

貯 法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤  
エトボシドカプセル  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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

	50 mg	25 mg
承認番号	21900AMX00930	21900AMX00929
販売開始	1994年7月	1994年7月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

**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。

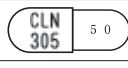

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 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]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	ベプシドカプセル50 mg	ベプシドカプセル25 mg
有効成分	1カプセル中 エトボシド50 mg	1カプセル中 エトボシド25 mg
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	

**3.2 製剤の性状**

販売名	ベプシドカプセル50 mg	ベプシドカプセル25 mg
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	薄いだいだい色	
内容物	淡黄白色澄明の粘性の液	
識別コード	CLN305	CLN304

**4. 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

**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。

**6. 用法及び用量****〈肺小細胞癌〉**

エトボシドとして、通常成人1日175～200 mg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：エトボシドとして、通常成人1日175～200 mg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：エトボシドとして、通常成人1日50 mg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〉**

エトボシドとして、通常成人1日50 mg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〉**

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

なお、患者の状態により適宜減量する。

**8. 重要な基本的注意****〈効能共通〉**

- 8.1 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、以下の点に注意すること。[11.1.1 参照]
  - 8.1.1 緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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なり、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、急性白血相（前白血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>3)～8)</sup>。

〈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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。
9. 2 腎機能障害患者  
腎機能が低下しているため、副作用が強くなりあらわれることがある。
9. 3 肝機能障害患者  
代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなりあらわれることがある。
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、適切な避妊をしよう指導すること。[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、適切な避妊をしよう指導すること。[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）で乳汁への移行が報告されている。
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。
9. 8 高齢者  
用量並びに投与間隔に留意し、頻り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。

## 10. 相互作用

### 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ため、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。

## 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。

### 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。

### 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、ALP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

## 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。

## 15. その他の注意

### 15. 2 非臨床試験に基づく情報

15. 2. 1 動物実験（イス・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。[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10 mg/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]

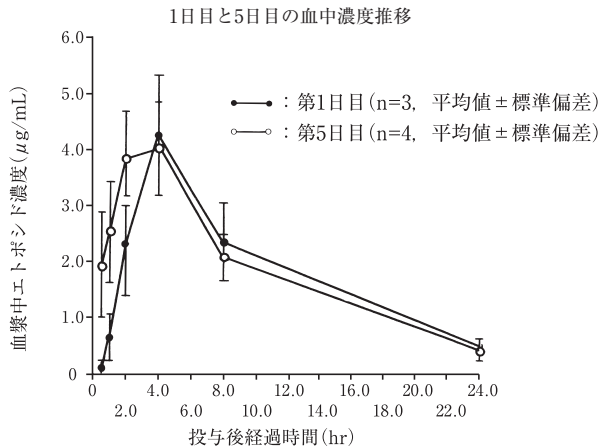
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 反復投与

##### (5日間反復投与)

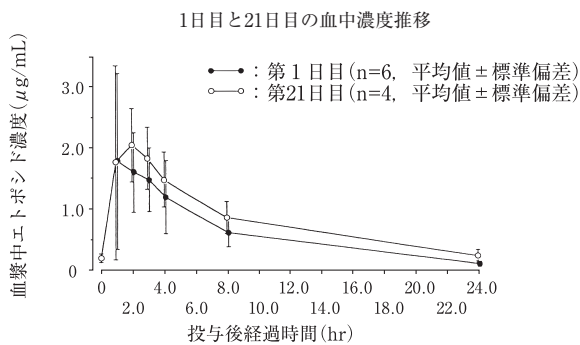
癌患者に本剤1日1回150 mg<sup>注1)</sup>を5日間経口投与したところ、1日目と5日目の血中濃度の推移に差はなく、蓄積傾向は認められなかった<sup>9)</sup>。



注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常成人1日175～200 mgを5日間連続経口投与、又は1日50 mgを21日間連続経口投与、又は1日50 mg/m<sup>2</sup>を21日間連続経口投与」である。

##### (21日間反復投与)

癌患者に本剤1日1回50 mgを21日間経口投与したところ、1日目と21日目の血中濃度の推移に差はなく、蓄積傾向は認められなかった<sup>2)</sup>。



## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (肺小細胞癌)

##### 17.1.1 国内第Ⅱ相試験

肺小細胞癌患者を対象に、本剤1日150～250 mg<sup>注1)</sup>を単独5日間連続経口投与し、3～5週間ごとに繰り返した。完全例128例における奏効率は25.8% (33/128例 PR33例)であった<sup>10)～14)</sup>。

注1) 本剤の肺小細胞癌に対する承認された用法及び用量は「通常成人1日175～200 mg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、症状により適時増減する」である。

## (悪性リンパ腫)

### 17.1.2 国内第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫患者を対象に、本剤1日150 mg～250 mg<sup>注2)</sup>を単独5日間連続経口投与し、3～4週間毎に繰り返した。完全例92例における奏効率は41.3% (38/92例 CR13例、PR25例)であった。病理組織別では、非ホジキンリンパ腫で40.0% (4/10例 PR4例)、ホジキンリンパ腫で41.5% (34/82例 CR13例、PR21例)であった<sup>10), 15)～17)</sup>。

注2) 本剤の悪性リンパ腫 (A法) に対する承認された用法及び用量は「通常成人1日175～200 mg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」である。

### 17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫患者を対象に、本剤1日50 mgを21日間連続経口投与し1週間休薬。これを1クールとして投与を繰り返した。完全例83例における本剤の奏効率は53.0% (44/83例 CR10例、PR34例)であった。病理組織別では、非ホジキンリンパ腫で52.5% (42/80例 CR9例、PR33例)、ホジキンリンパ腫で100% (2/2例 CR1例、PR1例)であった。主な副作用は、食欲不振43.0% (37/86例)、脱毛37.2% (32/86例) 悪心・嘔吐32.6% (28/86例) 等であった。また主な臨床検査値異常は白血球減少70.9% (61/86例)、好中球減少65.1% (56/86例)、ヘモグロビン減少54.7% (47/86例) 等であった<sup>18)</sup>。

## (子宮頸癌)

### 17.1.4 国内前期第Ⅱ相試験

原則として前治療に化学療法を受けていない再発・再燃した子宮頸癌患者を対象に、本剤1日1回50 mgを21日間連続経口投与し1週間休薬。これを1クールとして投与を繰り返した。適格例20例における奏効率は20.0% (4/20例)であった。病理組織別では、扁平上皮癌では22.2% (4/18例)であったが、腺癌2例では奏効率はなかった。主な副作用は、自他覚症状として脱毛85.0% (17/20例)、食欲不振55.0% (11/20例)、悪心・嘔吐、倦怠感 各35.0% (7/20例) 等であった。また主な臨床検査値異常は白血球減少89.5% (17/19例)、好中球減少81.3% (13/16例)、ヘモグロビン減少78.9% (15/19例) 等であった<sup>19)</sup>。

### 17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

6ヵ月以内に化学療法を受けていない再発・再燃の既治療、又は病期がⅢb以上の進行例及び手術適応とならない未治療の子宮頸癌患者を対象に、本剤1日1回50 mgを21日間連続経口投与し1～2週間休薬。これを1クールとして投与を繰り返した。適格例78例における奏効率は24.4% (19/78例)であった。病理組織別奏効率は、扁平上皮癌では28.4% (19/67例)であったが、腺癌6例及び腺扁平上皮癌5例では奏効率は認められなかった。主な副作用は脱毛77.3% (58/75例)、食欲不振60.0% (45/75例)、悪心・嘔吐54.7% (41/75例) 等であった。また主な臨床検査値異常は白血球減少78.4% (58/74例)、ヘモグロビン減少77.0% (57/74例)、好中球減少65.7% (44/67例) 等であった<sup>20)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

細胞周期のS期後半からG<sub>2</sub>期にある細胞に対して殺細胞作用を示し、その機序は、DNAに対する直接作用ではなく、DNA構造変換を行う酵素トポイソメラーゼⅡの活性を阻害するなどが考えられる。また、この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する<sup>21)～24)</sup>。

### 18.2 抗腫瘍作用

マウスLewis肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。ヌードマウス可移植性ヒト悪性リンパ腫 (Case2及びCase6)、

ヒト肺癌 (LX-1、Lu-134、N231、Lu-24、Lu-61)、ヌードマウス皮下移植ヒト子宮頸癌 (HeLa S3、TCO-1) 及びヌードマウス子宮移植ヒト子宮頸癌 (HeLa S3) に対して増殖抑制効果を示した<sup>25)~27)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エトポシド (Etoposide)

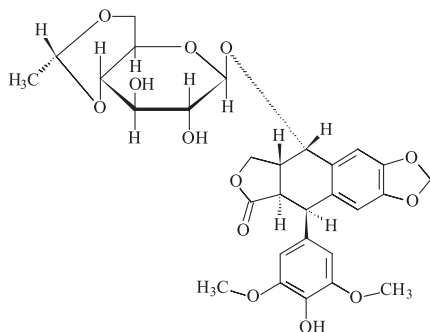
化学名：(5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9- $\{[4,6-O-(1*R*)-Ethylidene-\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy $\}$ -5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5,8,8*a*,9-tetrahydrofuro[3',4':6,7]naphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(5*aH*)-one

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

分子量：588.56

性状：エトポシドは、白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

化学構造式：



融点：約260°C (分解)

## 20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

〈ベプシドカプセル50 mg〉

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25 mg〉

40カプセル [10カプセル(PTP)×4 (脱酸素剤入り)]

## 23. 主要文献

- 1) 小川一誠 他：癌と化学療法. 1983 ; 10(11) : 2403-2407
- 2) 野田起一郎 他：癌と化学療法. 1994 ; 21(10) : 1633-1639
- 3) Ratain, M.J. et al. : Blood. 1987 ; 70(5) : 1412-1417
- 4) Pui, C.H. et al. : N. Engl. J. Med. 1991 ; 325(24) : 1682-1687
- 5) Pedersen-Bjergaard, J. et al. : Lancet. 1991 ; 338(8763) : 359-363
- 6) Sugita, K. et al. : Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1993 ; 15(1) : 99-104
- 7) 黒田浩明 他：小児外科. 1995 ; 27(10) : 1246-1251
- 8) 平林一美 他：日小児血液会誌. 1995 ; 9 : 223
- 9) 朴勤植 他：基礎と臨床. 1992 ; 26(3) : 1136-1141
- 10) 社内資料：国内第Ⅱ相試験
- 11) 木村禧代二 他：癌と化学療法. 1985 ; 12(10) : 2011-2017
- 12) 古瀬清行 他：癌と化学療法. 1985 ; 12(12) : 2352-2357
- 13) 松井祐佐公 他：癌と化学療法. 1985 ; 12(9) : 1801-1807
- 14) 本間威 他：癌と化学療法. 1985 ; 12(2) : 309-313
- 15) 木村禧代二 他：癌と化学療法. 1986 ; 13(3) : 496-501
- 16) 三比和美 他：癌と化学療法. 1985 ; 12(2) : 314-319
- 17) 小西一郎 他：癌と化学療法. 1985 ; 12(7) : 1482-1486
- 18) 吉田喬 他：癌と化学療法. 1994 ; 21(16) : 2793-2801
- 19) 前期第Ⅱ相試験 (2000年6月1日承認、申請資料概要ト-1 (2))
- 20) 後期第Ⅱ相試験 (2000年6月1日承認、申請資料概要ト-1 (3))
- 21) Izumi, Y. et al. : Acta Haematol. Jpn. 1985 ; 48(6) : 1371-1380

22) Wozniak, A.J. et al. : Cancer Research. 1983 ; 43(1) : 120-124

23) Krishan, A. et al. : J. Cell. Biology. 1975 ; 66(3) : 521-530

24) Chen, G.L. et al. : J. Biol. Chem. 1984 ; 259(21) : 13560-13566

25) 岡本一也 他：癌と化学療法. 1985 ; 12(12) : 2331-2337

26) 岡本一也 他：薬理と臨床. 1995 ; 5(12) : 2175-2185

27) 松本小百合 他：癌と化学療法. 1999 ; 26(9) : 1313-1320

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

クリニジェン株式会社 カスタマーセンター

〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3

TEL 0120-192-109 (フリーダイヤル)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

クリニジェン株式会社

東京都中央区日本橋1-16-3

www.clinigen.co.jp

**CLINIGEN**

製造販売元

**クリニジェン株式会社**

東京都中央区日本橋1-16-3