

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）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

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「NK」

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「NK」

Irinotecan for I.V. Infusion 40mg・100mg「NK」

剤形	注射液（溶液）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「NK」： 1 バイアル 2mL 中イリノテカン塩酸塩水和物 40.0mg 含有 イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100 mg「NK」： 1 バイアル 5mL 中イリノテカン塩酸塩水和物 100.0mg 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・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年1月14日 薬価基準収載年月日：2009年5月15日 販売開始年月日：2009年5月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 発売元： 日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2024 年 7 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………7
2. 効能又は効果に関連する注意……………7
3. 用法及び用量……………7
4. 用法及び用量に関連する注意……………8
5. 臨床成績……………10

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……………15
2. 薬理作用……………15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………17
2. 薬物速度論的パラメータ……………17
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………19
4. 吸収……………19
5. 分布……………19
6. 代謝……………21
7. 排泄……………22
8. トランスポーターに関する情報……………22
9. 透析等による除去率……………22
10. 特定の背景を有する患者……………22
11. その他……………22

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……………23
2. 禁忌内容とその理由……………24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………24
5. 重要な基本的注意とその理由……………25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………26
7. 相互作用……………27
8. 副作用……………30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………33
10. 過量投与……………33
11. 適用上の注意……………33
12. その他の注意……………33

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 34
2. 毒性試験…………… 34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 35
2. 有効期間…………… 35
3. 包装状態での貯法…………… 35
4. 取扱い上の注意…………… 35
5. 患者向け資材…………… 35
6. 同一成分・同効薬…………… 35
7. 国際誕生年月日…………… 35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…………… 35
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…………… 36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 36
11. 再審査期間…………… 36
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 36
13. 各種コード…………… 36
14. 保険給付上の注意…………… 36

XI. 文献

1. 引用文献…………… 37
2. その他の参考文献…………… 38

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 39
2. 海外における臨床支援情報…………… 39

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…………… 40
2. その他の関連資料…………… 41

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

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、本邦でカンプト点滴静注[®]、トポテシン点滴静注[®]として販売されているカンプトテシンの半合成誘導体である。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として抗腫瘍効果が確認され、1994年に発売された。

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg・100mg「NK」は、後発医薬品としてマイラン製薬株式会社（現：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）が開発を企画し、薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を行い承認申請し2009年1月に承認を取得、日本化薬株式会社は同年5月に発売に至った。

2013年7月に、小児悪性固形腫瘍の効能又は効果、D法の用法及び用量が追加承認された。

2014年6月に、治癒切除不能な膵癌の効能又は効果、E法の用法及び用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) カンプトテシン骨格を有する抗悪性腫瘍剤である。
（「II. 名称に関する項目」の「3. 構造式又は示性式」を参照）
- (2) 生体内で活性化されるプロドラッグである。
（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照）
- (3) I型DNAトポイソメラーゼ阻害剤である。
（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照）
- (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必要がある。
（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「1. 警告内容とその理由」を参照）
- (5) 重大な副作用として、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。
主な副作用（50%以上）として、食欲不振、悪心・嘔吐、脱毛が報告されている。
（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 副作用」を参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 薬剤曝露及び破瓶防止対策として樹脂製コップ型プロテクトを装着し、バイアル全体をシュリンク包装を施した。
 (「IV. 製剤に関する項目」の「10. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報」を参照)
- (2) 使用時や調製時に薬剤名を確認できるように、キャップに薬剤名と規格を印字した。
 (「IV. 製剤に関する項目」の「10. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報」を参照)
- (3) 個装箱に注意喚起として「イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤との取違い注意」と記載した。
 (「IV. 製剤に関する項目」の「10. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報」を参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

(2024年7月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」
イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「NK」

(2) 洋名

Irinotecan for I.V. Infusion 40mg・100mg 「NK」

(3) 名称の由来

平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イリノテカン塩酸塩水和物 (JAN)

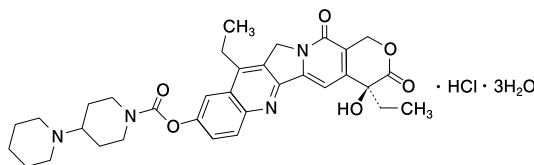
(2) 洋名 (命名法)

Irinotecan Hydrochloride Hydrate (JAN)

(3) ステム (stem)

-tecan : 抗悪性腫瘍薬、トポイソメラーゼ I 阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$
分子量 : 677.18

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(4*S*)-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)

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

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

融点：約 255°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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（1.0g、水 50mL、水浴上加熱、冷後）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「イリノテカン塩酸塩水和物」の確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(3) 塩化物の定性反応

定量法

日本薬局方「イリノテカン塩酸塩水和物」の定量法による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	イリノテカン塩酸塩点滴 静注液 40mg 「NK」	イリノテカン塩酸塩点滴 静注液 100mg 「NK」
性状	微黄色澄明の液	
pH	3.0～4.0	
浸透圧比	1.0～1.3（生理食塩液に対する比）	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 製剤に関する項目」の「1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分） の含量及び添加剤

販売名	イリノテカン塩酸塩点滴 静注液 40mg 「NK」	イリノテカン塩酸塩点滴 静注液 100mg 「NK」
容量	2mL	5mL
有効成分	1 バイアル中 イリノテカン 塩酸塩水和物 40.0mg	1 バイアル中 イリノテカン 塩酸塩水和物 100.0mg
添加剤	D-ソルビトール 90.0mg	D-ソルビトール 225.0mg
	乳酸 1.8mg	乳酸 4.5mg
	pH 調節剤 適量	pH 調節剤 適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成 及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性の ある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

イリノテカン点滴静注液 40 mg、100 mg 「NK」 の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH	バイアル瓶	6 箇月	規格内

試験項目：性状、浸透圧比、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン試験、無菌試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、採取容量試験、含量(%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

本剤は配合直後の pH が中性～アルカリ性領域になると、経時的にイリノテカン塩酸塩の含量低下が見られることから、pH が高い製剤との配合には注意を要するものと考えられた。

「XⅢ. 備考」の「その他の関連資料 1. ～3.」を参照すること。

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

(1) 薬剤曝露及び破瓶防止対策として樹脂製コップ型プロテクトを装着し、バイアル全体をシュリンク包装を施した。

(2) 使用時や調製時に薬剤名を確認できるように、キャップに薬剤名と規格を印字した。

(3) 個装箱に注意喚起として「イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤との取違え注意」と記載した。

(2) 包装

〈イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」〉

2mL [1 バイアル]

〈イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「NK」〉

5mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス（褐色）

ゴム栓：ブチルゴム（テフロンコーティング）

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.2 患者の病期、全身状態、UGT1A1^(注) 遺伝子多型等について、「17. 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。[17.1.8、17.1.9 参照]

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

(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/m²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/m²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/m²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/m²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/m²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。

V. 治療に関する項目

(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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与予定日の白血球数又は血小板数が次の投与可能条件に満たない場合は、本剤の投与を中止又は延期すること。[1.5.2、7.2 参照]

投与可能条件

種類	程度
白血球数	3,000/mm ³ 以上
血小板数	100,000/mm ³ 以上

7.2 投与可能条件を満たしていても、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、投与可能条件を満たしていても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。[1.5.3、7.1、7.3 参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.3 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、2 クール目以降、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。[1.5.2、7.2 参照]

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 ³ 以上
血小板数	75,000/mm ³ 以上

V. 治療に関する項目

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 ^{注1)}	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 ³ 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 ³ 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	フルオロウラシル持続静注を減量する。
	グレード3 ^{注2)} 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 ³ 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 ² に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m ² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3 ^{注2)} 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 version 4.0。

減量時の投与量（オキサリプラチン 85mg/m²、本剤 180mg/m²、フルオロウラシル持続静注 2,400mg/m²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 ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
-2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
-3	中止	中止	中止

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

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/m²、レボホリナート 200mg/m²、イリノテカン塩酸塩注射液 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m²を46時間かけて持続静注）の有効性は次表のとおりであった²⁾。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/mm³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膵癌	38.9%(14/36)

安全性評価症例36例における副作用発現頻度は100%であった。主な副作用は、好中球減少94.4%(34/36例)、白血球減少91.7%(33/36例)、悪心88.9%(32/36例)、血小板減少88.9%(32/36例)、貧血86.1%(31/36例)、食欲不振86.1%(31/36例)、下痢83.3%(30/36例)、末梢性感覚ニューロパチー75.0%(27/36例)、脱毛66.7%(24/36例)、CRP上昇66.7%(24/36例)、リンパ球数減少66.7%(24/36例)、アルブミン減少63.9%(23/36例)、体重減少58.3%(21/36例)、AST上昇55.6%(20/36例)、ALT上昇55.6%(20/36例)、口内炎52.8%(19/36例)、味覚異常47.2%(17/36例)、便秘47.2%(17/36例)、倦怠感44.4%(16/36例)、LDH上昇44.4%(16/36例)であった。[5.2参照]

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

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/m²、ホリナート 400mg/m²、イリノテカン塩酸塩注射液 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m²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 (GEM 1,000mg/m²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) の中間解析時の有効性は次表のとおりであった³⁾ (外国人データ)。対象患者は ECOG^{注1)} 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/mm³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 ^{注2)}
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	

FOLFIRINOX 法群において、安全性評価症例 167 例のうち、有害事象が収集できなかった 1 例を除く 166 例における有害事象発現頻度は 100%であった。主な有害事象は、貧血 90.4% (150/166 例)、疲労 87.3% (144/165 例)、γ-GTP 上昇 83.7% (139/166 例)、ALP 上昇 83.0% (137/165 例)、好中球減少 79.9% (131/164 例)、悪心 79.5% (132/166 例)、血小板減少 75.2% (124/165 例)、下痢 73.3% (121/165 例)、末梢性感覚ニューロパチー70.5% (117/166 例)、ALT 上昇 64.8% (107/165 例)、AST 上昇 64.6% (106/164 例)、嘔吐 61.4% (102/166 例)、体重変動 54.2% (90/166 例)、食欲不振 48.8% (81/166 例)、便秘 45.2% (75/166 例)、脱毛 32.5% (54/166 例) であった。[5.2 参照]

注1) Eastern Cooperative Oncology Group。

注2) log-rank 検定。

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小細胞肺癌、非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

手術不能な原発性肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌）を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m²を1週毎に点滴静注する）の有効性は、次表のとおりであった⁴⁾。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
小細胞肺癌	37.1 (13/35)	31.7 (13/41)
非小細胞肺癌	24.7 (23/93)	21.1 (23/109)

安全性評価症例（146例）の主な副作用は、食欲不振82.2%（120/146例）、白血球減少76.6%（111/145例）、悪心・嘔吐73.3%（107/146例）、ヘモグロビン減少66.2%（96/145例）、下痢62.3%（91/146例）、脱毛50.4%（71/141例）であった。

〈子宮頸癌、卵巣癌〉

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

子宮頸癌、卵巣癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする（A法）又は1日1回、150mg/m²を2週間間隔で3回点滴静注し、3週間休薬し、これを1クールとする（B法））の有効性は、次表のとおりであった⁵⁾。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
子宮頸癌	23.6 (13/55)	19.7 (13/66)
卵巣癌	23.6 (13/55)	19.1 (13/68)

安全性評価症例（126例）の主な副作用は、白血球減少92.9%（117/126例）、悪心・嘔吐88.1%（111/126例）、食欲不振86.1%（105/122例）、ヘモグロビン減少67.5%（85/126例）、下痢67.2%（84/125例）、脱毛55.4%（67/121例）であった。

〈胃癌（手術不能又は再発）〉

17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行胃癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m²を1週毎に点滴静注する（A法）又は1日1回、150mg/m²を2週毎に点滴静注する（B法））の有効性は、次表のとおりであった⁶⁾。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
胃癌	23.3 (14/60)	18.4 (14/76)

安全性評価症例（76例）の主な副作用は、白血球減少85.5%（65/76例）、貧血64.5%（49/76例）、食欲不振64.5%（49/76例）、悪心・嘔吐63.2%（48/76例）、脱毛63.2%（48/76例）、下痢61.8%（47/76例）、血小板減少18.4%（14/76例）、

腹痛 17.1% (13/76 例) であった。

〈結腸・直腸癌（手術不能又は再発）〉

17.1.4 国内後期第Ⅱ相試験

遠隔転移を有する結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m²を1週毎に点滴静注する（A法）又は1日1回、150mg/m²を2週毎に点滴静注する（B法））の有効性は、次表のとおりであった⁷⁾。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/適格例）	
結腸・直腸癌	27.0 (17/63)	

安全性評価症例（63例）の主な副作用は、食欲不振 84%（51/61例）、白血球減少 76%（47/62例）、悪心・嘔吐 73%（46/63例）、下痢 63%（39/62例）、脱毛 62%（39/63例）、貧血 50%（31/62例）、腹痛 16%（10/62例）であった。

〈乳癌（手術不能又は再発）〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行乳癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする）の有効性は、次表のとおりであった⁸⁾。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
乳癌	23.1 (15/65)	20.0 (15/75)

安全性評価症例（75例）の主な副作用は、白血球減少 92%（68/74例）、悪心・嘔吐 89%（67/75例）、食欲不振 87%（65/75例）、好中球減少 80%（45/56例）、下痢 64%（48/75例）、ヘモグロビン減少（貧血） 50%（37/74例）、脱毛 47%（34/73例）、ALT上昇 20%（15/74例）、AST上昇 18%（13/74例）、腹痛 17%（13/75例）、好酸球増加 16%（9/56例）、倦怠感 12%（9/75例）、血小板減少 11%（8/74例）、総蛋白減少 10%（7/74例）であった。

〈有棘細胞癌〉

17.1.6 国内後期第Ⅱ相試験

有棘細胞癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m²を1週間間隔で、3～4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする）の有効性は、次表のとおりであった⁹⁾。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
有棘細胞癌	39.4 (13/33)	31.7 (13/41)

〈悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）〉

17.1.7 国内後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注し、1週毎に繰り返す）の有効性は、次表のとおりであった¹⁰⁾。

V. 治療に関する項目

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）	41.9 (26/62)	37.7 (26/69)

(6) 治療的使用

該当資料なし

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

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

17.3 その他

17.3.1 UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率

国内においてイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（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¹¹⁾。イリノテカン塩酸塩注射液は、100mg/m²を1週間間隔又は150mg/m²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。

[9.1.5、16.4.1 参照]

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)

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

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から合成された抗悪性腫瘍剤である^{12,13}。イリノテカン塩酸塩注射液は生体内でカルボキシ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^{14,15}。I型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する¹⁴。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。

18.2 抗腫瘍作用

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す^{16~18}。また、*in vitro*試験においてヒト膀胱癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した¹⁹。

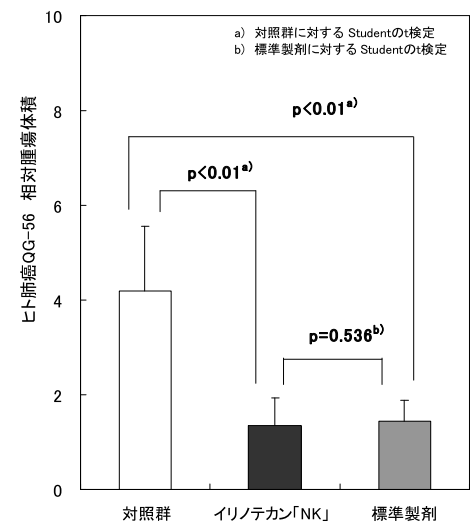
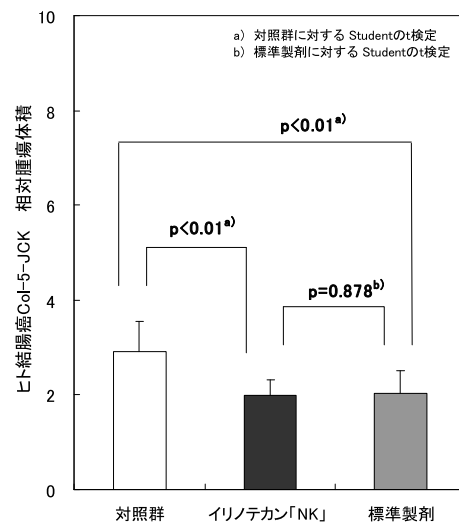
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」のヌードマウス可移植性ヒト癌モデルを用いた効力比較試験^{20, 21)}

イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」（以下イリノテカン「NK」）と標準製剤との効果の同等性を確認するため、ヌードマウス可移植性ヒト癌細胞株（ヒト結腸癌：Co1-5-JCK、およびヒト肺癌：QG-56）に対する抗腫瘍効果を比較した。薬剤投与量は66.7mg/kg/日とし、4日間隔で3回投与し、腫瘍径を測定して抗腫瘍効果の指標とした。

イリノテカン「NK」および標準製剤は、いずれの細胞株においても、対照群（無処置）に比べて有意（ $p < 0.01$ ）に抗腫瘍効果を示し、両剤の効果は同等であった。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物 50~350mg/m²注1) を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物 (SN-38) の濃度を測定した。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^{13, 22)}。

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 の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m ²)	症例数	C _{max} (μg/mL)		$t_{1/2}$ (hr)	AUC (μg・hr/mL)	
		未変化体	SN-38	未変化体	未変化体	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	44.7	1.1

注1) 本剤の承認された最大投与量は、180mg/m²以下である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(6) その他

<参考>³⁷⁾

イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」と標準製剤との血中動態を比較するため、イヌ6匹を用いたクロスオーバー法により、両薬剤を投与量10mg/kg、投与時間90分にて単回静脈内投与した。両薬剤の血漿中イリノテカン及び活性代謝物SN-38濃度推移、ならびに薬物動態パラメータはほぼ同様であった。

イリノテカンの血漿中濃度

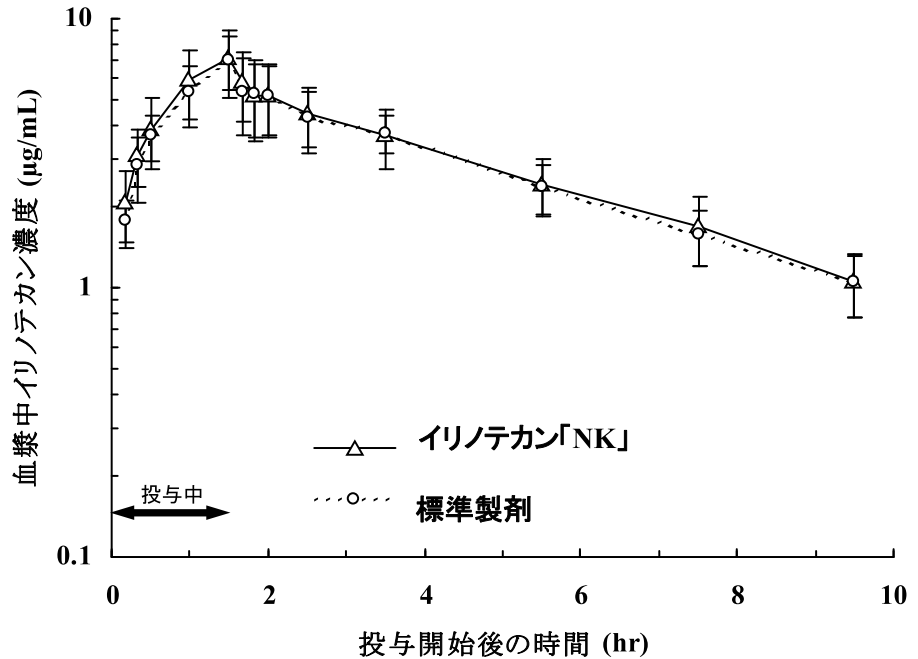


図1 イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」または標準製剤をイヌに90分間点滴静注したときのイリノテカンの血漿中濃度推移

表1 イリノテカンの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」	29.21±6.36	7.128±1.999
標準製剤	28.21±5.92	6.983±1.582

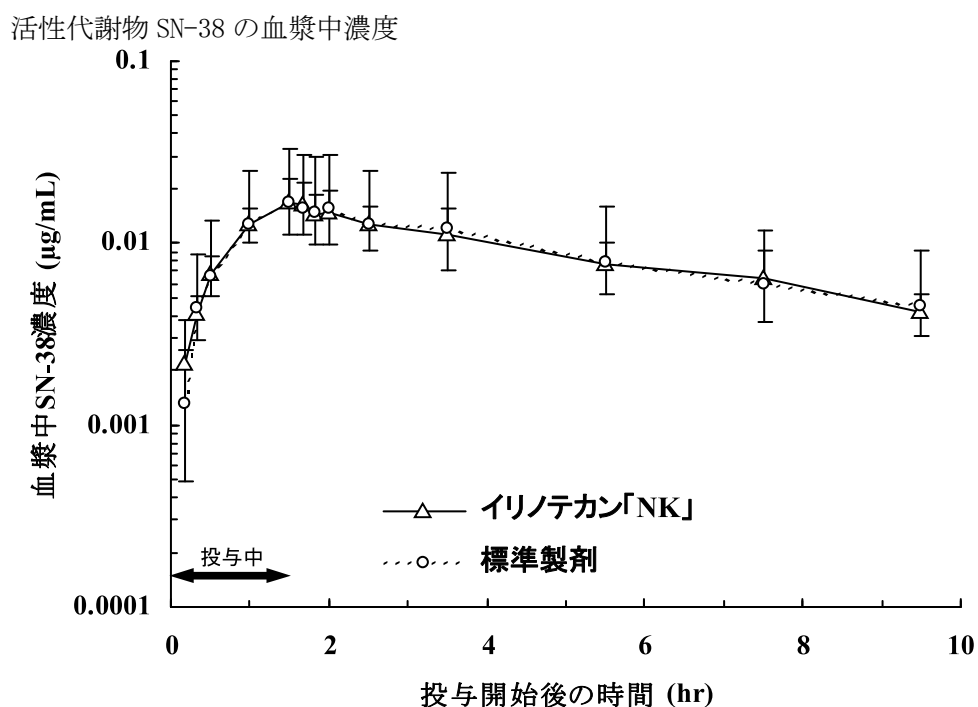


図2 イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」または標準製剤をイヌに90分間点滴静注したときの活性代謝物 SN-38の血漿中濃度推移

表2 活性代謝物 SN-38の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-t} (µg・hr/mL)	C _{max} (µg/mL)
イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」	0.0840±0.0229	0.0172±0.0055
標準製剤	0.0848±0.0219	0.0168±0.0035

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への
移行性

16.3.2 動物での組織分布

ラットに ^{14}C -イリノテカン塩酸塩水和物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、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた^{23, 24)}。

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にイリノテカン塩酸塩水和物又は SN-38 を添加して測定した血漿蛋白結合率は、未変化体では 30~40%、SN-38 では 92~96%であった¹³⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

16.4.1 ヒトの肝及び各組織において、イリノテカン塩酸塩水和物はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物 (SN-38) に直接変換される^{25,26)}。その他イリノテカン塩酸塩水和物は、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^{27,28)}。

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^{29~31)}。

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^{11,32,33)}。[9.1.5、17.3.1 参照]

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³⁴⁾。

各種癌患者 (176 例) における UGT1A1 遺伝子多型と AUC 比^{注2)} との関連性は下表のとおりである¹¹⁾。

遺伝子多型	AUC 比 ^{注2)}	
	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2) SN-38G の AUC を SN-38 の AUC で除した値

16.4.2 ラットにおいて SN-38G は、腸内細菌がもつ β -グルクロニダーゼにより SN-38 に脱抱合される^{35,36)}。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	16.5 排泄 各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物 165mg/m ² 又は 250mg/m ² ^{注1)} を単回点滴静脈内投与したときの 24 時間までの尿中排泄率は、未変化体が 16.3～21.1%、SN-38 が 0.11～0.15%であった ¹³⁾ 。 注 1) 本剤の承認された最大投与量は、180mg/m ² 以下である。
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[2.1-2.9、10.1 参照]
 - ・骨髄機能抑制のある患者
 - ・感染症を合併している患者
 - ・下痢（水様便）のある患者
 - ・腸管麻痺、腸閉塞のある患者
 - ・間質性肺炎又は肺線維症の患者
 - ・多量の腹水、胸水のある患者
 - ・黄疸のある患者
 - ・アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
 - ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 1.3 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。
- 1.4 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。[8.3、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.5 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。
 - 1.5.1 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。
 - 1.5.2 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（膵癌 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。[7.1、7.3 参照]
 - 1.5.3 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（膵癌 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。[7.2 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。] [1.2 参照]
- 2.2 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。] [1.2 参照]
- 2.3 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。] [1.2 参照]
- 2.4 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。] [1.2 参照]
- 2.5 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。] [1.2 参照]
- 2.6 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。] [1.2 参照]
- 2.7 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。] [1.2 参照]
- 2.8 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者 [1.2、10.1 参照]
- 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [1.2 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意
とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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及び用量で投与しないこと。
- 8.2 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
[11.1.5 参照]
- 8.3 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。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。[1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.6、11.1.7 参照]
- 8.4 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。[11.1.2 参照]
- 8.5 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。[8.7、11.1.1-11.1.4 参照]
- 8.6 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。
- 8.7 間質性肺炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。[8.5、11.1.4 参照]
- 8.8 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。

〈小児悪性固形腫瘍〉

- 8.9 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 グルクロン酸抱合異常の患者

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。

9.1.5 UGT1A1 遺伝子多型 (UGT1A1*6、UGT1A1*28) について、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者

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^{11,32,33}。[16.4.1、17.3.1 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。[9.5 参照]

9.4.2 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。[15.2 参照]

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。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。[9.4.1 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈小児悪性固形腫瘍〉

9.7.1 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、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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) [1.2、2.8 参照]	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 ベクロニウム臭化物 ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、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 モザバプタン塩酸塩等 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、カルボキシシルエステラーゼによる SN-38 の生成がその分減

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

		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	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。	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	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（84.2%）、好中球減少（80.8%）、血小板減少（20.4%）、貧血（61.4%）、発熱性好中球減少症（1.3%）等があらわれることがある。白血球減少（好中球減少）を認めた場合には、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。また、高度な骨髄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。

- ・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。[1.4、8.3、8.5 参照]

11.1.2 高度な下痢、腸炎

下痢（65.5%）、大腸炎（頻度不明）、小腸炎（頻度不明）、腸炎（部位不明：頻度不明）があらわれることがある。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。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、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。

[1.4、8.3-8.5 参照]

11.1.3 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔(頻度不明)、消化管出血(下血、血便を含む：頻度不明)、腸管麻痺(2.5%)、腸閉塞(0.5%)があらわれることがある。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。[8.5 参照]

11.1.4 間質性肺炎(2.4%)

[8.5、8.7 参照]

11.1.5 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

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。[8.2 参照]

11.1.6 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.7 急性腎障害(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.8 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。

11.1.9 脳梗塞(頻度不明)

11.1.10 心筋梗塞(頻度不明)、狭心症発作(頻度不明)

11.1.11 心室性期外収縮(0.8%)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振 (80.9%)、 悪心・嘔吐 (77.2%)	腹痛	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、食道炎、 吐血、腸管運動亢 進
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上 昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、 γ-GTP 上昇	
腎臓		電解質異常	腎機能障害(BUN 上 昇、クレアチニン 上昇等)、蛋白尿、 血尿、尿沈渣異常	乏尿、クレアチニ ンクリアランス低 下
呼吸器			気管支炎、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、呼吸 困難、PaO ₂ 低下、上 気道炎
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹
皮膚	脱毛		色素沈着、浮腫、紅 斑、手足症候群、ざ 瘡様皮膚炎、皮膚 乾燥	帯状疱疹、粘膜炎、 発赤
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、血圧低下、動 悸	不整脈、徐脈、心房 細動、高血圧、心電 図異常
その他		倦怠感、発熱、 好酸球増加、 総蛋白減少、 アルブミン減 少	発汗、顔面潮紅、疼 痛、腰痛、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、

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

				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、熱感、腹水、鼻汁
--	--	--	--	---

発現頻度の算出にあたってはホジキン病の患者を含む。本剤の効能又は効果は、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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およぶ場合には遮光して投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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/m²を第1、8日目、シスプラチン 80mg/m²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/m²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³⁸⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。[9.4.2 参照]

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」を参照すること。 |
| (2) 安全性薬理試験 | 該当資料なし |
| (3) その他の薬理試験 | 該当資料なし |

2. 毒性試験

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 単回投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (2) 反復投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (3) 遺伝毒性試験 | 該当資料なし |
| (4) がん原性試験 | 該当資料なし |
| (5) 生殖発生毒性試験 | 該当資料なし |
| (6) 局所刺激性試験 | 該当資料なし |
| (7) その他の特殊毒性 | 該当資料なし |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」：劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「NK」：劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：イリノテカン塩酸塩水和物 劇薬	
2. 有効期間	有効期間：3年	
3. 包装状態での貯法	室温保存	
4. 取扱い上の注意	<table border="1"><tr><td>20. 取扱い上の注意 凍結しないように注意すること。</td></tr></table>	20. 取扱い上の注意 凍結しないように注意すること。
20. 取扱い上の注意 凍結しないように注意すること。		
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者向け資材：あり	
6. 同一成分・同効薬	同一成分： 先発医薬品名 トボテシン [®] 点滴静注 40mg・100mg、カンプト [®] 点滴静注 40mg・100mg 同効薬：ノギテカン塩酸塩	
7. 国際誕生年月日	該当しない	
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販 売開始年月日	<製造販売承認年月日> 2009年1月14日 <承認番号> イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「NK」 : 22100AMX00328 イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg 「NK」 : 22100AMX00327 <薬価基準収載年月日> 2009年5月15日 <販売開始年月日> 2009年5月15日	

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加年月日
 2013 年 7 月 1 日：小児悪性固形腫瘍
 2014 年 6 月 3 日：治癒切除不能な膵癌

用法及び用量追加年月日
 2013 年 7 月 1 日：D法
 2014 年 6 月 3 日：E法

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理システムコード
イリノテカン塩酸塩点 滴静注液 40mg 「NK」	4240404A1059	4240404A1059	119007602	620009515
イリノテカン塩酸塩点 滴静注液 100mg 「NK」	4240404A2055	4240404A2055	119008302	620009519

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 社内資料：安定性試験
- 2) Okusaka T, et al. : Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1321-1326 (PMID:25117729)
- 3) Conroy T, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 364 : 1817-1825 (PMID:21561347)
- 4) 根来俊一ほか：癌と化学療法. 1991 ; 18 : 1013-1019 (PMID:1851408)
- 5) 竹内正七ほか：癌と化学療法. 1991 ; 18 : 1681-1689 (PMID:1872624)
- 6) ニッ木浩一ほか：癌と化学療法. 1994 ; 21 : 1033-1038 (PMID:8210254)
- 7) Shimada Y, et al. : J Clin Oncol. 1993 ; 11 : 909-913 (PMID:8487053)
- 8) 田口鐵男ほか：癌と化学療法. 1994 ; 21 : 1017-1024 (PMID:8210251)
- 9) 池田重雄ほか：Skin Cancer. 1993 ; 8 : 503-513
- 10) 太田和雄ほか：癌と化学療法. 1994 ; 21 : 1047-1055 (PMID:8210256)
- 11) Minami H, et al. : Pharmacogenet Genomics. 2007 ; 17 : 497-504 (PMID:17558305)
- 12) Sawada S, et al : Chem Pharm Bull. 1991 ; 39 : 1446-1454 (PMID:8706009)
- 13) 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 : C-691-698
- 14) Kawato Y, et al. : Cancer Res. 1991 ; 51 : 4187-4191 (PMID:1651156)
- 15) 今井輝子：日薬理誌. 2009 ; 134 : 281-284 (PMID:19915289)
- 16) 新田和男ほか：癌と化学療法. 1987 ; 14 : 850-857 (PMID:3566296)
- 17) 古田富雄ほか：癌と化学療法. 1988 ; 15 : 2757-2760 (PMID:3415271)
- 18) Kawato Y, et al. : Cancer Chem Pharm. 1991 ; 28 : 192-198
- 19) 膝癌由来細胞株に対する増殖抑制作用 (カンプト点滴静注：2013. 12. 20 承認、審査報告書)
- 20) 社内資料：ヒト結腸癌 Co1-5-JCK に対する抗腫瘍効果
- 21) 社内資料：ヒト肺癌 QG-56 に対する抗腫瘍効果
- 22) 田口鐵男ほか：癌と化学療法. 1990 ; 17 : 115-120 (PMID:2404454)
- 23) 伯水英夫ほか：薬物動態. 1991 ; 6 : 73-95
- 24) 伯水英夫ほか：薬物動態. 1991 ; 6 : 105-125
- 25) 河野彬ほか：癌と化学療法. 1991 ; 18 : 2175-2178 (PMID:1888190)
- 26) 川戸康義ほか：薬物動態. 1991 ; 6 : 899-907
- 27) Dodds HM, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 286 : 578-583 (PMID:9655905)
- 28) Haaz M-C, et al. : Cancer Res. 1998 ; 58 : 468-472 (PMID:9458091)
- 29) Rivory LP, et al. : Cancer Chem Pharm. 1995 ; 36 : 176-179 (PMID:8706009)
- 30) Haaz M-C, et al. : Pharmacol Toxicol. 1997 ; 80 : 91-96 (PMID:9060040)
- 31) 田中義輝ほか：YAKUGAKU ZASSHI. 2013 ; 133 : 463-471 (PMID:23328499)
- 32) Ando Y, et al. : Cancer Res. 2000 ; 60 : 6921-6926 (PMID:11156391)
- 33) Innocenti F, et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 1382-1388 (PMID:15007088)
- 34) Saito Y, et al. : Curr Pharmacogenomics. 2007 ; 5 : 49-78
- 35) Kaneda N, et al. : Cancer Res. 1990 ; 50 : 1721-1725 (PMID:2306726)
- 36) Atsumi R, et al. : Xenobiotica. 1991 ; 21 : 1159-1169 (PMID:1788984)
- 37) ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 社内資料：イヌにおける血漿中濃度
- 38) Zatloukal P, et al. : Ann Oncol. 2010 ; 21 : 1810-1816 (PMID:20231298)

- 39) ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 社内資料：配合変化試験(第1報)
- 40) ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 社内資料：輸液との配合変化試験
- 41) ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 社内資料：配合変化試験(第2報)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|--------|
| 1. 主な外国での発売
状況 | 該当資料なし |
| 2. 海外における臨床
支援情報 | 該当資料なし |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に
際して臨床判断を
行うにあたっての
参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び
経管投与チューブ
の通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「11. 適用上の注意」を参照)
 〈参考資料〉

1. イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」の配合変化 (25°C、遮光)³⁹⁾

輸液 500mL にイリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」10mL と他剤を混和し安定性を確認した。ソル・メドロール 500、メイロン静注 7% 及び ATP 注第一 20mg との配合では、含量の著しい低下が認められた。

本剤は配合直後の pH が中性～アルカリ性領域になると、経時的にイリノテカン塩酸塩の含量低下が見られることから、pH が高い製剤との配合には注意を要するものと考えられた。

配合薬剤 (配合量)	性状	項目	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」 200mg/10mL 大塚生食注 500mL (* : 大塚糖液 5% 500mL)					
			配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
ブスコパン注射液 20mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
		含量 (%)	100.0	-	-	101.7	100.2	101.2
アトロピン硫酸塩注 0.5mg 「タナベ」 0.5mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
		含量 (%)	100.0	-	-	100.2	99.8	100.7
イノバン注 50mg 50mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.4	4.4	4.5	4.5	4.5
		含量 (%)	100.0	-	-	101.1	100.7	101.1
アクトシン注射用 300mg 300mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
		含量 (%)	100.0	-	-	101.2	99.9	100.1
カイトリル注 3mg 3mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.6
		含量 (%)	100.0	-	-	99.4	99.1	98.4
プリンペラン注射液 10mg 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
		含量 (%)	100.0	-	-	99.6	99.5	99.9
ボスミン注 1mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
		含量 (%)	100.0	-	-	101.2	100.7	100.7
ソル・コーテフ注射用 100mg 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.9	5.9	5.9	5.9	5.8	5.7
		含量 (%)	100.0	-	-	98.7	98.5	95.7
デカドロン注射液 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.3	6.3	6.3	6.3	6.4	6.0
		含量 (%)	100.0	-	-	96.0	94.6	90.9
水溶性プレドニン 10mg 50mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.1	5.9	6.0	6.0	6.0	5.7
		含量 (%)	100.0	-	-	99.0	98.7	95.7

XIII. 備考

配合薬剤 (配合量)	性状	イリノテカン塩酸塩点滴注射液「NK」 200mg/10mL 大塚生食注 500mL (* : 大塚糖液 5% 500mL)						
		項目	配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
リンデロン注 2mg (0.4%) 10mg	無色澄明	pH	6.4	6.4	6.4	6.3	6.3	6.1
		含量 (%)	100.0	-	-	98.8	97.9	96.6
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ソル・メドロール 500 1000mg	無色澄明	pH	7.6	7.5	7.5	7.5	7.6	7.4
		含量 (%)	100.0	-	-	94.1	89.2	79.9
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ネオラミン・スリーピー液 (静注用) 10mL	淡紅色澄明	pH	4.3	4.2	4.3	4.3	4.3	4.2
		含量 (%)	100.0	-	-	99.9	100.0	98.8
		外観	淡紅色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
静注用ピタノイリン 20mL	淡橙色澄明	pH	4.4	4.3	4.4	4.4	4.4	4.3
		含量 (%)	100.0	-	-	99.7	100.1	98.9
		外観	淡橙色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
アドナ注 25mg 25mg	橙黄色澄明	pH	4.6	4.5	4.5	4.5	4.6	4.8
		含量 (%)	100.0	-	-	100.9	100.0	99.1
		外観	黄色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
トランサミン注 10% 250mg	無色澄明	pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.3	6.0
		含量 (%)	100.0	-	-	99.4	98.2	95.7
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ヘパリンカルシウム注射液 5 千単位	無色澄明	pH	4.6	4.5	4.5	4.5	4.6	4.6
		含量 (%)	100.0	-	-	99.7	99.4	99.1
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ノボ・ヘパリン注 1 万単位 5 千単位	無色澄明	pH	4.8	4.6	4.6	4.7	4.6	4.6
		含量 (%)	100.0	-	-	100.9	100.1	101.3
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
強力ネオミノファーゲンシー静注 5mL 200mg	無色澄明	pH	6.6	6.5	6.5	6.5	6.4	6.3
		含量 (%)	100.0	-	-	95.5	93.5	91.0
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
タチオン注射用 100mg 200mg	無色澄明	pH	4.8	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
		含量 (%)	100.0	-	-	101.2	100.0	98.9
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
メイロン静注 7% 3.5g	無色澄明	pH	8.5	8.3	8.3	8.8	8.8	8.7
		含量 (%)	100.0	-	-	52.4	47.8	37.4
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ウロナーゼ静注用 6 万単位 24 万単位	無色澄明	pH	6.5	6.5	6.4	6.5	6.4	6.4
		含量 (%)	100.0	-	-	98.5	96.8	93.6
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ミラクリッド 10 万単位	無色澄明	pH	4.6	4.6	4.7	4.7	4.7	4.7
		含量 (%)	100.0	-	-	100.5	98.0	99.3
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
注射用エフオーワイ 100* 300mg	無色澄明	pH	3.8	3.8	3.7	3.7	3.9	3.9
		含量 (%)	100.0	-	-	100.5	100.6	99.3
		外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

配合薬剤 (配合量)	性状	項目	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」 200mg/10mL 大塚生食注 500mL (* : 大塚糖液 5% 500mL)					
			配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
ATP 注第一 20mg* 80mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	7.6	7.4	7.3	7.5	7.3	7.3
		含量(%)	100.0	-	-	77.6	84.7	74.6
トロペロン注 4mg 16mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.1	4.1	4.2	4.6	4.7	4.2
		含量(%)	100.0	-	-	100.2	99.2	97.9
セレネース注 5mg 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.3	4.3	4.3	4.4	4.4	4.2
		含量(%)	100.0	-	-	100.1	99.8	99.2
インデラル注射液 2mg 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.2	4.2	4.3	4.2	4.3	4.2
		含量(%)	100.0	-	-	99.8	99.6	99.1
アミサリン注 1000mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8
		含量(%)	100.0	-	-	100.4	99.9	99.3
ラシックス注 20mg 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	5.2	5.0	5.0	5.0	5.1	5.1
		含量(%)	100.0	-	-	99.9	100.5	100.0
メタボリン G 注射液 10mg 50mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.2	4.3	4.4	4.3	4.3
		含量(%)	100.0	-	-	100.0	100.3	100.4
アリナミン F10 注 10mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.5	4.4	4.4	4.5	4.5	4.4
		含量(%)	100.0	-	-	99.9	100.5	99.9
ナイクリン注射液 20mg 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0	5.9	6.0
		含量(%)	100.0	-	-	98.3	97.4	96.3
パントシン注 5% 500mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.8	4.7	4.7	4.8	4.8	4.7
		含量(%)	100.0	-	-	100.1	100.7	100.7
ビーシックス注「フソー」 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.3	4.3	4.2	4.3	4.3	4.2
		含量(%)	100.0	-	-	100.0	100.4	101.2
メチコパール注射液 500 μg 500 μg	赤色澄明	外観	淡赤色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.6	4.5
		含量(%)	100.0	-	-	99.8	99.4	100.9
ロイコン注射液 20mg 100mg	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	6.7	6.7	6.6	6.7	6.7	6.5
		含量(%)	100.0	-	-	98.1	96.1	94.4

XIII. 備考

2. イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」と輸液との配合変化(室温、散光下:約 500Lux)⁴⁰⁾

イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」を輸液に加えて混合し安定性を確認した。ハルトマン液 pH: 8-「HD」、ラクテック注との配合では、含量の著しい低下が認められた。

本剤は配合直後の pH が中性～アルカリ性領域になると、経時的にイリノテカン塩酸塩の含量低下が見られることから、pH が高い製剤との配合には注意を要するものと考えられた。

輸液名 500mL	項目	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」 40mg/2mL						
		配合前	配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
ハルトマン液 pH: 8-「HD」	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.4	8.3	8.3	8.3	8.3	8.2	8.2
	含量(%)	-	100.0	-	-	12.5	12.3	12.7
ラクテック注	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.6	6.6	6.6	6.5	6.5	6.5	6.3
	含量(%)	-	100.0	-	-	91.8	84.5	76.9
マンニゲン注射液	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.6	4.3	4.2	4.5	4.3	4.3	4.2
	含量(%)	-	100.0	-	-	98.9	98.6	98.3
ブラスアミノ輸液	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.5	4.5
	含量(%)	-	100.0	-	-	100.1	100.0	98.7
ポタコールR輸液	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.0	5.0	4.9	5.0	5.0	4.9	4.9
	含量(%)	-	100.0	-	-	99.5	99.2	97.4
リンゲル液「オーツカ」	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.2	5.3	5.2	5.3	5.3	5.3	5.4
	含量(%)	-	100.0	-	-	99.2	98.2	99.4
アクチット注	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.4	5.4	5.4	5.5	5.4	5.4	5.4
	含量(%)	-	100.0	-	-	99.5	98.3	96.3
ソリタ-T3号輸液	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.0	5.0
	含量(%)	-	100.0	-	-	100.5	99.9	97.9
低分子デキストランL注	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.5	5.5	5.5	5.6	5.5	5.5	5.5
	含量(%)	-	100.0	-	-	98.5	99.7	97.6
生理食塩液バッグ「フソー」	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.6	4.9	4.9	4.9	4.9	5.0	4.9
	含量(%)	-	100.0	-	-	99.8	100.2	99.1
大塚糖液 5%	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	4.1	4.1	4.0	4.1	4.2	4.2	4.2
	含量(%)	-	100.0	-	-	99.3	100.8	101.3
大塚生食注	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.3	5.4	5.4	5.4	5.4	5.5	5.4
	含量(%)	-	100.0	-	-	100.1	99.0	100.2

3. イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」とトポテシン注及びカンプト点滴静注との配合変化（25°C、遮光）⁴¹⁾

イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」とトポテシン注及びカンプト点滴静注を輸液 500mL に加えて混合し安定性を確認した。いずれの配合においても安定であった。

製品名 (配合量)	輸液	性状	イリノテカン塩酸塩点滴静注液「NK」 100mg/5mL						
			項目	配合直後	1hr	2hr	3hr	6hr	24hr
トポテシン注 (100mg/5mL)	大塚糖液 5%	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.0	3.9	3.9	3.8	3.8	3.8
			含量 (%)	100.0	-	-	100.1	100.1	100.7
カンプト点滴静注 100mg	大塚糖液 5%	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.1	3.9	3.8	3.8	3.8	3.8
			含量 (%)	100.0	-	-	100.0	99.9	100.8
トポテシン注 (100mg/5mL)	大塚生食注	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.4
			含量 (%)	100.0	-	-	99.8	99.5	100.3
カンプト点滴静注 100mg	大塚生食注	無色澄明	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.5	4.5	4.5	4.6	4.5	4.4
			含量 (%)	100.0	-	-	99.9	99.4	100.0

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」

7. 公知申請の妥当性についてより抜粋

【公知申請の妥当性について】（安全性）

再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対する「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量における本薬単独投与又はビンクリスチンとの併用投与の安全性について検討された海外臨床試験成績の概略を以下に示した。

<本薬単独投与>

- 1) Zsiros J, *et al.* の報告では、再発又は難治性の肝芽腫患者 24 例のうち、Grade 3 又は 4 の有害事象が 9 例に認められ、その内訳は下痢 5 例、発熱性好中球減少症又は感染症 4 例、貧血、腹痛、嘔吐及び脱水各 1 例であった。
- 2) Bisogno G, *et al.* の報告では、再発又は難治性の軟部肉腫患者 32 例に合計 79 サイクルの治療が行われ、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。
- 3) Cosetti M, *et al.* の報告では、前治療歴のある再発小児固形腫瘍患者 22 例のうち、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び血小板減少症各 6 例、白血球減少症及び下痢各 4 例、肺臓炎／肺浸潤 1 例が認められた。
- 4) Pappo AS, *et al.* の報告では、初発の遠隔転移を有する横紋筋肉腫又は未分化型肉腫患者 111 例において、ウインドウ期における Grade 3 以上の主な有害事象は、本薬単独投与群 19 例では、低カリウム血症 26%、脱水、好中球減少を伴わない感染症、赤血球輸血及び嘔吐各 21%、腹痛、出血、血小板輸血及び低ナトリウム血症各 10%、下痢、中枢神経系出血、高尿酸血症及び臨床的又は微生物学的に確認された感染症各 5%であった。
- 5) Furman WL, *et al.* の報告では、再発小児固形腫瘍患者 23 例のうち、Grade 3 以上の有害事象として、20mg/m² 投与群（9 例）では好中球減少症 4 例、下痢 3 例、嘔吐 2 例、悪心 1 例、24mg/m² 投与群（12 例）では下痢 5 例、好中球減少症 3 例、悪心及び腹痛各 1 例、29mg/m² 投与群（2 例）では好中球減少症 2 例、下痢 1 例が認められた。DLT は Grade 3 又は 4 の下痢又は腹痛で、24mg/m² 投与群（12 例）中 6 例に認められ、MTD は 20mg/m² であった。

<本薬及びビンクリスチンの併用投与>

- 1) Pappo AS, *et al.* の報告では、初発の遠隔転移を有する横紋筋肉腫又は未分化型肉腫患者 111 例において、ウインドウ期における Grade 3 以上の主な有害事象は、ビンクリスチン併用群 50 例では、赤血球輸血 28%、脱水 24%、腹痛及び下痢各 22%、好中球減少症 16%、貧血 14%、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、腸炎及び白血球減少症 12%、低カリウム血症、好中球減少を伴わない感染症及び臨床的又は微生物学的に確認された感染症各 10%、嘔吐、ALT 増加及び高血糖各 8%、感覚ニューロパチー 6%、血小板輸血及びリンパ球減少症各 4%、出血 2%であった。
- 2) Mascarenhas L, *et al.* の報告では、初回再発又は進行性の unfavorable risk の横紋筋肉腫患者 92 例のうち、レジメン 1A（42 例）では、投与開始から 6 週間までにおける Grade 3 以上の有害事象は 50%に認められ、重要な有害事象の発現率はそれぞれ下痢 22%、貧血 39%、赤血球輸血の必要性あり 31%、好中球減少症 16%、発熱性好中球減少症 4%であった。また、2%で Grade 3 以上

の血小板減少症が認められた。なお、予期せぬ毒性及び死亡は認められなかった。

以上より、海外臨床試験では主として骨髄抑制、感染症、下痢、腹痛、悪心、嘔吐、脱水及び電解質異常等の有害事象が認められており、認められたいずれの事象についても、国内添付文書にて注意喚起されている事象であった。

本邦において、「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量での臨床試験は実施されていないものの、症例報告等の公表文献や企業が実施した使用成績調査及び自発報告において、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で当該用法・用量が用いられている。公表文献等で報告された有害事象の種類については、骨髄異形成症候群を除いて、国内外で大きな差異は認められておらず、いずれも国内添付文書で既に注意喚起がなされている事象であった。

以上より、検討会議は、以下のとおり考える。

海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において認められた有害事象のうち、骨髄異形成症候群を除き、いずれの事象についても、国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、発現率や重症度等の安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。国内添付文書に未記載である骨髄異形成症候群については、アルキル化剤を含む抗悪性腫瘍剤の前治療歴等による可能性も示唆されたことから、現時点では本薬との関連性は明確ではないと考える。なお、未治療の横紋筋肉腫患者に対する VAC レジメン施行前に本薬を単独で投与した際に認められた死亡例はいずれも PD によるものと評価されており、本薬との関連性は否定的とされている。

したがって、以上の海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者選択が適切になされ、かつ適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の小児悪性固形腫瘍に対して、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬を「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量は管理可能と考える。

なお、海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において、1歳未満の患者及び低出生体重児への使用時の安全性情報は確認できなかったことから、添付文書においては、引き続き、当該患者に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を継続して行うことが適切と判断した。

要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望された「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1週間休薬する」又は「1日1回50mg/m²の5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量における本薬単独投与又はビンクリスチンとの併用投与については、国際的な教科書及び診療ガイドラインでは、再発又は難治性の横紋筋肉腫に対する治療選択肢の1つとして推奨されている。また、当該用法・用量で実施された海外臨床試験においては、横紋筋肉腫のみならず、肝芽腫、神経芽腫、ESFT、髄芽腫等、他の癌腫を含む再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍を含めた検討がなされ、CRを含む奏効例が確認され、有効性が示唆されている。

国内では、公表文献において、当該用法・用量のうち、「1日1回20mg/m²の5日間

連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量の本薬単独投与又はビンクリスチンとの併用投与により、横紋筋肉腫を含む再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対する奏効例が確認されている。

以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において認められた有害事象のうち、骨髄異形成症候群を除いて、いずれの事象についても、国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。国内添付文書に未記載である骨髄異形成症候群については、他の要因による可能性も示唆されたことから、現時点では本薬との関連性は明確ではないと考える。

したがって、海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者選択が適切になされ、かつ適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、「本薬 20mg/m²を5日間連日点滴静注、2週間連続し、1～2週間休薬」で投与する用法・用量は管理可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、再発又は難治性の横紋筋肉腫を中心とした小児悪性固形腫瘍に対して「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量における本薬の有効性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

なお、「1日1回50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量について、国際的な教科書及び診療ガイドラインでは、海外臨床試験では「本薬20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1週間休薬」と同程度の有効性及び安全性が確認されていること、「1日1回50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量はより簡便であることが記載された上で、2つの用法・用量ともに、小児の再発又は難治性の横紋筋肉腫等に対する治療選択肢の1つとして位置付けられている。一方、本邦では、「1日1回50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量に関する臨床試験成績や臨床使用実態は確認されなかった。したがって、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する「1日1回50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」の忍容性等は不明であり、現時点では医学薬学上公知とまでは判断できないと考える。

ただし、国際的な教科書等の記載内容から、現時点では2つの用法・用量の使い分けは明確化されていない状況と考えられることも踏まえ、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する有用性が医学薬学上公知と判断可能とした「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量のみを優先的に開発することで差し支えないと検討会議は考える。

<参考>

「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」

https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list120423-rep-II37.pdf

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ[®]」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ[®]」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

発売元



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

文献請求 No. | IRI-10-F

2024年7月作成