

## 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> 注100mg****VePesid<sup>®</sup> Injection**

剤形	注射液
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	1バイアル 5mL 中にエトポシド 100mg を含有する
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：2006年7月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 発売年月日：1987年5月28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>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	34
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 販売名	8	1. 血中濃度の推移・測定法	38
2. 一般名	8	2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 構造式又は示性式	8	3. 吸収	40
4. 分子式及び分子量	8	4. 分布	41
5. 化学名（命名法）	8	5. 代謝	43
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	6. 排泄	44
7. CAS登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	44
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		8. 透析等による除去率	44
1. 物理化学的性質	9	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	45
3. 有効成分の確認試験法	10	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	45
4. 有効成分の定量法	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	45
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	45
1. 剤形	12	5. 慎重投与内容とその理由	46
2. 製剤の組成	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	46
3. 注射剤の調製法	13	7. 相互作用	47
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	13	8. 副作用	48
5. 製剤の各種条件下における安定性	13	9. 高齢者への投与	55
6. 溶解後の安定性	13	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	56
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14	11. 小児等への投与	57
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	57
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	57
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	14. 適用上の注意	58
11. 力価	15	15. その他の注意	59
12. 混入する可能性のある夾雑物	16	16. その他	59
13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に関する情報	16		
14. その他	16		
<b>V. 治療に関する項目</b>			
1. 効能又は効果	17		
2. 用法及び用量	17		
3. 臨床成績	18		

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	60
2. 毒性試験	61
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	64
2. 有効期間又は使用期限	64
3. 貯法・保存条件	64
4. 薬剤取扱い上の注意点	64
5. 承認条件等	64
6. 包装	64
7. 容器の材質	64
8. 同一成分・同効薬	64
9. 国際誕生年月日	65
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	65
11. 薬価基準収載年月日	65
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	65
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	66
14. 再審査期間	66
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	66
16. 各種コード	66
17. 保険給付上の注意	66
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	67
2. その他の参考文献	70
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	71
2. 海外における臨床支援情報	72
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	73

# 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。

さらに抗がん剤併用療法等に係る一連の通知に基づき、2004年5月に胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、2005年2月に小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認された。その後、2000年9月19日付医薬発第935号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に含量の表示を含めることとし、2006年7月24日にベプシド注100mgとして承認された。また、2019年3月に腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」が追加承認された。

なお、本剤の再審査結果は、1995年3月9日に通知されている。

## 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。

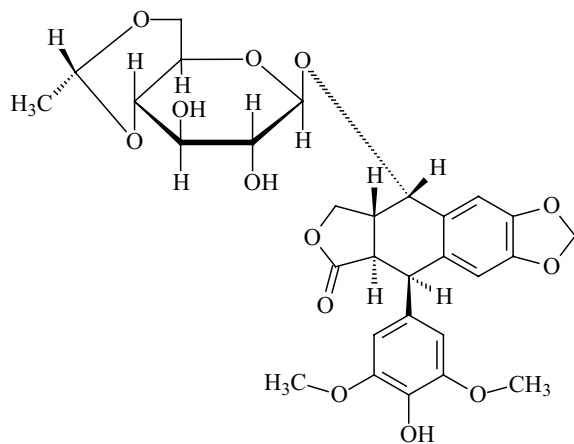
- (1) エトポシドは植物由来のポドフィロトキシンの半合成誘導体であるが、マイクローチューブルス形成阻害作用がなく、毒性は比較的低い。毒性標的器官はリンパ系、造血系、雄生殖器及び消化器系である。(34、35、61、62頁参照)
- (2) エトポシドは各種可移植性腫瘍に対し効果がみられ、広い抗腫瘍スペクトラムを有する (*in vitro*, *in vivo*)。(35～37頁参照)
- (3) エトポシドは細胞周期のS期後半からG<sub>2</sub>期にある細胞に対して殺細胞作用を示す。その作用機序はDNA構造変換を行う酵素トポイソメラーゼIIの活性を阻害する等が考えられる。(34、35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。(34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。(45頁参照)
- (6) 総症例4,586例(承認時561例及び使用成績調査4,025例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は89.2%であり、主なものは白血球減少68.5%、貧血(赤血球減少及びヘモグロビン減少)51.8%、血小板減少46.0%、食欲不振49.5%、脱毛44.4%、嘔気39.9%、嘔吐30.3%、倦怠感19.4%、発熱10.2%、口内炎9.7%などであった。(48～55頁参照)
- (7) 重大な副作用として、汎血球減少等の骨髄抑制、ショック・アナフィラキシー、間質性肺炎が報告されている。(48～55頁参照)

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 (1) 和名：ベプシド注100mg  
(2) 洋名：VePesid injection  
(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

##### 1) 各種溶媒に対する溶解度

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

##### 2) 各種pH溶媒に対する溶解度

該当資料なし

#### (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	光に対しては分解を起こし、室内散光下での3ヵ月保存、強制光下での14日保存のいずれでも約2.5%の含量低下が認められた。
	人工気象装置 (約20000lux)		14日間	
湿度	50～70%RH, 室温	ろ紙で覆ったガラスびん	8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	40℃ (0.1mg/mL)	経時的に含量が低下し、分解物の生成が認められた
	第1液		37℃ (0.1mg/mL)	
	第2液		37℃ (0.1mg/mL)	

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、紫外可視吸光度測定法<2.24>により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はエトポシド標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法<2.25>の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はエトポシド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 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水分<2.48>を測定しておく）約25mgずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に25mLとする。この液10mLずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液5mLずつを正確に加えた後、移動相を加えて50mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液50 $\mu$ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー<2.01>により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するエトポシドのピーク面積の比 $Q_T$ 及び $Q_S$ を求める。

$$\text{エトポシド (C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{13}) \text{ の量 (mg)} = M_s \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

$W_s$ ：脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 2,6-ジクロロフェノールのメタノール溶液 (3→2500)

##### 試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：290nm）

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

カラム温度：35 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：硫酸ナトリウム十水合物6.44gを薄めた酢酸(100) (1→100)に溶かし、1000mLとした液にアセトニトリル250mLを加える。

流量：エトポシドの保持時間が約20分になるように調整する。

##### システム適合性

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

システムの再現性：標準溶液50 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するエトポシドのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

- (1) 剤形の区別、外観及び性状
  - 1) 区別：注射液
  - 2) 規格：無色透明のガラスバイアル1バイアル5mL中にエトポシド100mgを含有する。
  - 3) 性状：微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の注射液。
- (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等  
製剤のpH：3.5～4.5（本剤5mLを生理食塩液500mLで希釈時）  
3.3～4.3（本剤5mLを生理食塩液250mLで希釈時）  
浸透圧比：約1（本剤5mLを生理食塩液500mLで希釈時）  
約2（本剤5mLを生理食塩液250mLで希釈時）  
(浸透圧比：生理食塩液に対する比)
- (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類  
窒素

### 2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量  
1バイアル5mL中にエトポシド100mgを含有する。
- (2) 添加物  
無水クエン酸、ベンジルアルコール(150mg)、ポリソルベート80(400mg)、マクロゴール300(3,250mg)及び無水エタノール（適量）を含有する。
- (3) 電解質の濃度  
該当しない
- (4) 添付溶解液の組成及び容量  
該当しない
- (5) その他  
該当しない

### 3. 注射剤の調製法

本剤の投与時には予め100mgあたり250mL以上の生理食塩液等の輸液に混和する。(溶解時の濃度により結晶が析出することがあるので濃度は0.4mg/mL以下になるよう調製する。)

分割使用：不可

溶解後、24時間～48時間の安定性データは該当資料なし。

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

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

測定項目：外観、確認試験 (UV)、pH、含量

\*分析誤差程度の変化であり、規格範囲内であった

### 6. 溶解後の安定性

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

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

### ● ペプシド注と各種輸液との配合変化

温度・保存条件0.4mg/mL,37℃

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

\* 初期値に対する割合

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

● 結晶析出までの時間（平均、最短）<sup>1)</sup>

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

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

濃度は輸液中のエトポシド量  
表中の数字の単位は時間

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

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

濃度は輸液中のエトポシド量  
表中の数字の単位は時間

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) 本品の表示量に従いエトポシド5mgに対応する容量をとり、メタノール5mLを加えて混和し、1mol/L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) 本品の表示量に従いエトポシド10mgに対応する容量をとり、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3mLを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) 本品の表示量に従いエトポシド10mgに対応する容量をとり、メタノールを加えて100mLとする。この液につき、紫外可視吸光度測定法により吸光スペクトルを測定するとき、波長281～285nmに吸収の極大を示し、波長290nm付近に吸収の肩を示す。

## 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

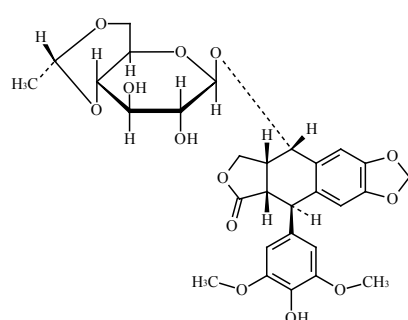
該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

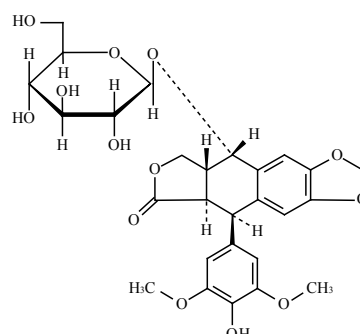
溶液中における安定性試験においてPicroELP（ピクロエトポシド）、LP（4'-デメチルエピポドフィロトキシシン-9-β-D-グルコピラノシド）及びepi DP（4'-デメチルエピポドフィロトキシシン）が生成した。

構造式：

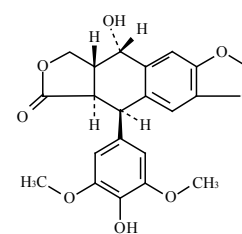
ピクロエトポシド



LP



epi DP



## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

### 滴下速度の調整

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

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

注：自然落下での数値



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

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

腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

### 2. 用法及び用量

- 1) エトポシドとして、1日量60～100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。  
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
- 2) 胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を5日間連続点滴静注し、16日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

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

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

腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置の場合

- 4) 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

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

**[設定理由]**

該当しない

**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>2)~7)</sup>

単独静脈内投与の適応疾患別奏効率（解析対象例：394例、社内集計）

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

※著効＝完全寛解、有効＝不完全寛解、不変・進行＝無寛解  
社内集計のため引用文献とは一部異なる点がある。

**投与方法**

肺 癌	原則としてVP-16 1日投与量を60～100mg/m <sup>2</sup> とし、5日連日点滴静注を3～4週間ごとに繰り返した。
絨毛性疾患	80～100mg/m <sup>2</sup> の5日連続投与を1コースとし、3～4週間の休業
悪性リンパ腫	原則として60～100mg/m <sup>2</sup> /dayを5日間連続点滴静注した。これを1クールとし、抗腫瘍効果・副作用の程度に応じて増減し、3～4週ごとに繰り返した。
急性白血病	60～100mg/m <sup>2</sup> /dayを末梢白血球数をみながら3～5日連日点滴静注した。
尿路性器	60～100mg/m <sup>2</sup> /dayを5日間連続、3～4週間ごとに点滴静注した。
肺小細胞癌	80mg/m <sup>2</sup> の5日間の連続投与を1コースとし4週ごとに投与した。

(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) 用量反応探索試験<sup>8), 9)</sup>

悪性腫瘍患者を対象に臨床第 I 相試験を実施した。

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

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

投与量	症例数	白血球減少 (<4×10 <sup>3</sup> )	血小板減少 (<10×10 <sup>4</sup> )
単回投与方法			
30 mg/m <sup>2</sup>	2	0	0
60 mg/m <sup>2</sup>	4	2	1
99 mg/m <sup>2</sup>	4	1	0
150 mg/m <sup>2</sup>	4	1	0
210 mg/m <sup>2</sup>	4	3	2
270 mg/m <sup>2</sup>	5	1	1
360 mg/m <sup>2</sup>	5	4	2
480 mg/m <sup>2</sup>	4	2	0
540 mg/m <sup>2</sup>	3	3	0
合計	35	17 (48.6%)	6 (17.1%)

投与量	症例数	白血球減少 (<4×10 <sup>3</sup> )	血小板減少 (<10×10 <sup>4</sup> )
5日連日投与			
40 mg/m <sup>2</sup>	4	3	1
60 mg/m <sup>2</sup>	5	3	2
80 mg/m <sup>2</sup>	5	4	0
100 mg/m <sup>2</sup>	3	3	1
120 mg/m <sup>2</sup>	8	8	2
130 mg/m <sup>2</sup>	2	2	1
140 mg/m <sup>2</sup>	2	1	0
合計	29	24 (82.8%)	7 (24.1%)

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、2. 用法及び用量」を参照のこと。

## 2) 臨床上的指標を用いた初期の試験

### ① 原発性肺癌に対する試験 (第Ⅱ相)<sup>2)</sup>

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

**【安全性】****副作用（解析例数：49例）**

項目	発現例数(%)
悪心	16(32.7)
嘔吐	5(10.2)
食欲不振	19(38.8)
下痢	1( 2.0)
便秘	1( 2.0)
腹部不快感	1( 2.0)
口内炎	3( 6.1)
発熱	5(10.2)
脱毛	39(79.6)
発疹	3( 6.1)
瘙痒	1( 2.0)
排尿障害	1( 2.0)
血尿	2( 4.1)
低血圧	1( 2.0)

**血液毒性（解析例数：49例）**

項目	発現例数(%)	
白血球減少	<3,000(/mm <sup>3</sup> )	14(28.6)
	<2,000	11(22.4)
	<1,000	1( 2.0)
血小板減少	<7.5×10 <sup>4</sup> (/mm <sup>3</sup> )	2( 4.1)
	<5.0×10 <sup>4</sup>	3( 6.1)
	<2.5×10 <sup>4</sup>	1( 2.0)
ヘモグロビン減少	>2(g/dL)減少	16(32.7)
	>3	11(22.4)
	>4	5(10.2)

②肺癌に対する試験（第Ⅱ相）<sup>3)</sup>

目的	肺癌に対する第Ⅱ相試験																																																																																																																																											
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																																																											
対象	肺癌患者 71例（評価可能例48例：承認された効能又は効果以外の腺癌4例、扁平上皮癌7例、分類不能癌1例を含む）																																																																																																																																											
試験方法	1日60～100mg/m <sup>2</sup> を5日間連日3～4週間ごとに点滴静注した。																																																																																																																																											
結果	<p>注意：評価可能例48例のうち、承認された効能又は効果の肺小細胞癌36例のみ記載した。ただし、【安全性】は肺小細胞癌以外の症例も含んで集計した。</p> <p>【有効性】</p> <p>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」 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>抗腫瘍効果（全体）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">例数</th> <th rowspan="2">PR</th> <th rowspan="2">MR</th> <th rowspan="2">NC</th> <th rowspan="2">PD</th> <th colspan="2">奏効率：%</th> <th rowspan="2">奏効までの日数 中央値(範囲)</th> <th rowspan="2">奏効期間：日 中央値(範囲)</th> </tr> <tr> <th>全体</th> <th>評価対象</th> <th>/評価対象</th> <th>/全体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小細胞癌</td> <td>50</td> <td>36</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>15</td> <td>9</td> <td>33.3</td> <td>24.0</td> <td>14(5-44)</td> <td>46(31-133)</td> </tr> </tbody> </table> <p>抗腫瘍効果（小細胞癌）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">項目</th> <th>例数</th> <th>PR</th> <th>MR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>奏効率：%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">組織亜型</td> <td>Oat</td> <td>10</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>10.0</td> </tr> <tr> <td>Non-oat</td> <td>21</td> <td>9</td> <td></td> <td>5</td> <td>7</td> <td>42.9</td> </tr> <tr> <td>未分類</td> <td>5</td> <td>2</td> <td></td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2/5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">病変範囲</td> <td>限局型</td> <td>21</td> <td>10</td> <td></td> <td>8</td> <td>3</td> <td>47.6</td> </tr> <tr> <td>進展型</td> <td>15</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>13.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Performance status</td> <td>0-1</td> <td>22</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>45.5</td> </tr> <tr> <td>2-3</td> <td>14</td> <td>2</td> <td></td> <td>7</td> <td>5</td> <td>14.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">年齢(歳)</td> <td>≤49</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>12</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>25.0</td> </tr> <tr> <td>60-69</td> <td>13</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>53.8</td> </tr> <tr> <td>≥70</td> <td>9</td> <td>2</td> <td></td> <td>4</td> <td>3</td> <td>2/9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">前治療</td> <td>あり</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>1/8</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>28</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>39.3</td> </tr> </tbody> </table>											例数		PR	MR	NC	PD	奏効率：%		奏効までの日数 中央値(範囲)	奏効期間：日 中央値(範囲)	全体	評価対象	/評価対象	/全体	小細胞癌	50	36	12	2	15	9	33.3	24.0	14(5-44)	46(31-133)	項目		例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：%	組織亜型	Oat	10	1	2	8	1	10.0	Non-oat	21	9		5	7	42.9	未分類	5	2		2	1	2/5	病変範囲	限局型	21	10		8	3	47.6	進展型	15	2	2	7	6	13.3	Performance status	0-1	22	10	2	8	4	45.5	2-3	14	2		7	5	14.3	年齢(歳)	≤49	2			1	1		50-59	12	3	1	5	4	25.0	60-69	13	7	1	5	1	53.8	≥70	9	2		4	3	2/9	前治療	あり	8	1	1	3	4	1/8	なし	28	11	1	12	5	39.3
	例数		PR	MR	NC	PD	奏効率：%		奏効までの日数 中央値(範囲)	奏効期間：日 中央値(範囲)																																																																																																																																		
	全体	評価対象					/評価対象	/全体																																																																																																																																				
小細胞癌	50	36	12	2	15	9	33.3	24.0	14(5-44)	46(31-133)																																																																																																																																		
項目		例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：%																																																																																																																																					
組織亜型	Oat	10	1	2	8	1	10.0																																																																																																																																					
	Non-oat	21	9		5	7	42.9																																																																																																																																					
	未分類	5	2		2	1	2/5																																																																																																																																					
病変範囲	限局型	21	10		8	3	47.6																																																																																																																																					
	進展型	15	2	2	7	6	13.3																																																																																																																																					
Performance status	0-1	22	10	2	8	4	45.5																																																																																																																																					
	2-3	14	2		7	5	14.3																																																																																																																																					
年齢(歳)	≤49	2			1	1																																																																																																																																						
	50-59	12	3	1	5	4	25.0																																																																																																																																					
	60-69	13	7	1	5	1	53.8																																																																																																																																					
	≥70	9	2		4	3	2/9																																																																																																																																					
前治療	あり	8	1	1	3	4	1/8																																																																																																																																					
	なし	28	11	1	12	5	39.3																																																																																																																																					

【安全性】

副作用（解析例数：58例）

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

血液毒性

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

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

③悪性リンパ腫および急性白血病に対する試験（第Ⅱ相）<sup>4)</sup>

目的	悪性リンパ腫および急性白血病に対する有効性の検討																																																																																																																																																																																		
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																																																																																																		
対象	悪性リンパ腫患者 58例、急性白血病患者 48例（評価対象症例：悪性リンパ腫患者 46例、急性白血病患者 35例）																																																																																																																																																																																		
試験方法	<p>【悪性リンパ腫】 1日60～100mg/m<sup>2</sup>を5日間連続点滴静注した。これを1クールとし、3～4週ごとに繰り返した。</p> <p>【急性白血病】 1日60～100mg/m<sup>2</sup>を連日点滴静注した。3～5日連日投与しても白血病細胞の減少を認めない場合は、さらに増量した。</p>																																																																																																																																																																																		
結果	<p>【有効性】 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（全体）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>例数</th> <th>CR(%)</th> <th>PR(%)</th> <th>NR(%)</th> <th>CR+PR(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ホジキン病</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>非ホジキンリンパ腫</td> <td>40</td> <td>7(17.5)</td> <td>12(30.0)</td> <td>21(52.5)</td> <td>19(47.5)</td> </tr> <tr> <td>ALL</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>AML</td> <td>29</td> <td>2(6.9)</td> <td>9(31.0)</td> <td>18(62.1)</td> <td>11(37.9)</td> </tr> <tr> <td>CML-BC</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>CMMoL-BC</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>抗腫瘍効果（悪性リンパ腫）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>例数</th> <th>CR(%)</th> <th>PR(%)</th> <th>NR(%)</th> <th>CR+PR(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="12">組織型</td> <td>ホジキン病</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  混合細胞型</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>  結節硬化型</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>非ホジキンリンパ腫</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  濾胞性中細胞型</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>  濾胞性混合型</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>  濾胞性大細胞型</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  びまん性小細胞型</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  びまん性中細胞型</td> <td>11</td> <td>1(9.1)</td> <td>1(9.1)</td> <td>9(81.8)</td> </tr> <tr> <td>  びまん性混合型</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>  びまん性大細胞型</td> <td>15</td> <td>5(33.3)</td> <td>3(20.0)</td> <td>7(46.7)</td> </tr> <tr> <td>  びまん性多型細胞型</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">病期</td> <td>I</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>21</td> <td>4(19.0)</td> <td>8(38.1)</td> <td>9(42.9)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>21</td> <td>3(14.3)</td> <td>4(19.0)</td> <td>14(66.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">治療歴</td> <td>初回治療例</td> <td>12</td> <td>2(16.7)</td> <td>5(41.7)</td> <td>5(41.7)</td> </tr> <tr> <td>再治療例</td> <td>34</td> <td>5(14.7)</td> <td>9(26.5)</td> <td>20(58.8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">総投与量 (mg/body)</td> <td>&lt;500</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>500～999</td> <td>20</td> <td>0</td> <td>6(30.0)</td> <td>14(70.0)</td> <td>6(30.0)</td> </tr> <tr> <td>1,000～1,499</td> <td>12</td> <td>2(16.7)</td> <td>3(25.0)</td> <td>7(58.3)</td> <td>5(41.7)</td> </tr> <tr> <td>1500≤</td> <td>11</td> <td>4(36.4)</td> <td>4(36.4)</td> <td>3(27.3)</td> <td>8(72.7)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>計</td> <td>46</td> <td>7(15.2)</td> <td>14(30.4)</td> <td>25(54.3)</td> <td>21(45.7)</td> </tr> </tbody> </table>						項目	例数	CR(%)	PR(%)	NR(%)	CR+PR(%)	ホジキン病	6	0	2	4	2	非ホジキンリンパ腫	40	7(17.5)	12(30.0)	21(52.5)	19(47.5)	ALL	4	0	0	4	0	AML	29	2(6.9)	9(31.0)	18(62.1)	11(37.9)	CML-BC	1	0	0	1	0	CMMoL-BC	1	0	0	1	0	項目	例数	CR(%)	PR(%)	NR(%)	CR+PR(%)	組織型	ホジキン病					混合細胞型	3	0	1	2	結節硬化型	3	0	1	2	非ホジキンリンパ腫					濾胞性中細胞型	2	0	0	2	濾胞性混合型	2	0	1	1	濾胞性大細胞型	1	0	1	0	びまん性小細胞型	1	0	1	0	びまん性中細胞型	11	1(9.1)	1(9.1)	9(81.8)	びまん性混合型	4	1	2	1	びまん性大細胞型	15	5(33.3)	3(20.0)	7(46.7)	びまん性多型細胞型	4	0	3	1	病期	I	1	0	1	0	II	3	0	1	2	III	21	4(19.0)	8(38.1)	9(42.9)	IV	21	3(14.3)	4(19.0)	14(66.7)	治療歴	初回治療例	12	2(16.7)	5(41.7)	5(41.7)	再治療例	34	5(14.7)	9(26.5)	20(58.8)	総投与量 (mg/body)	<500	3	1	1	1	2	500～999	20	0	6(30.0)	14(70.0)	6(30.0)	1,000～1,499	12	2(16.7)	3(25.0)	7(58.3)	5(41.7)	1500≤	11	4(36.4)	4(36.4)	3(27.3)	8(72.7)		計	46	7(15.2)	14(30.4)	25(54.3)	21(45.7)
項目	例数	CR(%)	PR(%)	NR(%)	CR+PR(%)																																																																																																																																																																														
ホジキン病	6	0	2	4	2																																																																																																																																																																														
非ホジキンリンパ腫	40	7(17.5)	12(30.0)	21(52.5)	19(47.5)																																																																																																																																																																														
ALL	4	0	0	4	0																																																																																																																																																																														
AML	29	2(6.9)	9(31.0)	18(62.1)	11(37.9)																																																																																																																																																																														
CML-BC	1	0	0	1	0																																																																																																																																																																														
CMMoL-BC	1	0	0	1	0																																																																																																																																																																														
項目	例数	CR(%)	PR(%)	NR(%)	CR+PR(%)																																																																																																																																																																														
組織型	ホジキン病																																																																																																																																																																																		
	混合細胞型	3	0	1	2																																																																																																																																																																														
	結節硬化型	3	0	1	2																																																																																																																																																																														
	非ホジキンリンパ腫																																																																																																																																																																																		
	濾胞性中細胞型	2	0	0	2																																																																																																																																																																														
	濾胞性混合型	2	0	1	1																																																																																																																																																																														
	濾胞性大細胞型	1	0	1	0																																																																																																																																																																														
	びまん性小細胞型	1	0	1	0																																																																																																																																																																														
	びまん性中細胞型	11	1(9.1)	1(9.1)	9(81.8)																																																																																																																																																																														
	びまん性混合型	4	1	2	1																																																																																																																																																																														
	びまん性大細胞型	15	5(33.3)	3(20.0)	7(46.7)																																																																																																																																																																														
	びまん性多型細胞型	4	0	3	1																																																																																																																																																																														
病期	I	1	0	1	0																																																																																																																																																																														
	II	3	0	1	2																																																																																																																																																																														
	III	21	4(19.0)	8(38.1)	9(42.9)																																																																																																																																																																														
	IV	21	3(14.3)	4(19.0)	14(66.7)																																																																																																																																																																														
治療歴	初回治療例	12	2(16.7)	5(41.7)	5(41.7)																																																																																																																																																																														
	再治療例	34	5(14.7)	9(26.5)	20(58.8)																																																																																																																																																																														
総投与量 (mg/body)	<500	3	1	1	1	2																																																																																																																																																																													
	500～999	20	0	6(30.0)	14(70.0)	6(30.0)																																																																																																																																																																													
	1,000～1,499	12	2(16.7)	3(25.0)	7(58.3)	5(41.7)																																																																																																																																																																													
	1500≤	11	4(36.4)	4(36.4)	3(27.3)	8(72.7)																																																																																																																																																																													
	計	46	7(15.2)	14(30.4)	25(54.3)	21(45.7)																																																																																																																																																																													



抗腫瘍効果（急性白血病）

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

【安全性】

副作用（解析例数：89例）

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

血清生化学的副作用（解析例数：89例）

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

血液毒性（悪性リンパ腫）

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

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

④尿路性器悪性腫瘍に対する静脈内投与試験（第Ⅱ相）<sup>5)</sup>

目的	尿路性器悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果および副作用の検討																																																																																																																																																																								
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																																																																																								
対象	尿路性器悪性腫瘍患者 115例（評価可能例83例：承認された用法及び用量以外の経口投与50例含む。また、承認された効能又は効果以外の前立腺癌5例、腎癌3例を含む。） 注意：評価可能例83例のうち、承認された用法及び用量の静脈内投与33例のみ記載した。																																																																																																																																																																								
試験方法	静脈内投与：1日60～100mg/m <sup>2</sup> を5日間連日3～4週間ごとに点滴静注した。																																																																																																																																																																								
主要評価項目																																																																																																																																																																									
副次評価項目																																																																																																																																																																									
結果	<p>注意：評価可能例（静脈内投与）33例のうち、承認された効能又は効果の睾丸腫瘍14例及び膀胱癌11例のみ記載した。ただし、【安全性】は睾丸腫瘍、膀胱癌以外の症例も含んで集計した。</p> <p>【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」</p> <p>抗腫瘍効果</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">例数</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：%</th> </tr> <tr> <th>CR+PR</th> <th>CR+PR+MR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全症例</td> <td>33</td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>23</td> <td>7</td> <td>3.0</td> <td>9.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">疾患</td> <td>睾丸腫瘍</td> <td>14</td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>7.1</td> <td>21.4</td> </tr> <tr> <td>膀胱癌</td> <td>11</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>8</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="8">組織型</td> <td rowspan="5">睾丸腫瘍</td> <td>セミノーマ</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td>0/1</td> <td>1/1</td> </tr> <tr> <td>胎児性癌</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td></td> <td>0/3</td> <td>0/3</td> </tr> <tr> <td>奇形腫</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> <td></td> <td>0/2</td> <td>0/2</td> </tr> <tr> <td>絨毛癌</td> <td>1</td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1/1</td> <td>1/1</td> </tr> <tr> <td>混合型</td> <td>7</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>0/7</td> <td>1/7</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">膀胱癌</td> <td>移行上皮癌</td> <td>9</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>7</td> <td>2</td> <td>0/9</td> <td>0/9</td> </tr> <tr> <td>扁平上皮癌</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>0/1</td> <td>0/1</td> </tr> <tr> <td>混合型</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td>0/1</td> <td>0/1</td> </tr> </tbody> </table> <p>前治療別の抗腫瘍効果（睾丸腫瘍）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">例数</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：%</th> </tr> <tr> <th>CR+PR</th> <th>CR+PR+MR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>手術</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td>1</td> <td>0/2</td> <td>1/2</td> </tr> <tr> <td>手術+化学療法</td> <td>8</td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td>7</td> <td></td> <td>1/8</td> <td>1/8</td> </tr> <tr> <td>手術+放射線</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td>0/1</td> <td>1/1</td> </tr> <tr> <td>手術+化学療法+放射線</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0/3</td> <td>0/3</td> </tr> </tbody> </table>									項目	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率：%		CR+PR	CR+PR+MR	全症例	33		1	2	23	7	3.0	9.1	疾患	睾丸腫瘍	14		1	2	8	3	7.1	21.4	膀胱癌	11				8	3	0	0	組織型	睾丸腫瘍	セミノーマ	1			1		0/1	1/1	胎児性癌	3				3		0/3	0/3	奇形腫	2				2		0/2	0/2	絨毛癌	1		1				1/1	1/1	混合型	7			1	3	3	0/7	1/7	膀胱癌	移行上皮癌	9				7	2	0/9	0/9	扁平上皮癌	1					1	0/1	0/1	混合型	1				1		0/1	0/1	項目	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率：%		CR+PR	CR+PR+MR	手術	2			1		1	0/2	1/2	手術+化学療法	8		1		7		1/8	1/8	手術+放射線	1			1			0/1	1/1	手術+化学療法+放射線	3				1	2	0/3	0/3
項目	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率：%																																																																																																																																																																		
							CR+PR	CR+PR+MR																																																																																																																																																																	
全症例	33		1	2	23	7	3.0	9.1																																																																																																																																																																	
疾患	睾丸腫瘍	14		1	2	8	3	7.1	21.4																																																																																																																																																																
	膀胱癌	11				8	3	0	0																																																																																																																																																																
組織型	睾丸腫瘍	セミノーマ	1			1		0/1	1/1																																																																																																																																																																
		胎児性癌	3				3		0/3	0/3																																																																																																																																																															
		奇形腫	2				2		0/2	0/2																																																																																																																																																															
		絨毛癌	1		1				1/1	1/1																																																																																																																																																															
		混合型	7			1	3	3	0/7	1/7																																																																																																																																																															
	膀胱癌	移行上皮癌	9				7	2	0/9	0/9																																																																																																																																																															
		扁平上皮癌	1					1	0/1	0/1																																																																																																																																																															
		混合型	1				1		0/1	0/1																																																																																																																																																															
項目	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率：%																																																																																																																																																																		
							CR+PR	CR+PR+MR																																																																																																																																																																	
手術	2			1		1	0/2	1/2																																																																																																																																																																	
手術+化学療法	8		1		7		1/8	1/8																																																																																																																																																																	
手術+放射線	1			1			0/1	1/1																																																																																																																																																																	
手術+化学療法+放射線	3				1	2	0/3	0/3																																																																																																																																																																	

**【安全性】****副作用（解析例数：37例）**

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

**臨床検査値異常**

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

⑤絨毛性疾患に対する試験（第Ⅱ相）<sup>6)</sup>

目的	絨毛性疾患に対する試験（第Ⅱ相）																																																																																																																																																																																																																							
試験デザイン	非対照、多施設共同試験																																																																																																																																																																																																																							
対象	絨毛性疾患患者 70例																																																																																																																																																																																																																							
主な登録基準	①絨毛癌および侵入奇胎を重点的とした絨毛性疾患 ②先行治療から少なくとも4週間以上の間隔があり、その影響がまったく認められないこと																																																																																																																																																																																																																							
主な除外基準	①肝、腎、骨髄機能に重篤な障害のある症例 ②重篤な合併症のある症例 ③活動性重複癌のある症例																																																																																																																																																																																																																							
試験方法	1日80～100mg/m <sup>2</sup> を5日間連日3～4週間ごとに点滴静注した。これを1クールとし、原則2クール以上投与することとした。																																																																																																																																																																																																																							
結果	<p><b>【有効性】</b> 抗腫瘍効果の判定基準：日本癌治療学会「絨毛がん化学療法の直接効果判定基準」</p> <p><b>抗腫瘍効果</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">項目</th> <th>例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>CR：%</th> <th>CR+PR：%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">全症例</td> <td>48</td> <td>23</td> <td>16</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>47.9</td> <td>81.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">疾患</td> <td>絨毛癌</td> <td>15</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>26.7</td> <td>60.0</td> </tr> <tr> <td>臨床的絨毛癌</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2/6</td> <td>4/6</td> </tr> <tr> <td>侵入奇胎</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2/6</td> <td>5/6</td> </tr> <tr> <td>臨床的侵入奇胎</td> <td>15</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>66.7</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>奇胎後hCG存続症</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3/3</td> <td>3/3</td> </tr> <tr> <td>転移性奇胎</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2/3</td> <td>3/3</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">既往化学療法</td> <td>なし</td> <td>29</td> <td>19</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>65.5</td> <td>96.6</td> </tr> <tr> <td>MTXまたはAct-D</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>3/6</td> <td>5/6</td> </tr> <tr> <td>MTX+Act-D</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1/4</td> <td>3/4</td> </tr> <tr> <td>3剤以上</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0/9</td> <td>3/9</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bagshawe score</td> <td>≤50</td> <td>14</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>64.3</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>55～95</td> <td>16</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>62.5</td> <td>93.8</td> </tr> <tr> <td>100≤</td> <td>18</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>22.2</td> <td>55.6</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">1回投与量 (mg/m<sup>2</sup>)</td> <td>～80</td> <td>18</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>38.9</td> <td>77.8</td> </tr> <tr> <td>81～100</td> <td>13</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>53.8</td> <td>84.6</td> </tr> <tr> <td>101～</td> <td>17</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>52.9</td> <td>82.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">総投与量 (mg/m<sup>2</sup>)</td> <td>～1,000</td> <td>14</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>28.6</td> <td>78.6</td> </tr> <tr> <td>1,001～2,000</td> <td>30</td> <td>16</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>53.3</td> <td>80.0</td> </tr> <tr> <td>2,001～</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3/4</td> <td>4/4</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">休薬期間 (日)</td> <td>～14</td> <td>11</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>36.4</td> <td>90.9</td> </tr> <tr> <td>15～21</td> <td>19</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>47.4</td> <td>73.7</td> </tr> <tr> <td>22～28</td> <td>13</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>69.2</td> <td>92.3</td> </tr> <tr> <td>29～</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1/5</td> <td>3/5</td> </tr> </tbody> </table> <p>各コース投与前と投与後の尿中hCG値を測定し、Bagshawe判定基準を改変した基準により判定した結果、有効 68/101コース（67.3%）、有効+改善 84/101コース（83.2%）の奏効率が得られた。また、測定可能病変が存在する症例について、小山・斉藤班「固形がん化学療法直接効果判定基準」によって判定した結果、CR 8/26例（30.8%）、CR+PR 15/26例（57.7%）であった。</p>								項目		例数	CR	PR	NC	PD	CR：%	CR+PR：%	全症例		48	23	16	5	4	47.9	81.3	疾患	絨毛癌	15	4	5	3	3	26.7	60.0	臨床的絨毛癌	6	2	2	2	0	2/6	4/6	侵入奇胎	6	2	3	0	1	2/6	5/6	臨床的侵入奇胎	15	10	5	0	0	66.7	100	奇胎後hCG存続症	3	3	0	0	0	3/3	3/3	転移性奇胎	3	2	1	0	0	2/3	3/3	既往化学療法	なし	29	19	9	0	1	65.5	96.6	MTXまたはAct-D	6	3	2	0	1	3/6	5/6	MTX+Act-D	4	1	2	1	0	1/4	3/4	3剤以上	9	0	3	4	2	0/9	3/9	Bagshawe score	≤50	14	9	5	0	0	64.3	100	55～95	16	10	5	0	1	62.5	93.8	100≤	18	4	6	5	3	22.2	55.6	1回投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	～80	18	7	7	1	3	38.9	77.8	81～100	13	7	4	1	1	53.8	84.6	101～	17	9	5	3	0	52.9	82.4	総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	～1,000	14	4	7	1	2	28.6	78.6	1,001～2,000	30	16	8	4	2	53.3	80.0	2,001～	4	3	1	0	0	3/4	4/4	休薬期間 (日)	～14	11	4	6	0	1	36.4	90.9	15～21	19	9	5	3	2	47.4	73.7	22～28	13	9	3	0	1	69.2	92.3	29～	5	1	2	2	0	1/5	3/5
項目		例数	CR	PR	NC	PD	CR：%	CR+PR：%																																																																																																																																																																																																																
全症例		48	23	16	5	4	47.9	81.3																																																																																																																																																																																																																
疾患	絨毛癌	15	4	5	3	3	26.7	60.0																																																																																																																																																																																																																
	臨床的絨毛癌	6	2	2	2	0	2/6	4/6																																																																																																																																																																																																																
	侵入奇胎	6	2	3	0	1	2/6	5/6																																																																																																																																																																																																																
	臨床的侵入奇胎	15	10	5	0	0	66.7	100																																																																																																																																																																																																																
	奇胎後hCG存続症	3	3	0	0	0	3/3	3/3																																																																																																																																																																																																																
	転移性奇胎	3	2	1	0	0	2/3	3/3																																																																																																																																																																																																																
既往化学療法	なし	29	19	9	0	1	65.5	96.6																																																																																																																																																																																																																
	MTXまたはAct-D	6	3	2	0	1	3/6	5/6																																																																																																																																																																																																																
	MTX+Act-D	4	1	2	1	0	1/4	3/4																																																																																																																																																																																																																
	3剤以上	9	0	3	4	2	0/9	3/9																																																																																																																																																																																																																
Bagshawe score	≤50	14	9	5	0	0	64.3	100																																																																																																																																																																																																																
	55～95	16	10	5	0	1	62.5	93.8																																																																																																																																																																																																																
	100≤	18	4	6	5	3	22.2	55.6																																																																																																																																																																																																																
1回投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	～80	18	7	7	1	3	38.9	77.8																																																																																																																																																																																																																
	81～100	13	7	4	1	1	53.8	84.6																																																																																																																																																																																																																
	101～	17	9	5	3	0	52.9	82.4																																																																																																																																																																																																																
総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	～1,000	14	4	7	1	2	28.6	78.6																																																																																																																																																																																																																
	1,001～2,000	30	16	8	4	2	53.3	80.0																																																																																																																																																																																																																
	2,001～	4	3	1	0	0	3/4	4/4																																																																																																																																																																																																																
休薬期間 (日)	～14	11	4	6	0	1	36.4	90.9																																																																																																																																																																																																																
	15～21	19	9	5	3	2	47.4	73.7																																																																																																																																																																																																																
	22～28	13	9	3	0	1	69.2	92.3																																																																																																																																																																																																																
	29～	5	1	2	2	0	1/5	3/5																																																																																																																																																																																																																

**【安全性】**

副作用（解析例数：53例）

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

**臨床検査値異常**

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

⑥肺小細胞癌に対する静脈内投与試験（第Ⅱ相）<sup>7)</sup>

目的	肺小細胞癌に対する第Ⅱ相試験																		
試験デザイン	多施設共同試験																		
対象	肺小細胞癌患者 51例（完全例 47例：承認された用法及び用量以外の経口投与25例含む） 注意：完全例47例のうち、承認された用法及び用量の静脈内投与22例のみ記載した。																		
主な登録基準	①組織診または細胞診により肺小細胞癌であることが確認されている症例。 ②測定可能病変を有すること。 ③未治療例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。																		
結果	<p><b>【有効性】</b> 抗腫瘍効果の判定基準：日本肺癌学会「原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準」</p> <p>抗腫瘍効果（静脈内投与）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>例数</th> <th>PR</th> <th>MR</th> <th>NC</th> <th>PD</th> <th>奏効率：%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>22</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>10</td> <td>1</td> <td>36.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>前治療有無別の奏効率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>前治療</th> <th>静脈内投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>なし</td> <td>6/14(42.9)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>2/8</td> </tr> </tbody> </table> <p>例（%）</p> <p>静脈投与群の完全例22例の総投与量は平均664mg/m<sup>2</sup>であった。 median survival time（MST）は、静脈内投与群で22週であった。</p>	例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：%	22	8	3	10	1	36.4	前治療	静脈内投与	なし	6/14(42.9)	あり	2/8
例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：%														
22	8	3	10	1	36.4														
前治療	静脈内投与																		
なし	6/14(42.9)																		
あり	2/8																		

**【安全性】****副作用（解析対象例：23例）**

項目	静脈内投与
発熱	3(13.0)
食欲不振	8(34.8)
疲労	8(34.8)
悪心・嘔吐	7(30.4)
脱毛	11(21.7)
下痢	1( 4.3)
頻尿	1( 4.3)
腹痛	1( 4.3)
GOT>50u/L	2
GPT>45u/L	2
血清クレアチニン>1.5mg/dL	1

例（%）

**血液毒性**

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

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-(4) 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>10)</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>11)</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白血球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 <sub>50</sub> (µg/mL)
ヒト子宮頸癌 HeLa	72	0.032
ヒト喉頭癌 Hep-2	72	0.21
バーキットリンパ腫 Namalva	48	0.036
ヒト食道癌 TE-3	72	0.075
ヒト胃癌 G/F	72	0.31
マウス白血病 P388	48	0.074
同上 L1210	48	0.15
ラット腹水肝癌 AH66	48	2.5
同上 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>12), 13)</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	200or400	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

\* nt: iv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>14)~16)</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。

4) 他抗悪性腫瘍剤との併用効果 (マウス)<sup>12), 17)</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

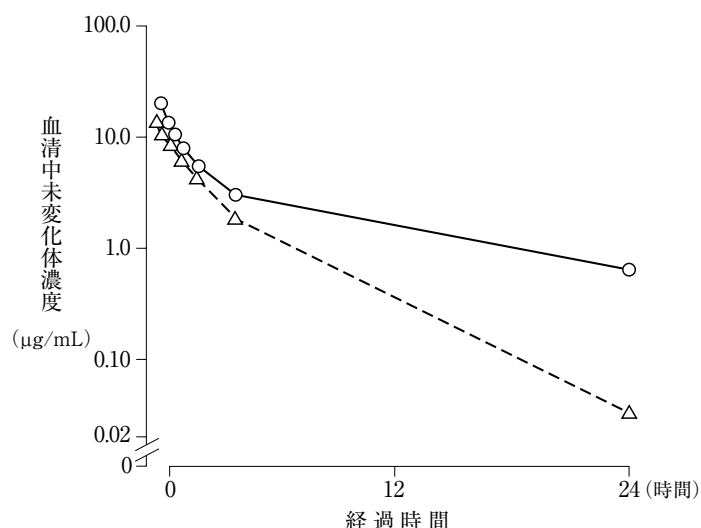
点滴静注速度により変動する。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与時の血中濃度<sup>9)</sup>

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

##### ● 単回静脈内投与時のヒト血清中未変化体濃度の推移



注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、2. 用法及び用量」を参照のこと。

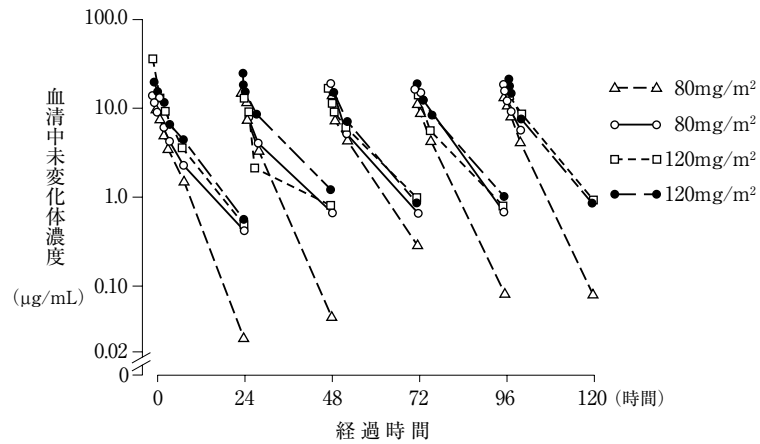
##### 2) 5日間連続静脈内投与時の血中濃度<sup>9)</sup>

悪性腫瘍患者各2例にペプシド 80又は120mg/m<sup>2</sup>/dayを約1時間から1時間半で静脈内投与し、5日間連続投与したときの薬動学的パラメータと血清中濃度推移を以下に示した。蓄積傾向は認められなかった。

##### ● 5日間連続静脈内投与時の薬動学的パラメータ

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

● 5日間連続静脈内投与時のヒト血清中未変化体濃度の推移



注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、2. 用法及び用量」を参照のこと。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 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

該当しない

(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>18)</sup>

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

全身クリアランス

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

腎クリアランス

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

その他のクリアランス

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

### (6) 分布容積 (外国人データ)<sup>18)</sup>

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

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

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

### (7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>18)</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>

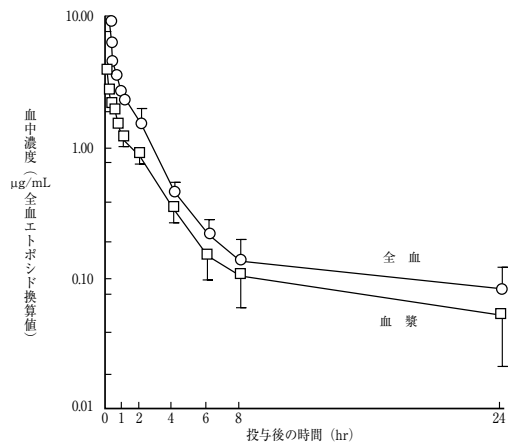
イヌに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを約4mg/kgで静脈内に投与したときの薬動学的パラメーターと血中濃度推移を以下に示した。

#### ● イヌにおける静脈内単回投与時の薬物力学的パラメーター

測定材料	T <sub>1/2</sub> (hr)			AUC (μg · hr/mL)
	α	β	γ	
全血	0.1	1	21.5	11.08
血漿	0.1	1	16.4	6.30



● イヌにおける単回静脈内投与時の血中濃度推移



投与量は2頭のビーグル犬に4.69mg/129.7µCi/kgで、1頭のビーグル犬に4.15mg/890.9µCi/kg。  
 血漿中濃度はヘマトクリット値から全血中濃度に変換して表示した。  
 表示はビーグル犬3頭の平均値と標準偏差を示す。

4. 分布<sup>19)</sup>

<参考：ラット>

(1) 血液-脳関門通過性

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

(2) 血液-胎盤関門通過性

[<sup>3</sup>H]-エトポシドを妊娠ラットに静脈内投与したとき、胎仔及び胎仔の血液中の放射活性が検出されたことから、エトポシドは胎盤を通過し、胎仔へ移行するが、濃度は他の組織より低かった。胎仔及び胎仔の血中濃度の母体血中濃度に対する比は、静脈内投与後30分で各々0.14及び0.17であった。

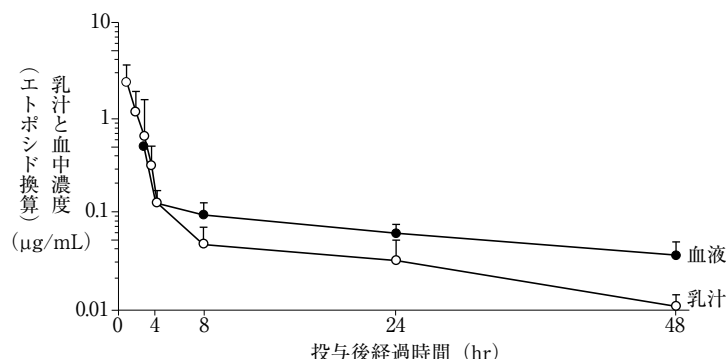
(3) 乳汁への移行性

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

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

これはエトポシドの脂溶性が高いためであると考えられる。

● エトポシドの乳汁中への移行性の推移



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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 静脈内投与時の組織・臓器内分布

ラットに [<sup>3</sup>H]-エトポシド 4.80mg/kg で静脈内投与したときの組織及び臓器内濃度を以下に示す。

消化管及びその内容物に高濃度に分布し、これは主排泄経路が胆汁であることを反映したものと推察された。ついで肝臓、腎臓に多く分布し、その他膀胱、肺、副腎、軟骨、腸間膜リンパ及び皮膚に比較的多く分布した。すべての組織・臓器内濃度は血中濃度と同様速やかに減衰し、蓄積は認められなかった。

● ラットに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを単回静脈内投与したときの組織及び臓器内濃度

組織・臓器	組織・臓器内濃度 (µg/g又はmL、エトポシド換算値)					
	30分	1時間	2時間	4時間	24時間	48時間
血液	1.547 ± 0.264	0.833 ± 0.159	0.576 ± 0.104	0.282 ± 0.095	0.176 ± 0.025	0.175 ± 0.037
大脳	0.047 ± 0.010	0.031 ± 0.015	0.029 ± 0.008	0.012 ± 0.004	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.002
小脳	0.120 ± 0.095	0.034 ± 0.014	0.057 ± 0.045	0.009 ± 0.005	0.005 ± 0.001	0.007 ± 0.001
骨髄 <sup>1)</sup>	0.034 ± 0.006	0.037 ± 0.012	0.028 ± 0.020	0.021 ± 0.006	0.012 ± 0.003	0.042 ± 0.019
睪丸	0.246 ± 0.019	0.142 ± 0.018	0.084 ± 0.012	0.053 ± 0.019	0.033 ± 0.006	0.028 ± 0.002
皮膚	1.117 ± 0.228	0.511 ± 0.077	0.224 ± 0.016	0.126 ± 0.055	0.085 ± 0.046	0.137 ± 0.062
軟骨	1.087 ± 0.204	0.722 ± 0.213	0.501 ± 0.363	0.161 ± 0.060	0.088* ± -	0.079 ± 0.032
副腎	1.294 ± 0.219	0.654 ± 0.217	0.396 ± 0.093	0.171 ± 0.018	0.110 ± -	0.095 ± 0.030
筋肉	0.851 ± 0.135	0.386 ± 0.103	0.169 ± 0.019	0.099 ± 0.040	0.037 ± 0.000	0.023 ± 0.004

組織・臓器	組織・臓器内濃度 (µg/g 又は mL、エトポシド換算値)					
	30分	1時間	2時間	4時間	24時間	48時間
胸 腺	0.640 ± 0.131	0.258 ± 0.061	0.132 ± 0.017	0.058 ± 0.006	0.043 ± 0.005	0.044 ± 0.013
腎 臓	0.758 ± 0.278	0.320 ± 0.064	0.203 ± 0.045	0.112 ± 0.034	0.046 ± 0.002	0.041 ± 0.014
脾 臓	0.609 ± 0.183	0.468 ± 0.084	0.313 ± 0.069	0.170 ± 0.069	0.168 ± 0.035	0.147 ± 0.051
腸間膜リンパ	0.757 ± 0.187	0.297 ± 0.078	0.215 ± 0.020	0.170 ± 0.040	0.062 ± 0.013	0.126 ± 0.068
膀 胱	2.568 ± 0.888	1.674 ± 0.763	1.736 ± 1.728	0.344 ± 0.212	0.111* ± -	0.116 ± 0.053
心 臓	0.891 ± 0.166	0.366 ± 0.033	0.260 ± 0.070	0.106 ± 0.003	0.048 ± 0.009	0.038 ± 0.005
肺	1.125 ± 0.162	0.528 ± 0.069	0.354 ± 0.031	0.194 ± 0.012	0.108 ± 0.013	0.090 ± 0.018
腎 臓	5.647 ± 2.181	3.150 ± 0.900	1.375 ± 0.166	0.852 ± 0.123	0.703 ± 0.111	0.523 ± 0.090
肝 臓	7.635 ± 3.128	4.215 ± 0.688	2.137 ± 1.130	0.995 ± 0.287	0.269 ± 0.044	0.191 ± 0.035
胃 <sup>2)</sup>	12.319 ± 5.939	13.986 ± 9.416	2.232 ± 1.029	3.280 ± 2.330	4.298 ± 3.656	0.595 ± 0.045
小 腸 <sup>2)</sup>	480.690 ± 157.832	556.207 ± 158.461	635.012 ± 193.073	467.103 ± 251.970	5.428 ± 6.728	2.194 ± 1.588
盲 腸 <sup>2)</sup>	8.308 ± 1.236	8.526 ± 1.642	37.260 ± 9.899	306.000 ± 230.000	15.724* ± -	3.380 ± 2.134
大 腸 <sup>2)</sup>	3.554 ± 0.235	4.190 ± 1.429	1.663 ± 0.456	5.933 ± 6.523	8.609 ± 4.034	2.532 ± 1.344

投与量は4.80mg/808.0µCi/kgである。数値は3匹のラットの平均値±標準偏差で示す。

\*：2匹のラットの平均値を示す。

1)：大腿骨1本中のエトポシド総量を示す。2)：臓器及び内容物中のエトポシド総量を示す。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

エトポシドを静脈内及び経口投与したとき、血漿中にはエトポシドに対して1/10～1/1200及び1/20～1/120の代謝物（エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体）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<sup>20), 21)</sup>

エトポシドはCYP3A4により代謝される。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

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) 排泄部位及び経路

尿・胆汁・糞中排泄

(2) 排泄率

エトポシドを5日間連続点滴静脈内投与したとき、5日間の尿中未変化体排泄率は32～61%であった。<sup>9)</sup>

<参考>

1) ラットに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを静脈内投与したとき、72時間までに尿中に24.0%、糞中に70.7%が排泄された。<sup>22)</sup>

2) イヌに [<sup>3</sup>H]-エトポシドを静脈内投与したとき、72時間までに尿中に43.7%、糞中に31.3%が排泄された。<sup>22)</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

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

#### 〔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（「Ⅷ－10.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

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

## 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、投与開始日より約2週間後にあらわれる。<sup>8), 9)</sup>
  - 3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、少なくとも3週間の休薬を行うこと。ただし、胚細胞腫瘍に対する標準的な確立された他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、16日間の休薬を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

- 4) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
- 5) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること（Ⅷ-15「その他の注意」の項の（2）参照）。
- (5) 急性白血病の治療の場合、末梢血液及び骨髄所見を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。
- (6) 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>23)~28)</sup>
- (7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。<sup>29), 30)</sup>

**[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

#### 概要（再審査終了時までの集計）

総症例4,586例（承認時561例及び使用成績調査4,025例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は89.2%であり、主なものは白血球減少68.5%、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）51.8%、血小板減少46.0%、食欲不振49.5%、脱毛44.4%、嘔気39.9%、嘔吐30.3%、倦怠感19.4%、発熱10.2%、口内炎9.7%などであった。

#### [解説]

再審査終了時及び剤形追加承認時までに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) 汎血球減少（0.2%）等の骨髓抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血、貧血等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) ショック（0.2%）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎（0.1%未満）：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%以上又は 頻度不明	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、瘙痒、色素沈着
精神神経系		頭痛	しびれ、一過性皮質盲
循 環 器		頻脈	心電図異常、不整脈、血 圧低下
電 解 質			ナトリウム異常、クロール 異常、カリウム異常、 カルシウム異常
そ の 他	倦怠感、発熱、注射部位 反応* (発赤、腫脹、疼痛、 壊死、硬結等)		顔面潮紅、浮腫、血清総 蛋白減少、味覚異常

\*：頻度不明  
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〉

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

副作用の種類	副作用発現症例数及び件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	422 (75.22)	1,712 (42.53)	2,134 (46.53)
紅斑	1 (0.18)	3 (0.07)	4 (0.09)
瘡瘡	3 (0.53)	—	3 (0.07)
痒痒感	7 (1.25)	9 (0.22)	16 (0.35)
脱毛	417 (74.33)	1,617 (40.17)	2,034 (44.35)
膿疱性皮疹	1 (0.18)	—	1 (0.02)
発疹	17 (3.03)	88 (2.19)	105 (2.29)
皮膚萎縮	1 (0.18)	—	1 (0.02)
色素沈着	1 (0.18)	8 (0.20)	9 (0.20)
発汗	2 (0.36)	—	2 (0.04)
皮膚障害	—	11 (0.27)	11 (0.24)
皮疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
かゆみ	—	2 (0.05)	2 (0.04)
蕁麻疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚落屑	—	—	—
爪変色	—	—	—
皮膚びらん	—	—	—
筋・骨格系障害	—	3 (0.07)	3 (0.07)
筋肉痛	—	2 (0.05)	2 (0.04)
背部痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	17 (3.03)	214 (5.32)	231 (5.04)
肩こり	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.04)
手指のこわばり	—	1 (0.02)	1 (0.02)
意識障害	—	3 (0.07)	3 (0.07)
知覚異常	—	2 (0.05)	2 (0.04)
錐体外路障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	7 (1.25)	122 (3.03)	129 (2.81)
頭重	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.04)
下肢しびれ	—	5 (0.12)	5 (0.11)
しびれ	—	6 (0.15)	6 (0.13)
四肢しびれ	—	5 (0.12)	5 (0.11)
手指しびれ	—	16 (0.40)	16 (0.35)
上肢しびれ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
手足のしびれ	—	6 (0.15)	6 (0.13)
痴呆	—	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	3 (0.53)	6 (0.15)	9 (0.20)
頭のふらつき	—	1 (0.02)	1 (0.02)
末梢神経障害	5 (0.89)	36 (0.89)	41 (0.89)
視神経萎縮	—	1 (0.02)	1 (0.02)
舌のしびれ	—	1 (0.02)	1 (0.02)

\* 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。

(社内集計)

	注射剤		
	承認時	使用成績調査	注射剤の合計
舌のもつれ	-	1 (0.02)	1 (0.02)
振戦	-	-	-
ふらつき	-	-	-
立ちくらみ	-	-	-
顔面神経麻痺	-	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔声	-	1 (0.02)	1 (0.02)
痙攣	-	1 (0.02)	1 (0.02)
背部痛	-	-	-
口唇しびれ感	-	-	-
下肢知覚異常	-	-	-
自律神経系障害	-	3 (0.07)	3 (0.07)
発赤	-	3 (0.07)	3 (0.07)
聴覚・前庭障害	1 (0.18)	3 (0.07)	4 (0.09)
難聴	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.04)
聴覚障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
耳鳴	-	1 (0.02)	1 (0.02)
その他の特殊感覚障害	-	5 (0.12)	5 (0.11)
味覚異常	-	2 (0.05)	2 (0.04)
味覚変化	-	2 (0.05)	2 (0.04)
にがみ	-	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	-	7 (0.17)	7 (0.15)
眠気	-	1 (0.02)	1 (0.02)
不安	-	1 (0.02)	1 (0.02)
不眠(症)	-	2 (0.05)	2 (0.04)
いらいら感	-	3 (0.07)	3 (0.07)
無言	-	-	-
インポテンス	-	-	-
ぼんやり	-	-	-
消化管障害	346 (61.68)	2,563 (63.68)	2,909 (63.43)
消化管出血	1 (0.18)	-	1 (0.02)
麻痺性イレウス	1 (0.18)	-	1 (0.02)
イレウス	-	3 (0.07)	3 (0.07)
悪心・嘔吐	-	-	-
嘔気	241 (38.15)	1,615 (40.12)	1,829 (39.88)
嘔吐	93 (16.58)	1,297 (32.22)	1,390 (30.31)
口角炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
下痢	50 (8.91)	231 (5.74)	281 (6.13)
口内炎	77 (13.73)	367 (9.12)	444 (9.68)
肛門疾患	1 (0.18)	-	1 (0.02)
肛門疼痛	2 (0.36)	-	2 (0.04)
しゃっくり	-	6 (0.15)	6 (0.13)
食欲不振	272 (48.48)	1,997 (49.61)	2,269 (49.48)
腸穿孔	-	1 (0.02)	1 (0.02)
腹痛	15 (2.67)	101 (2.51)	116 (2.53)
心窩部不快感	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.04)
腹部不快感	1 (0.18)	-	1 (0.02)
便秘	11 (1.96)	70 (1.74)	81 (1.77)
腹部膨満感	2 (0.36)	6 (0.15)	8 (0.17)
腸管麻痺	-	1 (0.02)	1 (0.02)

(社内集計)

	注射剤		
	承認時	使用成績調査	注射剤の合計
口内異常感	－	1 (0.02)	1 (0.02)
胃不快感	－	1 (0.02)	1 (0.02)
胃痛	－	1 (0.02)	1 (0.02)
胸やけ	－	1 (0.02)	1 (0.02)
肛門周囲炎	－	1 (0.02)	1 (0.02)
耳下腺痛	－	1 (0.02)	1 (0.02)
耳下腺炎	－	1 (0.02)	1 (0.02)
消化性潰瘍	－	1 (0.02)	1 (0.02)
歯肉炎	－	1 (0.02)	1 (0.02)
限局性膵壊死	－	1 (0.02)	1 (0.02)
下血	－	1 (0.02)	1 (0.02)
胃潰瘍	－	－	－
吐血	－	－	－
口渇	－	－	－
肝臓・胆管系障害	105 (18.72)	659 (16.37)	764 (16.66)
肝機能障害	－	1 (0.02)	1 (0.02)
AST上昇	71 (12.66)	421 (10.46)	492 (10.73)
ALT上昇	88 (15.69)	492 (12.22)	580 (12.65)
血清ビリルビン上昇	7 (1.25)	153 (3.80)	160 (3.49)
γ-GTP上昇	1 (0.18)	200 (4.97)	201 (4.38)
代謝・栄養障害	89 (15.86)	223 (5.54)	312 (6.80)
AG比異常	16 (2.85)	－	16 (0.35)
LDH低下	－	1 (0.02)	1 (0.02)
ALP上昇	32 (5.70)	169 (4.20)	201 (4.38)
LDH上昇	33 (5.88)	22 (0.55)	55 (1.20)
血糖上昇	－	2 (0.05)	2 (0.04)
血中尿酸上昇	－	1 (0.02)	1 (0.02)
血中カリウム低下	－	7 (0.17)	7 (0.15)
低カルシウム血症	－	1 (0.02)	1 (0.02)
低クロール血症	－	5 (0.12)	5 (0.11)
血清総蛋白減少	31 (5.53)	14 (0.35)	45 (0.98)
血中ナトリウム低下	－	12 (0.30)	12 (0.26)
電解質異常	20 (3.57)	－	20 (0.44)
尿糖	2 (0.36)	2 (0.05)	4 (0.09)
血清アミラーゼ上昇	－	2 (0.05)	2 (0.04)
血清アルブミン低下	－	1 (0.02)	1 (0.02)
高クロール血症	－	1 (0.02)	1 (0.02)
血清カリウム上昇	－	1 (0.02)	1 (0.02)
血清カルシウム低下	－	1 (0.02)	1 (0.02)
コリンエステラーゼ低下	－	－	－
心・血管障害 (一般)	5 (0.89)	16 (0.40)	21 (0.46)
心電図異常	4 (0.71)	14 (0.35)	18 (0.39)
血圧低下	1 (0.18)	2 (0.05)	3 (0.07)
心拍数・心リズム障害	9 (1.60)	49 (1.22)	58 (1.26)
心悸亢進	3 (0.53)	－	3 (0.07)
動悸	1 (0.18)	－	1 (0.02)
頻脈	7 (1.25)	44 (1.09)	51 (1.11)
不整脈	－	5 (0.12)	5 (0.11)
心室性期外収縮	－	3 (0.07)	3 (0.07)
血管 (心臓外) 障害	6 (1.07)	1 (0.02)	7 (0.15)

(社内集計)

	注射剤		
	承認時	使用成績調査	注射剤の合計
静脈炎	4 (0.71)	1 (0.02)	5 (0.11)
血管痛	3 (0.53)	-	3 (0.07)
呼吸器系障害	4 (0.71)	9 (0.22)	13 (0.28)
PaO <sub>2</sub> 低下	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血 痰	1 (0.18)	-	1 (0.02)
呼吸困難	-	1 (0.02)	1 (0.02)
息切れ	2 (0.36)	1 (0.02)	3 (0.07)
呼吸不全	1 (0.18)	1 (0.02)	2 (0.04)
喘 鳴	-	1 (0.02)	1 (0.02)
肺 炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
肺線維症	-	2 (0.05)	2 (0.04)
咳	-	1 (0.02)	1 (0.02)
間質性肺炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	262 (46.70)	2,115 (52.55)	2,377 (51.83)
赤血球増多	-	1 (0.02)	1 (0.02)
貧 血	262 (46.70)	1 (0.02)	263 (5.73)
赤血球減少	-	1,982 (49.24)	1,982 (43.22)
ヘマトクリット値低下	-	19 (0.47)	19 (0.41)
ヘモグロビン減少	-	2,031 (50.46)	2,031 (44.29)
網赤血球減少	-	2 (0.05)	2 (0.04)
白血球・網内系障害	398 (70.94)	2,756 (68.47)	3,154 (68.77)
顆粒球減少	-	2 (0.05)	2 (0.04)
骨髄抑制	-	8 (0.20)	8 (0.17)
白血球減少	398 (70.94)	2,742 (68.12)	3,140 (68.47)
白血球増多	-	3 (0.07)	3 (0.07)
好酸球増多	-	-	-
好中球減少	-	1 (0.02)	1 (0.02)
単球増多	-	1 (0.02)	1 (0.02)
リンパ球増多	-	1 (0.02)	1 (0.02)
汎血球減少症	-	5 (0.12)	5 (0.11)
血小板・出血凝血障害	189 (33.69)	1,923 (47.78)	2,112 (46.05)
血小板増加	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板減少	189 (33.69)	1,919 (47.68)	2,108 (45.97)
点状出血	-	3 (0.07)	3 (0.07)
出血傾向	-	5 (0.12)	5 (0.11)
鼻出血	1 (0.18)	4 (0.10)	5 (0.11)
肺出血	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血栓性静脈炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
歯肉出血	1 (0.18)	-	1 (0.02)
泌尿器系障害	68 (12.12)	318 (7.90)	386 (8.42)
尿NAG上昇	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血中クレアチニン上昇	15 (2.67)	114 (2.83)	129 (2.81)
クレアチニン・クリアランス低下	1 (0.18)	9 (0.22)	10 (0.22)
血 尿	6 (1.07)	5 (0.12)	11 (0.24)
腎機能障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
蛋白尿	8 (1.43)	79 (1.96)	87 (1.90)
排尿困難	1 (0.18)	-	1 (0.02)
BUN上昇	45 (8.02)	225 (5.59)	270 (5.89)
頻 尿	1 (0.18)	-	1 (0.02)
急性腎不全	-	1 (0.02)	1 (0.02)
尿検査異常	-	-	-

(社内集計)

	注射剤		
	承認時	使用成績調査	注射剤の合計
女性生殖（器）障害	－	1（0.02）	1（0.02）
外陰陰炎	－	1（0.02）	1（0.02）
無月経	－	－	－
陰門潰瘍形成	－	－	－
一般的全身障害	207（36.90）	979（24.32）	1,186（25.86）
頭痛	4（0.71）	－	4（0.09）
全身痛	－	1（0.02）	1（0.02）
アレルギー反応	1（0.18）	2（0.05）	3（0.07）
赤血球沈降速度亢進	－	1（0.02）	1（0.02）
胸骨部痛	1（0.18）	－	1（0.02）
胸痛	1（0.18）	5（0.12）	6（0.13）
下肢痛	－	2（0.05）	2（0.04）
腰痛	1（0.18）	1（0.02）	2（0.04）
発熱	91（16.22）	377（9.37）	468（10.20）
全身倦怠	156（27.81）	733（18.21）	889（19.39）
浮腫	1（0.18）	5（0.12）	6（0.13）
顔面潮紅	－	8（0.20）	8（0.17）
下肢脱力感	－	2（0.05）	2（0.04）
CRP陽性	－	2（0.05）	2（0.04）
気分不良	－	1（0.02）	1（0.02）
アナフィラキシー・ショック	－	2（0.05）	2（0.04）
胸部圧迫痛	－	1（0.02）	1（0.02）
胸部不快感	－	1（0.02）	1（0.02）
顎痛	－	1（0.02）	1（0.02）
下肢浮腫	－	1（0.02）	1（0.02）
顔面熱感	－	1（0.02）	1（0.02）
体重減少	－	－	－
全身脱力	－	－	－
末梢性浮腫	－	－	－
適用部位障害	－	2（0.05）	2（0.04）
注射部炎症	－	1（0.02）	1（0.02）
注射部腫張	－	1（0.02）	1（0.02）
注射部疼痛	－	1（0.02）	1（0.02）
抵抗機構障害	4（0.71）	15（0.37）	19（0.41）
口唇ヘルペス	－	1（0.02）	1（0.02）
創部潰瘍	－	1（0.02）	1（0.02）
感染	2（0.36）	1（0.02）	3（0.07）
誘発感染症	－	1（0.02）	1（0.02）
帯状疱疹	－	6（0.15）	6（0.13）
アスペルギルス症	－	1（0.02）	1（0.02）
咽頭痛	2（0.36）	1（0.02）	3（0.07）
敗血症	－	1（0.02）	1（0.02）
単純疱疹	－	1（0.02）	1（0.02）
カンジダ症	－	1（0.02）	1（0.02）

(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

重大な副作用

ショック（0.2%）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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い傾向が認められているので、頻回に臨床検査を行い、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

[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>49)～52)</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>53)</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>54)</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>55)</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

- (1) 小児に投与する場合は副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。  
なお、小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意し、慎重に投与すること。
- (2) 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制の発現に十分注意し、慎重に投与すること。
- (3) 低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。]

### [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

#### (1) 調製時：

- 1) 本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので0.4mg/mL濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。
- 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

#### (2) 投与経路：皮下、筋肉内には投与しないこと。

#### (3) 投与时：

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

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

#### (5) その他：

- 1) 本剤を希釈せずに用いると、ポリウレタン製のカテーテルでは、亀裂を生じ漏出するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること。<sup>31)</sup>
- 2) 可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate:フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等を使用した場合、DEHPが溶出するので、DEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避けること。<sup>32)</sup>
- 3) 本剤を希釈せずに用いると、セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので、1.0mg/mL以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。
- 4) 本剤を希釈せずに用いると、アクリル又はABS樹脂（アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンの重合体）製のプラスチック器具に、ひび割れが発生し漏出するので、アクリル又はABS樹脂製のプラスチック器具の使用を避けること。

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

**【設定理由】**

該当資料なし

## 15. その他の注意

- (1) 小児悪性固形腫瘍において、網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児、新生児、乳児、幼児にはエトポシドとして1日量を5mg/kg、肝芽腫に対し体重10kg未満の小児等にはエトポシドとして1日量を3.3mg/kgとした報告がある。<sup>33), 34)</sup>
- (2) 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。
- (3) 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。

**【設定理由】**

該当資料なし

## 16. その他

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

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

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

患者の状態と効果を観察しながら慎重に投与量を調整すること。

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

## 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日間連投でBSP排泄能の低下

#### エトポシド又は溶媒に起因すると思われる作用

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

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験 (1) 単回投与毒性試験<sup>35)</sup>

### ●単回投与毒性 (LD<sub>50</sub>、mg/kg)

動物	投与経路	静脈内	皮下	経口
		♂	104	143
マウス (ICR系、6週齢)	♀	105	169	2480
ラット (SD系、6週齢)	♂	58	>200	>2000
	♀	60	>200	>2000
ウサギ (JW-NIBS、4～5ヵ月齢)	♂	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>36)～39)</sup>

### ●反復投与試験①

動物	ラット		イヌ*
	静脈内	経口	静脈内
投与経路			
投与量 (mg/kg/日)	0.15, 0.50, <u>1.5, 4.5</u>	3, 10, <u>30, 100</u>	0.19, 0.38 <u>0.75, 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 0.5, 1.5	1, 3 10, 30	0.025, 0.08 0.25, 0.75	0.08, 0.24 0.73, 2.20
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)	0.05 ♂, 0.15 ♀, 1.5, 1.5	1, 3, 10, 30	0.025, 0.08 0.25, 0.75	0.08, 0.24 ♂ 0.73 ♀, 2.20

投与量に下線を付した群は回復試験用動物を含む。

最大量を□で囲んだ。また、性差のあるものはそれぞれ♂あるいは♀を付した。

- a) エトポシドの局所障害は急性毒性試験で確認されており、1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>40)~45)</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>46)</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>47)</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>48)</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：ペプシド注100mg 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
4. 薬剤取扱い上の注意点
  - (1) 薬局での取り扱い上の留意点について  
残液の処理法：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）  
くすりのしおり：有り
  - (3) 調剤時の留意点について  
該当しない  
<参考>  
【使用上の注意】  
8. 適用上の注意
    - (1) 調製時：
      - 1) 本剤は溶解時の濃度により、結晶が析出することがあるので0.4 mg/mL濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。
      - 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
5. 承認条件等 該当しない
6. 包装 ペプシド<sup>®</sup>注100mg：5mL（エトポシド100mg含有）10バイアル
7. 容器の材質 無色透明なガラスバイアル
8. 同一成分・同効薬  
ラストット<sup>®</sup>注100mg/5mL（日本化薬）



## 9. 国際誕生年月日

IBD 1976年2月17日 Switzerland/Lichtenstein

## 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：2006年7月24日（販売名変更による）

承認番号：21800AMX10587000

[注] ペプシド<sup>®</sup>注（旧販売名）：1987年3月31日（承認番号：62AMY86）

## 11. 薬価基準収載年月日

2006年12月8日（販売名変更による）

[注] ペプシド<sup>®</sup>注（旧販売名）：1987年5月28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

効能又は効果追加

2004年5月31日 胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

2005年2月14日 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋  
筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、  
腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）

2019年3月26日 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

用法及び用量追加

2004年5月31日 胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、エトポシドとして、1日量100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を5日間連続点滴静注し、16日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

2005年2月14日 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋  
筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、  
腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍  
剤との併用療法の場合  
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量  
及び投与方法は、1日量100～150mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を3  
～5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クール  
とし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、  
症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

2019年3月26日 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置の場合  
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果通知年月日：1995年3月9日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

**14. 再審査期間** 6年（1987年3月31日～1993年3月30日、終了）

**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
ベプシド注100mg	109192202	4240403A2050	620004760

**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) 柳沢孝次他：エトポシド注の各種輸液希釈後の結晶析出に関する検討, 新薬と臨床45 (5) :999-1002,1996 (G96-0228)
- 2) 門政男他：共同研究によるEtoposide (VP16) 注射剤の原発性肺癌に対するPhase II study, 癌と化学療法13 (1) :116-121,1986 (G86-0727)
- 3) 今野淳他：小細胞癌を中心とした切除不能肺癌に対するVP16-213のPhase II study, 癌と化学療法13 (4P1) :931-937,1986 (G86-0659)
- 4) 森山美昭他：悪性リンパ腫および急性白血病に対するEtoposide (VP16) 点滴静注投与のPhase II study, 臨床血液26 (11) :1774-1784,1985 (G85-0764)
- 5) 鈴木騏一他：Etoposide (VP16) の尿路性器悪性腫瘍に対するPhase II study, 癌と化学療法13 (9) :2772-2779,1986 (G86-0405)
- 6) 竹内正七他：絨毛性疾患に対するEtoposide (NK171) のPhase II study, 日本癌治療学会誌, 21 (6) :1266-1276,1986 (G86-0731)
- 7) 古瀬清行他：肺小細胞癌に対するEtoposide (NK171) のPhase II study, 癌と化学療法 12 (12) :2352-2357,1985 (G85-0676)
- 8) 木村禧代二他：NK-171 第1相試験, 癌と化学療法12 (4) :851-856,1985 (G85-0462)
- 9) 涌井昭他：静注によるVP-16-213(Etoposide)の第I相試験, 癌と化学療法13 (2) :319-329,1986 (G86-0812)
- 10) 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)
- 11) 高橋克俊他：Etoposideの Maus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)
- 12) 森田真寿行他：ポドフィロトキシン誘導体VP16-213の抗腫瘍効果, 日薬理誌87 (1) :53-66,1986 (G86-0809)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)

- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) Pfeffer M. et al.:ETOPOSIDE (VP16) ,Academic Press,Inc. (London) Ltd. p.127-140,1984 (G84-0913)
- 19) 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)
- 20) Relling MV, Evans R, Dass C, et al. Human cytochrome P450 metabolism of teniposide and etoposide. J Pharmacol Exp Ther. 1992;261:491-496 (G92-0252)
- 21) Relling MV, Nemec J, Schuetz EZ, et al. O-demethylation of epipodophyllotoxins is catalyzed by human cytochrome P450 3A4. Molec Pharmacol. 1994;45:352-358 (G94-0395)
- 22) 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)
- 23) Ratain, M. J. et al. : Blood, 70 (5) :1412-1417,1987 (G87-1074)
- 24) Pui, C. H. et al. : New Eng. J. Med., 325 (24) :1682-1687,1991 (G91-1476)
- 25) Pedersen-Bjergaard, J. et al. : Lancet, 338 (10) :359-363,1991 (G91-0851)
- 26) Sugita, K. et al. : Am. J. Ped. Hema. Oncol., 15 (1) :99-104,1993 (G93-1478)
- 27) 黒田浩明他：小児外科, 27 (10) :1246-1251,1995 (G95-0918)
- 28) 平林一美他：日小児血液会誌, 9:223,1995 (G95-0917)
- 29) Pein, F. et al. : J. Clin. Oncol., 12 (5) :931-936,1994 (G94-0364)
- 30) Czauderna, P. et al. : Eur. J. Pediatr. Surg., 10 :300-303,2000 (GA0-1758)
- 31) 横山晴子他：薬学雑誌, 118 (12), 581 (1998) (G98-0838)
- 32) 幸保文治：医学と薬学, 40 (5), 857 (1998) (G98-0798)
- 33) Friedman, D. L. et al. : J. Clin. Oncol., 18 (1) :12-17,2000 (GA0-0047)
- 34) Katzenstein, H. M. et al. : J. Clin. Oncol., 20 (16) :3438-3444,2002 (GA2-0755)
- 35) 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)
- 36) 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ヵ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)

- 37) 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ヵ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)
- 38) 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ヵ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)
- 39) 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)
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. Fertil Steril, 2013;100 (5) :1203-9.

- 50) 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.
- 51) Morris ID. Sperm DNA damage and cancer treatment. Int J Androl, 2002;25:255-61.
- 52) Petersen PM, Skakkebjk NE, Giwercman A. Gonadal function in men with testicular cancer: biological and clinical aspects. APMIS. 1998;106:24-36
- 53) Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. Fertil Steril, 2013;100 (5) :1180-6.
- 54) Roness H, Kalichi-Philosoph L, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating agents. Hum Reprod Update, 2014;20 (5) :759-74.
- 55) Palo, A.K. et al. Etoposide-induced cytogenotoxicity in mouse spermatogonia and its potential transmission. J Appl Toxicol, 2005;25:94-100.

## 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
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

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

該当しない





