

添付文書(案)

2004 年 8 月作成案(第 7 版, 効能追加に伴う改訂)
2004 年 5 月改訂(第 7 版, 現行添付文書)

日本標準商品分類番号
87424

貯 法: 室温保存
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。)

承認番号	62AMY86
薬価収載	1987 年 5 月
販売開始	1987 年 5 月
再審査結果	1995 年 3 月
効能追加	年 月

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品
注意-医師等の処方せん・指示に
より使用すること

抗悪性腫瘍剤

ベプシド®注

VePesid® Injection

(エトポシド注射液)

【警 告】

- (1) 本剤を含む抗癌剤併用療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な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。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

【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婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ベプシド注
成分・含有量 (1 バイアル 5mL 中)	エトポシド 100mg
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。

2. 製剤の性状

色・剤型	微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の注射液
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)

【効能又は効果】

1. 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
2. 胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍）
3. 小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫，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）

【用法及び用量】

1. エトポシドとして，1 日量 60～100mg/m²（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癌剤との併用療法を行い，エトポシドとして，1 日量 100mg/m²（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。
3. 小児悪性固形腫瘍に対しては，エトポシドとして，1 日量 100～150mg/m²（体表面積）を 2～5 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，併用する他の抗癌剤により適宜増減する。

<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。
- (2) 胚細胞腫瘍に対し，確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法（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も参照すること。
- (3) 小児悪性固形腫瘍に対し，他の抗癌剤との併用療法においては，併用薬剤の添付文書も参照すること。

【使用上の注意】

1. 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ので，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ので，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〔致命的の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。]

2. 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持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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^{1),2)}にあらわれる。
 - 3) 化学療法を繰り返す場合には、副作用からの十分な回復を考慮し、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癌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。
 - 4) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること（「その他の注意」の項の(1)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。^{3)~8)}

3. 相互作用

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	骨髄抑制等の副作用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。

4. 副作用

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。

(1) 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％），アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー様症状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。

(2) その他の副作用

頻度 種類	10％以上	1 ～ 10％未満	1 ％未満
肝 臓	AST(GOT) 上昇，ALT(GPT) 上昇	ビリルビン上昇，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，食欲不振	口内炎，下痢，腹痛，便秘	
過敏症 ^{注)}		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		顔面潮紅，浮腫，血清総蛋白減少，味覚異常

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では，一般に生理機能（骨髓機能，肝機能，腎機能等）が低下しており，本剤の投与で骨髓抑制等の副作用の発現率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。

6. 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婦人には投与しないこと。〔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) 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。]

7. 小児等への投与

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し、確立された標準的な他の抗癌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。

8. 適用上の注意

(1) 調製方法：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) 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。⁹⁾

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。¹⁰⁾

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) 本剤を希釈せずに取り扱う場合、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を用いると、ひび割れを生じ漏出するので、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。

9. 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、¹¹⁾ 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¹²⁾がある。

(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。

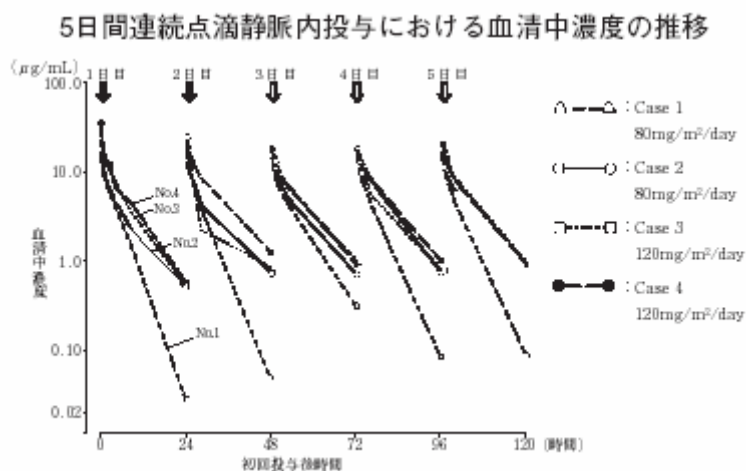
- (3) 細菌での修復試験，復帰変異試験，マウスの小核試験において変異原性が認められている。

【薬物動態】

血中濃度及び尿中排泄¹⁾

1. 癌患者への5日間連続点滴静脈内投与において，血中濃度の推移は2相性の減衰曲線を示し，初回投与後の半減期 ($t_{1/2}$) はα相で 0.13～0.39 時間，β相で 3.33～4.85 時間であった。更に，5日目投与後の血中濃度の推移と比較した結果，蓄積傾向は認められなかった。

また，5日間の尿中未変化体排泄率は32～61%であった。



【臨床成績】^{13)～17)}

単独静脈内投与の適応疾患別奏効率(解析対象症例：394症例)

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

^{*)} 著効＝完全寛解，有効＝不完全寛解，不変・進行＝無寛解

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{18), 19)}

マウス可移植性 P388 白血病，ルイス肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。

ヌードマウスの可移植性ヒト悪性リンパ腫 (Case 2 及び Case 6)，ヒト肺癌 (LX-1，Lu-134，N231，Lu-24，Lu-61) に対して増殖抑制効果を示した。

2. 作用機序^{20)～23)}

細胞周期のS期後半からG₂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。

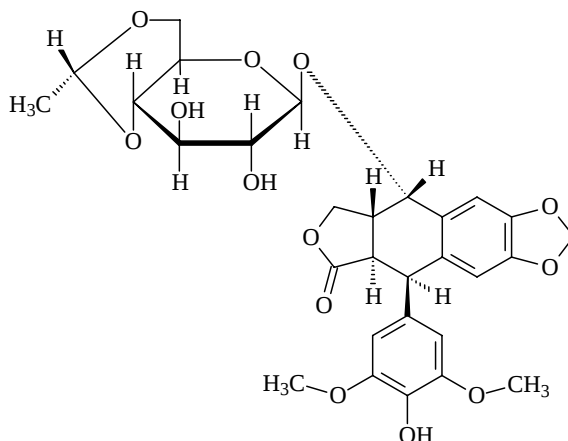
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エトポシド(Etoposide)

化学名：

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

構造式：



分子式：C₂₉H₃₂O₁₃

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。

融 点：約 260 （分解）

【包 装】

ベプシド注： 5mL（エトポシド 100mg 含有）10
バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 涌井 昭他：癌と化学療法，**13**(2)，319(1986)
- 2) 木村禧代二他：癌と化学療法，**12**(4)，851(1985)
- 3) Ratain,M.J.et al.：Blood，**70**(5)，1412(1987)
- 4) Pui,C.H.et al.：New Eng.J.Med.，**325**(24),1682(1991)
- 5) Pedersen-Bjergaard,J.et al.：Lancet，**338**(10),359(1991)
- 6) Sugita,K.et al.：Am.J.Ped.Hema.Oncol.，**15**(1)，99(1993)
- 7) 黒田浩明他：小児外科，**27**(10)，1246(1995)
- 8) 平林一美他：日小児血液会誌，**9**，223(1995)
- 9) 横山晴子他：薬学雑誌，**118**(12)，581(1998)
- 10) 幸保文治：医学と薬学，**40**(5)，857(1998)
- 11) Friedman,D.L.et al：J. Clin. Oncol. **18**(1), 12 (2000)
- 12) Katzenstein,H.M. et al：J. Clin. Oncol. **20**(16), 3438 (2002)

- 13) 門 政男他：癌と化学療法，**13**(1)，116(1986)
- 14) 今野 淳他：癌と化学療法，**13**(4)，931(1986)
- 15) 森山美昭他：臨床血液，**26**(11)，1774(1985)
- 16) 鈴木騏一他：癌と化学療法，**13**(9)，2772(1986)
- 17) 竹内正七他：日本癌治療学会誌，**21**(6)，1266(1986)
- 18) 森田真寿行他：日薬理誌，**87**(1)，53(1986)
- 19) 岡本一也他：薬理と臨床，**5**(12)，2175(1995)
- 20) Izumi,Y.et al.：Acta Haematol.Jpn.，**48**，1371(1985)
- 21) Wozniak,A.J.et al.：Cancer Research，**43**，120(1983)
- 22) Krishan,A.et al.：J.Cell.Biology，**66**，521(1975)
- 23) Chen,G.L.et al.：J.Biol.Chem.，**259**(21)，13560(1984)

文献請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 学術情報支援室

(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(TEL) 03-5323-8346

®:登録商標



販売元 **ブリストル・マイヤーズ株式会社**

輸入元 **ブリストル製薬有限公司**
東京都新宿区西新宿6-5-1