

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

## 抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 イリノテカン塩酸塩注射液

**トポテシン<sup>®</sup>点滴静注40mg****トポテシン<sup>®</sup>点滴静注100mg****TOPOTECIN<sup>®</sup> Intravenous Drip Infusion 40mg・100mg**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	トポテシン点滴静注 40mg : 1 バイアル (2mL) 中にイリノテカン塩酸塩水和物 (日局) 40mg を含有 トポテシン点滴静注 100mg : 1 バイアル (5mL) 中にイリノテカン塩酸塩水和物 (日局) 100mg を含有
一般名	和名：イリノテカン塩酸塩水和物 (JAN) 洋名：Irinotecan Hydrochloride Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 6月 26日 (販売名変更による) 製造販売一部変更承認年月日：2013年 12月 20日 (効能・効果追加による) 薬価基準収載年月日：2009年 9月 25日 (販売名変更による) 発売年月日：2009年 9月 (販売名変更による)
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/">https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/</a>

本 IF は 2022 年 11 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

### 2. IF とは

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

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

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	11. 力 価	10
II. 名称に関する項目	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	10
1. 販売名	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
(1) 和 名	3	14. その他	10
(2) 洋 名	3	V. 治療に関する項目	11
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	11
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	11
(1) 和 名 (命名法)	3	3. 臨床成績	13
(2) 洋 名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	13
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	14
3. 構造式又は示性式	3	(3) 臨床薬理試験	16
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	17
5. 化学名 (命名法)	3	(5) 検証的試験	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 無作為化並行用量反応試験	20
7. CAS 登録番号	4	2) 比較試験	20
III. 有効成分に関する項目	5	3) 安全性試験	20
1. 物理化学的性質	5	4) 患者・病態別試験	21
(1) 外観・性状	5	(6) 治療の使用	36
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	36
(3) 吸湿性	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	36
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	VI. 薬効薬理に関する項目	37
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	37
(6) 分配係数	5	2. 薬理作用	37
(7) その他の主な示性値	5	(1) 作用部位・作用機序	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	38
3. 有効成分の確認試験法	7	(3) 作用発現時間・持続時間	48
4. 有効成分の定量法	7	VII. 薬物動態に関する項目	49
IV. 製剤に関する項目	8	1. 血中濃度の推移・測定法	49
1. 剤 形	8	(1) 治療上有効な血中濃度	49
(1) 剤形の区別、外観及び性状	8	(2) 最高血中濃度到達時間	49
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	8	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	49
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	8	(4) 中毒域	55
2. 製剤の組成	8	(5) 食事・併用薬の影響	55
(1) 有効成分(活性成分)の含量	8	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	55
(2) 添加物	8	2. 薬物速度論的パラメータ	55
(3) 電解質の濃度	8	(1) 解析方法	55
(4) 添付溶解液の組成及び容量	8	(2) 吸収速度定数	55
(5) その他	8	(3) バイオアベイラビリティ	55
3. 注射剤の調製法	8	(4) 消失速度定数	55
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	(5) クリアランス	55
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	(6) 分布容積	55
6. 溶解後の安定性	9		
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9		
8. 生物学的試験法	9		

(7) 血漿蛋白結合率 .....	56	13. 過量投与 .....	95
3. 吸 収 .....	56	14. 適用上の注意 .....	95
4. 分 布 .....	56	15. その他の注意 .....	96
(1) 血液－脳関門通過性 .....	56	16. その他 .....	96
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	57		
(3) 乳汁への移行性 .....	57	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	99
(4) 髄液への移行性 .....	57	1. 薬理試験 .....	99
(5) その他の組織への移行性 .....	57	(1) 薬効薬理試験 .....	99
5. 代 謝 .....	61	(2) 副次的薬理試験 .....	99
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	61	(3) 安全性薬理試験 .....	99
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 .....	61	(4) その他の薬理試験 .....	101
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	63	2. 毒性試験 .....	101
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	63	(1) 単回投与毒性試験 .....	101
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	63	(2) 反復投与毒性試験 .....	102
6. 排 泄 .....	63	(3) 生殖発生毒性試験 .....	103
(1) 排泄部位及び経路 .....	63	(4) その他の特殊毒性 .....	104
(2) 排泄率 .....	64	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	106
(3) 排泄速度 .....	66	1. 規制区分 .....	106
7. トランスポーターに関する情報 .....	66	2. 有効期間又は使用期限 .....	106
8. 透析等による除去率 .....	66	3. 貯法・保存条件 .....	106
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b> .....	67	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	106
1. 警告内容とその理由 .....	67	5. 承認条件等 .....	106
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) .....	68	6. 包 装 .....	106
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	69	7. 容器の材質 .....	106
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	69	8. 同一成分・同効薬 .....	106
5. 慎重投与と内容とその理由 .....	70	9. 国際誕生年月日 .....	107
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	71	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	107
7. 相互作用 .....	79	11. 薬価基準収載年月日 .....	107
(1) 併用禁忌とその理由 .....	79	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	107
(2) 併用注意とその理由 .....	80	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	107
8. 副作用 .....	81	14. 再審査期間 .....	107
(1) 副作用の概要 .....	81	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	107
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	83	16. 各種コード .....	108
(3) その他の副作用 .....	84	17. 保険給付上の注意 .....	108
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	85	<b>XI. 文 献</b> .....	109
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度 .....	92	1. 引用文献 .....	109
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	93	2. その他の参考文献 .....	111
9. 高齢者への投与 .....	94	<b>XII. 参考資料</b> .....	112
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	94	1. 主な外国での発売状況 .....	112
11. 小児等への投与 .....	95	2. 海外における臨床支援情報 .....	119
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	95	<b>XIII. 備 考</b> .....	128
		その他の関連資料 .....	128

○略語一覧

ACCORD	<u>A</u> ctions <u>c</u> oncertées dans les <u>C</u> ancers <u>C</u> olo <u>R</u> ectaux et <u>D</u> igestifs
ACNU	ニムスチン塩酸塩
ADM	ドキシソルビシン塩酸塩（アドリアマイシン）
CDDP	シスプラチン
CES	カルボキシルエステラーゼ
CPA	シクロホスファミド
CPT	カンプトテシン
CTCAE	<u>C</u> ommon <u>T</u> erminology <u>C</u> riteria for <u>A</u> dverse <u>E</u> vents (有害事象共通用語規準)
DIC	播種性血管内凝固症候群
DLF	投与量規制因子
DTIC	ダカルバジン
5-FU	5-フルオロウラシル
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
GEM	ゲムシタビン塩酸塩
LV	ホリナートカルシウム
I-LV	レボホリナートカルシウム
L-OHP	オキサリプラチン
MMC	マイトマイシン C
MTD	最大許容投与量
OS	<u>O</u> verall <u>S</u> urvival (全生存期間)
PFS	<u>P</u> rogression <u>F</u> ree <u>S</u> urvival (無増悪生存期間)
PP	イリノテカン塩酸塩水和物の代謝物 (ピペリジノピペリジン)
RECIST	<u>R</u> esponse <u>E</u> valuation <u>C</u> riteria in <u>S</u> olid <u>T</u> umors (固形がんの 治療効果判定のための新ガイドライン)
RR	<u>R</u> esponse <u>R</u> ate (奏効率)
SN-38	イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物
SN-38G	SN-38 グルクロン酸抱合体
TXL	パクリタキセル
VCR	ビンクリスチン
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
VDS	ビンデシン硫酸塩
VP-16	エトポシド

○奏効度の表現一覧

略号	表現 (英語)	表現 (日本語)
CR	complete response	著 効
PR	partial response	有 効
MR	minor response	やや有効
NC	no change	不 変
PD	progressive disease	進 行

[J Jpn Soc Cancer Ther 1986;21(5):929 より]

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

イリノテカン塩酸塩水和物は、株式会社ヤクルト本社により創製され、第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）と株式会社ヤクルト本社との共同研究により開発されたカンプトテシンの新しい半合成誘導体である。

カンプトテシンは 1966 年に米国の Wall らによって、中国原産の植物：喜樹（*Camptotheca acuminata*）から抽出・単離され、高い抗腫瘍活性と広い抗腫瘍スペクトラムを有することが見出された。その後米国国立がん研究所（NCI）によって、がん化学療法剤として開発が進められたが、第Ⅱ相臨床試験において期待した効果が得られなかった上に強い骨髄機能抑制と出血性膀胱炎等の副作用を発現することが認められ、開発は断念された。

1983 年、株式会社ヤクルト本社中央研究所にて、カンプトテシンの活性を高め、かつ毒性を軽減した水溶性誘導体、イリノテカン塩酸塩水和物が合成された。

1986 年 12 月より第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）と株式会社ヤクルト本社の共同でイリノテカン塩酸塩水和物単独投与による臨床試験が開始された。1987 年 12 月より肺癌、消化器癌等 8 領域で同時に前期第Ⅱ相臨床試験が開始され、抗腫瘍効果が示唆された試験から順次後期第Ⅱ相臨床試験へ移行された。先に評価が終了し、有効性が見出された「小細胞肺癌」、「非小細胞肺癌」、「子宮頸癌」、「卵巣癌」については、1994 年 1 月に製造承認を得て発売に至った。引き続き検討されてきた腫瘍のうち、「胃癌」、「結腸・直腸癌」、「乳癌」、「有棘細胞癌」及び「悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）」について明らかな抗腫瘍効果が確認されるとともに臨床上の意義が見出され、1995 年 9 月に効能追加を取得した。6 年間の使用成績調査においても開発時と比較して有効性、安全性は変わらず、2007 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策として、「トポテシン注」から「トポテシン点滴静注 40mg」「トポテシン点滴静注 100mg」に販売名の変更を申請し、2009 年 6 月に承認された。

「小児悪性固形腫瘍」に対する効能・効果追加については、欧米等の診療ガイドライン及び海外臨床試験成績等から欧米等において標準的治療法に位置づけられており、国内においても本剤の小児における悪性固形腫瘍に対する有用性が期待できると判断され、公知申請に係る事前評価を経て承認申請を行い、2013 年 3 月 25 日に承認を取得した。

「治療切除不能な膵癌」に対する効能・効果追加については、イリノテカン塩酸塩水和物を含む FOLFIRINOX 法<sup>\*1</sup>は、欧州で化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（ACCORD11 試験）で有用性が証明され<sup>1)</sup>、米国 National Comprehensive Cancer Network の治療ガイドライン（NCCN Guidelines; V.1. 2013<sup>注1)</sup>）及び欧州 European Society for Medical Oncology の治療ガイドライン（ESMO Guidelines; Oct. 2012<sup>注2)</sup>）においては、全身状態の良い遠隔転移を有する膵癌患者に対し、FOLFIRINOX 法<sup>\*1</sup>が一次治療として推奨された。国内においても、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした FOLFIRINOX 法<sup>\*2</sup>の第Ⅱ相試験（LOHP-PII-05 試験：以下、国内 FOLFIRINOX 試験）において、日本人における有効性と安全性を検討した結果、欧州で実施した試験と同様の抗腫瘍効果と忍容性が認められ、2013 年 12 月に承認を取得した。

\*1 オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの併用療法

\*2 オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートカルシウム、フルオロウラシルの併用療法

注 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Pancreatic Adenocarcinoma V.1.2013.

注 2) Seufferlein T, et al. : Ann Oncol 2012; 23(Suppl 7): vii33-vii40

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 日本で開発された、世界初のカンプトテシン骨格を有する抗悪性腫瘍剤である。
- (2) 生体内で活性化されるプロドラッグである（「V.治療に関する項目」、「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) I型DNAトポイソメラーゼ阻害作用を有する（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (4) 高い抗腫瘍活性と広い抗腫瘍スペクトルを有し、交叉耐性（マウス）も少ないことが示唆されている（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (5) 臨床的に腺癌や扁平上皮癌などの組織型に奏効し、標準的治療無効例あるいは抵抗例にも効果が認められている（「V.治療に関する項目」参照）。
- (6) 高度な骨髄機能抑制あるいは重篤な下痢に起因したと考えられる死亡例が認められているので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要がある（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。
- (7) 副作用

承認時までの単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例1,245例中55例（4.4%）に、適格例1,150例中45例（3.9%）に認められた。承認後の副作用発生状況調査（特別調査）では89.0%（926/1,040例）、使用成績調査では88.7%（12,366/13,935例）に認められた。再審査期間中（平成6年4月～平成12年1月）に、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、本剤投与例16,549例中188例（1.1%）に認められた。

主な副作用は、承認時までの臨床試験のうち単独投与（1,134例対象）では白血球減少（78.9%）、下痢（61.9%）、悪心・嘔吐（74.1%）、FOLFIRINOX法（36例対象）では、白血球減少（91.7%）、下痢（83.3%）、悪心・嘔吐（88.9%）であった。市販後の全症例調査（15,385例対象）では、白血球減少（73.1%）、下痢（43.0%）、悪心・嘔吐（52.5%）であった。

重大な副作用は、骨髄機能抑制、高度な下痢、腸炎、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、間質性肺炎、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、血栓塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症発作、心室性期外収縮が報告されている（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。



## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和名

トポテシン<sup>®</sup>点滴静注 40mgトポテシン<sup>®</sup>点滴静注 100mg

## (2)洋名

TOPOTECIN<sup>®</sup> INTRAVENOUS DRIP INFUSION 40mgTOPOTECIN<sup>®</sup> INTRAVENOUS DRIP INFUSION 100mg

## (3)名称の由来

本剤の成分であるイリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11）が中国原産の喜樹（*Camptotheca acuminata*）に含有する抗腫瘍性アルカロイドのカンプトテシン（*camptothecin*）から合成された誘導体であり、I型DNAトポイソメラーゼ（*topoisomerase*）を阻害することにより抗腫瘍効果を示すことに由来してトポテシン（TOPOTECIN）と命名された。

## 2. 一般名

## (1)和名（命名法）

イリノテカン塩酸塩水和物（JAN）

## (2)洋名（命名法）

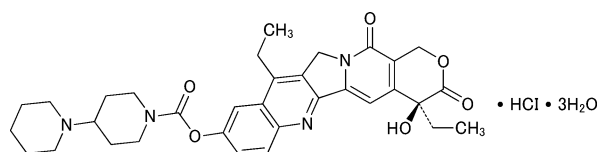
Irinotecan Hydrochloride Hydrate（JAN）

irinotecan（INN）

## (3)ステム

トポイソメラーゼI阻害作用を持つ抗悪性腫瘍薬：-tecan

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>・HCl・3H<sub>2</sub>O

分子量：677.18

## 5. 化学名（命名法）

(4S)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*pyrano [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-9-yl [1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate（IUPAC命名法による）

## II. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

7-ethyl-10-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]camptothecin hydrochloride trihydrate

7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxy camptothecin hydrochloride trihydrate

CPT-11

### 7. CAS 登録番号

136572-09-3 [irinotecan hydrochloride trihydrate]

100286-90-6 [irinotecan hydrochloride]

97682-44-5 [irinotecan]

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に黄褐色となり、分解する。結晶多形が認められる。

## (2) 溶解性

メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に溶けにくい。

溶 媒	溶解性 (日局による表現)	本品 1g を溶解するのに 必要な溶媒量 (mL)
酢酸 (100)	溶けやすい	1.93
メタノール	やや溶けにくい	$5.21 \times 10$
水	溶けにくい	$1.02 \times 10^2$
アセトニトリル	溶けにくい	$2.77 \times 10^2$
エタノール (95)	溶けにくい	$3.01 \times 10^2$
無水酢酸	溶けにくい	$4.50 \times 10^2$
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない	$2.00 \times 10^6$ 以上

測定温度：20±5℃

## (3) 吸湿性

吸湿性はない (25℃、23～93%RH (相対湿度) において、吸湿性は確認されなかった)。

## (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 255℃ (分解)

## (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub> : 1.07 (測定方法：吸光度法)

pKa<sub>2</sub> : 7.89 (測定方法：分配率法)

## (6) 分配係数

水-クロロホルム系 0.05

水-オクタノール系 酸性側 0.03

塩基性側 0.05

## (7) その他の主な示性値

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{20}$  +64～+69° (脱水物に換算したもの 0.5g、水、加熱、放冷後、50mL、100mm)

pH : 3.5～4.5 (1g を水 50mL に加熱して溶かし、放冷した液)

蛍光 : 435nm (青色) に蛍光の極大 (励起波長 365nm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

最終包装（原薬、無色ガラス瓶、ブリキ缶）

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温	最終包装	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH*	最終包装	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度・湿度	50°C	最終包装	2 ヶ月	変化なし
		25°C/75%RH*(遮光)	容器開放	2 ヶ月	変化なし
		30°C/10%RH*(遮光)	ポリエチレン袋	2 ヶ月	変化なし
		30°C/92%RH*(遮光)	ポリエチレン袋	2 ヶ月	変化なし
	光	室内散光 (蛍光灯 500 lx)	無色ガラス瓶	6 ヶ月	外観は黄褐色に着色し経時的に分解物②、③が増加
			最終包装	6 ヶ月	変化なし
		日照灯照射 (2,500 lx)	シャーレ上開放	10 日	外観は黄褐色に着色し経時的に分解物②、③、④が増加
	水溶液	室内散光	無色アンプル	30 日	外観は黄色に着色し経時的に分解物②、③、④が増加
		40°C (遮光)	無色アンプル	30 日	変化なし
		40°C/pH 1 (遮光)	無色アンプル	14 日	微黄色の沈殿④を認めた
		40°C/pH 5 (遮光)	無色アンプル	14 日	変化なし
		40°C/pH 9 (遮光)	無色アンプル	14 日	外観は黄色に着色し経時的に分解物①が増加

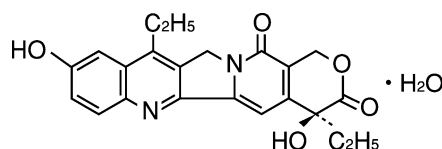
\*RH：相対湿度

分解物①、②、③、④：「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」参照

(2)強制分解による生成物

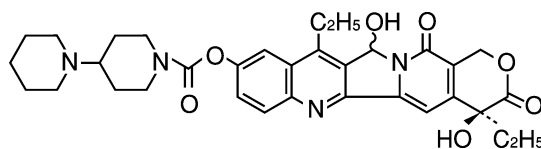
光暴露状態、水溶液状態で認められた主な分解物は次の 4 種である。

分解物①（SN-38：活性代謝物）



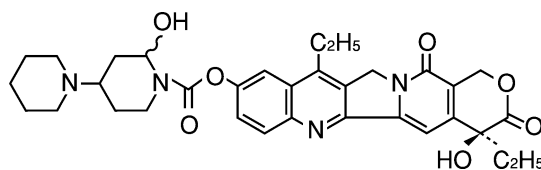
(+)-(4*S*)-4,11-diethyl-4,9-dihydroxy-1*H*-pyrano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dione monohydrate  
(慣用名：7-ethyl-10-hydroxycamptothecin)

分解物②（日局「イリノテカン塩酸塩水和物」類縁物質 A に該当）



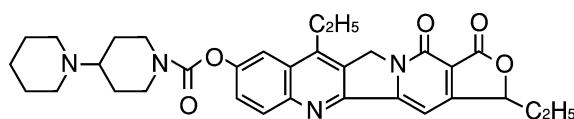
(4*S*)-4,11-diethyl-4,12-dihydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dione

分解物③（日局「イリノテカン塩酸塩水和物」類縁物質 B に該当）



(4*S*)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(2-hydroxy-4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]-quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dione

分解物④（日局「イリノテカン塩酸塩注射液」類縁物質 IB に該当）



3,10-diethyl-8-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]furo[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-1,13(3*H*,11*H*)-dione

### 3. 有効成分の確認試験法

日局「イリノテカン塩酸塩水和物」による

### 4. 有効成分の定量法

日局「イリノテカン塩酸塩水和物」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤

外観及び性状：

1 バイアル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物	外観
トポテシン 点滴静注 40mg	イリノテカン塩酸塩水和物（日局） 40mg/2mL	D-ソルビトール 90mg、乳酸、 pH 調節剤	微黄色澄明 の液
トポテシン 点滴静注 100mg	イリノテカン塩酸塩水和物（日局） 100mg/5mL	D-ソルビトール 225mg、乳 酸、pH 調節剤	

## (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
トポテシン 点滴静注 40mg	3.0~4.0	1.0~1.3
トポテシン 点滴静注 100mg		

安定な pH 域：酸性領域

## (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

## (2) 添加物

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

## (3) 電解質の濃度

トポテシン点滴静注 40mg : 2mL/バイアル中 Cl: 0.06mEq

トポテシン点滴静注 100mg : 5mL/バイアル中 Cl: 0.15mEq

## (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## (5) その他

該当しない

## 3. 注射剤の調製法

対象疾患、投与量に応じて生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和する（「V.2.用法及び用量」参照）。

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

製 剤	保存条件		保存形態	保存期間	結 果
トポテシン 点滴静注 40mg	長期保存試験	25℃/ 60%RH	褐色バイアル、箱	36 ヶ月	安定
	加速試験	40℃	褐色バイアル、箱	6 ヶ月	安定
	苛酷試験	50℃	褐色バイアル	2 ヶ月	安定
		室内散光 (蛍光灯 500 lx)	褐色バイアル	6 ヶ月	わずかに分解物④の増加
			無色バイアル	6 ヶ月	約 10%の含量低下、 分解物②～⑥の増加
		日照灯 (2,500 lx)	褐色バイアル	10 日	安定
無色バイアル	10 日		約 10%の含量低下、 分解物②～⑥の増加		
トポテシン 点滴静注 100mg	長期保存試験	25℃/ 60%RH	褐色バイアル、箱	36 ヶ月	安定
	相対比較試験	40℃	褐色バイアル、箱	4 ヶ月	安定

分解物②～⑥：「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」、「Ⅳ.12.混入する可能性のある夾雑物」参照

試験項目：外観、pH、含量

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1)各種輸液との配合変化<sup>2)</sup>

トポテシン点滴静注 40mg と各種輸液（500mL 及び 250mL）との配合変化試験（室内散光下、室温）結果より、ハルトマン液 pH：8、ラクテックにおいて、3 時間以内に含量が 90%以下に低下することが確認されているため、これらの輸液との混和は不適と考えられる。（「ⅩⅢ.1.各種輸液との配合変化」参照）

(2)各種注射剤との配合変化<sup>3,4)</sup>

生理食塩液 500mL にトポテシン点滴静注 40mg 5 バイアル分（イリノテカン塩酸塩水和物として 200mg）と各種注射剤の臨床用量を混和した配合変化試験〔遮光下、25℃（恒温槽）〕結果より、ソル・メドロール、強力ネオミノファーゲンシー、メイロンにおいて、3 時間以内に含量が 90%以下に低下することが確認されているため、これらの注射剤との混和は不適と考えられる。また、ウロナーゼ 6 万、ロイコン注射液との混和において、6 時間後の含量が 90%以下に低下することが確認されているため、混和後は 3 時間以内に投与を終了するか、もしくは Piggy back などで投与することが望ましい。

（「ⅩⅢ.2.各種注射剤との配合変化」参照）

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「イリノテカン塩酸塩注射液」による

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「イリノテカン塩酸塩注射液」による

11.力 価

該当しない

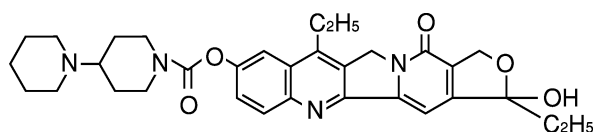
12.混入する可能性のある夾雑物

製剤の安定性試験において、光暴露条件下で認められた夾雑物（分解物）は次の5種である。

分解物②、分解物③、分解物④、分解物⑤、分解物⑥

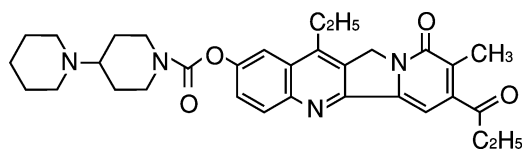
分解物②、分解物③、分解物④については「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」参照

分解物⑤



3,10-diethyl-1,3-dihydro-3-hydroxy-8-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]furo[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-13-(11*H*)-one

分解物⑥（日局「イリノテカン塩酸塩注射液」類縁物質 IC に該当）



10-ethyl-2-methyl-3-propionyl-8-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]indolizino[1,2-*b*]quinoline-1-(11*H*)-one

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1<sup>(注)</sup> 遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。  
注）本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素の一分子種である。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 解説：

1. 治癒切除不能な膵癌の場合、「V.3.(5) 4) ⑧膵癌に対する欧州第Ⅱ/Ⅲ相試験（ACCORD11 試験）」及び「V.3.(5) 4) ⑨膵癌に対する国内第Ⅱ相試験（国内 FOLFIRINOX 試験）」の対象患者、有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うよう設定した。
2. 現在までの臨床試験において術後補助化学療法については、有効性及び安全性は確立していない。

### 2. 用法及び用量

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能又は再発）及び有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌（手術不能又は再発）は A 法又は B 法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）は C 法を、小児悪性固形腫瘍は D 法を、治癒切除不能な膵癌は E 法を使用する。  
A 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。  
B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150mg/m<sup>2</sup> を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。  
C 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、40mg/m<sup>2</sup> を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2～3 回繰り返し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。  
なお、A～C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。  
D 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20mg/m<sup>2</sup> を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。  
E 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、180mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。  
なお、D 法及び E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。
2. A 法、B 法及び E 法では、本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。C 法では、本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。D 法では、本剤投与時、投与量に応じて 100mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法（FOLFIRINOX 法）を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。）

種類	程度
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	75,000/mm <sup>3</sup> 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する（「減量時の投与量」を参考にすること）。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用 <sup>注1)</sup>	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm <sup>3</sup> 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm <sup>3</sup> 未満 4) 発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱（38℃以上）を伴う グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超 3.0mg/dL以下	本剤を120mg/m <sup>2</sup> に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m <sup>2</sup> に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2) CTCAE version4.0

減量時の投与量（オキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、本剤 180mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル持続静注 2,400mg/m<sup>2</sup> で投与を開始した場合）

投与レベル	オキサリプラチン	本 剤	フルオロウラシル持続静注
-1	65mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	1,800mg/m <sup>2</sup>
-2	50mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	1,200mg/m <sup>2</sup>
-3	中止	中止	中止

解説：「V.3.(5) 4) ⑨膵癌に対する国内第Ⅱ相試験（国内 FOLFIRINOX 試験）」に基づき設定した。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

##### 1) 治癒切除不能な膵癌以外の適応症について

該当しない（小児悪性固形腫瘍は、公知申請に基づき効能効果を取得した）

##### 2) 治癒切除不能な膵癌に関する臨床試験データパッケージ

試験区分 (名称)	実施国（実施 医療機関数）	対象試験デザイン 主要評価項目	治療群 投与方法	評価資料	
				有効性	安全性
第Ⅱ/Ⅲ相 (ACCORD 11)	フランス (48 施設)	化学療法未治療の 遠隔転移を有する 膵癌（一次治療） 無作為化比較試験 OS	FOLFIRINOX 法 O：85mg/m <sup>2</sup> /2 週 I：180mg/m <sup>2</sup> /2 週 L：400mg/m <sup>2</sup> /2 週 Fb：400mg/m <sup>2</sup> /2 週 Fc：2,400mg/m <sup>2</sup> /2 週 GEM 単独投与 G：1,000 mg/m <sup>2</sup>	◎	◎
第Ⅱ相 (国内 FOLFIRINOX)	日本 (7 施設)	化学療法未治療の 遠隔転移を有する 膵癌（一次治療） 単群 抗腫瘍効果	FOLFIRINOX 法 O：85mg/m <sup>2</sup> /2 週 I：180mg/m <sup>2</sup> /2 週 I-LV：200mg/m <sup>2</sup> /2 週 Fb：400mg/m <sup>2</sup> /2 週 Fc：2,400mg/m <sup>2</sup> /2 週	◎	◎

O：オキサリプラチン I：イリノテカン塩酸塩水和物 L：ホリナートカルシウム

I-LV：レボホリナートカルシウム Fb：フルオロウラシルの bolus 投与

Fc：フルオロウラシルの 46 時間持続投与

G：ゲムシタピン塩酸塩（週 1 回投与を 7 週連続し、8 週目は休薬する。その後は、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬として、これを 4 週毎に繰り返す）

(2)臨床効果

1) 承認時までの臨床試験

(単独投与)

国内で実施された本剤単独投与における後期第Ⅱ相臨床試験成績は、次表のとおりであった<sup>5-11)</sup>。

疾患名	奏効率 (%)	
	[CR+PR/完全例]	[CR+PR/適格例]
小細胞肺癌 <sup>5)</sup>	37.1 [13/35]	31.7 [13/41]
非小細胞肺癌 <sup>5)</sup>	24.7 [23/93]	21.1 [23/109]
子宮頸癌 <sup>6)</sup>	23.6 [13/55]	19.7 [13/66]
卵巣癌 <sup>6)</sup>	23.6 [13/55]	19.1 [13/68]
胃癌 <sup>7)</sup>	23.3 [14/60]	18.4 [14/76]
結腸・直腸癌 <sup>8)</sup>	32.1 [17/53]	27.0 [17/63]
乳癌 <sup>9)</sup>	23.1 [15/65]	20.0 [15/75]
有棘細胞癌 <sup>10)</sup>	39.4 [13/33]	31.7 [13/41]
悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫) <sup>11)</sup>	41.9 [26/62]	37.7 [26/69]

(FOLFIRINOX 法)<sup>1,12,13)</sup>

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における FOLFIRINOX 法群 (1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、ホリナート 400mg/m<sup>2</sup>、本剤 180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静注) とゲムシタビン塩酸塩 (GEM) 単独投与群 (GEM1,000mg/m<sup>2</sup>の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す) の中間解析時の成績は次表のとおりであった<sup>1,12)</sup>。対象患者は ECOG<sup>注1)</sup> Performance status 0 及び 1 であった。登録において2つの遺伝子多型 (UGT1A1\*6、UGT1A1\*28) に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数 (1,500/mm<sup>3</sup>以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限の1.5倍以下) 等が設定された。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値 (月)	ハザード比 P値 <sup>注2)</sup>
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM 単独投与	128	6.9	

注 1) Eastern Cooperative Oncology Group

注 2) log-rank 検定

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験における FOLFIRINOX 法 (1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート 200mg/m<sup>2</sup>、本剤 180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静注) の成績は次表のとおりであった<sup>13)</sup>。対象患者は ECOG Performance status 0 及び 1 であった。2つの遺伝子多型 (UGT1A1\*6、UGT1A1\*28) について、いずれかをホモ接合体 (UGT1A1\*6/\*6、UGT1A1\*28/\*28) 又はいずれもヘテロ接合体 (UGT1A1\*6/\*28) としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数 (2,000/mm<sup>3</sup>以上)、総ビリルビン値 (施設基準値上限以下) 等が設定された。

疾患名	奏効率（有効例／適格例）
化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌	38.9%（14/36）

1) Conroy T, et al. : N Engl J Med 2011;364(19):1817-1825

12) 社内資料：肺癌 FOLFIRINOX 法に関する資料

13) Okusaka T, et al. : Cancer Sci 2014; 105(10):1321-1326

## 2) 非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験<sup>14,15)</sup>

独立した 2 つのグループ（A グループ<sup>14)</sup>及び B グループ<sup>15)</sup>において非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験を国内で実施した。A グループ及び B グループにおけるシスプラチンと本剤併用療法群（1 コースを 4 週間としてシスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>を第 1 日に、本剤 60mg/m<sup>2</sup>を第 1、8、15 日に投与）、シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群（1 コースを 4 週間としてシスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>を第 1 日に、ビンデシン硫酸塩 3mg/m<sup>2</sup>を第 1、8、15 日に投与）及び本剤単独療法群（1 コースを 4 週間として本剤 100mg/m<sup>2</sup>を第 1、8、15 日に投与）の成績は、次表のとおりであった。

### 腫瘍縮小効果

グループ	投与群	奏効率 (%) [CR+PR/評価対象例]
A	本剤+CDDP	43.7 [55/126]
	CDDP+VDS	31.7 [38/120]
	本剤単独	20.5 [26/127]
B	本剤+CDDP	28.6 [28/98]
	CDDP+VDS	21.8 [22/101]

### 生存期間及び生存率

グループ	投与群	例数	MST (週)	生存率 (%)		
				年数	点推定	95%CI
A	本剤+CDDP	129	50.0	1年	46.5	37.8-55.2
				2年	19.4	12.5-26.3
	CDDP+VDS	122	45.6	1年	38.3	29.6-47.0
				2年	18.7	11.7-25.8
	本剤単独	129	46.0	1年	41.8	33.2-50.4
				2年	21.9	14.6-29.3
B	本剤+CDDP	100	44.7	1年	42.5	32.8-52.3
				2年	14.2	7.3-21.1
	CDDP+VDS	103	49.6	1年	47.6	37.9-57.2
				2年	17.5	10.1-24.8

CDDP：シスプラチン VDS：ビンデシン硫酸塩 MST：生存期間中央値 CI：信頼区間

14) Negoro S, et al. : Br J Cancer 2003;88(3):335-341

15) 社内資料：非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験

## 3) UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率<sup>16)</sup>

国内において本剤単独投与（55 例）の各種癌患者について、UGT1A1 遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m<sup>2</sup>を 1 週間間隔又は 150mg/m<sup>2</sup>を 2 週間間隔で投与した。

グレード 3 以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率 [例数]	グレード3の下痢発現率 [例数]
<i>UGT1A1*6</i> と <i>UGT1A1*28</i> をともにもたない	14.3% [3/21]	14.3% [3/21]
<i>UGT1A1*6</i> 又は <i>UGT1A1*28</i> をヘテロ接合体としてもつ	24.1% [7/29]	6.9% [2/29]
<i>UGT1A1*6</i> 又は <i>UGT1A1*28</i> をホモ接合体としてもつ、もしくは <i>UGT1A1*6</i> と <i>UGT1A1*28</i> をヘテロ接合体としてもつ	80.0% [4/5]	20.0% [1/5]

16) Minami H, et al. : Pharmacogenet Genomics 2007;17(7):497-504

#### 4) 再発又は難治性の軟部肉腫患者を用いた臨床試験 (小児) <sup>17)</sup>

該当資料なし

##### <参考：外国人データ>

再発又は難治性の軟部肉腫患者 32 例 (年齢中央値：10 歳 6 ヶ月、範囲：1~18 歳 6 ヶ月、原始神経外胚葉性腫瘍 14 例、横紋筋肉腫 13 例、線維形成性小円形細胞腫瘍 3 例、明細胞肉腫 1 例、横紋筋肉腫様腫瘍 1 例) を対象として、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

本薬の用法・用量は、1 サイクル 4 週間とし、20mg/m<sup>2</sup>/day の 5 日間連日静脈内投与を 2 週間連続し、2 週間休薬することと設定され、2 サイクル以上繰り返すこととされた。

有効性について、評価可能であった 30 例において、奏効 (CR+PR) 率は 23% (CR 2 例、PR 5 例) で、原始神経外胚葉性腫瘍では 38% (CR 2 例、PR 3 例)、横紋筋肉腫では 16% (PR 2 例) であった。

安全性について、32 例に計 79 サイクルの投与が行われ、58%のサイクルで下痢が発現し、そのうち Grade 3 又は 4 は 9 件であった。また、Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板減少症が各 3 例に認められ、Grade 3 又は 4 の好中球減少症も認められた。

17) Bisogno G, et al. : Cancer 2006; 106(3): 703-707

### (3)臨床薬理試験

#### 第 I 相臨床試験

##### 1) 単回投与による第 I 相臨床試験 <sup>18)</sup>

##### ①対 象

各種悪性腫瘍 (21 例)

##### ②目 的

最大許容投与量 (MTD)、投与量規制因子 (DLF) 及び至適投与量ならびに薬物動態の検討

##### ③方 法

0.5n から下記の順に漸増していく方法で、単回点滴静脈内投与 (30 分) を行う。

0.5n、n、2n、3.3n、5n、7n (n=50mg/m<sup>2</sup>)

##### ④結 果

DLF は白血球減少 (好中球減少) であり、MTD は 250mg/m<sup>2</sup> (5n) 以上と考えられた。前期第 II 相臨床試験での用法・用量は白血球減少が回復に 2~3 週間を要することから、200mg/m<sup>2</sup> (4n) を 3~4 週毎に投与する方法が適当であると考えられた。

18) 田口鐵男ほか：癌と化学療法 1990;17(1):115-120

##### 2) 週 1 回及び週 2 回投与による第 I 相臨床試験 <sup>19)</sup>

##### ①対 象

原発性肺癌 (週 1 回 25 例、週 2 回 9 例)

##### ②目 的

少量頻回投与による至適投与量、投与法を検討する。

## ③方 法

週 1 回投与方法：下記の用量を週に 1 回、計 4 回点滴静脈内投与する。

50、100、125、150mg/m<sup>2</sup>

週 2 回投与方法：下記の用量を週に 2 回、計 4 回点滴静脈内投与する。

50、65、75、85mg/m<sup>2</sup>

## ④結 果

DLF は白血球減少及び下痢であり、MTD は 100～125mg/m<sup>2</sup>（週 1 回投与方法）、75mg/m<sup>2</sup>（週 2 回投与方法）と考えられたが、副作用の程度及び回復の面から第Ⅱ相臨床試験の用法・用量は 1 回 100mg/m<sup>2</sup> を 1 週毎投与する方法が適当と考えられた。

19) 厚生省薬務局審査課編：新医薬品承認審査概要（SBA）No.1（改訂版）塩酸イリノテカン 1995，  
日本公定書協会

## (4)探索的試験

## 第Ⅱ相臨床試験

1) 原発性肺癌に対する前期第Ⅱ相臨床試験<sup>20)</sup>

## ①対 象

原発性肺癌（52 例）

## ②目 的

単独投与による至適投与量、投与方法を確立し、併せて抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

## ③方 法

F 法：1 日 1 回 200mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、3～4 週毎に繰り返す。

なお、F 法は承認外の投与方法である。

## ④結 果

〔抗腫瘍効果〕

CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
					CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
0	8	3	20	7	8/38 (21.1)	8/41 (19.5)

主な副作用は白血球減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐等）であった。

抗腫瘍効果は認められたが、休薬期間中における縮小腫瘍の再増殖も認められた。また高度の副作用の発現が認められたことにより、さらに至適用法・用量の検討が必要と考えられた。

「V.3.(3) 2) 週 1 回及び週 2 回投与による第Ⅰ相臨床試験」参照

20) 中井祐之ほか：癌と化学療法 1991;18(4):607-612

2) 子宮頸癌、卵巣癌に対する前期第Ⅱ相臨床試験<sup>21)</sup>

## ①対 象

子宮頸癌、卵巣癌等の婦人科癌（46 例）

## ②目 的

単独投与による至適投与量、投与方法を確立し、併せて抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

## ③方 法

A 法：1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、1 週毎に繰り返す。

B 法：1 日 1 回 150mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、2 週毎に繰り返す。

F\*法：1 日 1 回 200mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、3～4 週毎に繰り返す。

④結果

[抗腫瘍効果]

癌腫	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
						CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
子宮頸癌	2	1	0	2	2	3/7 (42.9)	3/8 (37.5)
卵巣癌	1	2	2	5	4	3/14 (21.4)	3/15 (20.0)
その他	0	0	0	5	2	0/7	0/7
A法	0	2	1	1	2	2/6 (33.3)	2/6 (33.3)
B法	1	1	1	4	0	2/7 (28.6)	2/7 (28.6)
F*法	2	0	0	7	6	2/15 (13.3)	2/17 (11.8)

主な副作用は白血球減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐）であった。

後期第Ⅱ相臨床試験における用法・用量は、F\*法に比べ、副作用の程度が低く、総投与量の増大が期待される後期第Ⅱ相臨床試験はA法又はB法が適当であると考えられた。

\*) F法は承認外の投与方法である。

21) 竹内正七ほか：癌と化学療法 1991;18(4):579-584

3) 胃癌、結腸・直腸癌、膵癌\*に対する前期第Ⅱ相臨床試験<sup>22)</sup>

※本試験における膵癌の投与方法は承認の用法・用量とは異なる。

①対象

胃癌、結腸・直腸癌、膵癌、その他各種消化器癌（76例）

②目的

至適用法・用量を確立し、併せて抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

③方法

A法：1日1回100mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、1週毎に繰り返す。

B法：1日1回150mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、2週毎に繰り返す。

F\*法：1日1回200mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、3～4週毎に繰り返す。

I\*法：1日1回50mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、週に1～2回繰り返す。

④結果

[抗腫瘍効果]

癌腫	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
						CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
胃癌	1	3	1	6	5	4/16 (25.0)	4/21 (19.0)
結腸・直腸癌	0	4	4	11	4	4/23 (17.4)	4/25 (16.0)
膵癌	0	1	1	3	3	1/8 (12.5)	1/12 (8.3)
その他	0	0	0	2	2	0/4	0/6
A法	0	2	1	4	4	2/11 (18.2)	2/16 (12.5)
B法	0	3	2	2	4	3/11 (27.3)	3/14 (21.4)
F*法	1	3	1	15	6	4/26 (15.4)	4/31 (12.9)
I*法	0	0	2	1	0	0/3	0/3

主な副作用は白血球減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐等）であった。

抗腫瘍効果の認められたA法、B法、F\*法のうち、F\*法において高度の副作用が発現する傾向が認められたため、後期第Ⅱ相臨床試験はA法又はB法が適当であると考えられた。

\*) F法、I法は承認外の投与方法である。

22) 坂田 優ほか：日本癌治療学会誌 1992;27(12):2028-2035



4) 乳癌に対する前期第Ⅱ相臨床試験<sup>23)</sup>

## ①対 象

乳癌 (36 例)

## ②目 的

至適用法・用量を確立し、併せて抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

## ③方 法

A 法 : 1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、1 週毎に繰り返す。B 法 : 1 日 1 回 150mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、2 週毎に繰り返す。F\*法 : 1 日 1 回 200mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、3~4 週毎に繰り返す。I\*法 : 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、週に 1~2 回繰り返す。

## ④結 果

〔抗腫瘍効果〕

投与法	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
						CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
A 法	0	1	0	4	2	1/ 7 (14.3)	1/ 7 (14.3)
B 法	0	0	1	0	0	0/1	0/2
F*法	0	3	0	7	5	3/15 (20.0)	3/21 (14.3)
I*法	0	0	0	0	2	0/2	0/3
計	0	4	1	11	9	4/25 (16.0)	4/33 (12.1)

主な副作用は白血球減少、ヘモグロビン減少及び消化器症状 (下痢、悪心・嘔吐等) であった。

至適用法・用量は抗腫瘍効果が認められ、副作用の発現頻度・程度が低い A 法が適当であると考えられた。

\*) F 法、I 法は承認外の投与法である。

23) 田口鐵男ほか: 癌と化学療法 1994;21(1):83-90

5) 有棘細胞癌、悪性黒色腫\*等に対する前期第Ⅱ相臨床試験<sup>24)</sup>

※悪性黒色腫は承認外である。

## ①対 象

有棘細胞癌、悪性黒色腫等の各種皮膚悪性腫瘍 (34 例)

## ②目 的

至適用法・用量を確立し、併せて抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

## ③方 法

A 法 : 1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、1 週毎に繰り返す。B 法 : 1 日 1 回 150mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、2 週毎に繰り返す。F\*法 : 1 日 1 回 200mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、3~4 週毎に繰り返す。I\*法 : 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup> を点滴静脈内投与し、週に 1~2 回繰り返す。

## ④結 果

〔抗腫瘍効果〕

投与法	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
						CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
A 法	0	3	3	6	0	3/12 (25.0)	3/13 (23.1)
B 法	0	0	0	1	0	0/1	0/1
F*法	0	2	1	6	5	2/14 (14.3)	2/15 (13.3)
I*法	0	2	0	1	1	2/ 4 (50.0)	2/ 5 (40.0)
計	0	7	4	14	6	7/31 (22.6)	7/34 (20.6)

副作用はほとんどが回復性のものではあったが、一部の症例では下痢が強く発現した。

上記結果より、有棘細胞癌に有効性が示されたため、安全性及び有効性を勘案し、後期第Ⅱ相臨床試験はA法が適当であると考えられた。

\*) F法、I法は承認外の投与方法である。

24) 石原和之ほか：Skin Cancer1992;7(3):382-388

6) 悪性リンパ腫、急性白血病\*等に対する前期第Ⅱ相臨床試験<sup>25)</sup> ※急性白血病は承認外である。

①対象

悪性リンパ腫、急性白血病等の造血器腫瘍（77例）

②目的

至適用法・用量を確立し、併せて抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

③方法

C法：1日1回40mg/m<sup>2</sup>を3日間連日点滴静脈内投与し、1週毎に繰り返す。

F\*法：1日1回200mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、3～4週毎に繰り返す。

G\*法：1日1回40mg/m<sup>2</sup>を5日間連日点滴静脈内投与し、3～4週毎に繰り返す。

H\*法：1日2回20mg/m<sup>2</sup>を7日間連日点滴静脈内投与し、2～4週毎に繰り返す。

④結果

[抗腫瘍効果]

投与方法	CR 〔完全〕 〔寛解〕	PR 〔部分〕 〔寛解〕	MR	NC	PD 〔無効〕	奏効率 (%)		
						CR+PR/完全例	CR+PR/適格例	
悪性 リンパ腫	C法	2	1	2	1	3	3/9 (33.3)	3/9 (33.3)
	F*法	0	0	0	3	3	0/6	0/6
	G*法	2	3	6	3	2	5/16 (31.3)	5/16 (31.3)
	H*法	0	0	0	2	0	0/2	0/2
	計	4	4	8	9	8	8/33 (24.2)	8/33 (24.2)
急性白血病	C法	0	0	—	—	1	0/1	0/1
	F*法	0	0	—	—	4	0/4	0/4
	G*法	0	0	—	—	9	0/9	0/10
	H*法	1	2	—	—	9	3/12(25.0)	3/12(25.0)
	計	1	2	—	—	23	3/26 (11.5)	3/27 (11.1)

※急性白血病は完全寛解、部分寛解、無効の3段階で評価した。

主な副作用は白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐等）であった。

上記結果より後期第Ⅱ相臨床試験の投与方法は、悪性リンパ腫では抗腫瘍効果の認められたG\*法、C法のうち下痢等消化器症状の程度が軽かったC法が適当であると考えられた。

\*) F法、G法、H法は承認外の投与方法である。

25) 大野竜三ほか：癌と化学療法 1994;21(1):75-82

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

## 4) 患者・病態別試験

①原発性肺癌非切除例に対する後期第Ⅱ相臨床試験<sup>5)</sup>

## a) 対象

原発性肺癌非切除例（非小細胞肺癌 110 例、小細胞肺癌 43 例）

## b) 目的

原発性肺癌非切除例に対する週 1 回反復投与の抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

## c) 方法

A 法：1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、1 週毎に繰り返す。

## d) 結果

〔抗腫瘍効果〕

癌腫	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
						CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
非小細胞肺癌	0	23	7	52	11	23/93 (24.7)	23/109 (21.1)
小細胞肺癌	2	11	0	15	7	13/35 (37.1)	13/41 (31.7)

主な副作用は白血球減少、ヘモグロビン減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐等）であったが、その他に注意すべき副作用として、間質性肺炎が 9 例に認められた。

5) 根来俊一ほか：癌と化学療法 1991;18(6):1013-1019

②子宮頸癌、卵巣癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験<sup>6)</sup>

## a) 対象

子宮頸癌（69 例）、卵巣癌（75 例）

## b) 目的

子宮頸癌及び卵巣癌に対する抗腫瘍効果、安全性ならびに至適用法・用量を検討する。

## c) 方法

A 法：1 日 1 回 100mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、1 週毎に繰り返す。

B 法：1 日 1 回 150mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、2 週毎に繰り返す。

## d) 結果

〔抗腫瘍効果〕

癌腫		CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
							CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
子宮頸癌	A 法	2	3	5	4	10	5/24 (20.8)	5/33 (15.2)
	B 法	3	5	2	11	10	8/31 (25.8)	8/33 (24.2)
	計	5	8	7	15	20	13/55 (23.6)	13/66 (19.7)
卵巣癌	A 法	0	8	2	9	9	8/28 (28.6)	8/33 (24.2)
	B 法	0	5	2	9	11	5/27 (18.5)	5/35 (14.3)
	計	0	13	4	18	20	13/55 (23.6)	13/68 (19.1)

主な副作用は白血球減少、ヘモグロビン減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐等）であった。

至適用法・用量としては、A 法、B 法いずれも適切な投与方法であると考えられた。

6) 竹内正七ほか：癌と化学療法 1991;18(10):1681-1689

③胃癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験<sup>7)</sup>

## a) 対象

胃癌（81 例）

## b) 目的

抗腫瘍効果、安全性ならびに至適用法・用量を検討する。

c) 方法

A法：1日1回100mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、1週毎に繰り返す。

B法：1日1回150mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、2週毎に繰り返す。

d) 結果

[抗腫瘍効果]

癌腫	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
						CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
A法	0	7	1	10	10	7/28 (25.0)	7/38 (18.4)
B法	0	7	3	13	9	7/32 (21.9)	7/38 (18.4)
計	0	14	4	23	19	14/60 (23.3)	14/76 (18.4)

主な副作用は白血球減少、ヘモグロビン減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐等）であった。

至適用法・用量としては、A法、B法いずれも適切な投与方法であると考えられた。

7) ニツ木浩一ほか：癌と化学療法 1994;21(7):1033-1038

④結腸・直腸癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験<sup>8)</sup>

a) 対象

結腸・直腸癌（67例）

b) 目的

抗腫瘍効果、安全性ならびに至適用法・用量を検討する。

c) 方法

A法：1日1回100mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、1週毎に繰り返す。

B法：1日1回150mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、2週毎に繰り返す。

d) 結果

[抗腫瘍効果]

投与方法	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
						CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
A法	0	7	0	9	8	7/24 (29.2)	7/31 (22.6)
B法	0	10	2	8	9	10/29 (34.5)	10/32 (31.3)
計	0	17	2	17	17	17/53 (32.1)	17/63 (27.0)

主な副作用は白血球減少、ヘモグロビン減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐等）であった。

至適用法・用量としてはA法、B法いずれも適切な投与方法であると考えられた。

8) Shimada Y, et al. : J Clin Oncol 1993;11(5):909-913

⑤乳癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験<sup>9)</sup>

a) 対象

乳癌（79例）

b) 目的

抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

c) 方法

A法：1日1回100mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、1週毎に繰り返す。

## d) 結果

〔抗腫瘍効果〕

CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
					CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
1	14	5	26	19	15/65 (23.1)	15/75 (20.0)

主な副作用は白血球減少、ヘモグロビン減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐）であった。

9) 田口鐵男ほか：癌と化学療法 1994;21(7):1017-1024

⑥有棘細胞癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験<sup>10)</sup>

## a) 対象

有棘細胞癌（42例）

## b) 目的

抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

## c) 方法

A法：1日1回100mg/m<sup>2</sup>を点滴静脈内投与し、1週毎に繰り返す。

## d) 結果

〔抗腫瘍効果〕

CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
					CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
2	11	3	12	5	13/33 (39.4)	13/41 (31.7)

主な副作用は白血球減少、ヘモグロビン減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐）であった。

10) 池田重雄ほか：Skin Cancer1993;8(3):503-513

⑦悪性リンパ腫※に対する後期第Ⅱ相臨床試験<sup>11)</sup> ※悪性リンパ腫は非ホジキンリンパ腫のみ承認されている。

## a) 対象

悪性リンパ腫（79例）

## b) 目的

抗腫瘍効果ならびに安全性について検討する。

## c) 方法

C法：1日1回40mg/m<sup>2</sup>を3日間連日点滴静脈内投与し、1週毎に繰り返す。

## d) 結果

〔抗腫瘍効果〕

癌腫	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率 (%)	
						CR+PR/完全例	CR+PR/適格例
非ホジキンリンパ腫	9	17	7	16	13	26/62 (41.9)	26/69 (37.7)
（成人T細胞白血病）	(1)	(4)	(0)	(3)	(5)	5/13 (38.5)	5/13 (38.5)
ホジキン病	0	0	0	1	3	0/4	0/5
計	9	17	7	17	16	26/66 (39.4)	26/74 (35.1)

主な副作用は白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少及び消化器症状（下痢、悪心・嘔吐等）であった。

11) 太田和雄ほか：癌と化学療法 1994;21(7):1047-1055

⑧膵癌に対する欧州第Ⅱ/Ⅲ相試験（ACCORD 11 試験）<sup>1,12)</sup>

\* 本試験は一部、国内承認内容と異なる薬剤が含まれている。

a) 対象

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者 342 例

選択基準

(1) 腺癌であることが病理学的に確認された膵癌の症例

(2) 測定可能病変を有する遠隔転移例

(3) ECOG Performance status (PS) が 0~1 の症例

(4) 18 歳以上 75 歳以下の症例

(5) 十分な骨髄機能（好中球数 1,500/mm<sup>3</sup> 以上、血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 以上）、肝機能（総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下）及び腎機能を有する症例

登録において 2 つの遺伝子多型（*UGT1A1*\*6、*UGT1A1*\*8）に関する基準は設定されなかった。

b) 目的

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する FOLFIRINOX 法の有効性及び安全性について検討する。

c) 試験方法

多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間第Ⅱ/Ⅲ相試験

第Ⅱ相試験	主要評価項目	抗腫瘍効果（奏効率：RR）
	副次評価項目	安全性
第Ⅲ相試験	主要評価項目	全生存期間（OS）
	副次評価項目	無増悪生存期間（PFS）、抗腫瘍効果（奏効率：RR）、生活の質（QOL）、安全性

評価方法

抗腫瘍効果は、RECIST Ver.1.0、安全性は CTCAE Ver.3.0 を用いた

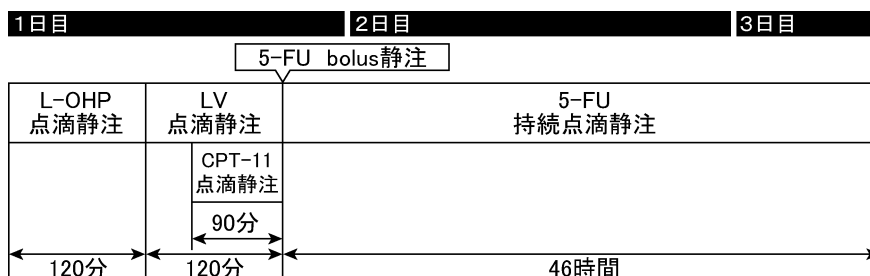
d) 投与方法

○FOLFIRINOX 法群

オキサリプラチン（L-OHP）	85mg/m <sup>2</sup> 2 時間点滴静注	2 週間隔投与
イリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11）	180mg/m <sup>2</sup> 90 分点滴静注	
ホリナートカルシウム（LV）	400mg/m <sup>2</sup> 2 時間点滴静注*	
フルオロウラシル（5-FU）	400mg/m <sup>2</sup> bolus 静注	
フルオロウラシル	2,400mg/m <sup>2</sup> 46 時間持続点滴静注	

\*ホリナートカルシウムの用法・用量は国内未承認である。

（FOLFIRINOX 法の投与スケジュール）



## ○ゲムシタビン塩酸塩 (GEM) 単独投与群

ゲムシタビン塩酸塩 (GEM) 1,000mg/m <sup>2</sup> 30 分点滴静注	1 週間隔、7 週間投与	
	1 週間休薬	
	以降	1 週間隔、3 週間投与
		1 週間休薬

## e) 結果

## i) 患者背景

		FOLFIRINOX 法	GEM 単独投与
症例数		171	171
年齢* 中央値 (範囲)		61 (25-76)	61 (34-75)
性別	例数 (%)	男性	106 (62.0)
		女性	65 (38.0)
PS (ECOG)*	例数 (%)	0	64 (37.4)
		1	106 (61.9)
		2	1 (0.6)
原発巣	例数 (%)	膵頭部	67 (39.2)
		膵体部	53 (31.0)
		膵尾部	45 (26.3)
		多中心性	6 (3.5)
胆管ステント	例数 (%)	あり	27 (15.8)
		なし	144 (84.2)
標的病変	例数/総例数 (%)	肝	149/170 (87.6)
		膵	90/170 (52.9)
		リンパ節	49/170 (28.8)
		肺	33/170 (19.4)
		腹膜	33/170 (19.4)
		その他	18/170 (10.6)

\*試験組入規準対象外の患者が含まれている。

## ii) 抗腫瘍効果

FOLFIRINOX 法では、31.6% (54/171 例) の奏効率が認められた。

	CR	PR	SD	PD	評価不能	奏効率 (%) (CR+PR/適格例)	$\chi^2$ 検定
FOLFIRINOX 法	1	53	66	26	25	31.6 (54/171) [24.7-39.1]	P<0.001
GEM 単独投与	0	16	71	59	25	9.4 (16/171) [5.4-14.7]	

[ ] : 95%信頼区間

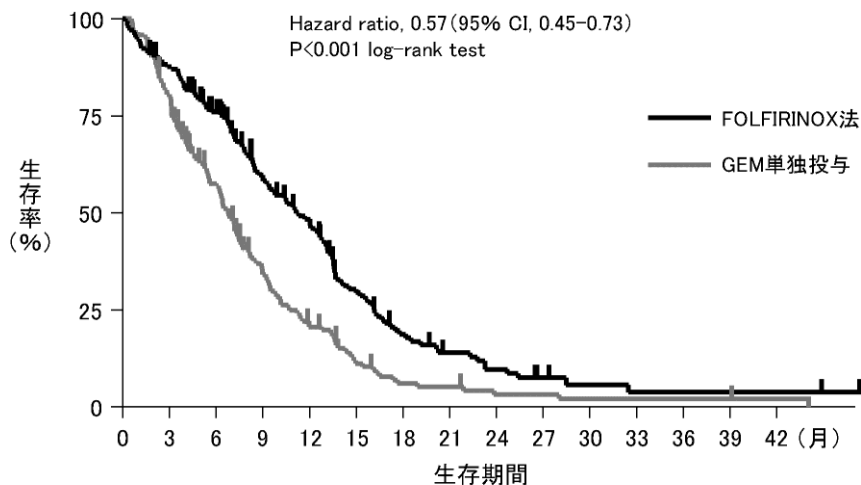
iii) 生存期間

中間解析結果は次のとおりである。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値 (月)	ハザード比 P 値*
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM 単独投与	128	6.9	

\*log-rank 検定

最終解析では FOLFIRINOX 法で、11.1 カ月の生存期間中央値が認められた。



at risk数

FOLFIRINOX法	171	146	116	81	62	34	20	13	9	5	3	2	2	2	2
GEM単独投与	171	134	89	48	28	14	7	6	3	3	2	2	2	2	1

Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.  
Translated with permission.

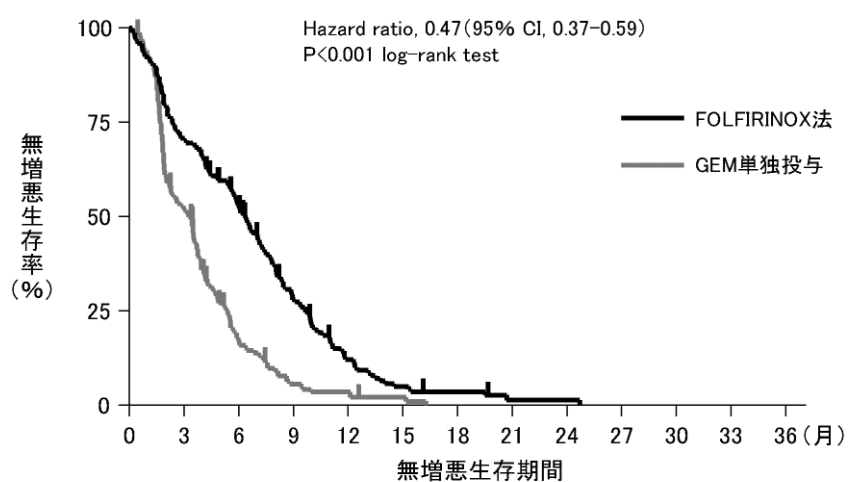
	生存期間中央値 (95%信頼区間)	6 カ月生存率	12 カ月生存率	18 カ月生存率
FOLFIRINOX 法	11.1 カ月 (9.0-13.1)	75.9%	48.4%	18.6%
GEM 単独投与	6.8 カ月 (5.5-7.6)	57.6%	20.6%	6.0%

(Kaplan-Meier 法)



## iv) 無増悪生存期間

FOLFIRINOX 法では、6.4 カ月の無増悪生存期間（PFS）中央値が認められた。



at risk数

FOLFIRINOX法	171	121	85	42	17	7	4	1	1	0	0	0	0
GEM単独投与	171	88	26	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0

Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Translated with permission.

	PFS 中央値 (95%信頼区間)	6 カ月 PFS 率	12 カ月 PFS 率	18 カ月 PFS 率
FOLFIRINOX 法	6.4 カ月 (5.5-7.2)	52.8%	12.1%	3.3%
GEM 単独投与	3.3 カ月 (2.2-3.6)	17.2%	3.5%	0%

(Kaplan-Meier 法)

## v) 投与サイクル数

	FOLFIRINOX 法	GEM 単独投与
投与サイクル数 中央値 (範囲)	10 (1-47)	6 (1-26)

## vi) 相対投薬強度

薬 剤	相対投薬強度 (中央値) (%)
オキサリプラチン	78
イリノテカン塩酸塩水和物	81
フルオロウラシル	82
ゲムシタビン塩酸塩	100

## f) 安全性

## 有害事象

安全性解析対象症例において発現率 5%以上の主な Grade 3、4 の有害事象は次のとおりである。

	FOLFIRINOX 法 (n=171)	GEM 単独投与 (n=171)
	発現例数/症例数 (%)	
好中球数減少	75/164 (45.7)	35/167 (21.0)
発熱性好中球減少症	9/166 (5.4)	2/169 (1.2)
血小板数減少	15/165 (9.1)	6/168 (3.6)
貧血	13/166 (7.8)	10/168 (6.0)
疲労	39/165 (23.6)	30/169 (17.8)
嘔吐	24/166 (14.5)	14/169 (8.3)
下痢	21/165 (12.7)	3/169 (1.8)
末梢性感覚ニューロパシー	15/166 (9.0)	0/169
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12/165 (7.3)	35/168 (20.8)
静脈炎	11/166 (6.6)	7/169 (4.1)

1) Conroy T, et al. : N Engl J Med 2011;364(19):1817-1825

12) 社内資料：膵癌 FOLFIRINOX 法に関する資料

⑨膵癌に対する国内第Ⅱ相試験（国内 FOLFIRINOX 試験）<sup>13)</sup>

## a) 対象

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌患者 36 例

選択基準

- (1) 腺癌又は腺扁平上皮癌であることが病理学的検査にて確認され、浸潤性膵管癌と考えられる症例
- (2) 20 歳以上 75 歳以下の症例
- (3) ECOG Performance status (PS) が 0~1 である症例
- (4) 登録日より少なくとも 8 週間以上の生存が期待される症例
- (5) 登録前の画像データで、RECIST による測定可能病変\*を有する遠隔転移例
- (6) 登録前 7 日以内の主要臓器（骨髄、肝、腎）機能について、以下の基準を満たす症例

ヘモグロビン 9.0g/dL 以上

白血球数 10,000/mm<sup>3</sup> 以下

好中球数 2,000/mm<sup>3</sup> 以上

血小板数 100,000/mm<sup>3</sup> 以上

総ビリルビン 施設基準値上限以下

AST、ALT 施設基準値上限の 2.5 倍以下

血清クレアチニン 1.2mg/dL 以下

CRP 2.0mg/dL 以下

\* ヘルカル CT 等の画像診断による 1 方向測定が可能な長径 1cm 以上（長径はスライス厚の 2 倍以上の長さでなければならない）の病変とする。

ただし、2 つの遺伝子多型 (*UGT1A1*\*6, *UGT1A1*\*28) について、いずれかをホモ接合体 (*UGT1A1*\*6/\*6, *UGT1A1*\*28/\*28) 又はいずれもヘテロ接合体 (*UGT1A1*\*6/\*28) としてもつ症例は除外する。

## b) 目的

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する FOLFIRINOX 法の有効性及び安全性について検討する

## c) 試験方法

中央登録方式による多施設共同オープン試験（第Ⅱ相臨床試験）

主要評価項目	抗腫瘍効果（奏効率：RR）
副次評価項目	無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、有害事象

評価方法

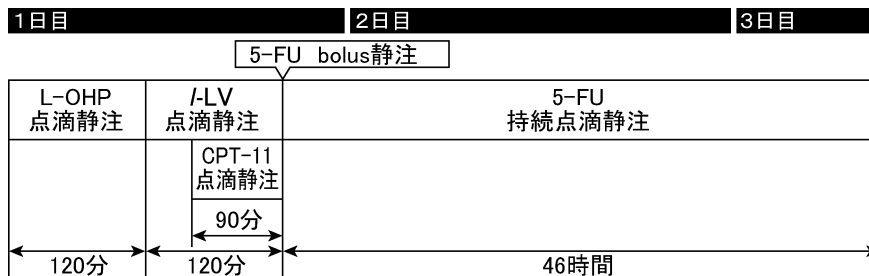
抗腫瘍効果は RECIST Ver.1.0、有害事象は CTCAE Ver.4.0 を用いた

## d) 投与方法

FOLFIRINOX 法

オキサリプラチン（L-OHP）	85mg/m <sup>2</sup> 2 時間点滴静注	2 週間隔投与
イリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11）	180mg/m <sup>2</sup> 90 分点滴静注	
レボホリナートカルシウム（I-LV）	200mg/m <sup>2</sup> 2 時間点滴静注	
フルオロウラシル（5-FU）	400mg/m <sup>2</sup> bolus 静注	
フルオロウラシル	2,400mg/m <sup>2</sup> 46 時間持続点滴静注	

(FOLFIRINOX 法の投与スケジュール)



e) 結果

(最終症例の登録から6カ月経過した時点でデータをカットオフし、中間解析を実施)

i) 患者背景

症例数		36	
性別	例数 (%)	男性	24 (66.7)
		女性	12 (33.3)
年齢 (登録時)	例数 (%)	< 65	29 (80.6)
		65 ≤	7 (19.4)
		中央値 (範囲)	61.5 (27-71)
PS (登録時)	例数 (%)	0	21 (58.3)
		1	15 (41.7)
組織診断名・細胞診断名	例数 (%)	腺癌	33 (91.7)
		腺扁平上皮癌	3 (8.3)
原発巣	例数 (%)	なし	1 (2.8)
		あり	35 (97.2)
		膵頭部	7 (19.4)
		膵体部	12 (33.3)
		膵尾部	9 (25.0)
		体尾部	7 (19.4)
標的病変	例数 (%)	肝	30 (83.3)
		リンパ節	11 (30.6)
ステント・ドレナージ (胆道)	例数 (%)	なし	30 (83.3)
		あり	6 (16.7)
UGT1A1 (*6/*28)	例数 (%)	野生型/野生型	25 (69.4)
		野生型/ヘテロ型	6 (16.7)
		ヘテロ型/野生型	5 (13.9)

ii) 抗腫瘍効果

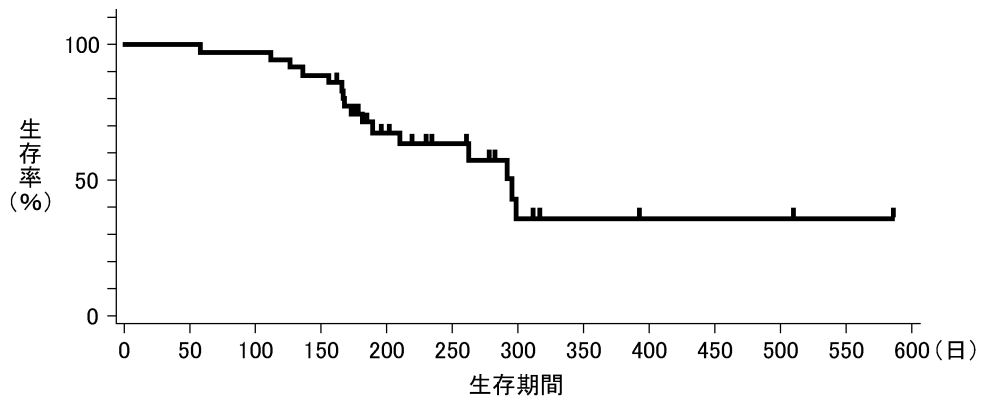
FOLFIRINOX法では、38.9% (14/36例) の奏効率、69.4% (25/36例) の病勢コントロール率が認められた。

	CR	PR	SD	PD	評価不能	奏効率 (%) (CR+PR/適格例)	病勢コントロール率 (%) (CR+PR+SD/適格例)
FOLFIRINOX法	0	14	11	10	1	38.9 (14/36) [23.1-56.5]	69.4 (25/36) [51.9-83.7]

[ ] : 95%信頼区間

## iii) 生存期間

FOLFIRINOX 法で、296.0 日（9.7 ヲ月）の生存期間中央値が認められた。



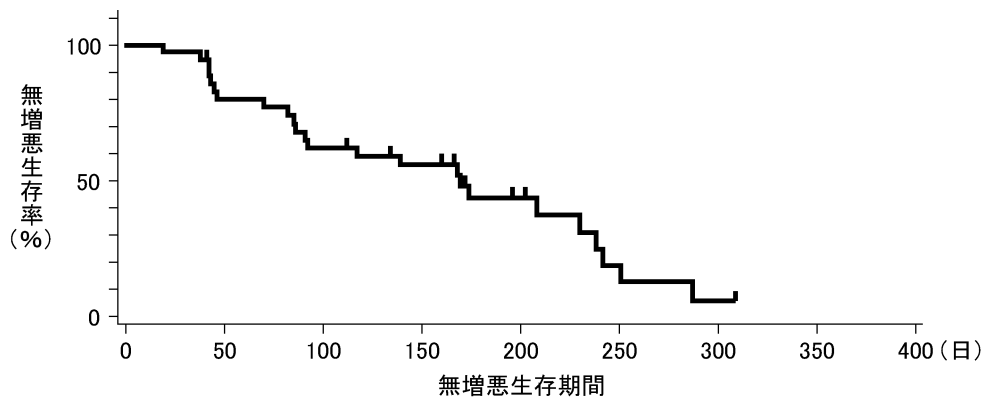
at risk数 36 36 35 32 17 12 5 3 2 2 2 1 0

	生存期間中央値	6 ヲ月生存率	12 ヲ月生存率	18 ヲ月生存率
FOLFIRINOX 法	296.0 日（9.7 ヲ月）	71.2%	36.0%	36.0%
95%信頼区間	210.0（6.9 ヲ月） - 推定不能	53.0-83.4	15.1-57.6	15.1-57.6

(Kaplan-Meier 法)

## iv) 無増悪生存期間

FOLFIRINOX 法で、169.0 日（5.6 ヲ月）の無増悪生存期間（PFS）中央値が認められた。



at risk数 36 27 21 17 8 3 1 0 0

	無増悪生存期間中央値
FOLFIRINOX 法	169.0 日（5.6 ヲ月）
95%信頼区間	91.0-238.0（3.0-7.8 ヲ月）

(Kaplan-Meier 法)

v) 投与サイクル数

	投与サイクル数 (中央値) (範囲)
FOLFIRINOX 法	8.0 (1-18)
オキサリプラチン	6.5 (1-18)
イリノテカン塩酸塩水和物	6.0 (1-17)
レボホリナートカルシウム	8.0 (1-18)
フルオロウラシル (bolus)	1.0 (1-9)
フルオロウラシル (持続静注)	8.0 (1-18)

vi) 相対投薬強度

	相対投薬強度 (中央値) (%)
オキサリプラチン	71.82
イリノテカン塩酸塩水和物	71.11
レボホリナートカルシウム	82.71
フルオロウラシル (bolus+持続静注)	72.85
フルオロウラシル (bolus)	15.86
フルオロウラシル (持続静注)	80.33

f) 安全性

副作用

Grade3 以上の副作用は 83.3% (30 例) に認められ、症状別の主な発現状況は好中球数減少が 77.8% (28 例)、白血球数減少が 44.4% (16 例)、リンパ球数減少、発熱性好中球減少症が 22.2% (8 例)、貧血、食欲減退、血小板数減少、血中ナトリウム減少が 11.1% (4 例) であった。(「VIII.8.(4) 2) 副作用の種類別発現状況 (国内 FOLFIRINOX 試験)」参照)

13) 社内資料：膵癌に対する第 II 相臨床試験

⑩嘔吐軽減に対する臨床的検討<sup>19)</sup>

1) 対象

各種悪性腫瘍患者 (11 例)

2) 目的

本剤投与により発現する嘔吐に対し制吐剤の効果を検討する。

3) 方法

制吐剤は本剤初回投与時に投与する。

①本剤投与 90 分前にロラゼパム 1.5mg 経口投与する。

②本剤投与 30 分前にメトクロプラミド 1mg/kg、デキサメタゾン 10mg を生理食塩液 100mL に希釈し、20 分点滴静脈内投与する。

③本剤投与 90 分、24 時間、48 時間、72 時間後、メトクロプラミド 1mg/kg を生理食塩液 100mL に希釈し、20 分点滴静脈内投与する。

4) 結果

対象 11 例に対し 10 例に有効であったことから、本剤による嘔吐に対し、メトクロプラミドを中心とした制吐療法が有効であることが示唆された。

19) 厚生省薬務局審査課編：新医薬品承認審査概要 (SBA) No.1 (改訂版)

塩酸イリノテカン 1995, 日本公定書協会

⑪作用発現時間<sup>5-11)</sup>

奏効例における PR、CR までの日数及び総投与量（後期第Ⅱ相臨床試験）

疾患名	PR 症例			CR 症例		
	例数	日数	総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	例数	日数	総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )
小細胞肺癌	11	21 (12- 57)	400 (200- 900)	2	28、34	500、600
非小細胞肺癌	23	27 ( 6- 65)	400 (100- 800)	—	—	—
子宮頸癌	8	38 (11- 85)	425 (150- 600)	5	66 (7-114)	500 (100-1,200)
卵巣癌	13	31 (10- 77)	400 (150- 800)	—	—	—
胃癌	14	31 (11- 405)	320 (150- 2,100)	—	—	—
結腸・直腸癌	17	50 ( 9-120)	450 (150- 1,200)	—	—	—
乳癌	14	32 ( 7-108)	335 (180- 800)	1	119	952
有棘細胞癌	11	21 (14- 41)	300 (200- 400)	2	13、38	100、400
悪性リンパ腫	26*	10 ( 2- 61)	200 (110- 360)	9	27 (9-118)	360 (240- 800)

\*PR+CR 例数

中央値（範囲）

⑫作用持続時間<sup>5-11)</sup>

奏効例における PR 及び CR の持続期間（後期第Ⅱ相臨床試験）

疾患名	PR 症例		CR 症例	
	例数	日数	例数	日数
小細胞肺癌	11	50 (31-116)	2	28、108
非小細胞肺癌	23	70 (29-170)	—	—
子宮頸癌	8	80 (32-239)	5	75 (34-108)
卵巣癌	13	79 (29-228)	—	—
胃癌	14	68 (32-644+)	—	—
結腸・直腸癌	17	127 (49-353)	—	—
乳癌	14	67+ (29-477)	1	155
有棘細胞癌	11	36 (28- 91+)	2	40、46
悪性リンパ腫	26*	63 (28-563+)	9	61 (30-449+)

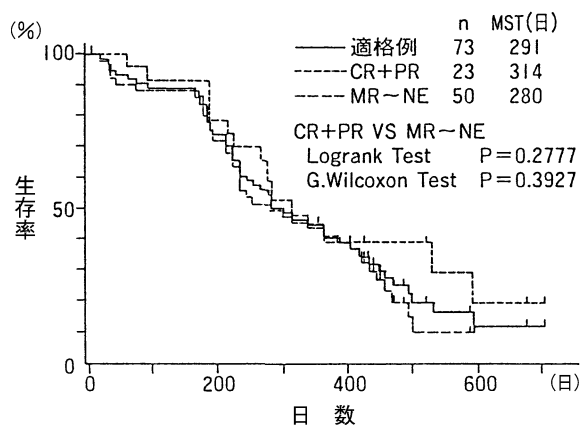
\*PR+CR 例数

中央値（範囲）

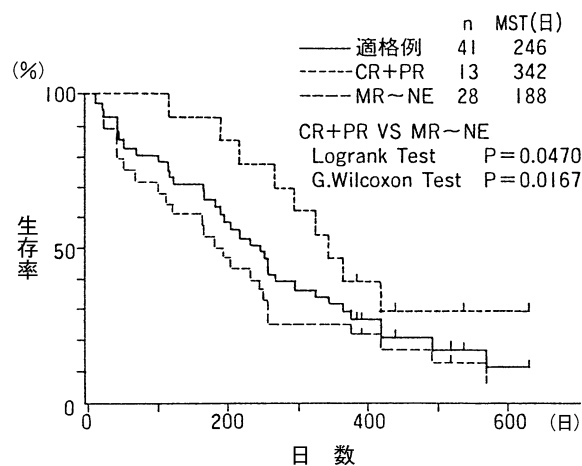
## &lt;参考：適応症における生存期間（後期第Ⅱ相臨床試験）&gt;

化学療法による治療は、腫瘍縮小効果が最終的に生存期間の延長に寄与することを期待して実施されることから、参考までに適応症である非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、有棘細胞癌及び悪性リンパ腫の適格例について Kaplan・マイヤー法により算出した累積生存曲線を以下に示す。ただし、後期第Ⅱ相臨床試験において生存期間は、プライマリーエンドポイントではないことから、本結果は評価データとはしていない。

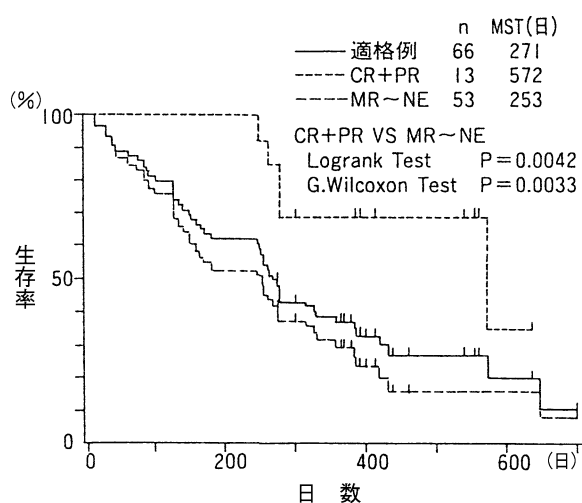
a) 非小細胞肺癌（初回治療例）



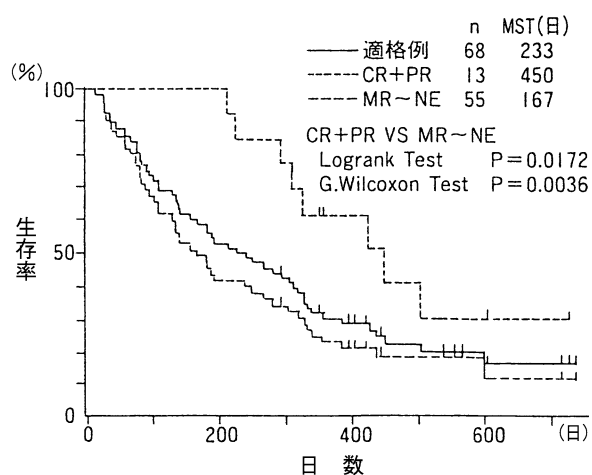
b) 小細胞肺癌



c) 子宮頸癌



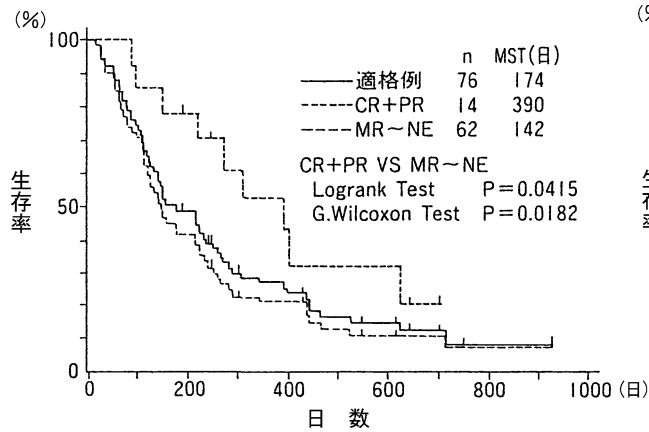
d) 卵巣癌



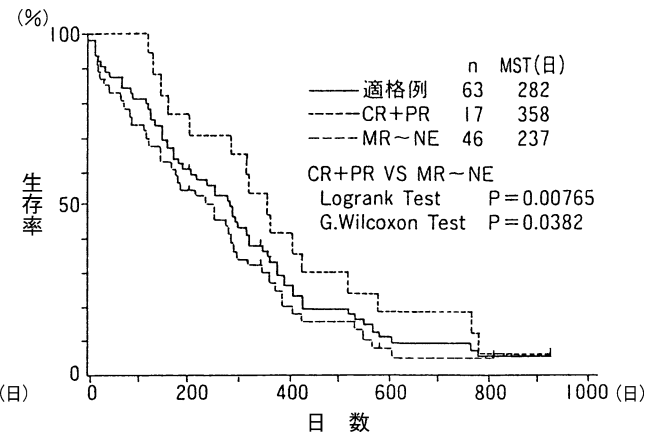
イリノテカン塩酸塩水化物の後期第Ⅱ相臨床試験における生存曲線



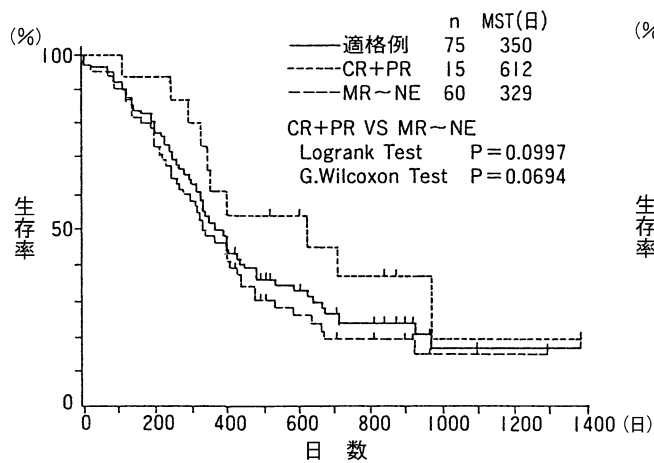
e) 胃癌



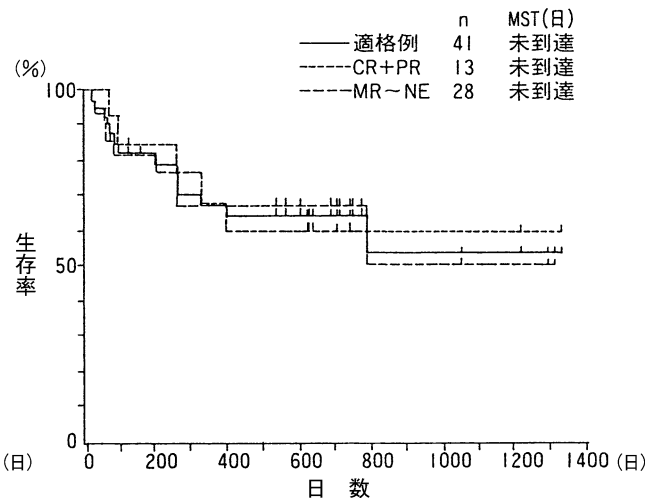
f) 結腸・直腸癌



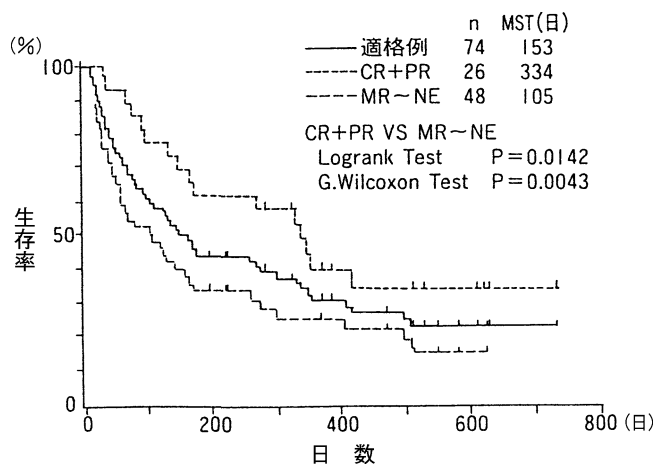
g) 乳癌



h) 有棘細胞癌



i) 悪性リンパ腫



イリノテカン塩酸塩水合物の後期第II相臨床試験における生存曲線

(6)治療的使用

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

使用成績調査

調査票収集症例数は、1,204 施設における全投与症例数 14,802 例に対して 13,935 例の 94.1%であった。投与前の PS では、PS 0～1 の症例が 84%を占め、前治療では、何らかの化学療法を実施していた症例が 64%を占めた。日本で承認されている主な癌腫への使用割合は、非小細胞肺癌(32%)、結腸・直腸癌(16%)、卵巣癌(15%)、小細胞肺癌(14%)であった。各癌腫における最も多い投与方法は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌においてはシスプラチンとの併用(それぞれ、38%、46%)、卵巣癌においてはシスプラチンあるいはマイトマイシン C との併用(いずれも 30%)、結腸・直腸癌においては単独投与(51%)であった。

副作用情報は、13,935 例から延べ 59,280 件が収集され、副作用発現症例率は 89% (12,366/13,935 例)であった。主な副作用(グレード 3 以上)は、白血球減少(単独: 23.8%、併用: 38.3%)、血小板減少(6.5%、14.3%)などの骨髄機能抑制、下痢(10.2%、10.0%)などの消化管障害であった。また、腸管麻痺(グレード 3 以上: 0.5%)、間質性肺炎(0.3%)も報告された。

非小細胞肺炎に対する第Ⅲ相臨床試験

「V.3.(2) 2) 非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験」参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

本剤は、薬事法第 79 条第 1 項の規定により一部承認事項変更申請に対する承認(効能追加)の付帯条件として、再審査期間の終了(2000 年 1 月 18 日)までの間、本剤が投与された全症例を市販後調査の対象として全投与症例を対象とすることが求められ、全投与症例を対象とした使用成績調査を実施した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ノギテカン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

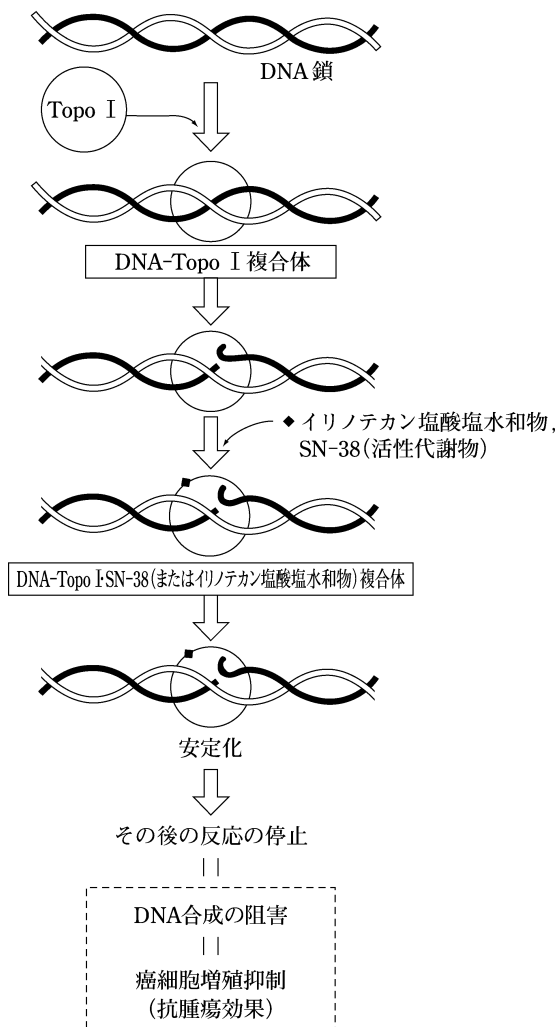
イリノテカン塩酸塩水和物は、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシン（CPT）から合成された抗悪性腫瘍剤である<sup>26)</sup>。本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に加水分解されるプロドラッグである<sup>27)</sup>。

(1)作用部位・作用機序<sup>27)</sup>

DNAトポイソメラーゼは、DNA鎖の切断と再結合という触媒反応を行い、DNAの高次構造を変換する酵素であり、I型、II型に大別され、I型はDNAの単鎖切断・再結合を、II型は二重鎖切断・再結合を行う<sup>28)</sup>。本剤は、I型DNAトポイソメラーゼ（Topo I）を阻害することによって、DNA合成を阻害する。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

## イリノテカン塩酸塩水和物及び活性代謝物SN-38のTopo I阻害作用

Topo IはDNAに結合したのち二本鎖DNAのうち一方を切断するが、この際イリノテカン塩酸塩水和物又はSN-38がTopo Iと複合体を形成し、その複合体を安定化させることによりDNAの再結合が阻害されると考えられている。



## (2)薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*における細胞増殖抑制効果

## ①イリノテカン塩酸塩水和物及び関連化合物の細胞増殖抑制効果

マウス白血病細胞 (L1210、P388)、ラット乳癌細胞 (Walker256) ならびに各種ヒト腫瘍細胞 (鼻咽腔癌 KB、白血病 RPMI8402、卵巣癌 HOC-21、乳癌 MDA-MB-231、胃癌 MKN-28 及び肺癌 QG-56) に対する細胞増殖阻害活性は、イリノテカン塩酸塩水和物自体よりその代謝物 SN-38 の方がおよそ 100～数 1000 倍強く、イリノテカン塩酸塩水和物は SN-38 のプロドラッグであると考えられる。

## イリノテカン塩酸塩水和物及び関連化合物の細胞増殖阻害活性

培養細胞系	IC <sub>50</sub> (nmol/L)*				
	イリノテカン 塩酸塩水和物	SN-38	SN-38G	CPT	ADM
L1210	8,110	8.73	424	10.6	32.4
P388	4,780	6.88			7.88
Walker256	7,140	4.45		13.0	103
KB	1,600	0.907	101	2.82	8.97
RPMI8402	1,570	1.10		1.74	34.0
HOC-21	34,560	92.9			59.3
MDA-MB-231	34,120	349			133
MKN-28	27,500	69.0			54.3
QG-56	5,820	4.76			47.2

空欄は未実施

\*IC<sub>50</sub>: 増殖細胞数に細胞播種数を加えた細胞数を 1/2 にする薬剤濃度

## ②イリノテカン塩酸塩水和物及び活性代謝物 SN-38 の各種ヒト腫瘍細胞に対する細胞増殖抑制効果

イリノテカン塩酸塩水和物及び SN-38 の *in vitro*における細胞増殖阻害活性を各種ヒト腫瘍細胞株について検討した。SN-38 は各種ヒト腫瘍細胞株に対しイリノテカン塩酸塩水和物より約 200～1,000 倍強い活性を示した。また、アドリアマイシン (ADM) 耐性株や多剤耐性 (MDR) 株に対しても細胞増殖阻害活性を示した。

## イリノテカン塩酸塩水和物及び SN-38 のヒト造血器腫瘍株に対する細胞増殖阻害活性

細胞株	起 源	IC <sub>50</sub> 値	
		イリノテカン 塩酸塩水和物 (ng/mL)	SN-38 (ng/mL)
骨髄細胞株			
K562	慢性骨髄性白血病急性転化	300	0.64
K562/ADM	K562 アドリアマイシン耐性株 (MDR)	14,100	3.90
ML-1	急性骨髄性白血病	350	0.74
HL-60	急性前骨髄球性白血病	940	2.15
PL-21	急性前骨髄球性白血病	150	0.25
P-31/FUJ	急性単球性白血病	880	0.98
THP-1-0	急性単球性白血病	850	0.64
P39/TSU	急性骨髄単球性白血病	1,180	0.96
EoL-E5	好酸球性白血病	820	0.61
KMOE-2	赤白血病	600	0.58
HEL	赤白血病 (MDR)	400	1.65
KOPM28	慢性骨髄性白血病	800	0.96
KYO-1	慢性骨髄性白血病急性転化 (MDR)	4,120	1.90
CMK	急性巨核球性白血病急性転化 (MDR)	1,210	2.25
U937	びまん性組織球性リンパ腫	920	0.94
T 細胞株			
RPMI8402	急性リンパ性白血病	350	0.19
HPB-ALL	急性リンパ性白血病	720	0.40
P12/ICH	急性リンパ性白血病	210	0.25
MOLT-3	急性リンパ性白血病	1,010	0.68
MOLT-4B	急性リンパ性白血病	130	0.25
ATL-1K	成人 T 細胞白血病	1,710	2.60
B 細胞株			
P3HR-1	バーキットリンパ腫	150	0.30
Raji	バーキットリンパ腫	250	0.15
P32/ISH	バーキットリンパ腫	400	0.15
A5/TAK	非ホジキンリンパ腫	520	0.15
BALL-1	急性リンパ性白血病	360	0.22
U266	多発性骨髄腫	330	0.76
非 T、非 B 細胞株			
Reh	急性リンパ性白血病	620	0.31
KM-3	急性リンパ性白血病	370	0.30
P30/OHK	急性リンパ性白血病	570	0.50

MDR : Multi-Drug Resistant Cell Line (多剤耐性株)

## イリノテカン塩酸塩水和物及び SN-38 のヒト消化器癌細胞株に対する細胞増殖阻害活性

細胞株	組織学的分類	IC <sub>50</sub> 値	
		イリノテカン 塩酸塩水和物 (ng/mL)	SN-38 (ng/mL)
胃癌細胞株			
KATOIII	印環細胞癌	850	0.51
MKN45	低分化型腺癌	510	0.54
NEDATE	低分化型腺癌	30	0.39
TMK-1	低分化型腺癌	950	0.84
KWS- I	低分化型腺癌	440	0.23
MKN28	中分化型腺癌	1,600	0.79
MKN74	中分化型腺癌	1,150	0.85
MKN1	腺扁平上皮癌	1,080	0.85
MKN7	高分化型腺癌	390	0.65
大腸癌細胞株			
Colo201	腺癌	590	0.76
Colo320	中分化型腺癌 (MDR)	1,600	0.72
DLD-1	中分化型腺癌 (MDR)	1,800	1.35
LoVo	腺癌 (MDR)	1,080	1.50
WiDr	腺癌	1,150	0.71

MDR : Multi-Drug Resistant Cell Line (多剤耐性株)

## ③イリノテカン塩酸塩水和物及び活性代謝物 SN-38 ならびにゲムシタビン塩酸塩のヒト膵癌由来細胞株に対する細胞増殖抑制効果

イリノテカン塩酸塩水和物及びその活性代謝物 SN-38 ならびにゲムシタビン塩酸塩 (GEM) の *in vitro* における細胞増殖阻害活性をヒト膵臓癌細胞 4 株を用いて検討した。

その結果、検討したすべての細胞株に対して、SN-38 は、イリノテカン塩酸塩水和物より約 140~4,000 倍強い増殖阻害活性を示した。GI<sub>50</sub>\* 値を指標として、ヒト膵臓癌細胞 4 株に対する SN-38 とゲムシタビン塩酸塩の増殖阻害活性を比較すると、2 株 (BxPC-3、SUIT-2) でほぼ同等であり、他の 2 株 (SPA、PANC-1) では SN-38 が約 5~35 倍強かった。

## ヒト膵癌由来細胞株に対するイリノテカン塩酸塩水和物及び SN-38 の細胞増殖阻害活性

細胞株	GI <sub>50</sub> 値 (ng/mL)		
	イリノテカン塩酸塩水和物	SN-38	GEM
BxPC-3	4,250±225	1.51±0.185	1.12±0.0491
PANC-1	39,000±1,490	279±45.0	>10,000
SPA	3,240±535	0.833±0.310	4.31±0.419
SUIT-2	737±67.3	0.324±0.0225	0.265±0.0674

平均値±標準誤差、n=3

\*GI<sub>50</sub> : 薬剤添加群における増殖細胞数を対照群の増殖細胞数の 1/2 にする薬剤濃度

## ④イリノテカン塩酸塩水和物及び活性代謝物 SN-38 のヒト悪性リンパ腫ならびにヒト悪性黒色腫細胞株に対する細胞増殖抑制効果

イリノテカン塩酸塩水和物及びその活性代謝物 SN-38 ならびに対照薬剤の *in vitro* における細胞増殖阻害活性をヒト悪性リンパ腫細胞株 (MC116)、パーキットリンパ腫細胞株 (Daudi) 及びヒト悪性黒色腫細胞株 (HMV-1、HMV-2) を用いて検討した。その結果 SN-38 はイリノテカン塩酸塩水和物の約 550

～2,200 倍の活性を有し、TXL 及び VCR と同等の活性を示した。

#### イリノテカン塩酸塩水和物、SN-38 及び対照薬剤の *in vitro* における細胞増殖阻害活性

細胞株	GI <sub>50</sub> 値 (ng/mL)*						
	SN-38	イリノテカン 塩酸塩水和物	TXL	DTIC	ADM	VCR	VP-16
MC-116	1.12	862	2.96	1,590	3.33	0.63	128
Daudi	0.58	471	5.49	8,360	7.56	0.67	130
HMV-1	4.13	2,330	2.67	69,000	10.3	2.35	473
HMV-2	3.36	7,510	7.28	13,400	20.5	15.7	257

\*GI<sub>50</sub>: 薬剤添加群における増殖細胞数を対照群の増殖細胞数の 1/2 にする薬剤濃度

#### ⑤ ヒト消化器腫瘍及び各種再発腫瘍の初代培養細胞に対するイリノテカン塩酸塩水和物及び活性代謝物 SN-38 の感受性試験<sup>29)</sup>

ヒト腫瘍組織より得られた消化器腫瘍細胞 7 種と各種再発腫瘍細胞 4 種についてイリノテカン塩酸塩水和物及び活性代謝物 SN-38 ならびに対照薬剤の感受性を Contact-Sensitive Plate (CSP) 培養での <sup>3</sup>H-thymidine の取り込みにより細胞生存率を求めて検討した。SN-38 は臨床で得られる最高血漿中濃度以下で消化器腫瘍細胞及び各種再発腫瘍細胞に対し細胞増殖阻害作用を示した。

#### イリノテカン塩酸塩水和物、SN-38 及び対照薬剤のヒト消化器腫瘍ならびに各種再発腫瘍の初代培養細胞に対する感受性

細胞の起源	イリノテカン 塩酸塩水和物	SN-38	ADM	MMC	CDDP	5-FU
	3.13	0.025	0.04	0.1	0.02	0.6
細胞生存率 (%)						
消化器腫瘍細胞						
1 盲腸 高分化型腺癌	59	60	67	74	120	101
2 直腸 中分化型腺癌	100	89	102	109	100	99
3 直腸 高分化型腺癌	105	80	n.d.	n.d.	84	109
4 直腸 高分化型腺癌	89	73	107	n.d.	n.d.	n.d.
5 胃 平滑筋肉腫	68	74	59	69	n.d.	76
6 胃 高分化型腺癌	100	38	n.d.	n.d.	89	n.d.
7 胃 粘液腺癌	64	68	n.d.	52	71	109
平均	84	69	84	76	93	99
再発腫瘍細胞						
1 再発乳癌	63	75	61	61	65	66
2 再発胃癌	46	72	n.d.	n.d.	n.d.	49
3 再発卵巣癌	99	59	61	83	118	123
4 再発肛門癌	107	97	108	95	97	99
平均	79	76	77	80	93	84

細胞生存率 75% 以下は感受性ありと評価、薬剤濃度:  $\mu\text{g/mL}$ , n.d. は未施行

細胞生存率 (%) = (制癌剤投与群の cpm - CSP の cpm) / (対照群の cpm - CSP の cpm) × 100

cpm: <sup>3</sup>H-thymidine による放射活性

2) *in vivo*における抗腫瘍効果

本剤は移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。

①マウス、ラット移植腫瘍に対する効果<sup>30,31)</sup>

マウスの各種実験腫瘍 (L1210 白血病、P388 白血病、S180 肉腫、Meth A 線維肉腫、Lewis 肺癌 (3LL) 及び B16 メラノーマ) ならびにラットの実験腫瘍 Walker256 癌肉腫に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果を検討した結果、腹腔内あるいは皮下に移植した腫瘍に対して、静脈内投与総投与量 6.25~200mg/kg で抗腫瘍効果を示した。

各種実験腫瘍に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果

総投与量 (mg/kg)	T/C (%) * (生存匹数)						
	Walker256	S180	Meth A	3 LL	B16	L1210	P388
6.25	125 (0/6)	148 (0/6)	116 (0/6)	105 (0/6)	101 (0/6)	115 (0/6)	133 (0/6)
腹水型腫瘍							
12.5	158 (0/6)	177 (0/6)	117 (0/6)	118 (0/6)	108 (0/6)	122 (0/6)	140 (0/6)
25	159 (0/6)	220 (0/6)	123 (0/6)	114 (0/6)	108 (0/6)	157 (0/6)	162 (0/6)
50	194 (0/6)	325 (3/6)	152 (0/6)	122 (0/6)	113 (0/6)	172 (0/6)	190 (0/6)
100	201 (0/6)	387 (3/6)	217 (0/6)	139 (0/6)	118 (0/6)	215 (0/6)	225 (0/6)
200	199 (3/6)	— (6/6)	288 (0/6)	148 (0/6)	128 (0/6)	243 (0/6)	248 (0/6)
400	72 (0/6)	8 (1/6)	9 (1/6)	228 (1/6)	147 (0/6)	48 (0/6)	12 (0/6)

総投与量 (mg/kg)	I. R. (%) ** (治癒匹数)			T/C (%) * (生存匹数)	
	Walker256	S180	Meth A	3 LL	B16
12.5		34.5 (0/10)	30.8 (0/10)	110 (0/6)	98 (0/6)
固形腫瘍					
25		53.6 (0/10)	37.6 (0/10)	149 (2/6)	115 (0/6)
50	79.8	67.3 (0/10)	57.9 (0/10)	118 (2/6)	103 (0/6)
100	86.9	88.2 (1/10)	71.9 (0/10)	116 (4/6)	107 (0/6)
200	92.3	98.2 (4/10)	93.2 (0/10)	166 (3/6)	109 (0/6)
400	Toxic	Toxic	Toxic	— (6/6)	103 (0/6)

イリノテカン塩酸塩水和物は腫瘍移植後 1、5 及び 9 日目に静脈内にて投与。空欄は未実施。

$$* T (\text{tested}) / C (\text{control}) : \text{延命率} (\%) = \frac{\text{処置群の平均生存日数}}{\text{対照群の平均生存日数}} \times 100$$

なお、観察期間以上生存した個体は生存期間の算出から除外した。

観察期間 : L1210、P388 : 移植後 40 日間

Walker256、S180、Meth A、3LL、B16 : 移植後 60 日間

\*\* 10 匹/群

I. R. (inhibition rate) : 腫瘍増殖阻害率 (%)

$$= \left( 1 - \frac{\text{処置群の平均腫瘍重量 (g)}}{\text{対照群の平均腫瘍重量 (g)}} \right) \times 100$$



## ②ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍に対する効果

イリノテカン塩酸塩水和物は静脈内投与により、種々のヌードマウス可移植性ヒト腫瘍 Co-4 (大腸癌)、MX-1 (乳癌)、QG-56 (肺癌)、St-15 (胃癌)、SC-6 (胃癌) の増殖を強く抑制し、また MX-1、St-15 に対しては ADM より高い効果を示した<sup>32)</sup>。各種ヒト消化器腫瘍に対するイリノテカン塩酸塩水和物と VP-16 の抗腫瘍効果を比較検討したところ、イリノテカン塩酸塩水和物は Col-3-JCK を除く各種移植細胞株に対し、強い増殖抑制効果を示した。一方、VP-16 はこれら 10 種の細胞系に対し無効であった。さらに SCC (有棘細胞癌)<sup>33)</sup> 及び SK-14 (悪性黒色腫)<sup>34)</sup> においても強い増殖抑制効果が認められた。また、ヒト未分化型胃癌細胞及び OUR-20 (腎癌) に対しても優れた効果を示した。

## ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍によるイリノテカン塩酸塩水和物及び各種抗悪性腫瘍剤の抗腫瘍効果

腫瘍	投与スケジュール	薬剤	総投与量 (mg/kg)	I. R. (%)
Co-4 (大腸癌)	qd×1	イリノテカン塩酸塩水和物	100	75.4 **
		ADM	8	60.1 *
		CDDP	9	91.3 **
MX-1 (乳癌)	qd×1	イリノテカン塩酸塩水和物	100	63.1
		ADM	8	42.6
		CDDP	9	31.7
		MMC	6	100 **
	q4d×3	イリノテカン塩酸塩水和物	200	100 ***#
ADM		20	65.4	
QG-56 (肺癌)	q4d×3	イリノテカン塩酸塩水和物	200	56.6 **
		ADM	20	28.7
St-15 (胃癌)	qd×1	イリノテカン塩酸塩水和物	120	64.3 ***#
		ADM	8	18.9
	q4d×3	イリノテカン塩酸塩水和物	200	94.4 ***#
ADM		20	68.0 *	
SC-6 (胃癌)	qd×1	イリノテカン塩酸塩水和物	100	-1.6
		ADM	8	31.9
		CDDP	9	21.0
	q4d×3	イリノテカン塩酸塩水和物	200	80.0 **
		ADM	20	69.5 **

・各薬剤は静脈内に 1 回 (qd×1) 又は 4 日ごとに 3 回 (q4d×3) 投与 (n=5~6)。

qd : quaque die (1 日毎) の略、q4d : quaque 4 die (4 日毎) の略

・I. R. (腫瘍増殖阻害率) の統計学的有意差検定には Williams-Wilcoxon test を用いた。

・\* p<0.05、\*\* p<0.01 (対照群に対して)、# p<0.05 (ADM に対して)

・対照群は未処置

ヌードマウス可移植性各種ヒト消化器腫瘍に対する  
イリノテカン塩酸塩水和物及び VP-16 の抗腫瘍効果<sup>35)</sup>

腫瘍	I. R. (%)	
	イリノテカン 塩酸塩水和物	VP-16
SC-1-NU (胃癌)	98.1	35.2
H-111 (胃癌)	90.9	-104.3
SC-6-JCK (胃癌)	83.7	26.3
HY-1 (胃癌)	100.0	-7.1
CC-2-NU (大腸癌)	75.9	-43.0
Col-5-JCK (大腸癌)	85.2	31.6
CC-3-NU (大腸癌)	100.0	-104.3
HT-29 (大腸癌)	88.5	10.3
CC-4-NU (大腸癌)	88.7	21.2
Col-3-JCK (大腸癌)	10.7	11.7

各薬剤 30mg/kg を 1 週間に 3 回投与した。

ヌードマウス可移植性有棘細胞癌及び悪性黒色腫に対する  
イリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果

腫瘍 (投与スケジュール)	総投与量	腫瘍重量 (mg, mean±S.D.)	抑制率 (%)
有棘細胞癌 (q4d×3)	400mg/kg	219.7±44.0	89.1**
	200mg/kg	604.4±254.4	67.6*
	100mg/kg	1,129.8±811.6	40.2
	0.9% NaCl	1,750.2±658.9	
悪性黒色腫 (q4d×3)	400mg/kg	90.0±65.4	84.5*
	200mg/kg	39.6±38.6	88.8**
	100mg/kg	97.2±58.9	83.0*
	0.9% NaCl	1,103.5±702.4	

イリノテカン塩酸塩水和物を有棘細胞癌移植マウスに対し移植後 15 日目から、悪性黒色腫移植マウスに対し移植後 17 日目から、day1、5、9 の 3 回静脈内投与した。(n=5)

腫瘍重量は  $a \times b^2 / 2$  (a: 長径、b: 短径) により求めた。

対照群との統計学的有意性については Student の t 検定により分析した。

\*p<0.05、\*\*p<0.01

③Subrenal Capsule Assay (SRC 法) による評価<sup>36)</sup>

SRC 法により、イリノテカン塩酸塩水和物のヒト悪性腫瘍に対する感受性を検討した結果、子宮頸癌、肺癌では例数が少ないものの全例に、卵巣癌では 56%に、50%以上の腫瘍増殖阻害率が認められた。

## SRC 法による各種悪性腫瘍に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果

腫瘍	症例数	腫瘍増殖阻害率		感受性率* (%)
		≥50%	<50%	
子宮頸癌	2	2	0	100
肺癌	2	2	0	100
卵巣癌	18	10	8	56
肉腫	2	1	1	50
悪性リンパ腫	4	1	3	25
乳癌	6	0	6	0

$$* \text{感受性率} = \frac{\text{腫瘍増殖阻害率 50\%以上例数}}{\text{総症例数}}$$

3) 転移抑制効果<sup>37)</sup>

イリノテカン塩酸塩水和物の転移抑制効果をマウス転移腫瘍モデルを用いて検討した結果、C26 (大腸癌) の高転移変異株である C26NL-17 ならびに B16 (メラノーマ) の高転移変異株である B16-F10 及び B16-BL6 を用いた実験的肺転移系に対して用量依存的に (総投与量の増加につれて)、また、C26 の高転移変異株である C26NL-22 及び 3LL (肺癌) を用いた腫瘍切除後の自然肺転移系に対しても転移抑制効果を示した。

## 実験的肺転移に対する転移抑制効果

総投与量 (mg/kg)	C26NL-17		B16-F10		B16-BL6	
	肺転移数 mean±S.D.	抑制率 (%)	肺転移数 mean±S.D.	抑制率 (%)	肺転移数 mean±S.D.	抑制率 (%)
対照群	131±15	—	65±17	—	67±23	—
25	41±6**	69	54±22	17	39±6	42
50	31±3**	76	38±9*	42	23±7*	66
100	23±4**	82	34±15*	48	24±12*	64
200	12±3**	91	16±3**	75	10±9**	85

イリノテカン塩酸塩水和物は腫瘍移植後 1~5 日目に静脈内投与し、移植後 21 日目に肺転移巣を計測 (n=7)。対照群との統計学的有意差検定には Student の t 検定を用いた。

\*p<0.05、\*\*p<0.001

## C26NL-22 及び 3LL による自然肺転移に対する転移抑制効果

	C26NL-22		3LL	
	肺転移数 mean±S.D.	抑制率 (%)	肺転移数 mean±S.D.	抑制率 (%)
対照群	41±11	—	56±25	—
イリノテカン 塩酸塩水和物	9±4*	78	10±6*	82

原発巣は移植後 14 日目に切除し、イリノテカン塩酸塩水和物 (100mg/kg) は腫瘍移植後 17、20、23 日目に静脈内投与。肺転移巣の数は腫瘍移植後 30 (3LL では 28) 日目に計測 (n=7)、対照群との統計学的有意差検定には Student の t 検定を用いた。\*p<0.01

4) 投与スケジュールによる効果の検討<sup>38)</sup>

マウス L1210 白血病及び Meth A 線維肉腫に対する抗腫瘍効果を種々の投与スケジュールにより検討した結果、総投与量が同一の場合、1 回投与よりも分割投与が、また、連日投与よりも適当な間隔をおく間歌投与がより高い抗腫瘍効果を示した。また、3 回及び 5 回連続投与を 4 日及び 5 日ごとに 3 コース投与する方法では、さらに総投与量の増加が可能となり、広い用量域において生存マウスが高率に認められた。

## イリノテカン塩酸塩水和物の投与スケジュールによる効果の検討

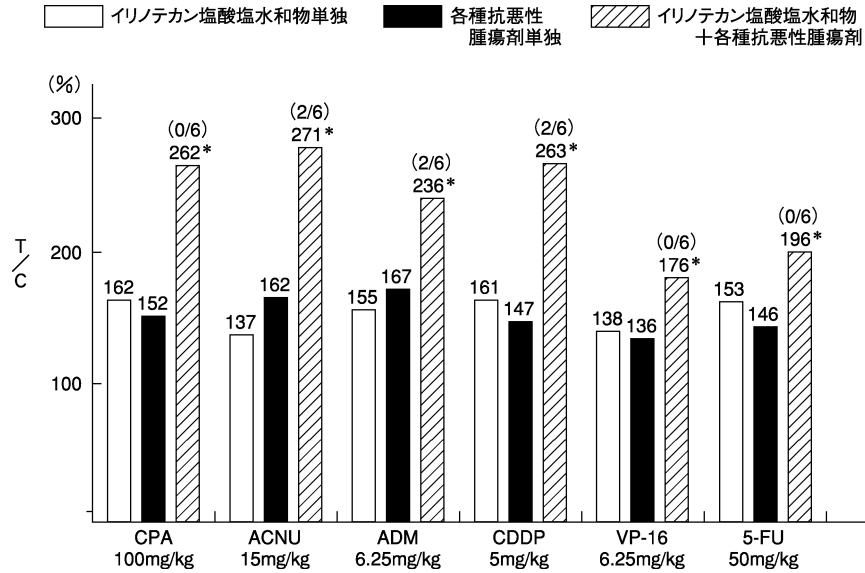
総投与量 (mg/kg)	投与日 (日目)	T/C (%) (生存匹数)				
		1 回投与		連日投与		間歌投与
		+1	+1~+5	+1~+15	+1、 +5、 +9	+ 1~+ 3、 + 7~+ 9、 +13~+15
3.13		131 (0/6)	143 (0/6)		124 (0/6)	
12.5		157 (0/6)	193 (0/6)		174 (0/6)	
25				183 (0/6)		190 (0/6)      153 (0/6)
50		207 (0/6)	310 (0/6)	259 (0/6)	298 (0/6)	262 (0/6)      199 (0/6)
100				331 (0/6)		376 (0/6)      275 (0/6)
200		186 (0/6)	314 (4/6)	372 (1/6)	321 (4/6)	371 (3/6)      361 (5/6)
400		14 (0/6)	111 (0/6)	229 (4/6)	357 (5/6)	386 (5/6)      403 (5/6)
600			93 (0/6)	146 (0/6)	127 (0/6)	— (6/6)      139 (4/6)
800				116 (0/6)	83 (0/6)	162 (3/6)      146 (0/6)
1,000				109 (0/6)		124 (0/6)      134 (0/6)

イリノテカン塩酸塩水和物は腹腔内投与した。空欄は未実施。

( ) 内の数値は 40 日間生存マウス数

5) 各種抗悪性腫瘍剤との併用による抗腫瘍効果の増加<sup>39)</sup>

各種抗悪性腫瘍剤との併用効果をマウス L1210 白血病を用いて検討した結果、イリノテカン塩酸塩水和物 (12.5mg/kg) 及び各種抗悪性腫瘍剤を腫瘍移植後 1、5 及び 9 日目に腹腔内投与するスケジュールで、イリノテカン塩酸塩水和物はシクロホスファミド (CPA)、ニムスチン (ACNU)、ADM、CDDP、VP-16 及び 5-FU との併用により抗腫瘍効果の増強が認められた。



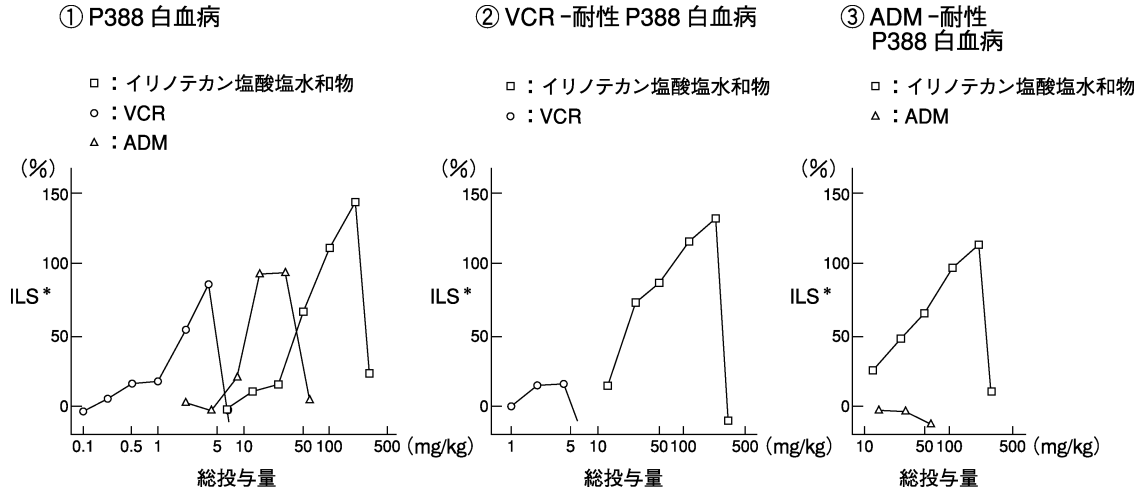
イリノテカン塩酸塩水和物と各種抗悪性腫瘍剤との併用における抗腫瘍効果の増強

( ) 内の数値は 40 日間生存マウス数

\* $p < 0.01$  (t 検定、各種抗悪性腫瘍剤単独群に対して)

6) 多剤耐性細胞に対する交叉耐性<sup>40)</sup>

多剤耐性細胞に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果を検討した結果、VCR 及び ADM 耐性のマウス P388 白血病に対して高い延命効果を示し、種々の多剤耐性細胞株に対しても殺細胞効果を示し、交叉耐性を示さなかった。



イリノテカン塩酸塩水和物の多剤耐性細胞に対する抗腫瘍効果

薬剤はそれぞれ腫瘍移植後、1、5 及び 9 日目に静脈内投与 (n=6)

\* ILS (increase in life span) : 延命効果 (%) =  $\left( \frac{\text{処置群の平均生存日数}}{\text{対照群の平均生存日数}} - 1 \right) \times 100$

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

「V.3.(5) 4)⑪作用発現時間 及び V.3.(5) 4)⑫作用持続時間」参照

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 最高血中濃度到達時間

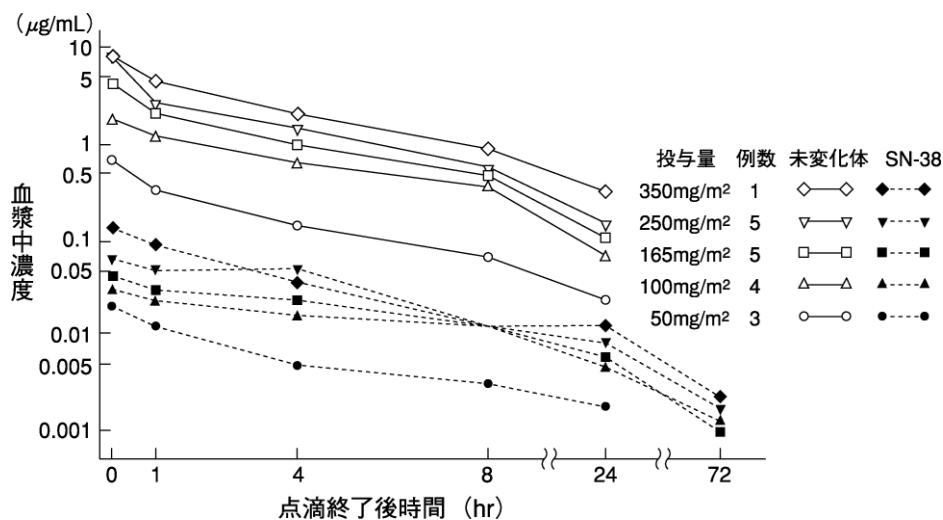
肺癌患者を対象として、イリノテカン塩酸塩水和物  $50\sim 150\text{mg}/\text{m}^2$  を週 1 回ずつ 4 回又は  $50\sim 75\text{mg}/\text{m}^2$  を週 2 回ずつ 4 回点滴静脈内投与して、1 回目と 4 回目投与後の未変化体 (CPT-11) 及び活性代謝物 SN-38 の血漿中濃度を測定した結果、未変化体は投与開始 1.05~1.50 時間後に、SN-38 は 1.50~2.17 時間後に最高血中濃度に達した。

## (3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与<sup>18)</sup>

各種悪性腫瘍患者にイリノテカン塩酸塩水和物  $50\text{mg}/\text{m}^2\sim 350\text{mg}/\text{m}^2$  を単回点滴静脈内投与し、未変化体と SN-38 の血漿中濃度を HPLC を用いて測定した。

各症例の未変化体及び SN-38 の血漿中濃度推移は、投与量の増加に伴い  $C_{\text{max}}$ 、AUC の増大傾向が認められた。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、 $t_{1/2}$  が 3.7~5.8 時間であったが、SN-38 の  $t_{1/2}$  は 11.4~18.5 時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及び SN-38 は投与後 72 時間程度でほぼ完全に血中から消失した (薬物動態学的パラメータは「VII.2.薬物速度論的パラメータ」参照)。



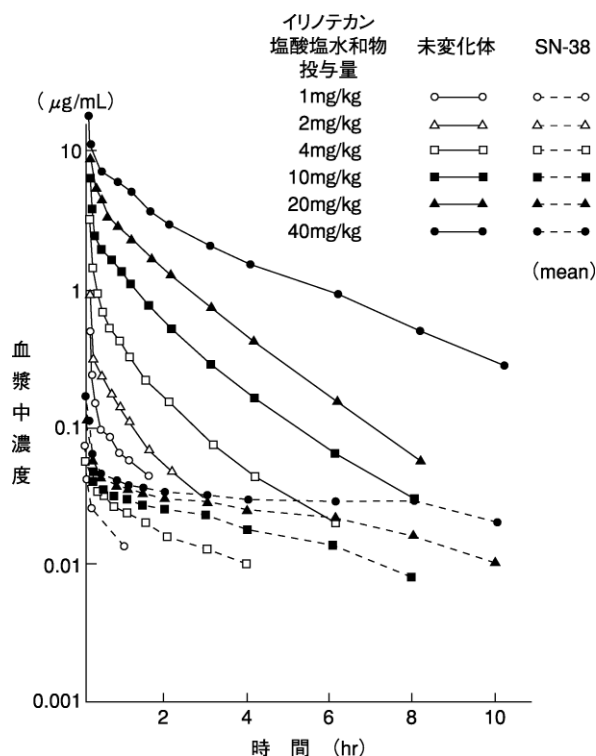
イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移

## ＜参考：動物データ＞

## a) ラットにおける単回投与時の血中濃度推移

ラットにイリノテカン塩酸塩水和物 1,2,4,10,20 及び 40mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体及び活性代謝物 SN-38 の血漿中濃度を測定した結果、未変化体は、投与後 2 分でそれぞれ 0.511,0.957,2.78,7.24,12.09 及び 20.37 $\mu\text{g/mL}$  の濃度を示し、投与後 1 時間では投与後 2 分の濃度の約 10~30%まで減少した。その後未変化体は、緩慢に血漿中より消失した。 $\beta$ 相の半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は、1mg/kg 投与群で 1.09 時間であり、投与量依存性を示して延長し、40mg/kg 投与群では 2.10 時間であった。また、未変化体の AUC は、投与量が増加するにつれ非線形に増大し、血漿クリアランス ( $CL_p$ ) は投与量の増加につれて減少した。平均滞留時間 (MRT) は 0.97 時間から 2.99 時間へと投与量依存性を示して延長した。

一方、活性代謝物 SN-38 はいずれの投与量においても投与後 2 分で最高値を示し、投与量依存性を示して増加した。その後、血漿中濃度は急激な減少を示し、投与後 1 時間では、投与後 2 分の濃度の 25%以下まで減少した。しかし、それ以降は低濃度で持続した推移を示した。この SN-38 の terminal  $t_{1/2}$  は、投与量の増加につれて延長した。MRT は 2.25 時間から 12.21 時間へと投与量依存性を示して延長した。



ラットにおけるイリノテカン塩酸塩水和物単回静脈内投与時の未変化体（—）、SN-38（……）の血漿中濃度推移



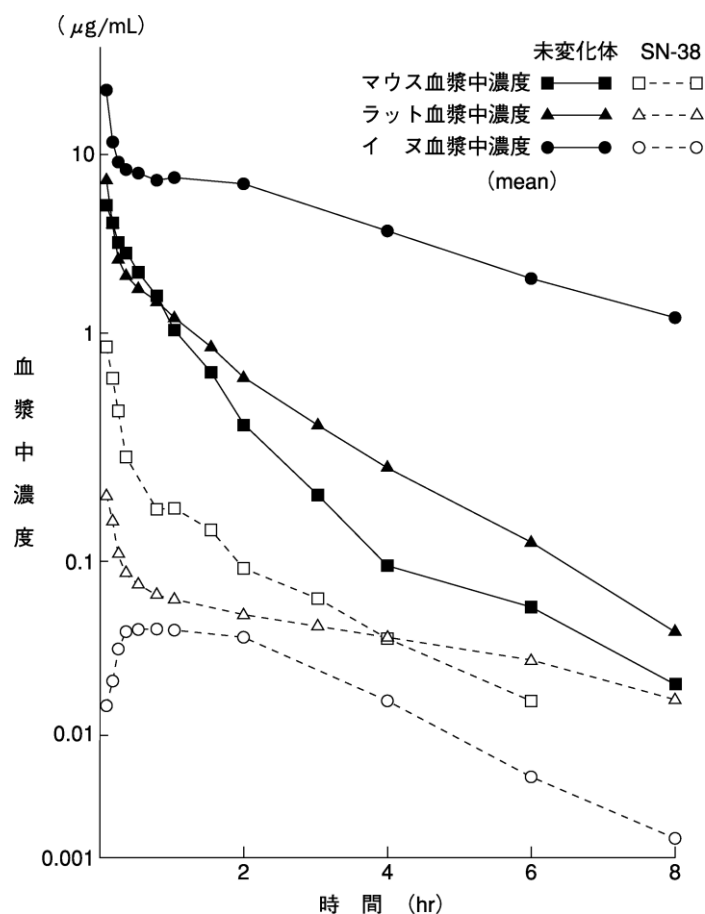
ラットにおけるイリノテカン塩酸塩水和物単回静脈内投与時の未変化体及び  
SN-38 の薬物動態学的パラメータ

イリノテカン 塩酸塩水和物	投与量 (mg/kg)	1	2	4	10	20	40
	n	8	6	6	7	7	6
未変化体	$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.09±0.83	0.88±0.46	1.19±0.28	1.20±0.22	1.34±0.12	2.10±1.41
	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	0.19±0.05	0.39±0.06	1.24±0.18	4.04±0.50	8.60±1.05	23.19±5.80
	MRT (hr)	0.97±0.27	1.00±0.25	1.27±0.16	1.46±0.18	1.70±0.13	2.99±0.86
	CLp (L/kg/hr)	5.72±1.85	5.20±0.90	3.28±0.52	2.50±0.27	2.36±0.30	1.84±0.59
	n	8	5	6	7	7	5
SN-38	terminal $t_{1/2}$ (hr)	1.75±1.31	2.49±2.89	3.40±1.33	3.31±0.70	3.48±0.76	7.99±3.10
	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	0.049±0.015	0.089±0.050	0.132±0.020	0.222±0.046	0.308±0.029	0.638±0.221
	MRT (hr)	2.25±1.52	3.24±3.54	4.30±1.52	4.61±0.93	5.81±0.67	12.21±4.42

mean±SD

## b) マウス、ラット、イヌにおける血中濃度推移

マウス、イヌ<sup>41)</sup>にイリノテカン塩酸塩水和物 10mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体及び SN-38 の血漿中濃度をラットと比較検討した。マウス、ラットの血漿中濃度は、ほぼ同様に推移したが、イヌの血漿中未変化体濃度はマウス、ラットに比べて高く、AUC もマウス、ラットの約 12 倍を示し、高濃度で持続する傾向にあった。一方、イヌでの血漿中 SN-38 の濃度は、未変化体の濃度とは逆に、マウス、ラットに比べて低く、AUC はマウスの約 1/4、ラットの約 1/2 であった。イヌの血漿中 SN-38 濃度は、イリノテカン塩酸塩水和物投与後 45 分で  $C_{\max}$  に達し、その後緩慢に減衰し、マウス、ラットとは異なる推移を示した。これはイヌの血中エステラーゼ活性が、ラットと比較して著しく低く、投与直後のイリノテカン塩酸塩水和物から SN-38 への変換が少ないためと考えられた。



マウス、ラット、イヌにおけるイリノテカン塩酸塩水和物 (10mg/kg) 単回静脈内投与時の未変化体 (—) 及び SN-38 (·····) の血漿中濃度推移

マウス、ラット、イヌにおけるイリノテカン塩酸塩水和物単回静脈内投与時の未変化体及び SN-38 の薬物動態学的パラメータ

動物種		マウス (n=15)	ラット (n=7)	イヌ (n=4)
未変化体	$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.72±0.50	1.20 ±0.22	2.4 ±0.2
	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	3.52±0.36	4.04 ±0.50	47.2 ±5.9
SN-38	terminal $t_{1/2}$ (hr)	1.85±0.21	3.31 ±0.70	1.7 ±0.3
	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	0.42±0.01	0.222±0.046	0.091±0.013

mean±SD

## 2) 連続投与

## ①週1回、週2回投与

肺癌患者を対象として、イリノテカン塩酸塩水和物 50～150mg/m<sup>2</sup> を週1回ずつ4回又は 50～75mg/m<sup>2</sup> を週2回ずつ4回点滴静脈内投与したときの1回目と4回目投与後の未変化体及び SN-38 の血漿中濃度を HPLC を用いて測定した。未変化体の C<sub>max</sub>、AUC に用量依存性が示唆されたが、SN-38 では、用量依存性は明らかではなかった。また、1回目と4回目投与後の未変化体及び SN-38 の血漿中濃度の推移にはほとんど差が認められず、反復投与による蓄積性も認められなかった。

## 肺癌患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物週1回及び週2回投与後の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	評価症例数	未変化体			SN-38				
		AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		
週1回投与	50	1回目投与	3	2.97±1.14	1.05±0.0	0.61±0.03	0.117±0.030	1.75±0.35	22.0±8.2
		4回目投与	3	2.80±0.96	1.25±0.25	0.70±0.22	0.135±0.052	1.58±0.51	14.2±2.0
	100	1回目投与	3	6.37±1.57	1.50±0.0	1.42±0.28	0.119±0.036	1.50±0.00	18.0±2.5
		4回目投与	3	7.15±0.87	1.50±0.0	1.14±0.11	0.124±0.017	1.83±0.33	17.3±1.7
	125	1回目投与	7	9.17±1.64	1.29±0.24	1.58±0.30	0.252±0.082	1.82±0.45	32.3±11.3
		4回目投与	4	8.94±1.29	1.13±0.27	1.59±0.19	0.198±0.039	1.75±0.31	20.5±3.8
150	1回目投与	2	11.29	1.50	2.97	0.354	2.00	30.8	
週2回投与	50	1回目投与	3	3.29±0.89	1.50±0.0	0.70±0.06	0.125±0.034	1.83±0.33	14.1±5
		4回目投与	3	4.09±0.46	1.25±0.20	0.74±0.20	0.202±0.028	2.17±0.33	18.6±3.3
	65	1回目投与	3	4.19±1.10	1.50±0.0	0.90±0.09	0.237±0.072	1.50±0.00	17.4±3.0
		4回目投与	3	3.75±1.18	1.25±0.25	0.62±0.07	0.185±0.056	2.17±0.33	20.2±1.2
	75	1回目投与	1	—*	1.50	1.041	—	1.50	19.2
		4回目投与	1	—	1.50	0.476	—	1.50	11.4

(採血は、イリノテカン塩酸塩水和物投与前、45分後、投与終了時、1、8、24時間後に行った。) mean±SE

\*：採血時点が少なく、算出できず

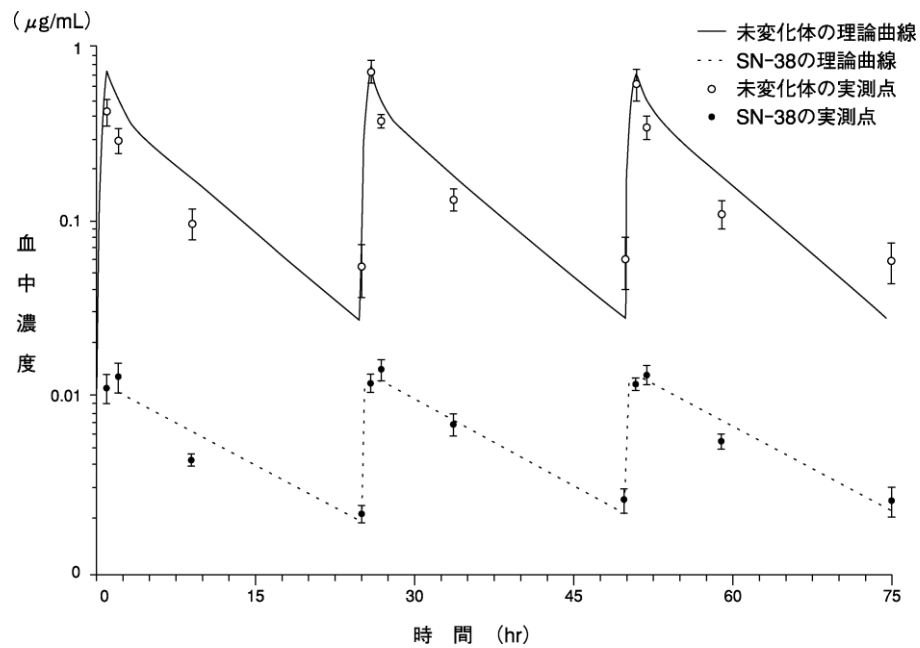
## ②3日間連続投与

悪性リンパ腫の患者を対象として、イリノテカン塩酸塩水和物 40mg/m<sup>2</sup> を3日間連日点滴静脈投与した時の未変化体及び SN-38 の血漿中濃度を HPLC を用いて測定した。未変化体及び SN-38 の血漿中濃度ならびに薬物動態学的パラメータは、3日間ともほぼ同様の挙動で推移した。このことから、3日間連日投与による急激な血中濃度の積み重ねがないことが示唆された。単回投与での第 I 相臨床試験における 100mg/m<sup>2</sup> 投与から得られたデータ [C<sub>max</sub>( $\mu\text{g/mL}$ ): イリノテカン塩酸塩水和物 1.87±0.26、SN-38 0.033±0.007、 $t_{1/2}$ (hr): イリノテカン塩酸塩水和物 5.8、SN-38 18.5] に基づき、40mg/m<sup>2</sup> 3日間連日投与の理論曲線をシミュレートしたところ、40mg/m<sup>2</sup> 3日間連日投与時の各薬物濃度実測値平均とほぼ一致する結果が得られた。このことから 40mg/m<sup>2</sup> 3日間連日投与による急激な血中濃度の積み重ねがないことが推測された。

悪性リンパ腫患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物 3 日間連日投与 (40mg/m<sup>2</sup>/day×3 日) 後の薬物動態学的パラメータ

		未変化体		SN-38	
		AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC ( $\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\text{ng}/\text{mL}$ )
3 日 間 連 日 投 与	1 日目	3.072±0.547	0.474±0.057	126.3±16.1	14.34±2.25
	2 日目	4.265±0.665	0.730±0.114	165.2±19.9	14.64±1.97
	3 日目	3.817±0.782	0.630±0.133	149.2±14.2	14.08±1.66
	0→75hr	11.800±1.922	—	472.4±65.1	—

(採血は、イリノテカン塩酸塩水和物投与終了時、投与終了後、1、8、24 時間後に行った。) mean±SE

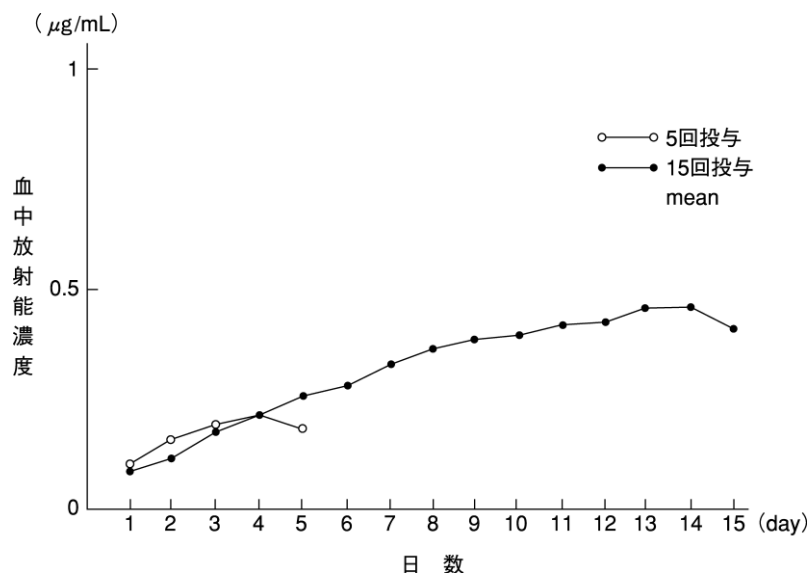


悪性リンパ腫患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物 3 日間連日投与 (40mg/m<sup>2</sup>/day×3 日) 後の未変化体及び SN-38 血中濃度推移

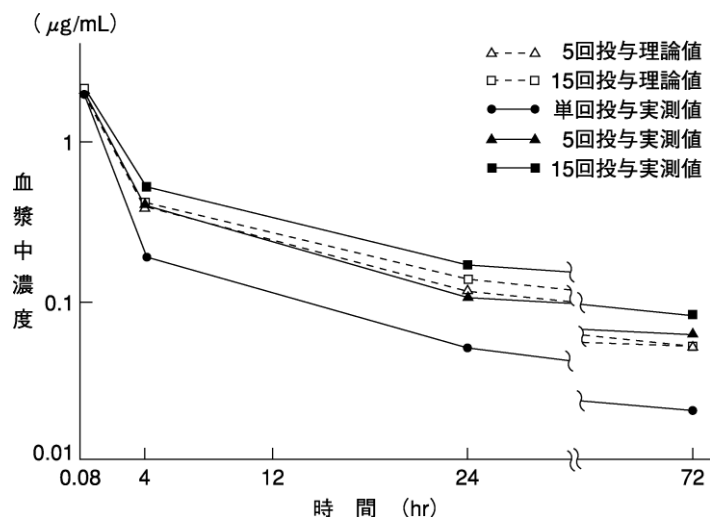
<参考：動物データ><sup>42)</sup>

ラットにおける反復投与時の血中濃度推移

ラットに <sup>14</sup>C-イリノテカン塩酸塩水和物 4mg/kg を 1 日 1 回、5 日間及び 15 日間反復静脈内投与し、全血中放射能濃度を測定した結果、最終投与後 24 時間の全血中放射能濃度は、1 回投与後の濃度と比較すると 5 回、15 回と投与回数が増加に伴い上昇し、15 回投与後では 1 回投与後 (0.08 $\mu$ g/mL) の 5 倍を示した。一方、単回投与後の血漿中放射能濃度より 5、15 回での理論血漿中濃度を求め実測値と比較したところ、反復投与後の理論値は実測値とよく一致し、反復投与による血漿中濃度の増大は濃度の積み重ねであり、ほぼ 15 回投与で定常状態に達すると考えられた。



ラットにおける <sup>14</sup>C-イリノテカン塩酸塩水和物、5 日間反復静脈内投与及び 15 日間反復静脈内投与後 24 時間の全血中放射能濃度推移



ラットにおける <sup>14</sup>C-イリノテカン塩酸塩水和物反復静脈内投与時の理論血漿中放射能濃度と実測値

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

「VIII.7..相互作用」参照

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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ<sup>18)</sup>

各種悪性腫瘍患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11）投与後の未変化体及びSN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (μg/mL)		t <sub>1/2</sub> (hr)		AUC(μg・hr/mL)	
	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38
50	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

採血はイリノテカン塩酸塩水和物投与終了時、1、4、8、24時間後、3日後、7日後に行った。

注) 本剤の承認された1回用量は、180mg/m<sup>2</sup>以下である（「V.2.用法及び用量」参照）。

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

該当しない

## (3)バイオアベイラビリティ

該当しない

## (4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス<sup>43)</sup>

肺癌患者を対象として、イリノテカン塩酸塩水和物 50～150mg/m<sup>2</sup>を週1回ずつ4回点滴静脈内投与したときの血漿クリアランスは21.5～13.3L/m<sup>2</sup>/hrであった。

肺癌患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物投与後の未変化体血漿クリアランス

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )		評価症例数	未変化体血漿クリアランス (L/m <sup>2</sup> /hr)
50	1回目投与	3	21.5±6.2
	4回目投与	3	21.8±5.9
100	1回目投与	3	17.6±4.0
	4回目投与	3	14.4±1.7
125	1回目投与	7	14.6±1.7
	4回目投与	4	14.5±1.5
150	1回目投与	2	13.3

## (6)分布容積

該当資料なし

## (7) 血漿蛋白結合率

ヒト新鮮血漿にイリノテカン塩酸塩水和物又は活性代謝物 SN-38 を添加して、血漿蛋白結合率を限界ろ過法で測定した。未変化体の *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は 30～40% と比較的 low、SN-38 は 92～96% と高かった。また、未変化体及び SN-38 の血漿蛋白結合率は添加濃度に依存せず、ほぼ一定した結合率であった。ヒト血清アルブミンに対する未変化体及び SN-38 の蛋白結合率はヒト新鮮血漿における血漿蛋白結合率とほぼ同様の傾向が認められた。

## イリノテカン塩酸塩水和物投与後の未変化体及び SN-38 のヒト血漿蛋白結合率

未変化体		SN-38	
添加濃度 (μg/mL)	結合率 (%)	添加濃度 (ng/mL)	結合率 (%)
3.51	42.7	36.2	94.9
1.75	29.6	18.1	95.5
0.88	36.6	9.1	95.9
0.35	38.2	3.6	92.4

## イリノテカン塩酸塩水和物投与後の未変化体及び SN-38 のヒト血清アルブミンに対する蛋白結合率

未変化体		SN-38	
添加濃度 (μg/mL)	結合率 (%)	添加濃度 (ng/mL)	結合率 (%)
3.35	29.4	382.3	93.1
1.68	28.4	180.1	92.8
0.82	28.0	79.0	93.3
0.42	32.3	41.0	94.4
0.20	27.7	21.7	88.0
0.095	29.0		
0.044	25.0		

## 3. 吸 収

該当しない

<参考：動物データ>

## 腸肝循環

胆管カニューレーションを施したラットの実験より、静脈内投与された本剤の腸肝循環が認められている。  
(「VII.6.(2) 2)胆汁中排泄及び腸肝循環」参照)

## 4. 分 布

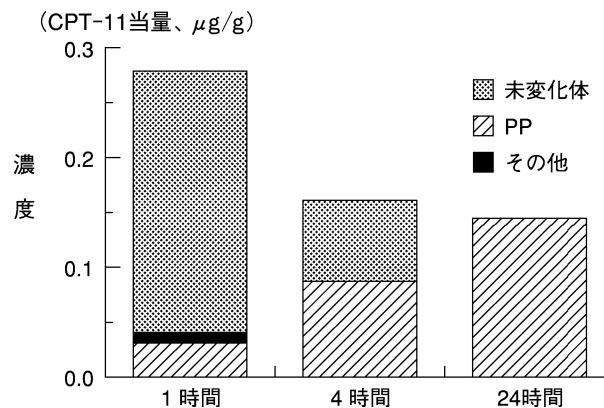
## (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -側鎖標識イリノテカン塩酸塩水和物 10mg/kg を静脈内投与し、TLC にて脳内の未変化体及び代謝物を分離定量した結果、投与後 1 時間の脳内には、脳内放射能の 86% が未変化体として存在し、その後時間の経過とともに未変化体が減少し、代謝物であるピペリジノピペリジン (PP) が増加した。一方、SN-38 は検出限界以下であった。脳内濃度を血漿中濃度と比較すると、投与後 1 時間の未変化体濃度は、血漿のその約 20% と低いことから、未変化体は血液－脳関門を通過し脳に移行するものの、その程度は大きくないと考えられた。PP は投与後 1 時間において血漿中濃度の約 1.4% と低い、時間の経過とともに増加するこ

とから、未変化体が脳内で代謝されることが示唆された。また、SN-38 は検出限界以下であったことから、速やかに脳外へ排出されると考えられた。



14C-側鎖標識イリノテカン塩酸塩水和物 (10mg/kg) 静脈内投与後の未変化体と PP の脳内放射能濃度

## (2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ><sup>44)</sup>

器官形成期である妊娠 13 日目と胎児の各組織が確認できる妊娠末期 18 日目のラットに 14C-イリノテカン塩酸塩水和物 10mg/kg を単回静脈内投与し、放射能濃度を測定した結果、妊娠 13 日目のラットでは胎児 1 匹当たりの放射能分布率は投与量の 0.01%以下であった。一方、妊娠 18 日目ラットにおける胎児の組織移行性は、投与後 5 分で、胎児肝に母体血漿中濃度と同程度の放射能が認められた。

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ><sup>45)</sup>

分娩後 10 日目の雌性ラットに 14C-イリノテカン塩酸塩水和物 10mg/kg を単回静脈内投与し、乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した結果、投与後 5 分に血漿中より約 15 倍の放射能が乳汁中に存在し、投与後 8 時間までは血漿中放射能濃度より高い濃度を示した。一方、乳汁中からの消失も比較的速やかで、投与後 24 時間では投与後 5 分の濃度の 0.1%に減少し、血漿中濃度とほぼ同等であった。

## (4)髄液への移行性<sup>46)</sup>

脳転移を有する小細胞肺癌患者 6 例にイリノテカン塩酸塩水和物を 100mg/m<sup>2</sup>の週 1 回点滴静注を行い、イリノテカン塩酸塩水和物及び SN-38 の血中濃度及び髄液中濃度を測定し、平均血中濃度は、それぞれ 1.04mg/mL と 18.0ng/mL を示したが、髄液中ではいずれも測定限界以下 (イリノテカン塩酸塩水和物 : <0.04mg/mL、SN-38 : <0.5ng/mL) であった。

## (5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

### 1) 単回投与時の組織内分布<sup>47,48)</sup>

雄性ラットに 14C-イリノテカン塩酸塩水和物 10.62mg/kg を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系及び生殖系を除く各組織で、血漿中放射能濃度より高く、速やかにかつ良好な組織移行性が認められた。特に腎、副腎、甲状腺、脾、肺等の組織で高く、血漿中濃度の 13~25 倍以上を示した。組織内放射能は血漿中放射能濃度とほぼ並行して投与後 72 時間までに各組織から消失した。また、雌性ラットに 14C-イリノテカン塩酸塩水和物 10mg/kg を単回静脈内投与した後の子宮、卵巣の放射能濃度は、

VII. 薬物動態に関する項目

血漿中濃度より高く、他の組織は雄性ラットの組織分布とほぼ同様であり、組織内濃度、分布率に大きな雌雄の差は認められなかった。

雌雄ラットにおける <sup>14</sup>C-イリノテカン塩酸塩水和物単回静脈内投与時の組織内放射能濃度

組 織	組 織 内 濃 度 (μg/mL or g)							
	投与後 5 分		投与後 4 時間		投与後 24 時間		投与後 72 時間	
	雄**	雌*	雄**	雌*	雄**	雌*	雄**	雌*
血 漿	4.22	4.37	0.42	0.32	0.02	0.07	N. D.	N. D.
大 腦	0.23	0.15	0.04	0.03	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
小 腦	0.68	0.30	0.07	0.04	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
下垂体	23.26	24.10	9.88	3.61	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
延 髓	0.36	0.25	0.06	0.04	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
脊 髓	0.37	0.17	0.05	0.03	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
甲状腺	65.47	56.61	6.98	2.04	N. D.	1.31	N. D.	N. D.
顎下腺	37.39	36.16	10.36	3.04	0.08	0.09	N. D.	0.04
胸 腺	6.39	5.98	4.12	2.54	0.04	0.06	N. D.	N. D.
心	26.14	24.23	1.01	0.50	N. D.	0.07	N. D.	0.05
肺	63.80	48.36	2.73	1.40	0.08	0.21	0.03	0.12
肝	34.11	45.76	5.97	2.35	0.15	0.48	0.08	0.29
腎	105.39	88.41	6.35	2.34	0.17	0.40	0.09	0.23
脾 臓	12.65	18.96	6.18	2.63	0.10	0.26	0.05	0.19
膵 臓	55.95	48.19	18.99	13.11	1.29	1.20	0.04	0.06
副 腎	80.49	66.50	6.87	4.44	0.32	0.62	0.19	0.36
筋 肉	10.65	11.47	0.85	0.39	N. D.	0.04	N. D.	0.02
皮 膚	5.49	4.62	2.92	1.99	1.43	1.02	0.67	0.24
骨 髄	17.22	14.07	8.21	4.33	N. D.	0.15	N. D.	N. D.
胃	24.90	36.03	4.25	1.64	0.04	0.08	N. D.	0.03
十二指腸	17.55	17.45	4.31	1.92	0.13	0.09	N. D.	0.03
空 腸	20.60	11.41	4.61	1.61	0.06	0.08	N. D.	0.04
回 腸	9.05	11.49	21.10	4.56	0.12	0.29	N. D.	0.04
盲 腸	8.73	11.18	3.82	3.48	0.54	0.25	N. D.	0.05
大 腸	10.62	12.44	2.80	1.74	0.52	0.15	N. D.	0.03
辜 丸	0.82	—	0.78	—	0.25	—	0.05	—
副辜丸	3.62	—	1.81	—	0.09	—	N. D.	—
精のう	4.67	—	3.17	—	0.62	—	N. D.	—
前立腺	10.88	—	4.37	—	0.12	—	N. D.	—
膀 胱	7.59	3.86	12.25	0.55	N. D.	0.05	N. D.	N. D.
卵 巢	—	17.42	—	1.90	—	0.12	—	0.07
子 宮	—	5.99	—	1.38	—	0.09	—	0.05

n=3 mean N.D.: 検出限界未満、\*: 10mg/kg 単回 i.v.、\*\*: 10.62mg/kg 単回 i.v.



2) 反復投与時の組織内分布<sup>42)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-イリノテカン塩酸塩水和物 4mg/kg を 5 日間及び 15 日間反復静脈内投与すると、組織内放射能濃度は脾及び生殖組織を除くほとんどの組織で増加し、特に脾、胸腺で高かった。また 15 回反復投与後 840 時間においても、副腎、脾、骨髄、腎、肝などの組織に残留放射能が認められ、反復投与による組織からの放射能の消失は、単回投与に比べて遅延する傾向がみられた。

ラットにおける<sup>14</sup>C-イリノテカン塩酸塩水和物反復静脈内投与時（1 日 1 回 4mg/kg、単回、5 回、15 回投与 i.v.）の組織内放射能濃度

組 織	組 織 内 濃 度 (µg/mL or g)													
	投与後 5 分			投与後 4 時間			投与後 24 時間			投与後 72 時間			投与後 840 時間	
	単回	5 回	15 回	単回	5 回	15 回	単回	5 回	15 回	単回	5 回	15 回	15 回	
血 漿	2.00	2.15	2.28	0.19	0.32	0.41	0.05	0.11 (2.20)*	0.17 (3.40)	0.02	0.06	0.08	N.D.	
大 腦	0.13	0.09	0.07	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
下垂体	26.91	22.50	23.66	10.12	7.06	7.26	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
顎下腺	13.56	15.19	14.07	2.48	2.88	3.34	0.05	0.12 (2.40)	0.25 (5.00)	0.02	0.08	0.18	0.07	
胸 腺	2.40	3.69	3.98	1.20	1.71	1.97	0.03	0.12 (4.00)	0.31 (10.33)	N.D.	0.07	0.10	0.07	
心	7.92	9.65	11.28	0.35	0.44	0.61	0.04	0.10 (2.50)	0.26 (6.50)	0.03	0.08	0.18	0.05	
肺	18.72	19.72	23.20	0.90	1.25	1.74	0.11	0.35 (3.18)	0.74 (6.73)	0.07	0.25	0.50	0.17	
副 腎	26.54	27.87	33.26	3.03	3.33	4.03	0.21	0.59 (2.81)	1.49 (7.09)	0.10	0.46	1.12	0.89	
脾 臓	9.98	6.41	7.11	1.70	2.23	3.94	0.14	0.53 (3.79)	1.75 (12.50)	0.12	0.49	1.50	0.72	
骨 髄	6.99	7.76	7.49	3.73	4.00	4.83	0.14	0.39 (2.79)	0.93 (6.64)	0.07	0.31	0.85	0.39	
腎	36.67	34.55	28.61	1.89	2.52	4.19	0.28	0.89 (3.18)	1.84 (6.57)	0.18	0.58	1.29	0.35	
肝	15.10	13.24	11.66	1.97	2.38	3.61	0.26	0.84 (3.23)	1.85 (7.11)	0.17	0.57	1.44	0.28	
脾 臓	22.80	21.22	18.55	11.04	10.82	12.16	0.84	1.14 (1.36)	1.15 (1.37)	0.05	0.12	0.24	0.05	
筋 肉	4.92	6.14	7.00	0.26	0.50	0.44	0.02	0.06 (3.00)	0.12 (6.00)	N.D.	0.05	0.09	0.03	
皮 膚	2.62	2.39	2.15	0.92	1.28	1.15	0.38	0.54 (1.42)	0.61 (1.60)	0.19	0.18	0.28	0.13	
胃	8.83	10.73	9.50	1.27	0.95	1.14	0.04	0.12 (3.00)	0.21 (5.25)	0.02	0.06	0.15	0.06	
十二指腸	10.71	7.43	6.37	1.28	1.24	2.06	0.08	0.10 (1.25)	0.25 (3.13)	N.D.	0.06	0.13	0.05	
空 腸	5.82	5.45	3.47	0.80	0.79	1.03	0.03	0.09 (3.00)	0.19 (6.33)	N.D.	0.04	0.12	0.04	
回 腸	4.87	3.74	4.16	5.57	4.35	4.51	0.04	0.14 (3.50)	0.18 (4.50)	0.01	0.05	0.10	0.05	
盲 腸	2.62	2.50	2.47	1.91	2.99	3.97	0.14	0.25 (1.79)	0.38 (2.71)	0.02	0.05	0.17	0.06	
大 腸	3.47	3.35	2.74	0.80	0.71	1.60	0.09	0.11 (1.22)	0.24 (2.67)	N.D.	0.04	0.11	0.04	
辜 丸	0.21	0.40	0.50	0.19	0.33	0.35	0.08	0.13 (1.63)	0.22 (2.75)	0.02	0.06	0.09	0.02	
副辜丸	1.06	0.99	1.30	0.54	0.63	0.66	0.05	0.13 (2.60)	0.22 (4.40)	0.02	0.07	0.11	0.03	
精のう	1.89	1.69	1.72	1.06	1.05	1.06	0.13	0.22 (1.69)	0.29 (2.23)	0.02	0.04	0.07	0.01	
前立腺	3.81	3.17	3.04	1.20	1.31	1.25	0.04	0.08 (2.00)	0.14 (3.50)	N.D.	0.04	0.09	0.02	
膀 胱	6.91	4.09	8.81	8.21	2.87	5.48	0.09	0.13 (1.44)	0.28 (3.11)	N.D.	0.08	0.18	0.07	

n=3 mean

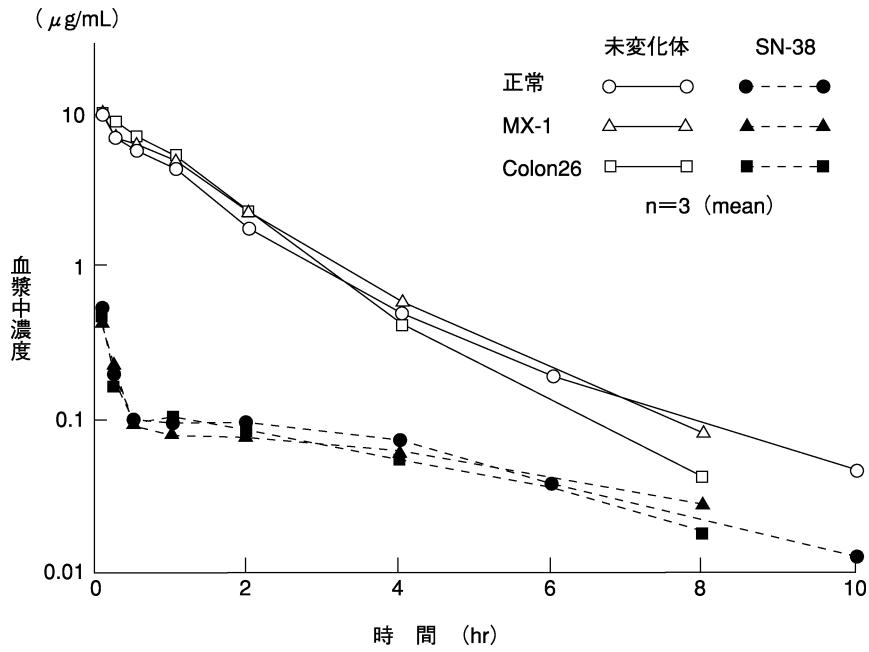
( ) : 蓄積係数 [投与後 24 時間における 15 回投与群と 1 回投与群の組織内濃度の比]

N.D.: 検出限界未満

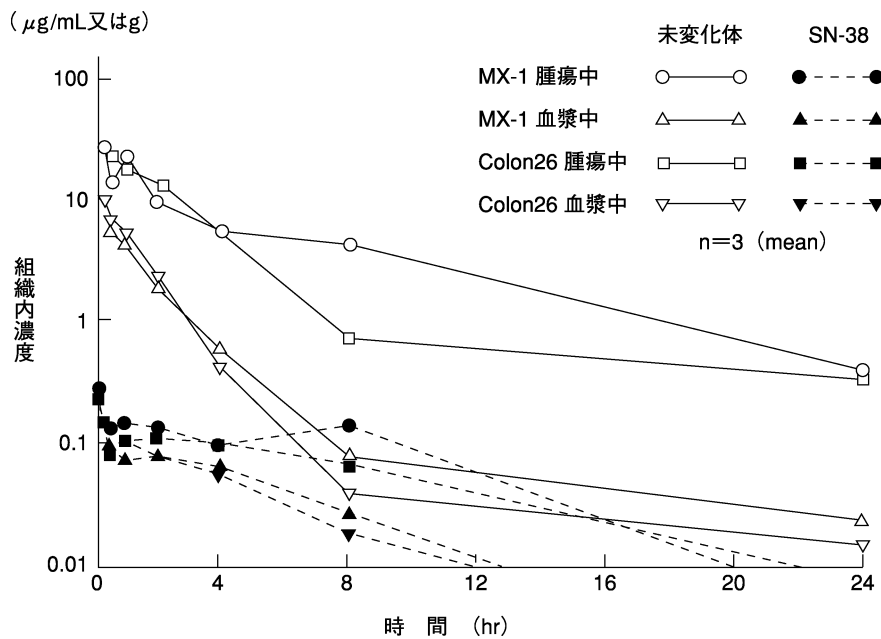
\*: 5 回投与群の蓄積係数は参考として示した。

3) 担癌マウスにおける組織内分布

正常ヌードマウス、ヒト乳癌実験腫瘍 MX-1 及びマウス結腸癌実験腫瘍 Colon 26 の担癌ヌードマウスにイリノテカン塩酸塩水和物 40mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体と活性代謝物 SN-38 の組織内濃度を HPLC を用いて測定した。血漿中濃度、肝臓中濃度において、非担癌、担癌ヌードマウスの間に大きな差はなかった。また、担癌ヌードマウスにおいて、未変化体及び SN-38 の腫瘍組織内濃度は、血漿中濃度より高かった。



非担癌、担癌マウスにおけるイリノテカン塩酸塩水和物単回静脈内投与時の未変化体（—）及び SN-38（……）の血漿中濃度



担癌マウスにおけるイリノテカン塩酸塩水和物単回静脈内投与時の未変化体（—）及び SN-38（……）の血漿中及び腫瘍中濃度

## 5. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

1) 組織での検討<sup>49)</sup>

ヒトの各組織及び血中におけるイリノテカン塩酸塩水和物から活性代謝物 SN-38 への生成を検討した結果、肝、肺、大腸、胃、子宮、血清の正常組織及びその腫瘍組織（血清を除く）のいずれにおいても SN-38 の生成が認められ、特に正常肝での生成量が高かった。

## ヒト組織ホモジネート及び血清中での SN-38 生成

組 織	イリノテカン塩酸塩水和物 添加量	1時間反応後の SN-38 生成量 ( $\mu\text{g/g}$ wet weight)
肝 n=16	0.1mg	0.51 (0.1)、0.31、5.9、 2.95、3.07、7.94 (4.34)、 1.92、1.58 (0.34)、1.02 (0.83)、 3.56、19.9、17.2
肺 n=5		0.234 (0.225)、0.27 (0.28) (1.82)
大 腸 n=4		0.54 (0.93)、0.82 (1.17)
胃 n=5		0.11 (0.24)、0.21 (0.56) (0.19)
子 宮 n=4		0.44 (0.46)、0.68 (0.11)
脾 n=1		(3.58)
血 清 n=1		0.06*

\*  $\mu\text{g/mL}$  ( ) 腫瘍中濃度

2) 酵素での検討<sup>50,51)</sup>

ヒト肝ホモジネートに対する阻害剤の影響を検討することにより、SN-38 生成酵素を推定した。ヒト肝での SN-38 の生成活性はジイソプロピルフッ化リン酸 (DFP) により阻害され、フィゾスチグミンにより弱く阻害されたことから、SN-38 への加水分解には、主にカルボキシルエステラーゼが関与しているものと考えられた。

## ヒト肝ホモジネートでの阻害剤による SN-38 生成阻害

阻害剤	添加濃度 (mol/L)	比活性 (5min) (pmol/mg protein/min)	生成率 (%)
対 照	—	0.89	100
DFP	$1 \times 10^{-4}$	0.16	18
フィゾスチグミン	$1 \times 10^{-5}$	0.55	61

## (2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

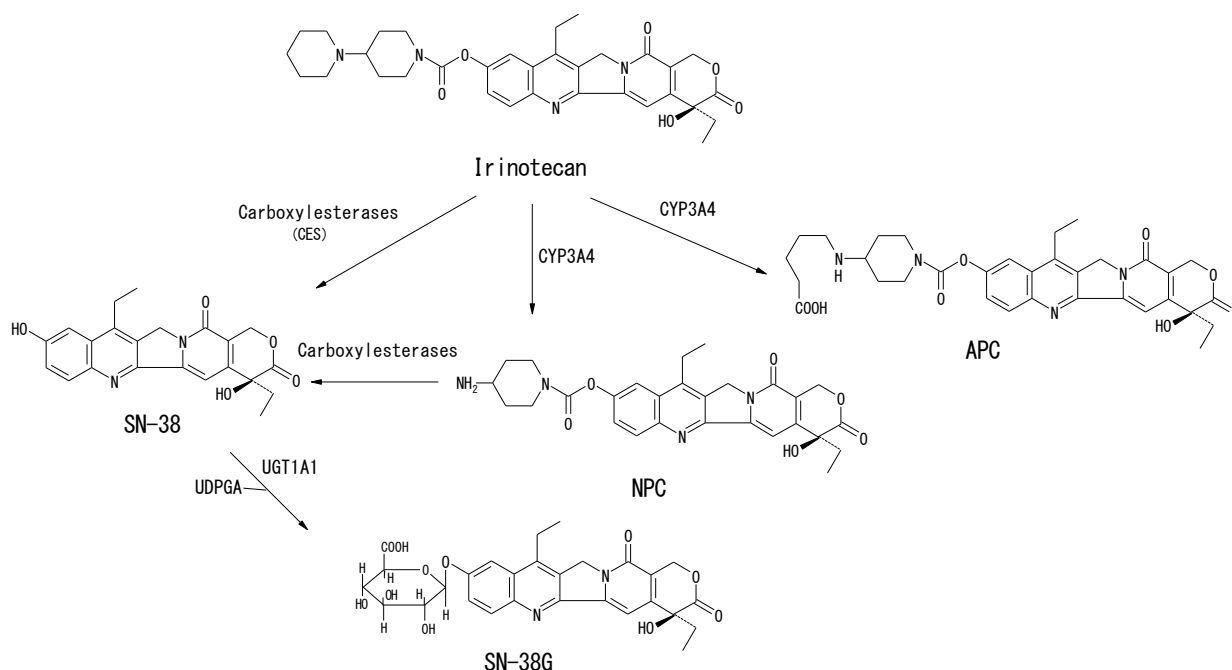
イリノテカン塩酸塩水和物 (CPT-11) は、ヒトの肝及び各組織においてカルボキシルエステラーゼ (CES) により活性代謝物 SN-38 に直接変換される<sup>49,51,52)</sup>。その他本剤は、CYP3A4 により一部は無毒化され、また一部は間接的に SN-38 に変換される<sup>53,54)</sup>。

SN-38 は、主に肝の代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) の一分子種である UGT1A1 によりグルクロン酸抱合され、SN-38 のグルクロン酸抱合体 (SN-38G) となり、主に胆汁中に排泄される<sup>55,56</sup> (参考: ラットでの結果<sup>57</sup>)。その UGT の分子種は UGT1A1 である<sup>58</sup>。ラットにおいて SN-38G は、腸内細菌がもつ  $\beta$ -グルコニダーゼにより SN-38 に脱抱合される<sup>59,60</sup>。

また、CPT-11 の一部は APC (7-ethyl-10- [4-*N*(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin) 及び NPC (7-ethyl-10- [4-amino-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin) にも代謝され<sup>53,61</sup>、その代謝酵素は CYP3A4 であると考えられている<sup>54</sup>。

その他にも代謝物は特定されていないが、CYP3A5 でも代謝されると考えられている<sup>54,62</sup>。

<イリノテカン塩酸塩水和物代謝経路>



APC : 7-ethyl-10-[4-*N*(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin

NPC : 7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino) carbonyloxycamptothecin

SN-38G : SN-38 glucuronide

UGT1A1 には *UGT1A1*\*6、*UGT1A1*\*28 等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*\*6 もしくは *UGT1A1*\*28 においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順に SN-38G の生成能力が低下し、SN-38 の代謝が遅延する<sup>16,63,64</sup>。

日本人における *UGT1A1*\*6、*UGT1A1*\*28 のアレル頻度は 13.0~17.7%、8.6~13.0% との報告がある<sup>65</sup>。

各種癌患者 (176 例) における UGT1A1 遺伝子多型と AUC 比<sup>注)</sup>との関連性は次表のとおりである<sup>16</sup>。

遺伝子多型	AUC 比 <sup>注)</sup>	
	例数	中央値 (四分位範囲)
<i>UGT1A1</i> *6 と <i>UGT1A1</i> *28 をともにもたない	85	5.55 (4.13-7.26)
<i>UGT1A1</i> *6 又は <i>UGT1A1</i> *28 をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62 (2.74-5.18)
<i>UGT1A1</i> *6 又は <i>UGT1A1</i> *28 をホモ接合体としてもつ、もしくは <i>UGT1A1</i> *6 と <i>UGT1A1</i> *28 をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07 (1.45-3.62)

注) SN-38G の AUC を SN-38 の AUC で除した値

＜参考：動物データ＞<sup>66)</sup>

ラットにイリノテカン塩酸塩水和物 0.8、4、20mg/kg を 5 日間連続静脈内投与し、肝ミクロゾーム薬物代謝酵素に対する誘導作用を検討した結果、イリノテカン塩酸塩水和物各投与群で、チトクローム P450、チトクローム b5 及び NADPH チトクローム C 還元酵素の活性の増加は認められなかった。また、薬物代謝活性についても、各投与群で若干の変動がみられたが、投与量依存性もなく酵素誘導はないものと判断された。フェノバルビタール、3-メチルコラントレンで誘導したラット肝ミクロゾームを用いて、*in vitro* におけるイリノテカン塩酸塩水和物の代謝酵素活性に対する影響を検討したが、イリノテカン塩酸塩水和物では肝ミクロゾームの薬物代謝活性を阻害しなかった。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び比率

イリノテカン塩酸塩水和物は生体内で代謝されて強い抗腫瘍活性を示すプロドラッグである。生体内でイリノテカン塩酸塩水和物がカルボキシルエステラーゼにより加水分解された SN-38 の細胞増殖抑制効果は未変化体より著しく強い（「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」参照）。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII.2.薬物速度論的パラメータ」参照

## 6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿中排泄

各種悪性腫瘍患者を対象として、イリノテカン塩酸塩水和物 3.3n (165mg/m<sup>2</sup>) 又は 5n (250mg/m<sup>2</sup>) を単回点滴静脈内投与し、未変化体及び活性代謝物 SN-38 の尿中濃度を HPLC を用いて測定した。3.3n (165mg/m<sup>2</sup>) 及び 5n (250mg/m<sup>2</sup>) 投与の 5 症例の投与後 24 時間までの未変化体及び SN-38 の尿中排泄率は、未変化体が 16.3～21.1%、SN-38 が 0.11～0.15%であった。

各種悪性腫瘍患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物投与後の未変化体及び SN-38 の尿中排泄

投与量	未変化体		SN-38	
	尿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	尿排泄率 (%)	尿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	尿排泄率 (%)
3.3n (165mg/m <sup>2</sup> )	35.6	17.5	0.31	0.15
3.3n (165mg/m <sup>2</sup> )	34.2	16.3	0.23	0.11
5n (250mg/m <sup>2</sup> )	39.3	17.1	0.32	0.14
5n (250mg/m <sup>2</sup> )	144.4	—	1.25	—
5n (250mg/m <sup>2</sup> )	104.0	21.1	0.70	0.14

—：総尿量不明のため算出できず

＜参考：動物データ＞

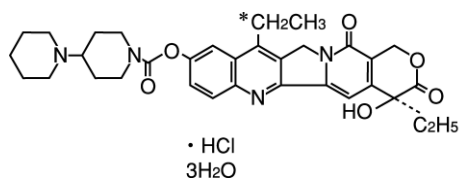
ラットに <sup>14</sup>C-母核標識イリノテカン塩酸塩水和物 10.62mg/kg 及び <sup>14</sup>C-側鎖標識イリノテカン塩酸塩水和物 10mg/kg を単回静脈内投与し、尿、糞、呼気中排泄率及び屍体残存率を測定した結果、母核標識体は速やかに排泄され、投与後 72 時間までに投与放射能の約 80%が糞中に、約 20%が尿中に排泄された。一方、側鎖標識体は、母核標識体と比較して排泄速度が遅かったが、投与後 72 時間までに投与放射能のほぼ全てが尿、糞より排泄された。側鎖標識体は、母核標識体に比べると尿中へ 2 倍ほど多く排泄され、イリノテカン塩酸塩水和物の側鎖（ピペリジノピペリジン：PP）に由来する代謝物は、母核由来の代謝物に比べ尿中に排泄されやすいと考えられた<sup>47,48,67)</sup>。

VII. 薬物動態に関する項目

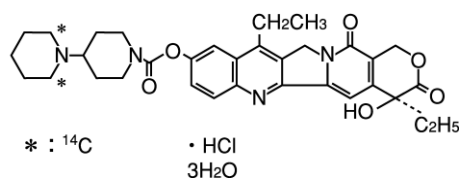
雌雄ラットにおける <sup>14</sup>C-母核標識イリノテカン塩酸塩水和物及び <sup>14</sup>C-側鎖標識イリノテカン塩酸塩水和物  
単回静脈内投与時の尿、糞及び呼気中排泄率

時 間	放射能排泄率 (%)											
	雄性ラット								雌性ラット			
	母核標識体 (10.62mg/kg)				側鎖標識体 (10mg/kg)				母核標識体 (10mg/kg)			
	尿	糞	呼気中	合計	尿	糞	呼気中	合計	尿	糞	呼気中	合計
投与後 0~24 時間	22.2±0.6	68.0±1.9	0.0	90.2±1.9	37.4±0.5	41.0±7.4	0.0	78.4±7.0	18.2±1.1	71.7±1.6	0.0	89.9±2.6
投与後 48 時間	22.5±0.6	76.1±0.8	0.0	98.6±1.4	40.5±0.7	54.1±0.7	0.0	94.6±0.5	18.6±1.0	77.8±1.2	0.0	96.4±1.0
投与後 72 時間	22.6±0.6	77.1±1.0	0.0	99.7±1.6	41.2±0.7	54.5±0.7	0.0	95.7±0.6	18.7±0.9	79.3±2.4	0.0	98.0±2.0
屍体残存率 (投与後 72 時間)	0.9				1.4				0.7			

n=3 mean±SE



<sup>14</sup>C-母核標識イリノテカン塩酸塩水和物



<sup>14</sup>C-側鎖標識イリノテカン塩酸塩水和物

(2)排泄率

該当資料なし

<参考：動物データ>

1) 単回投与時の尿及び糞中排泄

ラットにイリノテカン塩酸塩水和物 2、10 及び 40mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体及び活性代謝物 SN-38 の尿中及び糞中排泄率を HPLC を用いて測定した結果、未変化体、SN-38 及び SN-38G の総排泄率は投与量に依存せず、尿、糞ともにほぼ一定であったが、投与量の増加に伴い尿、糞ともに、未変化体の排泄率が増加し、SN-38 の排泄率は低下した。

ラットにおけるイリノテカン塩酸塩水和物単回静脈内投与時の未変化体及び SN-38 の尿、糞中排泄率

	投与量	n	排泄率 (%)			
			未変化体	SN-38	SN-38G	合計
尿 中 (投与後 24 時間 まで)	2mg/kg	4	16.87±3.05	1.87±0.41	9.34±1.54	28.08± 4.60
	10mg/kg	5	25.39±3.86	1.41±0.14	6.11±0.76	32.64± 4.61
	40mg/kg	5	33.64±3.73	0.57±0.6	3.00±0.70	37.20± 4.47
糞 中 (投与後 48 時間 まで)	2mg/kg	5	23.25±5.64	36.56±5.94		59.80± 9.79
	10mg/kg	5	47.29±7.40	24.41±5.09		71.70± 6.73
	40mg/kg	5	59.20±8.54	11.96±1.95		71.16±10.33

尿中及び糞中排泄は別の実験により得た値を示した。

mean±SD

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環<sup>59)</sup>

胆管カニューレションを施したラットに  $^{14}\text{C}$ -イリノテカン塩酸塩水和物 10mg/kg を単回静脈内投与し、胆汁中の排泄率を測定した結果、投与後 48 時間までに胆汁中に投与放射能の 62%、尿中に 33%、糞中に 9% が排泄された<sup>59)</sup>。以上の結果から、本剤は胆汁排泄型の薬剤であり、腸管からも直接分泌されると考えられた。また本試験により得られた胆汁を胆管カニューレションを施したラットの十二指腸に投与し、腸肝循環を検討した結果、投与後 48 時間までに投与した胆汁中放射能の 13% が胆汁中に排泄され、5% が尿中に排泄され、本剤は胆汁中の約 18% が腸肝循環により再吸収されると考えられた<sup>59)</sup>。

また、ラットにイリノテカン塩酸塩水和物 2、10 及び 40mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体及び SN-38 の胆汁排泄率を測定した結果、胆汁中には主として未変化体と SN-38 グルクロン酸抱合体 (SN-38G) が排泄され、SN-38 の排泄率は低かった。胆汁中排泄は尿・糞中排泄と同様、投与量の増加に伴い未変化体の排泄率が増加し、SN-38、SN-38G の割合は低下した。

## ラットにおけるイリノテカン塩酸塩水和物単回静脈内投与時の未変化体、SN-38 及び SN-38G の胆汁排泄率

投与量	n	排泄率 (%)			
		未変化体	SN-38	SN-38G	合計
2mg/kg	5	16.11±3.57	8.40±1.31	29.60±4.64	54.10±8.01
10mg/kg	5	32.46±4.47	4.77±0.78	13.15±0.61	50.38±5.00
40mg/kg	5	33.69±3.57	2.39±0.24	7.27±1.10	43.36±4.87

mean±SD

3) 反復投与時の尿、糞中排泄<sup>42)</sup>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -イリノテカン塩酸塩水和物 4mg/kg を 1 日 1 回 5 日間及び 15 日間反復静脈内投与し、尿、糞中排泄率を測定した結果、15 回投与群における毎回投与後 24 時間までの尿中への累積投与放射能に対する排泄率には投与回数に伴う大きな変化は認められなかった。15 回投与後 72 時間までの尿中には累積投与放射能の 24.2%、糞中には 70.3% が排泄され、尿及び糞中への総排泄率は 94.5% であった。また、反復投与では単回投与と比べて組織からの放射能消失に遅延がみられたが、尿、糞中排泄のパターンは単回投与と比較して変化はなく、反復投与による放射能消失の遅延が排泄に影響を与えることはないと考えられた。

ラットにおける  $^{14}\text{C}$ -イリノテカン塩酸塩水和物反復静脈内投与時の各投与回数終了後 24 時間の尿、糞中排泄率

投与回数	累積投与放射能排泄率 (%)		
	尿 中	糞 中	合 計
1	21.7±1.0	67.2±1.5	88.9±0.9
2	22.3±1.2	65.0±1.0	87.3±0.2
3	22.5±1.4	65.8±0.7	88.3±1.1
4	23.0±1.5	67.9±0.5	90.9±1.3
5	23.1±1.5	68.9±0.4	92.0±1.3
6	23.4±1.3	68.4±0.3	91.8±1.1
7	23.9±1.2	68.0±0.6	91.9±0.6
8	24.2±1.2	68.7±0.5	92.9±0.8
9	24.3±1.2	69.0±0.3	93.3±0.9
10	24.4±1.1	69.4±0.2	93.8±0.9
11	24.5±1.1	69.4±0.4	93.9±0.8
12	24.4±1.1	69.5±0.1	94.0±1.2
13	24.3±1.2	69.4±0.3	93.7±1.4
14	24.2±1.3	69.3±0.2	93.4±1.4
15	24.0±1.4	69.5±0.3	93.5±1.6
24*	24.1±1.4	70.2±0.4	94.3±1.7
48*	24.2±1.4	70.3±0.4	94.5±1.7
72*			

\* 15 回投与後の測定時間

mean±SE (n=3)

## (3)排泄速度

該当資料なし

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」参照

## 7. トランスポーターに関する情報

イリノテカンや代謝物の肝臓から胆汁への排出には P-gp(ABCB1)、MRP2(ABCC2)、BCRP(ABCG2)が関与し、SN-38 の肝臓への取り込みには OATP1B1(SLCO1B1)が関与することが報告されている。<sup>68,69)</sup>

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

## 【警告】

1. 本剤使用にあたっては、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を開始すること。
  2. 本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん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し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。
    - (1) 骨髄機能抑制のある患者
    - (2) 感染症を合併している患者
    - (3) 下痢（水様便）のある患者
    - (4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
    - (5) 間質性肺炎又は肺線維症の患者
    - (6) 多量の腹水、胸水のある患者
    - (7) 黄疸のある患者
    - (8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
    - (9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  3. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
  4. 投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢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、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。
  5. 骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。
    - (1) 投与予定日（投与前 24 時間以内）に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
    - (2) 投与予定日の白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 未満又は血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 未満（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm<sup>3</sup> 未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
    - (3) 投与予定日の白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 以上かつ血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm<sup>3</sup> 以上）であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
- なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

解説：1., 2., 4., 5. 開発時（効能追加時を含む）の臨床試験（単独投与）において、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例（以下、死亡例）が全投与例 1,245 例中 55 例（4.4%）に、適格例としては 1,150 例中 45 例（3.9%）に認められたことから発売時より「警告」を設定している。また、市販後調査（1994 年 4 月～2000 年 1 月）において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、第Ⅲ相臨床試験等の特別調査を含む全投与例 16,549 例中 188 例（1.1%）に認められている。これら死亡例の患者背景、使用状況について検討し、患者の安全を確保する上で上記の内容とした。

また、膀胱癌 FOLFIRINOX 法における 2 クール目以降の血小板数については、「V.3.(5) 4) ⑨膀胱癌に対する国内第Ⅱ相試験（国内 FOLFIRINOX 試験）」に基づき設定した。

3. 「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：イリノテカン塩酸塩水和物（小児悪性固形腫瘍）」に基づき、「小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法」についての注意喚起を設定した。

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 骨髄機能抑制のある患者 [骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。]
2. 感染症を合併している患者 [感染症が増悪し、致命的となることがある。]
3. 下痢（水様便）のある患者 [下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。]
4. 腸管麻痺、腸閉塞のある患者 [腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
5. 間質性肺炎又は肺線維症の患者 [症状が増悪し、致命的となることがある。]
6. 多量の腹水、胸水のある患者 [重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
7. 黄疸のある患者 [重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
8. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
9. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 解説：1. 骨髄機能抑制のある患者

開発時の臨床試験（単独投与）において、前治療などによる骨髄機能抑制、あるいは本剤投与による骨髄機能抑制からの回復が不十分なまま追加投与され、さらに骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、死亡した症例が報告されている。本剤の投与に際しては、初回投与時においては、前治療による影響や腫瘍細胞の骨髄浸潤などにより骨髄機能が抑制されていないこと、2回目投与以降においては、本剤投与による骨髄機能抑制から回復していることを十分確認し、投与を開始・継続する必要がある。

#### 2. 感染症を合併している患者

開発時の臨床試験（単独投与）において、投与前から何らかの感染症を合併しており、本剤投与後、急激な白血球減少により感染症が増悪し、死亡した症例が報告されている。また感染症合併時の骨髄機能抑制により、さらに重症感染症を引き起こした可能性は否定できない。一般に感染症を合併している状態では、感染部位の菌を攻撃するために骨髄から白血球が動員されることにより、末梢の白血球数が通常より異常な高値を示す。そのような状態では、末梢白血球数の測定値は本来の骨髄機能を反映した数値とは言えず、本来の骨髄機能が隠されているために、前治療などによる骨髄機能抑制の有無が十分に確認できないことが考えられ、このことが不幸な転帰に至った原因の一つとも考えられる。本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、感染が疑われる徴候がないか（発熱、白血球数、CRPの異常高値など）を確認し、投与を開始・継続する必要がある。

#### 3. 下痢（水様便）のある患者

開発時の臨床試験（単独投与）において、投与時に下痢（水様便）がみられ、本剤投与後下痢が増悪し、脱水・電解質異常から循環不全に至り、死亡した症例が報告されている。本剤のDLF（用量規制因子）の一つは下痢であり、投与時に下痢（水様便）症状がみられ、腸管に何らかの障害がある状態で本剤を投与すると腸管はさらに高度な障害を受け、重篤な下痢へと進展する可能性は否定できない。本剤の投与に際しては、下痢の重篤化・回復遅延を防止するためにも、便通の状態に十分注意して、下痢（水様便）症状がないことを確認し、投与を開始・継続する必要がある。

#### 4. 腸管麻痺、腸閉塞のある患者

開発時の臨床試験（単独投与）における死亡例の中に、投与前から癌性腹膜炎などにより腸管麻痺、

腸閉塞を有していた症例、あるいは投与前から多量の腹水、胸水を有していた症例が含まれていた。

これらの合併症を有する患者においては、本剤投与後の排泄が遅れ、毒性が高まる可能性がある。本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、腸管麻痺・腸閉塞、多量の腹水・胸水がないことを確認して、投与を開始・継続する必要がある。

#### 5. 間質性肺炎又は肺線維症の患者

開発時の臨床試験（単独投与）において間質性肺炎、肺線維症が 11 例報告されている。悪性リンパ腫の 1 例を除いて、これらの症例はいずれも肺に腫瘍を有する症例で、2 例は投与前から肺線維症を合併していた。本剤の一般毒性試験では間質性肺炎の発現は認められておらず、その発生機序は不明であるが、肺線維症や間質性肺炎の患者では本剤投与によりさらに症状が増悪し、致命的となる可能性が否定できないため「禁忌」としている。間質性肺炎出現に際しては、胸部 X 線検査の異常、酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）の低下、喘鳴、ラ音、発熱などが認められており、これらの症状が発現した場合には、直ちに投与を中止する必要がある。

#### 6. 多量の腹水、胸水のある患者

上記の 4. 参照

#### 7. 黄疸のある患者

効能追加領域開発時の臨床試験（単独投与）における死亡例の中に、「閉塞性黄疸のある患者」や「胆道閉塞、胆汁うっ滞のある患者」、「腫瘍が胆道を圧迫していた患者」などが含まれており、重篤副作用の発現と患者背景の関連性について解析したところ、血清総ビリルビン 2.1mg/dL 以上の患者で重篤な白血球減少の発現頻度が明らかに高かった。また、本剤は胆汁排泄型の薬剤であり、胆管系に障害があると、排泄が遅れ、重篤な副作用が発現しやすいと推察される。

本剤の投与に際しては、高ビリルビン値や黄疸の有無を確認して、投与を開始・継続する必要がある。

#### 8. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者

「VIII.7.(1)併用禁忌とその理由」参照

#### 9. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤はモルモット、ウサギを用いた動物実験で抗原性が認められている。投与中は患者の状態を十分に観察し、血圧低下、頻脈、呼吸困難、蕁麻疹、顔面紅潮などの症状（ショック、アナフィラキシー）が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液、昇圧剤、強心剤、副腎皮質ホルモン剤などの投与を行うとともに、必要に応じて気道の確保、人工呼吸、酸素吸入、心臓マッサージなどの救急処置を速やかに行う必要がある。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者 [肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]
- (2) 腎障害のある患者 [腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]
- (3) 糖尿病の患者（十分な管理を行いながら投与すること） [高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。]
- (4) 全身衰弱が著しい患者 [副作用が強く発現するおそれがある。]
- (5) 遺伝性果糖不耐症の患者 [本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。]
- (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）

解説：(1) 肝障害のある患者

本剤は主に肝のカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物 SN-38 に変換され、SN-38 は UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) によりグルクロン酸抱合体 (SN-38G) となり、胆汁中から糞中へ排泄されること、開発時の臨床試験（単独投与）において、肝障害のある患者に高度な副作用が発現した例あるいは症状が増悪した例が認められていること、また、市販後においても、肝障害のある患者に AST (GOT) ・ALT (GPT) の上昇等肝障害の増悪や黄疸を認めた症例が報告されたことから、「肝障害のある患者」では、投与量、投与間隔を考慮するとともに、血液検査、肝機能検査などを頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与するよう設定した。

(2) 腎障害のある患者

本剤は胆汁排泄が主であるため、腎障害のある患者において排泄遅延が起きる可能性は少ないと考えられる。しかしながら、開発時の臨床試験（単独投与）において腎障害のある患者に高度な副作用が発現した例あるいは症状が増悪した例が認められており、また、重篤な BUN 値・クレアチニン値上昇が認められていること、市販後においても急性腎不全に至った症例が報告されていること、進行癌患者はさまざまな理由により腎機能異常を起こしやすい状態にあり、腎不全を発症する危険性が高いこと、さらに他剤との併用により予期せぬ腎障害が発現する可能性があることから、「腎障害のある患者」では、投与量、投与間隔を考慮するとともに、腎機能検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与するよう設定した。

(3) 糖尿病の患者

開発時の臨床試験（単独投与）において、重度の糖尿病を合併した患者に対して、そのコントロールが不十分なままに本剤投与を行い、その後高度な下痢が発現・持続し、脱水、電解質異常から糖尿病が急激に増悪し、糖尿病性昏睡を来した症例が報告されたことから、「糖尿病の患者」では、投与量、投与間隔を考慮するとともに、血糖値のコントロールを十分に行い、検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与するよう設定した。

(4) 全身衰弱が著しい患者

開発時の臨床試験（単独投与）における患者背景と下痢及び白血球減少等の副作用の発現に関する解析の結果、投与前の PS（全身状態）の悪い症例において、下痢及び白血球減少等の副作用が強く発現する傾向が認められたことから、「全身衰弱が著しい患者」では、投与量、投与間隔を考慮するとともに、血液検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与するよう設定した。

(5) 2017 年 10 月に欧州において「医薬品添加剤の表示及び Package leaflet (PL) に関するガイドライン」が改訂されたことを受け、ソルビトール又は果糖を有効成分として含有する静注製剤では、遺伝性果糖不耐症患者を禁忌にしているが、添加剤として含有する静注製剤についても遺伝性果糖不耐症患者に関する注意喚起が必要であるため設定した。

## (6) 高齢者

開発時の臨床試験（単独投与）において、高齢者に副作用がより多く発現する成績はないが、第 I 相臨床試験（週 1 回投与方法）での薬物動態学的検討の結果、少数例の解析ではあるが、本剤及び活性代謝物（SN-38）の血中半減期が 65 歳以上の症例でその平均値が長くなる傾向にあった。また、市販後においても、重篤な白血球・血小板減少ならびに下痢が高齢者により多く発現する傾向が認められている。このことから、高齢者においては本剤及び活性代謝物の排泄が遅れる場合があることが予想された。また、一般に高齢者では生理機能が低下しており排泄が遅れることから、抗癌剤の毒性の影響を受けやすく、また一旦、機能障害が起きると回復しにくい傾向にあると考えられる。

以上より、「高齢者」では、投与量、投与間隔を考慮するとともに、血液検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与するよう設定した。

## (7) 小児

「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：イリノテカン塩酸塩水和物（小児悪性固形腫瘍）」に基づき、小児を、慎重に投与すべき対象に設定した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 2. 重要な基本的注意

(1) 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤の代替として使用しないこと。また、本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。

(2) 本剤は点滴静注により使用すること。

(3) 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状（呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 骨髄機能抑制、高度な下痢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、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、休薬等の適切な処置を行うこと。投与後 2 週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

## 1) 骨髄機能抑制

本剤の投与にあたっては、白血球の変動に十分留意し、投与予定日の白血球数が  $3,000/\text{mm}^3$  未満又は血小板数が  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  未満（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降  $7.5 \text{ 万}/\text{mm}^3$  未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。投与予定日の白血球数が  $3,000/\text{mm}^3$  以上かつ血小板数が  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降  $7.5 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上）であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者及び CRP が異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与予定日の白血球数が  $3,000/\text{mm}^3$  以上かつ血小板数が  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降  $7.5 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上）であっても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。

白血球減少（好中球減少）を認めた場合には、観察を十分に行い、減少の程度に応じて G-CSF 等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。

## 2) 下痢

本剤の投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強くなり発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。したがって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。

下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。

○高度な下痢の持続により、脱水及び電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。

- ・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと。（ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと。）
- ・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
- ・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

○高度な下痢や嘔吐に伴いショック（循環不全）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物（SN-38）による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

- (5) 重症感染症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- (7) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (8) 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。
- (9) Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。
- (10) 本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase, UGT）の2つの遺伝子多型（*UGT1A1\*6*、*UGT1A1\*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1\*6/\*6*、*UGT1A1\*28/\*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1\*6/\*28*）としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用（特に好中球減少）発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること（「薬物動態」、「臨床成績」の項参照）<sup>16,63,64</sup>。
- (11) 小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イリノテカン塩酸塩水和物（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

解説：(1) 本剤の有効成分であるイリノテカン塩酸塩水和物をリポソームに封入した製剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項に、イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤を従来のイリノテカン塩酸塩水和物製剤の代替として使用しないこと等の注意が記載されているため、本剤においても同様の注意を記載した。

(2) (3) 点滴静注により感作動物におけるアナフィラキシー反応時の気道抵抗増加が抑制されること及び血管確保の観点から投与方法を「点滴静注」に限定している。また、本剤はモルモット、ウサギを用いた実験で抗原性が認められており、市販後においても、ショックあるいはアナフィラキシーを認めた症例が報告されていることから設定した。

「IX.1.(3) 3) アナフィラキシー反応の予防的検討」参照

(4) 本剤の投与量規制因子（DLF）は白血球減少と下痢である。

特に重篤な副作用の発現を回避するために次の事項を設定した。

## ＜骨髄機能抑制＞

- ・ 頻回に臨床検査（投与後 2 週間は少なくとも 2～3 日に 1 回は末梢血液検査）を行うこと。
- ・ 投与予定日の白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 未満又は血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 未満（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm<sup>3</sup> 未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。  
（G-CSF、副腎皮質ステロイド剤を投与中には白血球増多があらわれることがあるので、骨髄機能の状態を判断する際は注意すること。）
- ・ 投与予定日の白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 以上かつ血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm<sup>3</sup> 以上）であっても白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
- ・ 白血球数が異常な高値を示す場合及び CRP が異常値を示すなど感染症が疑われる場合には、投与予定日の白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 以上かつ血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm<sup>3</sup> 以上）であっても、骨髄機能抑制の回復を十分に確認するまで本剤の投与を中止又は延期すること。

（開発時の臨床試験（単独投与）において、白血球数 12,000/mm<sup>3</sup> 以上で重篤な骨髄機能抑制の頻度が高くなることが認められている。）

- ・ 白血球減少（好中球減少）発現時の処置については、海外の添付文書等を参考に記載した。

## ＜下痢＞

- ・ 投与後に排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、症状の回復を待って投与を行うこと。
- ・ 腹痛を有する場合は、症状の回復を待って投与を行うこと。
- ・ 下痢発現時の処置、下痢の機序等について、海外の添付文書等を参考に記載した。
- ・ 市販後において、本剤投与後の高度な下痢や嘔吐に伴いショック（循環不全）を認めた症例が報告されている。

(5) 本剤の投与により、これらの副作用の発現又は合併症の増悪が認められている。

## 1) 重症感染症

一般に癌患者は免疫機能が低下しているほか、高齢、栄養不良、手術、放射線治療などにより、易感染状態にある。抗癌剤投与後の白血球・好中球減少により、さらに感染症は発現しやすくなり、また発現した感染症は難治性となりやすいため、がん化学療法において感染対策は非常に重要である。本剤投与期間中は患者の状態を十分観察し、骨髄機能抑制が認められた場合には G-CSF の投与等の適切な処置を行い、また感染を疑う発熱が認められた場合には抗生剤の投与を開始するなどの感染対策を早期に実施することが重要である。

## 2) 播種性血管内凝固症候群（DIC）

市販後において、重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群（DIC）を認めた症例が報告されている。

## 3) 出血傾向

開発時及び市販後を通じて血小板減少によると考えられる出血傾向が報告されている。血小板の産生障害に基づく減少により出血が起こりやすくなり、腫瘍等からの大量出血の危険性が增大すると考えられるため、重篤な減少を認めた際には必要に応じて血小板輸血、凝固因子の補充療法等を行うことが重要である。

## 4) 腸管穿孔

市販後において、本剤投与後、腸管穿孔をきたし死亡した症例が報告されている。腸管穿孔等の重篤な腸管傷害の発現機序は、現在のところ明確ではないが、本剤の DLF（投与量規制因子）の一つである下痢、特に遅発性下痢の機序と同様であることが推測される。すなわち、本剤の活性代謝物である SN-38 がグルクロン酸抱合されて胆汁中へ排泄された後、腸内細菌の β-グルクロニダーゼにより脱抱合され、

再び活性体 SN-38 となることにより、腸管粘膜が傷害される可能性が考えられる。また、腸管穿孔に至った症例のなかには、腸管蠕動を抑制する薬剤（ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等）を併用していた症例が認められ、これら腸管蠕動を抑制する薬剤を併用していた症例のなかには腸管麻痺や腸閉塞を認めた後に穿孔が確認された症例も認められた。腸管蠕動を抑制する薬剤は、それぞれが単独で重篤な腸管麻痺や腸閉塞を引き起こす可能性があることから、同様に腸管麻痺や腸閉塞を引き起こす可能性がある本剤を投与した場合には、その発現の可能性が高まることが推測される。この場合、脱抱合された SN-38 の排泄が二次的に阻害されて、腸管内における SN-38 の曝露時間が延長し、より強く腸管粘膜が傷害される可能性が考えられるため、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意する必要がある。

5) 消化管出血

開発時及び市販後を通じて消化管出血（下血、血便を含む）が報告されている。消化管出血の発現機序は、腸管穿孔で述べた遅発性下痢の機序と同様であることが推測される。また、本剤の骨髄機能抑制作用による血小板減少に基づく出血傾向の影響も考えられる。本剤投与後、重篤な消化管出血（下血、血便を含む）を認めた場合には、内視鏡検査等の適切な検査を実施し、出血部位の検索を行うとともに、止血剤、感染予防のための適切な抗生剤の投与を開始することが重要である。

6) 腸閉塞

開発時及び市販後を通じて腸管麻痺、腸閉塞が報告されている。腸管麻痺、腸閉塞の発現機序は、現在のところ明確ではないが、重篤な下痢や腸炎に引き続き発現することがあり、腸管穿孔で述べたように、腸管麻痺、腸閉塞は腸管穿孔につながる症状として重要である。また、脱抱合された SN-38 の排泄が腸管麻痺、腸閉塞により二次的に阻害され、骨髄機能抑制や高度な腸管傷害が発現しやすくなると考えられる。本剤投与後、特に腸閉塞を認めた場合には、直ちに投与を中止し、絶食、輸液、イレウス管留置法等の保存的療法を開始し、併せて腸管蠕動運動亢進剤等の投与を開始することが重要である。

7) 腸炎

市販後において、重篤な腸炎（大腸炎、小腸炎）が報告されている。腸炎の発現機序は、現在のところ明確ではないが、本剤による遅発性下痢と重篤な白血球・好中球減少等の骨髄機能抑制の関与が推測される。すなわち、SN-38 がグルクロン酸抱合されて胆汁中へ排泄された後、腸内細菌のβ-グルクロニダーゼにより脱抱合され、再び活性体 SN-38 となることにより、腸管粘膜が傷害されるとともに、同時期に重篤な白血球・好中球減少等が発現することにより、易感染状態となり感染性腸炎に移行する可能性が考えられる。本剤投与後、下痢（特に遅発性下痢）と重篤な白血球・好中球減少を併発した場合には、腸管感染（感染性腸炎等）やその後の重篤な全身感染症（敗血症等）を併発しないよう、適切な感染症対策を行うことが重要である。

8) 間質性肺炎

「VIII.2.禁忌内容とその理由 5」参照

(6) 開発時及び市販後を通じて悪心・嘔吐、食欲不振が高頻度に報告されている。悪心・嘔吐、食欲不振は多くの抗癌剤で発現し、患者にとって最も苦痛となる副作用の一つといわれている。悪心・嘔吐、食欲不振の発現機序は、現在のところ明確ではないが、他の多くの抗癌剤と同様に延髄にある嘔吐中枢（CTZ：chemoreceptor trigger zone）を介して発現すると考えられる。また、これらの副作用により体重減少、全身倦怠感、脱水、電解質異常をきたすこともある。本剤投与後は観察を十分に行い、悪心・嘔吐、食欲不振を認めた場合には、制吐剤（5-HT<sub>3</sub>拮抗剤等）の投与や必要に応じて輸液を開始するなど適切な処置を行うことが重要である。

(7) 開発時の臨床試験において、投与初期から副作用が強く発現した症例が認められた。また、単回投与方法による第 I 相臨床試験において、低用量の投与でも高度な副作用が発現した症例が認められている。投



与に際しては患者の状態、前治療の内容などの患者背景を十分考慮することが重要で、「使用上の注意」を遵守した慎重で適切な投与が必要である。

- (8) 一般的に抗癌剤の性腺障害として、男性においては睾丸の萎縮、乏精子症、無精子症から不妊を来し、女性においては卵巣障害から、不妊症や女性ホルモン欠落症状などの性機能障害を来することが知られている。小児については、「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：イリノテカン塩酸塩水和物（小児悪性固形腫瘍）」に基づき、性腺に対する影響を考慮すべき対象に設定した。

- (9) 市販後において、Gilbert 症候群と考えられる患者に本剤を投与し、重篤な副作用が発現した症例が報告されている<sup>70)</sup>。

本剤は、主に肝臓のカルボキシエステラーゼ（CES）により活性代謝物 SN-38 に変換され、SN-38 はさらに UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の分子種の一つ UGT1A1 によってグルクロン酸抱合を受け、SN-38G に変換される。このため、UGT1A1 によるグルクロン酸抱合能が本剤の副作用発現に関わる主要な因子の一つであると考えられる。

したがって、Gilbert 症候群のような UGT の低下が認められるグルクロン酸抱合能の低い患者では、本剤の代謝が遅延する可能性が考えられ、副作用が重篤化するおそれがある。

「黄疸のある患者」への本剤の投与は禁忌であるため、Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者で黄疸が顕在化している場合には、本剤の投与を避けること。

「VII.5.(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種」参照

#### <参考：Gilbert 症候群>

Gilbert 症候群は、1901年にフランスの医師 Nicolas Augustin Gilbert らにより初めて報告された疾患であり、間接ビリルビンが増加する家族性の非抱合型高ビリルビン血症で体質性黄疸の1つとして分類されている。本症候群の患者は、海外で5%程度、日本では3~5%いるとされており<sup>71,72)</sup>、血清ビリルビン値が通常5mg/dL以下の場合に偶然発見されることが多く、肝生検にてUGT酵素活性の低下が認められる。肝機能検査ではビリルビン値以外は正常であり、胆道造影に異常はなく、肝組織所見でも特有のものは認められない。予後良好な疾患であり、治療の必要はないとされている。

#### <参考：副作用の発原因及び処置方法（白血球減少及び下痢について）>

開発時の臨床試験（単独投与）において、本剤の副作用である白血球減少は78.9%（809/1,025例）に認められ、そのうち2,000/mm<sup>3</sup>未満のものは33.5%（343/1,025例）に認められている。これらの患者の中には、高度な白血球減少の持続により、重症感染症等を併発し、死亡した例も報告されている。

また、下痢は61.9%（700/1,131例）に認められ、そのうち水様便が5日以上続く高度な下痢は20.4%（231/1,131例）に認められている。これらの患者の中には、高度な下痢の持続により脱水、電解質異常から循環不全を起こし、死亡した例も報告されている。これらの副作用の重篤化あるいは回復遅延を防ぐために重要なことは、投与患者を慎重に選択し、投与予定日のみならず投与後においても頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に把握し、発現した副作用に対して減量・休薬・支持療法などの適切な処置を行うことである。投与に際しては、次のことに十分注意すること。

#### ①投与患者の選択

- a) 重篤な副作用の発現を回避するために「禁忌」の患者への投与は避けること。

「VIII.2.禁忌内容とその理由」参照

- b) 「慎重投与」に該当する患者では、骨髄機能抑制、高度の下痢等の重篤な副作用が起りやすいと考えられるため、本剤の投与が適切と考えられる患者にのみ投与すること。

「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照

- c) 化学療法既治療例や食欲不振、BUN 値異常などのある患者では、重篤な骨髄機能抑制や下痢の発現頻度が高くなる傾向が認められている。前治療の内容や患者の状態などに十分注意し、本剤の投与が適切と考えられる患者にのみ投与すること。

#### ②投与予定日の注意

##### a) 骨髄機能抑制、感染症について

急激な白血球減少の発現と回復遅延を回避するため、各回の投与予定日（投与前 24 時間以内）はもとより、投与後においても頻回に血液検査を行い（投与後 2 週間は特に頻回に行うこと）、末梢血液所見が次の事項に該当する場合は、本剤の投与を中止するか、骨髄機能の回復が十分に確認されるまで投与を延期すること。

- ・白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 未満
- ・血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 未満（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm<sup>3</sup> 未満）
- ・白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 以上かつ血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上（膀胱癌 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm<sup>3</sup> 以上）であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる
- ・白血球数が異常な高値を示す
- ・感染症が疑われる（CRP が異常値を示す）

##### b) 下痢について

本剤投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合には、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。従って、このような場合には下痢の増悪、重篤化を回避するために、消化器症状の回復が十分に確認されるまで投与を延期すること。

#### ③白血球減少の処置（単独投与の場合）

動物実験において骨髄など細胞分裂・増殖の旺盛な臓器・組織に障害が認められており、本剤投与による白血球減少は骨髄細胞の分裂・増殖を抑制することによるものと考えられる。

- a) 白血球減少の最低値までの日数（中央値）は、癌腫毎の集計から A 法（100mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔）で 14～26 日、B 法（150mg/m<sup>2</sup> を 2 週間間隔）で 20～28 日、C 法（40mg/m<sup>2</sup> を 3 日間連続を 1 週間間隔）で 25 日であった。しかしながら、投与開始 1 週間以内に最低値に達する例がみられたことや、とくに第 I 相臨床試験（単回投与法）において白血球数が最低値に達するまでの日数が 7 日前後であったことから、初回投与から骨髄機能は抑制されていると考えられる。一方、白血球減少の最低値からの回復は、A 法、B 法及び C 法ではいずれも中央値で 7～10 日（癌腫毎の集計）であった。したがって、投与予定日（投与前 24 時間以内）はもとより投与後においても頻回に臨床検査を行い、末梢血液所見の変動や体温の変化などの患者の状態に十分注意し、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- b) 白血球減少の程度に応じて G-CSF などの白血球増多剤の投与、発熱が認められた場合には抗生剤投与、その他、消化管の殺菌・消毒や必要に応じて無菌室治療などの適切な感染症対策を行うこと。これらの支持療法は異常が認められた場合になるべく早く行うことが重要である。
- c) 2,000/mm<sup>3</sup> 未満の白血球減少を示した患者に再投与する場合には、骨髄機能の回復を十分に確認した後、減量して投与することにより、その後の白血球減少が軽減されると考えられる。参考までに開発時の臨床試験（単独投与）において多くは 20～25% 程度の減量が行われている。

#### ④下痢の処置（単独投与の場合）

本剤投与による下痢は作用機序の面から、以下の 2 つの機序が考えられている。

早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断薬の投与により緩和することがある<sup>73)</sup>。

遅発型：本剤投与後 24 時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物（SN-38）による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

しかしながら、臨床上、両者の区別は明確ではない。開発時の使用経験から次のような処置方法が一般的と考えられるが、現在のところ、確実な防止方法は確立されていない。

- a) 「軟便」程度の軽度な下痢に対しては経過観察、あるいはロペラミド塩酸塩や副交感神経遮断剤などの止瀉剤の投与により、多くは 1 週間以内に回復する。しかしながら、継続投与により「水様便」に高度化する場合もある。
- b) 高度な下痢に進展した場合には、直ちに投与を中止し、水分・電解質バランスに十分注意しながら、必要に応じて適切な補液を行い、引き続き起こる脱水、電解質異常に対処すること。この時期には、高度な下痢に引き続き麻痺性イレウスを起こす例もあるので、ロペラミド塩酸塩など腸管運動を抑制する止瀉剤の継続投与は慎重に行うこと。
- c) 腸管粘膜傷害による感染症を防止するため、とくに、下痢と同時に白血球減少がみられる場合は、本剤の投与は直ちに中止し、G-CSF などの投与や感染の早期診断による適切な抗生剤投与などの感染症対策を行うこと。また、偽膜性大腸炎の発現に十分注意すること。
- d) 「水様便」を呈するような高度な下痢を示した患者に再投与する場合には、下痢症状の回復を十分に確認した後に、減量して投与することにより、その後の下痢が軽減されることが考えられる。参考までに開発時の臨床試験（単独投与）において多くは 20～25%程度の減量が行われている。

#### <参考：下痢に関する知見（基礎的検討）>

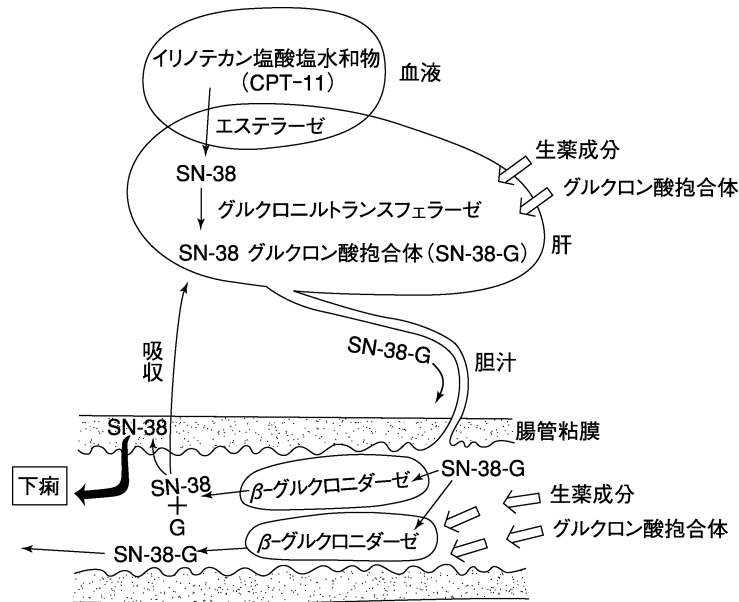
現在までの基礎的研究から下痢誘発の機序について以下のことが考えられている。

##### ①本剤の消化管運動亢進作用にもとづく下痢

本剤の一般薬理作用として、アセチルコリンの分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼを阻害することが知られている<sup>74)</sup>。また、イヌにおける消化管系に対する作用として胃腸管運動の亢進作用が認められている<sup>75)</sup>。これらのことから、本剤の下痢誘発機序のひとつとして、本剤が抗コリンエステラーゼ作用を介して副交感神経活性亢進様作用を示し、胃腸管運動を亢進させ、下痢を誘発させる機序が考えられている。なお、活性代謝物である SN-38 の抗コリンエステラーゼ作用はイリノテカン塩酸塩水和物に比べて弱く（約 1/1,000）イリノテカン塩酸塩水和物の臨床投与量では、SN-38 の本作用への関与はないものと考えられる。

##### ②活性代謝物 SN-38 による消化管の細胞傷害性にもとづく下痢

イヌの反復投与毒性試験において、本剤の主薬理作用である細胞増殖抑制作用にもとづくものと考えられる腸管粘膜傷害に起因する血便が観察されている<sup>76)</sup>。一方、本剤は主に肝のカルボキシルエステラーゼにより活性本体である SN-38 に変換され、グルクロニルトランスフェラーゼによってグルクロン酸抱合されて胆汁中へ排泄される。胆汁から排泄された SN-38 グルクロン酸抱合体は腸内細菌のβ-グルクロニダーゼによって脱抱合され再び活性体 SN-38 となる。これらのことから、活性代謝物 SN-38 が腸管粘膜を傷害し、下痢を誘発するという機序も考えられている。一方、SN-38 グルクロン酸抱合体の脱抱合を阻害することによって下痢の発現を阻止できるのではないかという仮説をもとに、SN-38 グルクロン酸抱合体を基質として加水分解酵素β-グルクロニダーゼの阻害作用について検討し、バイカリンなど生薬成分のグルクロン酸抱合体がβ-グルクロニダーゼ阻害活性を有することを見出した<sup>77)</sup>。また、生薬成分のグルクロン酸抱合体及びそのアグリコンは、グルクロニルトランスフェラーゼを阻害し、SN-38 のグルクロン酸抱合化を阻害することも見出した<sup>57)</sup>。これらのことから、半夏瀉心湯などの天然のグルクロン酸抱合体とそのアグリコンを含む生薬は、SN-38 のグルクロン酸抱合体形成の過程及び SN-38 のグルクロン酸抱合体の加水分解の過程を阻害し、活性代謝物 SN-38 の腸管への蓄積を阻害することにより下痢防止の可能性が示唆された。



イリノテカン塩酸塩水和物による遅延性の下痢のメカニズムと生薬成分グルクロン酸抱合体による予防（仮説）

③Cl イオンの分泌による下痢の誘発

単離したラットの結腸を用いた実験において本剤及び活性代謝物 SN-38 が濃度依存的に Cl イオンの分泌を増加させる作用のあることを見出した。また Cl イオンの分泌は、1-benzylimidazole（トロンボキサン A<sub>2</sub> 合成阻害剤）、SK&F88046（トロンボキサン A<sub>2</sub> レセプターブロッカー）、indomethacin（プロスタグランジン合成阻害剤）によって抑制されたとしている。これらのことから、本剤及び活性代謝物 SN-38 による下痢は cyclooxygenase metabolites（例えば、トロンボキサン A<sub>2</sub>、プロスタグランジン E<sub>2</sub> など）によって起こされる Cl イオン分泌によって誘発される可能性も考えられる<sup>78)</sup>。

(10) 本剤は、主にカルボキシエステラーゼにより活性代謝物 (SN-38) に変換される。SN-38 は、主に肝の代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1 (UGT1A1) によりグルクロン酸抱合され、グルクロン酸抱合体 (SN-38G) となり排泄される。UGT1A1 には 60 種以上の遺伝子多型が存在し、この中で UGT1A1\*6、UGT1A1\*28 についていずれかをホモ接合体又はヘテロ接合体（複合ヘテロ接合体）としてもつ（下表の③）患者では、UGT1A1 のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38 の代謝が遅延することにより、重篤な副作用（特に好中球減少）発現の可能性が高くなることが報告されたことから UGT1A1 遺伝子多型ハイリスク患者では十分注意する旨を記載した。

「VII.5.(2)＜イリノテカン塩酸塩水和物代謝経路＞」参照

UGT1A1\*6、UGT1A1\*28 の遺伝子多型

		UGT1A1*28		
		—/—	—/*28 (ヘテロ接合)	*28/*28 (ホモ接合)
UGT1A1*6	—/—	①	②	③UGT1A1*28 ホモ接合体 (UGT1A1*28/*28)
	—/*6 (ヘテロ接合)	②	③複合ヘテロ接合体 (UGT1A1*6/*28)	※
	*6/*6 (ホモ接合)	③UGT1A1*6 ホモ接合体 (UGT1A1*6/*6)	※	※

①：UGT1A1\*6 と UGT1A1\*28 をともにもたない

②：UGT1A1\*6 又は UGT1A1\*28 をヘテロ接合体としてもつ

③：UGT1A1\*6 又は UGT1A1\*28 をホモ接合体としてもつ、もしくは UGT1A1\*6 と UGT1A1\*28 をヘテロ接合体としてもつ

※：存在しないか、極めてまれ

UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率<sup>16)</sup>

国内において本剤単独投与（55例）の各種癌患者について、UGT1A1 遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔又は150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率〔例数〕	グレード3の下痢発現率〔例数〕
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	14.3%〔3/21〕	14.3%〔3/21〕
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	24.1%〔7/29〕	6.9%〔2/29〕
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をホモ接合体としてもつ、もしくはUGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	80.0%〔4/5〕	20.0%〔1/5〕

- (11) 「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：イリノテカン塩酸塩水和物（小児悪性固形腫瘍）」に基づき、公知申請をおこなったことから設定した。

## 7. 相互作用

## (1)併用禁忌とその理由

3. 相互作用		
(1)併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 レイアタツ	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物（SN-38）は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。UGT阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

解説：本剤の活性代謝物 SN-38 は、肝臓で UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の分子種の一つである UGT1A1 によってグルクロン酸抱合を受け、SN-38 グルクロン酸抱合体（SN-38G）に変換され、主に胆汁中に排泄される。したがって、UGT1A1 が阻害されると、SN-38G が生成されず、SN-38 の排泄が遅れて長く体内に留まることにより、副作用発現のリスクが高まる。

HIV プロテアーゼ阻害薬であるアタザナビル硫酸塩は、*in vitro* 試験の結果より、臨床用量で観察される血漿中濃度で UGT1A1 を阻害する可能性が示唆されている<sup>79)</sup>。また、アタザナビル硫酸塩の開発時の臨床試験において、UGT1A1 阻害作用によると考えられる「総ビリルビン上昇」が高頻度（47%）に発現した。

以上より、アタザナビル硫酸塩と本剤を併用した場合、本剤の代謝が遅延し、副作用発現のリスクが高まると考えられる。「VII.5.(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種」参照

## (2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
(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
他の抗悪性腫瘍剤、 放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強することがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の動物実験で、筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 （ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等） マクロライド系抗生剤 （エリスロマイシン、クラリスロマイシン等） リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザパブタン塩酸塩等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4 誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の活性代謝物（SN-38）の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物（SN-38）は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物（SN-38）の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物		機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物（SN-38）のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物		本剤の活性代謝物（SN-38）は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物（SN-38）のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

解説：一般に2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用療法や、抗悪性腫瘍剤と放射線療法の併用療法においては相乗・相加作用により副作用が増強することが知られている。本剤承認後に開始された第Ⅲ相臨床試験のために行

われたシスプラチンとのパイロット併用臨床試験において、本剤は減量して投与されている。また、本試験において、骨髄機能抑制等の副作用が増強することが報告されている。末梢性筋弛緩剤の併用について一般薬理試験で筋収縮増強作用が示されている。「IX.1.薬理試験」参照

#### CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 を阻害又は誘導する薬剤・食品との相互作用発現の可能性が報告されている<sup>80,81,82</sup>。

#### ソラフェニブトシル酸塩

抗癌性腫瘍剤ソラフェニブトシル酸塩は、UGT1A1 によるグルクロン酸抱合の阻害作用を持ち、本剤とソラフェニブトシル酸塩を併用投与した際に本剤ならびに活性代謝物（SN-38）の AUC が 26～42%、67～120%増加するとの報告がある<sup>83</sup>。本剤とソラフェニブトシル酸塩の併用により、本剤及び SN-38 の血中濃度が上昇し骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがあるため、併用注意として記載した。

#### ラパチニブトシル酸塩水和物

進行固形がん患者を対象としたラパチニブトシル酸塩水和物の海外第 I 相臨床試験において、FOLFIRI レジメン（イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、ホリナートカルシウム）の併用による薬物動態に及ぼす影響が検討された結果、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により本剤の活性代謝物である SN-38 の AUC が約 40%増加したとの報告がある<sup>84</sup>。この発現機序は明らかになっていないが、併用注意として記載した。

#### レゴラフェニブ水和物

抗癌性腫瘍剤レゴラフェニブ水和物は、UGT1A1 によるグルクロン酸抱合の阻害作用を持ち、転移性結腸直腸癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験において、FOLFIRI レジメンの併用による薬物動態に及ぼす影響が検討された結果、本剤及び本剤の活性代謝物（SN-38）の AUC がそれぞれ 28%及び 44%増加し、C<sub>max</sub> がそれぞれ 22%増加及び 9%減少したとの報告がある<sup>85</sup>。本剤とレゴラフェニブ水和物の併用により、本剤及び SN-38 の血中濃度が上昇し骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがあるため、併用注意として記載した。

## 8. 副作用

### (1)副作用の概要

#### 4. 副作用

##### 副作用発生状況の概要

##### <承認時までの臨床試験>

##### （単独投与）

単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例 1,245 例中 55 例（4.4%）に、適格例 1,150 例中 45 例（3.9%）に認められた。

本剤単独投与による安全性評価症例 1,134 例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

##### （FOLFIRINOX 法）

肺癌に対する FOLFIRINOX 法（1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート 200mg/m<sup>2</sup>、本剤 180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400 mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m<sup>2</sup>を 46 時間かけて持続静注）による第 II 相臨床試験における安全性評価症例 36 例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

##### <非小細胞肺癌に対する第 III 相臨床試験>

非小細胞肺癌に対する第 III 相臨床試験における本剤投与例（シスプラチンと本剤併用療法群 234 例：1 コースを 4 週間としてシスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>を第 1 日に、本剤 60mg/m<sup>2</sup>を第 1、8、15 日に投与、本剤単

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

独療法群 130 例：1 コースを 4 週間として本剤 100mg/m<sup>2</sup>を第 1、8、15 日に投与）において、本治療との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例 364 例中 3 例（0.8%：シスプラチンと本剤併用療法群 2 例、本剤単独療法群 1 例）に認められた。シスプラチンと本剤併用療法群及び本剤単独療法群における安全性評価症例 351 例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

＜市販後の全症例調査＞

再審査期間中（平成 6 年 4 月～平成 12 年 1 月）に、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、本剤投与例 16,549 例中 188 例（1.1%）に認められた。市販後に行われた副作用発生状況調査（平成 6 年 4 月～平成 7 年 3 月）、使用成績調査（平成 7 年 4 月～平成 12 年 1 月）などの全症例調査における調査終了症例 15,385 例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種類	主な副作用の発現頻度					市販後の全症例調査 <sup>注)</sup> (15,385 例対象)
	承認時までの臨床試験 (単独投与) (1,134 例対象)	承認時までの臨床試験 (FOLFIRINOX 法) (36 例対象)	第Ⅲ相臨床試験			
			単独療法 (127 例対象)	併用療法 (224 例対象)	合計 (351 例対象)	
血液						
白血球減少 (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの)	78.9% (33.5%)	91.7% (44.4%)	70.9% (11.0%)	90.6% (39.3%)	83.5% (29.1%)	73.1% (34.5%)
ヘモグロビン減少(貧血)	54.8%	86.1%	66.9%	90.6%	82.1%	57.3%
血小板減少	15.3%	88.9%	2.4%	19.6%	13.4%	28.0%
発熱性好中球減少症	0%	22.2%	0%	0%	0%	0%
消化器						
下痢 (高度なもの)	61.9% (20.4%)	83.3% (8.3%)	60.6% (15.0%)	72.3% (12.5%)	68.1% (13.4%)	43.0% (10.2%)
悪心・嘔吐	74.1%	88.9%	71.7%	91.5%	84.3%	52.5%
食欲不振	75.4%	86.1%	82.7%	94.6%	90.3%	48.1%
腹痛	23.2%	16.7%	25.2%	36.2%	32.2%	12.2%
腸管麻痺 (腸閉塞)	2.3% (0.8%)	0% (0%)	17.3% (1.6%)	16.1% (1.3%)	16.5% (1.4%)	1.6% (0.4%)
腸管穿孔	0%	0%	0%	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0%	0%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	5.6%	0%	0%	0%	0.1%
肝臓						
肝機能障害	0%	0%	0%	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0%	0%	0%	0.06%
腎臓						
急性腎障害	0%	0%	0%	0%	0%	0.05%
呼吸器						
間質性肺炎	1.3%	2.8%	2.4%	0.4%	1.1%	0.9%
循環器						
心筋梗塞	0%	0%	0%	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0%	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0%	0%	0%	0.04%

注) 副作用発生状況調査 1,040 例、使用成績調査 13,935 例、非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験 351 例、子宮頸癌・卵巣癌に対する併用第Ⅱ相臨床試験 56 例、非ホジキンリンパ腫に対する併用第Ⅰ相臨床試験 3 例の集計

なお、以下の(1)、(2)に示す副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験(1,170 例)及び市販後の全症例調査(平成 6 年 4 月～平成 12 年 1 月：15,385 例)に基づき算出した。副作用自発報告(平成 12 年 1 月～)にて報告された副作用については頻度不明とした。



## (2) 重大な副作用と初期症状

## 4. 副作用

## (1) 重大な副作用

1) **骨髓機能抑制**：汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（73.5%）、好中球減少（60.3%）、血小板減少（27.4%）、貧血（57.2%）、発熱性好中球減少症（0.05%）等があらわれるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

また、高度な骨髓機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回に血液検査を実施し、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、適切な処置を行うこと。

・ **重症感染症（敗血症、肺炎等）**

重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症（頻度不明）、肺炎（頻度不明）等の重症感染症があらわれることがある。

・ **播種性血管内凝固症候群（DIC）**

重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群（頻度不明）があらわれることがある。

2) **高度な下痢、腸炎**：下痢（44.4%）、大腸炎（0.1%）、小腸炎（0.04%）、腸炎（部位不明：0.1%）があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック（循環不全：頻度不明）を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

3) **腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞**：腸管穿孔（0.02%）、消化管出血（下血、血便を含む：0.1%）、腸管麻痺（1.7%）、腸閉塞（0.4%）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。

なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤（ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等）の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

4) **間質性肺炎**：間質性肺炎（0.9%）があらわれることがあるので、定期的に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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **ショック、アナフィラキシー**：ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **肝機能障害、黄疸**：肝機能障害（1.1%）、黄疸（0.06%）があらわれることがあるので、定期的に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、休薬等の適切な処置を行うこと。

7) **急性腎障害**：急性腎障害（0.05%）があらわれることがあるので、定期的に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、休薬等の適切な処置を行うこと。

8) **血栓塞栓症**：肺塞栓症（頻度不明）、静脈血栓症（頻度不明）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。

9) **脳梗塞**：脳梗塞（頻度不明）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。

10) **心筋梗塞、狭心症発作**：心筋梗塞（0.01%）、狭心症発作（0.02%）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) **心室性期外収縮**：心室性期外収縮（0.05%）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。

## (3)その他の副作用

## 4. 副作用

## (2) その他の副作用

次表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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐、 食欲不振	腹痛	食道炎、吐血、 腸管運動亢進、しゃっくり、 腹部膨満感、口内炎、 口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、 胃炎、消化不良、便秘
肝 臓			AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、ALP 上昇、 ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ-GTP 上昇	
腎 臓			腎機能障害（BUN 上昇、 クレアチニン上昇等）、 クレアチンクリアランス 低下、電解質異常、蛋白尿、 血尿、尿沈渣異常	乏尿
呼吸器			呼吸困難、PaO <sub>2</sub> 低下、 気管支炎、上気道炎、 咽頭炎、鼻炎、発声障害、 咽頭知覚不全、 口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹
皮 膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤、 紅斑、手足症候群、 ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎
精 神 神経系			しびれ等の末梢神経障害、 頭痛、めまい、精神症状、 意識障害、傾眠、 興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、 うつ病、目のかすみ、不眠、 振戦、構語障害
循環器			頻脈、心電図異常、 血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、 高血圧
その他			倦怠感、発熱、熱感、発汗、 顔面潮紅、疼痛、腰痛、 腹水、鼻汁、好酸球増加、 総蛋白減少、アルブミン減少、 カルシウム異常、尿酸異常、 尿ウロビリノーゲン異常、 糖尿	脱水、コリン作動性症候群、 悪寒、胸部不快感、胸痛、 関節痛、筋痛、鼻出血、 脱力感、無力症、疲労、 体重増加、体重減少、 LDH 低下、白血球増加、 血小板増加、白血球分画の 変動、CRP 上昇、注射部位 反応（発赤、疼痛等）、 血管炎、流涙

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用の種類別発現状況

市販後1年目に実施した副作用発生状況調査における副作用発現率（89.0％）と市販後2年目以降に実施した使用成績調査における副作用発現率（88.7％）は、ほぼ同じであり、いずれも承認時までの臨床試験（効能追加領域のデータを含む）における副作用発現率（98.0％）に比べて低かった。

副作用の種類別発現状況（承認時までの臨床試験及び市販後の再審査期間中の全症例調査）

時 期	承認時までの調査 (単独投与)	市 販 後 調 査					合 計
		副作用 発生状況調査	使用成績調査	第Ⅲ相臨床試験	婦人科特別調査	非ホジキンリンパ腫 臨床第Ⅰ相試験	
		平成6年1月19日～ 平成7年3月31日	平成7年4月1日～ 平成12年1月18日	平成7年4月1日～ 平成12年3月31日	平成7年2月1日～ 平成11年12月31日	平成8年5月1日～ 平成8年9月30日	
①調査施設数	97	197	1,118	66	14	2	1,397
②調査症例数	※1,134	1,040	13,935	351	56	3	15,385
③副作用発現症例数	1,111	926	12,366	351	56	3	13,702
④副作用発現件数	6,940	3,072	59,282	4,404	442	47	67,247
⑤副作用発現症例率 (③/②×100)	97.97%	89.04%	88.74%	100.00%	100.00%	100.00%	89.06%
副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)							
感染症及び寄生虫症		副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)					
感染		1 / 1,040 ( 0.10)	85 / 13,935 ( 0.61)	93 / 351 ( 26.50)	4 / 56 ( 7.14)	1 / 3 ( 33.33)	184 / 15,385 ( 1.20)
帯状疱疹	1 / 1,134 ( 0.09)		7 / 13,935 ( 0.05)				7 / 15,385 ( 0.05)
敗血症		1 / 1,040 ( 0.10)	4 / 13,935 ( 0.03)				5 / 15,385 ( 0.03)
肺炎	2 / 926 ( 0.22)	1 / 1,040 ( 0.10)	22 / 13,935 ( 0.16)	2 / 351 ( 0.57)			25 / 15,385 ( 0.16)
口唇疱疹			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
カンジダ性口内炎			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
ニューモシステイスカリニ感染			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
水痘			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
皮膚及び皮下組織膿瘍			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)							
骨髄異形成症候群			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
単球性白血病			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
腫瘍崩壊症候群			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
血液及びリンパ系障害		2 / 1,040 ( 0.19)					2 / 15,385 ( 0.01)
貧血			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
赤血球減少症			8,441 / 13,935 ( 60.57)	304 / 348 ( 87.36)	54 / 55 ( 98.18)	3 / 3 ( 100.00)	9,152 / 15,381 ( 59.50)
好中球減少症	652 / 899 ( 72.53)	350 / 1,040 ( 33.65)	18 / 13,935 ( 0.13)	57 / 348 ( 16.38)	1 / 56 ( 1.79)	2 / 3 ( 66.67)	82 / 15,382 ( 0.53)
好酸球増加症	172 / 902 ( 19.07)	4 / 1,040 ( 0.38)	10,139 / 13,935 ( 72.76)	293 / 351 ( 83.48)	55 / 56 ( 98.21)	3 / 3 ( 100.00)	11,239 / 15,385 ( 73.05)
白血球減少症	809 / 1,025 ( 78.93)	749 / 1,040 ( 72.02)	1 / 13,935 ( 0.01)	47 / 351 ( 13.39)	17 / 56 ( 30.36)		3 / 15,385 ( 0.02)
白血球増加症		2 / 1,040 ( 0.19)	3,958 / 13,935 ( 28.40)				4,311 / 15,385 ( 28.02)
血小板減少症	157 / 1,025 ( 15.32)	289 / 1,040 ( 27.79)	2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
血小板増加症	1 / 1,025 ( 0.10)		4 / 13,935 ( 0.03)				4 / 15,385 ( 0.03)
播種性血管内凝固							
免疫系障害		1 / 1,040 ( 0.10)	1 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
アナフィラキシー			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
アレルギー			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
代謝及び栄養障害		4 / 1,040 ( 0.38)	2 / 13,935 ( 0.01)			3 / 3 ( 100.00)	9 / 15,385 ( 0.06)
電解質異常		1 / 1,040 ( 0.10)		1 / 351 ( 0.28)			2 / 15,385 ( 0.01)
脱水		82 / 1,040 ( 7.88)	6,946 / 13,935 ( 49.85)	317 / 351 ( 90.31)	56 / 56 ( 100.00)		7,401 / 15,385 ( 48.11)
食欲不振	838 / 1,112 ( 75.36)		2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
体重変動		1 / 1,040 ( 0.10)	3 / 13,935 ( 0.02)				4 / 15,385 ( 0.03)
高血糖	3 / 1,134 ( 0.26)	1 / 1,040 ( 0.10)	1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
代謝性アシドーシス			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
耐糖能異常	1 / 1,134 ( 0.09)		1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
糖尿病			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
精神障害		3 / 1,132 ( 0.27)	1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
精神症状		2 / 1,134 ( 0.18)	2 / 13,935 ( 0.01)				3 / 15,385 ( 0.02)
興奮・不安感		1 / 1,040 ( 0.10)	5 / 13,935 ( 0.04)				6 / 15,385 ( 0.04)
不穏		1 / 1,040 ( 0.10)	5 / 13,935 ( 0.04)				5 / 15,385 ( 0.03)
抑うつ状態			1 / 13,935 ( 0.01)	2 / 351 ( 0.57)			2 / 15,385 ( 0.01)
不安神経症			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
いらつき			1 / 13,935 ( 0.01)	1 / 351 ( 0.28)			2 / 15,385 ( 0.01)
知覚障害		1 / 1,040 ( 0.10)					1 / 15,385 ( 0.01)
表出性言語障害				1 / 351 ( 0.28)			1 / 15,385 ( 0.01)
傾眠、痲呆様症状				1 / 351 ( 0.28)			1 / 15,385 ( 0.01)
神経系障害		2 / 1,133 ( 0.18)	5 / 13,935 ( 0.04)				5 / 15,385 ( 0.03)
振戦		3 / 1,134 ( 0.26)					
口唇のしびれ感	7 / 1,132 ( 0.62)	2 / 1,040 ( 0.19)	12 / 13,935 ( 0.09)				14 / 15,385 ( 0.09)
四肢のしびれ感			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
顔面のしびれ感		1 / 1,040 ( 0.10)	2 / 13,935 ( 0.01)	15 / 351 ( 4.27)			18 / 15,385 ( 0.12)
しびれ感		1 / 1,040 ( 0.10)	13 / 13,935 ( 0.09)				14 / 15,385 ( 0.09)
めまい感	5 / 1,133 ( 0.44)	1 / 1,040 ( 0.10)	14 / 13,935 ( 0.10)				15 / 15,385 ( 0.10)
末梢神経症状 (障害)	1 / 1,133 ( 0.09)	1 / 1,040 ( 0.10)	7 / 13,935 ( 0.05)	2 / 351 ( 0.57)			11 / 15,385 ( 0.07)
意識障害 (意識喪失)	3 / 1,134 ( 0.26)	2 / 1,040 ( 0.19)	1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
意識低下			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
指節力低下 (見当識障害)			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
痲痺		1 / 1,040 ( 0.10)	4 / 13,935 ( 0.03)				5 / 15,385 ( 0.03)
下顎痲痺		1 / 1,040 ( 0.10)	3 / 13,935 ( 0.02)				3 / 15,385 ( 0.02)
傾眠			7 / 13,935 ( 0.05)				9 / 15,385 ( 0.06)
味覚異常	12 / 1,133 ( 1.06)	2 / 1,040 ( 0.19)	43 / 13,935 ( 0.31)	2 / 351 ( 0.57)	1 / 56 ( 1.79)		48 / 15,385 ( 0.31)
頭痛		1 / 1,040 ( 0.10)					1 / 15,385 ( 0.01)
嗅覚障害 (異臭)			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
味覚低下			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
味覚欠如			1 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
不随意運動		1 / 1,040 ( 0.10)	1 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
眼振		1 / 1,040 ( 0.10)					1 / 15,385 ( 0.01)
協調運動障害	1 / 1,134 ( 0.09)						
神経痛			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
目がうつろ	1 / 1,134 ( 0.09)						
四肢痲痺			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
神経痲痺			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
末梢神経痲痺				1 / 351 ( 0.28)			1 / 15,385 ( 0.01)

※：単独投与時の臨床試験の調査症例数

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時までの調査 (単独投与)	市 販 後 調 査					合 計
		副作用 発生状況調査	使用成績調査	第Ⅲ相臨床試験	婦人科特別調査	非ホジキンリンパ腫 臨床第1相試験	
		平成6年1月19日～ 平成7年3月31日	平成7年4月1日～ 平成12年1月18日	平成7年4月1日～ 平成12年3月31日	平成7年2月1日～ 平成11年12月31日	平成8年5月1日～ 平成8年9月30日	
副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率(%)					
眼障害							
眼のかすみ感	2 / 1,134 ( 0.18)			2 / 351 ( 0.57)		2 / 15,385 ( 0.01)	
眼痛		2 / 1,040 ( 0.19)				2 / 15,385 ( 0.01)	
虹彩炎			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
流涙	1 / 1,133 ( 0.09)		1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
視力障害			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
霧視			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
耳及び迷路障害							
耳鳴	1 / 1,134 ( 0.09)		7 / 13,935 ( 0.05)	4 / 351 ( 1.14)		11 / 15,385 ( 0.07)	
難聴				1 / 351 ( 0.28)		1 / 15,385 ( 0.01)	
心臓障害							
動悸	3 / 1,133 ( 0.26)		4 / 13,935 ( 0.03)	1 / 351 ( 0.28)		5 / 15,385 ( 0.03)	
(発作性) 頻脈	1 / 1,133 ( 0.09)		5 / 13,935 ( 0.04)			5 / 15,385 ( 0.03)	
徐脈			3 / 13,935 ( 0.02)			3 / 15,385 ( 0.02)	
心房細動	1 / 456 ( 0.22)	2 / 1,040 ( 0.19)	2 / 13,935 ( 0.01)	2 / 177 ( 1.13)		6 / 15,211 ( 0.04)	
心房梗塞			2 / 13,935 ( 0.01)			2 / 15,385 ( 0.01)	
狭心症発作		1 / 1,040 ( 0.10)	2 / 13,935 ( 0.01)			3 / 15,385 ( 0.02)	
心室性期外収縮	2 / 456 ( 0.44)	4 / 1,040 ( 0.38)	2 / 13,935 ( 0.01)			6 / 15,385 ( 0.04)	
不整脈			2 / 13,935 ( 0.01)			2 / 15,385 ( 0.01)	
心筋障害			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
房室ブロック			1 / 13,935 ( 0.01)	1 / 108 ( 0.93)		2 / 15,142 ( 0.01)	
血管障害							
起立性低血圧			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
高血圧			2 / 13,935 ( 0.01)		1 / 56 ( 1.79)	3 / 15,385 ( 0.02)	
ショック		1 / 1,040 ( 0.10)	1 / 13,935 ( 0.01)			2 / 15,385 ( 0.01)	
顔面潮紅	5 / 1,134 ( 0.44)	1 / 1,040 ( 0.10)	10 / 13,935 ( 0.07)			11 / 15,385 ( 0.07)	
血管炎			1 / 13,935 ( 0.01)	1 / 351 ( 0.28)		2 / 15,385 ( 0.01)	
血栓性静脈炎					1 / 56 ( 1.79)	1 / 15,385 ( 0.01)	
静脈炎					1 / 56 ( 1.79)	1 / 15,385 ( 0.01)	
歯肉出血			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
脳出血			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
小脳出血			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
脳梗塞			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
血管痛			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
点状出血			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
呼吸器、胸部及び縦隔障害							
呼吸困難	2 / 1,133 ( 0.18)	1 / 1,040 ( 0.10)	13 / 13,935 ( 0.09)	1 / 351 ( 0.28)		15 / 15,385 ( 0.10)	
低酸素血症			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
間質性肺炎(肺臓炎)	11 / 847 ( 1.30)	7 / 1,040 ( 0.67)	123 / 13,935 ( 0.88)	4 / 351 ( 1.14)		134 / 15,385 ( 0.87)	
放射線性肺臓炎の悪化			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
鼻炎			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
鼻炎様症状	2 / 1,134 ( 0.18)						
上気道の炎症			4 / 13,935 ( 0.03)			4 / 15,385 ( 0.03)	
咽喉炎			4 / 13,935 ( 0.03)			4 / 15,385 ( 0.03)	
咽頭痛		1 / 1,040 ( 0.10)	1 / 13,935 ( 0.01)	1 / 351 ( 0.28)		3 / 15,385 ( 0.02)	
気管支炎			4 / 13,935 ( 0.03)			4 / 15,385 ( 0.03)	
鼻出血	2 / 1,133 ( 0.18)		5 / 13,935 ( 0.04)			5 / 15,385 ( 0.03)	
鼻汁	4 / 1,133 ( 0.35)		4 / 13,935 ( 0.03)			4 / 15,385 ( 0.03)	
咳嗽			2 / 13,935 ( 0.01)			2 / 15,385 ( 0.01)	
放射線性肺臓炎			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
副鼻腔炎			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
喘息増悪			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
喘鳴			2 / 13,935 ( 0.01)			2 / 15,385 ( 0.01)	
胸膜炎			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
肺水腫			2 / 13,935 ( 0.01)			2 / 15,385 ( 0.01)	
呼吸器臨床症状	1 / 1,134 ( 0.09)						
鼻閉			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
咯血			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
血痰			2 / 13,935 ( 0.01)			2 / 15,385 ( 0.01)	
嘔声		1 / 1,040 ( 0.10)				1 / 15,385 ( 0.01)	
喀痰増加	1 / 1,134 ( 0.09)	1 / 1,040 ( 0.10)				1 / 15,385 ( 0.01)	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時までの調査 (単独投与)	市 販 後 調 査					合 計
		副作用 発生状況調査 平成6年1月19日～ 平成7年3月31日	使用成績調査 平成7年4月1日～ 平成12年1月18日	第Ⅲ相臨床試験 平成7年4月1日～ 平成12年3月31日	婦人科特別調査 平成7年2月1日～ 平成11年12月31日	非ホジキンリン種 臨床第1相試験 平成8年5月1日～ 平成8年9月30日	
副作用の種類		副作用の種類別 発 現 症 例 ( 件 数 ) 率 (%)					
胃腸障害							
悪心・嘔吐	840 / 1,133 ( 74.14)	313 / 1,040 ( 30.10)	7,404 / 13,935 ( 53.13)	296 / 351 ( 84.33)	56 / 56 (100.00)	2 / 3 ( 66.67)	8,071 / 15,385 ( 52.46)
下痢	700 / 1,131 ( 61.89)	525 / 1,040 ( 50.48)	5,807 / 13,935 ( 41.67)	239 / 351 ( 68.09)	42 / 56 ( 75.00)	3 / 3 (100.00)	6,616 / 15,385 ( 43.00)
口内炎	19 / 1,133 ( 1.68)	7 / 1,040 ( 0.67)	51 / 13,935 ( 0.37)	6 / 351 ( 1.71)			64 / 15,385 ( 0.42)
口角炎			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
しゃっくり	1 / 1,134 ( 0.09)	3 / 1,040 ( 0.29)	35 / 13,935 ( 0.25)	10 / 351 ( 2.85)			48 / 15,385 ( 0.31)
大腸炎		2 / 1,040 ( 0.19)	8 / 13,935 ( 0.06)				10 / 15,385 ( 0.06)
結腸炎			3 / 13,935 ( 0.02)				3 / 15,385 ( 0.02)
小腸炎			4 / 13,935 ( 0.03)				4 / 15,385 ( 0.03)
空腸炎			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
回腸炎			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
感染性腸炎			1 / 13,935 ( 0.01)	1 / 351 ( 0.28)			2 / 15,385 ( 0.01)
腸炎			19 / 13,935 ( 0.14)				19 / 15,385 ( 0.12)
腹痛	261 / 1,123 ( 23.24)	36 / 1,040 ( 3.46)	1,721 / 13,935 ( 12.35)	113 / 351 ( 32.19)	4 / 56 ( 7.14)		1,874 / 15,385 ( 12.18)
腸管痙攣	26 / 1,133 ( 2.29)	15 / 1,040 ( 1.44)	171 / 13,935 ( 1.23)	58 / 351 ( 16.52)	8 / 56 ( 14.29)		252 / 15,385 ( 1.64)
腸管蠕動亢進	4 / 1,133 ( 0.35)						
消化管出血 (血便・下血)	3 / 1,134 ( 0.26)	1 / 1,040 ( 0.10)	12 / 13,935 ( 0.09)		1 / 56 ( 1.79)		14 / 15,385 ( 0.09)
腸管穿孔			4 / 13,935 ( 0.03)				4 / 15,385 ( 0.03)
腹部膨満	3 / 1,133 ( 0.26)	1 / 1,040 ( 0.10)	8 / 13,935 ( 0.06)				9 / 15,385 ( 0.06)
胃潰瘍			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
出血性胃潰瘍		1 / 1,040 ( 0.10)	1 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
胃不快感			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
腹部不快感	3 / 1,133 ( 0.26)		1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
胃・腹部不快感				1 / 351 ( 0.28)			1 / 15,385 ( 0.01)
胃炎			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
胸やけ			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
食道炎		1 / 1,040 ( 0.10)	6 / 13,935 ( 0.04)				7 / 15,385 ( 0.05)
吐血	2 / 1,134 ( 0.18)		2 / 13,935 ( 0.01)	1 / 351 ( 0.28)			3 / 15,385 ( 0.02)
腹水			3 / 13,935 ( 0.02)				3 / 15,385 ( 0.02)
口内異常感			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
偽膜性大腸炎			2 / 13,935 ( 0.01)	1 / 351 ( 0.28)			3 / 15,385 ( 0.02)
偽膜性腸炎 (小腸)			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
腸管感染症			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
出血性食道潰瘍形成			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
十二指腸潰瘍			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
硬便			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
口唇乾燥			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
口腔粘膜びらん			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
膝炎	1 / 1,133 ( 0.09)						
急性脾炎			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
大腸潰瘍 (人工肛門周囲)			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
人工肛門部の浮腫			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
人工肛門浮腫性変化			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
肛門痛			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
しぶり (腹)			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
心窩部痛			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
上腹部異和感			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
排便回数増加			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
舌を噛み、舌腫脹		1 / 1,040 ( 0.10)					1 / 15,385 ( 0.01)
小腸潰瘍			1 / 13,935 ( 0.01)	1 / 351 ( 0.28)			2 / 15,385 ( 0.01)
腹膜炎		1 / 1,040 ( 0.10)	1 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
マロリー・ワイス症候群			2 / 13,935 ( 0.01)	1 / 351 ( 0.28)			3 / 15,385 ( 0.02)
肝胆道系障害							
黄疸	1 / 1,134 ( 0.09)		9 / 13,935 ( 0.06)				9 / 15,385 ( 0.06)
肝機能障害		23 / 1,040 ( 2.21)	156 / 13,935 ( 1.12)		1 / 56 ( 1.79)		180 / 15,385 ( 1.17)
胆嚢炎		1 / 1,040 ( 0.10)	1 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
皮膚及び皮下組織障害							
そう痒	4 / 1,132 ( 0.35)	4 / 1,040 ( 0.38)	7 / 13,935 ( 0.05)			1 / 3 ( 33.33)	12 / 15,385 ( 0.08)
眼瞼そう痒感			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
脱臼症	526 / 1,046 ( 50.29)	59 / 1,040 ( 5.67)	3,927 / 13,935 ( 28.18)	231 / 348 ( 66.38)	40 / 56 ( 71.43)	3 / 3 (100.00)	4,260 / 15,382 ( 27.69)
発疹 (皮膚)	30 / 1,133 ( 2.65)	19 / 1,040 ( 1.83)	368 / 13,935 ( 2.64)	14 / 351 ( 3.99)		1 / 3 ( 33.33)	402 / 15,385 ( 2.61)
色素沈着	2 / 1,134 ( 0.18)	1 / 1,040 ( 0.10)	10 / 13,935 ( 0.07)				11 / 15,385 ( 0.07)
発汗	13 / 1,133 ( 1.15)	1 / 1,040 ( 0.10)	8 / 13,935 ( 0.06)				9 / 15,385 ( 0.06)
発赤	2 / 1,133 ( 0.18)			1 / 351 ( 0.28)			1 / 15,385 ( 0.01)
蕁麻疹	1 / 1,133 ( 0.09)			1 / 351 ( 0.28)			1 / 15,385 ( 0.01)
皮膚障害			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
皮膚症				1 / 351 ( 0.28)			1 / 15,385 ( 0.01)
落屑	1 / 1,134 ( 0.09)				1 / 56 ( 1.79)		1 / 15,385 ( 0.01)
紅斑		1 / 1,040 ( 0.10)					1 / 15,385 ( 0.01)
眼窩周囲紅斑				1 / 351 ( 0.28)			1 / 15,385 ( 0.01)
筋骨格系及び結合組織障害							
関節痛	2 / 1,134 ( 0.18)		2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
腰痛	1 / 1,134 ( 0.09)		2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
筋痛			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
筋力低下			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
肩痛			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
こむら返り感			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
四肢硬直		1 / 1,040 ( 0.10)					1 / 15,385 ( 0.01)
腎及び尿路障害							
血尿 (潜血)	16 / 992 ( 1.61)	1 / 1,040 ( 0.10)	17 / 13,935 ( 0.12)	48 / 324 ( 14.81)	3 / 56 ( 5.36)		69 / 15,358 ( 0.45)
腎機能障害		8 / 1,040 ( 0.77)	40 / 13,935 ( 0.29)		1 / 56 ( 1.79)		49 / 15,385 ( 0.32)
腎不全			8 / 13,935 ( 0.06)				8 / 15,385 ( 0.05)
乏尿	1 / 1,134 ( 0.09)		2 / 13,935 ( 0.01)	3 / 212 ( 1.42)			5 / 15,246 ( 0.03)
腎盂腎炎			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
膀胱炎		1 / 1,040 ( 0.10)			1 / 56 ( 1.79)		2 / 15,385 ( 0.01)
出血性膀胱炎			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
水腎症	1 / 1,134 ( 0.09)						
糸球体性腎機能異常			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
排尿痛			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)
排尿障害			2 / 13,935 ( 0.01)				2 / 15,385 ( 0.01)
生殖系及び乳房障害							
更年期障害増悪			1 / 13,935 ( 0.01)				1 / 15,385 ( 0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時までの調査 (単独投与)	市 販 後 調 査					合計
		副作用発生状況調査 平成6年1月19日～平成7年3月31日	使用成績調査 平成7年4月1日～平成12年1月18日	第Ⅲ相臨床試験 平成7年4月1日～平成12年3月31日	婦人科特別調査 平成7年2月1日～平成11年12月31日	非ホジキンリンパ腫臨床第Ⅰ相試験 平成8年5月1日～平成8年9月30日	
副作用の種類							
全身障害及び投与局所様態							
疼痛	6 / 1,132 ( 0.53)		3 / 13,935 ( 0.02)			3 / 15,385 ( 0.02)	
発熱 (全身)倦怠感	58 / 1,133 ( 5.12)	25 / 1,040 ( 2.40)	208 / 13,935 ( 1.49)	136 / 351 ( 38.75)	1 / 56 ( 1.79)	370 / 15,385 ( 2.40)	
浮腫	65 / 1,133 ( 5.74)	14 / 1,040 ( 1.35)	82 / 13,935 ( 0.59)	8 / 351 ( 2.28)	1 / 56 ( 1.79)	106 / 15,385 ( 0.69)	
熱感	3 / 1,133 ( 0.26)		4 / 13,935 ( 0.03)	1 / 351 ( 0.28)		5 / 15,385 ( 0.03)	
悪寒	2 / 1,133 ( 0.18)		3 / 13,935 ( 0.02)			3 / 15,385 ( 0.02)	
前胸部痛	2 / 1,133 ( 0.18)		1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
胸痛	1 / 1,133 ( 0.09)	1 / 1,040 ( 0.10)	3 / 13,935 ( 0.02)			4 / 15,385 ( 0.03)	
脱力感	1 / 1,132 ( 0.09)		1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
胸部絞扼感			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
胸部不快感	1 / 1,134 ( 0.09)		1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
前胸部異和感			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
多臓器不全			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
冷感			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
口渇	1 / 1,134 ( 0.09)					1 / 15,385 ( 0.01)	
臨床検査							
ALP増加	62 / 1,120 ( 5.54)	5 / 1,040 ( 0.48)	33 / 13,935 ( 0.24)	42 / 347 ( 12.10)		2 / 3 ( 66.67)	
LDH増加	47 / 1,120 ( 4.20)	5 / 1,040 ( 0.48)	14 / 13,935 ( 0.10)	61 / 349 ( 17.48)	1 / 56 ( 1.79)	1 / 3 ( 33.33)	
LDH減少	1 / 1,120 ( 0.09)			10 / 349 ( 2.87)			
尿糖	11 / 950 ( 1.16)		4 / 13,935 ( 0.03)	58 / 326 ( 17.79)	1 / 56 ( 1.79)	63 / 15,360 ( 0.41)	
カリウム異常							
カリウム増加							
カリウム減少		3 / 1,040 ( 0.29)	13 / 13,935 ( 0.09)	50 / 351 ( 14.25)	2 / 56 ( 3.57)	68 / 15,385 ( 0.44)	
カルシウム異常NOS	16 / 875 ( 1.83)	3 / 1,040 ( 0.29)	19 / 13,935 ( 0.14)	62 / 351 ( 17.66)	4 / 56 ( 7.14)	88 / 15,385 ( 0.57)	
カルシウム増加			2 / 13,935 ( 0.01)	5 / 324 ( 1.54)		7 / 15,358 ( 0.05)	
カルシウム減少				72 / 324 ( 22.22)	1 / 56 ( 1.79)	73 / 15,358 ( 0.48)	
クロール値異常NOS	34 / 1,107 ( 3.07)			15 / 351 ( 4.27)		15 / 15,385 ( 0.10)	
クロール値増加				123 / 351 ( 35.04)	2 / 56 ( 3.57)	138 / 15,385 ( 0.90)	
クロール減少		1 / 1,040 ( 0.10)	12 / 13,935 ( 0.09)				
ナトリウム異常NOS	42 / 1,109 ( 3.79)						
ナトリウム増加			2 / 13,935 ( 0.01)	2 / 351 ( 0.57)	1 / 56 ( 1.79)	5 / 15,385 ( 0.03)	
ナトリウム減少		6 / 1,040 ( 0.58)	36 / 13,935 ( 0.26)	127 / 351 ( 36.18)	2 / 56 ( 3.57)	171 / 15,385 ( 1.11)	
総蛋白減少	156 / 1,114 ( 14.00)	2 / 1,040 ( 0.19)	24 / 13,935 ( 0.17)	216 / 350 ( 61.71)	2 / 56 ( 3.57)	246 / 15,384 ( 1.60)	
アルブミン減少	134 / 1,013 ( 13.23)	1 / 1,040 ( 0.10)	15 / 13,935 ( 0.11)	173 / 345 ( 50.14)	1 / 56 ( 1.79)	2 / 3 ( 66.67)	
血中尿酸異常	28 / 909 ( 3.08)					2 / 3 ( 66.67)	
尿酸増加			7 / 13,935 ( 0.05)	25 / 322 ( 7.76)		32 / 15,356 ( 0.21)	
血中尿酸減少			2 / 13,935 ( 0.01)	31 / 322 ( 9.63)		33 / 15,356 ( 0.21)	
GO↑増加	145 / 1,129 ( 12.84)	25 / 1,040 ( 2.40)	254 / 13,935 ( 1.82)	78 / 350 ( 22.29)	3 / 56 ( 5.36)	3 / 3 ( 100.00)	
GPT↑増加	163 / 1,129 ( 14.44)	28 / 1,040 ( 2.69)	259 / 13,935 ( 1.86)	118 / 350 ( 33.71)	5 / 56 ( 8.93)	363 / 15,384 ( 2.36)	
ビリルビン増加	45 / 1,105 ( 4.07)	5 / 1,040 ( 0.48)	54 / 13,935 ( 0.39)	11 / 346 ( 3.18)	1 / 56 ( 1.79)	73 / 15,380 ( 0.47)	
GGTP↑増加		1 / 1,040 ( 0.10)	14 / 13,935 ( 0.10)			15 / 15,385 ( 0.10)	
血中ウレアチニン増加	32 / 1,119 ( 2.86)	3 / 1,040 ( 0.29)	63 / 13,935 ( 0.45)	32 / 351 ( 9.12)	1 / 56 ( 1.79)	1 / 3 ( 33.33)	
尿蛋白	26 / 949 ( 2.74)	2 / 1,040 ( 0.19)	85 / 13,935 ( 0.17)	85 / 326 ( 26.07)	5 / 56 ( 8.93)	100 / 15,385 ( 0.65)	
BUN増加	54 / 1,121 ( 4.82)	4 / 1,040 ( 0.38)	109 / 13,935 ( 0.78)	82 / 350 ( 23.43)	2 / 56 ( 3.57)	115 / 15,380 ( 0.75)	
クレアチニン・クリアランス減少			12 / 13,935 ( 0.09)		4 / 56 ( 7.14)	16 / 15,385 ( 0.10)	
尿沈渣異常	14 / 490 ( 2.86)			36 / 284 ( 12.68)		36 / 15,318 ( 0.24)	
CRP増加			6 / 13,935 ( 0.04)	97 / 308 ( 31.49)	2 / 56 ( 3.57)	106 / 15,342 ( 0.69)	
ヘモグロビン減少	562 / 1,025 ( 54.83)	381 / 1,040 ( 36.63)	8,084 / 13,935 ( 58.01)	288 / 351 ( 82.05)	51 / 56 ( 91.07)	3 / 3 ( 100.00)	
ヘマトクリット値低下			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
好中球百分率減少				13 / 346 ( 3.76)		13 / 15,380 ( 0.08)	
好中球百分率増加				9 / 346 ( 2.60)		9 / 15,380 ( 0.06)	
好酸球数減少				12 / 348 ( 3.45)		12 / 15,382 ( 0.08)	
好塩基球数増加				20 / 348 ( 5.75)		20 / 15,382 ( 0.13)	
好塩基球数減少				1 / 348 ( 0.29)		1 / 15,382 ( 0.01)	
リンパ球数増加				12 / 347 ( 3.46)		12 / 15,381 ( 0.08)	
リンパ球数減少				18 / 347 ( 5.19)		18 / 15,381 ( 0.12)	
単球数増加				32 / 347 ( 9.22)		33 / 15,381 ( 0.21)	
単球数減少				29 / 347 ( 8.36)		29 / 15,381 ( 0.19)	
尿中ウロビリノーゲン	5 / 930 ( 0.54)		1 / 13,935 ( 0.01)	27 / 325 ( 8.31)	1 / 56 ( 1.79)	30 / 15,359 ( 0.20)	
血圧低下	3 / 1,134 ( 0.26)		9 / 13,935 ( 0.06)	3 / 351 ( 0.85)		12 / 15,385 ( 0.08)	
心電図異常	1 / 456 ( 0.22)						
PO <sub>2</sub> 低下			7 / 13,935 ( 0.05)			7 / 15,385 ( 0.05)	
体重減少	2 / 1,067 ( 0.19)		1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
異型リンパ球			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
アミラーゼ増加			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
コリンエステラーゼ減少						1 / 15,385 ( 0.01)	
血中アルカリホスファターゼ減少			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
ヘパラスチン値低下		1 / 1,040 ( 0.10)				1 / 15,385 ( 0.01)	
プロトロンビン時間延長			2 / 13,935 ( 0.01)			2 / 15,385 ( 0.01)	
血清FDP増加			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	
APT T延長			1 / 13,935 ( 0.01)			1 / 15,385 ( 0.01)	

注) 副作用の種類

「ICH 国際医薬用語集日本版 (MedDRA/J Ver10.0)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに、基本語 (PT) 又は下層語 (LLT) のうち適切な用語を選択し記載した。

なお、基本語 (PT) 又は下層語 (LLT) に適切な用語が無い場合は報告用語を記載した。

## 2) 副作用の種類別発現状況（国内 FOLFIRINOX 試験）

治癒切除不能な膵癌に対する国内 FOLFIRINOX 試験での副作用は 36 例中 36 例（100%）に認められ、Grade1 以上及び Grade3 以上の副作用は下記のとおりであった。

SOC 分類	基本語	Gr.1 以上		Gr.3 以上	
		例数	%	例数	%
全副作用		36	100.0	30	83.3
感染症及び寄生虫症		8	22.2	2	5.6
	上気道感染	2	5.6	0	0.0
	敗血症	2	5.6	2	5.6
	アスペルギルス症	1	2.8	0	0.0
	細気管支炎	1	2.8	0	0.0
	インフルエンザ	1	2.8	0	0.0
	肝膿瘍	1	2.8	1	2.8
	鼻咽頭炎	1	2.8	0	0.0
血液及びリンパ系障害		32	88.9	10	27.8
	貧血	31	86.1	4	11.1
	発熱性好中球減少症	8	22.2	8	22.2
免疫系障害		3	8.3	1	2.8
	過敏症	3	8.3	1	2.8
代謝及び栄養障害		31	86.1	4	11.1
	食欲減退	31	86.1	4	11.1
精神障害		8	22.2	1	2.8
	不眠症	3	8.3	0	0.0
	うつ病	2	5.6	1	2.8
	不安	1	2.8	0	0.0
	譫妄	1	2.8	0	0.0
	心因性嘔吐	1	2.8	0	0.0
神経系障害		33	91.7	0	0.0
	末梢性感覚ニューロパチー	27	75.0	0	0.0
	味覚異常	17	47.2	0	0.0
	コリン作動性症候群	12	33.3	0	0.0
	構語障害	5	13.9	0	0.0
	頭痛	4	11.1	0	0.0
	浮動性めまい	2	5.6	0	0.0
	傾眠	1	2.8	0	0.0
眼障害		1	2.8	0	0.0
	流涙増加	1	2.8	0	0.0
耳及び迷路障害		2	5.6	0	0.0
	耳鳴	1	2.8	0	0.0
	回転性めまい	1	2.8	0	0.0
心臓障害		2	5.6	0	0.0
	心不全	1	2.8	0	0.0
	急性冠動脈症候群	1	2.8	0	0.0
血管障害		4	11.1	0	0.0
	静脈血栓症	1	2.8	0	0.0
	高血圧	1	2.8	0	0.0
	低血圧	1	2.8	0	0.0
	血栓性静脈炎	1	2.8	0	0.0
	血管炎	1	2.8	0	0.0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

SOC 分類	基本語	Gr.1 以上		Gr.3 以上	
		例数	%	例数	%
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		21	58.3	1	2.8
	しゃっくり	13	36.1	0	0.0
	発声障害	4	11.1	0	0.0
	咽頭知覚不全	3	8.3	0	0.0
	鼻出血	1	2.8	0	0.0
	口腔咽頭不快感	2	5.6	0	0.0
	咳嗽	1	2.8	0	0.0
	鼻閉	1	2.8	0	0.0
	胸水	1	2.8	0	0.0
	肺臓炎	1	2.8	0	0.0
	肺動脈血栓症	1	2.8	1	2.8
	肺水腫	1	2.8	0	0.0
	咽喉絞扼感	1	2.8	0	0.0
	口腔咽頭痛	1	2.8	0	0
胃腸障害		36	100.0	7	19.4
	悪心	32	88.9	3	8.3
	下痢	30	83.3	3	8.3
	便秘	17	47.2	0	0.0
	口内炎	19	52.8	0	0.0
	嘔吐	12	33.3	0	0.0
	腹痛	6	16.7	0	0.0
	腹部不快感	4	11.1	0	0.0
	腹部膨満	3	8.3	0	0.0
	口唇炎	3	8.3	0	0.0
	腸炎	2	5.6	2	5.6
	胃潰瘍	1	2.8	1	2.8
	痔核	2	5.6	0	0.0
	胃腸音異常	2	5.6	0	0.0
	口内乾燥	1	2.8	0	0.0
	おくび	1	2.8	0	0.0
	胃食道逆流性疾患	1	2.8	0	0.0
	流涎過多	1	2.8	0	0.0
	肛門出血	1	2.8	0	0.0
肝胆道系障害		1	2.8	1	2.8
	門脈血栓症	1	2.8	1	2.8
皮膚及び皮下組織障害		32	88.9	0	0.0
	脱毛症	24	66.7	0	0.0
	多汗症	7	19.4	0	0.0
	発疹	5	13.9	0	0.0
	色素沈着障害	5	13.9	0	0.0
	紅斑	3	8.3	0	0.0
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	8.3	0	0.0
	ざ瘡様皮膚炎	2	5.6	0	0.0
	皮膚乾燥	2	5.6	0	0.0
	蕁麻疹	1	2.8	0	0.0
筋骨格系及び結合組織障害		2	5.6	0	0.0
	関節痛	1	2.8	0	0.0
	四肢痛	1	2.8	0	0



SOC 分類	基本語	Gr.1 以上		Gr.3 以上	
		例数	%	例数	%
生殖系及び乳房障害		1	2.8	0	0.0
	持続勃起症	1	2.8	0	0.0
一般・全身障害及び投与部位の状態		30	83.3	1	2.8
	倦怠感	16	44.4	0	0.0
	疲労	15	41.7	0	0.0
	発熱	9	25.0	1	2.8
	末梢性浮腫	4	11.1	0	0.0
	体温調節障害	1	2.8	0	0.0
臨床検査		36	100.0	30	83.3
	好中球数減少	34	94.4	28	77.8
	白血球数減少	33	91.7	16	44.4
	血小板数減少	32	88.9	4	11.1
	C-反応性蛋白増加	24	66.7	2	5.6
	リンパ球数減少	24	66.7	8	22.2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	55.6	2	5.6
	血中アルブミン減少	23	63.9	2	5.6
	血中乳酸脱水素酵素増加	16	44.4	0	0.0
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	20	55.6	3	8.3
	血中ナトリウム減少	15	41.7	4	11.1
	体重減少	21	58.3	0	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	14	38.9	2	5.6
	血中クロール増加	7	19.4	0	0.0
	尿中蛋白陽性	8	22.2	0	0.0
	血中クロール減少	7	19.4	0	0.0
	血中カリウム減少	9	25.0	2	5.6
	血中カリウム増加	10	27.8	0	0.0
	血中尿素増加	6	16.7	0	0.0
	尿中ブドウ糖陽性	3	8.3	0	0.0
	血中ビリルビン増加	4	11.1	0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	13.9	3	8.3
	血中ナトリウム増加	4	11.1	0	0.0
	総蛋白減少	3	8.3	0	0.0
	体重増加	2	5.6	0	0.0
	単球数減少	1	2.8	0	0.0
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	2.8	0	0.0

注) 副作用の種類

「ICH 国際医薬用語集日本版 (MedDRA/J Ver14.0)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに、基本語 (PT) を記載した。

## (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

主な副作用の背景因子別発現頻度（後期第Ⅱ相臨床試験）

## 1) 白血球減少

## 初回投与後の白血球減少の患者背景別発現頻度\*

患者背景		例数 (全例数)	白血球減少発現症例数					発現頻度	
項目	内容		Grade**					Grade3以上 発現頻度 (%)	
			1	2	3	4	計		
発現症例		618	122	86	36	16	260	52 (8.4)	
性	男	301	50	28	12	8	98	20 (6.6)	
	女	317	72	58	24	8	162	32 (10.1)	
年齢	～64	426	75	66	28	9	178	37 (8.7)	
	65～	192	47	20	8	7	82	15 (7.8)	
P S	0～1	423	85	65	19	3	172	22 (5.2)	
	2～3	195	37	21	17	13	88	30 (15.4)	
前化学療法	無	213	36	18	10	6	70	16 (7.5)	
	有	405	86	68	26	10	190	36 (8.9)	
胸水	無	583	117	79	32	14	242	46 (7.9)	
	有	35	5	7	4	2	18	6 (17.1)	
腹水	無	567	115	80	28	12	235	40 (7.1)	
	有	51	7	6	8	4	25	12 (23.5)	
合併症	無	466	93	67	26	5	19	31 (6.7)	
	有	152	29	19	10	11	69	21 (13.8)	
	糖尿病	35	7	3	3	2	15	5 (14.3)	
	腎障害	19	3	7	0	0	10	0 (0)	
	腸管麻痺	11	1	2	1	2	6	3 (27.3)	
投与前白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	≥12,000	37	6	3	1	4	14	5 (13.5)	
	<12,000	581	116	83	35	12	246	47 (8.1)	
投与前好中球数 (%)	>60	369	79	48	27	14	168	41 (11.1)	
	≤60	181	34	29	4	0	67	4 (2.2)	
	未検査	68	9	9	5	2	25	7 (10.3)	
投与前 BUN (mg/dL)	>20	92	22	15	7	3	47	10 (10.9)	
	≤20	522	99	71	28	13	211	41 (7.9)	
	未検査	4	1	0	1	0	2	1 (25.0)	
投与前食欲不振	無	439	55	59	19	6	169	25 (5.7)	
	有	174	37	25	16	10	88	26 (14.9)	
	評価不能	5	0	2	1	0	3	1 (20.0)	

\*副作用解析対象例のうち初回投与のみで終了した症例及び2回目投与前までに白血球の検査が行われ、初回投与後の白血球減少の程度を評価できた618例の解析

\*\*平成9年改訂以前の日本癌治療学会の「副作用の記載様式」による。

PS：Performance status（全身状態）

0：無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる。

1：軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。例えば軽い家事、事務など。

2：歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働は出来ないが、日中の50%以上は起居している。

3：身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。

## 2) 下痢

初回投与後の下痢の患者背景別発現頻度\*\*\*

患者背景		例数 (全例数)	下痢発現症例数					発現頻度	
項目	内容		Grade**					Grade3以上 発現頻度 (%)	
			1	2	3	4	計		
発現症例		767	136	82	49	11	278	60 (7.8)	
性	男	385	59	36	26	6	127	32 (8.3)	
	女	382	77	46	23	5	151	28 (7.3)	
年齢	～64	544	105	59	29	9	202	38 (7.0)	
	65～	223	31	23	20	2	76	22 (9.9)	
P S	0～1	501	84	51	24	4	163	28 (5.6)	
	2～3	266	52	31	25	7	115	32 (12.0)	
前化学療法	無	220	32	25	9	1	67	10 (4.5)	
	有	547	104	57	40	10	211	50 (9.1)	
胸水	無	722	127	79	44	11	261	55 (7.6)	
	有	45	9	3	5	0	17	5 (11.1)	
腹水	無	714	127	71	44	11	253	55 (7.7)	
	有	53	9	11	5	0	25	5 (9.4)	
合併症	無	577	99	67	33	7	206	40 (6.9)	
	有	190	37	15	16	4	72	20 (10.5)	
	糖尿病	38	11	0	2	2	15	4 (10.5)	
	腎障害	19	3	3	3	0	9	3 (15.8)	
	腸管麻痺	10	3	3	0	0	6	0 (0)	
投与前白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	≥12,000	59	10	8	4	2	24	6 (10.2)	
	<12,000	708	126	74	45	9	254	54 (7.6)	
投与前好中球数 (%)	>60	424	81	47	29	4	161	33 (7.8)	
	≤60	261	49	32	14	7	102	21 (8.0)	
	未検査	82	15	6	7	2	30	9 (11.0)	
投与前 BUN (mg/dL)	>20	107	18	10	12	3	43	15 (14.0)	
	≤20	655	118	72	37	8	235	45 (6.9)	
	未検査	5	0	0	1	0	1	1 (20.0)	
投与前食欲不振	無	537	99	43	28	4	174	32 (6.0)	
	有	234	37	38	20	7	102	27 (12.1)	
	評価不能	6	0	1	1	0	2	1 (16.7)	

\*\*\*副作用解析対象例のうち、初回投与後、2回目投与前までに下痢が評価できた767例での解析

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 【警告】

2. 本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん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し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

(9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

9. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

(3) 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状（呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 副作用

(2) その他の副作用

次表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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れることから、骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。

解説：市販後の使用成績調査において、65歳以上の高齢者（13,935例中4,760例）ではグレード3以上の白血球減少37.5%、下痢11.9%、血小板減少14.8%、64歳以下（9,171例）ではグレード3以上の白血球減少33.3%、下痢9.1%、血小板減少11.2%の発現率であり、65歳以上の高齢者において発現率が高い傾向を示している。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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女性には投与しないことが望ましい。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔動物実験（ラット・ウサギ）で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。〕
- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。〕
- (3) 授乳中の女性には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

解説：イリノテカン塩酸塩水和物の海外添付文書に避妊推奨の記載があること、動物実験（ラット・ウサギ）において催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されていること、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において遺伝毒性が報告されていること、また海外の症例情報で、親にイリノテカン塩酸塩を投与し、児に影響が認められた症例を確認していることから、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して適切な避妊の指導を行う旨の注意喚起を設定した。「IX.2.(3)生殖発生毒性試験」参照

なお、避妊期間に関しては、海外添付文書（英国）ではイリノテカン塩酸塩投与終了後、女性は1ヵ月、男性は3ヵ月まで避妊をするとされている。「XII.2.妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載」参照

## 11. 小児等への投与

## 7. 小児等への投与

## (1) 小児悪性固形腫瘍

幼児又は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。

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

## (2) 小児悪性固形腫瘍以外

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

解説：(1) 小児悪性固形腫瘍：「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：イリノテカン塩酸塩水和物（小児悪性固形腫瘍）」に基づき、1歳未満の小児悪性固形腫瘍患者に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）旨の注意喚起を設定した。

(2) 小児悪性固形腫瘍以外：承認時までの臨床試験は、15歳以上の患者を対象として実施された。市販後の使用成績調査においても15歳未満の小児（3～14歳）に対する投与例は0.3%（38/13,935例）であり、小児等に関する十分なデータは現在のところ得られていない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

## ＜参考：海外添付文書の過量投与に関する記載＞

米国の第I相試験では、各種癌患者に対してイリノテカン 345mg/m<sup>2</sup>までの単回投与を行った。

米国外の臨床試験では、イリノテカン 750mg/m<sup>2</sup>までの単回投与を行った。これらの患者で認められた有害事象は、推奨用量及び推奨レジメンでの報告と類似していた。致死的となる可能性がある推奨治療用量の約2倍までの過量投与が報告されている。最もよく認められる副作用として、重度の好中球減少症及び重度の下痢が報告されている。

CAMPTOSAR（米国におけるイリノテカン製剤）の過量投与に対する解毒剤は知られていない。下痢による脱水症の予防やあらゆる感染性合併症の治療には最大限の支持療法を行うこと。

米国の添付文書 CAMPTOSAR - irinotecan hydrochloride injection, solution Pharmacia and Upjohn Company LLC（2019年2月）

## 14. 適用上の注意

## 8. 適用上の注意

(1) 調製時：本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、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。

2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

3) 本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

解説：(3) 1) 動物実験で筋肉障害性が示されている。「Ⅸ.2.毒性試験」参照

- 2) 「Ⅳ.7.他剤との配合変化（物理化学的变化）」及び「ⅩⅢ.1.各種輸液との配合変化」参照
- 3) 安定性試験の結果、本剤は熱に対しては十分に安定であるが、光に対しては不安定であることが示された。このことから、包装容器は褐色バイアルとし、投与に際しても、直射日光を避けたり、遮光して投与するよう設定した。「Ⅳ.5.製剤の各種条件下における安定性」参照

## 15. その他の注意

### 9. その他の注意

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群（本剤 80mg/m<sup>2</sup>を第 1、8 日目、シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>を第 1 日目に投与し 3 週毎に繰り返す）での治療関連死が 39 例中 4 例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を 65mg/m<sup>2</sup>に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は 202 例中 7 例であった<sup>86)</sup>。

**解説：**欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群 39 例中に治療関連死が 4 例認められたため、試験が中断された。当該試験の開始当初のレジメンは、Performance Status (PS) 2 以下の患者を対象として、本剤 80mg/m<sup>2</sup>を第 1、8 日目、シスプラチン 80mg/m<sup>2</sup>を第 1 日目に投与し、3 週毎に繰り返すものだった。しかし、独立データモニタリング委員会は、全身状態の悪い患者へ投与されたこと、イリノテカン塩酸塩水和物の投与量が高かったことが、高率で死亡例が発生した原因であると考え、当該試験のプロトコールを変更し、PS2 の患者を対象より除外するとともに、本剤の投与量を 80mg/m<sup>2</sup>から 65mg/m<sup>2</sup>へ減量して試験を再開した。本試験の中断及び減量後の再開の情報はシスプラチンとの併用の際の適正使用に関する情報と考え、2004 年 4 月、使用上の注意の「その他の注意」の項に記載した。本試験再開後、目標症例数の登録を完了し、最終成績が公表された。そこで試験が再開され終了したこと、ならびに本剤減量後の治療関連死が 202 例中 7 例であったことを「その他の注意」の項に追記した。

## 16. その他

### 治療関連死

承認時までの臨床試験（単独投与）において本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例 1,245 例中 55 例（4.4%）、適格例 1,150 例中 45 例（3.9%）に認められ、その主なものは、骨髄機能抑制又は下痢に起因したものと考えられた。また、市販後調査（1994 年 4 月～2000 年 1 月）において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、第Ⅲ相臨床試験等の特別調査を含む全投与症例 16,549 例中 188 例（1.1%）に認められ、その主なものは骨髄機能抑制に起因したものであった。なお、市販後の死亡例 188 例のうち、使用成績調査の症例は 176 例であった。

## 承認時までの臨床試験及び市販後調査における死亡例の死亡原因

死 亡 原 因		承認時までの臨床試験 (単独投与)		市販後調査
		全投与症例 (1,245 例中)	適格例 (1,150 例中)	全投与症例 (16,549 例中)
骨髄機能抑制によるもの	感染症の増悪・誘発	28	20	67
	感染症、DIC の誘発	0	0	14
	DIC の誘発	5	5	13
	多臓器不全	0	0	3
	脳出血	0	0	3
	骨髄機能抑制と腎不全	0	0	2
	感染症、消化管出血の誘発	0	0	1
	消化管出血	0	0	1
	肺出血	1	1	1
	骨髄機能抑制と悪液質	0	0	1
	誤嚥性肺炎	0	0	1
	全身状態悪化による吐物誤嚥	0	0	1
	全身状態悪化	0	0	1
	骨髄機能抑制時の輸血によるショック	1	1	0
	不明（腹腔内腫瘍からの出血）	1	1	0
下痢によるもの	腸管麻痺後に下痢発現、感染症併発	0	0	1
	循環不全	6	6	0
	アシドーシス	1	1	0
	糖尿病の悪化	1	0	0
骨髄機能抑制、下痢併発によるもの	感染症の増悪・誘発、循環不全	6	6	14
	消化器感染症	0	0	2
	DIC の誘発	0	0	1
	多臓器不全	0	0	1
	下痢を主とした副作用による血圧低下	0	0	1
骨髄機能抑制、腸閉塞併発によるもの	腸管穿孔による腹膜炎	0	0	2
	腸閉塞、DIC による循環不全	0	0	1
	腸閉塞の疑い	0	0	1
	腸閉塞と悪液質	0	0	1
	腸閉塞、敗血症による循環不全	0	0	1
	壊死性腸炎と高血糖	0	0	1
	アシドーシス	0	0	1
	ショック（詳細不明）	0	0	1
間質性肺炎（又は疑い）によるもの	間質性肺炎（疑いを含む）	1	1	18
	間質性肺炎、多臓器不全	0	0	1
	癌性胸膜炎と肺炎の合併	0	0	1
その他	腎不全	0	0	9
	意識障害（詳細不明）	0	0	2
	心不全	0	0	2
	腸管穿孔	0	0	1
	肺水腫	0	0	1
	成人呼吸窮迫症候群による肺水腫	0	0	1
	成人呼吸窮迫症候群、血栓形成	0	0	1
	脳浮腫（脳ヘルニアの疑い）	0	0	1
	脳梗塞	0	0	1
	骨髄異形成症候群	0	0	1
	腫瘍壊死、大量出血	0	0	1
	肝不全（肝転移腫瘍、実質の崩壊による急性肝壊死）	0	0	1
	劇症肝炎	0	0	1

次ページへ続く

死 亡 原 因		承認時までの臨床試験 (単独投与)		市販後調査
		全投与症例 (1,245 例中)	適格例 (1,150 例中)	全投与症例 (16,549 例中)
その他	痰による気道閉塞	0	0	1
	頭部打撲による硬膜下血腫又は腎不全	0	0	1
	全身状態悪化（更に他の抗癌剤投与後）	0	0	1
	腫瘍再発と抗癌剤による全身状態悪化	0	0	1
	腎障害による多臓器不全	1	1	0
	下痢発現後、麻痺性イレウスによる誤嚥の誘発	1	0	0
	薬剤性大腸炎による下血	1	1	0
特定できず	1	1	3	
計		55 (4.4%)	45 (3.9%)	188 (1.1%)

死亡例の患者背景、使用状況を検討したところ、以下の留意点によって示される症例が含まれていた。これら留意点の多くは、既に「警告」及び「使用上の注意」に記載し、注意を喚起している。

- ① 投与予定日（投与前 24 時間以内）の末梢血液検査を行わず、本剤が投与された症例
- ② 投与後の末梢血液検査の頻度が不十分であった症例
- ③ 骨髓機能の回復が不十分な状態で継続投与された症例
  - ・白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 未満の状態での継続投与された症例
  - ・血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 未満の状態での投与された症例
  - ・白血球数が 3,000/mm<sup>3</sup> 以上かつ血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にある状態で投与された症例
- ④ G-CSF 投与中又は G-CSF 投与直後に本剤が投与された症例
- ⑤ 投与前から感染症を合併又は感染状態で継続投与された症例
- ⑥ 骨髓機能抑制と同時に下痢が発現した症例
- ⑦ 投与前もしくは追加投与時に下痢がみられ、投与後下痢が高度化した症例
- ⑧ 投与前から腸管麻痺、腸閉塞を有していた症例
- ⑨ 投与前から多量の腹水、胸水を有していた症例
- ⑩ 重度の糖尿病を合併しており、コントロール不十分であった症例
- ⑪ 投与前から黄疸（血清総ビリルビン値が高値）のあった症例
- ⑫ 投与前から胆道閉塞、胆汁うっ滞のあった症例
- ⑬ 併用療法でありながら減量が不十分であった症例
- ⑭ 投与前から全身状態が悪かった症例（PS3～4）



## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>75)</sup>

	試験項目	投与経路	投与量又は濃度	試験成績
①	中枢神経系に及ぼす影響	静注	2.4mg/kg 以上	一過性の運動活性の低下、トイッチ、呼吸数増加及び同側屈曲反射の抑制（マウス）
			8mg/kg 以上	自発運動量の抑制及び軽度な鎮痛作用（マウス）、体温低下（ウサギ）
			24mg/kg 以上	最大電撃痙攣による死亡率の増加及び各種痙攣誘発法における強直性伸展（不完全な状態）の発現（マウス）、条件回避反応の低下（ラット）
			60mg/kg 以上	ペンチレンテトラゾール及びストリキニーネによる痙攣発現率及び死亡率の増加（マウス）
②	呼吸・循環系に及ぼす影響	静注	2.4～8mg/kg	心拍数の減少、呼吸数の増加、呼吸深度の低下（投与後20分でほぼ消失）（麻醉イヌ）
			8～24mg/kg	血圧の軽度下降（投与後10～20分で回復）（gallamine不動化ネコ、麻醉ネコ、麻醉ウサギ）
③	自律神経系に及ぼす影響	静注	0.08mg/kg 以上	アセチルコリンによる降圧作用の増強（麻醉イヌ）
			2.4mg/kg 以上	持続的な縮瞳（ウサギ）
			24mg/kg	瞬膜収縮に影響なし（麻醉ネコ）
④	消化器系に及ぼす影響	静注	0.24mg/kg 以上	用量依存的な生体位胃腸管運動亢進作用（麻醉イヌ）
			24mg/kg 以上	胃腸管輸送能抑制（マウス） 胃内容物排泄能抑制（ラット）
			80mg/kg 以上	胃液分泌抑制（ラット）
⑤	摘出標本に及ぼす影響	浴槽内添加	$10^{-7} \sim 10^{-6} \text{mol/L}$ 以上	回腸及び気管の収縮（モルモット）（回腸における収縮はアトロピンで完全に抑制）
			$10^{-7} \sim 10^{-5} \text{mol/L}$	アセチルコリン、ニコチン、セロトニン及び $\text{BaCl}_2$ 収縮の増強（モルモット回腸）
			$10^{-7} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$	イソプロテレノールによる弛緩作用（モルモット気管）及び陽性変力・変時作用（モルモット心房）に対する生理的拮抗作用
			$3 \times 10^{-5} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$	各収縮反応（モルモット回腸及び気管）、自発性収縮（モルモット心房）、自発運動（ラット非妊娠子宮）に対する非特異的抑制作用
⑥	その他の一般薬理作用	静注	8mg/kg 以上	筋直接刺激による前脛骨筋収縮を軽度 to 増強、腓骨神経刺激による収縮を著明に増強（麻醉ウサギ）
			80mg/kg	尿量、尿中電解質排泄及びカラゲニン足浮腫に対する抑制作用（ラット）
		点眼	$8 \times 10^{-4} \text{g/mL}$	瞬目反応に影響なし（モルモット）

### ＜参考＞代謝物の作用

イリノテカン塩酸塩水和物の代謝物である SN-38、ピペリジノピペリジン (PP) の一般薬理作用を検討した。SN-38、PP の最大投与量はイリノテカン塩酸塩水和物の最大投与量 (80mg/kg) の等モル量とした。その結果、SN-38 及び PP は比較的高用量においてのみ種々の一般薬理作用を示したが、イリノテカン塩酸塩水和物の体内動態及び作用発現用量を考慮すると、イリノテカン塩酸塩水和物の一般薬理作用に代謝物は関与していないものと考えられた。

#### 1) コリン様作用<sup>74)</sup>

一般薬理試験において、イリノテカン塩酸塩水和物がコリン様作用を有することが示され、また臨床試験においてもコリン様作用を示唆する投与直後の消化器障害 (下痢、嘔吐)、発汗等が認められたため、イリノテカン塩酸塩水和物のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びアセチルコリン受容体への結合能を検討した。

##### ①アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

イリノテカン塩酸塩水和物の各濃度におけるヨウ化アセチルチオコリン濃度とそのアセチルコリンエステラーゼによる分解速度 ( $\Delta A/\text{min}$ ) の関係を Lineweaver-Burk plot により解析した結果、阻害定数 ( $K_i$  値) は  $2\sim 3 \times 10^{-7} \text{mol/L}$  となり、イリノテカン塩酸塩水和物は低濃度でアセチルコリンエステラーゼを阻害することが示された。また、各直線が X 軸上で交差したことから本阻害作用は非競合的であると考えられた。活性代謝物 SN-38 についても同様に解析したところ、 $K_i$  値は約  $5 \times 10^{-4} \text{mol/L}$  であり、イリノテカン塩酸塩水和物の約 1/1,000 の阻害活性であることが示された。

以上の結果より、イリノテカン塩酸塩水和物は臨床投与量でアセチルコリンエステラーゼを阻害し得るが、SN-38 による阻害作用はないと考えられた。

##### ②アセチルコリン受容体結合能

リガンドとして用いた  $^3\text{H-QNB}$  (quinuclidinyl benzilate) のアセチルコリン受容体への結合阻害を調べた結果、イリノテカン塩酸塩水和物は  $10^{-6} \text{mol/L}$  以上の濃度において用量依存的なアセチルコリン受容体結合阻害作用を示した。一方、SN-38 は  $10^{-4} \text{mol/L}$  においても全く阻害作用を示さなかった。

以上の結果より、イリノテカン塩酸塩水和物は臨床投与量でアセチルコリン受容体に結合し得ると考えられた。

#### 2) 嘔吐誘発作用及び各種薬剤による制吐作用

##### ①嘔吐誘発作用

イリノテカン塩酸塩水和物をイヌに単回静脈内投与し、嘔吐の発現を観察した結果、イリノテカン塩酸塩水和物 20mg、30mg/kg 投与はともに投与後 5 分以内に嘔吐が観察され、その後 150~240 分の間に再度散発的に嘔吐が観察された (総嘔吐回数: 各々 2.3、1.4 回/4 時間)。

##### ②各種薬剤による制吐作用

$D_2$  ( $D$ : ドパミン) 受容体の代表的遮断薬であるハロペリドール、メトクロプラミド、ドンペリドンならびに抗コリン薬であるスコポラミンの前処置による制吐作用を検討した結果、嘔吐誘発抑制効果は、(強) メトクロプラミド > ドンペリドン > ハロペリドール > スコポラミン (弱) の順であった。なかでもメトクロプラミド 1mg/kg (皮下注射) は、イリノテカン塩酸塩水和物 20mg/kg による嘔吐を完全に抑制、30mg/kg による嘔吐を 4/5 例でほぼ完全に抑制した。

#### 3) アナフィラキシー反応の予防的検討<sup>87)</sup>

イリノテカン塩酸塩水和物はモルモット及びウサギで実験的条件下ではあるが抗原性を示した (「IX.2.(4) 1) 抗原性」参照) ことから、イリノテカン塩酸塩水和物による全身性アナフィラキシーショック予防法の基礎検討として、イリノテカン塩酸塩水和物感作モルモットに、イリノテカン塩酸塩水和物を静脈内持続注入した場合のアナフィラキシーショック発現への影響を気道抵抗の変化により検討した結果、イリノテ

カン塩酸塩水和物の静脈内注入条件を遅くすると気道抵抗増加率が減少し、0.04mg/0.2mL/分の条件では気道抵抗が認められなくなった。またイリノテカン塩酸塩水和物投与1分前にアドレナリンを投与すると、イリノテカン塩酸塩水和物単独投与群と比べて気道抵抗増加率はイリノテカン塩酸塩水和物注入開始後の各時点でコントロール群より低く推移し、最大で20%の増加率抑制を示した。以上の結果より、イリノテカン塩酸塩水和物の投与条件によっては感作モルモットにおけるアナフィラキシー反応の予防が可能であり、血管確保の意味からも臨床における投与条件として、点滴静脈内投与が望ましいと考えられた。

#### (4)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1)単回投与毒性試験

#### 1) LD<sub>50</sub><sup>88)</sup> (単位：mg/kg)

投与経路	動物 性	マウス		ラット		イヌ
		雄	雌	雄	雌	
静注		134.1	132.4	83.6	85.1	40~80
経口		1,044.7	1,212.6	866.9	1,026.5	—

#### 2) マウス、ラット（静注）<sup>88)</sup>

投与直後に自発運動の低下、振戦、腹臥、眼球突出がみられ、その後痙攣、呼吸抑制などを示し、投与後1~2分で死亡した。遅延毒性死は認められなかった。また、生存例において、マウスでは血小板数の増加、脾・胸腺重量の増加傾向が、ラットでは赤血球の減少、血小板数の減少、脾・胸腺重量の増加及び脾の造血充進が認められたが、いずれもリンパ・造血系機能に関連する変化で本剤の主薬理作用に基づくものと考えられ、マウスでは傷害に対する生体の修復反応の充進状態で、ラットでは修復過程にある変化と考えられた。

#### 3) マウス、ラット（経口）<sup>88)</sup>

投与直後から自発運動の低下、流涎、軟便などがみられ、ラットでは加えて振戦が発現したが、翌日にはほぼ全例回復した。その後立毛、軟便、背彎姿勢、脱毛、自発運動の低下、削瘦などが出現し、マウスで5~10日、ラットで5~7日にかけて死亡が認められた。これら死亡例の病理学的所見は、リンパ・造血系臓器の萎縮、腸粘膜の萎縮及び精子形成の低下であり、これらの変化は、細胞分裂・増殖の旺盛な臓器・組織に認められたもので、本剤の主薬理作用に起因するものと考えられた。死因はこれらの臓器障害による全身状態の悪化、特に腸管障害による栄養・水摂取の低下に基づくものと考えられた。経口投与では静脈内投与と異なり投与直後の死亡がみられない反面遅延毒性死がみられ、投与経路による差異が認められた。

#### 4) イヌ（静注）<sup>88)</sup>

40mg/kgの投与で投与直後の嘔吐、振戦、よろめき歩行、脱糞、横臥、全身潮紅、痙攣などがみられ、これらの症状は投与後3時間以内にほとんど消失したが、投与後3~6日にかけて嘔吐、軟便、下痢及び摂餌量低下がみられた。80mg/kg投与群の2例ともに投与直後に同様の症状が出現し、ついで呼吸抑制を示したのち死亡した。遅延毒性死は認められなかった。生存例において、血小板数の増加及び胸腺萎縮がみられたが、いずれもリンパ・造血系機能に関連する変化で本剤の主薬理作用に基づくものと考えられ、傷害に対する生体の修復反応の充進状態にある変化と考えられた。

## &lt;参考：代謝物の単回投与毒性&gt;

LD<sub>50</sub>

ラット（静注）：SN-38 313.1mg/kg、PP 235.7mg/kg

SN-38 での初期の毒性症状として黄褐色尿、自発運動低下、眼瞼下垂などが認められ、それらの症状が回復したのち、立毛・振戦・消瘦などの症状を示して投与後 2～10 日に死亡がみられた。死亡例には、結晶析出によると思われる腎障害ならびに胃・小腸の出血、糜爛が主な変化として認められた。死因は SN-38 の物性（水に難溶性）に基づくと考えられる結晶析出による腎障害ならびに本剤の主薬理作用による全身性の障害によると考えられた。PP の静脈内投与では投与直後に痙攣、呼吸抑制、眼球突出を示し、15 分以内に死亡がみられたが、その他には特記すべき変化はみられなかった。PP による死亡状況はイリノテカン塩酸塩水和物静脈内投与時の死亡推移と類似していた。

## (2)反復投与毒性試験

1) ラット静注 4 週間反復投与<sup>89)</sup>

イリノテカン塩酸塩水和物 0.032、0.16、0.8、4、20mg/kg を 4 週間静脈内投与した結果、0.032、0.16 及び 0.8mg/kg 投与群では投薬に起因する変化は認められなかった。4mg/kg 投与群では雌雄に胸腺の萎縮がみられ、20mg/kg 投与群では雌雄に流涎、振戦、赤血球数及び白血球数の減少、血小板数の増加、血清カリウムの高値、脾の萎縮、骨髄の造血細胞の減少がみられた。これらの変化の主体は細胞分裂・増殖の旺盛な臓器・組織に認められており、本剤の主薬理作用に基づく変化と考えられた。本試験条件下における無影響量は 0.8mg/kg と推定された。

## 2) ラット静注 4 週間反復投与の回復試験

イリノテカン塩酸塩水和物 20mg/kg を 4 週間静脈内投与し、その毒性変化の 4 週間回復性を検討した結果、主として流涎、体重増加抑制、摂餌減少とともに骨髄、リンパ系組織に対する障害とそれらに関連した貧血、リンパ球減少、血清蛋白減少等を認め、休薬後 4 週までに完全に回復するかもしくは回復の傾向を認めた。

3) イヌ静注 4 週間反復投与<sup>76)</sup>

イリノテカン塩酸塩水和物 0.1、0.4、1.6mg/kg を 4 週間静脈内投与した結果、イリノテカン塩酸塩水和物の投与に関連する変化として、軟便・下痢の頻度増加、白血球減少（主にリンパ球減少）、血清総蛋白量の低下（主にグロブリンの低下）、脾・胸腺の重量減少、腸間膜リンパ節の胚中心減数、肝・脾のヘモジデリン沈着の増加及び精子形成低下が認められた。これらの変化の大部分は分裂、増殖の旺盛な臓器、組織の抑制性の変化ないしそれに関連するものであり、本剤の主薬理作用に基づくものと考えられた。本試験条件下における無影響量は 0.1mg/kg と推定された。

## &lt;参考：代謝物による 4 週間反復投与&gt;

ラットに活性代謝物 SN-38 0.019、0.093、0.464、2.32、11.6mg/kg を 4 週間静脈内投与し、イリノテカン塩酸塩水和物 20mg/kg を陽性対照として検討した結果、SN-38 11.6mg/kg 投与により体重増加抑制、末梢赤血球関連パラメータ及び血漿グロブリン、総蛋白の減少、骨髄像の変化（リンパ球の減少、赤血球前駆細胞の増加）、胸腺、脾臓及びリンパ節の組織学的変化を伴う胸腺及び脾臓の重量減少が認められた。これらの変化は休薬により回復あるいはその傾向を認めた。イリノテカン塩酸塩水和物投与でも同様な変化が認められたが、SN-38 の方が概ね軽度なものであった。本試験条件下における無影響量は 2.32mg/kg と推定された。

4) ラット静注 26 週間反復投与及び回復試験<sup>90)</sup>

イリノテカン塩酸塩水和物 0.0064、0.032、0.16、0.8、4mg/kg を 26 週間静脈内投与し、0.8、4mg/kg 投与群での回復試験も併せて検討した結果、0.16mg/kg 以下では雌雄ともに投薬に起因した変化は認められなかったが、0.8mg/kg 以上で雄に血小板増加、精嚢重量減少等がみられた。4.0mg/kg で雌雄とも赤血球

や血小板への影響は比較的少なかったが、血中リンパ球数及び白血球数減少、胸腺・脾臓の萎縮、切歯発育不全等がみられ、いずれも細胞分裂、増殖が旺盛な組織に変化がみられた。これらは本剤の DNA 合成阻害に基づくものと考えられ、ラット及びイヌの亜急性毒性試験結果と同様な変化を示すものと考えられた。1 か月間の回復試験では切歯発育不全と  $\alpha$ -グロブリン量減少以外概ね回復傾向がみられた。本試験条件下における無影響量は雌で 0.8mg/kg、雄で 0.16mg/kg と推定された。

#### 5) イヌ静注 26 週間反復投与

イリノテカン塩酸塩水和物 0.01、0.1、1mg/kg を 26 週間静脈内投与した結果、投与 9 週～26 週にかけて 0.1mg/kg 以上の投与群で皮膚の一部黒色化、局所性脱毛が、雌で軟便及び下痢が高頻度に見られた。また貧血、総蛋白量、Ca 及び無機リン等の低下も認められた。病理組織学的には血管炎、毛嚢炎、メラニン顆粒沈着、骨髄で赤芽球系細胞減少がみられた。なお、血管炎及び毛嚢炎などの炎症性変化は肉眼的異常を示した皮膚に限局し、他の臓器・組織において、炎症性の変化は認められていないことから、イヌに長期にわたり連続的投与した場合にのみ発現する皮膚の組織学的変化の一部と考えられ、本剤が直接的に炎症を惹起させたものではないと判断された。投与部位肥厚により投与継続ができなかった屠殺例でもより程度の強い同様な変化がみられた。本試験条件下における無影響量は 0.01mg/kg であると推察された。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前・妊娠初期 (ラット) <sup>91)</sup>

イリノテカン塩酸塩水和物 0.24、1.2、6mg/kg を、雄ラットには交配前 9 週より交配終了までの連日、雌ラットには交配前 2 週より妊娠 7 日までの連日静脈内投与した結果、雌雄ラットの生殖能として、6mg/kg の雄に精巣の体重比増加、前立腺及び精巣上体の重量減少が、また雌では排卵数 (黄体数)、着床数及び生存胎児数の増加が認められたが、雄の交尾率及び受胎率、雌の性周期、交尾率及び受胎率には投薬に起因した変化は認められなかった。胎児の形態学的観察において、外形異常及び内部器官異常の出現率、化骨進行度、骨格変異及び異常の出現率には投薬に起因する変化は認められなかった。

以上の結果より、親動物の生殖及び次世代に対する無影響量は各々 1.2mg/kg、6mg/kg と判定された。

#### 2) 器官形成期

##### ①ラット <sup>92)</sup>

妊娠ラットにイリノテカン塩酸塩水和物 0.24、1.2、6mg/kg を妊娠 7 日より 17 日までの連日静脈内投与した結果、6mg/kg の投与により、母動物では体重増加抑制、摂餌量減少及び出生率の低下が認められた。一方、胎児では 1.2mg/kg 群では胎盤重量の減少がみられ、また 6mg/kg 群では胚・胎児死亡数 (率) の増加、生存胎児の体重・胎盤重量の減少さらに小眼球症、頭蓋裂などの外部異常、水頭症、小 (無) 眼球症、大動脈弓部欠損などの内部異常、頭骨部欠損、頭椎椎弓癒合などの骨格異常が観察された。生後観察では 6mg/kg 投与群に出生児数の減少、出生率・生存率低下がみられ、F<sub>1</sub> ラットでは小頭症、瞳孔変位、小眼球症が多発した。また、行動・学習試験でも 6mg/kg 投与による影響がみられたが、成熟、生殖能及び F<sub>2</sub> 胎児の形態には投薬による影響は認められなかった。

以上の結果より、母動物及び次世代に対する無影響量は各々 1.2mg/kg、0.24mg/kg と判断された。

##### ②ウサギ <sup>93)</sup>

妊娠ウサギにイリノテカン塩酸塩水和物 0.06、0.6、6mg/kg を妊娠 6 日より 18 日までの連日静脈内投与した結果、6mg/kg で早期胚の死亡数の増加、胚・胎児死亡率の増加、生存胎児数の減少及び雄胎児の胎盤重量の減少が認められた。また、6mg/kg の投与により胎児に前鼻孔閉鎖、高口蓋、眼球異常、心臓及び大型動脈の異常、切歯骨及び鼻骨の欠損・低形成等の外部、内部及び骨格異常ならびに胸・腰椎骨数の骨格変異が多発した。さらに 0.6mg/kg では頭蓋脊椎裂、小眼球症あるいは大型動脈の異常が少数の胎児に認められ、内部及び骨格異常が増加する傾向も認められた。

以上の結果より、次世代に対する無影響量は 0.06mg/kg であると判断された。

3) 周産期・授乳期（ラット）<sup>94)</sup>

妊娠ラットにイリノテカン塩酸塩水和物 0.24、1.2、6mg/kg を妊娠 17 日より分娩後 21 日までの連日静脈内投与し、親動物の生殖及び胎児におよぼす影響を検討した結果、6mg/kg の投与により母動物（授乳期）1 例に流産がみられた以外、分娩率（出生率）及び授乳状態に異常はみられなかった。また次世代に対して出生児の発育、生殖能に投与による影響は認められなかったが、離乳後の雄ラットの発育及び学習試験成績、雌ラットの行動試験成績に影響をおよぼすことが観察された。

以上の結果より、母動物及び次世代に対する無影響量は 1.2mg/kg であると判断された。

## (4) その他の特殊毒性

1) 抗原性<sup>95)</sup>

イリノテカン塩酸塩水和物及び代謝物（SN-38、PP）の抗原性についてモルモット、マウス及びウサギを用いて検討した。モルモットにイリノテカン塩酸塩水和物をフロイント完全アジュバント（FCA）とともに投与すると、イリノテカン塩酸塩水和物に対する感作が成立し、感作モルモットにイリノテカン塩酸塩水和物を静脈内投与すると全身性アナフィラキシー反応が出現した。また感作モルモットより採取した血清についてイリノテカン塩酸塩水和物を誘発抗原とする受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応を行うと、陽性反応が認められた。マウスにイリノテカン塩酸塩水和物を水酸化アルミニウムとともに投与して感作処置を行ったが、血清中に抗イリノテカン塩酸塩水和物・IgE 及び IgG 抗体は測定されず、また PCA 反応陽性を示す血清もなかった。ウサギにイリノテカン塩酸塩水和物を FCA とともに投与すると、PCA 反応は陰性であったが、抗イリノテカン塩酸塩水和物・IgG 抗体が 5 例中 1 例に認められた。

	アナフィラキシー反応	PCA 反応	ELISA
感作モルモット	陽性	陽性	
感作マウス		陰性	陰性
感作ウサギ		陰性	陽性

PCA 反応：受身皮膚アナフィラキシー反応

ELISA：固相酵素免疫測定法

代謝物の SN-38、PP の抗原性を調べると、SN-38 は 3 種の動物でいずれも陰性であったが、PP を感作処置したウサギで高力価の抗イリノテカン塩酸塩水和物・IgG 抗体が測定された。

以上の結果より、イリノテカン塩酸塩水和物は、モルモット、ウサギで抗原性を示し、その抗原性発現には PP の関与が高いことが考えられ、イリノテカン塩酸塩水和物が生体内で SN-38 と PP に代謝される際にある過程を経て生体内物質と結合し、PP 側鎖周辺構造を持つハプテン形成によるものと推察された。

2) 変異原性<sup>96)</sup>

イリノテカン塩酸塩水和物及び SN-38 の変異原性について、*S.typhimurium* 及び *E.coli* を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウスを用いた小核試験により検討した。

イリノテカン塩酸塩水和物及び SN-38 はともに *S.typhimurium* 及び *E.coli* に対しては突然変異誘発作用を示さなかったが、チャイニーズ・ハムスター培養細胞に対しては染色体異常誘発作用が認められた。また本剤は投与量に依存した小核誘発作用を示し、*in vivo* における染色体異常誘発の可能性が示唆されたが、その程度は既存のがん化学療法剤と同程度と推察された。

## 3) がん原性

イリノテカン塩酸塩水和物のラットにおけるがん原性を検討した。

イリノテカン塩酸塩水和物 2 及び 25mg/kg/日を 1 週間に 1 回の頻度で 13 週間ラットの尾静脈に投与し、その後 91 週間観察した。陽性対照としてアドリアマイシン（ADM）5mg/kg/日を 1 回静脈内投与し、その後 104 週間観察した。

試験項目	使用動物	投与量	投与経路	観察期間	試験結果
がん原性	ラット	滅菌生理食塩液 5mL/kg/日 (1週間に1回、13週間投与) (陰性対照群)	静脈内	104週間	陰性
		イリノテカン塩酸塩水和物 2mg/kg/日 25mg/kg/日 (1週間に1回、13週間投与)	静脈内	最終投与終了後 91週間	陰性 陰性
		ADM 5mg/kg/日 1回投与 (陽性対照群)	静脈内	104週間	陽性

以上の結果から、いずれのイリノテカン塩酸塩水和物投与群にも本剤の投与に起因すると考えられる明らかな腫瘍の発生はなかった。

本試験条件下におけるイリノテカン塩酸塩水和物のラットに対するがん原性は陰性であると評価された。

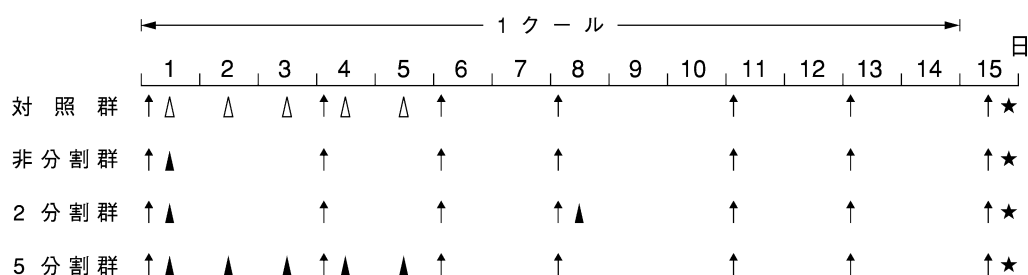
#### 4) 局所刺激性

イリノテカン塩酸塩水和物は静脈投与される薬剤であり、基礎試験及び臨床試験において局所刺激性を示唆する所見は得られておらず、また筋肉内投与されることはない。なお、本剤の局所刺激性（筋肉傷害性）の程度を把握するために、イリノテカン塩酸塩水和物注射剤、プラセボ、生理食塩液、0.75%酢酸、6%酢酸及びADMを対照として試験を行った結果、イリノテカン塩酸塩水和物注射剤投与2日目の筋肉は、出血を伴ったやや広範な褐色変化と投与中心部に硬結がみられ、7日目では明らかに回復傾向を示し、肉眼的には出血を伴った褐色変化が狭い範囲にみられた。同様の変化が対照の0.75%酢酸、6%酢酸、ADMでも観察され、その程度と回復性において、イリノテカン塩酸塩水和物の筋肉傷害性は6%酢酸、ADMより明らかに軽度であり、0.75%酢酸より強いものと判断された。

#### 5) 分割投与による毒性発現の差異<sup>97)</sup>

イリノテカン塩酸塩水和物のイヌにおける各種分割投与方法による毒性発現の差異を検討した。投与期間及び投与量は、1クール2週間として3クール、1クール当たり20mg/kg（総投与量60mg/kg）とした。各クール毎に単回投与（非分割）、投与量を2分割し1週毎に投与（2分割）及び投与量を5分割し、5日間連続投与（5分割）する3条件で検討した結果、いずれの投与方法でも嘔吐、軟便、下痢、食欲不振などの消化器症状が認められ、特に5分割群ではその程度が強く、体重減少と1例の死亡が認められた。血液学的検査では白血球数及び血小板数の減少が認められ、5分割>非分割>2分割の順に強かったが、死亡例を除き休薬期間内にほぼもとの値にまで回復した。病理学的所見では、死亡例に本剤に関連する変化がリンパ・造血系臓器など細胞分裂・増殖の旺盛な組織に認められたが、生存例ではこれらの変化はほとんど回復、消失していた。以上の結果から、本実験条件下で毒性発現が最も弱いのは、2分割投与方法であると考えられた。

#### 1クール毎の投与スケジュール



△: 溶媒投与 ▲: 実薬投与 ↑: 血液学的検査 ★: 屠殺(3クール終了後)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

##### 【取扱い上の注意】

1. 薬液が皮膚に付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
2. 凍結しないように注意すること。

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

トポテシン点滴静注 40mg	(2mL)	1バイアル
トポテシン点滴静注 100mg	(5mL)	1バイアル

### 7. 容器の材質

瓶：ガラス（褐色）

ゴム栓：ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン、アルミ

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：カンプト点滴静注 等

同 効 薬：ノギテカン塩酸塩 等



**9. 国際誕生年月日**

1994年1月19日（日本）

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による）

承認番号：トポテシン点滴静注 40mg：22100AMX01292

トポテシン点滴静注 100mg：22100AMX01293

注：旧販売名：トポテシン注 承認年月日：1994年1月19日

**11. 薬価基準収載年月日**

2009年9月25日

**12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

1995年9月29日

内容：

効能・効果追加：胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）

用法・用量追加：乳癌（手術不能又は再発）及び有棘細胞癌には A 法、胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）には A 法又は B 法、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）には C 法を使用する。

2013年3月25日

内容：

効能・効果追加：小児悪性固形腫瘍

用法・用量追加：小児悪性固形腫瘍には D 法を使用する。

2013年12月20日

内容：

効能・効果追加：治癒切除不能な膵癌

用法・用量追加：治癒切除不能な膵癌には E 法を使用する。

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果公表年月日：2007年6月29日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

**14. 再審査期間**

6年（1994年1月19日～2000年1月18日（終了））

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

---

16.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
トポテシン点滴静注 40mg	1091953030101	4240404A1091	620919501
トポテシン点滴静注 100mg	1091977030101	4240404A2098	620919701

17.保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Conroy T, et al. : N Engl J Med 2011;364(19):1817-1825
- 2) 沢田誠吾、三輪 昭 : 化学療法の領域 1995;11(4):732-736
- 3) 田上直美ほか : 病院薬学 1996;22(5):457-465
- 4) 田上直美ほか : 病院薬学 1998;24(4):420-428
- 5) 根来俊一ほか : 癌と化学療法 1991;18(6):1013-1019
- 6) 竹内正七ほか : 癌と化学療法 1991;18(10):1681-1689
- 7) ニツ木浩一ほか : 癌と化学療法 1994;21(7):1033-1038
- 8) Shimada Y, et al. : J Clin Oncol 1993;11(5):909-913
- 9) 田口鐵男ほか : 癌と化学療法 1994;21(7):1017-1024
- 10) 池田重雄ほか : Skin Cancer 1993;8(3):503-513
- 11) 太田和雄ほか : 癌と化学療法 1994;21(7):1047-1055
- 12) 社内資料 : 腓癌 FOLFIRINOX 法に関する資料
- 13) Okusaka T, et al. : Cancer Sci 2014; 105(10):1321-1326
- 14) Negoro S, et al. : Br J Cancer 2003;88(3):335-341
- 15) 社内資料 : 非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験
- 16) Minami H, et al. : Pharmacogenet Genomics 2007;17(7):497-504
- 17) Bisogno G, et al. : Cancer 2006;106(3):703-707
- 18) 田口鐵男ほか : 癌と化学療法 1990;17(1):115-120
- 19) 厚生省薬務局審査課編 : 新医薬品承認審査概要 (SBA) No.1 (改訂版) 塩酸イリノテカン 1995, 日本公定書協会
- 20) 中井祐之ほか : 癌と化学療法 1991;18(4):607-612
- 21) 竹内正七ほか : 癌と化学療法 1991;18(4):579-584
- 22) 坂田 優ほか : 日本癌治療学会誌 1992;27(12):2028-2035
- 23) 田口鐵男ほか : 癌と化学療法 1994;21(1):83-90
- 24) 石原和之ほか : Skin Cancer 1992;7(3):382-388
- 25) 大野竜三ほか : 癌と化学療法 1994;21(1):75-82
- 26) Sawada S, et al. : Chem Pharm Bull 1991;39(6):1446-1454
- 27) Kawato Y, et al. : Cancer Res 1991;51(16):4187-4191
- 28) 岡田浩佑、安藤俊夫 : 化学療法の領域 1993;9(2):221-228
- 29) Matsuoka, H, et al. : Anticancer Res 1994;14:405-410
- 30) 古田富雄ほか : 癌と化学療法 1988;15(9):2757-2760
- 31) 新田和男ほか : 癌と化学療法 1987;14(3):850-857
- 32) Kawato Y, et al. : Cancer Chemother Pharmacol 1991;28(3):192-198
- 33) 小出 勉ほか : Skin Cancer 1992;7(3):404-413
- 34) 小出 勉ほか : Skin Cancer 1990;5(1):239-248
- 35) Nagai S, et al. : J Surg Oncol 1993;54:211-215
- 36) 王 毅ほか : 癌と化学療法 1987;14(5):1264-1267
- 37) Matsuzaki T, et al. : Cancer Chemother Pharmacol 1988;21(4):308-312

- 38) 古田富雄、横倉輝男：癌と化学療法 1990;17(1):121-130
- 39) 古田富雄、横倉輝男：癌と化学療法 1991;18(3):393-402
- 40) Tsuruo T, et al. : Cancer Chemother Pharmacol 1988;21(1):71-74
- 41) 鈴木 亘ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7397-7406
- 42) 伯水英夫ほか：薬物動態 1991;6(2):169-183
- 43) Negoro S, et al. : J Natl Cancer Inst 1991;83(16):1164-1168
- 44) 伯水英夫ほか：薬物動態 1991;6(2):151-164
- 45) 伯水英夫ほか：薬物動態 1991;6(2):165-167
- 46) 中川和彦ほか：第 29 回日本癌治療学会総会（第 29 回,大阪,日本癌治療学会誌 1991;26(9):208)
- 47) 伯水英夫ほか：薬物動態 1991;6(1):73-95
- 48) 渥美 亮ほか：薬物動態 1991;6(2):137-149
- 49) 河野 彬、原 泰寛：癌と化学療法 1991;18(12):2175-2178
- 50) Tsuji T, et al. : J Pharmacobiodyn 1991;14(6):341-349
- 51) 川戸康義ほか：薬物動態 1991;6(6):899-907
- 52) Satoh T, et al. : Biol Pharm Bull 1994;17(5):662-664
- 53) Dodds HM, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1998;286(1):578-583
- 54) Haaz MC, et al. : Cancer Res 1998;58(3):468-472
- 55) Rivory LP and Robert J : Cancer Chemother Pharmacol 1995;36(2):176-179
- 56) Haaz MC, et al. : Pharmacol Toxicol 1997;80(2):91-96
- 57) Yokoi T, et al. : Jpn J Cancer Res 1995;86(10):985-989
- 58) Iyer L, et al. : J Clin Invest 1998;101(4):847-854
- 59) Atsumi R, et al. : Xenobiotica 1991;21(9):1159-1169
- 60) Kaneda N and Yokokura T : Cancer Res 1990;50(6):1721-1725
- 61) Rivory LP, et al. : Cancer Res 1996;56(16):3689-3694
- 62) Santos A, et al. : Clin Cancer Res 2000;6(5):2012-2020
- 63) Ando Y, et al. : Cancer Res 2000;60(24):6921-6926
- 64) Innocenti F, et al. : J Clin Oncol 2004;22(8):1382-1388
- 65) Saito Y, et al. : Current Pharmacogenomics 2007;5(1):49-78
- 66) 大森 栄ほか：薬物動態 1991;6(2):185-190
- 67) 伯水英夫ほか：薬物動態 1991;6(1):105-125
- 68) Sparreboom A, et al. : Drug Resist Updat 2003;6(2):71-84
- 69) Nozawa T, et al. : Drug Metab Dispos 2005;33(3):434-439
- 70) Wasserman E, et al. : Ann Oncol 1997;8(10):1049-1051
- 71) Monaghan G, et al. : Lancet 1996;347(9001):578-581
- 72) Iyer L, et al. : Pharmacogenomics J 2002;2(1):43-47
- 73) Gandia D, et al. : J Clin Oncol 1993;11(1):196-197
- 74) 川戸康義ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7407-7412
- 75) 高砂 浄ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7413-7433
- 76) 小野承行ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7219-7232
- 77) Narita M, et al. : Xenobiotica 1993;23(1):5-10
- 78) Sakai H, et al. : Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1995;351(3):309-314
- 79) Piliero P J : Expert Opin Investig Drugs 2002;11(9):1295-1301

- 80) Kehrer D F S, et al. : J Clin Oncol 2002;20(14):3122-3129
- 81) Crews K R, et al. : Clin Cancer Res 2002;8(7):2202-2209
- 82) Mathijssen R H J, et al. : J Natl Cancer Inst 2002;94(16):1247-1249
- 83) Mross K, et al. : Eur J Cancer 2007;43(1):55-63
- 84) Midgley R S, et al. : Ann Oncol 2007;18(12):2025-2029
- 85) Schultheis B, et al. : Ann Oncol 2013;24(6):1560-1567
- 86) Zatloukal P, et al. : Ann Oncol 2010;21(9):1810-1816
- 87) 和賀井信彦ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7351-7355
- 88) 小野承行ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7185-7195
- 89) 関口正保ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7196-7216
- 90) 高橋政壽ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7233-7260
- 91) 板橋正文ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7263-7274
- 92) 板橋正文ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7275-7304
- 93) 板橋正文ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7324-7336
- 94) 板橋正文ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7305-7323
- 95) 和賀井信彦ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7339-7349
- 96) 島田弘康ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7357-7366
- 97) 稲毛富士郎ほか：基礎と臨床 1990;24(14):7367-7385
- 98) Rougier P, et al. : Lancet 1998;352(9138):1407-1412
- 99) Cunningham D, et al. : Lancet 1998;352(9138):1413-1418
- 100) Douillard J Y, et al. : Lancet 2000;355(9209):1041-1047

## 2. その他の参考文献

日本病院薬剤師会監修 北田光一ほか編：抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 抗がん薬調製マニュアル 第2版  
2009, じほう

Seufferlein T, et al. : Ann Oncol 2012;23(Suppl 7): vii33-vii40

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

イリノテカン製剤の主な販売国（又は地域）を以下の通り示す。

米国、欧州各国(英国、フランス、ドイツ、イタリア、スイス)、ロシア、カナダ、オーストラリア等

(Martindale 40th ed. 2020)

主な外国での効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

出典	記載内容																																			
米国の添付文書 [CAMPTOSAR-irinotecan hydrochloride injection, solution :Pharmacia and Upjohn Company LLC, 2020年1月]	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAMPTOSAR is indicated as a component of first-line therapy in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.</li> <li>• CAMPTOSAR is indicated for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum whose disease has recurred or progressed following initial fluorouracil-based therapy.</li> </ul> <p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b></p> <p><b>2.1 Colorectal Cancer Combination Regimens 1 and 2</b></p> <p>Administer CAMPTOSAR as a 90-minute intravenous infusion followed by LV and 5-FU. The currently recommended regimens are shown in Table 1.</p> <p>A reduction in the starting dose by one dose level of CAMPTOSAR may be considered for patients with any of the following conditions: prior pelvic/abdominal radiotherapy, performance status of 2, or increased bilirubin levels. Dosing for patients with bilirubin &gt;2 mg/dL cannot be recommended because there is insufficient information to recommend a dose in these patients.</p> <p><b>Table 1. Combination-Agent Dosage Regimens and Dose Modifications *</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Regimen</th> <th rowspan="2">CAMPTOSAR</th> <th colspan="3">Starting Dose &amp; Modified Dose Levels (mg/m<sup>2</sup>)</th> </tr> <tr> <th>Starting Dose</th> <th>Dose Level -1</th> <th>Dose Level -2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Regimen 1 6-wk cycle with bolus 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)</td> <td>CAMPTOSAR LV 5-FU</td> <td>125 mg/m<sup>2</sup> intravenous infusion over 90 minutes, days 1,8,15,22 20 mg/m<sup>2</sup> intravenous injection bolus, days 1,8,15,22 500 mg/m<sup>2</sup> intravenous injection bolus, days 1,8,15,22</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CAMPTOSAR LV 5-FU</td> <td>125 20 500</td> <td>100 20 400</td> <td>75 20 300</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Regimen 2 6-wk cycle with infusional 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)</td> <td>CAMPTOSAR</td> <td>180 mg/m<sup>2</sup> intravenous infusion over 90 minutes, days 1,15,29</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td>200 mg/m<sup>2</sup> intravenous infusion over 2 hours, days 1,2,15,16,29,30</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-FU Bolus</td> <td>400 mg/m<sup>2</sup> intravenous injection bolus, days 1,2,15,16,29,30</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU Infusion<sup>†</sup></td> <td>600 mg/m<sup>2</sup> intravenous infusion over 22 hours, days 1,2,15,16,29,30</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Regimen	CAMPTOSAR	Starting Dose & Modified Dose Levels (mg/m <sup>2</sup> )			Starting Dose	Dose Level -1	Dose Level -2	Regimen 1 6-wk cycle with bolus 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)	CAMPTOSAR LV 5-FU	125 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 90 minutes, days 1,8,15,22 20 mg/m <sup>2</sup> intravenous injection bolus, days 1,8,15,22 500 mg/m <sup>2</sup> intravenous injection bolus, days 1,8,15,22			CAMPTOSAR LV 5-FU	125 20 500	100 20 400	75 20 300	Regimen 2 6-wk cycle with infusional 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)	CAMPTOSAR	180 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 90 minutes, days 1,15,29			LV	200 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 2 hours, days 1,2,15,16,29,30			5-FU Bolus	400 mg/m <sup>2</sup> intravenous injection bolus, days 1,2,15,16,29,30				5-FU Infusion <sup>†</sup>	600 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 22 hours, days 1,2,15,16,29,30		
Regimen	CAMPTOSAR			Starting Dose & Modified Dose Levels (mg/m <sup>2</sup> )																																
		Starting Dose	Dose Level -1	Dose Level -2																																
Regimen 1 6-wk cycle with bolus 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)	CAMPTOSAR LV 5-FU	125 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 90 minutes, days 1,8,15,22 20 mg/m <sup>2</sup> intravenous injection bolus, days 1,8,15,22 500 mg/m <sup>2</sup> intravenous injection bolus, days 1,8,15,22																																		
	CAMPTOSAR LV 5-FU	125 20 500	100 20 400	75 20 300																																
Regimen 2 6-wk cycle with infusional 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)	CAMPTOSAR	180 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 90 minutes, days 1,15,29																																		
	LV	200 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 2 hours, days 1,2,15,16,29,30																																		
	5-FU Bolus	400 mg/m <sup>2</sup> intravenous injection bolus, days 1,2,15,16,29,30																																		
	5-FU Infusion <sup>†</sup>	600 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 22 hours, days 1,2,15,16,29,30																																		

		Starting Dose & Modified Dose Levels (mg/m <sup>2</sup> )		
		Starting Dose	Dose Level -1	Dose Level -2
	CAMPTOSAR	180	150	120
	LV	200	200	200
	5-FU Bolus	400	320	240
	5-FU Infusion †	600	480	360

\* Dose reductions beyond Dose Level-2 by decrements of  $\approx 20\%$  may be warranted for patients continuing to experience toxicity. Provided intolerable toxicity does not develop, treatment with additional cycles may be continued indefinitely as long as patients continue to experience clinical benefit.

† Infusion follows bolus administration.

Dosing for patients with bilirubin  $>2$  mg/dL cannot be recommended because there is insufficient information to recommend a dose in these patients [see *Warnings and Precautions (5.10)*, *Use in Specific Populations (8.7)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### Dose Modifications

Based on recommended dose levels described in Table 1, Combination Regimens of CAMPTOSAR and Dose Modifications, subsequent doses should be adjusted as suggested in Table 2, Recommended Dose Modifications for Combination Regimens. All dose modifications should be based on the worst preceding toxicity.

**Table 2. Recommended Dose Modifications for CAMPTOSAR/5-Fluorouracil (5-FU)/Leucovorin (LV) Combination Schedules**

Patients should return to pre-treatment bowel function without requiring antidiarrhea medications for at least 24 hours before the next chemotherapy administration. A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , and the platelet count has recovered to  $\geq 100,000/\text{mm}^3$ , and treatment-related diarrhea is fully resolved. Treatment should be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing therapy.

Toxicity NCI CTC Grade* (Value)	During a Cycle of Therapy	At the Start of Subsequent Cycles of Therapy†
No toxicity	Maintain dose level	Maintain dose level
<b>Neutropenia</b> 1 (1500 to 1999/mm <sup>3</sup> ) 2 (1000 to 1499/mm <sup>3</sup> ) 3 (500 to 999/mm <sup>3</sup> ) 4 ( $<500/\text{mm}^3$ )	Maintain dose level ↓ 1 dose level Omit dose until resolved to $\leq$ grade 2, then ↓ 1 dose level Omit dose until resolved to $\leq$ grade 2, then ↓ 2 dose levels	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 1 dose level ↓ 2 dose levels
<b>Neutropenic fever</b>	Omit dose until resolved, then ↓ 2 dose levels	
<b>Other hematologic toxicities</b>	Dose modifications for leukopenia or thrombocytopenia during a cycle of therapy and at the start of subsequent cycles of therapy are also based on NCI toxicity criteria and are the same as recommended for neutropenia above.	
<b>Diarrhea</b> 1 (2-3 stools/day $>$ pretx‡) 2 (4-6 stools/day $>$ pretx) 3 (7-9 stools/day $>$ pretx) 4 ( $\geq 10$ stools/day $>$ pretx)	Delay dose until resolved to baseline, then give same dose Omit dose until resolved to baseline, then ↓ 1 dose level Omit dose until resolved to baseline, then ↓ 1 dose level Omit dose until resolved to baseline, then ↓ 2 dose levels	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 1 dose level ↓ 2 dose levels

Other nonhematologic toxicities §		
1	Maintain dose level	Maintain dose level
2	Omit dose until resolved to ≤ grade 1, then ↓ 1 dose level	Maintain dose level
3	Omit dose until resolved to ≤ grade 2, then ↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
4	Omit dose until resolved to ≤ grade 2, then ↓ 2 dose levels	↓ 2 dose levels
	<i>For mucositis/stomatitis decrease only 5-FU, not CAMPTOSAR</i>	<i>For mucositis/stomatitis decrease only 5-FU, not CAMPTOSAR.</i>

\* National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 1.0)

† Relative to the starting dose used in the previous cycle

‡ Pretreatment

§ Excludes alopecia, anorexia, asthenia

### 2.2 Colorectal Single Agent Regimens 1 and 2

Administer CAMPTOSAR as a 90-minute intravenous infusion. The currently recommended regimens are shown in Table 3.

A reduction in the starting dose by one dose level of CAMPTOSAR may be considered for patients with any of the following conditions: prior pelvic/abdominal radiotherapy, performance status of 2, or increased bilirubin levels. Dosing for patients with bilirubin >2 mg/dL cannot be recommended because there is insufficient information to recommend a dose in these patients.

**Table 3. Single-Agent Regimens of CAMPTOSAR and Dose Modifications**

<b>Regimen 1 (weekly)*</b>	125 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 90 minutes, days 1,8,15,22 then 2-week rest		
	<b>Starting Dose and Modified Dose Levels† (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
	Starting Dose	Dose Level -1	Dose Level -2
	125	100	75
<b>Regimen 2 (every 3 weeks)‡</b>	350 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 90 minutes, once every 3 weeks †		
	<b>Starting Dose and Modified Dose Levels (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
	Starting Dose	Dose Level -1	Dose Level -2
	350	300	250

\* Subsequent doses may be adjusted as high as 150 mg/m<sup>2</sup> or to as low as 50 mg/m<sup>2</sup> in 25 to 50 mg/m<sup>2</sup> decrements depending upon individual patient tolerance.

† Provided intolerable toxicity does not develop, treatment with additional cycles may be continued indefinitely as long as patients continue to experience clinical benefit.

‡ Subsequent doses may be adjusted as low as 200 mg/m<sup>2</sup> in 50 mg/m<sup>2</sup> decrements depending upon individual patient tolerance.

#### Dose Modifications

Based on recommended dose-levels described in Table 3, Single-Agent Regimens of CAMPTOSAR and Dose Modifications, subsequent doses should be adjusted as suggested in Table 4, Recommended Dose Modifications for Single-Agent Schedules. All dose modifications should be based on the worst preceding toxicity.

**Table 4: Recommended Dose Modifications For Single-Agent Schedules\***

**A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to ≥1500/mm<sup>3</sup>, and the platelet count has recovered to ≥100,000/mm<sup>3</sup>, and treatment-related diarrhea is fully resolved. Treatment should be delayed 1 to 2**



weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing CAMPTOSAR.

Worst Toxicity NCI Grade <sup>†</sup> (Value)	During a Cycle of Therapy	At the Start of the Next Cycles of Therapy (After Adequate Recovery), Compared with the Starting Dose in the Previous Cycle *	
	Weekly	Weekly	Once Every 3 Weeks
No toxicity	Maintain dose level	↑ 25 mg/m <sup>2</sup> up to a maximum dose of 150mg/m <sup>2</sup>	Maintain dose level
<b>Neutropenia</b> 1 (1500 to 1999/mm <sup>3</sup> ) 2 (1000 to 1499/mm <sup>3</sup> ) 3 (500 to 999/mm <sup>3</sup> ) 4 (<500/mm <sup>3</sup> )	Maintain dose level  ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>  Omit dose until resolved to ≤ grade 2, then ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Omit dose until resolved to ≤ grade 2, then ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
<b>Neutropenic fever</b>	Omit dose until resolved, then ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> when resolved	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
<b>Other hematologic toxicities</b>	Dose modifications for leukopenia, thrombocytopenia, and anemia during a cycle of therapy and at the start of subsequent cycles of therapy are also based on NCI toxicity criteria and are the same as recommended for neutropenia above.		
<b>Diarrhea</b> 1 (2-3 stools/day > pretx <sup>‡</sup> ) 2 (4-6 stools/day > pretx) 3 (7-9 stools/day > pretx) 4 (≥10 stools/day > pretx)	Maintain dose level  ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>  Omit dose until resolved to ≤ grade 2, then ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Omit dose until resolved to ≤ grade 2 then ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Maintain dose level Maintain dose level ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
<b>Other nonhematologic<sup>§</sup> toxicities</b> 1 2 3 4	Maintain dose level  ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Omit dose until resolved to ≤ grade 2, then ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> Omit dose until resolved to ≤ grade 2, then ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Maintain dose level ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	Maintain dose level ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> ↓ 50 mg/m <sup>2</sup>

\* All dose modifications should be based on the worst preceding toxicity

† National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 1.0)

‡ Pretreatment

§ Excludes alopecia, anorexia, asthenia

### 2.3 Dosage in Patients with Reduced UGT1A1 Activity

When administered in combination with other agents, or as a single-agent, a reduction in the starting dose by at least one level of CAMPTOSAR should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1\*28 allele [see *Dosage and Administration (2.1 and 2.2) and Warnings and Precautions (5.3)*]. However, the precise dose reduction in this patient population is not known, and

	<p>subsequent dose modifications should be considered based on individual patient tolerance to treatment (see Tables 1-4).</p> <p><b>2.5 Preparation of Infusion Solution</b></p> <p>Inspect vial contents for particulate matter and discoloration and repeat inspection when drug product is withdrawn from vial into syringe.</p> <p>CAMPTOSAR Injection 20 mg/mL is intended for single use only and any unused portion should be discarded.</p> <p>CAMPTOSAR Injection must be diluted prior to infusion. CAMPTOSAR should be diluted in 5% Dextrose Injection, USP, (preferred) or 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, to a final concentration range of 0.12 mg/mL to 2.8 mg/mL. Other drugs should not be added to the infusion solution.</p> <p>The solution is physically and chemically stable for up to 24 hours at room temperature and in ambient fluorescent lighting. Solutions diluted in 5% Dextrose Injection, USP, and stored at refrigerated temperatures (approximately 2° to 8°C, 36° to 46°F), and protected from light are physically and chemically stable for 48 hours. Refrigeration of admixtures using 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, is not recommended due to a low and sporadic incidence of visible particulates. Freezing CAMPTOSAR and admixtures of CAMPTOSAR may result in precipitation of the drug and should be avoided.</p> <p>The CAMPTOSAR Injection solution should be used immediately after reconstitution as it contains no antibacterial preservative. Because of possible microbial contamination during dilution, it is advisable to use the admixture prepared with 5% Dextrose Injection, USP, within 24 hours if refrigerated (2° to 8°C, 36° to 46°F). In the case of admixtures prepared with 5% Dextrose Injection, USP, or Sodium Chloride Injection, USP, the solutions should be used within 4 hours if kept at room temperature. If reconstitution and dilution are performed under strict aseptic conditions (e.g., on Laminar Air Flow bench), CAMPTOSAR Injection solution should be used (infusion completed) within 12 hours at room temperature or 24 hours if refrigerated (2° to 8°C, 36° to 46°F).</p>
<p>英国の SPC [CAMPTO20mg/ml, concentrate for solution for infusion:Pfizer Limited, 2021 年 5 月]</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>CAMPTO is indicated for the treatment of patients with advanced colorectal cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in combination with 5-fluorouracil and folinic acid in patients without prior chemotherapy for advanced disease,</li> <li>• as a single agent in patients who have failed an established 5-fluorouracil containing treatment regimen.</li> </ul> <p>CAMPTO in combination with cetuximab is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing RAS wild-type metastatic colorectal cancer, who had not received prior treatment for metastatic disease or after failure of irinotecan-including cytotoxic therapy (see section 5.1).</p> <p>CAMPTO in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and bevacizumab is indicated for first-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.</p>

CAMPTO in combination with capecitabine with or without bevacizumab is indicated for first-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma.

#### 4.2 Posology and method of administration

##### Posology

For adults only. CAMPTO solution for infusion should be infused into a peripheral or central vein.

##### *Recommended dosage:*

##### *In monotherapy (for previously treated patient)*

The recommended dosage of CAMPTO is 350 mg/m<sup>2</sup> administered as an intravenous infusion over a 30- to 90- minute period every three weeks (see sections 4.4 and 6.6).

##### *In combination therapy (for previously untreated patient)*

Safety and efficacy of CAMPTO in combination with 5-fluorouracil (5FU) and folinic acid (FA) have been assessed with the following schedule (see section 5.1).

- CAMPTO plus 5FU/FA in every 2 weeks schedule

The recommended dose of CAMPTO is 180 mg/m<sup>2</sup> administered once every 2 weeks as an intravenous infusion over a 30- to 90-minute period, followed by infusion with folinic acid and 5-fluorouracil.

For the posology and method of administration of concomitant cetuximab, refer to the product information for this medicinal product.

Normally, the same dose of irinotecan is used as administered in the last cycles of the prior irinotecan-containing regimen. Irinotecan must not be administered earlier than 1 hour after the end of the cetuximab infusion.

For the posology and method of administration of bevacizumab, refer to the bevacizumab summary of product characteristics.

For the posology and method of administration of capecitabine combination, please see section 5.1 and refer to the appropriate sections in the capecitabine summary of product characteristics.

##### *Dosage adjustments:*

CAMPTO should be administered after appropriate recovery of all adverse events to Grade 0 or 1 NCI-CTC grading (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) and when treatment-related diarrhoea is fully resolved.

At the start of a subsequent infusion of therapy, the dose of CAMPTO, and 5FU when applicable, should be decreased according to the worst grade of adverse events observed in the prior infusion. Treatment should be delayed by 1 to 2 weeks to allow recovery from treatment-related adverse events.

With the following adverse events a dose reduction of 15 to 20 % should be applied for CAMPTO and/or 5FU when applicable

- haematological toxicity [neutropenia Grade 4, febrile neutropenia (neutropenia Grade 3-4 and fever Grade 2-4), thrombocytopenia and leukopenia (Grade 4) ].
- non haematological toxicity (Grade 3-4).

Recommendations for dose modifications of cetuximab when administered in combination with irinotecan must be followed according to the product information for this medicinal product.

In combination with capecitabine for patients 65 years of age or more, a reduction of the starting dose of capecitabine to 800 mg/m<sup>2</sup> twice daily is recommended according to the summary of product characteristics for capecitabine. Refer also to the recommendations for dose modifications in combination regimen given in the summary of product characteristics for capecitabine.

*Treatment duration:*

Treatment with CAMPTO should be continued until there is an objective progression of the disease or an unacceptable toxicity.

*Special populations:*

Patients with impaired hepatic function:

In monotherapy: Blood bilirubin levels [up to 3 times the upper limit of the normal range (UNL)] in patients with performance status ≤ 2, should determine the starting dose of CAMPTO. In these patients with hyperbilirubinemia and prothrombin time greater than 50%, the clearance of irinotecan is decreased (see section 5.2) and therefore the risk of hematotoxicity is increased. Thus, weekly monitoring of complete blood counts should be conducted in this patient population.

- In patients with bilirubin up to 1.5 times the ULN, the recommended dosage of CAMPTO is 350 mg/m<sup>2</sup>.
- In patients with bilirubin ranging from 1.5 to 3 times the ULN, the recommended dosage of CAMPTO is 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Patients with bilirubin beyond to 3 times the ULN should not be treated with CAMPTO (see sections 4.3 and 4.4).

No data are available in patients with hepatic impairment treated by CAMPTO in combination.

Patients with impaired renal function

CAMPTO is not recommended for use in patients with impaired renal function, as studies in this population have not been conducted. (See sections 4.4 and 5.2).

Elderly:

No specific pharmacokinetic studies have been performed in elderly. However, the dose should be chosen carefully in this population due to their greater frequency of decreased biological functions. This population should require more intense surveillance (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of CAMPTO in children have not yet been established. No data are available.

*Method of administration*

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 【効能・効果】

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な腭癌

### 【用法・用量】

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能又は再発）及び有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌（手術不能又は再発）は A 法又は B 法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）は C 法を、小児悪性固形腫瘍は D 法を、治癒切除不能な腭癌は E 法を使用する。

A 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100mg/m<sup>2</sup> を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150mg/m<sup>2</sup> を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

C 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、40mg/m<sup>2</sup> を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2～3 回繰り返し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20mg/m<sup>2</sup> を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

E 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、180mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、D 法及び E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2. A 法、B 法及び E 法では、本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。C 法では、本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。D 法では、本剤投与時、投与量に応じて 100mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類	D [CAMPTOSAR injection: Pfizer Australia Pty Ltd, 2020 年 4 月]	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.

## 妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 [CAMPTOSAR-irinotecan hydrochloride injection, solution: Pharmacia and Upjohn Company LLC, 2020年1月]	<p><b>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.9 Embryofetal Toxicity</b></p> <p>Based on its mechanism of action and findings in animals, CAMPTOSAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, intravenous administration of irinotecan during the period of organogenesis resulted in embryofetal mortality and teratogenicity in pregnant animals at exposures lower than the human exposure based on area under the curve (AUC) at the clinical dose of 125 mg/m<sup>2</sup>. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>Advise female patients of reproductive potential to avoid becoming pregnant and to use highly effective contraception during treatment with CAMPTOSAR and for 6 months after the final dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment and for 3 months after the final dose of CAMPTOSAR [see <i>Use in Specific Populations (8.1), (8.3) and Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action, CAMPTOSAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. Available postmarketing and published data reporting the use of CAMPTOSAR in pregnant women, are insufficient and confounded by the concomitant use of other cytotoxic drugs, to evaluate for any drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal studies, intravenous administration of irinotecan to rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in embryofetal mortality and teratogenicity in pregnant animals at exposures lower than the human exposure based on AUC at the clinical dose of 125 mg/m<sup>2</sup> (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Radioactivity related to <sup>14</sup>C-irinotecan crosses the placenta of rats following intravenous administration. Intravenous administration of irinotecan to rats at a dose of 6 mg/kg/day (approximately 0.2 times the clinical exposure (AUC) at the 125 mg/m<sup>2</sup> dose based on exposure data from a separate rat study) during the period of organogenesis resulted in increased post-implantation loss and decreased numbers of live fetuses; at doses ≥ 1.2 mg/kg/day (approximately 0.03 times the clinical exposure (AUC) at the 125 mg/m<sup>2</sup> dose based on exposure data from a separate rat study) there were increases in a variety of external, visceral, and</p>

	<p>skeletal abnormalities. Administration of irinotecan to pregnant rabbits at a dose of 6 mg/kg (approximately half of the clinical dose of 125 mg/m<sup>2</sup> based on BSA) resulted in similar findings to those in rats, with increased post-implantation loss, decreased live fetuses, and increased external, visceral, and skeletal abnormalities.</p> <p>Irinotecan administered to rat dams for the period following organogenesis through weaning at doses of 6 mg/kg/day caused decreased learning ability and decreased female body weights in the offspring.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Irinotecan and its metabolites are present in human milk. There is no information regarding the effects of irinotecan on the breastfed infant, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from CAMPTOSAR in the breastfed child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with CAMPTOSAR and for 7 days after the final dose.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify the pregnancy status in female patients of reproductive potential prior to initiating CAMPTOSAR.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>CAMPTOSAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.</p> <p><i>Females</i></p> <p>Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 6 months after the final dose of CAMPTOSAR [see <i>Use in Specific Populations (8.1) and Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p><i>Males</i></p> <p>Due to the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment and for 3 months after the final dose of CAMPTOSAR [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Based on postmarketing reports, female fertility may be impaired by treatment with CAMPTOSAR. Menstrual dysfunction has been reported following CAMPTOSAR administration.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Based on findings from animal studies, male fertility may be impaired by treatment with CAMPTOSAR [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>
<p>英国の SPC [CAMPTO20mg/ml, concentrate for solution for infusion:Pfizer Limited, 2021 年 5 月]</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.3 Contraindications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast-feeding (see section 4.4 and 4.6).</li> </ul>

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Contraception in women of childbearing potential/men:

Due to the potential for genotoxicity, advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment and for 6 months after the last dose of irinotecan.

Due to the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of irinotecan (see section 4.6).

##### Breast-feeding

**Due to the potential for adverse reactions in nursing infants, breast-feeding should be discontinued for the duration of CAMPTO therapy (see sections 4.3 and 4.6).**

This medicine contains sorbitol (see section 2). Sorbitol is a source of fructose. Patients with hereditary fructose intolerance (HFI) must not be given this medicine unless strictly necessary.

Babies and young children (below 2 years of age) may not yet be diagnosed with HFI. Medicines (containing fructose) given intravenously may have life-threatening effects in individuals with HFI and should not be administered in this population unless there is an overwhelming clinical need and no alternatives are available.

A detailed history with regard to HFI symptoms has to be taken of each patient prior to being given this medicinal product.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

#### 4.6. Fertility, pregnancy and lactation

##### Contraception

Due to the potential for genotoxicity, advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment and for 6 months after the last dose of irinotecan (see section 4.4).

Due to the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of irinotecan (see section 4.4).

##### Pregnancy

There are limited data from the use of irinotecan in pregnant women. Irinotecan has been shown to be embryotoxic and teratogenic in animals (see section 5.3).

Therefore, based on results from animal studies and the mechanism of action of irinotecan, CAMPTO should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Women of childbearing potential should not be started on irinotecan until pregnancy is excluded. Pregnancy should be avoided if either partner is receiving irinotecan.

##### Breast-feeding

The available data are limited but suggested that irinotecan and its metabolite are excreted in human milk.

Consequently, because of the potential for adverse reactions in nursing infants, breast-feeding should be discontinued for the duration of CAMPTO therapy (see section **4.3 and 4.4**).



	<p><u>Fertility</u></p> <p>There are no human data on the effect of irinotecan on fertility. In animals adverse effects of irinotecan on the fertility of offspring has been documented (see section 5.3). <b><u>Prior to starting to take CAMPTO consider advising patients on the preservation of gametes.</u></b></p>
--	--

本邦における本剤の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔動物実験（ラット・ウサギ）で催奇形作用、胚・胎児死亡が報告されている。〕
- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。〕
- (3) 授乳中の女性には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

**小児等に関する記載**

出典	記載内容
米国の添付文書 [CAMPTOSAR-irinotecan hydrochloride injection, solution :Pharmacia and Upjohn Company LLC, 2020年1月]	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The effectiveness of irinotecan in pediatric patients has not been established. Results from two open-label, single arm studies were evaluated. One hundred and seventy children with refractory solid tumors were enrolled in one phase 2 trial in which 50 mg/m<sup>2</sup> of irinotecan was infused for 5 consecutive days every 3 weeks. Grade 3-4 neutropenia was experienced by 54 (31.8%) patients. Neutropenia was complicated by fever in 15 (8.8%) patients. Grade 3-4 diarrhea was observed in 35 (20.6%) patients. This adverse event profile was comparable to that observed in adults. In the second phase 2 trial of 21 children with previously untreated rhabdomyosarcoma, 20 mg/m<sup>2</sup> of irinotecan was infused for 5 consecutive days on weeks 0, 1, 3 and 4. This single agent therapy was followed by multimodal therapy. Accrual to the single agent irinotecan phase was halted due to the high rate (28.6%) of progressive disease and the early deaths (14%). The adverse event profile was different in this study from that observed in adults; the most significant grade 3 or 4 adverse events were dehydration experienced by 6 patients (28.6%) associated with severe hypokalemia in 5 patients (23.8%) and hyponatremia in 3 patients (14.3%); in addition Grade 3-4 infection was reported in 5 patients (23.8%) (across all courses of therapy and irrespective of causal relationship).</p> <p>Pharmacokinetic parameters for irinotecan and SN-38 were determined in 2 pediatric solid-tumor trials at dose levels of 50 mg/m<sup>2</sup> (60-min infusion, n=48) and 125 mg/m<sup>2</sup> (90-min infusion, n=6). Irinotecan clearance (mean ± S.D.) was 17.3 ± 6.7 L/h/m<sup>2</sup> for the 50mg/m<sup>2</sup> dose and 16.2 ± 4.6 L/h/m<sup>2</sup> for the 125 mg/m<sup>2</sup> dose, which is comparable to that in adults. Dose-normalized SN-38 AUC values were comparable between adults and children. Minimal accumulation of irinotecan and SN-38 was observed in children on daily dosing regimens [daily×5 every 3 weeks or (daily×5)×2 weeks every 3 weeks].</p>

<p>英国のSPC [CAMPTO20mg/ml, concentrate for solution for infusion:Pfizer Limited, 2021年5月]</p>	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of CAMPTO in children have not yet been established. No data are available.</p>
--	--

本邦における本剤の使用上の注意「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【 警 告 】**

3. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

「慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）」

(7) 小児（「小児等への投与」の項参照）

「重要な基本的注意」

(8) 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。

(11) 小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イリノテカン塩酸塩水和物（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

「小児等への投与」

(1) 小児悪性固形腫瘍

幼児又は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。

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(2) 小児悪性固形腫瘍以外

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

### <参考> 海外において市販後に行われた臨床試験

次に海外における承認の根拠となった試験の概要を示す。

ただし、これら試験で用いられている用法・用量は日本における承認状況とは異なる。

#### 1. 転移性結腸・直腸癌のフルオロウラシル投与後再発又は無効症例に対するイリノテカンと持続静注によるフルオロウラシルとの比較試験<sup>98)</sup>

##### (1) 対 象

5-FU による first-line の治療で無効であった転移性結腸・直腸癌の患者

##### (2) 目 的

5-FU による first-line の治療で無効又は再発した転移性結腸・直腸癌におけるイリノテカン塩酸塩水和物と 5-FU の有効性・安全性を比較検討する。

##### (3) 方 法

患者は CPT-11 300-350mg/m<sup>2</sup> の 3 週間に 1 回静注群 (年齢 ≥ 70 歳あるいは WHO の performance status が 2 の患者には 300mg/m<sup>2</sup> の用量) と 5-FU 投与群 (3 種の投与方法 (以下のとおり) より 1 種類) に割り付けられた。

① 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> (静注) + LV 200mg/m<sup>2</sup> (点滴静注 (2 時間以上)) + 5-FU 600mg/m<sup>2</sup> (22 時間持続静注) : 最初の 2 日間で行い 2 週毎に繰り返す。

② 5-FU 250~300mg/m<sup>2</sup> を進行又は毒性発現まで持続静注する。

③ 5-FU 2600~3000mg/m<sup>2</sup> (24 時間以上持続静注) と必要であれば LV 20~500mg/m<sup>2</sup> (静注) を併用し、1 週間ごとに 6 週間投与し、2 週間休薬する。

患者への投与は、疾患の進行又は耐えがたい毒性が現れるまで、あるいは患者が拒否するまで行った。

主評価項目は生存期間とし、副評価項目は進行なしの生存期間 (progression-free survival)、奏効率、無痛生存期間、QOL 及び安全性とした。

##### (4) 結 果

1995 年 10 月~1997 年 7 月までの間 267 例が登録され、1 コース以上の投与を受けた症例は 256 例 (CPT-11 : 127 例、5-FU : 129 例 (投与方法① : 35 例、② : 39 例、③ : 55 例)) であった。

主評価項目である生存期間は CPT-11 群が有意に優れていた ( $p=0.035$ )。副評価項目である抗腫瘍効果、無痛生存期間は CPT-11 群が優れている傾向が認められ、進行なしの生存期間は CPT-11 群が有意に優れていた ( $p=0.030$ )。また、QOL は両群とも同等であった。ただし、奏効率は第 II 相臨床試験において十分証明されているため、施設外校閲は行わず、試験分担医師が主に 9~12 週の間判定し、CPT-11 群では 6 例の PR と 14 例の PR もしくは MR が、5-FU 群では 1 例の PR、6 例の PR もしくは MR が認められた。

副作用による死亡は CPT-11 群には認められなかったが、5-FU 群では 1 例に認められた。

以上より CPT-11 は転移性結腸・直腸癌に対する 5-FU 投与後の second-line として標準的治療であると考えられた。

	CPT-11 群	5-FU 群
生存期間 (中央値 (範囲) )	10.8 月 (1.2~18.7)	8.5 月 (0.8~20.9)
Time to progression (中央値 (範囲) )	4.2 月 (0.9~14.2)	2.9 月 (0.8~12.9)
無痛生存期間	10.3 月 (0.4~15.6)	8.5 月 (0.2~16.4)

## 2. 転移性結腸・直腸癌患者におけるフルオロウラシルによる治療後のイリノテカン+支持療法と支持療法単独との無作為化比較試験<sup>99)</sup>

### (1) 対象

フルオロウラシルの投与開始後 6 か月以内に進行をみた転移性結腸・直腸癌が証明されている患者

### (2) 目的

5-FU による first-line の治療後再発・無効の転移性結腸・直腸癌におけるイリノテカン塩酸塩水和物+支持療法と支持療法単独の有効性と安全性を比較検討する。

### (3) 方法

CPT-11 300-350mg/m<sup>2</sup> のイリノテカン 3 週毎投与+支持療法群と支持療法単独群との 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。

主評価項目は生存期間とし、副評価項目は PS への影響、体重への影響、腫瘍関連症状への影響、QOL とした。

### (4) 結果

189 例の患者がイリノテカン+支持療法群に 90 例の患者が支持療法単独群に割り付けられた。

主評価項目である生存期間は CPT-11 投与群が有意に優れており、その他の副評価項目も QOL の下痢に関して以外は全て CPT-11 投与群が有意に優れていた。

副作用は CPT-11 投与群で好中球減少、悪心・嘔吐、下痢が支持療法単独より有意に多かった、また、CPT-11 投与群では本剤との因果関係を否定できない死亡例を 2 例認めた。

以上より、CPT-11 投与群は副作用があるものの支持療法単独群に対して生存期間が延長され、腫瘍関連性の症状も少なくなり、QOL も向上することが明らかとなった。したがって、CPT-11 は結腸・直腸癌の second-line の標準的治療法として推奨できる。

	CPT-11+支持療法	支持療法単独
生存期間 (中央値 (範囲))	9.2 月 (0~18.9)	6.5 月 (0.7~19.3)
1 年生存率	36.2%	13.8%

## 3. 未治療の転移性結腸・直腸癌における CPT-11/5-FU/LV 併用療法と 5-FU/LV 併用療法との比較臨床試験<sup>100)</sup>

### (1) 対象

未治療の転移性結腸・直腸癌患者

### (2) 目的

未治療の転移性結腸・直腸癌患者に対し CPT-11/5-FU/LV 併用療法と 5-FU/LV 併用療法を行い、効果を比較検討する。

### (3) 方法

患者は CPT-11/5-FU/LV 療法と 5-FU/LV 療法の 2 群に無作為に割り付けられた。主評価項目は奏効率とし、副評価項目は、腫瘍進行までの期間 (time to progression、TTP)、治療無効までの期間 (time to treatment failure)、奏効期間、生存期間、QOL とした。

[投与方法]

#### ① CPT-11/5-FU/LV (irinotecan group)

- CPT-11 : 80mg/m<sup>2</sup>、5-FU : 2300mg/m<sup>2</sup>/24h、LV : 500mg/m<sup>2</sup> (1 週毎)
- CPT-11 : 180mg/m<sup>2</sup> (day 1)、5-FU : 400mg/m<sup>2</sup> (静注)+600mg/m<sup>2</sup>/22h、LV : 200mg/m<sup>2</sup> (day 1、2) (2 週毎)

#### ② 5-FU/LV (no-irinotecan group)

- 5-FU : 2,600mg/m<sup>2</sup>/24h、LV : 500mg/m<sup>2</sup> (1 週毎)
- 5-FU : 5-FU : 400mg/m<sup>2</sup> (静注)+600mg/m<sup>2</sup>/22h、LV : 200mg/m<sup>2</sup> (day 1、2) (2 週毎)

## (4) 結果

1997年5月から1998年2月までの間計387例（CPT-11/5-FU/LV：199例、5-FU/LV：188例）が登録された。奏効率はCPT-11/5-FU/LVで41%、5-FU/LVで23%であり、CPT-11併用群の方が有意に優れていた（ $p<0.001$ ）。また、QOLは両群で同等であったが、奏効期間、time to progression、生存期間中央値、time to treatment failureはいずれもCPT-11/5-FU/LVが有意に優れていた。

副作用は、骨髄抑制、下痢についてはCPT-11/5-FU/LV群で高頻度に発現し、敗血症による治療関連死も1例認められたが、その他の副作用はほぼ同等であった。

以上よりCPT-11/5-FU/LVの併用療法は未治療の転移性結腸・直腸癌に対するfirst lineの治療法として確立された。

		CPT-11/5-FU/LV	5-FU/LV
	CR	6 (3.6)	0
奏効率 (%)	PR	63 (37.3)	39 (23.1)
(適格 n=338)	SD*	64 (37.9)	84 (49.7)
	PD	36 (21.3)	46 (27.2)
Time to progression (中央値 (範囲))		6.7 月 (0+~13.8+)	4.4 月 (0+~11.8+)
Time to treatment failure		5.3 月 (0.4~15.7+)	3.8 月 (0.4~11.5+)
奏効期間 (中央値 (範囲))		8.6 月 (1.6~13.6)	6.2 月 (1.1~1.8)
生存期間 (中央値 (範囲))		17.4 月 (0.4~28.4+)	14.1 月 (0.5~27.6+)

SD : Stable disease (不変)

## XIII. 備 考

## その他の関連資料

## 配合変化

なお、販売名は、試験実施当時のものである。

1. 各種輸液との配合変化<sup>2)</sup>

トポテンシン点滴静注 40mg と各種輸液（500mL 又は 250mL）との配合変化試験（室内散光下、室温）の結果は次表のとおりであった。

配合輸液		配合直後	1時間	2時間	3時間	6時間	24時間
ハルトマン液 pH:8	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	8.17	7.95	7.90	7.85	7.86	7.84
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				20.5	23.8
ラクテック	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.71	6.44	6.45	6.40	6.39	6.32
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				87.2	81.7
プラスアミノ	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	4.48	4.56	4.55	4.56	4.56	4.57
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				99.4	99.8
クリニット 10%	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.42	5.10	5.11	5.02	5.08	5.06
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				101.2	97.1
ポタコール R	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	4.82	4.86	4.85	4.85	4.87	4.83
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				99.4	99.7
リンゲル液	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.15	5.47	5.30	5.30	5.33	5.44
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				101.1	100.9
アクチット	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	5.38	5.32	5.33	5.33	5.33	5.31
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				98.9	99.0
モリアミン	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.04	6.03	6.03	6.00	6.02	5.99
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				95.5	92.9
ソリター-T3 号	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	5.25	5.02	5.18	5.13	5.14	5.18
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				99.1	97.1
低分子デキストラン L 注	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	5.55	5.47	5.41	5.38	5.49	5.48
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				99.7	98.4
生理食塩液 (バック)	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	7.89	4.62	5.32	5.42	6.16	6.10
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				99.0	97.5
生理食塩液 (プラボトル)	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.77	5.76	5.16	5.34	5.61	6.54
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				98.8	98.0
テルモ生食 (ソフトバック)	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	5.26	4.77	4.72	4.82	4.72	4.80
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				100.3	100.0
カーミパック生理食塩液 (ソフトボトル)	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH	6.23	5.48	5.52	5.28	5.51	5.57
	CPT-11 含量 残存率%	100.0				100.5	99.4

残存率：配合直後を 100%として求めた。n=3

外観 (-)：配合直後と比較して変化が認められない。

2. 各種注射剤との配合変化<sup>3,4)</sup>

生理食塩液 500mL にトポテシン点滴静注 40mg 5 バイアル分 (イリノテカン塩酸塩水合物として 200mg) と各種注射剤の臨床用量を混和した配合変化試験〔遮光下、25°C (恒温槽)〕の結果は次表のとおりであった。

分類	配合注射剤		配合直後	1時間	2時間	3時間	6時間	24時間	
鎮 瘧 薬	ブスコパン	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化		4.3			4.2	4.2	4.3
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			99.6	100.3	100.0
	硫酸アトロピン	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pHの変化		4.2			4.2	4.2	4.2
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			98.7	100.9	101.0
強 心 薬	イノバン	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化		4.3			4.2	4.3	4.3
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			101.2	99.2	101.4
	アクトシン	塩酸ドパミンの残存率(%)		100.0			102.6	102.5	104.8
		外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pHの変化		4.7			4.7	4.7	4.7
制 吐 薬	カイトリル	CPT-11 含量 残存率%		100.0			100.4	100.1	103.2
		塩酸グラニセトロン <sup>(%)</sup> の残存率(%)		100.0			101.5	99.7	104.6
		外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	プリンペラン	pHの変化		4.2			4.2	4.2	4.2
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			93.0	101.2	99.5
		メトクロプラミドの残存率(%)		100.0			95.1	99.6	98.5
副 腎 ホ ル モ ン 剤	ボスミン	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化		4.3			4.3	4.2	4.2
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			99.9	102.4	100.0
	ソル・コーテフ	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pHの変化		5.8			5.7	5.7	5.6
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			97.1	96.6	96.2
	デカドロン	コハク酸ヒドロコルチゾンNaの残存率(%)		100.0			97.6	97.5	97.0
		外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pHの変化		6.0			6.0	5.9	5.8
	水溶性プレドニン	CPT-11 含量 残存率%		100.0			99.8	95.8	93.3
		外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pHの変化		5.7			5.8	5.8	5.6
	リンデロン	コハク酸プレドニゾンNaの残存率(%)		100.0			99.8	100.1	97.1
		外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pHの変化		6.1			6.1	6.2	6.1
	ソル・メドロール	CPT-11 含量 残存率%		100.0			99.7	100.9	102.5
		外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pHの変化		7.4			7.1	7.0	7.0
タ 混 合 シ ン ビ	ネオラミン・スリービー	CPT-11 含量 残存率%		100.0			65.5	56.4	53.1
		コハク酸メチルプレドニゾンNaの残存率(%)		100.0			99.6	100.3	93.9
		外観	淡紅色澄明	淡紅色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
止 血 薬	アドナ	pHの変化		4.0			4.0	4.0	4.0
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			98.8	101.8	100.3
		外観	だいたい黄色澄明	だいたい黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	トランサミン	pHの変化		4.3			4.3	4.4	4.5
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			101.1	101.7	99.3
		カルバゾクロムスルホン酸の残存率(%)		100.0			103.3	103.5	105.5
血 液 凝 固 阻 害 薬	ヘパリンカルシウム	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化		4.4			4.4	4.4	4.4
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			101.8	101.6	103.5
	ヘパリンモチダ	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		pHの変化		4.5			4.5	4.5	4.5
		CPT-11 含量 残存率%		100.0			101.3	100.4	100.4

XIII. 備 考

分類	配合注射剤		配合直後	1時間	2時間	3時間	6時間	24時間	
患肝臓薬	強力ネオミノファーゲンシー	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	6.1			6.0	5.9	5.9	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			89.6	86.5	86.6	
解毒薬	タチオン注射用	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	4.7			4.6	4.6	4.7	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			99.3	100.6	100.0	
	メイロン	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	8.3			8.4	8.4	8.4	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			18.4	18.3	17.5	
酵素類	ウロナーゼ 6万	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	6.4			6.3	6.3	6.2	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			93.7	87.7	83.4	
酵素不活化薬	ミラクリッド注射液	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	4.4			4.3	4.3	4.4	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			100.4	99.5	99.6	
	注射用エフオーワイ*	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	4.2			4.1	4.1	4.2	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			100.9	99.3	102.2	
		メシル酸ガベキサートの残存率%	100.0			100.3	98.6	100.8	
精神神経用薬	トロペロン注	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	4.0			4.0	3.8	3.8	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			100.2	100.4	99.5	
	セレネース注射液	チミペロンの残存率%	100.0			101.9	102.5	102.6	
		外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	4.1			4.1	4.1	4.1	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			100.7	102.2	99.3	
		ハロペリドールの残存率%	100.0			98.1	99.2	93.7	
不整脈治療薬	インデラル注射液	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	4.1			4.1	4.1	4.0	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			97.9	97.8	97.2	
			塩酸プロプラノロールの残存率%	100.0			98.0	100.1	98.7
	アミサリン注	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	4.6			4.5	4.5	4.5	
CPT-11 含量 残存率%		100.0			100.6	99.6	100.3		
		塩酸プロカインアミドの残存率%	100.0			100.7	99.6	100.5	
利尿薬	ラシックス注	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	4.9			4.9	4.9	4.8	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			100.6	99.0	91.9	
		フロセミドの残存率%	100.0			104.2	104.3	96.3	
ビタミン類	アリナミン F 注射液	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	4.3			4.3	4.3	4.3	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			96.2	96.9	95.6	
			フルスルチアミンの残存率%	100.0			94.0	94.8	95.0
	FAD 注「協和」	外観	無色澄明	だいたい黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	5.3			5.3	5.3	5.3	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			99.1	97.2	96.9	
	ナイクリン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	5.7			5.7	5.6	5.7	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			95.3	94.7	91.8	
			ニコチン酸の残存率%	100.0			99.1	97.7	99.1
	パントシン注	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
pHの変化		4.6			4.6	4.6	4.7		
CPT-11 含量 残存率%		100.0			98.0	97.6	98.0		
		パンテチンの残存率%	100.0			100.9	100.3	101.4	
ビーシックス注「フソー」	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)		
	pHの変化	4.0			4.1	4.1	4.1		
	CPT-11 含量 残存率%	100.0			101.1	99.6	100.0		
		塩酸ピリドキシンの残存率%	100.0			98.7	98.8	102.4	
メチコバル注射液	外観	無色澄明	淡赤色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)		
	pHの変化	4.3			4.4	4.4	4.4		
	CPT-11 含量 残存率%	100.0			97.1	98.3	97.8		
ケイツー注	外観	無色澄明	淡黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)		
	pHの変化	4.2			4.3	4.3	4.3		
	CPT-11 含量 残存率%	100.0			99.7	100.7	101.2		
少治血球薬減	ロイコン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
		pHの変化	6.1			6.1	6.1	6.1	
		CPT-11 含量 残存率%	100.0			93.2	87.4	80.7	
		アデニンの残存率%	100.0			98.6	97.2	95.5	

残存率：配合直後を 100%として求めた。n=3

外観 (-)：配合直後と比較して変化が認められない。\*)5%ブドウ糖液と配合。