

## 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 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

**ベプシド<sup>®</sup> カプセル50mg**  
**ベプシド<sup>®</sup> カプセル25mg**  
**VEPESID<sup>®</sup> CAPSULES**

剤 形	硬カプセル
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	ベプシドカプセル50mg：1カプセル中にエトポシド 50mg 含有 ベプシドカプセル25mg：1カプセル中にエトポシド 25mg 含有
一 般 名	和名：エトポシド（JAN） 洋名：Etoposide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年5月14日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：1994年7月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：クリニジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	クリニジェン株式会社 カスタマーセンター フリーダイヤル：0120-192-109 受付時間：平日9時～17時30分（土・日・祝日・当社休日を除く）

本 IF は 2020 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

®：登録商標

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

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

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

#### [IFの様式]

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

#### [IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂)

## 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	6	1. 効能又は効果	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 用法及び用量	15
<b>II. 名称に関する項目</b>		3. 臨床成績	15
1. 販売名	8	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
2. 一般名	8	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	47
3. 構造式又は示性式	8	2. 薬理作用	47
4. 分子式及び分子量	8	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
5. 化学名（命名法）	8	1. 血中濃度の推移・測定法	52
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	2. 薬物速度論的パラメータ	55
7. CAS登録番号	8	3. 吸収	57
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		4. 分布	57
1. 物理化学的性質	9	5. 代謝	60
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	6. 排泄	60
3. 有効成分の確認試験法	10	7. トランスポーターに関する情報	61
4. 有効成分の定量法	11	8. 透析等による除去率	61
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
1. 剤形	12	1. 警告内容とその理由	62
2. 製剤の組成	12	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	62
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	13	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	62
4. 製剤の各種条件下における安定性	13	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	62
5. 調製法及び溶解後の安定性	13	5. 慎重投与内容とその理由	63
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	63
7. 溶出性	13	7. 相互作用	64
8. 生物学的試験法	13	8. 副作用	65
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	9. 高齢者への投与	72
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	73
11. 力価	14	11. 小児等への投与	74
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	74
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14	13. 過量投与	74
14. その他	14		

14. 適用上の注意	74
15. その他の注意	74
16. その他	74
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	75
2. 毒性試験	76
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	80
2. 有効期間又は使用期限	80
3. 貯法・保存条件	80
4. 薬剤取扱い上の注意点	80
5. 承認条件等	80
6. 包装	80
7. 容器の材質	80
8. 同一成分・同効薬	81
9. 国際誕生年月日	81
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	81
11. 薬価基準収載年月日	81
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	81
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	81
14. 再審査期間	82
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	82
16. 各種コード	82
17. 保険給付上の注意	82
<b>X I . 文献</b>	
1. 引用文献	83
2. その他の参考文献	86
<b>X II . 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	87
2. 海外における臨床支援情報	88
<b>X III . 備考</b>	
その他の関連資料	89

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

エトポシドはメギ科の植物 *Podophyllum peltatum* あるいは *P. emodi* の根茎から抽出した結晶性成分であるポドフィロトキシンを原料とし、1966年に初めて合成された抗悪性腫瘍剤である。1971年スイスの Keller-Juslén らは、ポドフィロトキシンの各種誘導体の抗腫瘍効果並びに毒性の検討結果を報告し、1973年に Stähelin はエトポシドが最も有望なものとして報告した。その後欧米各国でエトポシドの臨床研究が活発に進められた結果、経口投与及び静脈内投与のいずれにおいても肺小細胞癌、悪性リンパ腫などに有効であることが立証され、スイス、ドイツ、米国等多数の国において承認されている。

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

さらに経口剤の従来の用法・用量（5日間連続経口投与）に加え、エトポシドの殺細胞効果が濃度依存性と時間依存性であることから、エトポシドを21日間連続経口投与し1～2週間休薬する方法が各国で各種腫瘍に対し検討されはじめ、国内においては1991年より臨床試験を開始し、悪性リンパ腫においてその有効性が示され、1996年9月に用法・用量の追加が承認された。また子宮頸癌については1992年より臨床試験を開始し、2000年6月に効能・効果の追加が21日間連続経口投与の用法・用量で承認された。その後、2000年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に剤形と単位の表示を含めることとし、2007年5月14日にベプシドカプセル50mg、ベプシドカプセル25mgとして承認された。また、がん化学療法後に増悪した卵巣癌に対して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき、公知申請を行い、2012年2月に承認を取得した。

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

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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

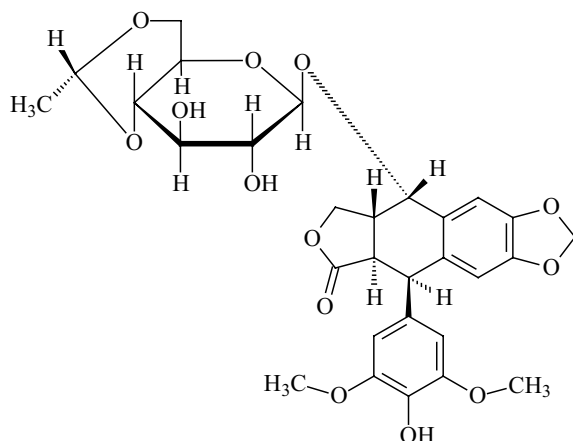
- (1) エトポシドは植物由来のポドフィロトキシンの半合成誘導体であるが、マイクロチューブルス形成阻害作用がない。毒性標的器官はリンパ系、造血系、雄生殖器及び消化器系である。(47、48頁参照)
  - (2) エトポシドは各種可移植性腫瘍に対し効果がみられ、広い抗腫瘍スペクトラムを有する (*in vitro, in vivo*)。(48～50頁参照)
  - (3) エトポシドは細胞周期のS期後半からG<sub>2</sub>期にある細胞に対して殺細胞作用を示す。その作用機序はDNA構造変換を行う酵素トポイソメラーゼⅡの活性を阻害する等が考えられる。(47、48頁参照)
  - (4) 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。(48頁参照)
  - (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。(62～66頁参照)
  - (6) 5日間連続投与：総症例1,648例（承認時375例及び市販後調査1,273例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は75.9%であり、主なものは白血球減少48.2%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）30.9%、血小板減少20.3%、脱毛32.6%、食欲不振28.0%、嘔気20.7%、嘔吐9.7%、倦怠感9.4%、口内炎5.8%であった。（承認時から再審査終了時及び剤型追加承認時）（65～73頁参照）
  - (7) 21日間連続投与：総症例181例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は96.7%であり、主なものは白血球減少75.1%、ヘモグロビン減少65.7%、血小板減少14.9%、脱毛59.1%、食欲不振51.4%、悪心・嘔吐42.0%、倦怠感30.9%、口内炎13.8%等であった。（承認時）（65～73頁参照）
- 子宮頸癌を対象としたシスプラチンとの併用投与による製造販売後臨床試験の安全性評価対象30例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は100%であり、主なものは悪心93.3%、食欲不振80.0%、倦怠感60.0%、脱毛症60.0%、下痢26.7%、便秘23.3%、白血球減少90.0%、ヘモグロビン減少80.0%、赤血球減少76.7%、AST（GOT）上昇26.7%、ALT（GPT）上昇26.7%、 $\gamma$ -GTP上昇20.7%等であった。
- 子宮頸癌を対象とした使用成績調査の安全性評価対象278例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は57.2%であり、主なものは脱毛15.1%、悪心14.0%、嘔吐5.4%、白血球減少27.3%、貧血9.0%、ヘモグロビン減少4.0%、血小板減少3.6%であった。（子宮頸癌再審査終了時）（65～73頁参照）

## II. 名称に関する項目

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

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

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：588.56

### 5. 化学名 (命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：VP - 16

### 7. CAS登録番号

33419-42-0



## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

エトポシドは白色の結晶又は結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

#### (3) 吸湿性

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

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 約260℃（分解）

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

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

#### ●エトポシドの分配係数（20±2℃）

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

#### (7) その他の主な示性値

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

（乾燥物に換算したもの0.1g、メタノール、20mL、100mm）

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

### ●安定性試験成績

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

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	28日間	経時的に含量が低 下し、分解物の生 成が認められた
	第1液		24時間	
	第2液		24時間	

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（picroELP）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シン-9-β-D-グルコピラノシド（LP）及び4'-デメチルエピポドフィロトキシシン（epiDP）であった。

## 3. 有効成分の確認試験法

(1) 本品のメタノール溶液（1 → 10000）につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長282～286nmに吸収の極大を示し、波長290nm付近に吸収の肩を示す。

- (2) 本品及びエトポシド標準品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルとエトポシド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法

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

エトポシド ( $C_{29}H_{32}O_{13}$ ) の量 (mg)

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

内標準溶液 2,6-ジクロフェノールのメタノール溶液 (3 → 2500)

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：290nm）

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

カラム温度：35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

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

流量：エトポシドの保持時間が約20分になるように調整する。



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

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

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

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

#### (2) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法により試験するとき、カプセル剤の試験に適合する。

#### (3) 識別コード

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

(1. 剤形 (1) の表参照)

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

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

#### (2) 添加物

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

#### (3) その他

該当資料なし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

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

測定項目：外観、確認試験（UV）、pH、含量

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 7. 溶出性

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

### 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

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

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

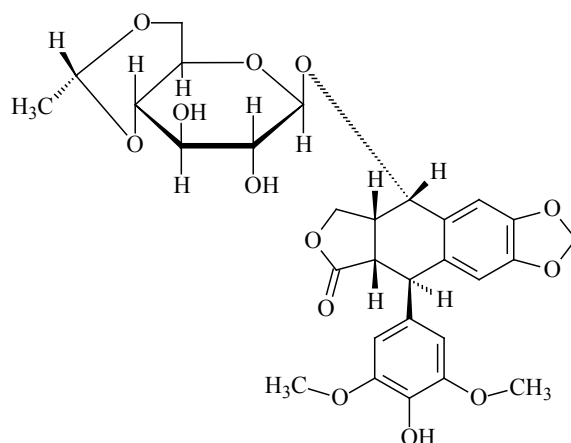
高速液体クロマトグラフ法により測定する。

## 11. 力価

該当資料なし

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

熱苛酷条件においてPicroELP（ピクロエトポシド）に分解する。



## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

卵巣癌に対して本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

#### [設定理由]

該当資料なし

### 2. 用法及び用量

#### (1) 肺小細胞癌

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

#### (2) 悪性リンパ腫

患者の状態に応じA法又はB法を選択する。

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

#### (3) 子宮頸癌

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

なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。

#### (4) がん化学療法後に増悪した卵巣癌

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

なお、患者の状態により適宜減量する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

## (2) 臨床効果<sup>1)~12)</sup>

### 単独投与

#### 単回経口投与の適応疾患別奏効率（解析対象例：312例、社内集計）

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

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

\* 軟：軟カプセル（ペプシドカプセル） 硬：硬カプセル（ペプシドカプセル）

\*\* 木村：木村の悪性リンパ腫治療効果判定基準

日癌治：日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準

著効：完全寛解、有効：不完全寛解、不変・進行：無寛解

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

### 併用投与

#### 併用経口投与の適応疾患別奏効率（解析対象例：24例、社内集計）

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

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

\* 硬：硬カプセル（ペプシドカプセル）

\*\* 日癌治：日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準

#### 効果判定基準：

1. 肺小細胞癌の効果判定は経口投与の硬カプセル剤を用いた試験では日本肺癌学会「原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法及び放射線療法の腫瘍効果判定基準」に、その他の試験では小山・斉藤斑「固形がん化学療法直接判定基準」に準じて行った。
2. 睾丸腫瘍、膀胱癌の効果判定は小山・斉藤斑「固形がん化学療法直接判定基準」に準じて行った。



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

### (3) 臨床薬理試験

#### 1) 忍容性試験

該当資料なし

#### 2) 薬力学的試験

該当資料なし

#### 3) QT/QTc評価試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験

#### 1) 5日間連日投与<sup>13)、14)</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白血球減少であり、最大許容量は1日250mg/bodyであった。また、白血球減少の最低値は約2週後、回復に約1週が必要で繰り返し投与には3週間隔が必要であることより、臨床第Ⅱ相試験で推奨される用法・用量としては、1日200mg/bodyを5日間連日経口投与を3週ごとに繰り返すこととした。

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

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、2. 用法及び用量」を参照すること。

## 2) 21日間連日投与<sup>15)</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白血球減少であり、最大許容量は1日75mg/bodyであった。臨床第Ⅱ相試験で推奨される用法・用量としては、1日75mg/bodyを21日間連日経口投与し、1週間休薬することとした。ただし、体表面積が $1.5\text{m}^2$ 未満および強力な前治療が施行された症例には重篤な白血球減少が発現することを考慮し、1日50mg/bodyとした。

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

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、2. 用法及び用量」を参照すること。

### 3) 臨床上的指標を用いた初期の試験

#### ①肺小細胞癌に対する小型化硬カプセル剤の経口投与試験<sup>1)</sup>

目的	肺小細胞癌に対する検討																																																																																																
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																
対象	肺小細胞癌患者 20例 (完全例: 17例)																																																																																																
主な登録基準	①同意が得られている症例 ②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 ③測定可能病変または評価可能病変を有すること ④前治療の影響が認められないこと ⑤performance status (P.S.) が0～3の症例 ⑥年齢: 15歳以上80歳以下																																																																																																
主な除外基準	①骨髄、肝臓、腎臓に重篤な障害および合併症がある症例																																																																																																
試験方法	原則として以下の投与方法で2クール実施することとした。単独療法の場合、175～200mg/bodyを5日間連続投与し、3週間休薬した。併用療法の場合、1日投与量を100mg/m <sup>2</sup> 以上とした。																																																																																																
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><b>抗腫瘍効果</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>MR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>奏効率: %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>完全例</td> <td>17</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>17.6</td> </tr> <tr> <td colspan="8">単独・併用療法別</td> </tr> <tr> <td>単独</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>0/4</td> </tr> <tr> <td>併用(白金製剤11例)</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>23.1</td> </tr> <tr> <td colspan="8">前治療有無別</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>3/9</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>0/8</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>【安全性】</b> 副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>単独 (n=4)</th> <th>併用 (n=13)</th> <th>全体 (n=17)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>食欲不振</td> <td>2</td> <td>10(76.9)</td> <td>12(70.6)</td> </tr> <tr> <td>悪心・嘔吐</td> <td>1</td> <td>8(61.5)</td> <td>9(52.9)</td> </tr> <tr> <td>脱毛*</td> <td>1</td> <td>7(58.3)</td> <td>8(53.3)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>0</td> <td>6(46.2)</td> <td>6(35.3)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>0</td> <td>1( 7.7)</td> <td>1( 5.9)</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>0</td> <td>1( 7.7)</td> <td>1( 5.9)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>0</td> <td>1( 7.7)</td> <td>1( 5.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>例 (%), *単独投与3例、併用投与12例の解析</p>	項目	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率: %	完全例	17	0	3	3	8	3	17.6	単独・併用療法別								単独	4	0	0	0	1	3	0/4	併用(白金製剤11例)	13	0	3	3	7	0	23.1	前治療有無別								なし	9	0	3	3	3	0	3/9	あり	8	0	0	0	5	3	0/8	項目	単独 (n=4)	併用 (n=13)	全体 (n=17)	食欲不振	2	10(76.9)	12(70.6)	悪心・嘔吐	1	8(61.5)	9(52.9)	脱毛*	1	7(58.3)	8(53.3)	倦怠感	0	6(46.2)	6(35.3)	下痢	0	1( 7.7)	1( 5.9)	口内炎	0	1( 7.7)	1( 5.9)	発熱	0	1( 7.7)	1( 5.9)
項目	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率: %																																																																																										
完全例	17	0	3	3	8	3	17.6																																																																																										
単独・併用療法別																																																																																																	
単独	4	0	0	0	1	3	0/4																																																																																										
併用(白金製剤11例)	13	0	3	3	7	0	23.1																																																																																										
前治療有無別																																																																																																	
なし	9	0	3	3	3	0	3/9																																																																																										
あり	8	0	0	0	5	3	0/8																																																																																										
項目	単独 (n=4)	併用 (n=13)	全体 (n=17)																																																																																														
食欲不振	2	10(76.9)	12(70.6)																																																																																														
悪心・嘔吐	1	8(61.5)	9(52.9)																																																																																														
脱毛*	1	7(58.3)	8(53.3)																																																																																														
倦怠感	0	6(46.2)	6(35.3)																																																																																														
下痢	0	1( 7.7)	1( 5.9)																																																																																														
口内炎	0	1( 7.7)	1( 5.9)																																																																																														
発熱	0	1( 7.7)	1( 5.9)																																																																																														

**臨床検査値異常**

項目	単独 (n=4)	併用 (n=13)	全体 (n=17)
白血球減少	3	13(100)	16(94.1)
ヘモグロビン減少	2	8(61.5)	10(58.8)
血小板減少	0	7(53.8)	7(41.2)
GOT上昇	0	2(15.4)	2(11.8)
GPT上昇	0	2(15.4)	2(11.8)
ALP上昇	0	1( 7.7)	1( 5.9)
LDH上昇	0	1( 7.7)	1( 5.9)
総蛋白減少	0	1( 7.7)	1( 5.9)

例 (%)

**血液毒性**

項目	発現例数	Grade			
		1	2	3	4
白血球減少	16	4(25.0)	5(31.3)	6(37.5)	1(6.3)
ヘモグロビン減少	10	4(40.0)	4(40.0)	2(20.0)	0
血小板減少	7	3	2	1	1

例 (%)

注) 肺小細胞癌に対する本剤の承認された用法及び用量は「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照すること。

②悪性リンパ腫に対する小型化硬カプセル剤の経口投与<sup>2)</sup>

目的	悪性リンパ腫に対する検討						
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 15例（完全例：11例）						
主な登録基準	①病理組織学的に悪性リンパ腫と診断されている患者 ②測定可能病変または評価可能病変を有すること ③年齢：15歳以上79歳以下 ④performance status (P.S.) が0～3の症例						
主な除外基準	重篤な骨髄・肝・腎機能障害および合併症のある症例						
試験方法	NK171s（エトポシド小型化硬カプセル剤）を用い、原則として下表のとおり投与した。						
	1) 1コース（3コース）						
	薬剤名	投与量	投与経路	投与日：日	投与時期		
				1週	2週	3週	
NK171s	50mg/body	p.o.	1～7	↓↓↓↓↓↓↓↓			
ADM	40mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1	↓			
CPM	350mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1	↓			
PCZ	100mg/m <sup>2</sup>	p.o.	8～12		↓↓↓↓↓↓		
PDS	40mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1～5,8～12	↓↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓↓		
VCR	1mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1,8	↓	↓		
MTX	200mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8		↓		
BLM	10mg/m <sup>2</sup>	i.v.	15				↓
2) 2コース（4コース）							
薬剤名	投与量	投与経路	投与日：日	投与時期			
				4週	5週	6週	
NK171s	100mg/m <sup>2</sup>	p.o.	22～26	↓↓↓↓↓↓			
ADM	40mg/m <sup>2</sup>	i.v.	22	↓			
CPM	100mg/m <sup>2</sup>	p.o.	22～28	↓↓↓↓↓↓↓↓			
PCZ	100mg/m <sup>2</sup>	p.o.	29～33		↓↓↓↓↓↓		
PDS	40mg/m <sup>2</sup>	p.o.	22～26,29～33	↓↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓↓		
VCR	1mg/m <sup>2</sup>	i.v.	22,29	↓	↓		
MTX	200mg/m <sup>2</sup>	i.v.	29		↓		
BLM	10mg/m <sup>2</sup>	i.v.	36				↓
ADM：doxorubicin、CPM：Cyclophosphamide、PCZ：Procarbazine、PDS：Prednisolone、VCR：Vincristine、MTX：Methotrexate、BLM：Bleomycin							
結果	【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	NC	PD	有効率：%
	完全例	11	7	2	2	0	81.8(9/11)
病期	IA	1	1	0	0	0	1/1
	IIA	3	3	0	0	0	3/3
	IIIA	3	2	1	0	0	3/3
	IVA	1	1	0	0	0	1/1
	IVB	3	0	1	2	0	1/3
前治療	なし	4	3	1	0	0	4/4
	あり	7	4	1	2	0	5/7

**【安全性】**

副作用（解析例数：12例）

項目		発現例数(%)
副作用症状	食欲不振	3(25.0)
	悪心・嘔吐	3(25.0)
	倦怠感	3(25.0)
	脱毛	3(25.0)
	発熱	1( 8.3)
臨床検査値異常	白血球減少	11(91.7)
	ヘモグロビン減少	10(83.3)
	血小板減少	7(58.3)
	GOT上昇	4(33.3)
	GPT上昇	4(33.3)

注) 悪性リンパ腫に対する本剤の承認された用法及び用量は「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照すること。  
ドキシソルビシンは「日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として10mg (0.2mg/kg) (力価) を1日1回4～6日間、20mg (0.4mg/kg) (力価) の場合は1日1回2～3日間、20mg～30mg (0.4～0.6mg/kg) (力価) の場合は1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、休薬する。10mg、20mgの場合は7～10日間、20mg～30mgの場合は18日間休薬する。この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。」である。メトトレキサートは「通常、1週間に1回30～100mg/kg (有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1回メトトレキサートとして30mg/kg以上の静脈内注射が必要) を約6時間で点滴静脈内注射し、その後、ロイコボリンの投与を行う。メトトレキサートの投与間隔は、1～4週間とする。」である。

③原発性肺癌に対するカプセル剤の経口投与試験(第Ⅱ相)<sup>3)</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 111例(評価可能例 81例:承認された効能又は効果以外の腺癌9例、類表皮癌8例、大細胞癌7例、腺表皮癌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こと ③前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 ④performance status (P.S.) が0～3の症例 ⑤十分な肝、腎および骨髄機能を有すること 白血球数：4,000/mm <sup>3</sup> 以上、血小板数：10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以上、GOT、GPT：正常上限値の2倍以下、血清総ビリルビン：3.0mg/dL以下、血清クレアチニン：2.0mg/dL以下																																																																																																																																											
試験方法	1日200mgを5日間連日3～4週間間隔で経口投与した。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81例のうち、承認された効能又は効果の肺小細胞癌56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「肺癌取り扱い規約」  <b>抗腫瘍効果（肺小細胞癌）</b> <table border="1" data-bbox="325 1061 1466 1191"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織型</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">PRに達するまでの日数 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</th> <th>/評価対象</th> <th>/全体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肺小細胞癌</td> <td>74</td> <td>56</td> <td>17</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>30</td> <td>23</td> <td>14(5-64)</td> <td>62(28-278)</td> </tr> </tbody> </table> <b>抗腫瘍効果（肺小細胞癌）</b> <table border="1" data-bbox="325 1263 1466 1722"> <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>22</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>9</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Non-oat</td> <td>18</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>未分類</td> <td>16</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>8</td> <td></td> <td>31</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">病変範囲</td> <td>限局型</td> <td>35</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>進展型</td> <td>21</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Performance status</td> <td>0-1</td> <td>36</td> <td>12</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>10</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>2-3</td> <td>20</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">年齢(歳)</td> <td>≤49</td> <td>5</td> <td></td> <td>2</td> <td>2</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>15</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>60-69</td> <td>18</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>≥70</td> <td>18</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">前治療</td> <td>あり</td> <td>22</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>34</td> <td>12</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>										組織型	例数		PR	MR	NC	PD	奏効率：%		PRに達するまでの日数 中央値(範囲)	奏効期間：日 中央値(範囲)	全体	評価	/評価対象	/全体	肺小細胞癌	74	56	17	13	13	13	30	23	14(5-64)	62(28-278)	項目		例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：%	組織亜型	Oat	22	5	5	3	9	23	Non-oat	18	7	5	2	4	39	未分類	16	5	3	8		31	病変範囲	限局型	35	11	9	7	8	31	進展型	21	6	4	6	5	29	Performance status	0-1	36	12	10	4	10	33	2-3	20	5	3	9	3	25	年齢(歳)	≤49	5		2	2	1		50-59	15	4	2	5	4	27	60-69	18	3	7	3	5	17	≥70	18	10	2	3	3	56	前治療	あり	22	5	5	6	6	23	なし	34	12	8	7	7	35
組織型	例数		PR	MR	NC	PD	奏効率：%		PRに達するまでの日数 中央値(範囲)	奏効期間：日 中央値(範囲)																																																																																																																																		
	全体	評価					/評価対象	/全体																																																																																																																																				
肺小細胞癌	74	56	17	13	13	13	30	23	14(5-64)	62(28-278)																																																																																																																																		
項目		例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：%																																																																																																																																					
組織亜型	Oat	22	5	5	3	9	23																																																																																																																																					
	Non-oat	18	7	5	2	4	39																																																																																																																																					
	未分類	16	5	3	8		31																																																																																																																																					
病変範囲	限局型	35	11	9	7	8	31																																																																																																																																					
	進展型	21	6	4	6	5	29																																																																																																																																					
Performance status	0-1	36	12	10	4	10	33																																																																																																																																					
	2-3	20	5	3	9	3	25																																																																																																																																					
年齢(歳)	≤49	5		2	2	1																																																																																																																																						
	50-59	15	4	2	5	4	27																																																																																																																																					
	60-69	18	3	7	3	5	17																																																																																																																																					
	≥70	18	10	2	3	3	56																																																																																																																																					
前治療	あり	22	5	5	6	6	23																																																																																																																																					
	なし	34	12	8	7	7	35																																																																																																																																					

**【安全性】**

副作用（解析例数：88例）

項目	発現例数(%)
悪心	34(39)
嘔吐	12(14)
食欲不振	41(47)
下痢	5( 6)
上腹部痛	3( 3)
便秘	3( 3)
口内炎	7( 8)
全身倦怠感	2( 2)
発熱	3( 3)
脱毛	68(77)
発疹	2( 2)
末梢神経障害	1( 1)
腹部膨満感	1( 1)
脱力感	1( 1)
ふらつき感	1( 1)
心室性期外収縮	1( 1)

**臨床検査値異常**

項目	発現例数(%)
血液学的検査	
白血球減少(n=84)	
<4,000	30
<3,000	18
<2,000	4
<1,000	2
血小板減少(n=83)	
<10×10 <sup>4</sup>	1
<7.5×10 <sup>4</sup>	1
<5×10 <sup>4</sup>	1
<2.5×10 <sup>4</sup>	2
2g/dL以上ヘモグロビン減少(n=86)	
>2	29
>3	14
>4	9
その他(n=88)	
GOT上昇	6(7)
GPT上昇	6(7)
LDH上昇	1(1)
ALP上昇	1(1)
総蛋白減少	1(1)
BUN上昇	1(1)
クレアチニン上昇	3(3)

注) 本剤の承認された効能又は効果は「肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌」である。



④悪性リンパ腫に対する経口投与試験(第Ⅱ相)<sup>4)</sup>

目的	悪性リンパ腫に対する第Ⅱ相試験																																																																																																																																				
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																																																				
対象	悪性リンパ腫患者 25例 (評価対象症例：21例)																																																																																																																																				
試験方法	原則として、初回200mg/日を5日間連日経口投与し、これを1クールとした。2クール目以降は、1日150～200mg/bodyを3～5日の範囲で投与し、3～4週ごとに繰り返した。																																																																																																																																				
結果	<p><b>【有効性】</b>  <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」</b></p> <p><b>抗腫瘍効果</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>NR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <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>1</td> <td>0</td> <td>1/1</td> <td>0</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>  びまん性中細胞型</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>2/7</td> <td>5/7</td> </tr> <tr> <td>  びまん性混合型</td> <td>2</td> <td>2/2</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  びまん性大細胞型</td> <td>8</td> <td>1/8</td> <td>2/8</td> <td>5/8</td> </tr> <tr> <td>  びまん性多型細胞型</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1/1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  リンパ芽球性</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1/1</td> </tr> <tr> <td>  悪性組織球症</td> <td>1</td> <td>1/1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>病期</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Ⅱ</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1/2</td> <td>1/2</td> </tr> <tr> <td>  Ⅲ</td> <td>5</td> <td>1/5</td> <td>2/5</td> <td>2/5</td> </tr> <tr> <td>  Ⅳ</td> <td>14</td> <td>3(21.4)</td> <td>3(21.4)</td> <td>8(57.2)</td> </tr> <tr> <td>治療歴</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  初回治療例</td> <td>5</td> <td>2/5</td> <td>2/5</td> <td>1/5</td> </tr> <tr> <td>  再治療例</td> <td>16</td> <td>2(12.5)</td> <td>4(25.0)</td> <td>10(62.5)</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>21</td> <td>4(19.0)</td> <td>6(28.6)</td> <td>11(52.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>例 (%)</p> <p><b>【安全性】</b>  <b>自覚的副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>解析例数</th> <th>発現例数(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>食欲不振</td> <td>24</td> <td>9(37.5)</td> </tr> <tr> <td>悪心・嘔気</td> <td>24</td> <td>11(45.8)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>24</td> <td>3(12.5)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>24</td> <td>2( 8.3)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>24</td> <td>3(12.5)</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>24</td> <td>4(16.7)</td> </tr> <tr> <td>脱毛</td> <td>23</td> <td>15(65.2)</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>24</td> <td>1( 4.2)</td> </tr> <tr> <td>末梢神経障害</td> <td>24</td> <td>1( 4.2)</td> </tr> <tr> <td>振戦</td> <td>24</td> <td>1( 4.2)</td> </tr> <tr> <td>勃起不能</td> <td>18</td> <td>1( 5.6)</td> </tr> <tr> <td>副作用なし</td> <td>24</td> <td>2( 8.3)</td> </tr> </tbody> </table>				項目	例数	CR	PR	NR	ホジキン病					混合細胞型	1	0	1/1	0	非ホジキンリンパ腫					びまん性中細胞型	7	0	2/7	5/7	びまん性混合型	2	2/2	0	0	びまん性大細胞型	8	1/8	2/8	5/8	びまん性多型細胞型	1	0	1/1	0	リンパ芽球性	1	0	0	1/1	悪性組織球症	1	1/1	0	0	病期					Ⅱ	2	0	1/2	1/2	Ⅲ	5	1/5	2/5	2/5	Ⅳ	14	3(21.4)	3(21.4)	8(57.2)	治療歴					初回治療例	5	2/5	2/5	1/5	再治療例	16	2(12.5)	4(25.0)	10(62.5)	計	21	4(19.0)	6(28.6)	11(52.4)	項目	解析例数	発現例数(%)	食欲不振	24	9(37.5)	悪心・嘔気	24	11(45.8)	嘔吐	24	3(12.5)	腹痛	24	2( 8.3)	下痢	24	3(12.5)	口内炎	24	4(16.7)	脱毛	23	15(65.2)	発疹	24	1( 4.2)	末梢神経障害	24	1( 4.2)	振戦	24	1( 4.2)	勃起不能	18	1( 5.6)	副作用なし	24	2( 8.3)
項目	例数	CR	PR	NR																																																																																																																																	
ホジキン病																																																																																																																																					
混合細胞型	1	0	1/1	0																																																																																																																																	
非ホジキンリンパ腫																																																																																																																																					
びまん性中細胞型	7	0	2/7	5/7																																																																																																																																	
びまん性混合型	2	2/2	0	0																																																																																																																																	
びまん性大細胞型	8	1/8	2/8	5/8																																																																																																																																	
びまん性多型細胞型	1	0	1/1	0																																																																																																																																	
リンパ芽球性	1	0	0	1/1																																																																																																																																	
悪性組織球症	1	1/1	0	0																																																																																																																																	
病期																																																																																																																																					
Ⅱ	2	0	1/2	1/2																																																																																																																																	
Ⅲ	5	1/5	2/5	2/5																																																																																																																																	
Ⅳ	14	3(21.4)	3(21.4)	8(57.2)																																																																																																																																	
治療歴																																																																																																																																					
初回治療例	5	2/5	2/5	1/5																																																																																																																																	
再治療例	16	2(12.5)	4(25.0)	10(62.5)																																																																																																																																	
計	21	4(19.0)	6(28.6)	11(52.4)																																																																																																																																	
項目	解析例数	発現例数(%)																																																																																																																																			
食欲不振	24	9(37.5)																																																																																																																																			
悪心・嘔気	24	11(45.8)																																																																																																																																			
嘔吐	24	3(12.5)																																																																																																																																			
腹痛	24	2( 8.3)																																																																																																																																			
下痢	24	3(12.5)																																																																																																																																			
口内炎	24	4(16.7)																																																																																																																																			
脱毛	23	15(65.2)																																																																																																																																			
発疹	24	1( 4.2)																																																																																																																																			
末梢神経障害	24	1( 4.2)																																																																																																																																			
振戦	24	1( 4.2)																																																																																																																																			
勃起不能	18	1( 5.6)																																																																																																																																			
副作用なし	24	2( 8.3)																																																																																																																																			

**血清生化学的副作用**

項目	解析例数	発現件数(%)
GOT上昇	24	4(16.7)
GPT上昇	24	5(20.8)
ALP上昇	24	1( 4.2)
総ビリルビン上昇	24	2( 8.3)
血清クレアチニン上昇	24	1( 4.2)
BUN上昇	24	2( 8.3)

**血液毒性**

項目	発現例数(%)
白血球数(n=15)	
<4,000/mm <sup>3</sup>	4(26.7)
<3,000	4(26.7)
<2,000	2(13.3)
<1,000	1( 6.7)
血小板数(n=20)	
<10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	1( 5.0)
<7.5×10 <sup>4</sup>	2(10.0)
<5×10 <sup>4</sup>	1( 5.0)
<2.5×10 <sup>4</sup>	0( 0.0)

⑤原発性肺癌に対する静脈内および経口投与試験(第Ⅱ相)<sup>5)</sup>

目的	原発性肺癌に対する第Ⅱ相試験																														
試験デザイン	多施設共同試験																														
対象	原発性肺癌患者 198例(完全例:130例(静脈内投与:86例、経口投与:44例)なお、承認された効能又は効果以外の扁平上皮癌6例、腺癌8例、分類不能癌1例を含む) 注意:完全例のうち、承認された用法及び用量の経口投与44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原発性肺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原則として既治療例。ただし、先行治療後少なくとも4週間以上の休薬期間があり、かつ前治療の影響が全く認められないこと ④performance status (P.S.)が0～3の症例 ⑤2ヵ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、GOT、GPT:正常上限値の2倍以下																														
主な除外基準	①骨髄、肝臓、腎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:80～100mg/m <sup>2</sup> の5日間連続投与を1コースとし4～5週ごとに反復投与した。 経口投与:110～130mg/m <sup>2</sup> の5日間連続投与を1コースとし4～5週ごとに反復投与した。																														
結果	注意:完全例(経口投与)44例のうち、承認された効能又は効果の肺小細胞癌29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。  【有効性】 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(経口投与) <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">適格例</th> <th rowspan="2">完全例</th> <th rowspan="2">CR</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:例(%)</th> </tr> <tr> <th>完全例</th> <th>適格例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肺小細胞癌</td> <td>32</td> <td>29</td> <td></td> <td>1</td> <td>5</td> <td>16</td> <td>7</td> <td>1/29(3.4)</td> <td>1/32(3.1)</td> </tr> </tbody> </table> 前治療有無別の奏効率 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>前治療なし</th> <th>前治療あり</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>経口投与</td> <td>肺小細胞癌</td> <td>0/11</td> <td>1/18</td> </tr> </tbody> </table> 例(%)  経口投与群のPR例の効果発現までの平均日数は27日で、平均37日目に50%以上縮小し、PR持続期間は平均68日であった。 効果発現までの平均投与量および50%以上縮小をみるまでの平均投与量は、経口投与で852mg/m <sup>2</sup> 、1057mg/m <sup>2</sup> であった。		適格例	完全例	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率:例(%)		完全例	適格例	肺小細胞癌	32	29		1	5	16	7	1/29(3.4)	1/32(3.1)			前治療なし	前治療あり	経口投与	肺小細胞癌	0/11	1/18
	適格例									完全例	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率:例(%)															
		完全例	適格例																												
肺小細胞癌	32	29		1	5	16	7	1/29(3.4)	1/32(3.1)																						
		前治療なし	前治療あり																												
経口投与	肺小細胞癌	0/11	1/18																												

**【安全性】****副作用**

項目	経口投与 (n=51)
発熱	4 ( 7.8)
食思不振	28 (54.9)
倦怠感	16 (31.4)
悪心・嘔気	17 (33.3)
嘔吐	8 (15.7)
脱毛*	35 (72.9)
下痢	2 ( 3.9)
発疹	1 ( 2.0)
口内炎	1 ( 2.0)
眩暈	1 ( 2.0)
末梢神経症状	1 ( 2.0)

例 (%)、\* 48例の解析

**臨床検査値異常**

項目	投与前	投与後	経口投与
ヘモグロビン量 (g/dL)	≥11	<9.5	11/43 (25.6)
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	≥4000	<3000	18/51 (35.3)
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥10	<10	8/51 (15.7)
GOT (U)	≤50	>50	7/45 (15.6)
GPT (U)	≤45	>45	8/44 (18.2)
BUN (mg/dL)	≤25	>25	8/41 (19.5)

例 (%)

注) 本剤の承認された効能又は効果は「肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌」である。

⑥固形腫瘍に対するカプセル剤の経口投与試験(第Ⅱ相)<sup>6)</sup>

目的	固形腫瘍に対する第Ⅱ相試験																																																																								
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																								
対象	固形腫瘍患者 41例 (評価可能例 35例:承認された効能又は効果以外の非小細胞肺癌4例、肝癌10例、軟部肉腫4例、鼻咽頭癌1例、腎細胞癌1例を含む)																																																																								
主な登録基準	①組織診を有すること ②測定可能病変または評価可能病変を有すること ③performance status (P.S.) が0～3の症例 ④再治療例は、先行治療後4週間以上の期間があり、かつその影響が全く認められない症例																																																																								
主な除外基準	①肝・腎機能に高度の障害のある症例 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	原則として、1日200mgを5日間連続経口投与し3～4週間ごとに繰り返した。																																																																								
結果	<p>注意：評価可能例35例のうち、承認された効能又は効果の肺小細胞癌13例、卵巣癌1例、子宮頸癌1例のみ記載した。ただし、【安全性】は他癌種も含んで集計した。</p> <p><b>【有効性】</b> 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」</p> <p><b>抗腫瘍効果</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>MR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>奏効率(%)</th> <th>奏効期間:日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肺小細胞癌</td> <td>13</td> <td></td> <td>4</td> <td></td> <td>5</td> <td>4</td> <td>4/13(30.8)</td> <td>28+,37+,42,74</td> </tr> <tr> <td>卵巣癌</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td>0/1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>子宮頸癌</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>0/1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>【安全性】</b> <b>副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>解析例数</th> <th>発現例数(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>食欲不振</td> <td>39</td> <td>8(20.5)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>39</td> <td>18(46.2)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>39</td> <td>8(20.5)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>39</td> <td>4(10.3)</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>39</td> <td>1(2.6)</td> </tr> <tr> <td>上腹部痛</td> <td>39</td> <td>1(2.6)</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>39</td> <td>1(2.6)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>39</td> <td>1(2.6)</td> </tr> <tr> <td>脱毛</td> <td>37</td> <td>21(56.8)</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>39</td> <td>1(2.6)</td> </tr> <tr> <td>末梢神経障害</td> <td>39</td> <td>4(10.3)</td> </tr> </tbody> </table>		例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)	奏効期間:日	肺小細胞癌	13		4		5	4	4/13(30.8)	28+,37+,42,74	卵巣癌	1				1		0/1		子宮頸癌	1					1	0/1		項目	解析例数	発現例数(%)	食欲不振	39	8(20.5)	悪心	39	18(46.2)	嘔吐	39	8(20.5)	下痢	39	4(10.3)	便秘	39	1(2.6)	上腹部痛	39	1(2.6)	口内炎	39	1(2.6)	発熱	39	1(2.6)	脱毛	37	21(56.8)	発疹	39	1(2.6)	末梢神経障害	39	4(10.3)
	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率(%)	奏効期間:日																																																																	
肺小細胞癌	13		4		5	4	4/13(30.8)	28+,37+,42,74																																																																	
卵巣癌	1				1		0/1																																																																		
子宮頸癌	1					1	0/1																																																																		
項目	解析例数	発現例数(%)																																																																							
食欲不振	39	8(20.5)																																																																							
悪心	39	18(46.2)																																																																							
嘔吐	39	8(20.5)																																																																							
下痢	39	4(10.3)																																																																							
便秘	39	1(2.6)																																																																							
上腹部痛	39	1(2.6)																																																																							
口内炎	39	1(2.6)																																																																							
発熱	39	1(2.6)																																																																							
脱毛	37	21(56.8)																																																																							
発疹	39	1(2.6)																																																																							
末梢神経障害	39	4(10.3)																																																																							

**血液毒性**

項目	発現例数(%)	
白血球減少(n=33)		
<4,000/mm <sup>3</sup>	6	
<3,000	7	
<2,000	8	
<1,000	3	
計	24(72.7)	
血小板減少(n=34)		
<10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	5	
<7.5×10 <sup>4</sup>	5	
<5×10 <sup>4</sup>	0	
<2.5×10 <sup>4</sup>	0	
計	10(29.4)	
ヘモグロビン減少(n=38)	≥2g/dL	20(52.6)
顆粒球減少(n=38)		1(2.6)

注) 本剤の承認された効能又は効果は「肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌」である。  
また、本剤の承認された用法及び用量は「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」を参照すること。

⑦悪性リンパ腫・急性白血病に対する静脈内投与および経口投与試験(第Ⅱ相)<sup>7)</sup>

目的	悪性リンパ腫および急性白血病に対する第Ⅱ相試験																																																																																																											
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																											
対象	悪性リンパ腫患者 88例(評価対象症例:56例(経口投与:30例、静脈内投与:26例)) 急性白血病患者 64例(評価対象症例:35例(経口投与:13例、静脈内投与:22例)) 注意:評価対象症例のうち、承認された用法及び用量の経口投与のみ記載した。																																																																																																											
主な登録基準	①原則として標準的化学療法に耐性化している症例 ②治療効果判定可能病変を有すること ③前治療から4週間以上の休薬期間のある症例 ④前治療から2週間以上を経て明らかな増悪が認められる症例																																																																																																											
試験方法	経口投与:原則として110～130mg/m <sup>2</sup> を5日間連続投与した。 静脈内投与:原則として80～100mg/m <sup>2</sup> を5日間連続投与した。																																																																																																											
結果	<p>注意:ペプシドカプセルの効能又は効果は「肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌」なので、ここでは「悪性リンパ腫」のみ記載する。 ただし、副作用のみ急性白血病の症例も含んで集計した。</p> <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>抗腫瘍効果(悪性リンパ腫)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="4">経口投与</th> <th rowspan="2">効果持続期間:日</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>奏効率:%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非ホジキンリンパ腫</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  濾胞性中細胞型</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td rowspan="9">280+ 42</td> </tr> <tr> <td>  濾胞性混合型</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  びまん性中細胞型</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>45.5</td> </tr> <tr> <td>  びまん性混合型</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1/1</td> </tr> <tr> <td>  びまん性大細胞型</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2/7</td> </tr> <tr> <td>  びまん性多型細胞型</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  びまん性小細胞型</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  びまん性リンパ芽球性</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  未分類</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1/1</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>25</td> <td>2</td> <td>7</td> <td>36.0</td> </tr> <tr> <td>ホジキン病</td> <td></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>1/3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  結節硬化型</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1/4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>成人T細胞白血病リンパ腫</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>30</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>33.3</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					項目	経口投与				効果持続期間:日	例数	CR	PR	奏効率:%	非ホジキンリンパ腫						濾胞性中細胞型	1	0	0		280+ 42	濾胞性混合型	1	0	0		びまん性中細胞型	11	1	4	45.5	びまん性混合型	1	1	0	1/1	びまん性大細胞型	7	0	2	2/7	びまん性多型細胞型	3	0	0		びまん性小細胞型	0	0	0		びまん性リンパ芽球性	0	0	0		未分類	1	0	1	1/1	計	25	2	7	36.0	ホジキン病						混合細胞型	3	0	1	1/3		結節硬化型	1	0	0			計	4	0	1	1/4		成人T細胞白血病リンパ腫	1	0	0			計	30	2	8	33.3	
項目	経口投与				効果持続期間:日																																																																																																							
	例数	CR	PR	奏効率:%																																																																																																								
非ホジキンリンパ腫																																																																																																												
濾胞性中細胞型	1	0	0		280+ 42																																																																																																							
濾胞性混合型	1	0	0																																																																																																									
びまん性中細胞型	11	1	4	45.5																																																																																																								
びまん性混合型	1	1	0	1/1																																																																																																								
びまん性大細胞型	7	0	2	2/7																																																																																																								
びまん性多型細胞型	3	0	0																																																																																																									
びまん性小細胞型	0	0	0																																																																																																									
びまん性リンパ芽球性	0	0	0																																																																																																									
未分類	1	0	1	1/1																																																																																																								
計	25	2	7	36.0																																																																																																								
ホジキン病																																																																																																												
混合細胞型	3	0	1	1/3																																																																																																								
結節硬化型	1	0	0																																																																																																									
計	4	0	1	1/4																																																																																																								
成人T細胞白血病リンパ腫	1	0	0																																																																																																									
計	30	2	8	33.3																																																																																																								

**【安全性】**

副作用（解析例数：45例）

項目	経口投与
脱毛	27(60.0)
食欲不振	15(33.3)
倦怠感	11(24.4)
悪心	13(28.9)
発熱	7(15.6)
嘔吐	5(11.1)
下痢	5(11.1)
口内炎	3( 6.7)
頻脈	4( 8.9)
過敏症	3( 6.7)
期外収縮	1( 2.2)
便秘	1( 2.2)

例（%）

生化学的検査ではGOT（10.5%）、GPT（13.7%）、LDH（8.4%）、ALP（7.4%）、BUN（4.3%）などの検査値異常がみられたが、いずれも一過性であった。

**血液毒性（悪性リンパ腫、経口投与）**

項目	<4000/≥4000	最低値：/mm <sup>3</sup>	最低値到達日数	回復日数
	例数	平均(範囲)	平均(範囲)	平均(範囲)
白血球数	11/16	1800 (0-3800)	12 (5-21)	10 (7-35)
項目	<10×10 <sup>4</sup> /≥10×10 <sup>4</sup>	最低値：10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	最低値到達日数	回復日数
	例数	平均(範囲)	平均(範囲)	平均(範囲)
血小板数	3/19	7.2 (1.3-9.7)	13 (9-21)	9 (7-28)



⑧悪性リンパ腫に対する経口投与試験(第Ⅱ相)<sup>8)</sup>

目的	悪性リンパ腫に対する第Ⅱ相試験																																																																																																																																								
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																																																								
対象	悪性リンパ腫患者 53例 (評価対象症例：46例)																																																																																																																																								
主な登録基準	①標準的化学療法に耐性化している症例 ②測定可能病変を有すること ③前治療から2週間以上を経て病勢の悪化が認められる症例 ④performance status (P.S.) が3以上の症例 ⑤2ヵ月以上の生存が可能と判断された症例																																																																																																																																								
主な除外基準	①肝・腎機能に重篤な障害のある症例																																																																																																																																								
試験方法	原則として、1回100mgを1日2回5日間連日経口投与し、3～4週ごとに繰り返した。																																																																																																																																								
結果	<p><b>【有効性】</b>  <b>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」</b></p> <p><b>疾患別の抗腫瘍効果</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>MR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>寛解率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非ホジキンリンパ腫</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>濾胞性中細胞型</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> <td></td> <td>0/2</td> </tr> <tr> <td>濾胞性混合型</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2/2</td> </tr> <tr> <td>濾胞性大細胞型</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>0/1</td> </tr> <tr> <td>びまん性小細胞型</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td>0/1</td> </tr> <tr> <td>びまん性中細胞型</td> <td>11</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>2</td> <td></td> <td>4/11(36.4)</td> </tr> <tr> <td>びまん性混合型</td> <td>5</td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1/5</td> </tr> <tr> <td>びまん性大細胞型</td> <td>12</td> <td></td> <td>2</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>2/12(16.7)</td> </tr> <tr> <td>びまん性多型細胞型</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>0/1</td> </tr> <tr> <td>びまん性リンパ芽球性</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>0/1</td> </tr> <tr> <td>ホジキン病</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>リンパ優勢型</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td>0/1</td> </tr> <tr> <td>混合細胞型</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> <td>2</td> <td></td> <td>1</td> <td>0/3</td> </tr> <tr> <td>結節硬化型</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>0/1</td> </tr> <tr> <td>成人T細胞白血病リンパ腫</td> <td>5</td> <td></td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2</td> <td></td> <td>2/5</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>46</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>16</td> <td>12</td> <td>7</td> <td>11/46(23.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>寛解期間は平均80日間であった。</p> <p>なお、木村の悪性リンパ腫治療効果判定基準による成績は、悪性リンパ腫で不完全寛解以上が43.9%、成人T細胞白血病リンパ腫で5例中3例であった。</p>	疾患名	例数	CR	PR	MR	NC	PD	寛解率(%)	非ホジキンリンパ腫								濾胞性中細胞型	2				2		0/2	濾胞性混合型	2	1	1				2/2	濾胞性大細胞型	1			1			0/1	びまん性小細胞型	1				1		0/1	びまん性中細胞型	11	3	1	5	2		4/11(36.4)	びまん性混合型	5		1	2	1	1	1/5	びまん性大細胞型	12		2	4	3	3	2/12(16.7)	びまん性多型細胞型	1					1	0/1	びまん性リンパ芽球性	1			1			0/1	ホジキン病								リンパ優勢型	1				1		0/1	混合細胞型	3			2		1	0/3	結節硬化型	1					1	0/1	成人T細胞白血病リンパ腫	5		2	1	2		2/5	計	46	4	7	16	12	7	11/46(23.9)
疾患名	例数	CR	PR	MR	NC	PD	寛解率(%)																																																																																																																																		
非ホジキンリンパ腫																																																																																																																																									
濾胞性中細胞型	2				2		0/2																																																																																																																																		
濾胞性混合型	2	1	1				2/2																																																																																																																																		
濾胞性大細胞型	1			1			0/1																																																																																																																																		
びまん性小細胞型	1				1		0/1																																																																																																																																		
びまん性中細胞型	11	3	1	5	2		4/11(36.4)																																																																																																																																		
びまん性混合型	5		1	2	1	1	1/5																																																																																																																																		
びまん性大細胞型	12		2	4	3	3	2/12(16.7)																																																																																																																																		
びまん性多型細胞型	1					1	0/1																																																																																																																																		
びまん性リンパ芽球性	1			1			0/1																																																																																																																																		
ホジキン病																																																																																																																																									
リンパ優勢型	1				1		0/1																																																																																																																																		
混合細胞型	3			2		1	0/3																																																																																																																																		
結節硬化型	1					1	0/1																																																																																																																																		
成人T細胞白血病リンパ腫	5		2	1	2		2/5																																																																																																																																		
計	46	4	7	16	12	7	11/46(23.9)																																																																																																																																		

**【安全性】****副作用**

項目	解析例数	発現例数(%)
悪心	47	18(38.3)
嘔吐	47	5(10.6)
食欲不振	47	13(27.7)
下痢	47	2( 4.3)
胃痛	47	1( 2.1)
口内炎	47	1( 2.1)
便秘	47	1( 2.1)
脱毛	36	22(61.1)
皮膚症状 <sup>※</sup>	47	2( 4.3)
末梢神経障害	47	1( 2.1)

※搔痒1例、発疹1例

**血液毒性**

項目	発現例数(%)
白血球数(n=37)	
<4,000/mm <sup>3</sup>	6(16.2)
<3,000	13(35.1)
<2,000	6(16.2)
<1,000	3( 8.1)
血小板数(n=44)	
<10×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	4( 9.1)
<7.5×10 <sup>4</sup>	1( 2.3)
<5×10 <sup>4</sup>	3( 6.8)
<2.5×10 <sup>4</sup>	1( 2.3)
ヘモグロビン量(n=46)	
2g/dL以上の減少	19(41.3)

⑨悪性リンパ腫に対する経口投与試験(後期第Ⅱ相)<sup>9)</sup>

目的	悪性リンパ腫に対する後期第Ⅱ相試験																																																																	
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 88例(完全例:83例)																																																																	
主な登録基準	<p>①被験者または法定代理人などから同意が得られている症例                  ②組織学的に悪性リンパ腫であることが確認されている症例                  ③原則として標準的治療によって効果が得られなかった症例、あるいは適切な治療法がない症例                  ④原則として前治療からの期間は2週間以上としたが、前治療で増悪(PD)になった場合は2週間以内でも可とした                  ⑤performance status (P.S.) が0～3の症例                  ⑥年齢:15歳以上                  ⑦3ヵ月以上の生存が可能と判断された症例                  ⑧主要臓器(骨髄、肝、腎、心)の機能が十分保持され、かつ下記の臨床検査の基準を満たす症例                  白血球数:3,000/mm<sup>3</sup>以上、血小板数:7×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以上、ヘモグロビン量:9.0g/dL以上、GOT、GPT:施設正常上限値の3倍以下、血清総ビリルビン:1.5mg/dL以下、血清クレアチニン:1.5mg/dL以下、BUN:施設正常上限値の2倍以下</p>																																																																	
主な除外基準	<p>①脳転移を有する症例                  ②活動性重複癌のある症例                  ③その他、本試験を実施するにあたり不適当と考えられる症例</p>																																																																	
試験方法	原則として、1日1回50mg/bodyを21日間連日経口投与し1週間休薬した。これを1コースとし2コース以上投与することとした。																																																																	
結果	<p><b>【有効性】</b>  <b>抗腫瘍効果の判定基準:</b> 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>疾患別の抗腫瘍効果</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>完全例</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>NC (MR)</th> <th>PD</th> <th>奏効率:%</th> <th>95%CI (上限, 下限)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非ホジキンリンパ腫</td> <td>80</td> <td>9</td> <td>33</td> <td>23(4)</td> <td>15</td> <td>52.5</td> <td>(41.0, 63.8)</td> </tr> <tr> <td>ホジキン病</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>2/2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>成人T細胞白血病リンパ腫</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td>0/1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>83</td> <td>10</td> <td>34</td> <td>24(4)</td> <td>15</td> <td>53.0</td> <td>(41.7, 64.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>非ホジキンリンパ腫の組織型別抗腫瘍効果</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>組織型</th> <th>例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>奏効率:%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>濾胞性</td> <td>16</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>56.3</td> </tr> <tr> <td>びまん性</td> <td>62</td> <td>8</td> <td>24</td> <td>51.6</td> </tr> <tr> <td>Lennert's lymphoma</td> <td>1</td> <td></td> <td>1</td> <td>1/1</td> </tr> <tr> <td>CTL</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>0/1</td> </tr> </tbody> </table>	疾患名	完全例	CR	PR	NC (MR)	PD	奏効率:%	95%CI (上限, 下限)	非ホジキンリンパ腫	80	9	33	23(4)	15	52.5	(41.0, 63.8)	ホジキン病	2	1	1			2/2		成人T細胞白血病リンパ腫	1			1		0/1		計	83	10	34	24(4)	15	53.0	(41.7, 64.1)	組織型	例数	CR	PR	奏効率:%	濾胞性	16	1	8	56.3	びまん性	62	8	24	51.6	Lennert's lymphoma	1		1	1/1	CTL	1			0/1
疾患名	完全例	CR	PR	NC (MR)	PD	奏効率:%	95%CI (上限, 下限)																																																											
非ホジキンリンパ腫	80	9	33	23(4)	15	52.5	(41.0, 63.8)																																																											
ホジキン病	2	1	1			2/2																																																												
成人T細胞白血病リンパ腫	1			1		0/1																																																												
計	83	10	34	24(4)	15	53.0	(41.7, 64.1)																																																											
組織型	例数	CR	PR	奏効率:%																																																														
濾胞性	16	1	8	56.3																																																														
びまん性	62	8	24	51.6																																																														
Lennert's lymphoma	1		1	1/1																																																														
CTL	1			0/1																																																														

非ホジキンリンパ腫の背景因子別抗腫瘍効果

背景因子		完全例	CR	PR	NC (MR)	PD	奏効率：%
性別	男	41	3	18	11(2)	9	51.2
	女	39	6	15	12(2)	6	53.8
年齢	30～39	2				2	0/2
	40～49	8	1	4	3		5/8
	50～59	13	1	5	4	3	46.2
	60～69	17	2	4	9(4)	2	35.3
	70～79	28	3	16	5	4	67.9
	80～89	12	2	4	2	4	50.0
PS	0	46	4	22	12(2)	8	56.5
	1	26	5	9	9(2)	3	53.8
	2	4		1		3	1/4
	3	4		1	2	1	1/4
病期	I	11	1	5	3(2)	2	54.5
	II	17	3	7	3(1)	4	58.8
	III	21	3	10	5	3	61.9
	IV	31	2	11	12(1)	6	41.9
初回投与量	50mg/day	73	7	29	23(4)	14	49.3
	75mg/day	7	2	4		1	6/7
先行化学療法	あり	68	6	27	21(4)	14	48.5
	エトポシドあり	36	2	14	12(4)	8	44.4
	エトポシドなし	32	4	13	9	6	53.1
	なし	12	3	6	2	1	75.0

奏効例44例における効果発現までの期間は5～70日（中央値15日、以下同）、PR期間は28～273日（74.5日）、CR例10例のCR期間は28～164日（63日）であった。

なお、木村の悪性リンパ腫治療効果判定基準による寛解率は、非ホジキンリンパ腫で52.5%、ホジキン病では2例とも不完全寛解であり、日癌治による効果判定と同様な成績であった。

【安全性】

副作用

項目	解析例数	Grade				発現率：%	Grade3以上 発現率：%
		1	2	3	4		
食欲不振	86	20	13	4		43.0	4.7
脱毛	86	16	13	3		37.2	3.5
悪心・嘔吐	86	18	9	1		32.6	1.2
倦怠感	86	9	7			18.6	0
口内炎	86	7	6			15.1	0
発熱	86	1	4	1		7.0	1.2
下痢	86	5				5.8	0
口渇	86	1				1.2	0
上気道感染	86	1				1.2	0
肺炎	86	1				1.2	0
背部痛	86		1			1.2	0
皮疹	86		1			1.2	0
立ちくらみ	86	1				1.2	0
下肢のしびれ感	86		1			1.2	0

臨床検査値異常

項目	解析例数	Grade				発現率：%	Grade3以上 発現率：%
		1	2	3	4		
白血球減少	86	12	29	16	4	70.9	23.3
好中球減少	86	9	19	17	11	65.1	32.6
ヘモグロビン減少	86	12	20	13	2	54.7	17.4
血小板減少	86	9	4	3	1	19.8	4.7
GOT上昇	86	8				9.3	0
GPT上昇	86	6				7.0	0
ALP上昇	86	2				2.3	0
BUN上昇	86	1				1.2	0

⑩子宮頸癌および卵巣癌に対する経口投与試験(前期第Ⅱ相)<sup>10)</sup>

目的	子宮頸癌および卵巣癌に対する前期第Ⅱ相試験
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	子宮頸癌患者 24例(完全例:17例) 卵巣癌患者 21例(完全例:18例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>①同意が得られている症例。</li> <li>②組織診または細胞診により子宮頸癌・卵巣癌であることが確認されている症例。</li> <li>③測定可能病変または評価可能病変を有すること。</li> <li>④1) 子宮頸癌の場合は、原則として前治療に化学療法(1年以内に)を受けていない再発・再燃した症例。なお、代謝拮抗剤およびbiological response modifiers (BRM) 製剤の補助化学療法としての使用例は可とし、これらとの間隔は2週間以上とした。</li> <li>2) 卵巣癌の場合は、原則として標準的治療によって効果が得られなかった症例とした。なお、前治療との間隔は4週間以上、代謝拮抗剤およびBRM製剤との間隔は2週間以上とした。</li> <li>⑤performance status (P.S.) が0～2の症例。</li> <li>⑥年齢: 15歳以上80歳以下。</li> <li>⑦3ヵ月以上の生存が可能と判断され、必要とされる観察期間中、原則として入院可能なこと。</li> <li>⑧主要臓器(骨髄、肝、腎、心)の機能が十分保持され、かつ下記の臨床検査の基準を満たす症例。 白血球数: 4,000/mm<sup>3</sup>以上10,000mm<sup>3</sup>未満、血小板数: 10×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以上、ヘモグロビン量: 9.0g/dL以上、GOT、GPT: 施設正常上限値の2倍以下、血清総ビリルビン: 1.5mg/dL以下、血清クレアチニン: 施設正常値の上限以下、BUN: 25mg/dL以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>①脳転移を有する症例</li> <li>②重篤な合併症のある症例</li> <li>③急性の炎症性疾患のある症例</li> <li>④活動性重複癌のある症例</li> <li>⑤重篤な過敏症の既往歴のある症例</li> <li>⑥妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある症例</li> <li>⑦その他、本試験を実施するにあたり不相当と考えられる症例</li> </ul>
試験方法	原則として、1日1回50mg/bodyを21日間連日経口投与し1週間休薬した。これを1コースとし2コース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「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」

## 子宮頸癌：背景因子別の抗腫瘍効果

背景因子		完全例	PR	NC	PD	奏効率：%
全体		17	4	8	5	23.5
年齢	40～49	2		2		0/2
	50～59	2		1	1	0/2
	60～69	3		1	2	0/3
	70～79	10	4	4	2	40.0
P.S.	0	6	1	2	3	1/6
	1	9	2	6	1	2/9
	2	2	1		1	1/2
前治療	あり	11	1	5	5	9.1
	なし	6	3	3		3/6
病理組織診断	扁平上皮癌	15	4	7	4	26.7
	角化型	2			2	0/2
	大細胞非角化型	11	4	5	2	36.4
	小細胞非角化型	2		2		0/2
	腺癌	2		1	1	0/2
投与量	50mg/body	16	4	7	5	25.0
	75mg/body	1		1		0/1
入院・外来	入院	11	2	6	3	18.2
	外来	5	1	2	2	1/5
	入院⇔外来	1	1			1/1

## 卵巣癌：背景因子別の抗腫瘍効果

背景因子		完全例	PR	NC	PD	奏効率：%
全体		18	3	8	7	16.7
年齢	30～39	1		1		0/1
	40～49	2			2	0/2
	50～59	7	2	2	3	2/7
	60～69	3		1	2	0/3
	70～79	5	1	4		1/5
P.S.	0	12	3	5	4	25.0
	1	3		2	1	0/3
	2	3		1	2	0/3
前治療	あり	18	3	8	7	16.7
	なし	0				
病理組織診断	漿液性嚢胞腺癌	12	2	4	6	16.7
	粘液性嚢胞腺癌	1		1		0/1
	類内膜腺癌	3	1	2		1/3
	明細胞腺癌	2		1	1	0/2
投与量	50mg/body	16	2	7	7	12.5
	75mg/body	2	1	1		1/2
入院・外来	入院	9	2	4	3	2/9
	外来	4		3	1	0/4
	入院⇔外来	5	1	1	3	1/5

病変部位別の効果発現までの期間は、子宮頸癌で14～68日、卵巣癌で27～146日であった。

**【安全性】**

**副作用**

項目	解析例数	Grade				発現例数 (%)	Grade3以上
		1	2	3	4		発現例数 (%)
食欲不振	40	8	12	2		22(55.0)	2( 5.0)
悪心・嘔吐	41	7	8	0		15(36.6)	0
下痢	41	1	0	1	0	2( 4.9)	1( 2.4)
口内炎	41	7	0	1	0	8(19.5)	1( 2.4)
脱毛	41	7	15	6		28(68.3)	6(14.6)
倦怠感	41	8	11	1	0	20(48.8)	1( 2.4)
発熱	41	1	3	0		4( 9.8)	0
皮膚びらん	41	0	1	0	0	1( 2.4)	0
胃痛	41	0	1	0	0	1( 2.4)	0

**臨床検査値異常**

項目	解析例数	Grade				発現例数 (%)	Grade3以上
		1	2	3	4		発現例数 (%)
白血球減少	39	7	6	15	5	33(84.6)	20(51.3)
好中球減少	34	6	4	7	8	25(73.5)	15(44.1)
ヘモグロビン減少	39	8	8	12	1	29(74.4)	13(33.3)
血小板減少	39	0	2	1	3	6(15.4)	4(10.3)
GOT上昇	39	1	1	0	0	2( 5.1)	0
GPT上昇	39	1	0	0	0	1( 2.6)	0
γ-GTP上昇	37	0	1	0	0	1( 2.7)	0
ALP上昇	39	1	0	1	0	2( 5.1)	1( 2.6)
総ビリルビン上昇	37	1	1	0	0	2( 5.4)	0
血尿	35	0	0	1		1( 2.9)	1( 2.9)
尿蛋白増加	36	0	1	0	0	1( 2.8)	0



⑪子宮頸癌に対する経口投与試験(後期第Ⅱ相)<sup>1)</sup>

目的	子宮頸癌に対する後期第Ⅱ相試験																																																																																							
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																							
対象	子宮頸癌患者 80例(完全例:70例)																																																																																							
主な登録基準	<p>①被験者または法定代理人などから同意が得られている症例。          ②組織診または細胞診により子宮頸癌であることが確認されている症例。          ③測定可能病変または評価可能病変を有すること。          ④1) 既治療例は、化学療法(6ヵ月以内に)を受けていない再発再燃した症例とする。なお、補助化学療法としての代謝拮抗剤およびBRM製剤が使用された症例はこの限りではない。ただし、補助化学療法およびBRM製剤との間隔は2週間以上、放射線療法との間隔は4週間以上とする。          2) 未治療例は、病期がⅢb、Ⅳ期の進行症例と手術療法の適応とならない患者を対象とする。          ⑤performance status (P.S.) が0～2の症例。          ⑥年齢:20歳以上80歳以下。          ⑦体重:35kg以上。          ⑧3ヵ月以上の生存が可能と判断され、必要とされる観察期間中、原則として入院可能なこと。          ⑨主要臓器(骨髄、肝、腎、心)の機能が十分保持され、かつ下記の臨床検査の基準を満たす症例。          白血球数:4,000/mm<sup>3</sup>以上10,000mm<sup>3</sup>未満、血小板数:10×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>以上、ヘモグロビン量:9.0g/dL以上、GOT、GPT:施設正常上限値の2倍以下(肝転移例はこの限りではない)、血清総ビリルビン:1.5mg/dL以下、血清クレアチニン:施設正常値の上限以下、BUN:25mg/dL以下</p>																																																																																							
主な除外基準	<p>①脳転移を有する症例          ②重篤な合併症のある症例          ③急性の炎症性疾患のある症例          ④活動性重複癌のある症例          ⑤重篤な過敏症の既往歴のある症例          ⑥妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある症例          ⑦その他、本試験を実施するにあたり不適当と考えられる症例</p>																																																																																							
試験方法	原則として、1日1回50mg/bodyを21日間連日経口投与し1～2週間休薬した。これを1コースとし2コース以上投与することとした。																																																																																							
結果	<p><b>【有効性】</b>  <b>抗腫瘍効果の判定基準:</b>日本癌治療学会「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」</p> <p><b>背景因子別の抗腫瘍効果</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">背景因子</th> <th>例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>奏効率:%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">完全例</td> <td>70</td> <td>1</td> <td>18</td> <td>35</td> <td>16</td> <td>27.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">病理組織診断</td> <td>扁平上皮癌</td> <td>60</td> <td>1</td> <td>18</td> <td>29</td> <td>12</td> <td>31.7</td> </tr> <tr> <td>  角化型</td> <td>12</td> <td></td> <td>4</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>33.3</td> </tr> <tr> <td>  大細胞非角化型</td> <td>44</td> <td>1</td> <td>14</td> <td>20</td> <td>9</td> <td>34.1</td> </tr> <tr> <td>  小細胞非角化型</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td>4</td> <td></td> <td>0/4</td> </tr> <tr> <td>腺癌</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0/6</td> </tr> <tr> <td>腺扁平上皮癌</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0/4</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">前治療</td> <td>なし</td> <td>15</td> <td></td> <td>8</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>53.3</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>55</td> <td>1</td> <td>10</td> <td>29</td> <td>15</td> <td>20.0</td> </tr> <tr> <td>白金製剤使用群</td> <td>14</td> <td></td> <td>3</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>21.4</td> </tr> </tbody> </table>							背景因子		例数	CR	PR	NC	PD	奏効率:%	完全例		70	1	18	35	16	27.1	病理組織診断	扁平上皮癌	60	1	18	29	12	31.7	角化型	12		4	5	3	33.3	大細胞非角化型	44	1	14	20	9	34.1	小細胞非角化型	4			4		0/4	腺癌	6			4	2	0/6	腺扁平上皮癌	4			2	2	0/4	前治療	なし	15		8	6	1	53.3	あり	55	1	10	29	15	20.0	白金製剤使用群	14		3	3	8	21.4
背景因子		例数	CR	PR	NC	PD	奏効率:%																																																																																	
完全例		70	1	18	35	16	27.1																																																																																	
病理組織診断	扁平上皮癌	60	1	18	29	12	31.7																																																																																	
	角化型	12		4	5	3	33.3																																																																																	
	大細胞非角化型	44	1	14	20	9	34.1																																																																																	
	小細胞非角化型	4			4		0/4																																																																																	
	腺癌	6			4	2	0/6																																																																																	
	腺扁平上皮癌	4			2	2	0/4																																																																																	
前治療	なし	15		8	6	1	53.3																																																																																	
	あり	55	1	10	29	15	20.0																																																																																	
	白金製剤使用群	14		3	3	8	21.4																																																																																	

病変部位別の抗腫瘍効果

病変部位		例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率：%
組織別	原発巣	22		9	1	10	2	40.9
	骨盤内腫瘍	8	1	1		3	3	2/8
	膣	10	1	1		6	2	20.0
	外陰部	1				1		0/1
	大網	1		1				1/1
	肝臓	2				2		0/2
	肺	11		2		8	1	18.2
	皮膚	2				1	1	0/2
リンパ節分類	所属リンパ節	10	1	3	1	2	3	40.0
	遠位リンパ節	15		2		6	7	13.3

投与開始から効果発現（50%以上の縮小）までの期間は、30日程度であった。  
 SCC値の推移については、CR・PR例での中央値はエトポシド投与後下降傾向を示し、投与後90日では1.7ng/mLと正常値近くになったのに対し、NC・PD例では投与後60日には2.9ng/mLとやや下降傾向を示したものの、その後90日では37.5ng/mLと高値を示した。

【安全性】

副作用

項目	解析例数	Grade				発現例数(%)	Grade3以上 発現率：%
		1	2	3	4		
食欲不振	76	24	17	5		46(60.5)	6.6
悪心・嘔吐	76	30	8	4		42(55.3)	5.3
下痢	76	5		2	1	8(10.5)	3.9
口内炎	76	6	3			9(11.8)	
口角炎	76		1			1( 1.3)	
上腹部痛	76	1				1( 1.3)	
脱毛	76	23	32	4		59(77.6)	5.3
倦怠感	76	19	12	3		34(44.7)	3.9
発熱	76	3	5	1		9(11.8)	1.3
発疹	76	1				1( 1.3)	
口唇色素沈着	76	1				1( 1.3)	
頭痛	76	1				1( 1.3)	
口唇のしびれ	76	1				1( 1.3)	
知覚異常	76	1				1( 1.3)	

臨床検査値異常

項目	解析例数	Grade				発現例数(%)	Grade3以上 発現率：%
		1	2	3	4		
白血球減少	75	12	23	17	7	59(78.7)	32.0
好中球減少	68	11	17	8	8	44(64.7)	23.5
ヘモグロビン減少	75	21	22	12	3	58(77.3)	20.0
赤血球減少	75	1				1( 1.3)	
血小板減少	75	4		3	2	9(12.0)	6.7
総ビリルビン上昇	73	1		1		2( 2.7)	1.4
GOT上昇	74	5	1			6( 8.1)	
GPT上昇	74	4				4( 5.4)	
γ-GTP上昇	68	1	1			2( 2.9)	
ALP上昇	65	3	1			4( 6.2)	
LDH上昇	72	1				1( 1.4)	
BUN上昇	74			1		1( 1.4)	1.4
クレアチニン上昇	73	1				1( 1.4)	
尿蛋白増加	62	1	1			2( 3.2)	
尿潜血	62	1				1( 1.6)	

⑫肺小細胞癌に対する静脈内および経口投与試験(第Ⅱ相)<sup>12)</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(静脈内投与:22例、経口投与:25例)) 注意:完全例のうち、承認された用法及び用量の経口投与25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ヵ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。 経口投与:130mg/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>投与方法別の抗腫瘍効果</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与方法</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>経口投与</td> <td>25</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>12</td> <td>4</td> <td>28.0</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>経口投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>なし</td> <td>7/18(38.9)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>0/7</td> </tr> </tbody> </table> <p>例(%)</p> <p>経口投与群の完全例25例の平均総投与量は1320mg/m<sup>2</sup>であった。 median survival time (MST) は、経口投与群で41週であった。</p>	投与方法	例数	PR	MR	NC	PD	奏効率:%	経口投与	25	7	2	12	4	28.0	前治療	経口投与	なし	7/18(38.9)	あり	0/7
投与方法	例数	PR	MR	NC	PD	奏効率:%															
経口投与	25	7	2	12	4	28.0															
前治療	経口投与																				
なし	7/18(38.9)																				
あり	0/7																				

**【安全性】**

副作用（解析例数：25例）

項目	経口投与
発熱	2( 8.0)
食欲不振	14(56.0)
疲労	9(36.0)
悪心・嘔吐	10(40.0)
脱毛	18(75.0)
下痢	1( 4.0)
感覚障害	1( 4.0)
発疹	1( 4.0)
GOT >50u/L	3
血清クレアチニン >1.5mg/dL	1

例（%）

**血液毒性**

項目	経口投与
ヘモグロビン量(g/dL)	
治療前 $\geq$ 11	22
治療後 $<$ 11	6(27.3)
<9.5	2( 9.1)
白血球数(/mm <sup>3</sup> )	
治療前 $\geq$ 4,000	22
治療後 $<$ 4,000	5(22.7)
<3,000	7(31.8)
血小板数(/mm <sup>3</sup> )	
治療前 $\geq$ 10 $\times$ 10 <sup>4</sup>	25
治療後 $<$ 10 $\times$ 10 <sup>4</sup>	4(16.0)
<5 $\times$ 10 <sup>4</sup>	0

例（%）

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 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

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

再審査期間における副作用発現状況についてはⅧ-8-（2）参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## 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

##### 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℃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℃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℃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>16)</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℃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℃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) 培養癌細胞に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)

9種の癌細胞を各種濃度のエトポシドと共に培養し、各濃度における増殖阻害度からIC<sub>50</sub> (細胞の増殖を50%阻害する薬剤濃度) を求めた。結果を以下に示す。

AH66を除き各種の培養癌細胞に高い感受性を示した。



●エトポシドの各種培養癌細胞に対する増殖阻害作用

細胞		薬剤作用時間 (hr)	IC <sup>50</sup> ( $\mu$ g/mL)
ヒト子宮頸癌	HeLa	72	0.032
ヒト喉頭癌	Hep-2	72	0.21
バーキットリンパ腫	Namalva	48	0.036
ヒト食道癌	TE-3	72	0.075
ヒト胃癌	G/F	72	0.31
マウス白血病	P388	48	0.074
同上	L1210	48	0.15
ラット腹水肝癌	AH66	48	2.5
同上	AH66F	48	0.15

(社内資料)

2) マウス・ラットの各種可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (*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)

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

表1 エトポシドの実験腫瘍(マウス)に対する抗腫瘍効果

腫瘍	腹腔内投与			静脈内投与			経口投与		
	至適投与量 <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	<sup>200</sup> / <sub>400</sub>	122	1/10
Colon38大腸癌 <sup>e)</sup>	—	—	—	40	91 <sup>e)</sup>	6/6	100 <sup>d)</sup>	61 <sup>e)</sup>	6/6
Ehrlich癌 <sup>e)</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>e)</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 エトポシドのラット腹水肝癌に対する抗腫瘍効果

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

\* ntiv 移植不能  
(社内資料)

表3 皮下移植ヒト子宮頸癌に対するエトポシドの抗腫瘍効果

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

\* p<0.05 (対照群に対するt検定)

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

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

### 3) 抗腫瘍効果の投与スケジュール依存性 (マウス)<sup>20)~22)</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らない方が延命効果が優れていた。またヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫 (Case2及びCase6) を用いて総投与量を一定にし投与期間を5~28日で経口投与時の至適投与期間の検討を行ったところ、5日間連日経口投与した時に比べ14、21、28日間連日経口投与の方が腫瘍増殖抑制作用が強く、また5日間連日経口投与では毒性死が観察されたが、14、21、28日間連日経口投与では毒性死は見られなかった。(表)

●エトポシドのヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫での投与期間の検討

癌種／細胞名	1日投与量 (mg/kg)	総投与量 (mg/kg)	総投与期間 (日)	n	結 果	
					最大増殖抑制率(%)	最大体重減少率(%)
ヒト悪性リンパ腫 ／ Case 2	0(対照群)	0	0	6	0.0	0.0
	210	1050	5	5	34.6	13.8*
	75	1050	14	5	66.9*	13.1*
	50	1050	21	5	70.9*	21.6*
	37.5	1050	28	5	78.2*	16.5*
ヒト悪性リンパ腫 ／ Case 6	0(対照群)	0	0	5	0.0	0.0
	210	1050	5	4	毒性死	32.4*
	75	1050	14	4	79.6	31.7*
	50	1050	21	4	63.4	24.5*
	37.5	1050	28	4	54.0	10.3*

\* :  $p < 0.05$ , 対照群に対するt検定。

増殖抑制率 (%) : 対照群の増殖抑制率を0%とした時の各群での抑制率。

体重減少率 (%) : 投与開始日の平均体重を100%とした時の体重減少率。

4) 他抗悪性腫瘍剤との併用効果 (マウス)<sup>18),23)</sup>

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

(3) 作用発現時間・持続時間

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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

2～4時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

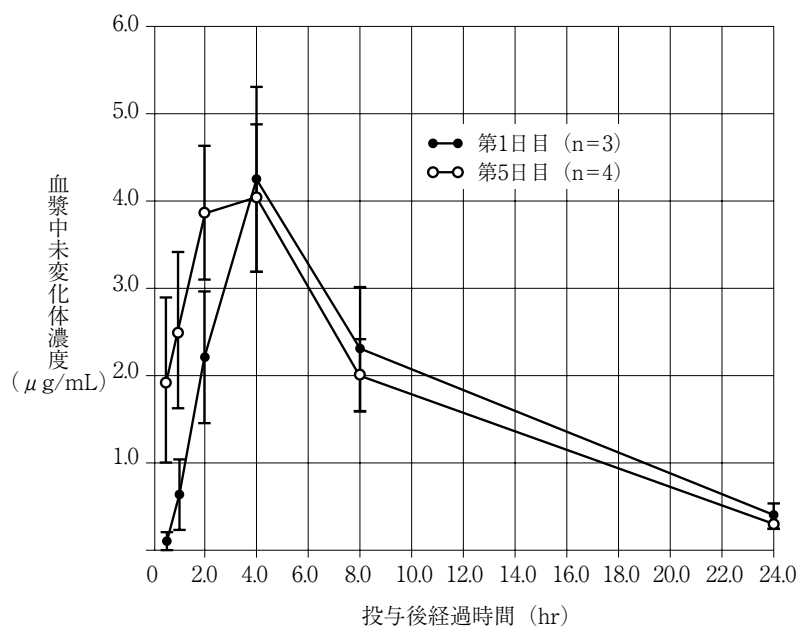
##### 1) 5日間連続投与時の血中濃度<sup>2)</sup>

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

##### ●5日間連続経口投与（150mg/day）時の薬動学的パラメータ

Day	AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
1	42.97	4.41	3.33	5.920
5	43.82	5.21	2.13	5.836

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



## 2) 21日間連続投与時の血中濃度<sup>15)</sup>

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

### ● 21日間経口連続投与時の薬動学的パラメータ

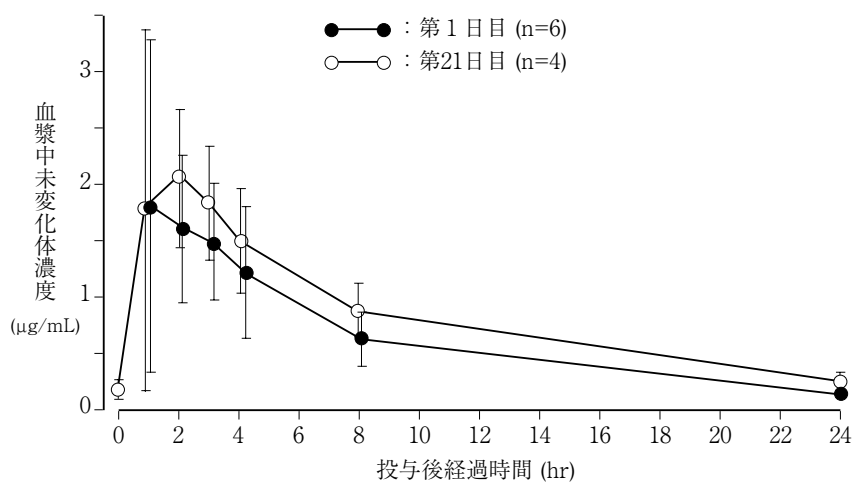
投与量(mg/body)		AUC <sub>0~∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)
25	1日目(n=3)	9.65 ± 1.87	1.06 ± 0.31	1.7 ± 0.6
	21日目(n=3)*	9.84 ± 1.98	1.03 ± 0.32	2.0 ± 1.0
50	1日目(n=6)	14.11 ± 6.02	2.05 ± 1.06	2.2 ± 1.2
	21日目(n=4)	21.22 ± 8.96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

データは平均値±標準偏差を示す。

\*：3例中2例は15日目のデータである。

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

### ● 21日間経口連続投与時の血漿中濃度推移



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、2. 用法及び用量」を参照すること。

## 3) 生物学的同等性（参考資料）

ベプシドカプセル（軟カプセル）とベプシドカプセルとの生物学的同等性の検討

### ①試験方法

試験は「生物学的同等性に関する試験基準」に示された方法により行い、被験動物としてビーグル犬を使用した。

#### ●試験方法の概要

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

### ②結果及び考察

ベプシドカプセル50mgとベプシドカプセル（軟カプセル）50mgの平均血漿中濃度曲線及びAUCとCmaxについて行った統計解析の結果を以下に示す。

分散分析の結果、群又は持ち込み効果に有意差はなく、クロスオーバー法による実験方法は適切であったと判断される。AUC、Cmaxの製剤差は、それぞれベプシドカプセル（軟カプセル）50mgの2.8%及び6.7%と共に小さく、有意水準5%で有意差は認められなかった。

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

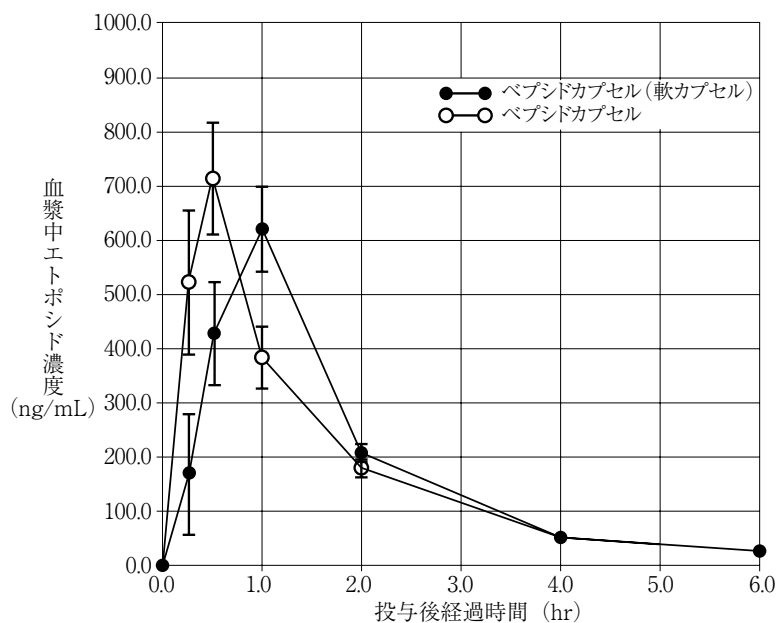


表1 イヌにおける生物学的同等性試験結果 (n = 10)

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

併用により影響がある薬剤については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ (外国人データ)<sup>24)</sup>

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

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス (外国人データ)<sup>24)</sup>

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>  
(静注)

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>  
(静注)

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>  
(静注)

(6) 分布容積 (外国人データ)<sup>24)</sup>

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

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

(7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>24)</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。



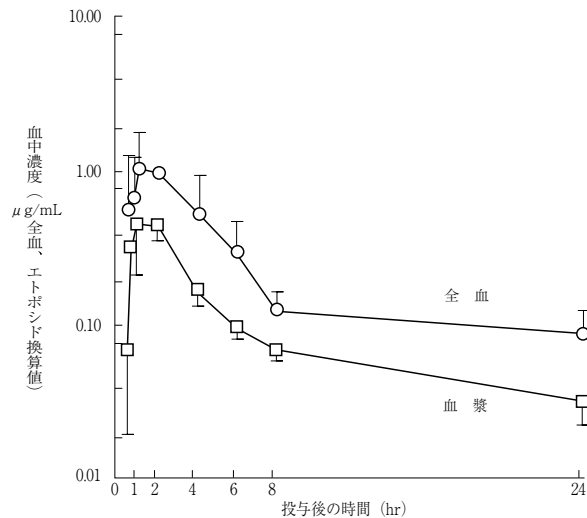
### 3. 吸収

#### <参考>

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

測定材料	T <sub>1/2</sub> (hr)		AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )
	$\alpha$	$\beta$	
全 血	1.8	30.8	6.14
血 漿	1	14.5	2.51

#### ●イヌにおける単回経口投与時の血中濃度推移



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

### 4. 分布<sup>39)</sup>

#### <参考>

##### (1) 血液-脳関門通過性

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

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

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

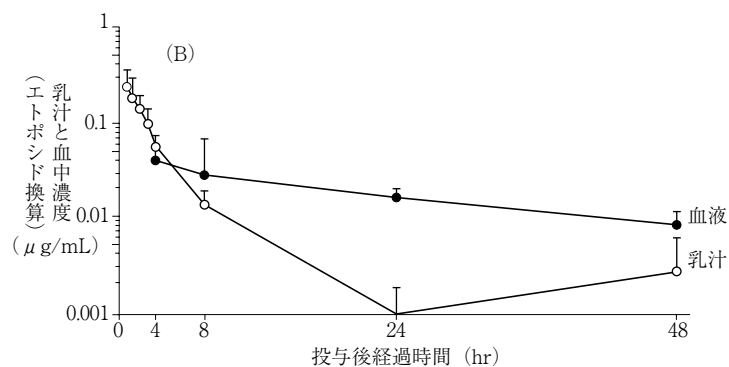
### (3) 乳汁への移行性

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

経口投与において投与後0.5～4時間までは乳汁中濃度が血中濃度と同程度か、より高い値を示したことから、エトポシドの乳汁への移行性が高いことが明らかとなった。

これはエトポシドの脂溶性が高いためであると考えられる。

#### ●エトポシドの乳汁中への移行性の推移



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

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

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

消化管及びその内容物に高濃度に分布し、ついで肝臓、腎臓、膀胱、腸間膜リンパ、副腎及び肺に比較的多く分布した。すべての組織・臓器内濃度は血中濃度と同様速やかに減衰し、蓄積は認められなかった。

●ラットに<sup>3</sup>H-エトポシドを単回経口投与したときの組織及び臓器内濃度

組織・臓器	組織・臓器内濃度 ( $\mu$ g/g 又は mL、エトポシド換算値)				
	30分	2時間	4時間	24時間	48時間
血液	0.095 ± 0.011	0.218 ± 0.065	0.080 ± 0.027	0.024 ± 0.001	0.006 ± 0.000
大脳	0.006 ± 0.003	0.007 ± 0.001	0.007 ± 0.003	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.001
小脳	0.020 ± 0.003	0.010 ± 0.002	0.013 ± 0.006	0.006 ± 0.005	0.002 ± 0.001
骨髄 <sup>1)</sup>	0.063 ± 0.039	0.068 ± 0.041	0.043 ± 0.031	0.044 ± 0.033	0.009 ± 0.002
睪丸	0.011 ± 0.002	0.031 ± 0.008	0.014 ± 0.001	0.004 ± 0.002	0.001 ± 0.000
皮膚	0.048 ± 0.005	0.093 ± 0.027	0.038 ± 0.017	0.010 ± 0.002	0.005 ± 0.002
軟骨	0.050 <sup>*</sup>	0.115 ± 0.034	0.061 ± 0.036	0.030 ± 0.024	0.006 ± 0.001
副腎	0.068 <sup>*</sup>	0.429 ± 0.285	0.068 ± 0.031	0.012 ± 0.003	0.006 ± 0.002
筋肉	0.033 <sup>*</sup>	0.083 ± 0.011	0.029 ± 0.012	0.007 ± 0.003	0.002 ± 0.000
胸腺	0.040 ± 0.015	0.103 ± 0.045	0.023 ± 0.012	0.004 ± 0.001	0.002 ± 0.001
膵臓	0.036 <sup>*</sup>	0.082 ± 0.019	0.034 ± 0.009	0.009 ± 0.006	0.002 ± 0.001
脾臓	0.078 ± 0.060	0.083 ± 0.025	0.039 ± 0.019	0.010 ± 0.006	0.003 ± 0.000
腸間膜リンパ	0.185 ± 0.122	0.144 ± 0.036	0.096 ± 0.025	0.013 ± 0.001	0.004 ± 0.001
膀胱	0.167 ± 0.163	0.347 ± 0.145	0.225 ± 0.242	0.016 ± 0.007	0.004 ± 0.000
心臓	0.095 ± 0.044	0.116 ± 0.021	0.049 ± 0.031	0.005 ± 0.001	0.002 ± 0.000
肺	0.123 <sup>*</sup>	0.639 ± 0.383	0.066 ± 0.021	0.009 ± 0.004	0.003 ± 0.001
腎臓	0.373 ± 0.083	0.590 ± 0.147	0.258 ± 0.120	0.046 ± 0.003	0.017 ± 0.002
肝臓	0.786 ± 0.311	2.126 ± 0.900	0.756 ± 0.455	0.091 ± 0.011	0.022 ± 0.008
胃 <sup>2)</sup>	1417.753 ± 404.894	354.300 <sup>*</sup>	1067.620 ± 610.407	1.914 ± 1.302	0.201 <sup>*</sup>
小腸 <sup>2)</sup>	488.241 ± 196.897	1214.264 ± 394.563	310.740 ± 192.390	12.194 ± 6.558	1.132 <sup>*</sup>
盲腸 <sup>2)</sup>	9.029 ± 4.388	731.285	773.547 ± 155.613	513.075 ± 92.761	39.987 <sup>*</sup>
大腸 <sup>2)</sup>	4.265 ± 2.951	12.481 ± 8.697	39.846 ± 15.422	42.248 ± 18.122	1.895 ± 1.457

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

数値は3匹のラットの平均値±標準偏差を示す。

\*：2匹のラットの平均値で示す。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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

#### <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（エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体:GELP）が検出された。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

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

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び代謝経路

尿・胆汁・糞中排泄

### (2) 排泄率

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

#### <参考>

- 1) ラットに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを経口投与したとき、72時間までに尿中に7.2%、糞中に87.2%が排泄された。<sup>40)</sup>
- 2) イヌに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを経口投与したとき、72時間までに尿中に4.3%、糞中に81.7%が排泄された。<sup>40)</sup>

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 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

#### 【警告】

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

#### 【設定理由】

該当資料なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

#### 【設定理由】

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

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

### [設定理由]

該当資料なし

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により**骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。
  - 1) 緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
  - 2) 頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、5日間投与 [肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）] においては投与開始日より約2～3週間後に、21日間投与 [悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌] においては投与開始日より約3週間後にあらわれる。

- 3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）においては少なくとも**3週間の休薬**、悪性リンパ腫（B法）及び子宮頸癌においては少なくとも**1～2週間の休薬**を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
  - 4) **他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。**
- (2) **感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。**
  - (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
  - (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること（Ⅷ.-15の項の（1）参照）。
  - (5) 手術あるいは、放射線治療の補助化学療法として用いた場合、その有効性・安全性は確立していない。
  - (6) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告があるので、十分に注意すること<sup>41)～46)</sup>。
  - (7) 卵巣癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:エトポシド（卵巣癌）」等）を熟読すること。

**[設定理由]**

該当資料なし

**7. 相互作用**

**(1) 併用禁忌とその理由**

該当しない

**(2) 併用注意とその理由**

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。



[設定理由]

該当資料なし

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副作用の概要

##### 1) 5日間連続投与

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

##### 2) 21日間連続投与

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

子宮頸癌を対象としたシスプラチンとの併用投与による製造販売後臨床試験の安全性評価対象30例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は100%であり、主なものは悪心93.3%、食欲不振80.0%、倦怠感60.0%、脱毛症60.0%、下痢26.7%、便秘23.3%、白血球減少90.0%、ヘモグロビン減少80.0%、赤血球減少76.7%、AST（GOT）上昇26.7%、ALT（GPT）上昇26.7%、 $\gamma$ -GTP上昇20.7%等であった。子宮頸癌を対象とした使用成績調査の安全性評価対象278例における副作用及び臨床検査値異常の発現率は57.2%であり、主なものは脱毛15.1%、悪心14.0%、嘔吐5.4%、白血球減少27.3%、貧血9.0%、ヘモグロビン減少4.0%、血小板減少3.6%であった。（子宮頸癌再審査終了時）

#### [解説]

再審査終了時及び剤形追加承認時まで認められた副作用については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 重大な副作用

- 1) **骨髄抑制**: 汎血球減少 (0.1%)、白血球減少 (48.3%)、好中球減少 (7.0%)、血小板減少 (18.0%)、出血 (0.1%未満)、貧血 (7.2%) 等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) **間質性肺炎 (0.3%)**: 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### [解説]

該当資料なし

## (3) その他の副作用

### その他の副作用

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

注：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

### [解説]

該当資料なし

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●副作用 / 臨床検査値異常発現率

〈社内集計〉

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	承認時	剤形追加	使用成績調査	一変承認時	使用成績調査 (子宮頸癌)	製造販売後 臨床試験 (子宮頸癌)
調査症例数	341	34	1,273	181	278	30
副作用発現症例数	318	33	900	175	159	30
副作用発現件数	1,266	139	3,153	843	343	
副作用発現症例率	93.26%	97.06%	70.70%	96.69%	57.19%	100%

副作用の種類	副作用発現症例数及び件数 (%)					
	5日間投与承認時	5日間投与剤形追加	5日間投与使用成績調査	21日間投与一変承認時	21日間投与使用成績調査	21日間投与製造販売後臨床試験
皮膚・皮膚付属器障害	220 (64.52)	15 (44.12) *	324 (25.45)	108 (59.67)		
紅斑	-	-	-	-	1 (0.36)	-
顔面潮紅 (潮紅)	-	-	-	-	-	2 (6.67)
瘰癧	-	-	1 (0.08)	-	-	-
癢痒感	1 (0.29)	-	1 (0.08)	-	-	-
脱毛 (症)	218 (63.93)	15 (44.12) *	305 (23.96)	107 (59.12)	42 (15.11)	18 (60.00)
発疹	11 (3.23)	-	16 (1.26)	1 (0.55)	1 (0.36)	1 (3.33)
色素沈着	-	-	4 (0.31)	1 (0.55)	-	-
色素沈着障害	-	-	-	-	1 (0.36)	-
皮疹	-	-	-	1 (0.55)	-	-
葉疹	-	-	-	-	-	1 (3.33)
皮膚落屑	-	-	1 (0.08)	-	-	-
爪変色	-	-	2 (0.16)	-	2 (0.72)	-
皮膚びらん	-	-	-	1 (0.55)	-	-
中枢・末梢神経系障害	10 (2.93)	-	43 (3.38)	6 (3.31)		
手指のこわばり	-	-	1 (0.08)	-	-	-
意識障害	-	-	1 (0.08)	-	-	-
頭痛	-	-	22 (1.73)	1 (0.55)	-	5 (16.67)
頭重	-	-	1 (0.08)	-	-	-
下肢しびれ (感)	-	-	2 (0.16)	1 (0.55)	-	-
しびれ	-	-	1 (0.08)	-	-	-
四肢しびれ	-	-	1 (0.08)	-	-	-
手指しびれ (感)	-	-	2 (0.16)	-	-	-
めまい	2 (0.59)	-	2 (0.16)	-	-	-
浮動性めまい	-	-	-	-	-	1 (3.33)
頭のふらつき	-	-	1 (0.08)	-	-	-
末梢神経障害	-	-	9 (0.71)	-	-	3 (10.00)
舌のしびれ	-	-	1 (0.08)	-	-	-
振戦	1 (0.29)	-	-	-	-	-
ふらつき (感)	-	-	1 (0.08)	-	-	-
立ちくらみ	-	-	1 (0.08)	1 (0.55)	-	-

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

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	承認時	剤形追加	使用成績 調査	一変承認時	使用成績 調査 (子宮頸癌)	製造販売後 臨床試験 (子宮頸癌)
背部痛	-	-	-	1 ( 0.55)	-	-
口唇しびれ感	-	-	-	1 ( 0.55)	-	-
下肢知覚異常	-	-	-	1 ( 0.55)	2 ( 0.72)	-
聴覚・前庭障害	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
聴覚障害	-	-	-	-	-	1 ( 3.33)
耳 鳴	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
その他の特殊感覚障害	-	-	2 ( 0.16)	-	-	-
味覚異常	-	-	1 ( 0.08)	-	1 ( 0.36)	-
味覚変化	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
精神障害	1 ( 0.29)	-	2 ( 0.16)	-	-	-
不眠 (症)	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
抑うつ症状	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
無 言	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
インポテンス	1 ( 0.29)	-	-	-	-	-
ぼんやり	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
消化管障害	201 (58.94)	17 (50.00)	444 (34.88)	112 (61.88)	-	-
消化管出血	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
上部消化管出血	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
メレナ (黒色便)	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
イレウス	-	-	-	-	-	1 ( 3.33)
悪心・嘔吐	-	-	-	76 (41.99)	-	-
悪 心	130 (38.12)	12 (35.29)	199 (15.63)	-	39 (14.03)	28 (93.33)
嘔 吐	43 (12.61)	5 (14.71)	112 ( 8.80)	-	15 ( 5.40)	-
口唇炎	-	-	1 ( 0.08)	1 ( 0.55)	-	-
下 痢	23 ( 6.74)	2 ( 5.88)	25 ( 1.96)	14 ( 7.73)	5 ( 1.80)	8 (26.67)
軟 便	-	-	-	-	2 ( 0.72)	-
口内炎	21 ( 6.16)	1 ( 2.94)	74 ( 5.81)	25 (13.81)	6 ( 2.16)	4 (13.33)
口腔粘膜変色	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
しゃっくり	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
食欲不振	140 (41.06)	15 (44.12)	307 (24.12)	93 (51.38)	8 ( 2.88)	24 ( 80.0)
腹痛 (上腹部痛)	6 ( 1.76)	-	18 ( 1.41)	1 ( 0.55)	3 ( 1.08)	1 ( 3.33)
心窩部不快感	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
腹部不快感	-	-	2 ( 0.16)	-	-	-
便 秘	5 ( 1.47)	-	17 ( 1.34)	-	3 ( 1.08)	7 (23.33)
腹部膨満感	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
胃不快感	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
胃 痛	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
胃 炎	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
胸やけ	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
肛門周囲炎	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	承認時	剤形追加	使用成績調査	一変承認時	使用成績調査 (子宮頸癌)	製造販売後 臨床試験 (子宮頸癌)
胃潰瘍	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
吐血	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
口渇	-	-	-	1 ( 0.55)	-	-
舌変色	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
肝臓・胆管系障害	38 (11.14)	7 (20.59)	129 (10.13)	22 (12.15)		
肝機能異常	-	-	-	-	3 ( 1.08)	-
肝障害	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
AST (GOT) 上昇	31 ( 9.09)	6 (17.65)	87 ( 6.83)	15 ( 8.29)	3 ( 1.08)	8 (26.67)
ALT (GPT) 上昇	30 ( 8.80)	6 (17.65)	91 ( 7.15)	11 ( 6.08)	5 ( 1.80)	8 (26.67)
血清ビリルビン上昇	3 ( 0.88)	-	21 ( 1.65)	3 ( 1.66)	-	2 ( 6.67)
γ-GTP上昇	4 ( 1.17)	-	44 ( 3.46)	3 ( 1.66)	1 ( 0.36)	6 (20.00)
代謝・栄養障害	38 (11.14)	2 ( 5.88)	51 ( 4.01)	8 ( 4.42)		
AG比異常	10 ( 2.93)	-	-	-	-	-
Al-P上昇	14 ( 4.11)	1 ( 2.94)	37 ( 2.91)	7 ( 3.87)	5 ( 1.80)	4 (13.33)
LDH上昇	15 ( 4.40)	1 ( 2.94)	8 ( 0.63)	1 ( 0.55)	2 ( 0.72)	3 (10.00)
低クロール血症	-	-	2 ( 0.16)	-	-	-
血清総蛋白減少	15 ( 4.40)	1 ( 2.94)	3 ( 0.24)	-	1 ( 0.36)	4 (13.33)
血中ナトリウム低下	-	-	3 ( 0.24)	-	-	-
電解質異常	7 ( 2.05)	-	-	-	-	-
血清カリウム上昇	-	-	1 ( 0.08)	-	1 ( 0.36)	-
低カリウム血症 (カリウム低下)	-	-	-	-	1 ( 0.36)	1 ( 3.33)
血中クロール上昇	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-
血清カルシウム低下	-	-	2 ( 0.16)	-	-	-
コリンエステラーゼ低下	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
心・血管障害 (一般)	4 ( 1.17)	-	2 ( 0.16)	-		
心電図異常	4 ( 1.17)	-	2 ( 0.16)	-	-	-
心拍数・心リズム障害	4 ( 1.17)	-	8 ( 0.63)	-		
心悸亢進	1 ( 0.29)	-	-	-	-	-
頻脈	4 ( 1.17)	-	8 ( 0.63)	-	-	-
不整脈	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
呼吸器系障害	2 ( 0.59)	-	8 ( 0.63)	1 ( 0.55)		
PaO <sub>2</sub> 低下	-	-	1 ( 0.08)	-	-	-
呼吸困難	-	-	3 ( 0.24)	-	-	-
息切れ	1 ( 0.29)	-	1 ( 0.08)	-	-	-
喘鳴	1 ( 0.29)	-	-	-	-	-
肺炎	-	-	1 ( 0.08)	1 ( 0.55)	-	1 ( 3.33)
間質性肺炎	-	-	3 ( 0.24)	-	-	-
間質性肺疾患	-	-	-	-	3 ( 1.08)	-
咳嗽	-	-	-	-	1 ( 0.36)	-

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	承認時	剤形追加	使用成績調査	一変承認時	使用成績調査 (子宮頸癌)	製造販売後 臨床試験 (子宮頸癌)
赤血球障害	126 (36.95)	21 (61.76)	362 (28.44)	119 (65.75)		
貧血	126 (36.95)	-	2 (0.16)	-	25 (8.99)	-
赤血球減少	-	-	331 (26.00)	1 (0.55)	6 (2.16)	23 (76.67)
ヘマトクリット値減少	-	-	1 (0.08)	-	2 (0.72)	-
ヘモグロビン減少	-	21 (61.76)	335 (26.32)	119 (65.75)	11 (3.96)	24 (80.00)
白血球・網内系障害	196 (57.48)	32 (94.12)	570 (44.78)	138 (76.24)		
顆粒球減少(症)	-	-	1 (0.08)	-	-	-
骨髄抑制	-	-	2 (0.16)	-	1 (0.36)	-
白血球減少(症)	196 (57.48)	32 (94.12)	566 (44.46)	136 (75.14)	76 (27.34)	27 (90.00)
白血球増加	-	-	-	-	-	1 (3.33)
好中球増加	-	-	-	-	-	1 (3.33)
好酸球增多	-	-	2 (0.16)	-	-	-
好中球減少	-	-	-	113 (62.09)	11 (3.96)	25 (83.33)
発熱性好中球減少症	-	-	-	-	1 (0.36)	-
汎血球減少症	-	-	3 (0.24)	-	-	-
血小板・出血凝血障害	97 (28.45)	15 (44.12)	222 (17.44)	27 (14.92)		
血小板減少(症)	97 (28.45)	15 (44.12)	222 (17.44)	27 (14.92)	10 (3.60)	13 (43.33)
歯肉出血	-	-	1 (0.08)	-	-	-
出血	-	-	-	-	1 (0.36)	-
泌尿器系障害	24 (7.04)	-	40 (3.14)	6 (3.31)		
血中クレアチニン上昇	7 (2.05)	-	13 (1.02)	1 (0.55)	6 (2.16)	2 (6.67)
クレアチニン・クリアランス低下	1 (0.29)	-	-	-	-	-
血尿(尿潜血陽性)	1 (0.29)	-	-	1 (0.55)	-	3 (10.00)
腎機能障害	-	-	-	-	2 (0.72)	-
尿中ブドウ糖陽性	-	-	-	-	-	1 (3.33)
蛋白尿	3 (0.88)	-	8 (0.63)	2 (1.10)	-	4 (13.33)
BUN上昇(血中尿素増加)	16 (4.69)	-	30 (2.36)	2 (1.10)	2 (0.72)	3 (10.00)
尿検査異常	-	-	1 (0.08)	-	-	-
女性生殖(器)障害	-	-	2 (0.16)	-		
無月経	-	-	1 (0.08)	-	-	-
陰門潰瘍形成	-	-	1 (0.08)	-	-	-
一般の全身障害	57 (16.72)	10 (29.14)	146 (11.47)	65 (35.91)		
頭痛	-	-	1 (0.08)	-	-	-
アレルギー反応	2 (0.59)	-	-	-	-	-
胸痛	3 (0.88)	-	-	-	-	-
発熱	16 (4.69)	2 (5.88)	61 (4.79)	15 (8.29)	6 (2.16)	4 (13.33)
全身倦怠(感)	46 (13.49)	9 (26.47)	100 (7.86)	56 (30.94)	3 (1.08)	18 (60.00)
疲労	-	-	-	-	1 (0.36)	1 (3.33)
浮腫	-	-	2 (0.16)	-	-	-
下肢浮腫	-	-	1 (0.08)	-	-	-

	経口剤					
	5日間投与			21日間投与		
	承認時	剤形追加	使用成績調査	一変承認時	使用成績調査 (子宮頸癌)	製造販売後 臨床試験 (子宮頸癌)
体重減少	1 ( 0.29)	－	－	－	2 ( 0.72)	1 ( 3.33)
全身脱力 (感)	1 ( 0.29)	－	1 ( 0.08)	－	－	－
全身健康状態低下	－	－	－	－	1 ( 0.36)	－
末梢性浮腫	－	－	1 ( 0.08)	－	－	－
関節痛	－	－	－	－	1 ( 0.36)	－
限局性骨関節炎	－	－	－	－	1 ( 0.36)	－
抵抗機構障害	－	－	1 ( 0.08)	1 ( 0.55)		
帯状疱疹	－	－	－	－	1 ( 0.36)	－
単純疱疹	－	－	1 ( 0.08)	－	－	－
単純ヘルペス	－	－	－	－	1 ( 0.36)	－
上気道感染	－	－	－	1 ( 0.55)	－	－
敗血症	－	－	－	－	1 ( 0.36)	－
リンパ節膿瘍	－	－	－	－	1 ( 0.36)	－
感染性リンパ嚢腫	－	－	－	－	1 ( 0.36)	－
リンパ管炎	－	－	－	－	1 ( 0.36)	－

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

**その他の副作用**

過敏症：発疹（1～10%未満）

## 9. 高齢者への投与

**高齢者への投与**

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

**[設定理由]**

該当資料なし



## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。〔妊娠中に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。また、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。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

### 〔設定理由〕

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>47)~50)</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>51)</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>52)</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>53)</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。

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

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

### [設定理由]

該当資料なし

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与 該当資料なし

## 14. 適用上の注意

### 適用上の注意

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

### [設定理由]

該当資料なし

## 15. その他の注意

### その他の注意

- (1) 動物実験（イヌ・ラット）で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約1カ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後2又は3カ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。
- (2) 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。

### [設定理由]

該当資料なし

## 16. その他 該当しない

## 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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

#### エトポシド自体に起因すると思われる作用

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

#### エトポシド又は溶媒に起因すると思われる作用

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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>25)</sup>

#### ●単回投与毒性 (LD<sup>50</sup>, mg/kg)

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

観察期間：

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

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

ウサギ28日 (Up and Down法)

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

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

(2) 反復投与毒性試験<sup>26)~29)</sup>

●反復投与試験①

動物	ラット		イヌ*
投与経路	静脈内	経口	静脈内
投与量 (mg/kg/日)	0.15、0.50、 <u>1.5</u> 、 <u>4.5</u>	3、10、 <u>30</u> 、 <u>100</u>	0.19、0.38 <u>0.75</u> 、 <u>1.5</u>
投与期間	30日間	30日間	30日間
回復期間	30日間	30日間	30日間
毒性標的器官	リンパ系器官（胸腺）、 造血系器官（骨髄・脾）、 雄生殖器（精巣・精巣 上体）	リンパ系器官（胸腺・ リンパ節）、 造血系器官（骨髄・脾）、 雄生殖器（精巣・精巣 上体・前立腺）、 消化管（回腸・空腸・ 盲腸）	リンパ系器官（胸腺）、 造血系器官（骨髄・脾）、 雄生殖器 <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	静脈内	経口	静脈内	経口
投与量 (mg/kg/日)	0.15、0.15、 <u>0.5</u> 、 <u>1.5</u>	1、3、 <u>10</u> 、 <u>30</u>	0.025、0.08 <u>0.25</u> 、 <u>0.75</u>	0.08、0.24 <u>0.73</u> 、 <u>2.20</u>
投与期間	3ヵ月間 <sup>a)</sup>	6ヵ月間	6ヵ月間	6ヵ月間
回復期間	2ヵ月間	3ヵ月間	3ヵ月間	3ヵ月間
毒性標的器官	リンパ系器官 (胸腺)、 造血系器官 (骨髄・脾)、 雄生殖器 (精巣・精巣上体)	リンパ系器官(胸 腺・リンパ節)、 造血系器官 (骨髄・脾)、 雄生殖器 (精巣・精巣上体) 消化管(盲腸)	リンパ系器官 (胸腺)、 造血系器官 (骨髄・脾)、 雄生殖器(精巣・ 精巣上体・前立 腺)	リンパ系器官 (胸腺)、 雄生殖器(精巣)
障害の回復性	雄生殖器以外回復 <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>g)</sup> 、 <u>0.15</u> <sup>g)</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>g)</sup> 、 0.73 <sup>g)</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) エトキシドの局所障害は急性毒性試験で確認されており、1ヵ月間の静脈内亜急性毒性試験の結果からも、投与部位の損傷のため、尾静脈内反復投与の技術的に可能な期間を最大3ヵ月間と判断し、本試験を実施し、慢性毒性試験の範疇に挿入することとした。

b) 0.5mg/kg群では雄生殖器障害の回復が認められた。

c) 10mg/kg群では雄生殖器障害の回復傾向が認められた。

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

\* 社内資料

(3) 生殖発生毒性試験<sup>30)~35)</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

(4) その他の特殊毒性

遺伝子変異原性<sup>36)</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。

溶血性、組織障害性

1) 溶血性<sup>37)</sup>

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

2) 局所刺激性

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

その他の特殊毒性<sup>38)</sup>

1) 抗原性試験

各種抗原性試験結果から、エトポシド及び溶媒は抗原性陰性と判定された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

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

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（使用期限の年月は外箱に記載されています）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、吸湿注意

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取扱い上の留意点について  
処理方法：焼却により分解する
- (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）  
患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り  
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照
- (3) 調剤時の留意点について  
該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ベプシド<sup>®</sup>カプセル50mg：20カプセル  
ベプシド<sup>®</sup>カプセル25mg：40カプセル

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル



## 8. 同一成分・同効薬

ラストット<sup>®</sup> Sカプセル50mg (日本化薬)

ラストット<sup>®</sup> Sカプセル25mg (日本化薬)

## 9. 国際誕生年月日

1976年2月17日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年5月14日 (販売名変更による)

承認番号：ペプシドカプセル50mg 21900AMX00930000

ペプシドカプセル25mg 21900AMX00929000

注：ペプシドS50 (06AM136)、ペプシドS25 (06AM135) (旧販売名)

輸入承認年月日：1994年2月14日

## 11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日 (販売名変更による)

注：ペプシドS50、ペプシドS25 (旧販売名)：1994年7月8日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加

2000年6月1日 子宮頸癌が追加承認された。

2012年2月22日 がん化学療法後に増悪した卵巣癌が追加承認された。

用法・用量追加

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

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

2012年2月22日 がん化学療法後に増悪した卵巣癌の効能・効果追加に伴い、1日50mg/m<sup>2</sup> 21日間連続投与 (投与量は患者の状態により適宜減量) が追加承認された。

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2014年6月27日 (子宮頸癌)

再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

6年（1987年3月31日～1993年3月30日、終了）

4年（子宮頸癌対象、2000年6月1日～2004年5月31日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ベプシドカプセル 50mg	109184702	4240001M2071	620006120
ベプシドカプセル 25mg	109182302	4240001M1075	620006119

17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献 ( ) : 文献請求番号

- 1) 仁井谷久暢他：エトポシド (NK171s) の肺小細胞癌に対する臨床試験, 癌と化学療法 19 (4) :561-564,1992 (G92-0189)
- 2) 朴勤植他：悪性リンパ腫に対するNK171s (エトポシド小型化硬カプセル剤) の使用経験, 基礎と臨床 26 (3) :1136-1141,1992 (G92-1340)
- 3) 松井祐佐公他：原発性肺癌に対する経口VP16 (Etoposide) のPhase II Study, 癌と化学療法12 (9) :1801-1807,1985 (G85-0673)
- 4) 小西一郎他：悪性リンパ腫に対するEtoposide (VP16) 経口投与のPhase II Study, 癌と化学療法 12 (7) :1482-1486,1985 (G85-0674)
- 5) 木村禧代二他：NK171 第2 相試験, 癌と化学療法 12 (10) :2011-2017,1985 (G85-1064)
- 6) 本間威他：共同研究によるVP16 (カプセル剤) の固形腫瘍に対するPhase II Study, 癌と化学療法 12 (2) :309-313,1985 (G85-0475)
- 7) 木村禧代二他：悪性リンパ腫および急性白血病に対するNK171 (Etoposide) の第2相試験, 癌と化学療法13 (3) :Part I 496-501,1986 (G86-0664)
- 8) 三比和美他：共同研究によるVP16 (カプセル剤) の悪性リンパ腫に対するPhase II Study, 癌と化学療法12 (2) :314-319,1985 (G85-0675)
- 9) 吉田喬他：悪性リンパ腫に対するEtoposide 21日連日経口投与後期第II相試験, 癌と化学療法 21 (16) :2793-2801,1994 (G94-0836)
- 10) 野田起一郎他：子宮頸癌・卵巣癌に対するEtoposide の21日連日経口投与による前期第II相臨床試験, 癌と化学療法25 (13) :2061-2068,1998 (G98-1207)
- 11) 池田正典他：子宮頸癌に対するEtoposide の21日間連日経口投与による後期第II相臨床試験, 癌と化学療法25 (14) :2249-2257,1998 (G98-0929)
- 12) 古瀬清行他：肺小細胞癌に対するEtoposide (NK 171) のPhase II Study—静脈内投与と経口投与—, 癌と化学療法 12 (12) :2352-2357,1985 (G85-676)
- 13) 小川誠他：VP-16-213 の経口投与によるPhase I Study, 癌と化学療法10 (11) :2403-2407,1983 (G83-531)
- 14) 木村禧代二他：NK-171 第1 相試験, 癌と化学療法12 (4) :851-856,1985 (G85-462)
- 15) 野田起一郎他：Etoposide 21日連日経口投与による第I相試験, 癌と化学療法21 (10) :1633-1639,1994 (G94-0525)
- 16) Chen,G. L. et al. :Nonintercalative Antitumor Drugs Interfere with the Breakage-Reunion Reaction of Mammalian DNA Topoisomerase II ,J. Biol. Chem. 259 (10) :13560-13566,1984 (G84-0530)

- 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12 (11) :2190-2195,1985 (G85-0960)
- 18) 森田真寿行他：ポドフィロトキシン誘導體VP16-213 の抗腫瘍効果，日薬理  
誌87 (1) :53-66,1986 (G86-0809)
- 19) 松本小百合他：ヌードマウス皮下移植および子宮移植ヒト子宮癌に対する  
Etoposideの21日間連日経口投与による抗腫瘍効果の検討：癌と化学療法  
26 (9) :1313-1320,1999 (G99-0620)
- 20) Dombernowsky P. et. al.:Schedule Dependency of the Antileukemic  
Activity of the Podophyllotoxin-Derivative VP16-213 (NSC-141540) in  
L1210 Leukemia, Acta. Path. Microbiol. Scand. Sectio. 81 (5) :715-724,1973  
(G80-0638)
- 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12  
(12) :2331-2337,1985 (G85-1059)
- 22) 岡本一也他：エトポシドの殺細胞作用様式及びそれに基づいた長期連日経  
口投与におけるヌードマウス可移植性ヒト癌に対する効果，薬理と臨床 5  
(12) :2175-2184,1995 (G95-0822)
- 23) 内田智子他：マウスLewis 肺癌に対するetoposideとcisplatin  
またはcyclophosphamide との併用効果，癌と化学療法13 (1) :75-79,1986  
(G86-0986)
- 24) Pfeffer M. et al.:ETOPOSIDE (VP16) ,Academic Press,Inc. (London) Ltd.  
p.127-140,1984 (G84-0913)
- 25) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213 の毒性研究 (第1報) —マウス, ラット,  
ウサギにおける急性毒性—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl. I) :1-16,1986 (G86-  
0814)
- 26) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213 の毒性研究 (第2報) —ラットにお  
ける1 ヶ月間反復経口投与による亜急性毒性—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl.  
I) :17-49,1986 (G86-0816)
- 27) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213 の毒性研究 (第4報) —ラットにお  
ける1 ヶ月間反復静脈内投与による亜急性毒性—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl.  
I) :89-122,1986 (G86-0815)
- 28) 高橋紀光他：抗悪性腫瘍薬VP16-213 の毒性研究 (第3報) —ラットにお  
ける6 ヶ月間反復経口投与による慢性毒性—, J. Toxicol. Sci. 11 (Suppl.  
I) :51-87,1986 (G86-0818)

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

- 45) 黒田浩明他：小児外科, 27 (10) :1246-1251,1995 (G95-0918)
- 46) 平林一美他：日小児血液会誌, 9:223,1995 (G95-0917)
- 47) Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertil Steril*, 2013;100 (5) :1203-9. (GB3-1531)
- 48) Wyrobek AJ, Schmid TE, Marchetti F. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;34:31-5. (GA5-2509)
- 49) Morris ID. Sperm DNA damage and cancer treatment. *Int J Androl*, 2002;25:255-61. (GA2-2250)
- 50) Petersen PM, Skakkebjæk NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects. *APMIS*. 1998;106:24-36. (G98-1725)
- 51) Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril*, 2013;100 (5) :1180-6. (GB3-1532)
- 52) Roness H, Kalichi-Philosoph L, Meirov D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update*, 2014;20 (5) :759-74. (GB4-1544)
- 53) Palo, A.K. et al. Etoposide-induced cytogenotoxicity in mouse spermatogonia and its potential transmission. *J Appl Toxicol*, 2005;25:94-100. (GA5-2512)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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

(2011年9月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する海外情報

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

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

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。[妊娠中に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。また、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。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

Category D

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

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

Category D

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

### (2) 小児等への投与に関する海外情報

該当しない



## **XIII. 備考**

### その他の関連資料

該当資料なし





