2025年1月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号　87424

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

エトポシドカプセル

ベプシド® カプセル50mg
ベプシド® カプセル25mg
VEPESID® Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ベプシドカプセル50mg：1カプセル中　日局エトポシド 50mg含有 ベプシドカプセル25mg：1カプセル中　日局エトポシド 25mg含有
一般名	和名：エトポシド（JAN） 洋名：Etoposide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日　：2007年 5月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日　：2007年12月21日（販売名変更による） 販売開始年月日　：1987年 3月31日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：チェプラファーム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	チェプラファーム株式会社　メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-772-073 医療関係者向けホームページ https://www.cheplapharm.jp/

本ＩＦは2024年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

ＩＦ利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

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

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
　１．開発の経緯 …… 1
　２．製品の治療学的特性 …… 1
　３．製品の製剤学的特性 …… 2
　４．適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
　６．ＲＭＰの概要 …… 2

Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
　１．販売名 …… 3
　２．一般名 …… 3
　３．構造式又は示性式 …… 3
　４．分子式及び分子量 …… 3
　５．化学名（命名法）又は本質 …… 4
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 5
　１．物理化学的性質 …… 5
　２．有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
　３．有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 8
　１．剤形 …… 8
　２．製剤の組成 …… 8
　３．添付溶解液の組成及び容量 …… 9
　４．力価 …… 9
　５．混入する可能性のある夾雑物 …… 9
　６．製剤の各種条件下における安定性 …… 9
　７．調製法及び溶解後の安定性 …… 10
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 10
　９．溶出性 …… 10
　10．容器・包装 …… 10
　11．別途提供される資材類 …… 11
　12．その他 …… 11

Ⅴ．治療に関する項目 …… 12
　１．効能又は効果 …… 12
　２．効能又は効果に関連する注意 …… 12
　３．用法及び用量 …… 12
　４．用法及び用量に関連する注意 …… 13
　５．臨床成績 …… 14

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 35
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 35
　２．薬理作用 …… 35

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 38
　１．血中濃度の推移 …… 38
　２．薬物速度論的パラメータ …… 40
　３．母集団（ポピュレーション）解析 …… 41
　４．吸収 …… 41
　５．分布 …… 42
　６．代謝 …… 44
　７．排泄 …… 44
　８．トランスポーターに関する情報 …… 44
　９．透析等による除去率 …… 44
　10．特定の背景を有する患者 …… 45
　11．その他 …… 45

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 46
　１．警告内容とその理由 …… 46
　２．禁忌内容とその理由 …… 46
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 46
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 46
　５．重要な基本的注意とその理由 …… 46
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 …… 47
　７．相互作用 …… 49
　８．副作用 …… 49
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 55
　10．過量投与 …… 55
　11．適用上の注意 …… 55
　12．その他の注意 …… 56

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 57
　１．薬理試験 …… 57
　２．毒性試験 …… 57

Ⅹ．管理的事項に関する項目 …… 60
　１．規制区分 …… 60
　２．有効期間 …… 60
　３．包装状態での貯法 …… 60
　４．取扱い上の注意 …… 60
　５．患者向け資材 …… 60
　６．同一成分・同効薬 …… 60
　７．国際誕生年月日 …… 60
　８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 61
　９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 61
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 61
　11．再審査期間 …… 61
　12．投薬期間制限に関する情報 …… 61
　13．各種コード …… 62
　14．保険給付上の注意 …… 62

ⅩⅠ．文献 …… 63
　１．引用文献 …… 63
　２．その他の参考文献 …… 65

ⅩⅡ．参考資料 …… 66
　１．主な外国での発売状況 …… 66
　２．海外における臨床支援情報 …… 66

ⅩⅢ．備考 …… 68
　１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 …… 68
　２．その他の関連資料 …… 68

略語表

略語	英語	日本語
ADM	doxorubicin	ドキソルビシン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	aspartate aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC_{0-24}	area under the curve calculated to the last observable concentration at time 24 hours	投与 0 時間から 24 時間後までの薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-6}	area under the curve calculated to the last observable concentration at time 6 hours	投与 0 時間から 6 時間後までの薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the curve from time zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間まで外挿した薬物濃度－時間曲線下面積
BLM	bleomycin	ブレオマイシン
BRM	biological response modifiers	生体応答調節剤
BSP	bromsulphalein	ブロムサルファレン
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CL_{nr}	Nonrenal clearance	その他のクリアランス
CL_r	Renal clearance	腎クリアランス
Cl_{TB}	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CPM	cyclophosphamide	シクロフォスファミド
CR	complete response	完全奏効（著効）
CTL	Cytotoxic T-cell Lymphoma	細胞傷害性 T 細胞リンパ腫
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
epiDP	4'-demethylepipodophyllotoxin	4'-デメチルエピポドフィロトキシン
GELP	etoposide O-glucuronide	エトポシド・フェノール性グルクロン酸抱合体
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HPLC	high performance liquid chromatography	（高速液体）クロマトグラフ
IC_{50}	50% inhibitory concentration	細胞の増殖を 50%阻害する薬剤濃度
IR	infrared spectrophotometry	赤外吸収スペクトル測定法
iv	intravenous injection	静脈注射
LD_{50}	50% lethal dose	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LP	4'-demethylepipodophyllotoxin-9-β-D-glucopyranoside	4'-デメチルエピポドフィロトキシン-9-β-D-グルコピラノシド
MDS	myelodysplastic syndromes: MDS	骨髄異形成症候群
MNPCE	micronucleated polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
MR	minimal response	最小奏効
MST	median survival time	生存期間の中央値
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NC	no change	不変
NE	not evaluable	評価不能

略語	英語	日本語
NK171s	－	エトポシド小型化硬カプセル剤
NR	not reached	未達
Oat	oat cell type	燕麦細胞型
P.S.	performance status	全身状態
PaO_2	partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PCZ	procarbazine	プロカルバジン
PD	progressive disease	進行
PDS	prednisolone	プレドニゾロン
PFC	plaque-forming cell	プラーク形成細胞
picroELP	picro etoposide	ピクロエトポシド
PR	partial response	部分奏効（有効）
PTP	press through pack	－
RH	Relative Humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
sc	subcutaneous injection	皮下注射
$T_{1/2}$	eliminaton half-life	消失半減期
TLC	thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
T_{max}	time at maximum concentration	最高濃度到達時間
UV	ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
VCR	vincristine	ビンクリスチン
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

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

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

さらに経口剤の従来の用法・用量（5 日間連続経口投与）に加え、エトポシドの殺細胞効果が濃度依存性と時間依存性であることから、エトポシドを 21 日間連続経口投与し 1～2 週間休薬する方法が各国で各種腫瘍に対し検討されはじめ、国内においては 1991 年より臨床試験を開始し、悪性リンパ腫においてその有効性が示され、1996 年 9 月に用法・用量の追加が承認された。また子宮頸癌については 1992 年より臨床試験を開始し、2000 年 6 月に効能・効果の追加が 21 日間連続経口投与の用法・用量で承認された。その後、2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長（当時）通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に剤形と単位の表示を含めることとし、2007 年 5 月 14 日にベプシドカプセル 50mg、ベプシドカプセル 25mg として承認された。また、がん化学療法後に増悪した卵巣癌に対して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき公知申請[注)] を行い、2012 年 2 月に承認を取得した。なお、本剤の肺小細胞癌、悪性リンパ腫の効能・効果及び用法・用量については 1,273 例の使用成績調査を実施し、1995 年 3 月 9 日に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得ている。また子宮頸癌の効能・効果及び用法・用量については、294 例の使用成績調査及び製造販売後臨床試験（登録症例数 30 例）を実施し 2014 年 4 月 14 日に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得ている。

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

注）公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

２．製品の治療学的特性

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

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

（「VI．2．（1）作用部位・作用機序」、「IX．2．毒性試験」参照）

（2）エトポシドは各種可移植性腫瘍に対し効果がみられ、広い抗腫瘍スペクトラムを有する（*in vitro*, *in vivo*）。

（「VI．2．（2）薬効を裏付ける試験成績」参照）

（3）エトポシドは細胞周期の S 期後半から G_2 期にある細胞に対して殺細胞作用を示す。その作用機序は DNA 構造変換を行う酵素トポイソメラーゼⅡの活性を阻害する等が考えられる。

（「VI．2．（1）作用部位・作用機序」参照）

（4）エトポシドの殺細胞作用は濃度依存性と時間依存性の両方を有する。

（「VI．2．（1）作用部位・作用機序」参照）

(5) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがある。

（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. 副作用」参照）

(6) 5 日間連続投与：総症例 1,648 例（承認時 375 例及び市販後調査 1,273 例）における副作用及び臨床検査値異常の主なものは白血球減少、貧血（赤血球減少及びヘモグロビン減少）、血小板減少、脱毛、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、口内炎であった。（承認時から再審査終了時及び剤型追加承認時）

（「VIII. 8. 副作用」参照）

(7) 21 日間連続投与：総症例 181 例における副作用及び臨床検査値異常の主なものは白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、脱毛、食欲不振、悪心・嘔吐、倦怠感、口内炎等であった。（承認時）子宮頸癌を対象としたシスプラチンとの併用投与による製造販売後臨床試験の安全性評価対象 30 例における副作用及び臨床検査値異常の主なものは悪心、食欲不振、倦怠感、脱毛症、下痢、便秘、白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇等であった。

子宮頸癌を対象とした使用成績調査の安全性評価対象 278 例における副作用及び臨床検査値異常の主なものは脱毛、悪心、嘔吐、白血球減少、貧血、ヘモグロビン減少、血小板減少であった。（子宮頸癌再審査終了時）

（「VIII. 8. 副作用」参照）

３．製品の製剤学的特性

該当資料なし

４．適正使用に関して周知すべき特性

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

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で医療上の必要性が高いという評価を得て、厚生労働省から発出された開発要請に基づき公知申請を行い、2012 年 2 月に承認を取得した。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ベプシド®カプセル 50mg

ベプシド®カプセル 25mg

(2) 洋名

VEPESID® Capsules 50mg

VEPESID® Capsules 25mg

(3) 名称の由来

不明

２．一般名

(1) 和名（命名法）

エトポシド（JAN）

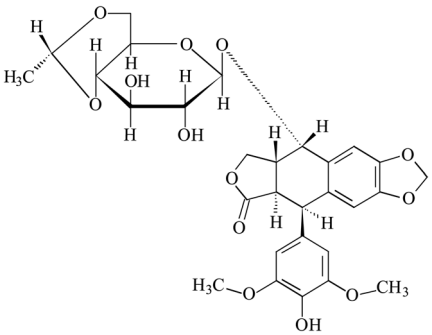
(2) 洋名（命名法）

Etoposide（JAN）

(3) ステム

不明

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{29}H_{32}O_{13}$

分子量：588.56

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略号：VP-16

CAS 登録番号：33419-42-0

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

室温、50～70%RH で 8 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なかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 260℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

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

●エトポシドの分配係数（20±2℃）

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

(7) その他の主な示性値

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$＝－100～－105°（乾燥物に換算したもの 0.1g、メタノール、20mL、100mm）

２．有効成分の各種条件下における安定性

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

●安定性試験成績

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

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

●溶液中における安定性試験成績

保存条件			保存容器	保存期間	結果
溶液	水	40℃（0.1mg/mL）	密栓したガラスびん	28 日間	経時的に含量が低下し、分解物の生成が認められた。
	第 1 液	37℃（0.1mg/mL）		24 時間	
	第 2 液	37℃（0.1mg/mL）		24 時間	

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

水溶液及び第 2 液における主生成物はいずれの場合にもピクロエトポシド（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ン-9-*β*-D-グルコピラノシド（LP）及び 4'-デメチルエピポドフィロトキシン（epiDP）であった。

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

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

（2）本品につき、赤外吸収スペクトル測定法〈*2.25*〉の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はエトポシド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法：

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

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

M_S：脱水物に換算したエトポシド標準品の秤取量（mg）

内標準溶液 2,6-ジクロロフェノールのメタノール溶液（3→2500）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：290nm）

カラム：内径 3.9mm、長さ 30cm のステンレス管に 10μm 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塡する。

カラム温度：35℃付近の一定温度

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

流量：エトポシドの保持時間が約 20 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：本品 10mg をメタノール 2mL に溶かし、移動相 8mL を加えてよく振り混ぜる。薄めた酢酸（100）（1→25）0.1mL 及びフェノールフタレイン試液 0.1mL を加え、液が僅かに赤色を呈するまで水酸化ナトリウム試液を加える。15 分間放置後、薄めた酢酸（100）（1→25）0.1mL を加える。この液 10μL 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 50μL 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

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販　売　名	ベプシドカプセル 50mg	ベプシドカプセル 25mg
形　　状		
	白色の帯により接着された硬カプセル剤	
サ　イ　ズ	2 号カプセル	4 号カプセル
重　さ（g）	0.45	0.23
色	うすいだいだい色	
内　容　物	淡黄色澄明の粘性の液	

(3) 識別コード

販　売　名	ベプシドカプセル 50mg	ベプシドカプセル 25mg
識別コード	CLN305	CLN304
記 載 場 所	カプセル、PTP シート	カプセル、PTP シート

(4) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法により試験するとき、カプセル剤の試験に適合する。

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販　売　名	ベプシドカプセル 50mg	ベプシドカプセル 25mg
有 効 成 分	1 カプセル中 日局エトポシド 50mg	1 カプセル中 日局エトポシド 25mg
添　加　剤	内 容 物：マクロゴール、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、無水クエン酸 カプセル：ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

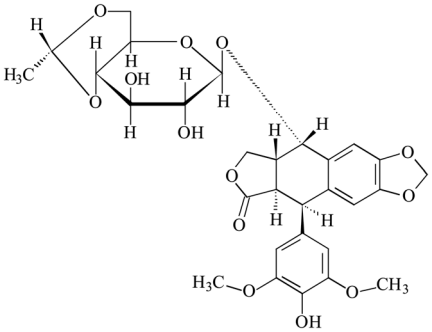
４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

熱苛酷条件において PicroELP（ピクロエトポシド）に分解する。

構造式：



６．製剤の各種条件下における安定性

ベプシドカプセル 50mg

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP＊1/アルミ袋（脱酸素剤入）/紙箱	36 ヵ月	規格内
加速試験		40℃、75%RH		6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度＊2	65℃	ガラス瓶、密栓	60 日	規格内
	湿度＊2	65℃、75%RH	PTP＊1/ハイゼックス袋	60 日	15 日で水分の増加、60 日で類縁物質の増加等が認められ規格外となった。
	光	25℃ 白色蛍光灯（1000lux）	PTP＊1	1,200 時間	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、崩壊試験＊3、含量

＊1 無色透明のポリ塩化ビニルとポリ塩化ビニリデンを複合したシート

＊2 確認試験は実施せず。

＊3 長期保存試験では溶出試験

ベプシドカプセル 25mg

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP*1/アルミ袋（脱酸素剤入）/紙箱	36 ヵ月	規格内
加速試験		40℃、75%RH		6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	65℃	ガラス瓶、密栓	60 日	規格内
	湿度	65℃、75%RH	PTP*1/ハイゼックス袋	60 日	15 日で水分の増加、30 日で類縁物質の増加等が認められ規格外となった。
	光	25℃ 白色蛍光灯（1000lux）	PTP*1	1,200 時間	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、崩壊試験*2、含量

＊1 無色透明のポリ塩化ビニルとポリ塩化ビニリデンを複合したシート

＊2 長期保存試験では溶出試験

７．調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

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

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ベプシドカプセル 50mg〉

20 カプセル［10 カプセル（PTP）×2（脱酸素剤入り）］

〈ベプシドカプセル 25mg〉

40 カプセル［10 カプセル（PTP）×4（脱酸素剤入り）］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○肺小細胞癌
○悪性リンパ腫
○子宮頸癌
○がん化学療法後に増悪した卵巣癌

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の手術あるいは放射線治療の補助化学療法における有効性・安全性は確立していない。
5.2 卵巣癌に対して本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

（解説）
該当資料なし

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈肺小細胞癌〉
エトポシドとして、通常成人 1 日 175～200mg を 5 日間連続経口投与し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

〈悪性リンパ腫〉
患者の状態に応じ A 法又は B 法を選択する。
A 法：エトポシドとして、通常成人 1 日 175～200mg を 5 日間連続経口投与し、3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。
B 法：エトポシドとして、通常成人 1 日 50mg を 21 日間連続経口投与し、1～2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。

〈子宮頸癌〉
エトポシドとして、通常成人 1 日 50mg を 21 日間連続経口投与し、1～2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、投与量は疾患、症状により適宜減量する。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉
エトポシドとして、通常成人 1 日 50mg/m^2 を 21 日間連続経口投与し、1 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（5 日間投与）

第Ⅰ相試験

癌患者を対象として、初期投与量 n=33mg/m^2、5n（165mg/m^2）を目標として増量する日本化薬株式会社の研究Ⅱ及び初期投与量 50mg/body/day、300mg/body/day を目標に増量するブリストル・マイヤーズ株式会社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）の研究Ⅲが実施された。その結果、第Ⅱ相試験における用法・用量は 110～130mg/m^2/day（200mg/body）を 5 日間投与し、3～5 週ごとに繰り返す方法が適切と判断された。

第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験成績に基づく有効性及び副作用の検討結果と外国での用法・用量を参考にして、領域別に至適投与量を検討した。肺小細胞癌及び悪性リンパ腫における 1 日投与量別奏効率若しくは寛解率は、120～140mg/m^2 でそれぞれ 29.3%（22/75 例）、48.6%（18/37 例）ともっとも高かった。副作用の発現率は用量相関がみられず、設定した用量では特に問題となる副作用は認められなかったことから、諸外国における用法・用量を勘案し、1 日投与量は 120～140mg/m^2（175～200mg/body）とした。また、第Ⅰ相試験の結果及び諸外国における用法・用量から 5 日間投与とし、Dose Limiting Factor である白血球減少が 2 週間後に最低値となり、回復に平均 2 週間かかることから、休薬期間を 3 週間とした。

2) 悪性リンパ腫（21 日間投与）*

第Ⅰ相試験

米国での第Ⅰ相試験の報告を参考として、悪性腫瘍患者を対象に第Ⅰ相試験を実施した。その結果、第Ⅱ相試験での推奨用法・用量は、75mg/body/day を 21 日間連日投与し、1 週間休薬する。ただし、体表面積が 1.5m^2 未満または強力な前治療が施行された症例では 50mg/body/day と判断された。

後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫症例では前治療が強力に行われている症例が多いと考え、用量を 50mg/body として実施した。その結果、53.0%（44/83 例）の寛解率（木村の悪性リンパ腫判定基準）、53.0%（44/83 例）の奏効率（日本癌治療学会・固形がん化学療法直接効果判定基準）が得られた。主な自他覚症状は食欲不振、悪心・嘔吐等の消化器症状と脱毛であり、臨床検査値異常は白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少の骨髄抑制であった。休薬期間については、回復にかかる期間が第Ⅰ相試験では 10 日前後、後期第Ⅱ相試験では 1～2 週であったことから 1～2 週休薬とした。

＊既に悪性リンパ腫に対し「1 日 175～200mg を 5 日間連続経口投与し、3 週間休薬する。」という用法・用量を得ているため、前期第Ⅱ相試験は実施しなかった。

3) 子宮頸癌（21 日間投与）

米国での第Ⅰ相試験の報告を参考として、悪性腫瘍患者を対象に実施した第Ⅰ相試験の成績から、推奨用量は 1 日 75mg/body とされたが、子宮頸癌症例では体表面積が 1.5m^2 以下の患者が多いと考え、用法・用量は、1 日 1 回 50mg/body（体表面積が 1.5m^2 以上の症例は 75mg/body）を 21 日間投与し 1 週間休薬とされた。前期第Ⅱ相試験で有効性、安全性を確認し、後期第Ⅱ相試験に移行した。前期及び後期第Ⅱ相試験を合わせた奏効率は 23.5%（適格例 23/98 例）、26.4%（完全例 23/87 例）であった。自他覚症状は、食欲不振、悪心・嘔吐等の消化器症状と脱毛が、臨床検査値異常は、白血球減少、ヘモグロビン減少、好中球減少、血小板減少と骨髄抑制が高頻度でみられたが、十分な観察と適切な処置により使用可能であると考えられた。

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

4．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（本剤の効能又は効果のうち「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」は、公知申請に基づき効能効果を取得した医薬品である。）

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1) 5 日間連日投与 [1,2]

悪性腫瘍患者を対象に第Ⅰ相試験を実施した。

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

投与量	症例数	白血球減少（$<4\times10^3$）	血小板減少（$<10\times10^4$）
150mg/body	5	4	1
200mg/body	7	4	3
250mg/body	5	5	5

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

2) 21 日間連日投与 [3]

悪性腫瘍患者を対象に第Ⅰ相試験を実施した。

本剤の用量規制因子は白血球減少であり、最大許容量は 1 日 75mg/body であった。第Ⅱ相試験で推奨される用法及び用量としては、1 日 75mg/body を 21 日間連日経口投与し、1 週間休薬することとした。

ただし、体表面積が 1.5m^2 未満および強力な前治療が施行された症例には重篤な白血球減少が発現することを考慮し、1 日 50mg/body とした。

投与量	症例数	白血球減少（$<4\times10^3$）	好中球減少（$<2\times10^3$）	血小板減少（$<10\times10^4$）	ヘモグロビン減少（<11.0）
25mg/body	3	0	0	0	1
50mg/body	5	3	1	0	4
75mg/body	4	4	3	1	3

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

3) 臨床上の指標を用いた初期の試験

①肺小細胞癌に対する小型化硬カプセル剤の経口投与試験 [4]

目的	肺小細胞癌に対する検討
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	肺小細胞癌患者　20 例（完全例：17 例）
主な登録基準	①同意が得られている症例 ②組織診または細胞診により肺小細胞癌であることが確認されている症例 ③測定可能病変または評価可能病変を有すること ④前治療の影響が認められないこと ⑤performance status（P.S.）が 0～3 の症例 ⑥年齢：15 歳以上 80 歳以下
主な除外基準	①骨髄、肝臓、腎臓に重篤な障害および合併症がある症例

試験方法	原則として以下の投与法で 2 クール実施することとした。単独療法の場合、175～200mg/body を 5 日間連続投与し、3 週間休薬した。併用療法の場合、1 日投与量を 100mg/m^2 以上とした。

結果

【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

項目	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率：%
完全例	17	0	3	3	8	3	17.6
単独・併用療法別							
単独	4	0	0	0	1	3	0/4
併用（白金製剤 11 例）	13	0	3	3	7	0	23.1
前治療有無別							
なし	9	0	3	3	3	0	3/9
あり	8	0	0	0	5	3	0/8

【安全性】

副作用

項目	単独 (n=4)	併用 (n=13)	全体 (n=17)
食欲不振	2	10（76.9）	12（70.6）
悪心・嘔吐	1	8（61.5）	9（52.9）
脱毛※	1	7（58.3）	8（53.3）
倦怠感	0	6（46.2）	6（35.3）
下痢	0	1（ 7.7）	1（ 5.9）
口内炎	0	1（ 7.7）	1（ 5.9）
発熱	0	1（ 7.7）	1（ 5.9）

例（%）、※単独投与 3 例、併用投与 12 例の解析

臨床検査値異常

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

例（%）

血液毒性

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

例（%）

注）肺小細胞癌に対する本剤の承認された用法及び用量は「V．3.（1）用法及び用量の解説」を参照すること。

②悪性リンパ腫に対する小型化硬カプセル剤の経口投与 [5)]

目的	悪性リンパ腫に対する検討
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	悪性リンパ腫患者　15 例（完全例：11 例）
主な登録基準	①病理組織学的に悪性リンパ腫と診断されている患者 ②測定可能病変または評価可能病変を有すること ③年齢：15 歳以上 79 歳以下 ④performance status（P.S.）が 0～3 の症例
主な除外基準	重篤な骨髄・肝・腎機能障害および合併症のある症例
試験方法	NK171s（エトポシド小型化硬カプセル剤）を用い、原則として下表のとおり投与した。

1）1 コース（3 コース）

薬剤名	投与量	投与経路	投与日：日	投与時期		
				1 週	2 週	3 週
NK171s	50mg/body	p.o.	1～7	↓↓↓↓↓↓↓		
ADM	40mg/m^2	i.v.	1	⇩		
CPM	350mg/m^2	i.v.	1	⇩		
PCZ	100mg/m^2	p.o.	8～12		↓↓↓↓↓	
PDS	40mg/m^2	p.o.	1～5、8～12	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	
VCR	1mg/m^2	i.v.	1、8	⇩	⇩	
MTX	200mg/m^2	i.v.	8		⇩	
BLM	10mg/m^2	i.v.	15			⇩

2）2 コース（4 コース）

薬剤名	投与量	投与経路	投与日：日	投与時期		
				4 週	5 週	6 週
NK171s	100mg/m^2	p.o.	22～26	↓↓↓↓↓		
ADM	40mg/m^2	i.v.	22	⇩		
CPM	100mg/m^2	p.o.	22～28	↓↓↓↓↓↓↓		
PCZ	100mg/m^2	p.o.	29～33		↓↓↓↓↓	
PDS	40mg/m^2	p.o.	22～26、29～33	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	
VCR	1mg/m^2	i.v.	22、29	⇩	⇩	
MTX	200mg/m^2	i.v.	29		⇩	
BLM	10mg/m^2	i.v.	36			⇩

ADM：doxorubicin、CPM：Cyclophosphamide、PCZ：Procarbazine、PDS：Prednisolone、
VCR：Vincristine、MTX：Methotrexate、BLM：Bleomycin

結果

【有効性】

抗腫瘍効果の判定基準：日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」

抗腫瘍効果

項目		例数	CR	PR	NC	PD	有効率：%
完全例		11	7	2	2	0	81.8（9/11）
病期	IA	1	1	0	0	0	1/1
	IIA	3	3	0	0	0	3/3
	IIIA	3	2	1	0	0	3/3
	IVA	1	1	0	0	0	1/1
	IVB	3	0	1	2	0	1/3
前治療	なし	4	3	1	0	0	4/4
	あり	7	4	1	2	0	5/7

【安全性】
副作用（解析例数：12 例）

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

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

③原発性肺癌に対するカプセル剤の経口投与試験（第Ⅱ相）[6)]

目的	原発性肺癌に対する第Ⅱ相試験
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	原発性肺癌患者　111 例（評価可能例　81 例：承認された効能又は効果以外の腺癌 9 例、類表皮癌 8 例、大細胞癌 7 例、腺表皮癌 1 例を含む）
主な登録基準	①病理組織学的に肺癌であることが確認されている症例 ②測定可能病変または評価可能病変を有すること ③前治療から少なくとも 4 週間以上の間隔があり、その影響がまったく認められないこと ④performance status（P.S.）が 0～3 の症例 ⑤十分な肝、腎および骨髄機能を有すること 白血球数：4,000/mm^3 以上、血小板数：10×10^4/mm^3 以上、GOT、GPT：正常上限値の 2 倍以下、血清総ビリルビン：3.0mg/dL 以下、血清クレアチニン：2.0mg/dL 以下
試験方法	1 日 200mg を 5 日間連日 3～4 週間間隔で経口投与した。これを 1 クールとし、原則 2 クール以上投与することとした。
結果	**注意：評価可能例 81 例のうち、承認された効能又は効果の肺小細胞癌 56 例のみ記載した。ただし、【安全性】は肺小細胞癌以外の症例も含んで集計した。** **【有効性】** **抗腫瘍効果の判定基準**：日本肺癌学会「肺癌取扱い規約」 **抗腫瘍効果（肺小細胞癌）**

組織型	例数		PR	MR	NC	PD	奏効率：%		PR に達するまでの日数 中央値（範囲）	奏効期間：日 中央値（範囲）
	全体	評価対象					/評価対象	/全体		
肺小細胞癌	74	56	17	13	13	13	30	23	14 (5-64)	62 (28-278)

抗腫瘍効果（肺小細胞癌）

項目		例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：(%)
組織亜型	Oat	22	5	5	3	9	23
	Non-oat	18	7	5	2	4	39
	未分類	16	5	3	8		31
病変範囲	限局型	35	11	9	7	8	31
	進展型	21	6	4	6	5	29
Performance status	0-1	36	12	10	4	10	33
	2-3	20	5	3	9	3	25
年齢（歳）	≦49	5		2	2	1	
	50-59	15	4	2	5	4	27
	60-69	18	3	7	3	5	17
	≧70	18	10	2	3	3	56
前治療	あり	22	5	5	6	6	23
	なし	34	12	8	7	7	35

【安全性】

副作用（解析例数：88 例）

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

臨床検査値異常

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

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

④悪性リンパ腫に対する経口投与試験（第Ⅱ相）[7)]

目的	悪性リンパ腫に対する第Ⅱ相試験
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	悪性リンパ腫患者　25 例（評価対象症例：21 例）
試験方法	原則として、初回 200mg/日を 5 日間連日経口投与し、これを 1 クールとした。2 クール目以降は、1 日 150～200mg/body を 3～5 日の範囲で投与し、3～4 週ごとに繰り返した。
結果	**【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」 **抗腫瘍効果**

項目	例数	CR	PR	NR
ホジキン病				
混合細胞型	1	0	1/1	0
非ホジキンリンパ腫				
びまん性中細胞型	7	0	2/7	5/7
びまん性混合型	2	2/2	0	0
びまん性大細胞型	8	1/8	2/8	5/8
びまん性多型細胞型	1	0	1/1	0
リンパ芽球性	1	0	0	1/1
悪性組織球症	1	1/1	0	0
病期				
Ⅱ	2	0	1/2	1/2
Ⅲ	5	1/5	2/5	2/5
Ⅳ	14	3（21.4）	3（21.4）	8（57.2）
治療歴				
初回治療例	5	2/5	2/5	1/5
再治療例	16	2（12.5）	4（25.0）	10（62.5）
計	21	4（19.0）	6（28.6）	11（52.4）

例（%）

【安全性】

自覚的副作用

項目	解析例数	発現例数（%）
食欲不振	24	9（37.5）
悪心・嘔気	24	11（45.8）
嘔吐	24	3（12.5）
腹痛	24	2（ 8.3）
下痢	24	3（12.5）
口内炎	24	4（16.7）
脱毛	23	15（65.2）
発疹	24	1（ 4.2）
末梢神経障害	24	1（ 4.2）
振戦	24	1（ 4.2）
勃起不能	18	1（ 5.6）
副作用なし	24	2（ 8.3）

血清生化学的副作用

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

血液毒性

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

⑤原発性肺癌に対する静脈内および経口投与試験（第Ⅱ相）[8)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>原発性肺癌に対する第Ⅱ相試験</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>原発性肺癌患者　198 例（完全例：130 例（静脈内投与：86 例、経口投与：44 例）なお、承認された効能又は効果以外の扁平上皮癌 6 例、腺癌 8 例、分類不能癌 1 例を含む）
注意：完全例のうち、承認された用法及び用量の経口投与 44 例のみ記載した。</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>①組織診または細胞診により原発性肺癌であることが確認されている症例
②測定可能病変を有すること
③原則として既治療例。ただし、先行治療後少なくとも 4 週間以上の休薬期間があり、かつ前治療の影響が全く認められないこと
④performance status（P.S.）が 0～3 の症例
⑤2 ヵ月以上の生存が可能と期待できること
⑥白血球数：4,000/mm^3 以上、血小板数：15×10^4/mm^3 以上、GOT、GPT：正常上限値の 2 倍以下</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>①骨髄、肝臓、腎臓に重篤な障害のある症例
②活動性重複癌のある症例</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>静脈内投与：80～100mg/m^2 の 5 日間連続投与を 1 コースとし 4～5 週ごとに反復投与した。
経口投与：110～130mg/m^2 の 5 日間連続投与を 1 コースとし 4～5 週ごとに反復投与した。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>注意：完全例（経口投与）44 例のうち、承認された効能又は効果の肺小細胞癌 29 例のみ記載した。
ただし、【安全性】は肺小細胞癌以外の症例も含んで集計した。

【有効性】
抗腫瘍効果の判定基準：日本肺癌学会「原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準」

抗腫瘍効果（経口投与）
<table>
<tr><td></td><td>適格例</td><td>完全例</td><td>CR</td><td>PR</td><td>MR</td><td>NC</td><td>PD</td><td colspan="2">奏効率：例（%）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>完全例</td><td>適格例</td></tr>
<tr><td>肺小細胞癌</td><td>32</td><td>29</td><td></td><td>1</td><td>5</td><td>16</td><td>7</td><td>1/29（3.4）</td><td>1/32（3.1）</td></tr>
</table>
前治療有無別の奏効率
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>前治療なし：例</td><td>前治療あり：例</td></tr>
<tr><td>経口投与</td><td>肺小細胞癌</td><td>0/11</td><td>1/18</td></tr>
</table>
経口投与群の PR 例の効果発現までの平均日数は 27 日で、平均 37 日目に 50%以上縮小し、PR 持続期間は平均 68 日であった。
効果発現までの平均投与量および 50%以上縮小をみるまでの平均投与量は、経口投与で 852mg/m^2、1057mg/m^2 であった。</td></tr>
</table>

【安全性】

副作用

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

例（%）、※48 例の解析

臨床検査値異常

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

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

⑥固形腫瘍に対するカプセル剤の経口投与試験（第Ⅱ相）[9)]

目的	固形腫瘍に対する第Ⅱ相試験
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	固形腫瘍患者　41 例（評価可能例　35 例：承認された効能又は効果以外の非小細胞肺癌 4 例、肝癌　10 例、軟部肉腫　4 例、鼻咽頭癌　1 例、腎細胞癌　1 例を含む）
主な登録基準	①組織診を有すること ②測定可能病変または評価可能病変を有すること ③performance status（P.S.）が 0～3 の症例 ④再治療例は、先行治療後 4 週間以上の期間があり、かつその影響が全く認められない症例
主な除外基準	①肝・腎機能に高度の障害のある症例 ②重篤な合併症のある症例 ③活動性重複癌のある症例
試験方法	原則として、1 日 200mg を 5 日間連続経口投与し 3～4 週間ごとに繰り返した。
結果	**注意：評価可能例 35 例のうち、承認された効能又は効果の肺小細胞癌 13 例、卵巣癌 1 例、子宮頸癌 1 例のみ記載した。ただし、【安全性】は他癌種も含んで集計した。** **【有効性】** **抗腫瘍効果の判定基準**：日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」 **抗腫瘍効果**

	例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率（%）	奏効期間：日
肺小細胞癌	13		4		5	4	4/13（30.8）	28$^+$、37$^+$、42、74
卵巣癌	1				1		0/1	
子宮頸癌	1					1	0/1	

【安全性】

副作用

項目	解析例数	発現例数（%）
食欲不振	39	8（20.5）
悪心	39	18（46.2）
嘔吐	39	8（20.5）
下痢	39	4（10.3）
便秘	39	1（ 2.6）
上腹部痛	39	1（ 2.6）
口内炎	39	1（ 2.6）
発熱	39	1（ 2.6）
脱毛	37	21（56.8）
発疹	39	1（ 2.6）
末梢神経障害	39	4（10.3）

血液毒性

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

注）本剤の承認された効能又は効果は「肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌」である。また、本剤の承認された用法及び用量は「Ⅴ．3.（1）用法及び用量の解説」を参照すること。

⑦悪性リンパ腫・急性白血病に対する静脈内投与および経口投与試験（第Ⅱ相）[10)]

目的	悪性リンパ腫および急性白血病に対する第Ⅱ相試験
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	悪性リンパ腫患者　88 例（評価対象症例：56 例（経口投与：30 例、静脈内投与：26 例）） 急性白血病患者　64 例（評価対象症例：35 例（経口投与：13 例、静脈内投与：22 例）） **注意：評価対象症例のうち、承認された用法及び用量の経口投与のみ記載した。**
主な登録基準	①原則として標準的化学療法に耐性化している症例 ②治療効果判定可能病変を有すること ③前治療から 4 週間以上の休薬期間のある症例 ④前治療から 2 週間以上を経て明らかな増悪が認められる症例
試験方法	経口投与：原則として 110～130mg/m^2 を 5 日間連続投与した。 静脈内投与：原則として 80～100mg/m^2 を 5 日間連続投与した。

結果

注意：ベプシドカプセルの効能又は効果は「肺小細胞癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌」なので、ここでは「悪性リンパ腫」のみ記載する。
ただし、副作用のみ急性白血病の症例も含んで集計した。

【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」

抗腫瘍効果（悪性リンパ腫）

項目	経口投与				
	例数	CR	PR	奏効率：%	効果持続期間：日
非ホジキンリンパ腫					
濾胞性中細胞型	1	0	0		
濾胞性混合型	1	0	0		
びまん性中細胞型	11	1	4	45.5	280+
びまん性混合型	1	1	0	1/1	42
びまん性大細胞型	7	0	2	2/7	
びまん性多型細胞型	3	0	0		
びまん性小細胞型	0	0	0		
びまん性リンパ芽球性	0	0	0		
未分類	1	0	1	1/1	
計	25	2	7	36.0	
ホジキン病					
混合細胞型	3	0	1	1/3	
結節硬化型	1	0	0		
計	4	0	1	1/4	
成人T細胞白血病リンパ腫	1	0	0		
計	30	2	8	33.3	

【安全性】

副作用（解析例数：45 例）

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

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

血液毒性（悪性リンパ腫、経口投与）

項目	＜4000/≧4000	最低値：/mm³	最低値到達日数	回復日数
	例数	平均（範囲）	平均（範囲）	平均（範囲）
白血球数	11/16	1800 （0-3800）	12 （5-21）	10 （7-35）
項目	＜10×10⁴/≧10×10⁴	最低値：10⁴/mm³	最低値到達日数	回復日数
	例数	平均（範囲）	平均（範囲）	平均（範囲）
血小板数	3/19	7.2 （1.3-9.7）	13 （9-21）	9 （7-28）

⑧悪性リンパ腫に対する経口投与試験（第Ⅱ相）[11)]

目的	悪性リンパ腫に対する第Ⅱ相試験
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	悪性リンパ腫患者　53 例（評価対象症例：46 例）
主な登録基準	①標準的化学療法に耐性化している症例 ②測定可能病変を有すること ③前治療から 2 週間以上を経て病勢の悪化が認められる症例 ④performance status（P.S.）が 3 以上の症例 ⑤2 ヵ月以上の生存が可能と判断された症例
主な除外基準	①肝・腎機能に重篤な障害のある症例
試験方法	原則として、1 回 100mg を 1 日 2 回 5 日間連日経口投与し、3～4 週ごとに繰り返した。
結果	**【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」 **疾患別の抗腫瘍効果**

疾患名	例数	CR	PR	MR	NC	PD	寛解率（%）
非ホジキンリンパ腫							
濾胞性中細胞型	2				2		0/2
濾胞性混合型	2	1	1				2/2
濾胞性大細胞型	1			1			0/1
びまん性小細胞型	1				1		0/1
びまん性中細胞型	11	3	1	5	2		4/11（36.4）
びまん性混合型	5		1	2	1	1	1/5
びまん性大細胞型	12		2	4	3	3	2/12（16.7）
びまん性多型細胞型	1					1	0/1
びまん性リンパ芽球性	1			1			0/1
ホジキン病							
リンパ優勢型	1				1		0/1
混合細胞型	3			2		1	0/3
結節硬化型	1					1	0/1
成人 T 細胞白血病リンパ腫	5		2	1	2		2/5
計	46	4	7	16	12	7	11/46（23.9）

寛解期間は平均 80 日間であった。

なお、木村の悪性リンパ腫治療効果判定基準による成績は、悪性リンパ腫で不完全寛解以上が 43.9%、成人 T 細胞白血病リンパ腫で 5 例中 3 例であった。

【安全性】

副作用

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

※掻痒 1 例、発疹 1 例

血液毒性

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

⑨悪性リンパ腫に対する経口投与試験（後期第Ⅱ相）[12)]

目的	悪性リンパ腫に対する後期第Ⅱ相試験
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	悪性リンパ腫患者　88 例（完全例：83 例）
主な登録基準	①被験者または法定代理人などから同意が得られている症例 ②組織学的に悪性リンパ腫であることが確認されている症例 ③原則として標準的治療によって効果の得られなかった症例、あるいは適切な治療法がない症例 ④原則として前治療からの期間は 2 週間以上としたが、前治療で増悪（PD）になった場合は 2 週間以内でも可とした ⑤performance status（P.S.）が 0～3 の症例 ⑥年齢：15 歳以上 ⑦3 ヵ月以上の生存が可能と判断された症例 ⑧主要臓器（骨髄、肝、腎、心）の機能が十分保持され、かつ下記の臨床検査の基準を満たす症例 白血球数：3,000/mm^3 以上、血小板数：7×10^4/mm^3 以上、ヘモグロビン量：9.0g/dL 以上、GOT、GPT：施設正常上限値の 3 倍以下、血清総ビリルビン：1.5mg/dL 以下、血清クレアチニン：1.5mg/dL 以下、BUN：施設正常上限値の 2 倍以下
主な除外基準	①脳転移を有する症例 ②活動性重複癌のある症例 ③その他、本試験を実施するにあたり不適当と考えられる症例

試験方法	原則として、1 日 1 回 50mg/body を 21 日間連日経口投与し 1 週間休薬した。これを 1 コースとし 2 コース以上投与することとした。

結果

【有効性】

抗腫瘍効果の判定基準：日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」

疾患別の抗腫瘍効果

疾患名	完全例	CR	PR	NC（MR）	PD	奏効率：%	95%CI（上限，下限）
非ホジキンリンパ腫	80	9	33	23（4）	15	52.5	（41.0, 63.8）
ホジキン病	2	1	1			2/2	
成人 T 細胞白血病リンパ腫	1			1		0/1	
計	83	10	34	24（4）	15	53.0	（41.7, 64.1）

非ホジキンリンパ腫の組織型別抗腫瘍効果

組織型	例数	CR	PR	奏効率：%
濾胞性	16	1	8	56.3
びまん性	62	8	24	51.6
Lennert's lymphoma	1		1	1/1
CTL	1			0/1

非ホジキンリンパ腫の背景因子別抗腫瘍効果

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

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

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

【安全性】

副作用

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

臨床検査値異常

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

⑩子宮頸癌に対する経口投与試験（前期第Ⅱ相）[13)]

目的	子宮頸癌に対する前期第Ⅱ相試験
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	子宮頸癌患者　24 例（完全例：17 例、適格例 20 例）
主な登録基準	①同意が得られている症例。 ②組織診または細胞診により子宮頸癌であることが確認されている症例。 ③測定可能病変または評価可能病変を有すること。 ④原則として前治療に化学療法（1 年以内に）を受けていない再発・再燃した症例。なお、代謝拮抗剤および biological response modifiers（BRM）製剤の補助化学療法としての使用例は可とし、これらとの間隔は 2 週間以上とした。 ⑤performance status（P.S.）が 0～2 の症例。 ⑥年齢：15 歳以上 80 歳以下。 ⑦3 ヵ月以上の生存が可能と判断され、必要とされる観察期間中、原則として入院可能なこと。 ⑧主要臓器（骨髄、肝、腎、心）の機能が十分保持され、かつ下記の臨床検査の基準を満たす症例。 白血球数：4,000/mm^3 以上 10,000mm^3 未満、血小板数：10×10^4/mm^3 以上、ヘモグロビン量：9.0g/dL 以上、GOT、GPT：施設正常上限値の 2 倍以下、血清総ビリルビン：1.5mg/dL 以下、血清クレアチニン：施設正常値の上限以下、BUN：25mg/dL 以下

主な除外基準	①脳転移を有する症例 ②重篤な合併症のある症例 ③急性の炎症性疾患のある症例 ④活動性重複癌のある症例 ⑤重篤な過敏症の既往歴のある症例 ⑥妊婦、授乳婦および妊娠の可能性がある症例 ⑦その他、本試験を実施するにあたり不適当と考えられる症例
試験方法	原則として、1 日 1 回 50mg/body を 21 日間連日経口投与し 1 週間休薬した。これを 1 コースとし 2 コース以上投与することとした。
結果	**【有効性】** **抗腫瘍効果の判定基準**：日本癌治療学会「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」

子宮頸癌：背景因子別の抗腫瘍効果

背景因子		適格例	PR	NC	PD	NE	奏効率：%
全体		20	4	8	5	3	20.0
年齢	～49	2		2			0/2
	50～59	2		1	1		0/2
	60～69	6		1	2	3	0/6
	70～	10	4	4	2		40.0
P.S.	0	7	1	2	3	1	1/7
	1	11	2	6	1	2	2/11
	2	2	1		1		1/2
前治療	あり	14	1	5	5	3	7.1
	なし	6	3	3			3/6
病理組織診断	扁平上皮癌	18	4	7	4	3	22.2
	角化型	3			2	1	0/3
	大細胞非角化型	12	4	5	2	1	33.3
	小細胞非角化型	3		2		1	0/3
	腺癌	2		1	1		0/2
投与量	50mg/body	19	4	7	5	3	21.1
	75mg/body	1		1			0/1
入院・外来	入院	13	2	6	3	2	18.2
	外来	6	1	2	2	1	1/5
	入院⇔外来	1	1				1/1

副作用

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3以上発現率
		1	2	3	4			
食欲不振	20	3	7	1		11	55.0%	5.0%
悪心・嘔吐	20	2	5			7	35.0%	
下痢	20			1		1	5.0%	5.0%
口内炎	20	3				3	15.0%	
脱毛	20	6	9	2		17	85.0%	10.0%
倦怠感	20	2	4	1		7	35.0%	5.0%
皮膚糜爛	20		1			1	5.0%	

臨床検査値異常

項目	解析例数	Grade				発現例数	発現率	Grade3 以上発現率
		1	2	3	4			
白血球減少	19	3	5	7	2	17	89.5%	47.4%
好中球減少	16	4	3	3	3	13	81.3%	37.5%
ヘモグロビン減少	19	5	4	5	1	15	78.9%	31.6%
血小板減少	19				1	1	5.3%	5.3%
総ビリルビン上昇	18	1				1	5.6%	
GOT 上昇	19	1				1	5.3%	
GPT 上昇	19	1				1	5.3%	
γ-GTP 上昇	18		1			1	5.6%	
AL-P 上昇	19			1		1	5.3%	5.3%

⑪子宮頸癌に対する経口投与試験（後期第Ⅱ相）[14)]

目的	子宮頸癌に対する後期第Ⅱ相試験
試験デザイン	非対照、多施設共同試験
対象	子宮頸癌患者　80 例（完全例：69 例、適格例 78 例）
主な登録基準	①被験者または法定代理人などから同意が得られている症例。 ②組織診または細胞診により子宮頸癌であることが確認されている症例。 ③測定可能病変または評価可能病変を有すること。 ④1）既治療例は、化学療法（6 ヵ月以内に）を受けていない再発再燃した症例とする。なお、補助化学療法としての代謝拮抗剤および BRM 製剤が使用された症例はこの限りではない。ただし、補助化学療法および BRM 製剤との間隔は 2 週間以上、放射線療法との間隔は 4 週間以上とする。 2）未治療例は、病期がⅢb、Ⅳ期の進行症例と手術療法の適応とならない患者を対象とする。 ⑤performance status（P.S.）が 0～2 の症例。 ⑥年齢：20 歳以上 80 歳以下。 ⑦体重：35kg 以上。 ⑧3 ヵ月以上の生存が可能と判断され、必要とされる観察期間中、原則として入院可能なこと。 ⑨主要臓器（骨髄、肝、腎、心）の機能が十分保持され、かつ下記の臨床検査の基準を満たす症例。 白血球数：4,000/mm^3 以上 10,000mm^3 未満、血小板数：10×10^4/mm^3 以上、ヘモグロビン量：9.0g/dL 以上、GOT、GPT：施設正常上限値の 2 倍以下（肝転移例はこの限りではない）、血清総ビリルビン：1.5mg/dL 以下、血清クレアチニン：施設正常値の上限以下、BUN：25mg/dL 以下
主な除外基準	①脳転移を有する症例 ②重篤な合併症のある症例 ③急性の炎症性疾患のある症例 ④活動性重複癌のある症例 ⑤重篤な過敏症の既往歴のある症例 ⑥妊婦、授乳婦および妊娠の可能性がある症例 ⑦その他、本試験を実施するにあたり不適当と考えられる症例
試験方法	原則として、1 日 1 回 50mg/body を 21 日間連日経口投与し 1～2 週間休薬した。これを 1 コースとし 2 コース以上投与することとした。

結果

【有効性】

抗腫瘍効果の判定基準：日本癌治療学会「婦人科がん化学療法の直接効果判定基準」

背景因子別の抗腫瘍効果

背景因子		例数	CR	PR	NC	PD	NE	奏効率：%
適格例		78		19	34	16	9	24.4
病理組織診断	扁平上皮癌	67		19	28	12	8	28.4
	角化型	14		4	4	3	3	28.6
	大細胞非角化	48		15	20	9	4	31.3
	小細胞非角化型	5			4		1	0/5
	腺癌	6			4	2		0/6
	腺扁平上皮癌	5			2	2	1	0/5
前治療	なし	17		8	6	1	2	47.1
	あり	61		11	28	15	7	18.0
	白金製剤使用群	17		3	2	8	4	17.6

病変部位別の抗腫瘍効果

病変部位		例数	CR	PR	MR	NC	PD	NE	奏効率：%
組織別	原発巣	26		9	1	10	2	4	34.6
	骨盤内腫瘍	8		2		3	3		2/8
	膣	10	1	1		6	2		20.0
	外陰部	1				1			0/1
	大網	1		1					1/1
	肝臓	3				2		1	0/3
	肺	11		2		8	1		18.2
	胸椎	1						1	0/1
	癌性胸膜炎	1						1	0/1
	皮膚	2				1	1		0/2
リンパ節分類	所属リンパ節	13	1	3	1	2	3	3	30.8
	遠位リンパ節	16		2		5	7	2	12.5

原発巣及び所属リンパ節での効果を認める（50%以上の縮小）までの期間（中央値）は、30日及び29日、累積投与量（中央値）は、1050mg及び1150mgであり1コース後（約30日）で有効性の有無が推定できた。

【安全性】

副作用

項目	解析例数	Grade				発現例数（%）	Grade3以上発現率（%）
		1	2	3	4		
食欲不振	75	22	18	5		45（60.0）	6.7
悪心・嘔吐	75	29	8	4		41（54.7）	5.3
下痢	75	5		2	1	8（10.7）	4.0
口内炎	75	6	3			9（12.0）	
口角炎	75		1			1（ 1.3）	
上腹部通	75	1				1（ 1.3）	
脱毛	75	23	31	4		58（77.3）	5.3
倦怠感	75	19	12	2		33（44.0）	2.7
発熱	75	3	5	1		9（12.0）	1.3
発疹	75	1				1（ 1.3）	
口唇色素沈着	75	1				1（ 1.3）	
頭痛	75	1				1（ 1.3）	
口唇のしびれ	75	1				1（ 1.3）	
知覚異常	75	1				1（ 1.3）	

臨床検査値異常

項目	解析例数	Grade				発現例数（%）	Grade3 以上発現率（%）
		1	2	3	4		
白血球減少	74	12	23	16	7	58（78.4）	31.1
好中球減少	67	11	17	8	8	44（65.7）	23.9
ヘモグロビン減少	74	21	21	12	3	57（77.0）	20.3
赤血球減少	74	1				1（ 1.4）	
血小板減少	74	4		3	2	9（12.2）	6.8
総ビリルビン上昇	72	1		1		2（ 2.8）	1.4
GOT 上昇	73	5	1			6（ 8.2）	
GPT 上昇	73	4				4（ 5.5）	
γ-GTP 上昇	67	1	1			2（ 3.0）	
ALP 上昇	65	3	1			4（ 6.2）	
LDH 上昇	71	1				1（ 1.4）	
BUN 上昇	73			1		1（ 1.4）	1.4
クレアチニン上昇	72	1				1（ 1.4）	
尿蛋白増加	62	1	1			2（ 3.2）	
尿潜血	62	1				1（ 1.6）	

⑫肺小細胞癌に対する静脈内および経口投与試験（第Ⅱ相）[15)]

目的	肺小細胞癌に対する第Ⅱ相試験
試験デザイン	多施設共同試験
対象	肺小細胞癌患者　51 例（完全例：47 例（静脈内投与：22 例、経口投与：25 例）） **注意：完全例のうち、承認された用法及び用量の経口投与 25 例のみ記載した。**
主な登録基準	①組織診または細胞診により肺小細胞癌であることが確認されている症例。 ②測定可能病変を有すること。 ③未治療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^3 以上、血小板数：15×10^4/mm^3 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^2 の 5 日間連続投与を 1 コースとし 4 週ごとの投与とした。MR 以上の効果を認めた症例は 2 コース以上の投与を原則とした。 経口投与：130mg/m^2 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	**【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」

投与法別の抗腫瘍効果

投与法	例数	PR	MR	NC	PD	奏効率：%
経口投与	25	7	2	12	4	28.0

前治療有無別の奏効率

前治療	経口投与例（%）
なし	7/18（38.9）
あり	0/ 7

経口投与群の完全例 25 例の平均総投与量は 1320mg/m^2 であった。
median survival time（MST）は、経口投与群で 41 週であった。

【安全性】
副作用（解析例数：25 例）

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

血液毒性

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

長期投与試験及び薬物依存性試験は該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

再審査期間における副作用発現状況については「VIII. 8. 副作用」参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

細胞周期の S 期後半から G_2 期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、その機序は、DNA に対する直接作用ではなく、DNA 構造変換を行う酵素トポイソメラーゼⅡの活性を阻害するなどが考えられる。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する[16～19]。

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［^{3}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）

［^{3}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［^{3}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*）[16]

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*）[20]

マウス白血病 P388 細胞をエトポシドと共に 37℃にて培養した際の細胞生残率を軟寒天コロニー形成法にて求めたところ、エトポシドの殺細胞作用は作用濃度及び作用時間の増加と共に増強した。

従って、エトポシドは下山の分類上、濃度依存性速効性かつ遅効性作用群（type I b）に属すると結論された。

6) 細胞周期内進行に及ぼす影響（*in vitro*）（社内資料）

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

1 時間培養においては、エトポシドを除いた後更に 24 時間培養を継続した。培養中の各時点においてサイトフルオロメトリーを行い、細胞内 DNA 量の分布パターンを求めたところ、エトポシドを作用させることによって、G_2 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_2 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_2 期にある細胞に対して殺細胞作用を有すると考えられた。

7) 抗菌作用（*in vitro*）（社内資料）

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マウス・ラットの各種可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果及び増殖抑制効果（*in vitro*）[21~23]

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、Sarcoma 180 等に対し、優れた抗腫瘍効果を示した。（表 1）

表 1　エトポシドの実験腫瘍（マウス）に対する抗腫瘍効果

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

a）至適投与量：mg/kg/日
b）生残動物数：試験期間生存した動物数/一群の動物数
c）腫瘍の増殖阻害効果を検討した皮下移植腫瘍系
d）毒性死亡動物が出現しない最高投与量
e）増殖阻害度

表 2　皮下移植ヒト子宮頸癌に対するエトポシドの増殖抑制効果

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 3　子宮移植 Hela S3 および UCC08JCK に対するエトポシドの増殖抑制効果

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

表 4　皮下移殖ヒト肺癌に対するエトポシドの増殖抑制効果及び体重減少率

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

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

2) 抗腫瘍効果の投与スケジュール依存性（マウス）[23~25]

マウス可移植性腫瘍 L1210 白血病に対するエトポシドのスケジュール依存性に関する検討を行ったところ、エトポシドは同程度の投与量なら分割し、しかも投与間隔があまり大きくならない方が延命効果が優れていた。

またヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫（Case2 及び Case6）を用いて総投与量を一定にし投与期間を 5～28 日で経口投与時の至適投与期間の検討を行ったところ、5 日間連日経口投与した時に比べ 14、21、28 日間連日経口投与の方が腫瘍増殖抑制作用が強く、また 5 日間連日経口投与では毒性死が観察されたが、14、21、28 日間連日経口投与では毒性死は見られなかった。（表）

表 5　エトポシドのヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫での投与期間の検討

癌種／細胞名	1 日投与量 (mg/kg)	総投与量 (mg/kg)	投与期間 (日)	n	結　　果	
					最大増殖 抑制率（%）	最大体重 減少率（%）
ヒト悪性リンパ腫／Case2	0（対照群）	0	0	6	0.0	0.0
	210	1050	5	5	34.6	13.8*
	75	1050	14	5	66.9*	13.1*
	50	1050	21	5	70.9*	21.6*
	37.5	1050	28	5	78.2*	16.5*
ヒト悪性リンパ腫／Case6	0（対照群）	0	0	5	0.0	0.0
	210	1050	5	4	毒性死	32.4*
	75	1050	14	4	79.6	31.7*
	50	1050	21	4	63.4	24.5*
	37.5	1050	28	4	54.0	10.3*

＊：p＜0.05，対照群に対する t 検定。
増殖抑制率（%）：対照群の増殖抑制率を 0%とした時の各群での抑制率。
体重減少率（%）：投与開始日の平均体重を 100%とした時の体重減少率。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

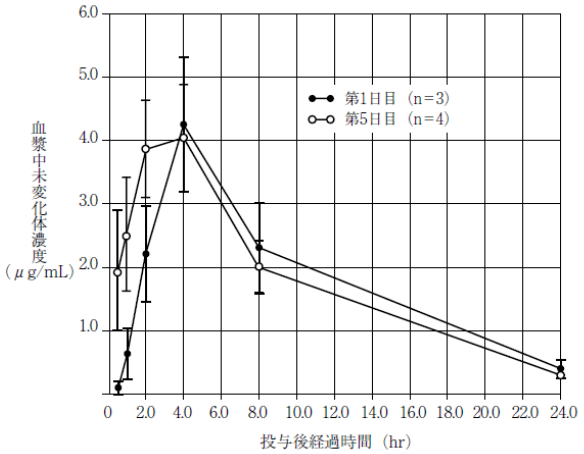
1) 5 日間連続投与時の血中濃度 [5)]

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

●5 日間連続経口投与（150mg/day）時の薬動力学的パラメータ

Day	$AUC_{0\text{-}24}$（μg･hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）	$T_{1/2}$（hr）
1	42.97	4.41	3.33	5.920
5	43.82	5.21	2.10	5.836

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



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

2) 21 日間連続投与時の血中濃度 [3)]

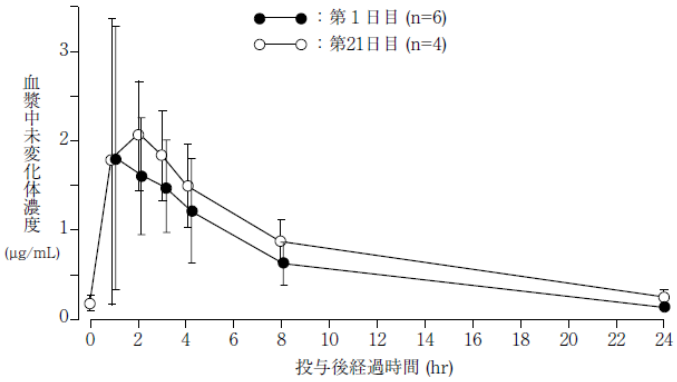
悪性腫瘍患者にエトポシド 25、50 及び 75mg/day を 21 日間連続経口投与したときの薬動力学的パラメータと 50mg/day を 21 日間連続経口投与したときの血漿中濃度推移を以下に示した。各種パラメータは用量依存的に増加したが、1 日目と 21 日目に有意差は見られず蓄積傾向は認められなかった。

●21 日間経口連続投与時の薬動力学的パラメータ

投与量（mg/body）		$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg･hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）
25	1 日目（n＝3）	9.65±1.87	1.06±0.31	1.7±0.6
	21 日目（n＝3）*	9.84±1.98	1.03±0.32	2.0±1.0
50	1 日目（n＝6）	14.11±6.02	2.05±1.06	2.2±1.2
	21 日目（n＝4）	21.22±8.96	2.53±1.12	1.8±0.5
75	1 日目（n＝4）	28.56±6.93	3.42±1.17	2.3±0.5
	21 日目（n＝2）	34.33±13.75	4.62±2.64	1.0±0.0

データは平均値±標準偏差を示す。
＊：3 例中 2 例は 15 日目のデータである。
各項目において 1 日目と 21 日目の値は t 検定（有意水準 5%）により有意差なし。

●21 日間経口連続投与時の血漿中濃度推移



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

3) 生物学的同等性（参考資料）

ベプシドカプセル（軟カプセル）とベプシドカプセルとの生物学的同等性の検討

①試験方法

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

●試験方法の概要

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

②結果及び考察

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

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

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

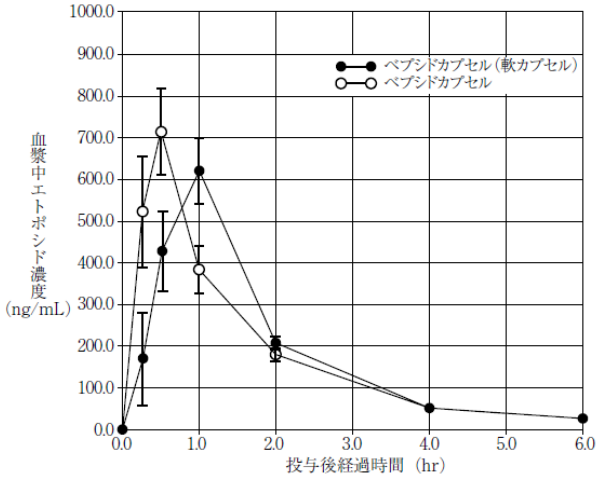


表１　イヌにおける生物学的同等性試験結果（n＝10）

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用により影響がある薬剤については「Ⅷ．7．相互作用」の項を参照すること。

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

（外国人データ）[26]

悪性腫瘍患者 14 例にエトポシド 80mg/m^2 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_{TB}）：21.4（12.0～40.4）mL/分/m^2

（静注）

腎クリアランス

Renal clearance（CL_r）：7.7（4.1～12.0）mL/分/m^2

（静注）

その他のクリアランス

Nonrenal clearance（CL_{nr}）：15.0（3.5～30.4）mL/分/m^2

（静注）

(5) 分布容積

（外国人データ）[26]

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

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

（静注）

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）[26]

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

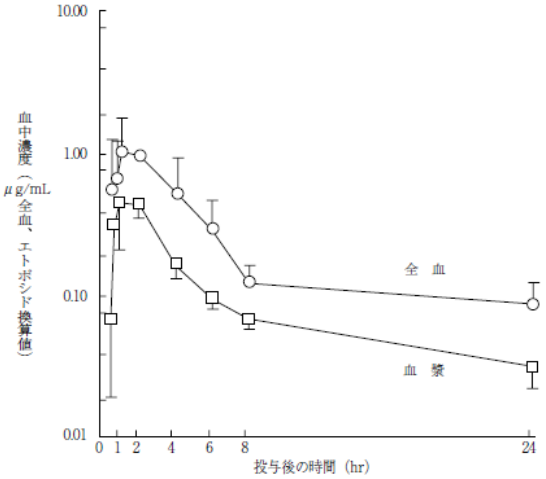
＜参考＞

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

●イヌにおける静脈内単回投与時の薬物力学的パラメータ

測定材料	$T_{1/2}$（hr）		AUC（μg･hr/mL）
	α	β	
全血	1.8	30.8	6.14
血漿	1	14.5	2.51

●イヌにおける単回経口投与時の血中濃度推移



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

5．分布 [27)]

＜参考＞

(1) 血液－脳関門通過性

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

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

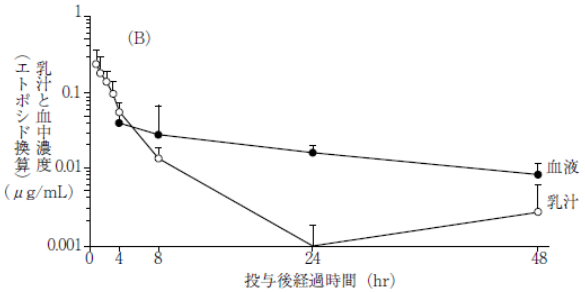
(3) 乳汁への移行性

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

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

これはエトポシドの脂溶性が高いためであると考えられる。

●エトポシドの乳汁中への移行性の推移



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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ラットに［^{3}H]-エトポシド 9.74mg/kg で経口投与したときの組織及び臓器内濃度を以下に示す。
消化管及びその内容物に高濃度に分布し、ついで肝臓、腎臓、膀胱、腸間膜リンパ、副腎及び肺に比較的多く分布した。
すべての組織・臓器内濃度は血中濃度と同様速やかに減衰し、蓄積は認められなかった。

●ラットに［^{3}H]-エトポシドを単回経口投与したときの組織及び臓器内濃度

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

投与量は 9.74mg/2142.9μCi/kg である。但し、24 時間値の投与量は 1 匹に 9.87mg/2073.2μCi/kg で、2 匹に 9.78mg/1728.0μCi/kg である。
数値は 3 匹のラットの平均値±標準偏差を示す。
＊：2 匹のラットの平均値で示す。
注 1)：大腿骨 1 本中のエトポシド総量で示す。
注 2)：臓器及び内容物中のエトポシド総量で示す。

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)[26)]

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

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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

＜参考＞

ラット又はイヌにエトポシドを静脈内投与したとき、血漿中及び尿中に代謝物（GELP）が検出された。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

エトポシドは CYP3A4 により代謝される[28, 29)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

GELP は、HeLa 細胞に対する増殖阻害活性を示さなかった。

７．排泄

(1) 排泄部位及び代謝経路

尿・胆汁・糞中排泄

(2) 排泄率

該当資料なし

（参考：ベプシドカプセル（軟カプセル）における投与後 24 時間目までの尿中未変化体排泄率は 6～30%であった。）[11)]

＜参考＞

1）ラットに［^{3}H］-エトポシドを経口投与したとき、72 時間までに尿中に 7.2%、糞中に 87.2%が排泄された[30)]。

2）イヌに［^{3}H］-エトポシドを経口投与したとき、72 時間までに尿中に 4.3%、糞中に 81.7%が排泄された[30)]。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

1. 警告

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

（解説）

該当資料なし

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。］［9.1.1 参照］

2.2 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（解説）

2.1、2.2 該当資料なし

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

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

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

５．重要な基本的注意とその理由

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。［11.1.1 参照］

8.1.1 緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、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。

8.1.2 頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり、用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に、5 日間投与［肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A 法）］においては投与開始日より約 2～3 週間後[1)]に、21 日間投与［悪性リンパ腫（B 法）及び子宮頸癌］においては投与開始日より約 3 週間後[3)]にあらわれる。

8.1.3 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、肺小細胞癌及び悪性リンパ腫（A法）においては少なくとも 3 週間の休薬、悪性リンパ腫（B 法）及び子宮頸癌においては少なくとも 1～2 週間の休薬を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

8.2 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

8.3 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告があるので、十分に注意すること[31～36]。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

8.4 関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：エトポシド（卵巣癌）」等）を熟読すること。

（解説）

該当資料なし

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

骨髄抑制を増悪させることがある。［2.1、11.1.1 参照］

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。［11.1.1 参照］

9.1.3 水痘患者

致命的全身症状があらわれるおそれがある。

（解説）

該当資料なし

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。

（解説）

該当資料なし

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。

（解説）

該当資料なし

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［15.2.1 参照］

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊をするよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。［15.2.2、15.2.3 参照］

（解説）

該当資料なし

＜参考＞

・避妊期間について

男性における化学療法終了後の精子損傷や染色体構造異常がみられなくなるまでの期間に関して統一した見解は得られておらず、複数の文献報告において化学療法終了後の避妊が推奨されているが、その期間は、精子形成の 1 サイクルに該当する 3 ヵ月以上とするものから数サイクルに相当する 1 年以上とするものまである[37～40]。

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[41]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[42]、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[43]。

＊CCDS（Company Core Data Sheet、企業中核データシート）：
各国の添付文書を作成する際に基準となる文書であり、安全性情報、適応症、効能・効果、用法・用量、薬学的情報などの製品情報が記載されている。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が認められている。［2.3、9.4.2 参照］

（解説）

「Ⅸ．2．(5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

（解説）

「Ⅶ．5．(3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

該当資料なし

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

（解説）

該当資料なし

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

（解説）

該当資料なし

8．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（62.2%）、好中球減少（13.1%）、血小板減少（24.5%）、出血（頻度不明）、貧血（45.4%）等があらわれることがある。[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

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

（解説）

該当資料なし

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
肝　　臓		AST 上昇、ALT 上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇		
腎　　臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白		
消　化　器	悪心・嘔吐（50.7%）、食欲不振（45.0%）	口内炎、下痢、腹痛、便秘		
過　敏　症		発疹		
皮　　膚	脱毛（67.2%）		そう痒、色素沈着	紅斑
精神神経系			頭痛	しびれ、一過性皮質盲
循　環　器			心電図異常、頻脈	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、血清総蛋白減少		顔面潮紅、浮腫、味覚異常

（解説）

該当資料なし

◇項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●副作用／臨床検査値異常発現率　〈社内集計〉

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

副作用の種類	副作用発現症例数及び件数（%）					
皮膚・皮膚付属器障害	220（64.52）	15（44.12）*	324（25.45）	108（59.67）		
紅斑	—	—	—	—	1（ 0.36）	—
顔面潮紅（潮紅）	—	—	—	—	—	2（ 6.67）
痤瘡	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
瘙痒感	1（ 0.29）	—	1（ 0.08）	—	—	—
脱毛（症）	218（63.93）	15（44.12）*	305（23.96）	107（59.12）	42（15.11）	18（60.00）
発疹	11（ 3.23）	—	16（ 1.26）	1（ 0.55）	1（ 0.36）	1（ 3.33）
色素沈着	—	—	4（ 0.31）	1（ 0.55）	—	—
色素沈着障害	—	—	—	—	1（ 0.36）	—
皮疹	—	—	—	1（ 0.55）	—	—
薬疹	—	—	—	—	—	1（ 3.33）
皮膚落屑	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
爪変色	—	—	2（ 0.16）	—	2（ 0.72）	—
皮膚びらん	—	—	—	1（ 0.55）	—	—

＊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。

中枢・末梢神経系障害	10（ 2.93）	—	43（ 3.38）	6（ 3.31）		
手指のこわばり	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
意識障害	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
頭痛	—	—	22（ 1.73）	1（ 0.55）	—	5（16.67）
頭重	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
下肢しびれ（感）	—	—	2（ 0.16）	1（ 0.55）	—	—
しびれ	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
四肢しびれ	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
手指しびれ（感）	—	—	2（ 0.16）	—	—	—
めまい	2（ 0.59）	—	2（ 0.16）	—	—	—
浮動性めまい	—	—	—	—	—	1（ 3.33）
頭のふらつき	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
末梢神経障害	—	—	9（ 0.71）	—	—	3（10.00）
舌のしびれ	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
振戦	1（ 0.29）	—	—	—	—	—
ふらつき（感）	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
立ちくらみ	—	—	1（ 0.08）	1（ 0.55）	—	—
背部痛	—	—	—	1（ 0.55）	—	—
口唇しびれ感	—	—	—	1（ 0.55）	—	—
下肢知覚異常	—	—	—	1（ 0.55）	2（ 0.72）	—

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

	経口剤					
	5 日間投与			21 日間投与		
	承認時	剤形追加	使用成績調査	一変承認時	使用成績調査（子宮頸癌）	製造販売後臨床試験（子宮頸癌）
肝臓・胆管系障害	38（11.14）	7（20.59）	129（10.13）	22（12.15）		
肝機能異常	—	—	—	—	3（ 1.08）	—
肝障害	—	—	—	—	1（ 0.36）	—
AST（GOT）上昇	31（ 9.09）	6（17.65）	87（ 6.83）	15（ 8.29）	3（ 1.08）	8（26.67）
ALT（GPT）上昇	30（ 8.80）	6（17.65）	91（ 7.15）	11（ 6.08）	5（ 1.80）	8（26.67）
血清ビリルビン上昇	3（ 0.88）	—	21（ 1.65）	3（ 1.66）	—	2（ 6.67）
γ-GTP 上昇	4（ 1.17）	—	44（ 3.46）	3（ 1.66）	1（ 0.36）	6（20.00）
代謝・栄養障害	38（11.14）	2（ 5.88）	51（ 4.01）	8（ 4.42）		
AG 比異常	10（ 2.93）	—	—	—	—	—
Al-P 上昇	14（ 4.11）	1（ 2.94）	37（ 2.91）	7（ 3.87）	5（ 1.80）	4（13.33）
LDH 上昇	15（ 4.40）	1（ 2.94）	8（ 0.63）	1（ 0.55）	2（ 0.72）	3（10.00）
低クロール血症	—	—	2（ 0.16）	—	—	—
血清総蛋白減少	15（ 4.40）	1（ 2.94）	3（ 0.24）	—	1（ 0.36）	4（13.33）
血中ナトリウム低下	—	—	3（ 0.24）	—	—	—
電解質異常	7（ 2.05）	—	—	—	—	—
血清カリウム上昇	—	—	1（ 0.08）	—	1（ 0.36）	—
低カリウム血症（カリウム低下）	—	—	—	—	1（ 0.36）	1（ 3.33）
血中クロール上昇	—	—	—	—	1（ 0.36）	—
血清カルシウム低下	—	—	2（ 0.16）	—	—	—
コリンエステラーゼ低下	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
心・血管障害（一般）	4（ 1.17）	—	2（ 0.16）	—		
心電図異常	4（ 1.17）	—	2（ 0.16）	—	—	—
心拍数・心リズム障害	4（ 1.17）	—	8（ 0.63）	—		
心悸亢進	1（ 0.29）	—	—	—	—	—
頻脈	4（ 1.17）	—	8（ 0.63）	—	—	—
不整脈	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
呼吸器系障害	2（ 0.59）	—	8（ 0.63）	1（ 0.55）		
PaO_2 低下	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
呼吸困難	—	—	3（ 0.24）	—	—	—
息切れ	1（ 0.29）	—	1（ 0.08）	—	—	—
喘鳴	1（ 0.29）	—	—	—	—	—
肺炎	—	—	1（ 0.08）	1（ 0.55）	—	1（ 3.33）
間質性肺炎	—	—	3（ 0.24）	—	—	—
間質性肺疾患	—	—	—	—	3（ 1.08）	—
咳嗽	—	—	—	—	1（ 0.36）	—
赤血球障害	126（36.95）	21（61.76）	362（28.44）	119（65.75）		
貧血	126（36.95）	—	2（ 0.16）	—	25（ 8.99）	—
赤血球減少	—	—	331（26.00）	1（ 0.55）	6（ 2.16）	23（76.67）
ヘマトクリット値減少	—	—	1（ 0.08）	—	2（ 0.72）	—
ヘモグロビン減少	—	21（61.76）	335（26.32）	119（65.75）	11（ 3.96）	24（80.00）

	経口剤					
	5 日間投与			21 日間投与		
	承認時	剤形追加	使用成績調査	一変承認時	使用成績調査（子宮頸癌）	製造販売後臨床試験（子宮頸癌）
白血球・網内系障害	196（57.48）	32（94.12）	570（44.78）	138（76.24）		
顆粒球減少（症）	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
骨髄抑制	—	—	2（ 0.16）	—	1（ 0.36）	—
白血球減少（症）	196（57.48）	32（94.12）	566（44.46）	136（75.14）	76（27.34）	27（90.00）
白血球増加	—	—	—	—	—	1（ 3.33）
好中球増加	—	—	—	—	—	1（ 3.33）
好酸球増多	—	—	2（ 0.16）	—	—	—
好中球減少	—	—	—	113（62.09）	11（ 3.96）	25（83.33）
発熱性好中球減少症	—	—	—	—	1（ 0.36）	—
汎血球減少症	—	—	3（ 0.24）	—	—	—
血小板・出血凝血障害	97（28.45）	15（44.12）	222（17.44）	27（14.92）		
血小板減少（症）	97（28.45）	15（44.12）	222（17.44）	27（14.92）	10（ 3.60）	13（ 43.33）
歯肉出血	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
出血	—	—	—	—	1（ 0.36）	—
泌尿器系障害	24（ 7.04）	—	40（ 3.14）	6（ 3.31）		
血中クレアチニン上昇	7（ 2.05）	—	13（ 1.02）	1（ 0.55）	6（ 2.16）	2（ 6.67）
クレアチニン・クリアランス低下	1（ 0.29）	—	—	—	—	—
血尿（尿潜血陽性）	1（ 0.29）	—	—	1（ 0.55）	—	3（10.00）
腎機能障害	—	—	—	—	2（ 0.72）	—
尿中ブドウ糖陽性	—	—	—	—	—	1（ 3.33）
蛋白尿	3（ 0.88）	—	8（ 0.63）	2（ 1.10）	—	4（13.33）
BUN 上昇（血中尿素増加）	16（ 4.69）	—	30（ 2.36）	2（ 1.10）	2（ 0.72）	3（10.00）
尿検査異常	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
女性生殖（器）障害	—	—	2（ 0.16）	—		
無月経	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
陰門潰瘍形成	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
一般的全身障害	57（16.72）	10（29.14）	146（11.47）	65（35.91）		
頭皮痛	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
アレルギー反応	2（ 0.59）	—	—	—	—	—
胸痛	3（ 0.88）	—	—	—	—	—
発熱	16（ 4.69）	2（ 5.88）	61（ 4.79）	15（ 8.29）	6（ 2.16）	4（13.33）
全身倦怠（感）	46（13.49）	9（26.47）	100（ 7.86）	56（30.94）	3（ 1.08）	18（60.00）
疲労	—	—	—	—	1（ 0.36）	1（ 3.33）
浮腫	—	—	2（ 0.16）	—	—	—
下肢浮腫	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
体重減少	1（ 0.29）	—	—	—	2（ 0.72）	1（ 3.33）
全身脱力（感）	1（ 0.29）	—	1（ 0.08）	—	—	—
全身健康状態低下	—	—	—	—	1（ 0.36）	—
末梢性浮腫	—	—	1（ 0.08）	—	—	—
関節痛	—	—	—	—	1（ 0.36）	—
限局性骨関節炎	—	—	—	—	1（ 0.36）	—

	経口剤					
	5 日間投与			21 日間投与		
	承認時	剤形追加	使用成績調査	一変承認時	使用成績調査（子宮頸癌）	製造販売後臨床試験（子宮頸癌）
抵抗機構障害	－	－	1（ 0.08）	1（ 0.55）		
帯状疱疹	－	－	－	－	1（ 0.36）	－
単純疱疹	－	－	1（ 0.08）	－	－	－
単純ヘルペス	－	－	－	－	1（ 0.36）	－
上気道感染	－	－	－	1（ 0.55）	－	－
敗血症	－	－	－	－	1（ 0.36）	－
リンパ節膿瘍	－	－	－	－	1（ 0.36）	－
感染性リンパ嚢腫	－	－	－	－	1（ 0.36）	－
リンパ管炎	－	－	－	－	1（ 0.36）	－

◇基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

（解説）

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（イヌ、ラット）で精巣の萎縮、精子形成障害が発現し、投与後約 1 ヵ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については、別の動物実験で投与後 2 又は 3 ヵ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。[9.4.1 参照]

15.2.2 細菌での修復試験、復帰変異試験、マウスの小核試験において変異原性が認められている。[9.4.3 参照]

15.2.3 マウスに本剤 10mg/kg 以上を投与した結果、マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がある。[9.4.3 参照]

（解説）

該当資料なし

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI．薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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

エトポシド自体に起因すると思われる作用

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

エトポシド又は溶媒に起因すると思われる作用

循環器系に対する作用：

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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [44)]

●単回投与毒性（LD_{50}，mg/kg）

動物 ＼ 投与経路		静脈内	皮下	経口
マウス（ICR 系、6 週齢）	♂	104	143	2490
	♀	105	169	2480
ラット（SD 系、6 週齢）	♂	58	＞200	＞2000
	♀	60	＞200	＞2000
ウサギ（JW-NIBS、4～5 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 [45~48]

●反復投与試験①

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

投与量に下線を付した群は回復試験用動物を含む。
最大量を□で囲んだ。
a）回復期間終了時に発現。
b）0.19mg/kg 群で脾の軽度な萎縮が認められたため 0.19mg/kg をわずかに下回ると判断された。
＊社内資料

●反復投与試験②

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

遺伝子変異原性 [49)]

1) 復帰変異試験（Ames 試験）

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

2) 修復試験

Bacillus subtilis H17 *rec*$^{+}$及び M45 *rec*$^{-}$株に対し陽性であった。

3) 小核実験

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

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 [50~55)]

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

●生殖発生毒性試験における最大無作用量（mg/kg/日）

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

(6) 局所刺激性試験

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

(7) その他の特殊毒性

1) 溶血性 [56)]

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

2) 抗原性試験 [57)]

各種抗原性試験結果から、エトポシド及び溶媒は抗原性陰性と判定された。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：ベプシドカプセル 50mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

ベプシドカプセル 25mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エトポシド　　劇薬

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

（解説）

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」参照

＜参考＞

処理方法：焼却により分解する

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：

ラステット®Ｓカプセル 50mg

ラステット®Ｓカプセル 25mg

７．国際誕生年月日

1976 年 2 月 17 日

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ベプシドカプセル 50mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ベプシド S50	1994 年 2 月 14 日	06AM136	1994 年 7 月 8 日	1994 年 7 月 8 日
販売名変更 ベプシドカプセル 50mg	2007 年 5 月 14 日	21900AMX00930000	2007 年 12 月 21 日	2007 年 12 月 21 日

ベプシドカプセル 25mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ベプシド S25	1994 年 2 月 14 日	06AM135	1994 年 7 月 8 日	1994 年 7 月 8 日
販売名変更 ベプシドカプセル 25mg	2007 年 5 月 14 日	21900AMX00929000	2007 年 12 月 21 日	2007 年 12 月 21 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加

2000 年 6 月 1 日　子宮頸癌が追加承認された。

2012 年 2 月 22 日　がん化学療法後に増悪した卵巣癌が追加承認された。

用法及び用量追加

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

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

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈肺小細胞癌、悪性リンパ腫〉

再審査結果通知年月日：1995 年 3 月 9 日

再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

〈子宮頸癌〉

再審査結果通知年月日：2014 年 6 月 27 日

再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

6 年（1987 年 3 月 31 日～1993 年 3 月 30 日、終了）

4 年（子宮頸癌対象、2000 年 6 月 1 日～2004 年 5 月 31 日、終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ベプシドカプセル 50mg	4240001M2071	4240001M2071	109184703	620006120
ベプシドカプセル 25mg	4240001M1075	4240001M1075	109182303	620006119

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

１．引用文献

1）小川一誠　他：VP-16-213 の経口投与による Phase Ⅰ Study，癌と化学療法．1983；10（11）：2403-2407（PMID: 6639102）

2）木村禧代二　他：NK-171 第 1 相試験，癌と化学療法．1985；12（4）：851-856（PMID:2985006）

3）野田起一郎　他：Etoposide 21 日連日経口投与による第Ⅰ相試験，癌と化学療法．1994；21（10）：1633-1639（PMID:8060139）

4）仁井谷久暢　他：エトポシド（NK171s）の肺小細胞癌に対する臨床試験，癌と化学療法．1992；19（4）：561-564（PMID:1313669）

5）朴勤植　他：悪性リンパ腫に対する NK171s（エトポシド小型化硬カプセル剤）の使用経験，基礎と臨床．1992；26（3）：1136-1141

6）松井祐佐公　他：原発性肺癌に対する経口 VP16（Etoposide）の PhaseⅡStudy，癌と化学療法．1985；12（9）：1801-1807（PMID:2994576）

7）小西一郎　他：悪性リンパ腫に対する Etoposide（VP16）経口投与の PhaseⅡStudy，癌と化学療法．1985；12（7）：1482-1486（PMID:4015122）

8）木村禧代二　他：NK171 第 2 相試験，癌と化学療法．1985；12（10）：2011-2017（PMID:2996442）

9）本間威　他：共同研究による VP16（カプセル剤）の固形腫瘍に対する PhaseⅡ　Study，癌と化学療法．1985；12（2）：309-313（PMID: 2982332）

10）木村禧代二　他：悪性リンパ腫および急性白血病に対する NK171（Etoposide）の第 2 相試験，癌と化学療法．1986；13（3 Pt 1）：496-501（PMID:3954373）

11）三比和美　他：共同研究による VP16（カプセル剤）の悪性リンパ腫に対する PhaseⅡStudy，癌と化学療法．1985；12（2）：314-319（PMID:3970554）

12）吉田喬　他：悪性リンパ腫に対する Etoposide 21 日連日経口投与後期第Ⅱ相試験，癌と化学療法．1994；21（16）：2793-2801（PMID:7993116）

13）前期第Ⅱ相試験（2000 年 6 月 1 日承認，申請資料概要ト-1（2））

14）後期第Ⅱ相試験（2000 年 6 月 1 日承認，申請資料概要ト-1（3））

15）古瀬清行　他：肺小細胞癌に対する Etoposide（NK 171）の Phase ⅡStudy―静脈内投与と経口投与―，癌と化学療法．1985；12（12）：2352-2357（PMID:3000299）

16）Chen，G．L．et al．：Nonintercalative Antitumor Drugs Interfere with the Breakage-Reunion Reaction of Mammalian DNA Topoisomerase Ⅱ，J．Biol．Chem．1984；259（21）：13560-13566（PMID:6092381）

17）Izumi，Y．et al．：Effect of VP-16 on Cell Growth and Metabolism of Nucleic Acids in Mouse Leukemia L-1210 Cells and on the Activity of DNA polymerase Ⅰof E.coli，Acta Haematol．Jpn．1985；48（6）：1371-1380

18）Wozniak，A．J．et al．：DNA damage as a basis for 4'-demethylepipodophyllotoxin-9-(4,6-O-ethylidene-beta-D-glucopyranoside) (etoposide) cytotoxicity，Cancer Res．1983；43（1）：120-124（PMID:6847761）

19）Krishan，A．et al．：Cytofluorometric Studies on the Action of Podophyllotoxin and Epipodophyllotoxins (VM-26, VP-16-213) on the Cell Cycle Traverse of Human Lymphoblasts，J．Cell．Biology．1975；66（3）：521-530

20）高橋克俊　他：Etoposide のマウス白血病 P388 細胞に対する殺細胞作用様式，癌と化学療法．1985；12（11）：2190-2195（PMID:2415068）

21）森田真寿行　他：ポドフィロトキシン誘導体 VP16-213 の抗腫瘍効果，日薬理誌．1986；87（1）：53-66

22）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．1999；26（9）：1313-1320（PMID:10478185）

23）岡本一也　他：エトポシドの殺細胞作用様式及びそれに基づいた長期連日経口投与におけるヌードマウス可移植性ヒト癌に対する効果，薬理と臨床．1995；5（12）：2175-2185

24）Dombernowsky，P．et．al．：Schedule Dependency of the Antileukemic Activity of the Podophyllotoxin-Derivative VP16-213（NSC-141540）in L1210 Leukemia，Acta．Pathol．Microbiol．Scand．A．1973；81（5）：715-724（PMID:4771975）
25）岡本一也　他：Etoposide の実験腫瘍に対する抗腫瘍効果，その腹腔内投与と経口投与時の比較および投与スケジュール依存性，癌と化学療法．1985；12（12）：2331-2337（PMID:4073928）
26）Pfeffer，M．et al．：ETOPOSIDE（VP16），Academic Press，Inc．（London）Ltd．1984；p.127-140
27）中井由実　他：Etoposide のラットにおける分布，薬物動態．1986；1（2）：103-122
28）Relling，MV．et al．：Human cytochrome P450 metabolism of teniposide and etoposide，J．Pharmacol．Exp．Ther．1992；261（2）：491-496（PMID:1578365）
29）Relling，MV．et al．：O-demethylation of epipodophyllotoxins is catalyzed by human cytochrome P450 3A4，Mol．Pharmacol．1994；45（2）：352-358（PMID:8114683）
30）中井由実　他：イヌおよびラットにおける Etoposide 吸収・排泄，薬物動態．1986；1（2）：123-142
31）Ratain，M．J．et al．：Blood．1987；70（5）：1412-1417（PMID:2822173）
32）Pui，C．H．et al．：N．Engl．J．Med．1991；325（24）：1682-1687，（PMID:1944468）
33）Pedersen-Bjergaard，J．et al．：Lancet．1991；338（8763）：359-363（PMID:1713639）
34）Sugita，K．et al．：Am．J．Pediatr．Hematol．Oncol．1993；15（1）：99-104（PMID:8447565）
35）黒田浩明　他：小児外科．1995；27（10）：1246-1251
36）平林一美　他：日小児血液会誌．1995；9：223
37）Nangia，AK．et al．：Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients，Fertil．Steril．2013；100（5）：1203-1209（PMID:24182555）
38）Wyrobek，AJ．et al．：Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies，J．Natl．Cancer．Inst．Monogr．2005；（34）：31-35（PMID:15784819）
39）Morris，ID．：Sperm DNA damage and cancer treatment，Int．J．Androl．2002；25（5）：255-261（PMID:12270021）
40）Petersen，PM．et al．：Gonadal function in men with testicular cancer：biological and clinical aspects，APMIS．1998；106（1）：24-36（PMID:9524559）
41）Meistrich，ML．：Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans，Fertil．Steril．2013；100（5）：1180-1186（PMID:24012199）
42）Roness，H et al．：Prevention of chemotherapyinduced ovarian damage：possible roles for hormonal and nonhormonal attenuating agents，Hum．Reprod．Update．2014；20（5）：759-774（PMID:24833728）
43）Palo，A．K．et al．Etoposide-induced cytogenotoxicity in mouse spermatogonia and its potential transmission，J．Appl．Toxicol．2005；25（2）：94-100（PMID:15744785）
44）高橋紀光　他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の毒性研究（第 1 報）―マウス，ラット，ウサギにおける急性毒性―，J．Toxicol．Sci．1986；11（Suppl．Ⅰ）：1-16（PMID:3761389）
45）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．1986；11（Suppl．Ⅰ）：17-49（PMID:3761392）
46）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．1986；11（Suppl．Ⅰ）：89-122（PMID:3761401）
47）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．1986；11（Suppl．Ⅰ）：51-87（PMID:3761400）
48）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．1986；11（Suppl．Ⅰ）：123-161（PMID:3761390）
49）中名生宏　他：Etoposide（VP16-213）及び Teniposide（VM-26）の変異原性試験，J．Toxicol．Sci．1986；11（Suppl．Ⅰ）：301-310（PMID:3761399）
50）高橋紀光　他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の生殖に及ぼす影響（第 1 報）―ラットにおける妊娠初期経口投与試験―，J．Toxicol．Sci．1986；11（Suppl．Ⅰ）：177-194（PMID:3761393）

51）高橋紀光　他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の生殖に及ぼす影響（第 2 報）―ラットにおける器官形成期経口投与試験―，J．Toxicol．Sci．1986；Sci．11（Suppl.Ⅰ）：195-225（PMID:3761394）
52）高橋紀光　他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の生殖に及ぼす影響（第 3 報）―ウサギにおける器官形成期経口投与試験―，J．Toxicol．Sci．1986；11（Suppl.Ⅰ）：227-239（PMID:3761395）
53）高橋紀光　他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の生殖に及ぼす影響（第 4 報）―ラットにおける周産期及び授乳期経口投与試験―，J．Toxicol．Sci．1986；11（Suppl.Ⅰ）：241-261（PMID:3761396）
54）高橋紀光　他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の生殖に及ぼす影響（第 5 報）―ラットにおける妊娠前及び妊娠初期静脈内投与試験―，J．Toxicol．Sci．1986；11（Suppl.Ⅰ）：263-279（PMID:3761397）
55）高橋紀光　他：抗悪性腫瘍薬 VP16-213 の生殖に及ぼす影響（第 6 報）―ラットにおける周産期及び授乳期静脈内投与試験―，J．Toxicol．Sci．1986；11（Suppl.Ⅰ）：281-300（PMID:3761398）
56）森田真寿行　他：VP16-213 の一般薬理作用―末梢に対する作用―，日薬理誌．1986；87（1）：77-88
57）高橋紀光　他：抗悪性腫瘍薬 VP-16-213 の毒性研究（第 6 報）―モルモットにおける抗原性試験―，J．Toxicol．Sci．1986；11（Suppl.Ⅰ）：163-176（PMID:3761391）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

国名	販売名	販売企業名	効能効果	用法用量	規格・容量
US	VePesid capsule	Mylan Pharmaceuticals Inc.	Small Cell Lung Cancer	In small cell lung cancer, the recommended dose of VePesid (etoposide) Capsules is two times the IV dose rounded to the nearest 50 mg (i.e., two times 35 mg/m^2/day for 4 days to 50 mg/m^2/day for 5 days).	50 mg × 20 capsules
EU	ETOPOSIDE capsule	Mylan Pharmaceuticals Inc.	Small Cell Lung Cancer	In small cell lung cancer, the recommended dose of etoposide capsules is two times the IV dose rounded to the nearest 50 mg (i.e., Two times 35 mg/m^2/day for 4 days to 50 mg/m^2/day for 5 days).	50 mg × 20 capsules
AUSTRALIA	VEPESID capsule	Link Medical Products Pty Ltd	1. Small cell carcinoma of the lung. 2. Acute monocytic and myelomonocytic leukaemia. 3. Hodgkin's disease. 4. Non-Hodgkin's lymphoma	VEPESID should only be administered and monitored under the supervision of a qualified physician experienced in the use of anti-neoplastic medicinal products. Biological activity appears to be schedule dependent with multiple dosage over 3-5 days showing superiority over single dose administration. Adult Absorption from the oral route is variable (range 17-74% of intravenous dose in one trial, 25-80% in another, the corresponding means being 50 and 53%). Dosages should be titrated to achieve maximum therapeutic effect and to minimise toxicity. The suggested starting dose is approximately 100-200 mg/m^2/day on days 1 to 5. Dosage should be modified to take into account the myelosuppressive effects of other drugs in the combination or the effects of prior X-ray therapy or chemotherapy, which may have compromised bone marrow reserve. Total dose should not exceed 650 mg/m^2 per course. Capsules should be taken on an empty stomach.	50 mg × 20 capsules 100 mg × 10 capsules

（2023 年 10 月現在）

２．海外における臨床支援情報

＜妊婦への投与に関する海外情報＞

本邦における電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［15.2.1 参照］

9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊をするよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、適切な避妊をするよう指導すること。［15.2.2、15.2.3 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験（ラット・ウサギ）で催奇形性、胎児毒性が認められている。［2.3、9.4.2 参照］

9.6 授乳婦

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

	分類
FDA：Pregnancy Category	D
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy 4th） <https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database#searchname>　（2023/10/20 アクセス）	D

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

Category D

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

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

Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage.

These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

該当資料なし

®登録商標