
  - 8.1.2 頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、投与開始日より約2週間後<sup>2,3)</sup>にあられる。

8.1.3 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、少なくとも3週間の休薬を行うこと。ただし、胚細胞腫瘍に対する標準的な確立された他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、16日間の休薬を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、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。

8.1.4 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

8.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告があるので、十分に注意すること<sup>27~32)</sup>。

8.4 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること<sup>33,34)</sup>。

#### 〈急性白血病〉

8.5 末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。

#### 〈悪性リンパ腫〉

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

（解説）

該当資料なし

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

骨髄抑制を増悪させることがある。[2.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.3 水痘患者

致命的全身症状があらわれるおそれがある。

（解説）

該当資料なし

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。

（解説）

該当資料なし

#### 〈参考〉

米国のエトポシド製剤（etoposide phosphate）の添付文書では腎機能の低下している患者に対する減量指針が示されている。

腎機能の低下している患者では、高い血中濃度が持続される恐れがあるので、下表を参考にして、クレアチニン・クリアランス値が50mL/min以下の患者では、投与量の調節が必要である。

クレアチニン・クリアランス	>50mL/min	15-50mL/min
エトポシド（投与量）	100%	75%

患者の状態と効果を観察しながら慎重に投与量を調整すること。

CCr<15mL/minの患者に投与したデータはない。このような患者では、さらなる減量を考慮すること。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。

(解説)

該当資料なし

### (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)

該当資料なし

<参考>

・避妊期間について

男性における化学療法終了後の精子損傷や染色体構造異常がみられなくなるまでの期間に関して統一した見解は得られておらず、複数の文献報告において化学療法終了後の避妊が推奨されているが、その期間は、精子形成の1サイクルに該当する3ヵ月以上とするものから数サイクルに相当する1年以上とするものまでである<sup>35~38)</sup>。

本剤については、上記の文献報告に加えて、化学療法剤の中でも精原細胞に直接的な影響を与えにくい薬物に分類されるとの報告<sup>39)</sup>があること、また本剤投与による精子異常に関する報告状況等から、CCDS\*では本剤投与終了から精子形成2サイクルに該当する6ヵ月以上の避妊を推奨している。

一方、女性においては、卵母細胞が完全に成熟して妊娠可能となるまで6ヵ月間を要するといわれており<sup>40)</sup>、男性同様に、CCDS\*において本剤投与終了から6ヵ月以上の避妊を推奨している。

・マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がなされている<sup>41)</sup>。

\*CCDS (Company Core Data Sheet、企業中核データシート) :

各国の添付文書を作成する際に基準となる文書であり、安全性情報、適応症、効能・効果、用法・用量、薬学的情報などの製品情報が記載されている。

## (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)

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

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

(解説)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

#### 〈効能共通〉

9.7.1 副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。なお、小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意すること。[11.1.1、11.1.3 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。

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

9.7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制の発現に十分注意し、慎重に投与すること。  
[11.1.1 参照]

(解説)

該当資料なし

## (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)

該当資料なし

## 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)

該当資料なし

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>
--

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 骨髄抑制</p> <p>汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（70.9%）、好中球減少（頻度不明）、血小板減少（33.7%）、出血（頻度不明）、貧血（46.7%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2、9.7.1、9.7.3 参照]</p> <p>11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）</p> <p>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。</p> <p>11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）</p> <p>発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.7.1 参照]</p>
--

(解説)

該当資料なし

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
肝 臓	AST 上昇、ALT 上昇	ビリルビン上昇、 Al-P 上昇、LDH 上昇	γ-GTP 上昇	
腎 臓		BUN 上昇、クレア チニン上昇、尿蛋白		
消 化 器	悪心・嘔吐 (54.7%)、 食欲不振 (48.5%)、口 内炎	下痢、腹痛、便秘		
過 敏 症		発疹		
皮 膚	脱毛 (74.3%)	そう痒	紅斑、色素沈着	
精神神経系		頭痛		しびれ、一過性皮質 盲
循 環 器		頻脈	心電図異常、血圧低下	不整脈
電 解 質				ナトリウム異常、ク ロール異常、カリウ ム異常、カルシウム 異常
そ の 他	倦怠感 (27.8%)、発熱	血清総蛋白減少	浮腫	注射部位反応 (発 赤、腫脹、疼痛、壊 死、硬結等)、顔面 潮紅、味覚異常

(解説)

該当資料なし



◇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〉

	注射剤		
	承認時	使用成績調査	注射剤の合計
調査症例数	561	4,025	4,586
副作用発現症例数	543	3,547	4,090
副作用発現件数	2,725	19,611	22,336
副作用発現症例率	96.79%	88.12%	89.18%

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	422 (75.22)	1,712 (42.53)	2,134 (46.53)
紅斑	1 ( 0.18)	3 ( 0.07)	4 ( 0.09)
痤瘡	3 ( 0.53)	—	3 ( 0.07)
癢痒感	7 ( 1.25)	9 ( 0.22)	16 ( 0.35)
脱毛	417 (74.33)	1,617 (40.17)	2,034 (44.35)
膿疱性皮疹	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
発疹	17 ( 3.03)	88 ( 2.19)	105 ( 2.29)
皮膚萎縮	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
色素沈着	1 ( 0.18)	8 ( 0.20)	9 ( 0.20)
発汗	2 ( 0.36)	—	2 ( 0.04)
皮膚障害	—	11 ( 0.27)	11 ( 0.24)
皮疹	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
かゆみ	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
蕁麻疹	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
皮膚落屑	—	—	—
爪変色	—	—	—
皮膚びらん	—	—	—

\* 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。

筋・骨格系障害	—	3 ( 0.07)	3 ( 0.07)
筋肉痛	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
背部痛	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
中枢・末梢神経系障害	17 ( 3.03)	214 ( 5.32)	231 ( 5.04)
肩こり	1 ( 0.18)	1 ( 0.02)	2 ( 0.04)
手指のこわばり	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
意識障害	—	3 ( 0.07)	3 ( 0.07)
知覚異常	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
錐体外路障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
頭痛	7 ( 1.25)	122 ( 3.03)	129 ( 2.81)
頭重	1 ( 0.18)	1 ( 0.02)	2 ( 0.04)
下肢しびれ	—	5 ( 0.12)	5 ( 0.11)
しびれ	—	6 ( 0.15)	6 ( 0.13)
四肢しびれ	—	5 ( 0.12)	5 ( 0.11)
手指しびれ	—	16 ( 0.40)	16 ( 0.35)
上肢しびれ	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
手足のしびれ	—	6 ( 0.15)	6 ( 0.13)
痴呆	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
めまい	3 ( 0.53)	6 ( 0.15)	9 ( 0.20)
頭のふらつき	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
末梢神経障害	5 ( 0.89)	36 ( 0.89)	41 ( 0.89)
視神経萎縮	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
舌のしびれ	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
舌のもつれ	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
振戦	—	—	—
ふらつき	—	—	—
立ちくらみ	—	—	—
顔面神経麻痺	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
嘔声	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
痙攣	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
背部痛	—	—	—
口唇しびれ感	—	—	—
下肢知覚異常	—	—	—

	注射剤		
	承認時	使用成績調査	注射剤の合計
自律神経系障害	—	3 ( 0.07)	3 ( 0.07)
発赤	—	3 ( 0.07)	3 ( 0.07)
聴覚・前庭障害	1 ( 0.18)	3 ( 0.07)	4 ( 0.09)
難聴	1 ( 0.18)	1 ( 0.02)	2 ( 0.04)
聴覚障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
耳鳴	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
その他の特殊感覚障害	—	5 ( 0.12)	5 ( 0.11)
味覚異常	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
味覚変化	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
にがみ	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
精神障害	—	7 ( 0.17)	7 ( 0.15)
眠気	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
不安	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
不眠 (症)	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
いらいら感	—	3 ( 0.07)	3 ( 0.07)
無言	—	—	—
インポテンス	—	—	—
ぼんやり	—	—	—
消化管障害	346 (61.68)	2,563 (63.68)	2,909 (63.43)
消化管出血	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
麻痺性イレウス	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
イレウス	—	3 ( 0.07)	3 ( 0.07)
悪心・嘔吐	—	—	—
嘔気	241 (38.15)	1,615 (40.12)	1,829 (39.88)
嘔吐	93 (16.58)	1,297 (32.22)	1,390 (30.31)
口角炎	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
下痢	50 ( 8.91)	231 ( 5.74)	281 ( 6.13)
口内炎	77 (13.73)	367 ( 9.12)	444 ( 9.68)
肛門疾患	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
肛門疼痛	2 ( 0.36)	—	2 ( 0.04)
しゃっくり	—	6 ( 0.15)	6 ( 0.13)
食欲不振	272 (48.48)	1,997 (49.61)	2,269 (49.48)
腸穿孔	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
腹痛	15 ( 2.67)	101 ( 2.51)	116 ( 2.53)
心窩部不快感	1 ( 0.18)	1 ( 0.02)	2 ( 0.04)
腹部不快感	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
便秘	11 ( 1.96)	70 ( 1.74)	81 ( 1.77)
腹部膨満感	2 ( 0.36)	6 ( 0.15)	8 ( 0.17)
腸管麻痺	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
口内異常感	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
胃不快感	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
胃痛	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
胸やけ	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
肛門周囲炎	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
耳下腺痛	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
耳下腺炎	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
消化性潰瘍	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
歯肉炎	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
限局性腭壊死	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
下血	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
胃潰瘍	—	—	—
吐血	—	—	—
口渇	—	—	—
肝臓・胆管系障害	105 (18.72)	659 (16.37)	764 (16.66)
肝機能障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
AST 上昇	71 (12.66)	421 (10.46)	492 (10.73)
ALT 上昇	88 (15.69)	492 (12.22)	580 (12.65)
血清ビリルビン上昇	7 ( 1.25)	153 ( 3.80)	160 ( 3.49)
γ-GTP 上昇	1 ( 0.18)	200 ( 4.97)	201 ( 4.38)

	注射剤		
	承認時	使用成績調査	注射剤の合計
代謝・栄養障害	89 (15.86)	223 ( 5.54)	312 ( 6.80)
AG 比異常	16 ( 2.85)	—	16 ( 0.35)
LDH 低下	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
Al-P 上昇	32 ( 5.70)	169 ( 4.20)	201 ( 4.38)
LDH 上昇	33 ( 5.88)	22 ( 0.55)	55 ( 1.20)
血糖上昇	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
血中尿酸上昇	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
血中カリウム低下	—	7 ( 0.17)	7 ( 0.15)
低カルシウム血症	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
低クロール血症	—	5 ( 0.12)	5 ( 0.11)
血清総蛋白減少	31 ( 5.53)	14 ( 0.35)	45 ( 0.98)
血中ナトリウム低下	—	12 ( 0.30)	12 ( 0.26)
電解質異常	20 ( 3.57)	—	20 ( 0.44)
尿糖	2 ( 0.36)	2 ( 0.05)	4 ( 0.09)
血清アミラーゼ上昇	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
血清アルブミン低下	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
高クロール血症	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
血清カリウム上昇	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
血清カルシウム低下	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
コリンエステラーゼ低下	—	—	—
心・血管障害 (一般)	5 ( 0.89)	16 ( 0.40)	21 ( 0.46)
心電図異常	4 ( 0.71)	14 ( 0.35)	18 ( 0.39)
血圧低下	1 ( 0.18)	2 ( 0.05)	3 ( 0.07)
心拍数・心リズム障害	9 ( 1.60)	49 ( 1.22)	58 ( 1.26)
心悸亢進	3 ( 0.53)	—	3 ( 0.07)
動悸	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
頻脈	7 ( 1.25)	44 ( 1.09)	51 ( 1.11)
不整脈	—	5 ( 0.12)	5 ( 0.11)
心室性期外収縮	—	3 ( 0.07)	3 ( 0.07)
血管 (心臓外) 障害	6 ( 1.07)	1 ( 0.02)	7 ( 0.15)
静脈炎	4 ( 0.71)	1 ( 0.02)	5 ( 0.11)
血管痛	3 ( 0.53)	—	3 ( 0.07)
呼吸器系障害	4 ( 0.71)	9 ( 0.22)	13 ( 0.28)
PaO <sub>2</sub> 低下	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
血痰	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
呼吸困難	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
息切れ	2 ( 0.36)	1 ( 0.02)	3 ( 0.07)
呼吸不全	1 ( 0.18)	1 ( 0.02)	2 ( 0.04)
喘鳴	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
肺炎	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
肺線維症	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
咳	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
間質性肺炎	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
赤血球障害	262 (46.70)	2,115 (52.55)	2,377 (51.83)
赤血球増多	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
貧血	262 (46.70)	1 ( 0.02)	263 ( 5.73)
赤血球減少	—	1,982 (49.24)	1,982 (43.22)
ヘマトクリット値低下	—	19 ( 0.47)	19 ( 0.41)
ヘモグロビン減少	—	2,031 (50.46)	2,031 (44.29)
網赤血球減少	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
白血球・網内系障害	398 (70.94)	2,756 (68.47)	3,154 (68.77)
顆粒球減少	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
骨髄抑制	—	8 ( 0.20)	8 ( 0.17)
白血球減少	398 (70.94)	2,742 (68.12)	3,140 (68.47)
白血球増多	—	3 ( 0.07)	3 ( 0.07)
好酸球増多	—	—	—
好中球減少	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
単球増多	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
リンパ球増多	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
汎血球減少症	—	5 ( 0.12)	5 ( 0.11)

	注射剤		
	承認時	使用成績調査	注射剤の合計
血小板・出血凝血障害	189 (33.69)	1,923 (47.78)	2,112 (46.05)
血小板増加	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
血小板減少	189 (33.69)	1,919 (47.68)	2,108 (45.97)
点状出血	—	3 ( 0.07)	3 ( 0.07)
出血傾向	—	5 ( 0.12)	5 ( 0.11)
鼻出血	1 ( 0.18)	4 ( 0.10)	5 ( 0.11)
肺出血	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
血栓性静脈炎	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
歯肉出血	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
泌尿器系障害	68 (12.12)	318 ( 7.90)	386 ( 8.42)
尿 NAG 上昇	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
血中クレアチニン上昇	15 ( 2.67)	114 ( 2.83)	129 ( 2.81)
クレアチニン・クリアランス低下	1 ( 0.18)	9 ( 0.22)	10 ( 0.22)
血尿	6 ( 1.07)	5 ( 0.12)	11 ( 0.24)
腎機能障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
蛋白尿	8 ( 1.43)	79 ( 1.96)	87 ( 1.90)
排尿困難	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
BUN 上昇	45 ( 8.02)	225 ( 5.28)	270 ( 5.89)
頻尿	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
急性腎不全	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
尿検査異常	—	—	—
女性生殖（器）障害	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
外陰膣炎	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
無月経	—	—	—
陰門潰瘍形成	—	—	—
一般の全身障害	207 (36.90)	979 (24.32)	1,186 (25.86)
頭痛	4 ( 0.71)	—	4 ( 0.09)
全身痛	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
アレルギー反応	1 ( 0.18)	2 ( 0.05)	3 ( 0.07)
赤血球沈降速度亢進	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
胸骨部痛	1 ( 0.18)	—	1 ( 0.02)
胸痛	1 ( 0.18)	5 ( 0.12)	6 ( 0.13)
下肢痛	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
腰痛	1 ( 0.18)	1 ( 0.02)	2 ( 0.04)
発熱	91 (16.22)	377 ( 9.37)	468 (10.20)
全身倦怠	156 (27.81)	733 (18.21)	889 (19.39)
浮腫	1 ( 0.18)	5 ( 0.12)	6 ( 0.13)
顔面潮紅	—	8 ( 0.20)	8 ( 0.17)
下肢脱力感	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
CRP 陽性	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
気分不良	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
アナフィラキシー・ショック	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
胸部圧迫痛	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
胸部不快感	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
顎痛	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
下肢浮腫	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
顔面熱感	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
体重減少	—	—	—
全身脱力	—	—	—
末梢性浮腫	—	—	—
適用部位障害	—	2 ( 0.05)	2 ( 0.04)
注射部炎症	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
注射部腫脹	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
注射部疼痛	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)

	注射剤		
	承認時	使用成績調査	注射剤の合計
抵抗機構障害	4 ( 0.71)	15 ( 0.37)	19 ( 0.41)
口唇ヘルペス	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
創部潰瘍	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
感染	2 ( 0.36)	1 ( 0.02)	3 ( 0.07)
誘発感染症	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
帯状疱疹	—	6 ( 0.15)	6 ( 0.13)
アスペルギルス症	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
咽頭痛	2 ( 0.36)	1 ( 0.02)	3 ( 0.07)
敗血症	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
単純疱疹	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)
カンジダ症	—	1 ( 0.02)	1 ( 0.02)

#### ◇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 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）に比べて発現頻度が明らかに高かった。

#### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

#### 10. 過量投与

設定されていない

#### 11. 適用上の注意

##### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので予め 100mg あたり 250mL 以上の生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。
- 14.1.2 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

##### 14.2.1 投与経路

皮下、筋肉内には投与しないこと。

##### 14.2.2 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。

##### 14.2.3 投与速度

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

### 14.3 その他

- 14.3.1 本剤を希釈せずに用いると、ポリウレタン製のカテーテルでは、亀裂を生じ漏出するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること<sup>42)</sup>。
- 14.3.2 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等を使用した場合、DEHP が溶出するので、DEHP を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避けること<sup>43)</sup>。
- 14.3.3 本剤を希釈せずに用いると、セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。
- 14.3.4 本剤を希釈せずに用いると、アクリル又は ABS 樹脂（アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンの重合体）製のプラスチック器具に、ひび割れが発生し漏出するので、アクリル又は ABS 樹脂製のプラスチック器具の使用を避けること。
- 14.3.5 ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるので注意すること。

(解説)

該当資料なし

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

小児悪性固形腫瘍において、網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児、新生児、乳児、幼児にはエトポシドとして1日量を5mg/kg、肝芽腫に対し体重10kg未満の小児等にはエトポシドとして1日量を3.3mg/kgとした報告がある<sup>44, 45)</sup>。

(解説)

該当資料なし

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 動物実験（イヌ、ラット）で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1ヵ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3ヵ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。[9.4.1 参照]
- 15.2.2 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。[9.4.3 参照]
- 15.2.3 マウスに本剤10mg/kg以上を投与した結果、マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がある。[9.4.3 参照]

(解説)

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 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）

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>46)</sup>

##### ●単回投与毒性試験 (LD<sub>50</sub>・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
♀		105	169	2480
ラット (SD 系、6 週齢)	♂	58	>200	>2000
	♀	60	>200	>2000
ウサギ (JW-NIBS、4～5 ヶ月齢)	♂	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<sup>47~50)</sup>

## ●反復投与試験①

動物	ラット		イヌ*
	静脈内	経口	静脈内
投与経路			
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 <sup>a)</sup> (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> <sup>b)</sup> , 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				
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 ヶ月間 <sup>a)</sup>	6 ヶ月間	6 ヶ月間	6 ヶ月間
回復期間	2 ヶ月間	3 ヶ月間	3 ヶ月間	3 ヶ月間
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 <sup>b)</sup>	雄生殖器以外回復 <sup>c)</sup>	回復又はその傾向	雄生殖器以外回復 <sup>d)</sup>
無影響量 (mg/kg/日)	<u>0.05</u> <sup>♂</sup> , <u>0.15</u> <sup>♀</sup> , 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> <sup>♂</sup> , 0.73 <sup>♀</sup> , 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) エトポシドの局所障害は急性毒性試験で確認されており、1 ヶ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 ヶ月間と判断し、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) 遺伝毒性試験

#### 遺伝子変異原性<sup>51)</sup>

##### 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*<sup>+</sup> 及び M45 *rec*<sup>-</sup> 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。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>52~57)</sup>

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

### (6) 局所刺激性試験

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)

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 溶血性<sup>58)</sup>

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

#### 2) 抗原性試験<sup>59)</sup>

各種抗原性試験結果から、エトポシド及び溶媒は抗原性陰性と判定された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ペプシド注 100mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エトポシド 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

<参考>

残液の処理法：焼却により分解する

### 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：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ラステット<sup>®</sup>注 100mg/5mL

### 7. 国際誕生年月日

1976年2月17日 (Switzerland/Lichtenstein)

### 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
旧販売名 ペプシド注	1987年3月31日	62AMY86	1987年5月28日	1987年5月28日
販売名変更 ペプシド注 100mg	2006年7月24日	21800AMX10587000	2006年12月8日	2006年12月8日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

### 効能又は効果追加

- 2004年5月31日 胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）
- 2005年2月14日 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）
- 2019年3月26日 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

### 用法及び用量追加

- 2004年5月31日 胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量 100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を5日間連続点滴静注し、16日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
- 2005年2月14日 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量 100～150mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を3～5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
- 2019年3月26日 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置の場合再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1995年3月9日

再審査結果：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

## 11. 再審査期間

6年（1987年3月31日～1993年3月30日、終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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
ペブシド注 100mg	4240403A2050	4240403A2050	109192203	620004760

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 柳沢孝次 他：エトポシド注の各種輸液希釈後の結晶析出に関する検討，新薬と臨床. 1996 ; 45 (5) : 999-1002
- 2) 木村禧代二 他：NK-171 第 1 相試験，癌と化学療法. 1985 ; 12 (4) : 851-856 (PMID:2985006)
- 3) 涌井昭 他：静注による VP-16-213 (Etoposide) の第 I 相試験，癌と化学療法. 1986 ; 13 (2) : 319-329 (PMID:3947109)
- 4) 門政男 他：共同研究による Etoposide (VP16) 注射剤の原発性肺癌に対する Phase II study, 癌と化学療法. 1986 ; 13 (1) : 116-121 (PMID:3002282)
- 5) 今野淳 他：小細胞癌を中心とした切除不能肺癌に対する VP16-213 の Phase II study, 癌と化学療法. 1986 ; 13 (4 Pt 1) : 931-937 (PMID:3008671)
- 6) 森山美昭 他：悪性リンパ腫および急性白血病に対する Etoposide (VP16) 点滴静注投与の Phase II study, 臨床血液. 1985 ; 26 (11) : 1774-1784
- 7) 鈴木騏一 他：Etoposide (VP16) の尿路性器悪性腫瘍に対する Phase II study, 癌と化学療法. 1986 ; 13 (9) : 2772-2779 (PMID:3753024)
- 8) 竹内正七 他：絨毛性疾患に対する Etoposide (NK171) の Phase II study, 日本癌治療学会誌. 1986 ; 21 (6) : 1266-1276
- 9) 古瀬清行 他：肺小細胞癌に対する Etoposide (NK171) 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 (PMID:3000299)
- 10) 木村禧代二：NK171 第 2 相試験，癌と化学療法. 1985 ; 12 (10) : 2011-2017 (PMID:2996442)
- 11) 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. 1986 ; 13 (3 Pt 1) : 496-501 (PMID:3954373)
- 12) 阿曾佳郎 他：癌の臨床. 1985 ; 31 (8) : 944-952
- 13) Chen, G. L. et al. : Nonintercalative Antitumor Drugs Interfere with the Breakage-Reunion Reaction of Mammalian DNA Topoisomerase II, J. Biol. Chem. 1984 ; 259 (21) : 13560-13566 (PMID:6092381)
- 14) Izumi, Y. et al. : Effect of VP-16 on Cell Growth and Metabolism of Nucleic Acids in Mouse Leukemia L-1210 Cells and on the Activity of DNA polymerase I of E.coli, Acta Haematol. Jpn. 1985 ; 48 (6) : 1371-1380
- 15) Wozniak, A. J. et al. : DNA damage as a basis for 4'-demethylepipodophyllotoxin-9-(4,6-O-ethylidene-beta-D-glucopyranoside) (etoposide) cytotoxicity, Cancer Res. 1983 ; 43 (1) : 120-124 (PMID:6847761)
- 16) Krishan, A. et al. : Cytofluorometric Studies on the Action of Podophyllotoxin and Epipodophyllotoxins (VM-26, VP-16-213) on the Cell Cycle Traverse of Human Lymphoblasts, J. Cell. Biology. 1975 ; 66 (3) : 521-530
- 17) 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. 1985 ; 12 (11) : 2190-2195 (PMID:2415068)
- 18) 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. 1986 ; 87 (1) : 53-66
- 19) 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. 1995 ; 5 (12) : 2175-2185
- 20) Dombrowsky, P. et al. : Schedule Dependency of the Antileukemic Activity of the Podophyllotoxin-Derivative VP16-213 (NSC-141540) in L1210 Leukemia, Acta. Pathol. Microbiol. Scand. A. 1973 ; 81 (5) : 715-724 (PMID: 4771975)
- 21) 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. 1985 ; 12 (12) : 2331-2337 (PMID:4073928)
- 22) Pfeffer, M. et al. : ETOPOSIDE (VP16), Academic Press, Inc. (London) Ltd. 1984 ; p.127-140
- 23) 中井由実 他：Etoposide のラットにおける分布，薬物動態. 1986 ; 1 (2) : 103-122
- 24) Relling, MV. et al. : Human cytochrome P450 metabolism of teniposide and etoposide, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992 ; 261 (2) : 491-496 (PMID:1578365)

- 25) Relling, MV. et al. : O-demethylation of epipodophyllotoxins is catalyzed by human cytochrome P450 3A4, *Mol. Pharmacol.* 1994 ; 45 (2) : 352-358 (PMID:8114683)
- 26) 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. 1986 ; 1 (2) : 123-142
- 27) Ratain, M. J. 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, C. H. 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 他 : 骨髄移植併用療法後 MDS に陥った進行神経芽腫の経験, *小児外科.* 1995 ; 27 (10) : 1246-1251
- 32) 平林一美 他 : 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) Pein, F. et al. : Etoposide and carboplatin: a highly effective combination in relapsed or refractory Wilms' tumor--a phase II study by the French Society of Pediatric Oncology, *J. Clin. Oncol.* 1994 ; 12 (5) : 931-936 (PMID: 8164044)
- 34) Czauderna, P. et al. : Venoocclusive liver disease (VOD) as a complication of Wilms' tumour management in the series of consecutive 206 patients, *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2000 ; 10 (5) : 300-303 (PMID:11194540)
- 35) Nangia, AK. et al. : Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients, *Fertil. Steril.* 2013 ; 100 (5) : 1203-1209 (PMID:24182555)
- 36) 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)
- 37) Morris, ID. : Sperm DNA damage and cancer treatment, *Int. J. Androl.* 2002 ; 25 (5) : 255-261 (PMID:12270021)
- 38) Petersen, PM. et al. : Gonadal function in men with testicular cancer : biological and clinical aspects, *APMIS.* 1998 ; 106 (1) : 24-36 (PMID:9524559)
- 39) Meistrich, ML. : Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans, *Fertil. Steril.* 2013 ; 100 (5) : 1180-1186 (PMID:24012199)
- 40) 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)
- 41) Palo, A.K. et al. : Etoposide-induced cytogenotoxicity in mouse spermatogonia and its potential transmission, *J. Appl. Toxicol.* 2005 ; 25 (2) : 94-100 (PMID:15744785)
- 42) 横山晴子 他 : エトポシド (VP-16) 注射液の持続注入時に発生したポリウレタン製カテーテル亀裂の要因に関する検討, *薬学雑誌.* 1998 ; 118 (12) : 581-588 (PMID:9921266)
- 43) 幸保文治 : 輸液関連システムに対するエトポシド注射液の影響-シリンジ, 三方活栓, エクステンションチューブ, 静脈カテーテルについて, *医学と薬学.* 1998 ; 40 (5) : 857-868
- 44) Friedman, D. L. et al. : Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma, *J. Clin. Oncol.* 2000 ; 18 (1) : 12-17 (PMID:10623688)
- 45) Katzenstein, H. M. et al. : Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a pediatric oncology group phase II study, *J. Clin. Oncol.* 2002 ; 20 (16) : 3438-3444 (PMID:12177104)
- 46) 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.* 1986 ; 11 (Suppl. I) : 1-16 (PMID:3761389)
- 47) 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.* 1986 ; 11 (Suppl. I) : 17-49 (PMID:3761392)
- 48) 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.* 1986 ; 11 (Suppl. I) : 51-87 (PMID:3761400)

- 49) 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. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 89-122 (PMID:3761401)
- 50) 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 ヶ月間反復静脈内投与による毒性—, J. Toxicol. Sci. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 123-161 (PMID:3761390)
- 51) 中名生宏 他：Etoposide (VP16-213) 及び Teniposide (VM-26) の変異原性試験, J. Toxicol. Sci. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 301-310 (PMID:3761399)
- 52) 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. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 177-194 (PMID:3761393)
- 53) 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. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 195-225, (PMID:3761394)
- 54) 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. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 227-239 (PMID:3761395)
- 55) 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. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 241-261 (PMID:3761396)
- 56) 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. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 263-279 (PMID:3761397)
- 57) 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. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 281-300 (PMID:3761398)
- 58) 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. 1986 ; 87 (1), 77-88
- 59) 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. 1986 ; 11 (Suppl. I) : 163-176 (PMID:3761391)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	販売企業名	効能効果	用法用量	規格・容量
USA	ETOPOSIDE injection	Accord Healthcare Inc.	Refractory Testicular Tumors Small Cell Lung Cancer	The usual dose of Etoposide Injection USP in testicular cancer in combination with other approved chemotherapeutic agents ranges from 50 to 100 mg/m <sup>2</sup> /day on days 1 through 5 to 100 mg/m <sup>2</sup> /day on days 1, 3, and 5. In small cell lung cancer, the Etoposide Injection USP dose in combination with other approved chemotherapeutic drugs ranges from 35 mg/m <sup>2</sup> /day for 4 days to 50 mg/m <sup>2</sup> /day for 5 days.	100 mg/5 mL/Vial 250 mg/12.5 mL/Vial 500 mg/25 mL/Vial 1 g/50 mL/Vial
EU	Etopophos	H2-Pharma, LLC	testicular cancer, including cancer that is resistant to treatment or has come back small-cell lung cancer Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma acute myeloid leukaemia high-risk gestational trophoblastic neoplasia as first- and second-line treatments non-epithelial ovarian cancer	Refractory testicular tumors: 50 to 100 mg/m <sup>2</sup> per day administered intravenously over 5 minutes to 3.5 hours on days 1 through 5, or 100 mg/m <sup>2</sup> administered intravenously over 5 minutes to 3.5 hours on days 1, 3, and 5. Small cell lung cancer: 35 mg/m <sup>2</sup> per day administered intravenously over 5 minutes to 3.5 hours for 4 days or 50 mg/m <sup>2</sup> per day administered intravenously over 5 minutes to 3.5 hours for 5 days.	100 mg etoposide/Vial
AUSTRALIA	Etopophos	Link Medical Products Pty Ltd	1. Small cell carcinoma of the lung 2. Acute monocytic and myelomonocytic leukaemia 3. Hodgkin's disease 4. Non-Hodgkin's lymphoma 5. Testicular tumours	ETOPOPHOS is administered by slow intravenous infusion. ETOPOPHOS SHOULD NOT BE GIVEN BY RAPID INTRAVENOUS INJECTION. The usual dose for etoposide is 50 to 100 mg/m <sup>2</sup> /day, days 1 to 5 or 100-150 mg/m <sup>2</sup> /day, days 1, 3 and 5 every 3 to 4 weeks in combination with other agents approved for use in the disease to be treated. Dosage should be modified to take into account the myelosuppressive effects of other medications in the combination or the effects of prior X ray therapy or chemotherapy which may have compromised bone marrow reserve. ETOPOPHOS may be infused over 5-210 minutes. Contains no antimicrobial agent. The reconstituted solution is for single use only. Discard any residue.	100 mg/Vial 500 mg/Vial 1 g/Vial

(2023年10月現在)

## 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、米国 FDA、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

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.

<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname>>

(2023/11/1 アクセス)



## **XⅢ. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

該当しない

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当しない

### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

