

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第二部会  
議事第 次 第

[審議事項]

- 議題1 医薬品沈降インフルエンザワクチンH5N1「生研」1mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ゼルヤンツ錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品アクテムラ皮下注162mgシリンジ及び同皮下注162mgオートインジェクターの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品アラベル内用剤1.5g及びアラグリオ内用剤1.5gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品スチバーガ錠40mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品スタリルド配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 Bexaroteneを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題8 モガムリズマブを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題9 医薬品アドエア100ディスクス28吸入用、同100ディスクス60吸入用、同250ディスクス28吸入用、同250ディスクス60吸入用、同500ディスクス28吸入用、同500ディスクス60吸入用、同50エアゾール120吸入用、同125エアゾール120吸入用及び同250エアゾール120吸入用の再審査期間延長の可否について
- 議題10 生物学的製剤基準の一部改正について

[報告事項]

- 議題1 医薬品カンプト点滴静注40mg、同点滴静注100mg、トポテシン点滴静注40mg、同点滴静注100mg、イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「サワイ」、同点滴静注液100mg「サワイ」イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「タイホウ」、同点滴静注液100mg、「タイホウ」、イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ホスピーラ」及び同点滴静注液100mg「ホスピーラ」の医薬品の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ネオオーラル10mgカプセル、同内用液10%、同25mgカプセル、同50mgカプセル、シクロスポリンカプセル10mg「マイラン」、同カプセル25mg「マイラン」、同カプセル50mg「マイラン」及び同細粒17%「マイラン」の製造販売承認事項一部変更承認について

- 議題3 医薬品注射用エンドキサン100mg、注射用エンドキサン500mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医薬品ダカルバジン注用100の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医薬品オンコピン注射用1mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題6 医薬品ハイドレアカプセル500mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題7 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題8 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題9 医療用医薬品の再審査結果について

[その他]

平成25年3月13日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	沈降インフルエンザワクチンH5N1「生研」1mL	デンカ生研(株)	製販	承認	沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)	新型インフルエンザ(H5N1)の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	ゼルヤンツ錠5mg	ファイザー(株)	製販	承認	トファシチニブクエン酸塩	既存治療で効果不十分な関節リウマチを効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	アクテムラ皮下注162mgシリンジ 同 皮下注162mgオートインジェクター	中外製薬(株)	製販	承認	トシリズマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新投与経路医薬品	—	6年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	(1)アラベル内用剤1.5g (2)アラグリオ内用剤1.5g	(1)ノーベルファーマ(株) (2)SBIファーマ(株)	製販	承認	アミノレプリン酸塩酸塩	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	スチバーガ錠40mg	バイエル薬品(株)	製販	承認	レゴラフェニブ水和物	治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【優先審査】	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	スタリビルド配合錠	日本たばこ産業(株)	製販	承認	※エルビテグラビル/※コピシタット/エムトリシタピン/テノホビルジソプロキシル fumarate 塩	HIV-1感染症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品・新医療用配合剤	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	(1)カンプト点滴静注40mg (2) 同 点滴静注100mg (3)トボテシン点滴静注40mg (4) 同 点滴静注100mg (5)イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「サワイ」 (6) 同 点滴静注液100mg「サワイ」 (7)イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「タイホウ」 (8) 同 点滴静注液100mg「タイホウ」 (9)イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ホスピーラ」 (10) 同 点滴静注液100mg「ホスピーラ」	(1)(2) 株式会社ヤクルト本社 (3)(4) 第一三共(株) (5)(6) 沢井製薬(株) (7)(8) 大鵬薬品工業(株) (9)(10) ホスピーラ・ジャパン(株)	製販	一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変	イリノテカン塩酸塩水和物	小児悪性固形腫瘍の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済告知申請】	—	原体:劇薬 製剤:劇薬

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
報告	(1)ネオール10mgカプセル 同 内用液10% 同 25mgカプセル 同 50mgカプセル (2)シクロスポリンカプセル10mg「マイラン」 同 カプセル25mg「マイラン」 同 カプセル50mg「マイラン」 同 細粒17%「マイラン」	(1)ノバルティスファーマ㈱ (2)マイラン製薬㈱	製販 製販 製販 製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変	シクロスポリン	その他の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎の場合)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済 公知申請】	—	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	注射用エンドキサン100mg 注射用エンドキサン500mg	塩野義製薬㈱	製販 製販	— 変 — 変	シクロホスファミド水和物	褐色細胞腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済 公知申請】	—	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	ダカルバジン注用100	協和発酵キリン㈱	製販	— 変	ダカルバジン	褐色細胞腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済 公知申請】	—	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	オンコビン注射用1mg	日本化薬㈱	製販	— 変	ビンクリスチン硫酸塩	褐色細胞腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【事前評価済 公知申請】	—	原体:毒薬 製剤:劇薬
報告	ハイドレアカプセル500mg	ブリストル・マイヤーズ㈱	製販	— 変	ヒドロキシカルバミド	本態性血小板血症、真性多血症の効能・効果を追加とする新効能医薬品	【事前評価済 公知申請】	—	原体:劇薬 製剤:劇薬

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	Bexarotene	<p>皮膚T細胞リンパ腫</p> <p>※ 皮膚T細胞リンパ腫は、主に皮膚で悪性化したT細胞が増殖・進展する皮膚病変を特徴とするリンパ腫である。</p> <p>厚生労働省の患者統計調査等から、今回申請のあった適応に該当する患者数は1000人程度と推計される。CTCLの生存期間の中央値は、病期IIB～IVにおいて、3年程度と予後不良と考えられる。</p> <p>また、本効能・効果について国内で承認されている医薬品は、唯一、平成23年7月に承認されたボリノスタットがあるが、当該医薬品は平成24年12月の申請時点において学会の治療指針でも言及されておらず、標準治療としては確立されていない状態であると考えられる。したがって、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>海外では、本剤の本効能・効果について第Ⅱ/Ⅲ相試験が実施され、米国、欧州においてすでに承認されており、国内においても、第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施中であることから、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p>	株式会社ミノファーゲン製薬

2	モガムリズマブ(遺伝子組み換え)	<p>末梢性T細胞リンパ腫(PTCL) 皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)</p> <p>※ 末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)及び皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)は、T細胞由来の悪性リンパ腫であり、リンパ節又は非リンパ系臓器に病変が現れるものがPTCL、皮膚に病変が現れるものがCTCLと呼ばれ、多岐にわたる病変を示し、その中には予後不良のものが含まれている。</p> <p>厚生労働省の患者統計調査等から、今回申請のあった適応に該当する患者数は10000人程度(PTCL:約9000人、CTCL:約1000人)と推計される。</p> <p>また、PTCLの5年生存率は一部の病型において7~49%程度、CTCLの生存期間の中央値は病期IIB~IV期において3年程度であり、いずれも予後不良である。国内におけるPTCL、CTCLの治療法は限られており、いずれも標準治療として確立しているとは言えないことから、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>現在、米国において第I / II相試験が実施されており、また、国内においても後期第II相試験を実施中であることから、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p> <p>なお、本剤は、抗CCR4モノクローナル抗体のため、対象患者におけるCCR4発現の有無による効果の違いについては、今後検討する予定。</p>	協和発酵キリン株式会社
---	------------------	---	-------------

医薬品の再審査期間延長の可否について

【医薬品第二部会】

No.	品目名	申請者名	根拠及び延長期間
1	アドエア 100 ディスカス 28 吸入用 アドエア 100 ディスカス 60 吸入用 アドエア 250 ディスカス 28 吸入用 アドエア 250 ディスカス 60 吸入用 アドエア 500 ディスカス 28 吸入用 アドエア 500 ディスカス 60 吸入用 アドエア 50 エアゾール 120 吸入用 アドエア 125 エアゾール 120 吸入用 アドエア 250 エアゾール 120 吸入用	グラクソ・ス ミスクライン 株式会社	小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握する目的で、製造販売後臨床試験を現在計画しており、所要期間等を勘案すると、再審査期間を当初（平成 25 年 4 月 17 日まで）より 4 年間延長することが適当と考えられる。

<制度概要>

○ 薬事法第 14 条の 4 第 2 項

厚生労働大臣は、新医薬品又は新医療機器の再審査を適正に行うため特に必要があると認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、調査期間を、その製造販売の承認のあつた日後十年（新医療機器にあつては、七年）を超えない範囲内において延長することができる。

○ 医薬安全局長通知（平成 12 年 12 月 27 日付医薬発第 1324 号）（抜粋）

特に、小児集団における使用経験の情報の収集を図るため、小児への使用が想定される医薬品について承認申請中又は承認後引き続き、小児の用量設定等のための臨床試験を計画する場合にあつては、再審査期間中に行う特別調査等及び臨床試験を勘案し、再審査期間を 10 年を超えない範囲で一定期間延長することとする。

## 「生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）」の概要

### 1. 制度の概要

薬事法（昭和35年法律第145号）第42条第1項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）において、ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

### 2. 改正の概要

今回の改正の主な内容は以下のとおり。

#### ○ 通則

- ◇ 通則8においてバイオアッセイ単位 (Leucocyte promoting unit: LPU)の削除。
- ◇ 通則17においてシードロットシステムの説明を追記。
- ◇ 通則40（用法及び用量）の削除。
- ◇ 通則42のうち、添付文書記載事項等の削除。

#### ○ 医薬品各条

- ◇ 上記の通則40及び通則42の改正に伴う記載整備を行う。
- ◇ 個別の医薬品各条における試験法の削除等の必要な改正を行う。

#### 【インフルエンザHAワクチン】

- ・ 小分製品の試験から分画試験の削除及びそれに伴う記載整備。

#### 【乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン】

- ・ シードロットシステムを反映するための改正。
- ・ 有効期間の記載の変更。

#### 【ジフテリアトキソイド】、【沈降ジフテリアトキソイド】、【成人用沈降ジフテリアトキソイド】、【ジフテリア破傷風混合トキソイド】、【沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド】

- ・ 小分け製品の試験におけるモルモット試験の削除。

#### 【水痘抗原】

- ・ 有効期間の記載の変更。

#### 【乾燥弱毒生水痘ワクチン】

- ・ 有効期間の記載の変更。

【痘そうワクチン（痘苗）】

- ・ ゼラチン加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液の記載修正。

【細胞培養痘そうワクチン】

- ・ 最終バルクの試験に規定されているマーカー試験を原液の試験に変更。
- ・ ゼラチン加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液の記載修正。

【乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン】

- ・ 動物を使わない力価試験法への改正。

【沈降はぶトキソイド】

- ・ 医薬品各条からの削除。

【組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）】

- ・ 異常毒性否定試験の実施回数に関する規定の追加。

【乾燥BCG膀胱内用（コンノート株）】

- ・ 「菌の培養と採取」、「有毒結核菌否定試験」の項の記載の修正。
- ・ 溶剤として生理食塩水を追加。

【沈降精製百日せきワクチン】

- ・ マウス体重減少試験の削除。

【沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン】

- ・ マウス体重減少試験の削除。
- ・ 有効期間の記載の変更。

【乾燥弱毒生風しんワクチン】

- ・ シードロットシステムを反映するための改正。
- ・ 有効期間の記載の変更。

【乾燥弱毒生麻しんワクチン】

- ・ シードロットシステムを反映するための改正。

【乾燥弱毒麻しん風しん混合ワクチン】

- ・ 有効期間の記載の変更。

【人全血液】

- ・ 血漿の分離に関する記述の削除。
- ・ 変法チオグリコール酸培地の追加。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【人赤血球濃厚液】

- ・ 名称から「濃厚」を除き、「人赤血球液」とする。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【洗浄人赤血球浮遊液】

- ・ 名称から「浮遊」を除き、「洗浄人赤血球液」とする。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【白血球除去人赤血球浮遊液】

- ・ 医薬品各条から削除。

【解凍人赤血球濃厚液】

- ・ 名称から「濃厚」を除き、「解凍人赤血球液」とする。
- ・ ヘモグロビン含量試験に自動測定装置による測定を追記。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備

【新鮮凍結人血漿】

- ・ 凝固試験に自動測定装置による測定等を追記。
- ・ 有効期間の記載の変更。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【人血小板濃厚液】

- ・ 新鮮凍結人血漿 3. 3との整合をとり、無菌試験の記載を整備。
- ・ 交差適合試験用血漿（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【抗破傷風人免疫グロブリン】、【乾燥抗破傷風人免疫グロブリン】、【ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン】、【乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン】

- ・ 破傷風抗毒素価測定法におけるマウスの観察期間の短縮。

【乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ】

- ・ 力価試験に自動測定装置による測定を追記。

○ 一般試験法

◇現状に合わせた記載整備を行う。

【試験法】

- ・ 異常毒性否定試験の判定の項に実施回数に関する記載を追加。
- ・ マイコプラズマ否定試験の改正。
- ・ 麻しん抗体価測定法のうち中和試験法の改正。
- ・ 麻しん抗体価測定法の記載整備。
- ・ 無菌試験法について、日本薬局方改正に伴う記載の変更。

【標準品、参照品、試験毒素及び単位】

- ・ 分析技術の進歩に伴う改正及びその他記載整備。

【試薬・試験等】

- ・ 分析技術の進歩に伴う改正及びその他記載整備。

【緩衝液及び培地】

- ・ マイコプラズマ否定試験用培地の記載整備。

○ その他

◇必要な記載整備を行う。

### 3. 適用日

公布日（平成25年3月～4月を予定）

### 4. 経過措置

公布日より9か月後までに製造販売された医薬品については、なお従前の例によることができることとする予定。

なお、医薬品各条「人赤血球濃厚液」、「洗浄人赤血球浮遊液」及び「解凍人赤血球濃厚液」に係る改正については、公布日より15か月後までに製造販売された医薬品については、なお従前の例によることができることとする予定。

平成25年3月13日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
8	トレアキシ ン®点滴静注用 100mg	シンバイオ製 薬株式会社	ベンダムスチ ン塩酸塩	再発又は難治性 の下記疾患 低悪性度B細胞 性非ホジキンリン パ腫 マントル細胞リン パ腫	通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	平成22年10月27日

平成25年3月13日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	①イムノマックス-γ注50 ②イムノマックス-γ注100	塩野義製薬株式会社	インターフェロン ガンマ-1a (遺伝子組換え)	慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減	①②の残余期間(平成20年6月29日まで) ② 10年	① 平成11年7月27日 ② 平成10年6月30日
2	サンドスタチン皮下注用50μg サンドスタチン皮下注用100μg	ノバルティス ファーマ株式会社	オクトレオチド酢酸塩	進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善	4年	平成16年10月22日
3	①メロペン点滴用バイアル0.25g ②メロペン点滴用バイアル0.5g ③メロペン点滴用キット0.5g	大日本住友製薬株式会社	メロペネム水和物	一般感染症  <適応菌種> メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セバシア、バクテロイデス属、プレボテラ属  <適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺 の蜂巣炎、顎炎	4年	平成16年4月23日

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日		
4	パリエット錠10mg	エーザイ株式会社	ラベプラゾールナトリウム	胃潰瘍、十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助	4年	平成19年1月26日		
	①パセトシンカプセル125 ②パセトシンカプセル250 ③パセトシン錠250 ④パセトシン細粒10%	協和発酵キリン株式会社	アモキシシリン水和物	<適応菌種> 本剤に感性的のヘリコバクター・ピロリ  <適応症> 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症	4年			
	①サワシリンカプセル250 ②サワシリン細粒10% ③サワシリン錠250 ④サワシリンカプセル125	アステラス製薬株式会社			①②③:4年 ④:①②③の残余期間(平成23年1月25日まで)			
	アモキシシリンカプセル250mg「NP」	ニプロファーマ株式会社			4年			
	クラリス錠200	大正製薬株式会社			クラリスロマイシン		ヘリコバクター・ピロリ感染症 <適応菌種> 本剤に感性的のヘリコバクター・ピロリ <適応症> 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症	4年
	クラリシッド錠200mg	アボット ジャパン株式会社						
5	クラバモックス小児用配合ドライシロップ	グラクソ・スミスクライン株式会社	クラブラン酸カリウム、アモキシシリン水和物	<適応菌種> ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、バクテロイデス属、プレボテラ属(プレボテラ・ピビアを除く)  <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎	残余期間(平成23年10月10日まで)	平成19年9月28日		
6	① カレトラ配合内用液 ② カレトラ配合錠	アボット ジャパン株式会社	ロピナビル・リトナビル	HIV感染症	① 10年 ② ①の残余期間(平成22年12月11日まで)	① 平成12年12月12日 ② 平成18年9月1日		

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
7	① アレグラ錠60mg ② アレグラ錠30mg	サノフィ株式会社	フェキソフェナジン塩酸塩	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎)に伴うそう痒	4年	平成18年10月20日
8	① エボジン注シリンジ750 ② エボジン注シリンジ1500 ③ エボジン注シリンジ3000 ④ エボジン注アンプル750 ⑤ エボジン注アンプル1500 ⑥ エボジン注アンプル3000	中外製薬株式会社	エポエチン ベータ(遺伝子組換え)	未熟児貧血	4年	平成18年4月20日
9	ゼットプリン点滴静注液100mg	日本臓器製薬株式会社	抗ヒトリンパ球ウサギ免疫グロブリン	重症・中等症の再生不良性貧血	10年	平成7年9月29日
10	エイムゲン	一般財団法人化学及血清療法研究所	不活化A型肝炎ウイルス抗原(HAV抗原)	A型肝炎の予防	6年	平成6年10月5日
11	リゾピスト注	アイロム製薬株式会社	フェルカルボトラン	磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影	8年	平成14年10月8日

## (新聞発表用)

1	販 売 名	① カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg ② トポテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg ③ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「サワイ」、同点滴静注液 100mg「サワイ」 ④ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「タイホウ」、同点滴静注液 100mg「タイホウ」 ⑤ イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「ホスピーラ」、同点滴静注液 100mg「ホスピーラ」
2	一 般 名	イリノテカン塩酸塩水和物
3	申 請 者 名	① 株式会社ヤクルト本社 ② 第一三共株式会社 ③ 沢井製薬株式会社 ④ 大鵬薬品工業株式会社 ⑤ ホスピーラ・ジャパン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中にイリノテカン塩酸塩水和物 40mg 又は 100mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能または再発)および有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発)および結腸・直腸癌(手術不能または再発)は A 法または 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、<u>小児悪性固形腫瘍は D 法を使用する。</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>なお、<u>A~C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>なお、<u>D 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p>2. A 法・B 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、<u>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。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発)、結腸・直腸癌(手術不能または再発)、乳癌(手術不能または再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、 <u>小児悪性固形腫瘍</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は、I 型 DNA トポイソメラーゼを阻害することで抗腫瘍活性を示す抗癌剤である。

貯法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

抗悪性腫瘍剤  
劇薬・処方せん医薬品\*

**カンプト**®点滴静注40mg  
**カンプト**®点滴静注100mg  
イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注

日本標準商品分類番号

87424

	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
承認番号	22000AMX01082	22000AMX01084
薬価収載	2008年6月	
販売開始	1994年4月	
再審査結果	2007年6月	
効能追加	2013年 月	
国際誕生	1994年1月	

CAMPTO® 40mg for I.V. infusion

CAMPTO® 100mg for I.V. infusion

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【警告】

- 本剤使用にあたっては、患者またはその家族に有効性およ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。
  - 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およ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。
    - 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
    - 間質性肺炎または肺線維症の患者
    - 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(「相互作用」の項参照)
    - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 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。
  - 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。
  - 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。
    - 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。
    - 投与予定日の白血球数が  $3,000/\text{mm}^3$  未満または血小板数が  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  未満の場合には、本剤の投与を中止または延期すること。
    - 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  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上であっても、白血球数また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、本剤の投与を中止または延期すること。
- なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]

- 間質性肺炎または肺線維症の患者  
[症状が増悪し、致命的となることがある。]
- 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。]
- 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。]
- アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

1バイアル中 イリノテカン塩酸塩 水和物含量	1バイアル中 添加物含量	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	外観
40mg/2mL	D-ソルビトール 90mg、 乳酸、pH 調節剤(水酸化Na)	3.0~4.0	1.0~1.3	微黄色 澄明の液
100mg/5mL	D-ソルビトール 225mg、 乳酸、pH 調節剤(水酸化Na)			

## 【効能・効果】

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、  
子宮頸癌、卵巣癌、  
胃癌(手術不能または再発)、結腸・直腸癌(手術不能または再発)、  
乳癌(手術不能または再発)、  
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

## 【用法・用量】

- 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能または再発) および有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発) および結腸・直腸癌(手術不能または再発) は A 法または 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、  
 $100\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 週間隔で 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、  
 $150\text{mg}/\text{m}^2$  を 2 週間隔で 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、  
 $40\text{mg}/\text{m}^2$  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、  
 $20\text{mg}/\text{m}^2$  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。

なお、D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、ブドウ糖液また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、ブドウ糖液また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、ブドウ糖液または電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) **肝障害のある患者**  
[肝障害が悪化およ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**  
[腎障害が悪化およ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) **高齢者(「高齢者への投与」の項参照)**
- (6) **小児(「小児等への投与」の項参照)**

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は点滴静注により使用すること。
- (2) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない。
- (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あらわれ、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/mm<sup>3</sup>未満または血小板数が10万/mm<sup>3</sup>未満の場合には、本剤の投与を中止または延期すること。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>以上であっても、白血球数また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、本剤の投与を中止または延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者および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/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、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、水様便または腹痛を伴うような場合は、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。したがって、このような場合には症状の回復を待つて投与を行うこと。

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、脱水およ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、腸炎および間質性肺炎**の発現また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) 投与初期また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) **小児およ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)また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>1)~3)</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(「医療上の重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。**

#### 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。

##### (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、減量するかまた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。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	主な副作用の発現頻度				
			承認時までの臨床試験(単独療法) (1,134 例対象)	第Ⅲ相臨床試験			市販後の全症例調査 <sup>注)</sup> (15,385 例対象)
			単独投与 (127 例対象)	併用療法 (224 例対象)	合計 (351 例対象)		
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、減量するかまた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。	78.9% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	70.9% <small>(2,000mg未満の11%)</small>	90.6% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	83.5% <small>(2,000mg未満の21%)</small>	73.1% <small>(2,000mg未満の7.4%)</small>
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、作用が减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。	54.8% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	66.9% <small>(2,000mg未満の11%)</small>	90.6% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	82.1% <small>(2,000mg未満の21%)</small>	57.3% <small>(2,000mg未満の7.4%)</small>
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、減量するかまた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、本剤およ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。	23.2% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	25.2% <small>(2,000mg未満の11%)</small>	36.2% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	32.2% <small>(2,000mg未満の21%)</small>	12.2% <small>(2,000mg未満の7.4%)</small>
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、減量するかまた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。	0%	0%	0%	0%	0%

種 類	主な副作用の発現頻度				
	承認時までの臨床試験(単独療法) (1,134 例対象)	第Ⅲ相臨床試験			市販後の全症例調査 <sup>注)</sup> (15,385 例対象)
		単独投与 (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	78.9% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	70.9% <small>(2,000mg未満の11%)</small>	90.6% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	83.5% <small>(2,000mg未満の21%)</small>	73.1% <small>(2,000mg未満の7.4%)</small>
ヘリトリン減少(貧血)	54.8% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	66.9% <small>(2,000mg未満の11%)</small>	90.6% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	82.1% <small>(2,000mg未満の21%)</small>	57.3% <small>(2,000mg未満の7.4%)</small>
血小板減少	15.3% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	2.4% <small>(2,000mg未満の11%)</small>	19.6% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	13.4% <small>(2,000mg未満の21%)</small>	28.0% <small>(2,000mg未満の7.4%)</small>
消化器					
下痢	61.9% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	60.6% <small>(2,000mg未満の15%)</small>	72.3% <small>(2,000mg未満の25%)</small>	68.1% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	43.0% <small>(2,000mg未満の15%)</small>
悪心・嘔吐	74.1% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	71.7% <small>(2,000mg未満の15%)</small>	91.5% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	84.3% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	52.5% <small>(2,000mg未満の15%)</small>
食欲不振	75.4% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	82.7% <small>(2,000mg未満の15%)</small>	94.6% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	90.3% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	48.1% <small>(2,000mg未満の15%)</small>
腹痛	23.2% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	25.2% <small>(2,000mg未満の15%)</small>	36.2% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	32.2% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	12.2% <small>(2,000mg未満の15%)</small>
腸管麻痺	2.3% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	17.3% <small>(2,000mg未満の15%)</small>	16.1% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	16.5% <small>(2,000mg未満の15%)</small>	1.6% <small>(2,000mg未満の33%)</small>
腸管穿孔	0%	0%	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	0%	0%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	0%	0%	0%	0.1%
肝 臓					
肝機能障害	0%	0%	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	0%	0%	0%	0.06%
腎 臓					
急性腎不全	0.1% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	0%	0%	0%	0.05%
呼吸器					
間質性肺炎	1.3% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	2.4% <small>(2,000mg未満の15%)</small>	0.4% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	1.1% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	0.9% <small>(2,000mg未満の15%)</small>
循環器					
心筋梗塞	0%	0%	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4% <small>(2,000mg未満の33%)</small>	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

#### 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。

##### 【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 クールを 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、本剤単独療法群 130 例：1 クールを 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およ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～

##### (1) 重大な副作用

副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験(1,134 例)、市販後の全症例調査(平成 6 年 4 月～平成 12 年 1 月：15,385 例)および副作用自発報告(平成 12 年 1 月～)の結果により記載した。

##### ① 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.4%)、好中球減少(60.2%)、血小板減少(27.2%)、貧血(57.1%)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(44.3%)、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(ロヘラミド塩酸塩、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、アナフィラキシー様症状

ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(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 急性腎不全

急性腎不全(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 肺塞栓症、静脈血栓症

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。

(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。

種類	副作用発現頻度 <sup>(注1)</sup>			
	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	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)、クレアチニ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、咽喉炎、鼻炎	咽頭痛、咳嗽
過敏症			発疹、痒疹感	蕁麻疹
皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤	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、抑うつ状態、目のかすみ、不眠、振戦、構音障害
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

種類	副作用発現頻度 <sup>(注1)</sup>			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
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

注) 承認時までの臨床試験(1,134例)、市販後の全症例調査(平成6年4月~平成12年1月:15,385例)および副作用自発報告(平成12年1月~)の結果により記載した。

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人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。〕

7. 小児等への投与

幼児また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、新生児また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。〕

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およぶ場合には遮光して投与すること。

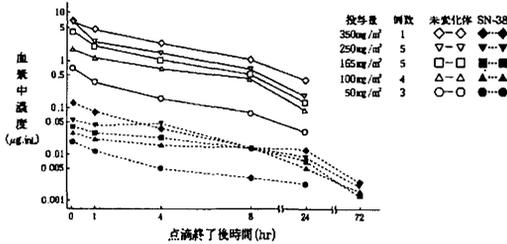
9. その他の注意

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>4)</sup>。

【薬物動態】

1. 血中濃度<sup>5)</sup>

各種悪性腫瘍患者に、本剤 50~350mg/m<sup>2</sup> 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*<sub>1/2</sub> が 3.7~5.8 時間であったが、SN-38 の *t*<sub>1/2</sub> 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。未変化体および 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。



イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移

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)、SN-38 の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m <sup>2</sup> )	症例数	Cmax (μg/mL)		<i>t</i> <sub>1/2</sub> (hr)		AUC (μg · hr/mL)	
		CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

注) 本剤の承認された 1 回用量は、150mg/m<sup>2</sup> 以下である(「用法・用量」の項参照)。

2. 分布<sup>6)</sup>

参考(動物実験)

ラットに <sup>14</sup>C 標識体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、速やかにかつ良好な組織移行性が認められた。

3. 代謝

ヒトの肝および各組織において、本剤はカルボキシエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される<sup>8)9)</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>10)11)</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>12)13)</sup>。

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>1)~3)</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>14)</sup>。

各種癌患者(176 例)における UGT1A1 遺伝子多型と AUC 比<sup>15)</sup>との関連性は次表のとおりである<sup>3)</sup>。

遺伝子多型	AUC 比 <sup>15)</sup>	
	例数	中央値 (四分位範囲)
UGT1A1*6 と UGT1A1*28 をともにもたない	85	5.55 (4.13-7.26)
UGT1A1*6 または UGT1A1*28 をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62 (2.74-5.18)
UGT1A1*6 または 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	16	2.07 (1.45-3.62)

注) SN-38G の AUC を SN-38 の AUC で除した値

参考(動物実験)

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<sup>15)16)</sup>。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤 165mg/m<sup>2</sup> または 250mg/m<sup>2</sup> 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。

【臨床成績】

【承認時までの臨床試験】

本剤単独投与による後期第 II 相臨床試験成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 %	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
小細胞肺癌 <sup>17)</sup>	37.1 (13/35)	31.7 (13/41)
非小細胞肺癌 <sup>17)</sup>	24.7 (23/93)	21.1 (23/109)
子宮頸癌 <sup>18)</sup>	23.6 (13/55)	19.7 (13/66)
卵巣癌 <sup>19)</sup>	23.6 (13/55)	19.1 (13/68)
胃癌 <sup>19)</sup>	23.3 (14/60)	18.4 (14/76)
結腸・直腸癌 <sup>20)</sup>	32.1 (17/53)	27.0 (17/63)
乳癌 <sup>21)</sup>	23.1 (15/65)	20.0 (15/75)
有棘細胞癌 <sup>22)</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>23)</sup>	41.9 (26/62)	37.7 (26/69)

【非小細胞肺癌に対する第 III 相臨床試験】

独立した 2 つのグループ(A グループ<sup>24)</sup> および B グループ<sup>25)</sup> において非小細胞肺癌に対する第 III 相臨床試験を実施した。A グループおよび B グループにおけるシスプラチンと本剤併用療法群(1 クールを 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 クールを 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)および本剤単独療法群(1 クールを 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	シスプラチンと本剤併用療法群	43.7% (55/126 例)
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	31.7% (39/120 例)
	本剤単独療法群	20.5% (26/127 例)
B	シスプラチンと本剤併用療法群	28.6% (28/98 例)
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	21.8% (22/101 例)

生存期間および生存率

グループ	投与群	例数	MST (週)	生存率(%)		
				年数	点推定	95%CI
A	シスプラチンと本剤併用療法群	129	50.0	1年	46.5	37.8-55.2
				2年	19.4	12.5-26.3
				2年	18.7	11.7-25.8
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	122	45.6	1年	41.8	33.2-50.4
				2年	21.9	14.6-29.3
	本剤単独療法群	129	46.0	1年	42.5	32.8-52.3
2年				14.2	7.3-21.1	
B	シスプラチンと本剤併用療法群	100	44.7	1年	47.6	37.9-57.2
				2年	17.5	10.1-24.8
				2年	17.5	10.1-24.8

MST: 生存期間中央値 CI: 信頼区間

【UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率】<sup>3)</sup>

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 週間間隔または 150mg/m<sup>2</sup> を 2 週間間隔で投与した。

グレード 3 以上の好中球減少およ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 または UGT1A1*28 をヘテロ接合体としてもつ	24.1% (7/29)	6.9% (2/29)
UGT1A1*6 または 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)

## 〔薬効薬理〕

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シニン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. 抗腫瘍効果<sup>28)~30)</sup>

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 および 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。

### 2. 作用機序<sup>27)</sup>

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。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。

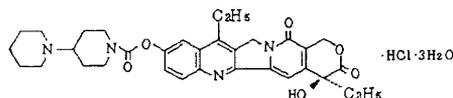
## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：イリノテカン塩酸塩水和物

(Irinotecan Hydrochloride Hydrate) (JAN)

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

構造式：



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

融点：250~263°C (分解)

性状：微黄色～淡黄色の結晶または結晶性の粉末である。

酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水、無水酢酸、またはエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

## 〔取扱い上の注意〕

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

## 〔包装〕

カンブド<sup>®</sup>点滴静注40mg 2mL 1バイアル  
カンブド<sup>®</sup>点滴静注100mg 5mL 1バイアル

## 〔主要文献〕

- 1) Ando Y, et al : *Cancer Res* 60 : 6921-6926, 2000.
- 2) Innocenti F, et al : *J Clin Oncol* 22 : 1382-1388, 2004.
- 3) Minami H, et al : *Pharmacogenet Genomics* 17 : 497-504, 2007.
- 4) Zatloukal P, et al : *Ann Oncol* 21 : 1810-1816, 2010.
- 5) 田口鐵男 他：癌と化学療法 17 : 115-120, 1990.
- 6) 伯水英夫 他：薬物動態 6 : 73-95, 1991.
- 7) 伯水英夫 他：薬物動態 6 : 105-125, 1991.
- 8) 河野 彬 他：癌と化学療法 18 : 2175-2178, 1991.
- 9) 川戸康義 他：薬物動態 6 : 899-907, 1991.
- 10) Dodds H M, et al : *J Pharmacol Exp Ther* 286 : 578-583, 1998.
- 11) Haaz M-C, et al : *Cancer Res* 58 : 468-472, 1998.
- 12) Rivory L P, et al : *Cancer Chem Pharm* 36 : 176-179, 1995.
- 13) Haaz M-C, et al : *Pharmacol Toxicol* 80 : 91-96, 1997.
- 14) Saito Y, et al : *Curr Pharmacogenomics* 5 : 49-78, 2007.
- 15) Kaneda N, et al : *Cancer Res* 50 : 1721-1725, 1990.
- 16) Atsumi R, et al : *Xenobiotica* 21 : 1159-1169, 1991.
- 17) 根来俊一 他：癌と化学療法 18 : 1013-1019, 1991.

- 18) 竹内正七 他：癌と化学療法 18 : 1681-1689, 1991.
- 19) ニッ木浩一 他：癌と化学療法 21 : 1033-1038, 1994.
- 20) Shimada Y, et al : *J Clin Oncol* 11 : 909-913, 1993.
- 21) 田口鐵男 他：癌と化学療法 21 : 1017-1024, 1994.
- 22) 池田重雄 他：*Skin Cancer* 8 : 503-513, 1993.
- 23) 太田和雄 他：癌と化学療法 21 : 1047-1055, 1994.
- 24) Negoro S, et al : *Br J Cancer* 88 : 335-341, 2003.
- 25) 非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験(社内資料).
- 26) Sawada S, et al : *Chem Pharm Bull* 39 : 1446-1454, 1991.
- 27) Kawato Y, et al : *Cancer Res* 51 : 4187-4191, 1991.
- 28) 新田和男 他：癌と化学療法 14 : 850-857, 1987.
- 29) 古田富雄 他：癌と化学療法 15 : 2757-2760, 1988.
- 30) Kawato Y, et al : *Cancer Chem Pharm* 28 : 192-198, 1991.

## 〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部  
医薬学術部 くすり相談室  
〒104-0061 東京都中央区銀座 7-16-21  
銀座木挽ビル  
電話：0120-589601  
F A X : 03-3544-8081

製造販売元 株式会社ヤクルト本社

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方せん医薬品\*

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 4

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

# トポテシン®点滴静注40mg トポテシン®点滴静注100mg

TOPOTECIN® INTRAVENOUS DRIP INFUSION

イリノテカン塩酸塩水和物注

	点滴静注40mg	点滴静注100mg
承認番号	Z2100AMX01292	Z2100AMX01293
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年9月	2009年9月
再審査結果	2007年6月	2007年6月
効能追加	2013年 月	2013年 月
国際誕生	1994年1月	

\*\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

【 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。

【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

【組成・性状】

1. 組成

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
トポテシン 点滴静注40mg	イリノテカン塩酸塩水和物 40mg/2 mL	D-ソルビトール90mg、乳酸、 pH調節剤
トポテシン 点滴静注100mg	イリノテカン塩酸塩水和物 100mg/5 mL	D-ソルビトール225mg、乳酸、 pH調節剤

2. 製剤の性状

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

\*\*【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

\*\*【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。

なお、D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。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

\*\* (6) 小児(「小児等への投与」の項参照)

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は点滴静注により使用すること。
- (2) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない。
- (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) 骨髓機能抑制、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あらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

##### 1) 骨髓機能抑制

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、骨髓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 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上であっても、骨髓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髓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>1,2,3)</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。

#### 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 レイアタツツ	骨髓機能抑制、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。

##### (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	骨髓機能抑制、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 ジルチアアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバタン塩酸塩等 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。
* ラバチニブトシル 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、ラバ 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。

#### 4. 副作用

##### 〈承認時までの臨床試験〉

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。

##### 〈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				
	承認時までの臨床試験 (単独療法 (1,134例対象))	第Ⅲ相臨床試験			市販後の全症例調査 <sup>注)</sup> (15,385例対象)
		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	78.9% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの33.5%)	70.9% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの11.0%)	90.6% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの39.3%)	83.5% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの29.1%)	73.1% (2,000/mm <sup>3</sup> 未満のもの34.5%)
ヘモグロビン減少(貧血)	54.8%	66.9%	90.6%	82.1%	57.3%
血小板減少	15.3%	2.4%	19.6%	13.4%	28.0%
消化器					
下痢	61.9% (高度なもの20.4%)	60.6% (高度なもの15.0%)	72.3% (高度なもの12.5%)	68.1% (高度なもの13.4%)	43.0% (高度なもの10.2%)
悪心・嘔吐	74.1%	71.7%	91.5%	84.3%	52.5%
食欲不振	75.4%	82.7%	94.6%	90.3%	48.1%
腹痛	23.2%	25.2%	36.2%	32.2%	12.2%
腸管麻痺	2.3% (腸閉塞0.8%)	17.3% (腸閉塞1.6%)	16.1% (腸閉塞1.3%)	16.5% (腸閉塞1.4%)	1.6% (腸閉塞0.4%)
腸管穿孔	0%	0%	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	0%	0%	0%	0.1%
肝臓					
肝機能障害	0%	0%	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0%	0%	0.06%
腎臓					
急性腎不全	0%	0%	0%	0%	0.05%
呼吸器					
間質性肺炎	1.3%	2.4%	0.4%	1.1%	0.9%
循環器					
心筋梗塞	0%	0%	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	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

##### (1) 重大な副作用

副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験(1,134例)、市販後の全症例調査(平成6年4月～平成12年1月：15,385例)及び副作用自発報告(平成12年1月～)の結果により記載した。

- 骨髄機能抑制：汎白血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.4%)、好中球減少(60.2%)、血小板減少(27.2%)、貧血(57.1%)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。
- 高度な下痢、腸炎：下痢(44.3%)、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、アナフィラキシー様症状：ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(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) 急性腎不全：急性腎不全(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) 肺塞栓症、静脈血栓症：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。

(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	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)、クレアチニ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	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	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、抑うつ状態、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(コピ)ノーゲン異常、糖尿	脱水、コン作動性症候群、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

(注) 承認時までの臨床試験(L134例)、市販後の全症例調査(平成6年4月～平成12年1月：15,385例)、副作用自発報告(平成12年1月～)及び海外における副作用報告の結果により記載した。

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人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。]

\*\*7. 小児等への投与

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)。

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。

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>4)</sup>。

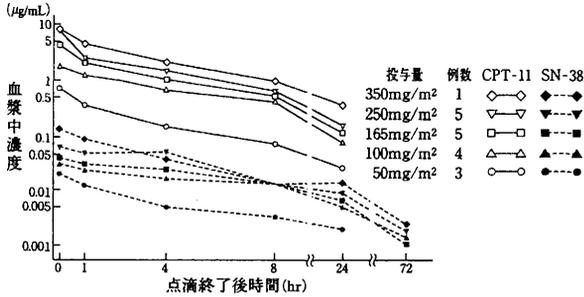
【薬物動態】

1. 血中濃度<sup>5)</sup>

各種悪性腫瘍患者に、本剤50～350mg/m<sup>2</sup>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<sub>1/2</sub>が3.7～5.8時間であったが、SN-38のt<sub>1/2</sub>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時間程度ではほぼ完全に血中から消失した。

【臨床成績】

イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移



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)、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

(注)本剤の承認された1回用量は、150mg/m<sup>2</sup>以下である(「用法・用量」の項参照)。

2. 分布<sup>6,7)</sup>

参考(動物実験)

ラットに<sup>14</sup>C標識体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、速やかにかつ良好な組織移行性が認められた。

3. 代謝

ヒトの肝及び各組織において、本剤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<sup>8,9)</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>10,11)</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>12,13)</sup>。

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>1,2,3)</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>14)</sup>。

各種癌患者(176例)におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比<sup>2)</sup>との関連性は次表のとおりである<sup>3)</sup>。

遺伝子多型	AUC比 <sup>2)</sup>	
	例数	中央値(四分位範囲)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	85	5.55(4.13-7.26)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62(2.74-5.18)
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	16	2.07(1.45-3.62)

注)SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

参考(動物実験)

ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロナダーゼによりSN-38に脱抱合される<sup>15,16)</sup>。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m<sup>2</sup>又は250mg/m<sup>2</sup>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。

1. 承認時までの臨床試験

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>17~23)</sup>。

疾患名	奏効率(%)	
	[CR+PR/完全例]	[CR+PR/適格例]
小細胞肺癌 <sup>17)</sup>	37.1 [13/35]	31.7 [13/41]
非小細胞肺癌 <sup>17)</sup>	24.7 [23/93]	21.1 [23/109]
子宮頸癌 <sup>18)</sup>	23.6 [13/55]	19.7 [13/66]
卵巣癌 <sup>18)</sup>	23.6 [13/55]	19.1 [13/68]
胃癌 <sup>19)</sup>	23.3 [14/60]	18.4 [14/76]
結腸・直腸癌 <sup>20)</sup>	32.1 [17/53]	27.0 [17/63]
乳癌 <sup>21)</sup>	23.1 [15/65]	20.0 [15/75]
有棘細胞癌 <sup>22)</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>23)</sup>	41.9 [26/62]	37.7 [26/69]

2. 非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験

独立した2つのグループ(Aグループ<sup>24)</sup>及びBグループ<sup>25)</sup>)において非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験を実施した。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

3. UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率<sup>3)</sup>

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]

## 【薬効薬理】

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<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. 抗腫瘍作用<sup>28,29,30)</sup>

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。

### 2. 作用機序<sup>27)</sup>

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。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。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

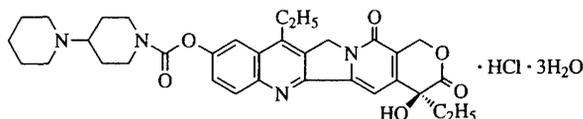
一般名：イリノテカン塩酸塩水和物(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)

化学名：(+)-(4S)-4, 11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidino-piperidino)carbonyloxy]-1H-pyrano[3', 4' :6, 7]indolizino[1, 2-b]quinoline-3, 14(4H, 12H)-dione hydrochloride trihydrate

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

構造式：



性状：微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水、無水酢酸又はエタノール(95)に溶けにくい。

融点：250～263℃(分解)

## 【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。

## 【包装】

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

## 【主要文献】

- 1) Ando Y, et al. : Cancer Res. 2000;60(24):6921-6926
- 2) Innocenti F, et al. : J Clin Oncol. 2004;22(8):1382-1388
- 3) Minami H, et al. : Pharmacogenet Genomics 2007;17(7):497-504
- 4) Zatloukal P, et al. : Ann Oncol. 2010;21(9):1810-1816
- 5) 田口鐵男ほか：癌と化学療法 1990;17(1):115-120
- 6) 伯水英夫ほか：薬物動態 1991;6(1):73-95
- 7) 伯水英夫ほか：薬物動態 1991;6(1):105-125
- 8) 河野 彬ほか：癌と化学療法 1991;18(12):2175-2178
- 9) 川戸康義ほか：薬物動態 1991;6(6):899-907
- 10) Dodds HM, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998;286(1):578-583
- 11) Haaz MC, et al. : Cancer Res. 1998;58(3):468-472
- 12) Rivory LP, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1995;36(2):176-179

- 13) Haaz MC, et al. : Pharmacol Toxicol. 1997;80(2):91-96
- 14) Saito Y, et al. : Curr Pharmacogenomics 2007;5(1):49-78
- 15) Kaneda N, et al. : Cancer Res. 1990;50(6):1721-1725
- 16) Atsumi R, et al. : Xenobiotica 1991;21(9):1159-1169
- 17) 根来俊一ほか：癌と化学療法 1991;18(6):1013-1019
- 18) 竹内正七ほか：癌と化学療法 1991;18(10):1681-1689
- 19) ニッ木浩一ほか：癌と化学療法 1994;21(7):1033-1038
- 20) Shimada Y, et al. : J Clin Oncol. 1993;11(5):909-913
- 21) 田口鐵男ほか：癌と化学療法 1994;21(7):1017-1024
- 22) 池田重雄ほか：Skin Cancer 1993;8(3):503-513
- 23) 太田和雄ほか：癌と化学療法 1994;21(7):1047-1055
- 24) Negoro S, et al. : Br J Cancer 2003;88(3):335-341
- 25) 社内資料：非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験
- 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) 新田和男ほか：癌と化学療法 1987;14(3):850-857
- 29) 古田富雄ほか：癌と化学療法 1988;15(9):2757-2760
- 30) Kawato Y, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1991;28(3):192-198

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
TEL: 0120-189-132

製造販売元



第一三共株式会社  
東京都中央区日本橋本町3-5-1

506741-08

**抗悪性腫瘍剤**

劇薬・処方せん医薬品\*

**イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「サワイ」**

**イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「サワイ」**

**IRINOTECAN HYDROCHLORIDE**

イリノテカン塩酸塩注射液

日本標準商品分類番号

87424

貯法：遮光室温保存  
使用期限：外箱等に表示  
注意：「取扱い上の注意」の項参照

	40mg	100mg
承認番号	22000AMX01765000	22000AMX01766000
薬価収載	2009年5月	2009年5月
販売開始	2009年5月	2009年5月
**効能追加	2013年 月	2013年 月

※注意-医師等の処方せんにより使用すること

**【警告】**

- 1) 本剤使用にあたっては、患者またはその家族に有効性およ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) イリノテカン塩酸塩水和物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およ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 間質性肺炎または肺線維症の患者
- 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>未満または血小板数が10万/mm<sup>3</sup>未満の場合には、本剤の投与を中止または延期すること。
- (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>以上であっても、白血球数また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、本剤の投与を中止または延期すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

**【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) 間質性肺炎または肺線維症の患者(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

**【組成・性状】**

品名	イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「サワイ」	イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「サワイ」
有効成分・含量	1バイアル(2 mL)中イリノテカン塩酸塩水和物 40mg	1バイアル(5 mL)中イリノテカン塩酸塩水和物 100mg
添加物	D-ソルビトール 90mg 乳酸 pH調節剤	D-ソルビトール 225mg 乳酸 pH調節剤
剤形・性状	微黄色澄明の注射液	
pH	3.0~4.0	
浸透圧比	1.0~1.3 (生理食塩液に対する比)	

**\*\*【効能・効果】**

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発)、結腸・直腸癌(手術不能または再発)、乳癌(手術不能または再発)、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

**\*\*【用法・用量】**

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能または再発)および有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発)および結腸・直腸癌(手術不能または再発)はA法または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。

なお、D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。

#### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝障害のある患者〔肝障害が悪化およ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〔腎障害が悪化およ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) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- \*\*6) 小児(「小児等への投与」の項参照)

#### 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は点滴静注により使用すること。
- 2) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない。
- 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) 骨髓機能抑制、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あらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

##### (1) 骨髓機能抑制

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/mm<sup>3</sup>未満または血小板数が10万/mm<sup>3</sup>未満の場合には、本剤の投与を中止または延期すること。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>以上であっても、白血球数または血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髓機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止または延期すること。また、白血

球数が異常な高値を示す患者および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/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、骨髓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、水様便または腹痛を伴うような場合は、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。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、脱水およ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。
  - ・ 塩酸ロペラミド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、塩酸ロペラミド等の予防的投与や、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、腸炎および間質性肺炎の発現また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) 投与初期また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髓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)また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)

\*\*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。

### 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。

#### 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、減量するかまた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、減量するかまた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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ソラフェニプトシル酸塩	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、減量するかまた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プトシル酸塩との併用により、本剤およ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。
ラバチニプトシル酸塩水和物	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、減量するかまたは投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラバチニプ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。

### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### 1) 重大な副作用(頻度不明)

(1)骨髄機能抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血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、肺炎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があらわれることがある。

(2)高度な下痢、腸炎：下痢、大腸炎、小腸炎、腸炎(部位不明)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)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、消化管出血（下血、血便を含む）、腸管麻痺、腸閉塞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（塩酸ロペラミド、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、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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、黄疸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)急性腎不全：急性腎不全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)肺塞栓症、静脈血栓症：肺塞栓症、静脈血栓症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、狭心症発作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。

## 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、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	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、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、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -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、咽頭痛、咳嗽
過敏症	発疹、痒痒感、蕁麻疹
皮膚	脱毛、色素沈着、浮腫、発赤、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、抑うつ状態、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

	頻度不明
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

## 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。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。(動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。)
- 授乳中の婦人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。)

## \*\*7. 小児等への投与

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)。

## 8. 適用上の注意

- 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。
- 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。
- 投与时：
  - 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。
  - 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
  - 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。

## 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、イリノテカン塩酸塩水和物とシスプラチン併用投与群(イリノテカン塩酸塩水和物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、イリノテカン塩酸塩水和物の投与量を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、イリノテカン塩酸塩水和物減量後の治療関連死は202例中7例であった。

### \*[薬物動態]

#### 代謝

ヒトの肝および各組織において、イリノテカンはカルボキシエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される。その他イリノテカンは、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。

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。

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。

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。

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

(カンプト点滴静注40mg・100mg、トポテシン点滴静注40mg・100mgの添付文書による)

遺伝子多型	AUC比注)	
	例数	中央値(四分位範囲)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	85	5.55(4.13-7.26)
UGT1A1*6またはUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62(2.74-5.18)
UGT1A1*6または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	16	2.07(1.45-3.62)

注)SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

### \*【臨床成績】

#### UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

イリノテカン塩酸塩水和物単独投与(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。イリノテカン塩酸塩水和物は、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔または150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少および下痢の発現率は次表のとおりであった。

(カンプト点滴静注40mg・100mg、トポテシン点滴静注40mg・100mgの添付文書による)

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またはUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	24.1%(7/29)	6.9%(2/29)
UGT1A1*6または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)

### 【薬効薬理】

イリノテカンはプロドラッグであり、体内のエステラーゼにより加水分解され活性代謝物となり、抗腫瘍効果を示す。その作用機序はトポイソメラーゼI阻害作用によるDNA合成阻害である。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イリノテカン塩酸塩水和物(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)

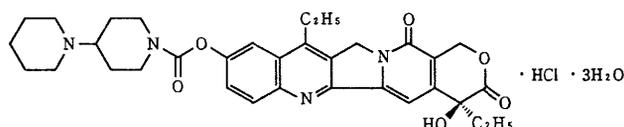
化学名：(+)-(4S)-4, 11-Diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidino-piperidino)carbonyloxy]-1H-pyrano[3', 4': 6, 7]indolizino[1, 2-b]quinoline-3, 14(4H, 12H)-dione hydrochloride trihydrate

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

融点：250～263℃(分解)

構造式：



性状：イリノテカン塩酸塩水和物は微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水、無水酢酸又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

### 【取扱い上の注意】

#### ・取扱い上の注意

1. 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

2. 凍結しないように注意すること。

#### ・安定性試験

褐色バイアルに充てんしたものをを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。<sup>1), 2)</sup>

### 【包装】

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「サワイ」：1バイアル

イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「サワイ」：1バイアル

### 【主要文献及び文献請求先】

#### ・主要文献

1)、2) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

#### ・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

**沢井製薬株式会社**

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K06 A121105

貯法：遮光した密封容器、室温保存  
使用期限：ラベル又は外箱に表示  
注意：「取扱上の注意」の項参照

抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

**イリノテカン塩酸塩 点滴静注液 40mg「タイホウ」**  
**イリノテカン塩酸塩 点滴静注液 100mg「タイホウ」**  
**irinotecan Hydrochloride 点滴静注液 40mg・100mg「TAHO」**

イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注液

【 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. イリノテカン塩酸塩水和物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。

【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

	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「タイホウ」	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「タイホウ」
承認番号	22100AMX00338000	22100AMX00339000
薬価収載	2009年5月	2009年5月
販売開始	2009年5月	2009年5月
効能追加	●	●

【 組 成 ・ 性 状 】

販売名	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「タイホウ」	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「タイホウ」
成分・含量	1)バイアル(2 mL)中 イリノテカン塩酸塩水和物 40 mg	1)バイアル(5 mL)中 イリノテカン塩酸塩水和物 100 mg
添加物(バイアル中)	D-ソルビトール 90 mg、乳酸、pH調節剤(水酸化ナトリウム)	D-ソルビトール 225 mg、乳酸、pH調節剤(水酸化ナトリウム)
性 状	微黄色澄明の液である。	
pH	3.0~4.0	
浸透圧比	1.0~1.3 (生理食塩液に対する比)	

【 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

【 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)および有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)および結腸・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、100 mg/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週間休業する。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、150 mg/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週間休業する。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、40 mg/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週間休業する。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、20 mg/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週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、D法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。
2. A法・B法では、本剤投与時、投与量に応じて500 mL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250 mL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100 mL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。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1)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)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (6)小児(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は点滴静注により使用すること。
- (2)本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない。
- (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あらわれ、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/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が10万/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。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/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、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)。
- (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。

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。

(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	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	本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減	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

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	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。	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ルによる 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。
ラバチニトシル酸塩水和物	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、ラバチニ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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用 [発現頻度は不明]

1)骨髄機能抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血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、肺炎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があらわれることがある。

2)高度な下痢、腸炎：下痢、大腸炎、小腸炎、腸炎(部位不明)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)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、消化管出血(下血、血便を含む)、腸管麻痺、腸閉塞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、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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、黄疸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)急性腎不全：急性腎不全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)肺塞栓症、静脈血栓症：肺塞栓症、静脈血栓症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、狭心症発作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。

(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、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度分類	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、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)、クレアチニ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、咽喉炎、鼻炎、咽頭痛、咳嗽
過敏症	発疹、掻痒感、蕁麻疹
皮膚	脱毛、色素沈着、浮腫、発赤、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、抑うつ状態、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

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。]

(2)授乳中の婦人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。]

7. 小児等への投与

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。]

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

(添付文書案)

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。

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、イリノテカン塩酸塩水和物とシスプラチン併用投与群(イリノテカン塩酸塩水和物 80 mg/m<sup>2</sup>を第1, 8日目, シスプラチン 80 mg/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、イリノテカン塩酸塩水和物の投与量を 65 mg/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、イリノテカン塩酸塩水和物減量後の治療関連死は202例中7例であった。<sup>1)</sup>

【薬物動態】

代謝

ヒトの肝及び各組織において、イリノテカンはカルボキシエステルラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される。その他イリノテカンは、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。

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。

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。

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。

各種癌患者(176例)におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比<sup>2)</sup>との関連性は次表のとおりである。

(カンプト<sup>®</sup>点滴静注 40mg・100mg, トポテシン<sup>®</sup>点滴静注 40mg・100mgの添付文書による)

遺伝子多型	AUC比 <sup>2)</sup>	
	例数	中央値(四分位範囲)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	85	5.55(4.13-7.26)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62(2.74-5.18)
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	16	2.07(1.45-3.62)

注) SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

【臨床成績】

UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

イリノテカン塩酸塩水和物単独投与(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。イリノテカン塩酸塩水和物は、100 mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔又は150 mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与した。

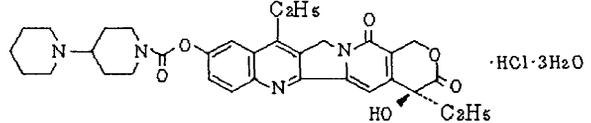
グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

(カンプト<sup>®</sup>点滴静注 40mg・100mg, トポテシン<sup>®</sup>点滴静注 40mg・100mgの添付文書による)

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)

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: イリノテカン塩酸塩水和物 (Irinotecan Hydrochloride Hydrate) (JAN)

化学名: (+)-(4S)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-9-[[4-piperidino-piperidino]carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione hydrochloride trihydrate

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

分子量: 677.18

融点: 250~263℃(分解)

性状: 微黄色~淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水、無水酢酸又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
2. 凍結しないように注意すること。
3. 安定性試験<sup>2)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃, 相対湿度 60%, 3年間)の結果、イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「タイホウ」及びイリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「タイホウ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包装】

イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「タイホウ」 2mL: 1バイアル  
イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「タイホウ」 5mL: 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献
  - 1)Zatloukal, P. et al.: Ann. Oncol., 21(9), 1810(2010)
  - 2)松永康志 他: イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg「タイホウ」及びイリノテカン塩酸塩点滴静注液 100mg「タイホウ」の安定性試験(長期保存試験及び加速試験), 社内資料, 研究報告書 No.360(2010)

2. 文献請求先
 

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室  
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27  
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

抗悪性腫瘍剤  
 製薬、処方せん医薬品<sup>①</sup>

イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ホスピーラ」  
 イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「ホスピーラ」  
 Irinotecan Hydrochloride I.V. Infusion 40mg Hospira  
 Irinotecan Hydrochloride I.V. Infusion 100mg Hospira

(イリノテカン塩酸塩水和物・注射液)

貯法：室温保存  
 使用期限：直接容器及び外箱に表示  
 注意：【取扱上の注意】の項参照  
 注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

	40mg	100mg
承認番号	22200AMX00495000	22200AMX00496000
薬価収載	2010年11月	2010年11月
販売開始	2010年11月	2010年11月
効能追加	2013年X月	2013年X月

※※【警告】

- 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。
  - イリノテカン塩酸塩水和物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。
    - 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（「相互作用」の項参照）
    - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 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。
  - 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、頻りに臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
  - 骨髄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。
    - 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。
    - 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/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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
  - 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。]
  - アタザナビル硫酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
  - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1バイアル中に下記成分を含む。

販売名	イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ホスピーラ」	イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「ホスピーラ」
容量	2mL	5mL
成分・含量	イリノテカン塩酸塩水和物40mg	イリノテカン塩酸塩水和物100mg
添加物	D-ソルビトール 90mg 乳酸 pH調節剤	D-ソルビトール 225mg 乳酸 pH調節剤

2. 製剤の性状

本剤は微黄色澄明の注射液で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH : 3.0~3.8

浸透圧比 : 1.0~1.3 (生理食塩液に対する比)

※※【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

※※【用法・用量】

- 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。

なお、D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。

### 【使用上の注意】

#### ※※1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (6) 小児（「小児等への投与」の項参照）

#### ※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は点滴静注により使用すること。
- (2) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない。
- (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、頻りに臨床検査（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週間は特に頻り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、遅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/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が10万/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。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/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、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つて投与を行うこと。

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。

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）
- (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。

### 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。

#### (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	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	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強する	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活

ゲトコナゾール 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 モザパタン塩酸塩 等 グレープフルーツ ジュース	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。	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。
--	--	---

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピリン 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。

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 骨髄機能抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血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、肺炎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があらわれることがある。

- 高度な下痢、腸炎：下痢、大腸炎、小腸炎、腸炎 (部位不明) 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) 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。

- 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞：腸管穿孔、消化管出血

(下血、血便を含む)、腸管痙攣、腸閉塞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、腸管痙攣・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。

- 間質性肺炎：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。
- ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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。
- 肝機能障害、黄疸：肝機能障害、黄疸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。
- 急性腎不全：急性腎不全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。
- 肺塞栓症、静脈血栓症：肺塞栓症、静脈血栓症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。
- 脳梗塞：脳梗塞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。
- 心筋梗塞、狭心症発作：心筋梗塞、狭心症発作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。
- 心室性期外収縮：心室性期外収縮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。

##### (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、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	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、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 )、クレアチニ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、咽頭痛、咳嗽
過敏症	発疹、A 痒感、蕁麻疹
皮膚	脱毛、色素沈着、浮腫、発赤、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、抑うつ状態、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、脈脈、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

##### 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。

##### 6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験 (ラット・ウサギ) で催奇形性作用が報告されている。]

- 授乳中の婦人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。】

※※7. 小児等への投与

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)。

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。

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、イリノテカン塩酸塩水和物とシスプラチン併用投与群(イリノテカン塩酸塩水和物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、イリノテカン塩酸塩水和物の投与量を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、イリノテカン塩酸塩水和物減量後の治療関連死は202例中7例であった<sup>1)</sup>。

【薬物動態】

代謝

ヒトの肝及び各組織において、イリノテカン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。その他イリノテカンは、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。

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。

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。

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。

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。

(カンブト<sup>®</sup>点滴静注40mg・100mg、トポテシン<sup>®</sup>点滴静注40mg・100mgの添付文書による)

遺伝子多型	AUC比 <sup>注)</sup>	
	例数	中央値(四分位範囲)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をともにもたない	85	555(413-726)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ	75	362(274-518)
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	16	207(145-362)

注) SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

【臨床成績】

UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

イリノテカン塩酸塩水和物単独投与(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。イリノテカン塩酸塩水和物は、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。

(カンブト<sup>®</sup>点滴静注40mg・100mg、トポテシン<sup>®</sup>点滴静注40mg・100mgの添付文書による)

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)

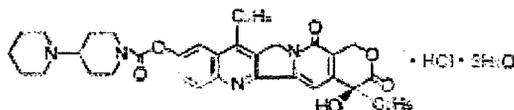
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: イリノテカン塩酸塩水和物

(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)

化学名: (+)-[4S]-4,11-Diethyl-4-hydroxy-9-[4-piperidinopiperidino]carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione hydrochloride trihydrate

構造式:



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

性状: イリノテカン塩酸塩水和物は微黄色~黄色の粉末である。本品は水及びエタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールにやや溶けにくい。

融点: 250~263°C(分解)

【取扱い上の注意】

1. 取扱い上の注意

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

2. 安定性試験

加速試験(40°C、相対湿度75%、6カ月)の結果、イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「ホスピーラ」及びイリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「ホスピーラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された<sup>2)</sup>。

【包装】

40mg(2mL): 1バイアル  
100mg(5mL): 1バイアル

【主要文献】

- 1) Zatloukal, P. et al.: Ann. Oncol. 21(9), 1810(2010)
- 2) ホスピーラ・ジャパン株式会社社内資料(安定性試験)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  
持田製薬株式会社 学術  
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515  
TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955

(新聞発表用)

1	販 売 名	①ネオーラル 10mg カプセル、②同 25mg カプセル、③同 50mg カプセル、④同内用液 10%
2	一 般 名	シクロスポリン
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	①1 カプセル中シクロスポリン (日局) 10mg ②1 カプセル中シクロスポリン (日局) 25mg ③1 カプセル中シクロスポリン (日局) 50mg ④1 瓶 (50mL) 中シクロスポリン (日局) 5.0g 〔内用液 1mL はシクロスポリン 100mg に相当する〕
5	用 法 ・ 用 量	1. 腎移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 9~12mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、以後 1 日 2mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4~6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 2. 肝移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 14~16mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5~10mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 3. 心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 10~15mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 2~6mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 4. 小腸移植の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 14~16mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5~10mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植 1 日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 5. 骨髄移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6~12mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、3~6 ヶ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。 6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与を開始し、以後 1 ヶ月毎に 1 日 1~2mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は 1 日量 3~5mg/kg を標準とするが、症状によ

		<p>り適宜増減する。</p> <p>7. 乾癬の場合 通常、1日量 5mg/kg を2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日 1mg/kg ずつ減量し、維持量は1日量 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>8. 再生不良性貧血の場合 通常、シクロスポリンとして1日量 6mg/kg を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。</p> <p>9. ネフローゼ症候群の場合 通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>(1) 頻回再発型の症例 成人には1日量 1.5mg/kg を投与する。また、小児の場合には1日量 2.5mg/kg を投与する。</p> <p>(2) ステロイドに抵抗性を示す症例 成人には1日量 3mg/kg を投与する。また、小児の場合には1日量 5mg/kg を投与する。</p> <p>10. 全身型重症筋無力症の場合 通常、シクロスポリンとして1日量 5mg/kg を1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>11. アトピー性皮膚炎の場合 通常、成人にはシクロスポリンとして1日量 3mg/kg を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量 5mg/kg を超えないこと。 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植</p> <p>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <p>3. <u>ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）</u></p> <p>4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬</p> <p>5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆</p>

		<p>6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）</p> <p>7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）</p> <p>8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者） （下線部は今回追加）</p>
7	備 考	

日本標準商品分類番号	873999
------------	--------

貯法：

室温保存  
約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること（内用液）  
服薬直前までPTP包装のまま保存すること（カプセル）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤  
(カルシニューリンインヒビター)  
製薬、処方せん医薬品  
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

**ネオラル<sup>®</sup>内用液10%**  
**ネオラル<sup>®</sup>10mgカプセル**  
**ネオラル<sup>®</sup>25mgカプセル**  
**ネオラル<sup>®</sup>50mgカプセル**  
**Neoral<sup>®</sup>**

シクロスポリン製剤

承認番号	内用液10% : 22100AMX01780000 10mgカプセル : 21200AMY00062000 25mgカプセル : 21200AMY00063000 50mgカプセル : 21200AMY00064000
	10mg・25mg・50mgカプセル
薬価収載	2009年9月
販売開始	2000年5月
国際誕生	1993年2月
再審査結果	2008年10月
効能追加	2013年XX月



【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
- 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C<sub>max</sub>）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。

一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

神経ペーチェット病の患者〔神経ペーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

ネオラル 内用液10%	成分・含量	1瓶（50mL）中シクロスポリン（日局）5.0g 〔内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する〕	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール	
	外観・性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
ネオラル 10mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 10	
ネオラル 25mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	外観・性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	外形		
	識別コード	NVR 25mg	
ネオラル 50mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	

外 形		
識別コード	NVR 50mg	
大きさ(約)	長径: 21.9mm 短径: 8.5mm 質量: 0.8g	

### 【効能又は効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. ペーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆
6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

#### 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
- (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。
- (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- (4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

### 【用法及び用量】

1. 腎移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
2. 肝移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
3. 心移植、肺移植、膵移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
4. 小腸移植の場合

通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

5. 骨髄移植の場合  
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6カ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
6. ペーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1カ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
7. 乾癬の場合  
通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1カ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
8. 再生不良性貧血の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6カ月未満の患者を対象とすることが望ましい。
9. ネフローゼ症候群の場合  
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
  - (1) 頻回再発型の症例  
成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。
  - (2) ステロイドに抵抗性を示す症例  
成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。
10. 全身型重症筋無力症の場合  
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
11. アトピー性皮膚炎の場合  
通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。

#### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として1:1の比(mg/kg/日)で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度(AUC、C<sub>max</sub>)が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査(血清クレアチニン、血圧等)を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量(初めてサンディミュンを服用する時の投与量)より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。

(2) 本剤の投与にあたっては**血中トラフ値 (trough level)**を測定し、**投与量を調節**すること。

- 1) 臓器移植患者に投与する際には、**過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等**を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。
- 2) ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、**副作用の発現**を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。
- (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
- (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。
- (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
- (4) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕
- (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
- (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
- (8) PUVA療法を含む紫外線療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7. 小児等への投与」の項参照）

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い

場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。

- (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことから**シクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと**。やむを得ず切り換える場合は、**血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節**すること。
- (3) **腎・肝・脾機能障害等**の副作用が起こることがあるので、頻回に**臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査等）**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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
- (5) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- (9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- (11) ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）**の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。
- (12) アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
- (13) アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

### 3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白質の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

#### (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
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス(外用剤を除く) (プログラフィ)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ビタバスタチン (リパロ) ロスバスタチン (クレストール)	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇(ビタバスタチン: Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン: Cmax10.6倍、AUC7.1倍)する。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン (ラジレス)	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白質阻害によりアリスキレンのP糖蛋白質を介した排出が抑制されると考えられる。

#### (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
PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3 (OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG) 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベザフィブラート フェノフィブラート等		機序は不明である。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプテン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド カルベジロール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス オクトレオチド プロブコール	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
テルピナフィン		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。 機序は不明である。
エトラピリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるの	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	で、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。 機序は不明である。
エゼチミブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン	トルバプタンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりトルバプタンの血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン	ダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フロセミド等	中尿酸値に注意すること。	えられる。
プロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。 エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。 機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤 カルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD <sub>3</sub> による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。

#### 4. 副作用

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例(41.5%)で、臨床検査値異常が報告されたのは160例(47.1%)であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例(15.7%)で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例(23.8%)で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。ネオオラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

**腎移植** 2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例(27.4%)で、主なものは腎障害219件(9.1%)、肝障害118件(4.9%)、多毛107件(4.4%)、振戦103件(4.3%)、糖尿・高血糖87件(3.6%)、高血圧・血圧上昇74件(3.1%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

**肝移植** 50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例(28.0%)で、主なものはBUN増加4件(8.0%)、多毛3件(6.0%)、歯肉肥厚2件(4.0%)、高血圧2件(4.0%)、血小板減少症2件(4.0%)、発熱2件(4.0%)等であった。(承認時まで及び2003年3月31日までの集計)

**骨髄移植** 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例(57.8%)で、主なものは腎障害54件(24.8%)、多毛47件(21.6%)、高血圧9件(4.1%)、振戦9件(4.1%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

**ベーチェット病** 442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例(69.7%)で、主なものは多毛83件(18.8%)、腎障害64件(14.5%)、肝障害44件(10.0%)、BUN増加43件(9.7%)、熱感41件(9.3%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

**乾癬** 1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例(25.9%)で、主なものは高血圧・血圧上昇129件(7.3%)、多毛46件(2.6%)、BUN増加35件(2.0%)、血中クレアチニン増加24件(1.4%)等であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

**再生不良性貧血、赤芽球癆** 418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例(48.8%)で、主なものは腎障害34件(8.1%)、血中クレアチニン増加30件(7.2%)、BUN増加23件(5.5%)、多毛21件(5.0%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

**ネフローゼ症候群** 1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例(24.5%)で、主なものは高血圧・血圧上昇64件(4.3%)、多毛56件(3.8%)、腎障害47件(3.2%)、血中クレアチニン増加32件(2.2%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

**アトピー性皮膚炎** 205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例(60.0%)で、主なものは毛包炎21例(10.2%)、血中トリグリセリド増加18例(8.8%)、血中ビリルビン増加18例(8.8%)、鼻咽頭炎11例(5.4%)等であった。

(承認時までの集計)

**心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、非感染性ぶどう膜炎、全身型重症筋無力症**については、国内において承認時まで、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (1) 重大な副作用

1) **腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度に見られる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下が見られる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症が見られる。〕また、**器質的な腎障害(尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤(「3. 相互作用」の項参照)との併用により起こりやすい。〕(5%以上)

なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇が見られた場合は、本剤による腎障害が拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2) **肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(1%~5%未満)

3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。(1%未満)

4) **神経ベーチェット病症状**：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(ベーチェット病患者での頻度：1%~5%未満)

5) **感染症**：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等)を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(1%~5%未満)

6) **進行性多巣性白質脳症(PML)**：進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(頻度不明)

7) **BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(頻度不明)

8) **急性膀胱炎**：急性膀胱炎(初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等)があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(1%未満)

9) **血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群(HUS)**：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする(1%未満)、**血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状**(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする)(頻度不明)等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **溶血性貧血、血小板減少**(各1%未満)：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(1%未満)

12) **悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)**：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。(1%未満)

13) **クリーゼ**：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。(頻度不明)

### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満
過敏症	-	-	-	発疹
循環器	-	-	血圧上昇	-

	頻度不明	5%以上	1%~5% 未満	1%未満
血液	-	-	-	貧血、白血球減少
消化器	-	-	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	-	多毛	-	脱毛
精神神経系	片頭痛	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	-	-	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	-	-	耳鳴、難聴
筋骨格系	-	-	-	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	-	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行すると報告がある。〕

## 7. 小児等への投与

- (1) アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ため、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。（【警告】の項参照）  
なお、他の適応疾患については、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（使用経験が少なく）ため、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。
- (3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

## 8. 過量投与

**徴候、症状：**悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

**処置：**服用後短時間であれば嘔吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

## 9. 適用上の注意

- (1) 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕
- (2) **薬剤交付時：**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

## 10. その他の注意

- (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- (2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため**患者の皮膚の状態に注意**すること。
- (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール<sup>®</sup>EL）によるショックの発現が報告されているため、注射液の使用に際してはその適用上の注意を参照すること。
- (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているため、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。
- (5) **血中濃度測定用採血：**血中濃度測定のための血液採取は**末梢血**を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕
- (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>1-4)</sup>

- (1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率(%)
AUC <sub>0-12h</sub> /Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
C <sub>max</sub> /Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
C <sub>min</sub> /Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
T <sub>max</sub> (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

(平均値±S.D.)

- (2) サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時(1日2回12時間毎)、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。(吸収不良例: dose normalized AUC<sub>0-12hr</sub>が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定)

パラメータ	ネオール	サンディミュン	変化率(%)
AUC <sub>0-12hr</sub> /Dose (ng・hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

(平均値±S.D.)

- (3) 本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある。

## 2. 代謝<sup>5-7)</sup>

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。(外国人のデータ)

## 3. 排泄<sup>8)</sup>

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に<sup>3</sup>H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった(96時間値)。(外国人のデータ)

## 【臨床成績】

### 1. 腎移植における拒絶反応の抑制<sup>9,10)</sup>

新規投与例(生体腎47例、死体腎15例)における1年生存率及び生存率(Kaplan-Meier法)は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1%(24例/47例)、死体腎では53.3%(8例/15例)であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された。

### 2. 肝移植における拒絶反応の抑制<sup>11-13)</sup>

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床問題となる所見はなかった。

### 3. 心移植における拒絶反応の抑制<sup>14,15)</sup>

- ① ネオールとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会(ISHLT)の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオール群42.6%(80例/188例)、サンディミュン群41.7%(80例/192例)であった。

また、生存率はネオール群93.1%(175例/188例)、サンディミュン群92.7%(178例/192例)であった。移植後6ヵ月までに7.1%(27例/380例)の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶(12例)、敗血症(4例)、悪性腫瘍(2例)であった。(外国人のデータ)

- ② 心移植患者139例の3剤併用療法(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回(患者当たり0.18回)と従来の治療法(シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回)に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。(外国人のデータ)

### 4. 肺移植における拒絶反応の抑制<sup>16,17)</sup>

- ① 片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%(11例/131例)の患者が死亡したが、その原因は敗血症(3例)、心臓病(3例)、アスペルギルス感染(2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群(2例)、気道合併症(1例)であった。(外国人のデータ)

- ② 片肺又は両肺移植患者44例をATG(抗胸腺細胞グロブリン)群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードII以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5例/22例)、非ATG群で55%(12例/22例)

とATG群で有意(p=0.03)に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。(外国人のデータ)

### 5. 脾移植における拒絶反応の抑制<sup>18,19)</sup>

- ① 脾腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植脾の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。

移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害(46%)、敗血症(16%)、悪性腫瘍(13%)であった。(外国人のデータ)

- ② 脾腎同時移植患者50例をATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植脾に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%(9例/25例)、非ATG群76%(19例/25例)とATG群で有意(p<0.01)に少なかった。(外国人のデータ)

### 6. 小腸移植における拒絶反応の抑制<sup>20,21)</sup>

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている。

7. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病(GVHD)の抑制<sup>22)</sup>  
新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応(GVHD)の累積発症率(Kaplan-Meier法)は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった。

### 8. ベーチェット病<sup>23)</sup>

新規投与例(16例)での検討では、改善率(「改善」以上)は81.3%(13例/16例)であった。

### 9. 乾癬<sup>24,25)</sup>

新規投与例(16例)の全例で皮膚の改善効果が認められた。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された。

### 10. 再生不良性貧血、赤芽球癆<sup>26)</sup>

新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュンからの切り換え例(19例)では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された。

### 11. ネフローゼ症候群<sup>27)</sup>

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率(「改善」以上)が69.2%(9例/13例)、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%(9例/12例)であった。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された。

### 12. アトピー性皮膚炎<sup>28)</sup>

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオール3mg/kg/日(2~5mg/kg/日)を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差(ネオール群-プラセボ群、以下同様)の平均値(95%信頼区間)は-30.3%(-41.1%~-19.6%)であり、投与群間に有意差が認められた(p<0.001、対応のない検定)。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値(95%信頼区間)は-21.8%(-32.8%~-10.9%)であり、投与群間に有意差が認められた(p<0.001、対応のない検定)。以上より、ネオール群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。

評価項目 投与群	例数	ベースラインからの変化率		変化率の群間差	
		平均値±S.D.	平均値±S.E.	平均値	95%信頼区間
<b>重症度スコア</b>					
ネオール群	44	54.0±16.30	-63.0±3.43	-30.3	(-41.1~-19.6)
プラセボ群	45	51.1±16.13	-32.6±4.18		
<b>罹病範囲スコア</b>					
ネオール群	44	74.2±14.60	-41.4±4.08	-21.8	(-32.8~-10.9)
プラセボ群	45	69.0±12.75	-19.5±3.71		

重症度スコア: 4項目の臨床所見(紅斑・浮腫(浸潤)、丘疹・湿疹、痒疹・苔癬化)を8ヵ所の身体部分ごとに4段階(0-3)で点数化(最大値96)

罹病範囲スコア: 8ヵ所の身体部分(全身に対する比率)ごとに4段階(0、1/3、2/3、3/3)で点数化(最大値100)

なお、全身型重症筋無力症に対する臨床試験は国内においては実施されていない。

### 13. 腎移植特別調査のまとめ<sup>29)</sup>

サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71% (13例/276例) で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日 (3.18±0.07mg/kg/日) から165.55±2.78mg/日 (3.00±0.05mg/kg/日) と有意に低下した (p<0.001)。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した (p<0.05) が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。

また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6% (275例/276例) であった。

項目	症例数	切り換え前	切り換え後
		(平均値±S.E.)	(平均値±S.E.)
血中トラフ値 (ng/mL)	262	97.80±2.56	91.96±2.51*
Cmax (ng/mL)	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC (ng·h/mL)	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

\*p<0.05 (検定: 切り換え前と切り換え後の比較)

#### 【薬効薬理】

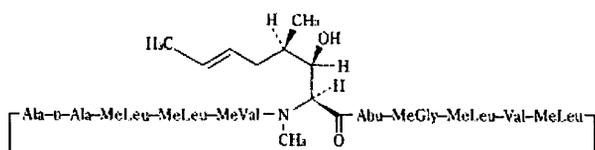
本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する (マウス脾細胞*in vitro*)。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている (マウス脾細胞*in vitro, ex vivo*)。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている (ヒト末梢血リンパ球*in vitro*)。
4. 本剤は動物において、腎 (ウサギ、イヌ)、肝 (イヌ)、骨髄 (ウサギ、ラット)、心 (ブタ)、肺 (イヌ)、脾 (イヌ)、小腸 (イヌ) の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防 (ウサギ) 及び治療 (ラット) 効果を示す。
5. 本剤は網膜可溶性抗原 (S抗原) によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (EAU) の発症及び免疫反応を抑制することが示されている (ラット)。
6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。
7. 再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の*in vitro*におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。
8. 本剤は抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。
9. 本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Ngaマウス) に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



Abu=(2S)-2-アミノ酪酸  
MeGly=N-メチルグリシン  
MeLeu=N-メチルロイシン  
MeVal=N-メチルバリン

一般名: シクロスポリン (Ciclosporin)

化学名: cyclo { - [ (2S,3R,4R,6E) -3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminooct-6-enoyl] -L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl- }

分子式: C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>

分子量: 1202.61

性状: 白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (95) に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

#### 【取扱い上の注意】

カプセル:

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

#### 【包装】

ネオール内用液10% 50mL	1瓶
ネオール10mgカプセル	100カプセル (両面アルミニウムPTP)
ネオール25mgカプセル	100カプセル (両面アルミニウムPTP)
ネオール50mgカプセル	100カプセル (両面アルミニウムPTP)

#### 【主要文献】

- 1) 高原史郎ほか: 今日の移植12 (Suppl.) ,5,1999 [SIMJ15603]
- 2) 高原史郎ほか: 今日の移植12 (Suppl.) ,25,1999 [SIMJ15604]
- 3) 社内資料: 肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール [SIMU01002]
- 4) 社内資料: 高脂肪食の薬物動態に対する影響 [SIMU01003]
- 5) Kronbach,T.et al. : Clin.Pharmacol.Ther.43 (6) ,630,1988 [SIMM06322]
- 6) Combalbert,J.et al. : Drug Metab.Dispos.17 (2) ,197,1989 [SIMM08003]
- 7) Wood,A.J.et al. : Transplant.Proc.15 (4) (Suppl.1/2) ,2409,1983 [SIMM00849]
- 8) Beveridge,T. : Cyclosporin A ; Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A 35,1982 [SIMM00315]
- 9) 打田和治ほか: 今日の移植12 (Suppl.) ,65,1999 [SIMJ15606]
- 10) 岡崎肇ほか: 今日の移植12 (Suppl.) ,79,1999 [SIMJ15607]
- 11) 橋倉泰彦ほか: 今日の移植12 (Suppl.) ,99,1999 [SIMJ15609]
- 12) 橋倉泰彦ほか: 今日の移植12 (Suppl.) ,109,1999 [SIM15610]
- 13) 猪股裕紀洋ほか: 今日の移植12 (Suppl.) ,117,1999 [SIMJ15611]
- 14) Eisen,H.J.et al. : Transplantation 68 (5) ,663,1999 [SIMM30186]
- 15) Olivari,M.T.et al. : Circulation 82 (5/Suppl.IV) ,276,1990 [SIMM11320]
- 16) Cooper,J.D.et al. : J.Thorac.Cardiovasc.Surg.107 (2) ,460,1994 [SIMS00510]
- 17) Palmer,S.M.et al. : Chest 116 (1) ,127,1999 [SIMM29876]
- 18) Odorico,J.S.et al. : Clinical Transplants 1997 157,1998 [SIMS00511]
- 19) Cantarovich,D.et al. : Kidney Int.54 (4) ,1351,1998 [SIMM28226]
- 20) Grant, D.et al. : Lancet 335,181,1990 [SIMM09336]
- 21) Jan, D.et al. : J.Pediatr.Surg.34 (5) ,841,1999 [SIMM29599]
- 22) 村田誠ほか: 今日の移植12 (Suppl.) ,87,1999 [SIMJ15608]
- 23) Fujino,Y.et al. : Jpn.J.Ophthalmol.43 (4) ,318,1999 [SIMJ15128]
- 24) 原田昭太郎ほか: 西日本皮膚科60 (6) ,832,1998 [SIMJ14285]
- 25) 原田昭太郎ほか: 西日本皮膚科60 (6) ,842,1998 [SIMJ14286]
- 26) 溝口秀昭ほか: Biotherapy 12 (11) ,1459,1998 [SIMJ14215]
- 27) 小山哲夫ほか: 腎と透析45 (6) ,823,1998 [SIMJ14271]

- 28) ネオオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科  
63 (1) ,73,2009 [SIMJ29904]
- 29) 社内資料：ネオオーラルの腎移植に対する特別調査 [SIMU01035]

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト  
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

**NOVARTIS DIRECT**  
**0120-003-293**  
受付時間：月～金 9:00～17:30  
(祝祭日及び当社休日を除く)  
[www.novartis.co.jp](http://www.novartis.co.jp)

製造販売  
ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30

## (新聞発表用)

1	販 売 名	シクロスポリンカプセル 10mg 「マイラン」、同カプセル 25mg 「マイラン」、同カプセル 50mg 「マイラン」、同細粒 17% 「マイラン」
2	一 般 名	シクロスポリン
3	申 請 者 名	マイラン製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	シクロスポリンカプセル 10mg 「マイラン」 : 1 カプセル中, シクロスポリン (日局) 10mg 含有 シクロスポリンカプセル 25mg 「マイラン」 : 1 カプセル中, シクロスポリン (日局) 25mg 含有 シクロスポリンカプセル 50mg 「マイラン」 : 1 カプセル中, シクロスポリン (日局) 50mg 含有 シクロスポリン細粒 17% 「マイラン」 : 1g 中, シクロスポリン (日局) 170mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. 腎移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 肝移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>3. 心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>4. 小腸移植の場合 通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。</p> <p>5. 骨髄移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。</p> <p>6. <u>ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合</u> 通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>7. 乾癬の場合 通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>8. 再生不良性貧血の場合 通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。</p>

5	用法・用量 ( 続 き )	<p>9. ネフローゼ症候群の場合          通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>(1) 頻回再発型の症例          成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。</p> <p>(2) ステロイドに抵抗性を示す症例          成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。</p> <p>10. 全身型重症筋無力症の場合          通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>11. アトピー性皮膚炎の場合          通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。</p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制            腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植</li> <li>2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</li> <li>3. ベーチェット病 (眼症状のある場合)、及び<u>その他の非感染性ぶどう膜炎 (既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る)</u></li> <li>4. 尋常性乾癬 (皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬</li> <li>5. 再生不良性貧血 (重症)、赤芽球癆</li> <li>6. ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)</li> <li>7. 全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)</li> <li>8. アトピー性皮膚炎 (既存治療で十分な効果が得られない患者)</li> </ol> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
7	備 考	

※※201X年X月改訂(第X版 効能・効果及び用法・用量の追加)

※201X年X月改訂

日本標準商品分類番号

873999

## 免疫抑制剤

シクロスポリンカプセル10mg「マイラン」

シクロスポリンカプセル25mg「マイラン」

シクロスポリンカプセル50mg「マイラン」

シクロスポリン細粒17%「マイラン」

Ciclosporin

(シクロスポリン製剤)

## 劇薬

処方せん医薬品：注意-医師等の  
処方せんにより  
使用すること

貯法：室温保存

使用期限：3年

(容器に表示の使用期限内  
に使用すること)

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	承認番号	薬価収載	販売開始	※効能追加
10mg	22100AMX00162	2009年5月	2004年7月	201X年X月
25mg	22100AMX00159		2002年7月	
50mg	22100AMX00161		2002年7月	
細粒	22100AMX00160	2005年7月		

## ※【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
- 本剤はサンディミュン(内用液又はカプセル)と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度(AUC、Cmax)の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- タクロリムス(外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレンを投与中の患者(「3.相互作用」の項参照)
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者(「3.相互作用」の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

## 【組成・性状】

販売名	シクロスポリンカプセル10mg「マイラン」		
成分・含量	1カプセル中 日局 シクロスポリン 10mg		
添加物	プロピレングリコール脂肪酸エステル他3成分 カプセル本体にコハク化ゼラチン、グリセリン、 ポリソルベート80、酸化チタン		
性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで、特異なにおいがある。		
内容物	微黄色～淡黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。		
外形・識別コード		長径：約6mm 短径：約5mm 質量：10.4mg	MH175 (シート面)

販売名	シクロスポリンカプセル25mg「マイラン」		
成分・含量	1カプセル中 日局 シクロスポリン 25mg		
添加物	プロピレングリコール脂肪酸エステル他3成分 カプセル本体にコハク化ゼラチン、グリセリン、 ポリソルベート80、酸化チタン		
性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで、特異なにおいがある。		
内容物	微黄色～淡黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。		
外形・識別コード		長径：約10mm 短径：約7mm 質量：27.0mg	MH177 (シート面)

販売名	シクロスポリンカプセル50mg「マイラン」		
成分・含量	1カプセル中 日局 シクロスポリン 50mg		
添加物	プロピレングリコール脂肪酸エステル他3成分 カプセル本体にコハク化ゼラチン、グリセリン、 ポリソルベート80、酸化チタン		
性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで、特異なにおいがある。		
内容物	微黄色～淡黄色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。		
外形・識別コード		長径：約17mm 短径：約6mm 質量：52.0mg	MH178 (シート面)

販売名	シクロスポリン細粒17%「マイラン」		
成分・含量	1g中 日局 シクロスポリン 170mg		
添加物	ショ糖脂肪酸エステル、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム		
性状	帯黄白色～微黄色の細粒である。		
識別コード	MH184(分包シート)		

## ※※【効能・効果】

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
  - 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ベーチェット病(眼症状のある場合)、及びその他の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る)
- 尋常性乾癬(皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
- 再生不良性貧血(重症)、赤芽球癆
- ネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合)
- 全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
- アトピー性皮膚炎(既存治療で十分な効果が得られない患者)

※＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
- (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。
- (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- ※(4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

※※【用法・用量】

1. 腎移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

2. 肝移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

3. 心移植、肺移植、脾移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

4. 小腸移植の場合

通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

5. 骨髄移植の場合

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

7. 乾癬の場合

通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

8. 再生不良性貧血の場合

通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

9. ネフローゼ症候群の場合

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(1) 頻回再発型の症例

成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。

(2) ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。

10. 全身型重症筋無力症の場合

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

11. アトピー性皮膚炎の場合

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。

※※＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として1:1の比(mg/kg/日)で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度(AUC、Cmax)が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査(血清クレアチニン、血圧等)を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量(初めにサンディミュンを服用する時の投与量)より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値(trough level)を測定し、投与量を調節すること。
  - 1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。
  - 2) ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。
- (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
- (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であらわれるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。
- (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

※【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
- (4) 脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕
- (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
- (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
- (8) PUVA療法を含む紫外線療法中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
- (9) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- ※(10) 低出生体重児、新生児又は乳児(アトピー性皮膚炎の適応を除く。)(「7. 小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。
  - (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。
  - (3) 腎・肝・臓機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アミラーゼ、尿検査等)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。(「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)
  - (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値(クレアチニン、BUN等)の変動に注意すること。
  - (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
  - (6) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
  - (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
  - (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分にを行うこと。
  - (9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
  - (10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
  - (11) ベーチェット病患者において、神経ベーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。
  - (12) アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。
- ※(13) アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

(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
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス(外用剤を除く) (プログラフ)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン (リパロ) ロスバスタチン (クレストール)	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇(ピタバスタチン: Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン: Cmax10.6倍、AUC7.1倍)する。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン (ラジレス)	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンの Cmax が約2.5倍、AUC が約5倍に上昇した。	本剤の P 糖蛋白阻害によりアリスキレンの P 糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。

(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
PUVA 療法を含む紫外線療法	PUVA 療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高めるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA 療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブ(CD3(OKT3) 抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート 等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN 等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN 等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。 機序は不明である。
アセタゾラミド カルベジロール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス オクトレオチド プロブコール	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。 機序は不明である。
テルピナフィン エトラピリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラピリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	機序は不明である。 本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン	トルバプタンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりトルバプタンの血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン	ダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンII受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロナセリン ナルプラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD <sub>3</sub> による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 腎障害：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、器質的な腎障害(尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤(「3. 相互作用」の項参照)との併用により起こりやすい。〕なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎

障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

- 肝障害、肝不全：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。
- 神経ペーチェット病症状：ペーチェット病患者において神経ペーチェット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等)を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 進行性多巣性白質脳症(PML)：進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- BKウイルス腎症：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 急性肺炎：急性肺炎(初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等)があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群(HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする)等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 溶血性貧血、血小板減少：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- クリーゼ：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。

##### ※(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
過敏症		発疹
循環器		血圧上昇
血液		貧血、白血球減少
消化器		悪心・嘔吐、消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚		多毛、脱毛
精神神経系		片頭痛、振戦、頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害

種類	頻度	頻度不明
代謝異常		糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器		視力障害、耳鳴、難聴
筋骨格系		ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他		月経障害、良性頭蓋内圧亢進症、歯肉肥厚、出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。  
〔動物実験(ラット)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

#### 7. 小児等への投与

- ※(1)アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない(使用経験がない)ので、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。(【警告】の項参照)
- なお、他の適応疾患については、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)ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。
- 一般に小児での多毛の発現率は成人に比べ高い傾向がある。
  - 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度であるが、ネフローゼ症候群に対する試験の結果では成人に比べ小児で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛、ALP 上昇の発現が成人に比べて高かったとの報告がある。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

#### 8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

#### 9. 適用上の注意

- 本剤とサンディミュン(内用液又はカプセル)を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕
- 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

#### 10. その他の注意

- 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。
- 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。
- 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕

(5)ラットで、精細管障害を示す組織像(40mg/kg、経口投与)、精子運動能の低下(20mg/kg、経口投与)、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下(1mg/kg、皮下投与)が認められたとの報告がある。

### 【薬物動態】

#### 生物学的同等性試験

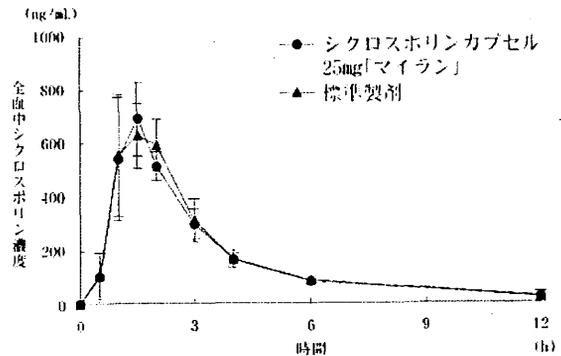
##### 〈シクロスポリンカプセル10mg「マイラン」〉

シクロスポリンカプセル10mg「マイラン」は「含量が異なる錠剤10固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日「医薬審64号)」に基づき、シクロスポリンカプセル25mg「マイラン」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>2)</sup>。

##### 〈シクロスポリンカプセル25mg「マイラン」〉

シクロスポリンカプセル25mg「マイラン」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ4カプセル(シクロスポリンとして100mg)健康成人男子9名に絶食単回経口投与して、全血中シクロスポリン濃度を測定して得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>2)</sup>。

但し、全血中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



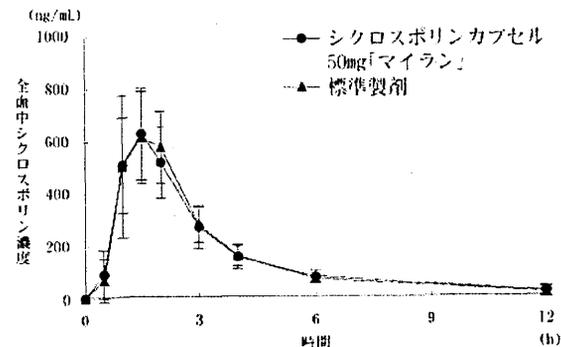
	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
シクロスポリンカプセル25mg「マイラン」	716.3 ± 118.1	2035 ± 199	1.50 ± 0.25	2.96 ± 1.37
標準製剤	706.3 ± 129.8	2122 ± 183	1.50 ± 0.43	3.07 ± 1.19

(mean ± sd, n=9)

##### 〈シクロスポリンカプセル50mg「マイラン」〉

シクロスポリンカプセル50mg「マイラン」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ2カプセル(シクロスポリンとして100mg)健康成人男子10名に絶食単回経口投与して、全血中シクロスポリン濃度を測定して得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>2)</sup>。

但し、全血中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



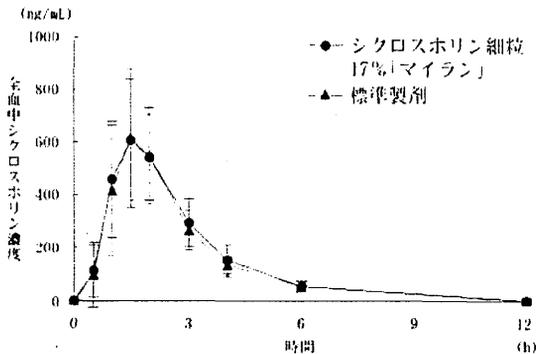
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
シクロスポリンカプセル50mg「マイラン」	688.8 ± 131.5	1905 ± 332.1	1.40 ± 0.32	3.02 ± 1.13
標準製剤	697.4 ± 158.9	1895 ± 307.1	1.50 ± 0.33	2.68 ± 1.17

(mean ± sd, n = 10)

#### 〈シクロスポリン細粒17%「マイラン」〉

シクロスポリン細粒17%「マイラン」と標準製剤(50mgカプセル)をクロスオーバー法によりそれぞれ1包又は2カプセル(シクロスポリンとして100mg)健康成人男子20名に絶食単回経口投与して、全血中シクロスポリン濃度を測定して得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>1)</sup>。

但し、全血中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
シクロスポリン細粒17%「マイラン」	678.96 ± 217.08	1806.19 ± 506.77	1.58 ± 0.34	1.38 ± 0.55
標準製剤	703.07 ± 219.13	1730.59 ± 447.76	1.58 ± 0.34	1.63 ± 0.74

(mean ± sd, n = 20)

#### 【薬効薬理】

動物で腎、肝及び骨髄の同種移植片の生存期間を延長させ、また骨髄移植の移植片対宿主反応に対する予防及び治療効果を示す。この効果はリンパ球に対する特異的かつ可逆的な免疫抑制作用による。

主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化は阻害しないことが示されている。この作用のメカニズムは、本薬がT細胞の受容たん白であるシクロフィリンと結合し、この複合体がカルシニューリンのホスファターゼ活性を阻害することによる。その結果、ヘルパーT細胞のサイトカイン発現に関与する転写因子(NFATc)の核内移行が抑制され、T細胞増殖因子であるインターロイキン-2などの産生が低下する。<sup>2)</sup>

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：(日局) シクロスポリン (Ciclosporin)

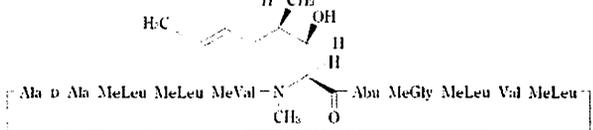
(日局別名) サイクロスポリンA

化学名：cyclo-[ (2S, 3R, 4R, 6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-enoil]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-]

分子式：C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>

分子量：1202.61

構造式：



Abu = (2S) α-アミノ酪酸  
MeGly = N-メチルグリシン  
MeLeu = N-メチルロイシン  
MeVal = N-メチルバリン

性状：本品は白色の粉末である。

本品はアセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

#### 【取扱い上の注意】

- 吸湿によりカプセルが軟化することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。
- 安定性試験：加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、シクロスポリンカプセル10mg「マイラン」、シクロスポリンカプセル25mg「マイラン」、シクロスポリンカプセル50mg「マイラン」及びシクロスポリン細粒17%「マイラン」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された<sup>3)~5)</sup>。

#### 【包装】

カプセル PTP 100カプセル(10カプセル×10)  
細粒 100g  
0.3g×120包 0.6g×120包  
1.2g×120包

#### 【主要文献】

- 社内資料 (10mg：生物学的同等性試験資料)
- 社内資料 (25mg：生物学的同等性試験資料)
- 社内資料 (50mg：生物学的同等性試験資料)
- 社内資料 (細粒：生物学的同等性試験資料)
- 第十六改正日本薬局方解説書(廣川書店)、C-1832(2011)
- 社内資料 (10mg：安定性試験資料)
- 社内資料 (25mg：安定性試験資料)
- 社内資料 (50mg：安定性試験資料)
- 社内資料 (細粒：安定性試験資料)

#### 【製品に関するお問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター  
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号  
フリーダイヤル：0120-194-701  
Fax：0120-933-850

製造販売元

マイラン製薬株式会社  
大阪市中央区本町2丁目6番8号

(新聞発表用)

1	販売名	注射用エンドキサン100mg 注射用エンドキサン500mg
2	一般名	注射用シクロホスファミド水和物
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	1瓶中にシクロホスファミド水和物106.9mg (無水物として100mgに相当) 1瓶中にシクロホスファミド水和物534.5mg (無水物として500mgに相当)
5	用法・用量	<p>1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>(1) 単独で使用する場合</p> <p>通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日1回100mgを連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。総量3,000~8,000mgを投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2~3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。間欠的には、通常成人300~500mgを週1~2回静脈内に注射する。必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。また、病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200~1,000mgを急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して1回1,000~2,000mgを局所灌流により投与してもよい。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合</p> <p>単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。</p> <p>2. 乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p>(1) ドキソルピシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>(2) エピルピシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>(3) エピルピシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回500mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>

5	用法・用量	<p><u>3. 褐色細胞腫</u>  <u>ビンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p><u>4. 造血幹細胞移植の前治療</u>  (1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髓異形成症候群の場合  通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与する。  (2) 重症再生不良性貧血の場合  通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。  (3) 悪性リンパ腫の場合  通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。患者の状態，併用する薬剤により適宜減量すること。  (4) 遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）の場合  通常，シクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間又は1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与するが，疾患及び患者の状態により適宜減量する。Fanconi貧血に投与する場合には，細胞の脆弱性により，移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので，総投与量40mg/kg（5～10mg/kgを4日間）を超えないこと。</p> <p><u>5. 治療抵抗性のリウマチ性疾患</u>  成人：通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500～1000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお，年齢，症状により適宜増減する。  小児：通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお，年齢，症状により適宜増減する。</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加、波線部変更）</p>
---	-------	---

6	<p>効能・効果</p>	<p>1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解  多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫 (ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 肺癌, 乳癌  急性白血病, 真性多血症, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 神経腫瘍 (神経芽腫, 網  膜芽腫), 骨腫瘍  ただし, 下記の疾患については, 他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である.  慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 膵癌, 肝癌, 結腸癌, 辜  丸腫瘍, 絨毛性疾患 (絨毛癌, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色  腫</p> <p>2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  乳癌 (手術可能例における術前, あるいは術後化学療法)</p> <p>3. <u>褐色細胞腫</u></p> <p>4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療  急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 重症再生不良性貧血, 悪性リ  ンパ腫, 遺伝性疾患 (免疫不全, 先天性代謝障害及び先天性血液疾患: F a n c o  n i 貧血, W i s k o t t - A l d r i c h 症候群, H u n t e r 病等)</p> <p>5. <u>治療抵抗性</u>の下記リウマチ性疾患  全身性エリテマトーデス, 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症,  結節性多発動脈炎, C h u r g - S t r a u s s 症候群, 大動脈炎症候群等), 多  発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 及び血管炎を伴う難治性リウマ  チ性疾患</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加、波線部変更)</p>
7	<p>備考</p>	<p>今回「褐色細胞腫」に関する効能追加について申請した。</p> <p>本申請は「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成24年  10月31日付薬食審査発1031第8号)に基づく承認申請である。</p> <p>「薬事・食品衛生審議会における事前評価を受けた医薬品の承認審査につい  て」(平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号)に基づく迅速審査に該当す  る。</p>

貯 法: 2~8℃ (冷蔵庫) で保存  
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

\*アルキル化剤

劇薬, 処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

注射用 **エンドキサン** 100mg  
注射用 **エンドキサン** 500mg

注射用シクロホスファミド水和物  
**Endoxan**<sup>®</sup>



	100mg	500mg
承認番号	21300AMY00054	14000AZY00518
薬価収載	2001年7月	1967年7月
販売開始	1962年8月	1966年7月
再評価結果	1982年8月	1982年8月
効能追加	20●年●月	20●年●月

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】\*

- 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により, 心毒性が発現し死亡した症例が報告されている<sup>1)</sup>。]
- 本剤を含むがん化学療法は, 緊急時に十分対応できる医療施設において, がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで, 本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては, 各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また, 治療開始に先立ち, 患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し, 同意を得てから投与すること。
- 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には, 下記の点に注意すること。
  - 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
  - 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので, 下記につき十分注意すること。
    - 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
    - 本剤投与後, 患者の観察を十分に行い, 感染症予防のための処置 (抗感染薬の投与等) を行うこと。
    - 「禁忌」, 「慎重投与」, 「重要な基本的注意」の項を参照し, 慎重に投与すること。
- 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には, 緊急時に十分対応できる医療施設において, 本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- ペントスタチンを投与中の患者<sup>1)</sup> [「相互作用」の項参照]
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 重症感染症を合併している患者 [特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は, 感染症が増悪し致命的となることがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
成分・含量 (1瓶中)	シクロホスファミド水和物 106.9mg (無水物として100mgに相当)	シクロホスファミド水和物 534.5mg (無水物として500mgに相当)

2. 性状

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。 (注射剤)	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。 (注射剤)
pH	4.0~6.0 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液	4.0~6.0 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液

販売名	注射用エンドキサン 100mg	注射用エンドキサン 500mg
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	1.1~1.4 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液	1.1~1.4 20mg (無水物換算) /mL 生理食塩液

【効能・効果】\*\* \* 【用法・用量】\*\* \* \*

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫 (ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 肺癌, 乳癌, 急性白血病, 真性多血症, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 神経腫瘍 (神経芽腫, 網膜芽腫), 骨腫瘍 ただし, 下記の疾患については, 他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 肝癌, 結腸癌, 睾丸腫瘍, 絨毛性疾患 (絨毛癌, 破壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 通常, 成人にはシクロホスファミド (無水物換算) として1日1回100mgを速日静脈内に注射し, 患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。 総量3000~8000mgを投与するが, 効果が認められたときは, できる限り長期間持続する。 白血球数が減少してきた場合は, 2~3日おきに投与し, 正常の1/2以下に減少したときは, 一時休業し, 回復を待って再び継続投与する。 間欠的には, 通常成人300~500mgを週1~2回静脈内に注射する。 必要に応じて筋肉内, 胸腔内, 腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。 また, 病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200~1000mgを急速に, あるいは, 持続的に点滴注入するか, 体外循環を利用して1回1000~2000mgを局所灌流により投与してもよい。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 (2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ, 適宜減量する。
2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌 (手術可能例における術前, あるいは術後化学療法)	(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において, 標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は, シクロホスファミド (無水物換算) として1日1回600mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を静脈内投与後, 20日間休業する。これを1クールとし, 4クール繰り返す。 なお, 年齢, 症状により適宜減量する。 (2) エピルビシン塩酸塩との併用において, 標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は, シクロホスファミド (無水物換算) として1日1回600mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を静脈内投与後, 20日間休業する。これを1クールとし, 4~6クール繰り返す。 なお, 年齢, 症状により適宜

効能・効果	用法・用量
	減量する。 (3) エピルピシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返し返す。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
3. 褐色細胞腫	<u>ビンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。
4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病、慢性骨髄性白血病、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）	(1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回60mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与する。 (2) 重症再生不良性貧血の場合 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。 (3) 悪性リンパ腫の場合 通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日4日間投与する。 患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。 (4) 遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1日1回50mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日4日間又は1日1回60mg/kgを2~3時間かけて点滴静注し、連日2日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。 Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量40mg/kg（5~10mg/kgを4日間）を超えないこと。
5. 治療抵抗性下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェーゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	(1) 成人 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500~1000mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 (2) 小児 通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を静脈内に注射する。原則として

効能・効果	用法・用量
	投与間隔を4週間とする。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には、それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞\*\*

- 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、下記の点に注意すること。
  - 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
  - 投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように、1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量を調節すること。
- 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。
- 注射液の調製法  
シクロホスファミド（無水物換算）100mgあたり5mLの生理食塩液、注射用水等を加えて溶解する。  
静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。  
点滴静注の場合には、溶解後適当な補液で希釈すること。

【使用上の注意】\*\* \*

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
  - 腎障害のある患者〔腎障害が増悪するおそれがある。〕
  - 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
  - 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
  - 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
  - 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
  - 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、次の患者にも慎重に投与すること。
    - 膀胱に障害のある患者〔膀胱の障害が悪化するおそれがある。〕
    - Fanconi 貧血の患者〔細胞の脆弱性が報告されており、副作用が強く発現するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
  - 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、尿検査、肝機能・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。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。  
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告<sup>2)</sup>があるため、頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように、1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
  - 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

- (3) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には、**肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease : VOD)** の発現に注意すること。初期の症状として体重増加、肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので、体重、肝腫等に注意すること。(VODの適切な治療法は確立されていない)
- (4) 小児等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。
- (5) 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。
- (6) 二次性悪性腫瘍(急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂・尿管腫瘍等)が発生したとの報告があるため、本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。

(7) 褐色細胞腫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: シクロホスファミド水和物(褐色細胞腫(傍神経節細胞腫を含む))」等)を熟読すること。

**3. 相互作用**

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

**(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
ペントスタチン コホリン	造血幹細胞移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験(マウス)においてペントスタチン(臨床用量の10倍相当量)とシクロホスファミド(LD <sub>50</sub> 前後)又はその類縁薬であるイホスファミド(LD <sub>50</sub> 前後)を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときと比べて死亡率の増加が認められた <sup>1)</sup> 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている <sup>1)</sup> 。

**(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 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、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。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性化型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 ドキシソルビン塩酸塩、エビルソルビン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム等	吸を起こすおそれがある。	を阻害すると考えられている。

**4. 副作用**

再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例(経口投与を含む)中、主なものは、白血球減少 1903 例(37.90%)、悪心・嘔吐 1041 例(20.73%)、脱毛 1221 例(24.32%)等であった。  
また、急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中、主なものは悪心・嘔吐 61 例(91%)、下痢、口内炎各 42 例(各 63%)、脱毛 38 例(57%)であった。

**(1) 重大な副作用**

(副作用の発現頻度は再評価結果の成績による)  
造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

- ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)** : ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 骨髄抑制(頻度不明)** : 汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には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、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 出血性膀胱炎、排尿障害(頻度不明\*)** : 出血性膀胱炎、排尿障害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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。  
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には、出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため、頻回に臨床検査(尿検査等)を行うこと。また、泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。  
[※: 造血幹細胞移植の前治療に、メスナ未使用で本剤を投与した場合、出血性膀胱炎の発現頻度が 35% (肉眼的血尿)であったとの報告がある<sup>2)</sup>。]
- イレウス、胃腸出血(5%未満)** : イレウス、胃腸出血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。
- 間質性肺炎、肺線維症(頻度不明)** : 間質性肺炎、肺線維症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。
- 心筋障害、心不全(5%未満)、心タンポナーデ、心膜炎(頻度不明)** : 心筋障害、心不全、心タンポナーデ、心膜炎、心嚢液貯留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。特に本剤を高用量で投与する場合(造血幹細胞移植の前治療等)は、十分に注意すること。
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)** : 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

- 8) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 9) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明): 肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 肝機能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。
- 10) 急性腎不全 (頻度不明): 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので, 腎機能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。

(2) その他の副作用

1) 再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常, 黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿, 浮腫	
消化器	悪心・嘔吐	口渇, 潰瘍性口内炎, 腹痛, 便秘, 下痢	食欲不振, 味覚異常, 胸やけ, おくび, 腹部膨満感
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	皮膚炎, 色素沈着, 爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛, 眩暈, 不眠, 運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫
循環器		心電図異常, 心悸亢進, 低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症, 卵巣機能不全
その他		発熱, 注射時熱感, 局所痛, CK (CPK) 上昇	創傷の治癒遅延, 高血糖, 低ナトリウム血症

2) 造血幹細胞移植の前治療に対する第2相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類\頻度	5%以上	5%未満
血液		血清 FDP 増加, AT-3 減少, 播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ビリルビン値上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇, BUN 上昇
消化器	悪心・嘔吐, 下痢, 口内炎, 便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒, 色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常, 不整脈
その他	発熱, 感染, 血清ナトリウム低下	咽頭炎, 咽頭痛, 疼痛, ウィルス性脳炎, 血清カリウム上昇, 血清クロール低下, 血清総蛋白減少, 血清マグネシウム低下

5. 高齢者への投与

高齢者では, 生理機能が低下していることが多く, 副作用があらわれやすいので, 用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[催奇形性を疑う症例報告があり, また, 動物試験 (ラット) で催奇形作用が報告されている<sup>3)</sup>。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。[乳汁中に分泌されることが報告されている。]

7. 小児等への投与

- (1) 自覚的並びに他覚的症狀の緩解, 乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法, 造血幹細胞移植の前治療の場合: 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。[「重要な基本的注意」の項参照]

- (2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合: 低出生体重児, 新生児, 乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児, 新生児に対しては使用経験がない。乳児, 幼児に対しては使用経験が少ない。(「重要な基本的注意」の項参照)]

8. 適用上の注意

- (1) 調製方法: 本剤は溶解後速やかに使用すること。
- (2) 筋肉内注射時: 筋肉内注射にあたっては, 下記の点に注意すること。

- 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児には注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき, 激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き, 部位をかえて注射すること。
- 4) 注射部位に疼痛, 硬結をみることがある。

9. その他の注意

本剤を投与した雄ラットを, 本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ, 胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある<sup>4)</sup>。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者 8 例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物 (4-ヒドロキシシクロホスファミド+アルドホスファミド) の薬物動態パラメータを表 1 に示す<sup>5)</sup>。(外国人によるデータ)

表 1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg)	n	Cmax (μg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (μg·hr/mL)
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

注 1: 活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。  
(測定法: 蛍光法) (mean±S.D.)

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表 2 に示す。(外国人によるデータ)

表 2 造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期 (hr)		P 値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p<0.0005	<sup>6)</sup>
4.7±1.3	2.8±0.4	p<0.02	<sup>7)</sup>
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	<sup>8)</sup>
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	<sup>9)</sup>

(mean±S.D.)

2. 分布

- (1) 分布容積: 0.763±0.161 L/kg (mean±S.D.)<sup>10)</sup> (外国人によるデータ)
- (2) (参考)

マウスに<sup>14</sup>C-標識シクロホスファミド 500mg/kg を腹腔内投与又は皮下投与した際の組織内濃度は, 血液, 肝では投与後 1 時間で最高濃度を示し, 腸を除く他の組織では, 2 時間まで増加し, その後減少した。腸では 4 時間で最高濃度を示した<sup>11)</sup>。

3. 代謝

- (1) 本剤は, 主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され, 活性化される。また, CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。(in vitro)<sup>12)</sup>

(2) 代謝物<sup>13)</sup>：4-ヒドロキシシクロホスファミド<sup>\*</sup>、アルドホスファミド<sup>\*</sup>、ホスファミドマスタード<sup>\*</sup>、アクロレイン、4-ケトシクロホスファミド、カルボキシホスファミド

(※：活性化代謝物)

#### 4. 排泄

(外国人によるデータ)

(1) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に、<sup>14</sup>C-標識シクロホスファミド 6.8~80mg/kg<sup>\*</sup>を静脈内投与した場合、尿中には投与量の約 62%が 2 日以内に、約 68%が 4 日以内に排泄された。また、糞便中には投与量の約 1.8%が 4 日以内に排泄され、呼気中には投与量の約 0.9~1.4%が 4 日以内に排泄された<sup>14)</sup>。

(※：一部承認外の高用量を含む。)

(2) 大部分は不活性化代謝物として尿中に排泄され<sup>13)</sup>、活性化代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%<sup>5)</sup>、未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった<sup>15)</sup>。

#### 5. その他

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド 12~24%<sup>13)</sup> (外国人によるデータ)

ラット吉田肉腫の試験において、短時間内に分裂像の減少、異常分裂像がみられ、細胞の膨化、核の崩壊、細胞質の融解を認めた<sup>20)</sup>。

#### 2. 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

- (1) マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 75mg/kg を腹腔内投与し、腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ、DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが DNA の方をより著明に抑制した<sup>21)</sup>。
- (2) マウス Ehrlich 癌 (腹水型) に 30, 60, 120mg/kg を腹腔内に投与した場合、いずれの投与量においても、腫瘍細胞分裂周期の G<sub>2</sub> 期 (分裂前期) に作用し、M 期 (分裂期) への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制した。なお、120mg/kg 投与群においては S 期 (DNA 合成期) にも作用した<sup>22)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：シクロホスファミド水和物 (JAN) [日局]

Cyclophosphamide Hydrate

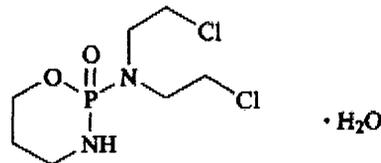
化学名：N,N-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-

1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P · H<sub>2</sub>O

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

酢酸 (100) に極めて溶けやすく、エタノール (95)、無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45~53℃

分配係数：4.27 [1-オクタノール/水]

#### 【包装】

注射用エンドキサン 100mg：10 瓶

注射用エンドキサン 500mg：1 瓶

#### 【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, 12, 217 [199302440]
- 2) Hows, J. M. et al. : Br. J. Cancer, 1984, 50, 753 [198402851]
- 3) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床, 1982, 16(2), 517 [198200663]
- 4) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- 5) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, 100, 95 [198101631]
- 6) Schuler, U. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1987, 20, 248 [198702539]
- 7) Schuler, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991, 40, 521 [200301577]
- 8) Fasola, G. et al. : Hematologica, 1991, 76, 120 [200301703]
- 9) Ren, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 64, 289 [200301553]
- 10) Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1984, 34(1), Nr. 3, 313 [198402886]
- 11) Rutman, R. J. : Proc. 3<sup>rd</sup>. Bielafelder Symposium, 1962, 105 [196200093]

#### 【臨床成績】

##### 1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

再評価結果における自覚的並びに他覚的症状の緩解による有効性評価対象例 (本剤の単独投与例) 4976 例の疾患別有効率は、次のとおりであった。

表 3 臨床成績

疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)	疾患名	有効例数/ 有効性評価 対象例数	有効率 (%)
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膀胱癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	—	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

##### 2. 造血幹細胞移植の前治療

- (1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血の有効性評価対象 66 例の患者に対して、他の前治療の併用下で、本剤 1 日 50~60mg/kg を 2~4 日点滴静注し、その後造血幹細胞移植を実施し、前治療薬剤の評価を実施した。
- (2) 本剤の骨髄抑制効果ありは 98.5% (65 例/66 例)、移植骨髄生着あり 97.0% (64 例/66 例)、前治療の総合効果は 95.5% (63 例/66 例) で、すぐれた有効性を示した。
- (3) 本剤は白血球数を速やかに減少 (300/mm<sup>3</sup>未満、平均 7.5 日) させ、その後白血球数 1000/mm<sup>3</sup>以上に比較的早く回復 (移植後平均 16.5 日) させることから、造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

#### 【薬効薬理】

##### 1. 薬理作用

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果 (*in vivo*)

マウスの Ehrlich 癌、Bashford 癌、ラットの吉田肉腫、Walker 癌、Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し、マウス L1210 白血病、ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている<sup>16)~19)</sup>。

(2) 細胞学的効果 (*in vitro*)

- 12) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53(23), 5629  
[199302712]
- 13) 藤田浩 : 抗癌剤の薬理動態, 1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社, 大阪
- 14) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, 33, 226 [197300522]
- 15) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, 26, 69 [198702357]
- 16) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, 21, 1412 [196100101]
- 17) 山口健二ほか : 基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
- 18) 桜井欽夫ほか : 最新医学, 1961, 16(6), 1729 [196100102]
- 19) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, 19, 986  
[195900062]
- 20) 海老名敏明ほか : 日本臨牀, 1961, 19(10), 1990 [196100005]
- 21) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493  
[196500117]
- 22) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497  
[196500116]

#### 【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター  
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
電話 0120-956-734  
FAX 06-6202-1541  
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

ドイツ バクスター社提携

製造販売元

**塩野義製薬株式会社**

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

⊙: バクスター社登録商標

EXJ 43 DA

(報道発表用)

1	販 売 名	ダカルバジン注用 100
2	一 般 名	ダカルバジン
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中にダカルバジン 100mg を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<p><b>1.悪性黒色腫</b> 通常成人では、ダカルバジンとして1日量 100~200mg を5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返し投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p><b>2.ホジキン病(ホジキンリンパ腫)</b> 通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして1日1回 375mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内投与し、13日間休薬する。これを2回繰り返すことを1コースとし、繰り返し投与する。 なお、年齢・症状により適宜減量する。</p> <p><b>3.褐色細胞腫</b> <u>通常成人では、シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において、ダカルバジンとして1日1回 600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。これを1コースとし、繰り返し投与する。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>悪性黒色腫 ホジキン病 (ホジキンリンパ腫) 褐色細胞腫</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付

※※201●年●月改訂(効能・効果、用法・用量追加、下線部分) (第9版)

※2009年12月改訂(薬事法改正に伴う「指定医薬品」の規制区分の廃止)

貯法：冷所保存

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

874219

抗悪性腫瘍剤

※ **副薬、  
処方せん医薬品\***

## ダカルバジン注用100

Dacarbazine Injection 100

注射用ダカルバジン

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21800AMX10040
薬価収載	2006年6月
販売開始	1986年 1月
再審査結果	1994年 3月
効能追加	ホジキン病(ホジキンリンパ腫)：2002年3月 褐色細胞腫：201●年●月
警告設定	201●年●月

### ※※【警告】

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

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

ダカルバジン注用100は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

有効成分	ダカルバジン	100mg
添加物	日局D-マンニトール	50mg
	日局クエン酸水和物	

#### 2. 製剤の性状

外観	規格pH域	浸透圧比
白色～微黄白色の多孔質の軽い塊	3.0～4.0	約0.4 (生理食塩液に対する比) 〔本剤1瓶(100mg)を注射用水10mLに溶解〕

### ※※【効能・効果】

悪性黒色腫

ホジキン病 (ホジキンリンパ腫)

褐色細胞腫

### ※※【用法・用量】

#### 1. 悪性黒色腫

通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。

これを1コースとし繰り返し投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

#### 2. ホジキン病(ホジキンリンパ腫)

通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして1日1回375mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈内投与し、13日間休薬する。

これを2回繰り返すことを1コースとし、繰り返し投与す

る。

なお、年齢・症状により適宜減量する。

#### 3. 褐色細胞腫

通常成人では、シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において、ダカルバジンとして1日1回600mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。

これを1コースとし、繰り返し投与する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 注射液の調製法：ダカルバジン100mgに、日局注射用水10mLを加えて溶解する。溶解後は遮光することが望ましい。
2. 点滴静注する場合は遮光すること。〔「8. 適用上の注意」の項2)の(3)、3)の(4)参照〕
3. 副作用がみられた場合は、その副作用が消失するまで休薬すること。
- ※※4. 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クレーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肝障害又は腎障害のある患者〔障害が悪化するおそれがある。また、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 2) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- 3) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・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。また、使用が長期にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- 2) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

- ※※5) 褐色細胞腫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：ダカルバジン(褐色細胞腫(傍神経節細胞腫を含む))」等)を熟読すること。

### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

### 4. 副作用

承認時及び使用成績調査において、940例中、副作用の発現例は740例(発現率78.7%)であった。主な副作用は嘔気312件(33.2%)、嘔吐290件(30.9%)、血管痛77件(8.2%)、肝機能障害57件(6.1%)、食欲不振48件(5.1%)等であった。(再審査終了時)

#### 1) 重大な副作用

- (1) アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (2) 汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、頻回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。
- (3) 肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害が報告されているので、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。

#### 2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT) 上昇	Al-P, LDH, 総ビリルビン上昇、血清総蛋白減少	
腎臓		BUN上昇、蛋白尿	
消化器	嘔吐、嘔気、食欲不振	下痢、胃痛	
精神神経系		ふらつき、口腔内しびれ感	顔面感覚異常
皮膚		脱毛、紅斑性発疹、蕁麻疹	光線過敏症
注射部位	血管痛	静脈炎	
※※ 循環器			高血圧、低血圧
その他		倦怠感、潮紅、頭痛、発熱	筋肉痛、インフルエンザ様症状

### 5. 高齢者への投与

高齢者では特に骨髄機能抑制があらわれやすく遷延化するおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、肝機能障害の発現にも留意すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット、ウサギ)の腹腔内投与で内臓奇形、化骨不全等の催奇形性が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

### 7. 小児等への投与

- 1) 悪性黒色腫：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)。
- 2) ホジキン病(ホジキンリンパ腫)：低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。「2. 重要な基本的注意」の項3) 4) 参照]

※※ 3) 褐色細胞腫：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(使用経験がない)。

### 8. 適用上の注意

#### 1) 投与経路

皮下、筋肉内投与はしないこと。

#### 2) 投与时

- (1) 静脈内投与により静脈炎、血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
- (2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
- (3) 本剤の血管痛を防止する目的で点滴静注する場合には、点滴経路全般を遮光して投与すること。(遮光すると血管痛が軽減されたという報告がある。)<sup>1) 2)</sup>

#### 3) 調製時

- (1) 本剤はヘパリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル等の他剤と混合すると結晶析出あるいは外観変化を生じることがあるので、混合同時投与を避けること。
- (2) 本剤の水溶液は、アルカリの添加により主薬が析出するおそれがある。
- (3) 溶解後速やかに使用すること。
- (4) 溶解後、更に希釈する場合には日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液を用いる。  
なお、希釈後も遮光し速やかに使用すること。

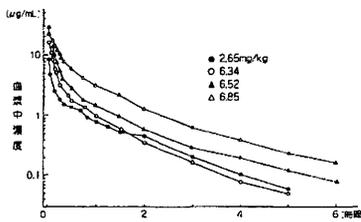
### 9. その他の注意

- 1) 長期投与した患者に急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。また、マウス、ラットに腹腔内投与した実験及びラットに経口投与した実験で腫瘍が発生したとの報告がある。
- 2) 外国において本剤を含む多剤併用療法により、性腺への影響(無精子症、無月経等)が認められたとの報告がある。<sup>3) 4)</sup>
- 3) マウスのリンホーマ細胞を用いた試験で変異原性が認められている。
- 4) 外国において化学療法、放射線療法による治療を受けたホジキン病(ホジキンリンパ腫)患者の長期生存例に、固形癌が発生したとの報告がある。<sup>5)</sup>

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度(参考:ドイツでの試験成績)<sup>6)</sup>

癌患者4名に各々ダカルバジン2.65、6.34、6.52、6.85mg/kgを5日間連日急速静脈内投与し、各患者の5日間の経時的測定結果を平均した血漿中濃度推移は、下図のとおりである。また、更に2名の測定結果を追加して算出した薬物動態パラメータは、下表のとおりである。



**薬物動態パラメータ**

半減期 (min)		Vd (L/kg)	CL (mL/min/kg)
T1/2 $\alpha$	T1/2 $\beta$		
2.9	41.4	0.632	15.4

**2. 分布**

●**体組織への分布** (参考: マウスでのデータ)<sup>7)</sup>  
 正常マウスにダカルバジン-2-<sup>14</sup>C 50mg/kgを腹腔内投与した場合、15分後の放射能は、小腸>肝臓>腎臓>大腸>胃の順に高い分布を示し、24時間目にも放射能が残存した。尿中には15分後までに投与量の5.9%、24時間後までに91.7%の放射能が排泄された。

●**蛋白結合率** (参考: 米国での試験成績)<sup>8)</sup>

添加濃度 ( $\mu$ g/mL)	血漿蛋白結合率 (%)
0.5~5	約20

**3. 代謝** (参考: 米国での試験成績)<sup>7)</sup>

癌患者にダカルバジン-2-<sup>14</sup>C 250mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与した場合の投与量に対する尿中代謝物の割合は、5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (AIC) (23.6%)のほか、ヒポキサンチン (3.7%)、キサンチン (1%)、尿酸 (5.4%)、アデニン (5.3%) が認められた。

**4. 排泄** (参考: 米国での試験成績)<sup>9)</sup>

癌患者3名にダカルバジン4.5mg/kgを静脈内投与した場合、24時間までに尿中に未変化体が投与量の22.2~23.0%、代謝物であるAICが14.9~28.6% (ダカルバジン換算) 排泄された。

**【臨床成績】**

**1. 悪性黒色腫**<sup>10)11)</sup>

承認時及び承認後の悪性黒色腫に対する臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は「固型がん化学療法直接効果判定基準」のPR以上を有効として算定した。(医薬品再審査資料, 1994年)

	症例数		有効率 (有効例/判定可能例)
	承認時	承認後	
単独	33	8	24.2% (8/33)
	62	169	29.4% (35/119)
併用	95	177	29.5% (36/122)
	177		

**2. ホジキン病 (ホジキンリンパ腫)**<sup>12)13)</sup>

本邦においてダカルバジンを含むC-MOPP/ABVd<sup>\*</sup>交代療法の臨床試験報告があり、その成績は米国の大規模な無作為化比較試験によるMOPP/ABVD交代療法の成績を再現している。なお、ダカルバジンの投与量は、C-MOPP/ABVd交代療法が250mg/m<sup>2</sup>/日であるのに対して外国のMOPP/ABVD交代療法が375mg/m<sup>2</sup>/日であり、C-MOPP/ABVd交代療法では減量されている。

\*: C-MOPP/ABVdのMに当たるメクロレタミンは、本邦で市販されていないことから、シクロホスファミド水和物を用いている。また、Bに当たるブレオマイシン塩酸塩は減量されている。

**【薬効薬理】**

**1. 抗腫瘍性**<sup>14)~16)</sup>

マウスによる実験で、B16メラノーマに対し延命効果を示し、またヌードマウス移植ヒトメラノーマSK-MEL-26、MeLa 3に対して腫瘍増殖抑制効果を示した。マウス白血病L1210、P815、L5178、L4946に対しても延命効果を示し、固型腫瘍ではSarcoma 180、Adenocarcinoma 755、Lymphosarcoma P1798に対しても腫瘍縮小効果を認めた。L1210のMTX、6-MP、6-TG耐性株、P815の5-FU耐性株に対しても有効であった。

**2. 作用機序**<sup>17)</sup>

- 1) 生体内代謝で生じるジアゾメタンを介して、アルキル化作用により抗腫瘍効果を発現すると考えられている。
- 2) 細胞周期に対する影響では低濃度の場合はG<sub>1</sub>期細胞、高濃度の場合はG<sub>2</sub>期細胞にも作用する。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

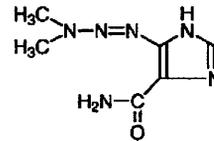
一般名: ダカルバジン Dacarbazine

化学名: 5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide

略名: DTIC又はDIC

分子式: C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O=182.18

化学構造式:



性状: 白色~淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性: 氷酢酸に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約204℃ (分解)

分配係数: logP<sup>1</sup> OCT=-0.20

[測定法: フラスコシェイキング法

n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液]

**【承認条件】**

本邦での小児ホジキン病 (ホジキンリンパ腫) 症例における本剤の安全性を確認することを目的とした市販後特別調査を実施すること。

**【包装】**

ダカルバジン注用100: 5瓶 (褐色瓶)

**【主要文献及び文献請求先】**

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- 1) 河原昌美, 他: 臨床薬理, 32, (1), 15, (2001) 014-478
- 2) Koriech O.M., et al.: Clinical Radiology, 32, 53, (1981) 006-853
- 3) Kulkarni S.S., et al.: Am. J. Clin. Oncol., 20, (4), 354, (1997) 014-479
- 4) Bonadonna G., et al.: Cancer, 36, 252, (1975) 006-250
- 5) Bhatia S., et al.: N. Engl. J. Med., 334, (12), 745, (1996) 014-480
- 6) Breithaupt H., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 9, 103, (1982) 006-155
- 7) Housholder G.E., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 179, (2), 386, (1971) 006-160
- 8) Loo T.L., et al.: Cancer Res., 28, 2448, (1968) 012-023
- 9) Skibba J. L., et al.: Biochemical Pharmacology, 19, 2043, (1970) 006-152
- 10) DTIC研究グループ: 臨床皮膚科, 36, (2), 183, (1982) 006-158
- 11) DTIC研究グループ: 癌と化学療法, 13, (5), 1940, (1986) 006-718
- 12) Takenaka T., et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 30, (3), 146, (2000) 014-265
- 13) Canellos GP., et al.: N. Engl. J. Med., 327, 1478, (1992) 014-264
- 14) 社内資料: 吾妻光彦, 他: DTICのメラノーマに対する抗腫瘍性
- 15) Montgomery J.A.: Cancer Treatment Reports, 60, (2), 125, (1976) 006-161
- 16) Venditti J.M.: Cancer Treatment Reports, 60, (2), 135, (1976) 006-162
- 17) Bono V.H.: Cancer Treatment Reports, 60, (2), 141, (1976) 006-159

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 ファクシマール 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

(新聞発表用)

1	販 売 名	オンコビン注射用 1mg
2	一般名	ピンクリスチン硫酸塩
3	申 請 者 名	日本化薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中にピンクリスチン硫酸塩 1mg を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. <u>白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）及び小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）の場合</u> 通常、ピンクリスチン硫酸塩として小児 0.05~0.1mg/kg、成人 0.02~0.05mg/kg を週 1 回静脈注射する。 ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。</p> <p>2. <u>多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なピンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量 0.4mg を 24 時間持続静脈注射する。これを 4 日間連続で行い、その後 17~24 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>3. <u>悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</u> ピンクリスチン硫酸塩として 1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を、2 回静脈注射する。1 回目の投与の 3 週間後に 2 回目の投与を行い、6~8 週を 1クールとし、投与を繰り返す。 ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。</p> <p>4. <u>褐色細胞腫の場合</u> <u>シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはピンクリスチン硫酸塩として、1 日 1 回 1.4mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈注射し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。</u> <u>ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。</u> <u>なお、患者の状態により適宜減量する。</u> (下線部追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>1. 白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）</p> <p>2. 悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）</p> <p>3. 小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）</p> <p>4. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫</p> <p>5. <u>褐色細胞腫</u> (下線部追加)</p>
7	備 考	<p>添付文書（案）を別紙として添付</p> <p>本剤は、褐色細胞腫に対し、シクロホスファミド水和物（塩野義製薬株式会社）及びダカルバジン（協和発酵キリン株式会社）と併用する CVD 療法として、学会等からの要望を受けたものであり、今回、褐色細胞腫に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請した。</p>

※※20●年●月改訂 6  
 ※2009年8月改訂 5

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤  
**オンコビン注射用 1mg**  
 Oncovin for Inj. 1mg  
 ビンクリスチン硫酸塩製剤

※(規制区分)  
 劇薬、処方せん医薬品\*  
 (貯法)  
 冷所保存  
 (使用期限)  
 3年 (バイアル及び外箱に表示)

承認番号	21300AMY00373
薬価収載	2001年9月
販売開始	2004年4月
再評価結果	1989年12月
効能追加	20●年●月

\*注意-医師等の処方せんにより使用すること

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

**【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)  
 1. 次の患者には投与しないこと  
 (1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者  
 (2) 脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病の患者  
 [「重要な基本的注意」の項参照]  
 2. 次の部位には投与しないこと  
 髄腔内  
 [「適用上の注意」(2) 投与経路の項参照]

**【組成・性状】**

1. 組成  
 オンコビン注射用 1mg は、1 バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ビンクリスチン硫酸塩	1mg
添加物・含有量	乳頭水和物	10mg

2. 製剤の性状

オンコビン注射用 1mg は、白色～微黄白色の凍結乾燥製剤である。

pH	4.0～6.0
浸透圧比	約 1 (本剤 1 バイアルを生理食塩液 10ml に溶解時)

(浸透圧比：日局生理食塩液に対する比)

※※【効能・効果】

1. 白血病 (急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む)
2. 悪性リンパ腫 (細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)
3. 小児腫瘍 (神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、辜丸胎児性癌、血管肉腫等)
4. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
 多発性骨髄腫  
 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
5. 褐色細胞腫

※※【用法・用量】

1. 白血病 (急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む)、悪性リンパ腫 (細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病) 及び小児腫瘍 (神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、辜丸胎児性癌、血管肉腫等) の場合  
 通常、ビンクリスチン硫酸塩として小児 0.05～

0.1mg/kg、成人 0.02～0.05mg/kg を週 1 回静脈注射する。  
 ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。

2. 多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合  
 ドキソルピシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量 0.4mg を 24 時間持続静脈注射する。これを 4 日間連続で行い、その後 17～24 日間休業する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。
3. 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合  
 ビンクリスチン硫酸塩として 1.4mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を、2 回静脈注射する。1 回目の投与の 3 週間後に 2 回目の投与を行い、6～8 週を 1クールとし、投与を繰り返す。  
 ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。
4. 褐色細胞腫の場合

シクロホスファミド水和物、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはビンクリスチン硫酸塩として、1 日 1 回 1.4mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈注射し、少なくとも 20 日間休業する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。

ただし、副作用を避けるため、1 回量 2mg を超えないものとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 外国では体重 10kg 以下の小児への初期投与量を 0.05mg/kg 週 1 回静脈注射すべきであるとされている。
- (2) ドキソルピシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24 時間持続静脈注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
- (3) 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩) においては、併用薬剤の添付文書及び関連文献 (「抗がん剤報告書:プロカルバジン塩酸塩 (脳腫瘍)」、「抗がん剤報告書:ビンクリスチン硫酸塩 (脳腫瘍)」等) を熟読すること。
- (4) 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クレーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前に α 遮断薬等を投与すること。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)  
 (1) 肝障害のある患者  
 [本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用が増強する可能性がある。]

- (2) 腎障害のある患者
- (3) 骨髄抑制のある患者  
[本剤には骨髄抑制作用がある。]
- (4) 感染症を合併している患者  
[本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。]
- (5) 神経・筋疾患の既往歴のある患者  
[末梢神経障害及び筋障害が強くあらわれることがある。]
- (6) 虚血性心疾患のある患者  
[心筋虚血症状が強くあらわれることがある。]
- (7) 水痘患者  
[致命的な全身障害があらわれることがある。]
- (8) 高齢者  
[「高齢者への投与」の項参照]

※※2.重要な基本的注意

- (1) 本剤の用量規制因子は神経毒性であり、用量依存的に重篤な末梢神経障害及び筋障害が起こることがあるので、使用に際しては、臨床症状、患者の状態を十分に観察し、また臨床検査（末梢神経伝達速度検査、握力測定、振動覚を含む知覚検査など）を定期的に行う。しびれ、麻痺、知覚異常等の異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。  
また、シャルコー・マリー・トゥース病の罹患歴、家族歴の調査等を行い、脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病が疑われる場合には本剤の投与を行わないこと。
- (2) 骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用（致命的な感染症及び出血）が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。  
また、骨髄抑制のある患者、感染症を合併している患者、長期間使用患者等のリスク患者では、副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、適切な治療設備（無菌室、簡易無菌室等）、G-CSF製剤、また抗生剤等の使用に関しても考慮すること。
- (3) 高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 治療時に腫瘍が崩壊する腫瘍崩壊症候群（腹部痛、血尿、高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、腎不全）を伴うことがある。特に治療開始後3~4週間は、血清尿酸値上昇を避けるため補液による尿量確保や尿のアルカリ化を促すとともに、頻繁に尿酸値や尿量を測定するなど、患者の状態を十分に観察し注意すること。
- (5) 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。
- (6) 本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、非可逆的な性腺障害（精子形成不全（無精子症等）、無月経等）が認められたとの報告があるので、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。
- (7) 本剤は脳血管閥門を十分に通過しないと考えられるので、白血病性中枢神経障害の合併が認められる症例に使用する場合には、他の療法を併用するなど適切な処置を行うこと。
- (8) ドキソルピシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、24時間持続静脈注射を実施する場合は、直接末梢静脈に投与すると

- 薬液の漏出による組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内にカテーテルを留置することによる感染症の合併に十分注意すること。
- (9) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分に注意すること。
- (10) 褐色細胞腫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：ビンクリスチン硫酸塩（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」）を熟読すること。

3. 相互作用

本剤の代謝は肝チトクローム P-450 3A が関与するとされていることから、肝チトクローム P-450 3A を阻害する薬剤との併用において、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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
アゾール系抗真菌剤 イトラコゾール、ミコナゾール等	本剤の筋神経系の副作用が増強することがあるので、副作用が発現した場合には、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は肝チトクローム P-450 3A により代謝される。アゾール系抗真菌剤は肝チトクローム P-450 3A を阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
フェニトイン	フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。	本剤は併用によりフェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。
神経毒性を有する薬剤 白金含有の抗悪性腫瘍剤等	神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害（難聴）が増強する可能性がある。	ともに神経毒性を有する。
L-アスパラギナーゼ	神経系及び造血器系の障害が増強する可能性がある。毒性を最小にとどめるために L-アスパラギナーゼ投与の 12~24 時間前に本剤を投与することが望ましい。	本剤投与の前に L-アスパラギナーゼを投与すると本剤の肝クリアランスを低下させる可能性がある。
マイトマイシン C	ビンカルカロイド製剤で、マイトマイシン C との併用時に呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋	機序不明

	梗塞、狭心症、脳梗塞等が発現したとの報告がある。	
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	肝を含む病巣への放射線照射を施行中の患者に、本剤を併用すると肝毒性が増強するとの報告がある。	機序不明

4. 副作用

〈概要〉

承認時における安全性評価対象例は、単独投与例 62 例及び併用投与例 125 例であった。そのうち認められた主な副作用はしびれ感 62 例 (33.2%)、脱毛 41 例 (21.9%)、下肢深部反射減弱・消失 20 例 (10.7%)、倦怠感 (3.7%)、四肢疼痛 (3.2%)、筋萎縮 (2.1%)、眩暈 (1.1%)、排尿困難 (1.1%) であった。

(1) 重大な副作用

- 末梢神経障害 (神経麻痺、筋麻痺、痙攣等) (頻度不明) : 運動性ニューロパチー (筋麻痺、運動失調、歩行困難、痙攣、言語障害、筋萎縮等)、感覚性ニューロパチー (知覚異常、知覚消失、しびれ感、神経痛、疼痛等)、自律神経性ニューロパチー (起立性低血圧、尿閉等)、脳神経障害 (視神経萎縮、味覚障害、眩暈、眼振等の平衡感覚障害等)、下肢深部反射の減弱・消失等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
- 骨髄抑制 (頻度不明) : 汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血があらわれることがある。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。なお、致命的な感染症 (敗血症、肺炎等) や臓器出血等に至った報告がある。
- 錯乱、昏睡 (頻度不明) : 倦怠感、錯乱、昏睡、神経過敏、抑うつ、意識障害等があらわれることがある。
- イレウス (頻度不明) : 腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 消化管出血、消化管穿孔 (頻度不明) : 消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり、致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。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。
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) : 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : アナフィラキシー様症状 (蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 心筋虚血 (頻度不明) : 心筋梗塞、狭心症、心電図上

虚血所見が発現したとの報告がある。

- 脳梗塞 (頻度不明) : 脳梗塞が発現したとの報告がある。
- 難聴 (頻度不明) : 一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。
- 呼吸困難及び気管支痙攣 (頻度不明) : 呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はビンカルカロイド製剤とマイトマイシン C との併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
- 間質性肺炎 (頻度不明) : 間質性肺炎があらわれることがあるので異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P 上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満
末梢神経障害	垂足、背痛、複視、排尿困難	
血液	白血球減少、貧血、顆粒球減少	血小板減少、出血傾向
消化器	便秘、腹痛、口内炎、悪心・嘔吐	食欲不振、下痢
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、Al-P 上昇等)	
過敏症	発疹	
皮膚	脱毛、発汗亢進	皮膚落屑
眼	一過性皮質盲	
循環器	低血圧、高血圧	
泌尿器	多尿	
その他	体重減少、発熱	

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。  
[動物実験で催奇形作用が報告されている。]
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。  
[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

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。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、重篤又は致命的な結果をもたらすとの報告がある。支持療法として次の処置を考慮すること。

- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の予防 (水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿細管に作用する利尿剤の投与)
- 抗痙攣剤の投与
- イレウスを予防するための浣腸及び下剤の使用 (症例によっては腸管減圧を行う。)
- 循環器系機能のモニタリング
- 血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。

# オンコピン注射用 1mg

ホリナート（ロイコポリン）を本剤の致死量が投与されたマウスに使用したところ有効であったとの報告がある。また、ホリナートがヒトにおいても本剤の過量投与の治療に有益であったとする症例報告もある。ホリナート 100mg を 3 時間ごとに 8 回投与し、その後は 6 時間ごとに少なくとも 8 回投与することが推奨されている。ホリナートの投与は支持療法と併せて行う。本剤は透析液中にほとんど流入せず体外除去のための血液透析は有効ではない。

## 9. 適用上の注意

### (1) 調製方法

- 1) 本剤 1 バイアルに通常、注射用水、生理食塩液又は 5% ブドウ糖注射液 10mL を加えて溶解する。  
本剤の注射液調製にあたり、注射用水、生理食塩液又は 5% ブドウ糖注射液以外の溶解液の使用は望ましくない。

- 2) 注射液調製後はすみやかに使用すること。

[保存剤を含有していないため。]

- 3) 眼には接触させないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗うこと。

[眼に入った場合重篤な刺激や角膜潰瘍が起こることがある。]

### (2) 投与経路

- 1) 静脈内注射にのみ使用すること。

- 2) 髄腔内には投与しないこと。

[外国で本剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告があるため、本剤を誤って髄腔内投与した場合は、死に至る麻痺の進行を阻止するよう直ちに救命措置を実施すること。]

### (3) 投与時

- 1) 1 回投与量を計算の上、次のいずれか適当な方法により投与する。

① 静脈内に補液中の管の途中から、1 分程度をかけて緩徐に注入する。(点滴容器内で他の薬剤と混合してはならない。)

② 直接静脈内に、1 分程度をかけて緩徐に注入する。

③ 中心静脈内に、カテーテルを留置して持続注入する。

- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、残量は他の静脈から投与すること。

## 10. その他の注意

本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性悪性腫瘍（白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等）が発生したとの報告がある。

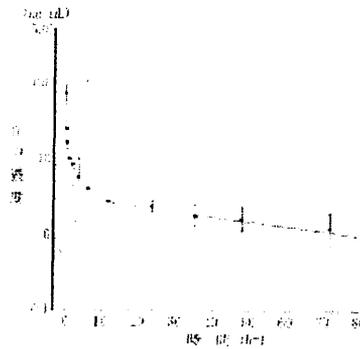
## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度(外国人のデータ)<sup>2)</sup>

急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各 2 例に本剤 2mg を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合、血中濃度が投与直後より急速に低下する  $\alpha$  期、比較的ゆるやかに低下する  $\beta$  期、更に非常に緩徐な低下を示す  $\gamma$  期の 3 相性のパターンで推移した。

投与量	n	T <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (hr)	T <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (hr)	T <sub>1/2<math>\gamma</math></sub> (hr)	消滅速度定数 (hr <sup>-1</sup> )
2mg i.v.	4	0.077 ± 0.034	2.27 ± 1.50	85.0 ± 68.9	0.085 ± 0.075

(平均 ± 標準偏差)



### 2. 分布(外国人のデータ)<sup>2)</sup>

急性骨髄性白血病及び悪性リンパ腫各 2 例に本剤 2mg を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合の薬物速度論的パラメータは以下の通りである。

投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg·hr)
2mg i.v.	4	8.42 ± 3.17	0.106 ± 0.061

(平均 ± 標準偏差)

### (参考)

ラットに <sup>3</sup>H-ビンクリスチン硫酸塩 1.0mg/kg を静脈内注射した場合、脾、甲状腺、副腎、大腸、小腸には血中の 20~70 倍の放射活性が分布し、ついで肺、腎、肝、骨髄（血中の 7~20 倍）が高く、脂肪細胞、眼球、脳では低値（血中の 0.2~1 倍）を示した<sup>3)</sup>。

### 3. 代謝

主要代謝部位：肝臓

肝チトクローム P-450 3A が関与するとされている<sup>4)</sup>。

### 4. 排泄(外国人のデータ)<sup>2)</sup>

悪性リンパ腫 4 例に、<sup>3</sup>H-ビンクリスチン硫酸塩 2mg (40  $\mu$ Ci/mg) を静脈内注射した後、放射活性を測定した結果、72 時間以内に糞中には投与量の約 69%、尿中には約 12% が排泄された。

## 【臨床成績】

全国 10 研究機関における承認時の臨床検討成績では、小児急性白血病、悪性リンパ腫及び小児腫瘍に高い寛解率を示した。

疾患名		治験例数	寛解例数	寛解率 (%)
白血病	急性白血病			
	小児	42	26	61.9
	成人	47	17	36.2
	小計	89	43	48.3
	慢性白血病(急性転化)	3	2	66.7
悪性リンパ腫	細網肉腫	21	15	71.4
	リンパ肉腫	16	10	62.5
	ホジキン病	19	16	84.2
	小計	56	41	73.2
小児腫瘍	神経芽腫	12	8	66.7
	ウィルムス腫瘍	2	2	
	睾丸胎児性癌	2	2	
	横紋筋肉腫	2	1	
	血管肉腫	1	1	
	骨肉腫	1	0	
	網膜芽腫	1	0	
	脂肪肉腫	1	0	
	副腎皮質癌	1	0	
	小計	23	14	60.9

- 注 1) : 寛解の判定は、すべて臨床医の報告に基づくものである。  
 注 2) : これらの臨床成績には、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与症例の場合も含まれている。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1) 動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果<sup>9)</sup>  
 本剤はマウスの P-1534 白血病、S-180 腹水型腫瘍及び B-82A 白血病に対して著明な生存日数の延長をもたらし、また、マウスの Ridgeway 骨肉腫に対しても、明らかな腫瘍増殖抑制効果を示した。  
 (2) 細胞学的効果<sup>7), 9)</sup>  
 細胞の有糸分裂の中期に紡錘体へ作用し、典型的な中期停止 (metaphase arrest) 像を示す。

2. 作用機序<sup>9)</sup>

本剤の作用機序の詳細はまだ明らかにされていないが、紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ピンクリスチン硫酸塩

Vincristine Sulfate

(初期には Leurocristine の名称で記載された。)

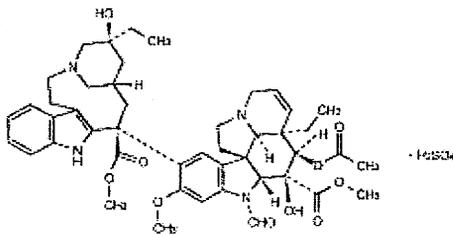
略号：VCR、LCR

化学名：Methyl (3a*R*, 4*R*, 5*S*, 5a*R*, 10b*R*, 13a*R*)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(5*S*, 7*S*, 9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-octahydro-3, 7-methano-3-azacycloundecino [5, 4-*b*] indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a, 4, 5, 5a, 6, 11, 12, 13a-octahydro-1*H*-indolizino [8, 1-*cd*] carbazole-5-carboxylate monosulfate

分子式：C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：923.04

構造式：



性状：ピンクリスチン硫酸塩は、白色～淡黄白色の粉末である。

水に極めて溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。吸湿性である。

【承認条件】

市販後の一定期間は、プロカルバジン塩酸塩、ニムスチン塩酸塩、ピンクリスチン硫酸塩の3剤を併用する抗がん剤併用療法を行った症例を、可能な限り全例収集し、有効性及び安全性を検討すること。

【包装】

1バイアル

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 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：ピンクリスチン硫酸塩 (褐色細胞腫 (傍神経節細胞腫を含む))
- 2) Nelson R. L. : Med. Pediatr. Oncol., 10, 115 (1982)
- 3) Owellen R. J. et al. : J. Med. Chem., 15, 894 (1972)
- 4) Zhou-Pan X. R. et al. : Cancer Res., 53, 5121 (1993)
- 5) Bender R. A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 22, 430 (1977)
- 6) Johnson I. S. et al. : Cancer Res., 23, 1390 (1963)
- 7) Cardinali G. et al. : Blood, 21 (1), 102 (1963)
- 8) Frei E. et al. : Cancer Res., 24, 1918 (1964)
- 9) Cancer 5th edition, 468-469 (1997), Lippincott-Raven

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部

営業本部 医薬品情報センター

(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号

(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)  
03-3237-5051

Ⓡ 登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	ハイドレアカプセル 500mg
2	一般名	ヒドロキシカルバミド
3	申請者名	ブリistol・マイヤーズ株式会社
4	成分・含量	ハイドレアカプセル 500mg (1カプセル中、ヒドロキシカルバミド 500mg 含有)
5	用法・用量	ヒドロキシカルバミドとして、通常成人1日 500mg~2,000mg を 1~3 回に分けて経口投与する。寛解後の維持には1日 500mg~1,000mg を 1~2 回に分けて経口投与する。 なお、血液所見、症状、年齢、体重により初回量、維持量を適宜増減する。 (変更なし)
6	効能・効果	慢性骨髄性白血病、 <u>本態性血小板血症、真性多血症</u> (下線部追加)
7	備考	本剤は、抗悪性腫瘍剤であるヒドロキシカルバミドのカプセル剤である。 添付文書(案)を別紙として添付

※※2013年X月改訂(第11版)  
※2010年1月改訂

日本標準商品分類番号

874229

貯法: 遮光・室温保存, 長期保存する場合は高温をさけること。  
使用期限: 3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

承認番号	20400AMY00227
薬価収載	1992年8月
販売開始	1992年8月
国際誕生	1966年3月
再審査結果	2007年3月
効能追加	2013年X月

※※

劇薬、処方せん医薬品  
注意—医師等の処方せんにより  
使用すること

抗悪性腫瘍剤  
**ハイドレア®カプセル 500mg**  
HYDREA® CAPSULES 500mg  
(ヒドロキシカルバミドカプセル)

※※

## 【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

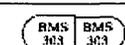
## 【組成・性状】

## 1. 組成

ハイドレアカプセル500mgは1カプセル中にヒドロキシカルバミド500mgを含有する。添加物として無水リン酸一水素ナトリウム、無水クエン酸、ステアリン酸マグネシウム及び乳糖水和物、また、カプセル本体にゼラチン、青色二号及び赤色三号を含有する。

## 2. 製剤の性状

製剤	色	内容物
ハイドレアカプセル500mg	ボディ: 帯紫赤色不透明 キャップ: 帯青緑色不透明	白色の粉末

形状	サイズ	識別コード
	0号 硬カプセル	BMS 303

## ※※【効能又は効果】

慢性骨髄性白血病, 本態性血小板血症, 真性多血症

## 【用法及び用量】

ヒドロキシカルバミドとして、通常成人1日500mg～2,000mgを1～3回に分けて経口投与する。寛解後の維持には1日500mg～1,000mgを1～2回に分けて経口投与する。なお、血液所見、症状、年齢、体重により初回量、維持量を適宜増減する。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者〔代謝機能が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎から排泄が遅れ、副作用が強くなる可能性がある。〕
- (3) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制を増悪させることがある。〕
- (4) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症を増悪させることがある。〕
- (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、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、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなる可能性があるため、投与は慎重に行うこと。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児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。

※※ (4) 本態性血小板血症、真性多血症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」<sup>1)~3)</sup>等を熟読すること。

## 3. 相互作用

## 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等を増強することがあるので、併用を行う場合、減量するなど用量に注意すること。	副作用が相互に増強される。

## 4. 副作用

## 副作用の概要

承認時: 425例

本剤の自他覚的副作用症状の発現率は5.6%(24/425)であり、主なものは発疹・皮疹が2.4%(10/425)、嘔気・嘔吐等

の消化器症状が2.1% (9/425)であった。  
 本剤の臨床検査値異常の発現率は3.8% (16/425)であり、ALT (GPT) 上昇1.9% (8/425), AST (GOT) 上昇0.9% (4/425), AI-P 上昇0.5% (2/425), ビリルビン上昇0.2% (1/425), クレアチニン上昇0.2% (1/425)であった。

使用成績調査：1,806例

副作用及び臨床検査値異常の発現率は27.9% (503/1,806)であり、主なものは血小板減少6.1%, 白血球減少4.4%, 貧血4.4%, ALT (GPT) 上昇4.2%, AST (GOT) 上昇3.7%, ヘモグロビン減少2.4%, 赤血球減少1.7%, AI-P 上昇1.5%等が認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄機能抑制：汎血球減少 (0.3%), 白血球減少 (4.4%), 好中球減少 (0.5%), 血小板減少 (6.1%), 貧血 (4.4%) (ヘモグロビン減少, 赤血球減少, ヘマトクリット値減少) 等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長, 減量, 休業, 中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎 (0.2%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱, 咳嗽, 呼吸困難, 胸部 X 線写真で浸潤影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。
- 3) 皮膚潰瘍 (0.7%)：本剤を長期に投与した症例で皮膚潰瘍 (下肢に好発する) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	0.1%~5%未満	0.1%未満
血液 <sup>注1)</sup>		出血	巨赤芽球症
消化器		下痢, 腹痛, 口内炎, 食欲不振, 胃炎, 嘔気, 嘔吐	便秘, 胃痛, 消化管潰瘍
肝臓		ビリルビン上昇, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇	黄疸
腎臓		BUN 上昇, クレアチニン上昇, 尿酸上昇	排尿困難
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹	蕁麻疹
皮膚		色素沈着, 脱毛, 紅斑, 爪変色, そう痒	皮膚及び爪萎縮, 鱗屑形成, 紫色丘疹, 皮膚乾燥, 発汗減少
精神神経系		頭痛, しびれ	眩暈, 舌のしびれ感, 眠気, 幻覚, 見当識障害, 痙攣
その他		発熱, 倦怠感, 浮腫, 関節痛, 筋肉痛	不快感, 悪寒

注1) 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, 休業, 中止等の適切な処置を行うこと。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔動物実験 (ラット) で催奇形作用が報告されている。〕

- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

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)。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- (1) 本剤の長期維持療法で皮膚癌が発生したとの報告がある。  
 ※(2) 真性多血症や血小板血症等の骨髄増殖性疾患で本剤の長期投与を受けている患者で二次性の白血病が報告されている。  
 (3) 本剤と抗レトロウイルス剤, 特にジダノシンとサニルブジンが併用された HIV 感染患者で, 死亡を含む重篤な肺炎, 肝障害及び高度の末梢神経障害が発現したとの報告がある。

【薬物動態】<sup>3), 4)</sup>

外国人による成績

1. 単回投与による血清中濃度及び排泄

患者にヒドロキシカルバミド 1,000mg を経口投与した場合, 本剤の血清中濃度は投与 1~3 時間後に 20~30 μg/mL の最高値を示し, その後緩徐に減少した。患者に本剤 26 又は 28mg/kg を経口投与した場合, 投与後 24 時間までの尿中排泄率は, 各々投与量の 53 及び 70% であった。

2. 反復投与による血清中濃度及び排泄

患者にヒドロキシカルバミド 26 又は 28mg/kg を 1 日 1 回, 6 日間反復経口投与した場合の 1 日目及び 6 日目の本剤の血清中濃度推移に変化は認められず, また, 患者にそれぞれ本剤 26, 28 及び 60mg/kg を経口投与した場合の投与後 24 時間までの各回の尿中排泄率は 49~76% を示し各個体で投与回数と関係なく一定であった。

【臨床成績】<sup>5), 6)</sup>

慢性骨髄性白血病に対する臨床試験の成績は奏効率 91.7%

(222/242) であり, そのうち完全寛解は 54.1% (131/242) であった。

【薬効薬理】

1. 可移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果<sup>7), 8)</sup>

- (1) L1210 白血病細胞を移植したマウスに対して優れた抗腫瘍効果を示した他, 軽度ではあるが各種可移植性腫瘍に対しても抗腫瘍効果が認められた。  
 (2) 他剤耐性白血病に対する抗腫瘍効果  
 8-アザグアニン, メトトレキサート及び 2-アミノ-6-プリンチオールの各々に耐性を獲得した L1210 白血病細胞を移植したマウスに対して優れた抗腫瘍効果が認められた。

2. 作用機序<sup>9)-11)</sup>

本剤は細胞周期上の S 期の細胞に作用し, リボヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドに変換する酵素であるリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより DNA の合成を阻害するとされている。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒドロキシカルバミド (Hydroxycarbamide)  
化学名：ヒドロキシ尿素 (Hydroxyurea)  
構造式：H<sub>2</sub>NCONHOH  
分子式：CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：76.05  
融点：133℃以上 (分解)  
性状：ヒドロキシカルバミドは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及び熱エタノール (95) に溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

### 【包装】

ハイドレアカプセル 500mg：100 カプセル (PTP)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### ※※主要文献

- 1) 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：ヒドロキシカルバミド (本態性血小板血症)
- 2) 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：ヒドロキシカルバミド (真性多血症)
- 3) B. H. Bolton, et al. : Cancer Chemother. Rep., 46, 1 (1965)
- 4) J. D. Davidson, et al. : Cancer Chemother. Rep., 27, 97 (1963)
- 5) 浦部晶夫ほか：医学と薬学, 24(6), 1571 (1990)
- 6) 浦部晶夫ほか：医学と薬学, 26(2), 399 (1991)
- 7) J. Wepierre, et al. : 社内資料
- 8) B. Stearns, et al. : J. Med. Chem., 6, 201 (1963)
- 9) V. Bianchi, et al. : J. Biol. Chem., 261(34), 16037 (1986)
- 10) C. W. Young, et al. : Cancer. Res., 27, 526 (1967)
- 11) R. C. Donehower : Cancer Chemotherapy-Principles & Practice. B. A. Chabner, J. M. Collins, ed., J. B. Lippincott Company (Philadelphia), 225-233 (1990)

#### 文献請求先

ブリistol・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部  
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1  
(TEL) 0120-093-507

©登録商標

製造販売元 **ブリistol・マイヤーズ株式会社**  
東京都新宿区西新宿 6-5-1