

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部
議事第2次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品アレグラドライシロップ5%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、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
(資料No.1)
- 議題2 医薬品イナビル吸入粉末剤20mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.2)
- 議題3 医薬品ジオトリフ錠20mg、同錠30mg、同錠40mg及び同錠50mg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、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
(資料No.3)
- 議題4 医薬品シダトレンスギ花粉舌下液200JAU/mLボトル、同舌下液2,000JAU/mLボトル及び同舌下液2,000JAU/mLパック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、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
(資料No.4)
- 議題5 医薬品ノボエイト静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用1500、同静注用2000及び同静注用3000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、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
(資料No.5)
- 議題6 医薬品メロペン点滴用バイアル0.25g、同点滴用バイアル0.5g及び同点滴用キット0.5gの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.6)
- 議題7 医薬品ザイザルシロップ0.05%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、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
(資料No.7)
- 議題8 医薬品アドセトリス点滴静注用50mg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、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
(資料No.8)

- 議題9 バンデタニ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
(資料No.9)
- 議題10 MEK162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
(資料No.10)
- 議題11 LGX818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
(資料No.11)
- 議題12 ポスチニブ水和物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
(資料No.12)
- 議題13 ヒトC1インヒター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
(資料No.15)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品エルプラット点滴静注液50mg、同点滴静注液100mg及び同点滴静注液200mg、カンプト点滴静注40mg及び同点滴静注100mg、トポテシン点滴静注40mg及び同点滴静注100mg、アイソボリン点滴静注用25mg及び同点滴静注用100mg、レボホリナート点滴静注用25mg「ヤクルト」及び同点滴静注用100mg「ヤクルト」並びに5-FU注250mg及び同注1000mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.13-1)
(資料No.13-2)
(資料No.13-3)
(資料No.13-4)
(資料No.13-5)
(資料No.13-6)
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
(シングレア錠10mg、同チュアブル錠5mg、キプレス錠10mg、同チュアブル錠5mg)
(資料No.14-1)
(ジスロマック錠600mg)
(資料No.14-2)

4. その他

5. 閉会

平成25年11月18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	アレグラドライシロップ5%	サノフィ(株)	製販	承認	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)に伴うそう痒を効能・効果とし、6カ月以上7歳未満の小児の用法・用量及びドライシロップ製剤を追加とする新用量・剤型追加に係る医薬品	-	4年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	イナビル吸入粉末剤20mg	第一三共(株)	製販	一変	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の予防の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	残余(平成30年9月9日まで)	原体:非該当 製剤:非該当
審議	ジオトリブ錠20mg 同 錠30mg 同 錠40mg 同 錠50mg	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	製販 製販 製販	承認 承認 承認	アファチニブマレイン酸塩	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
審議	シダトレンスギ花粉 舌下液200JAU/mLボトル 同 舌下液2,000JAU/mLボトル 同 舌下液2,000JAU/mLバック	鳥居薬品(株)	製販 製販	承認 承認	標準化スギ花粉エキス原液10,000JAU/mL	スギ花粉症(減感作療法)を効能・効果とする新投与経路医薬品	-	6年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	ノボエイト静注用250 同 静注用500 同 静注用1000 同 静注用1500 同 静注用2000 同 静注用3000	ノボ ノルディスクファーマ(株)	製販 製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認	ソロクトコグアルファ(遺伝子組換え)	血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	メロペン点滴用バイアル0.25g 同 点滴用バイアル0.5g 同 点滴用キット0.5g	大日本住友製薬(株)	製販 製販	一変 一変	メロペネム水和物	一般感染症の内、化膿性髄膜炎の用法・用量を変更とする新用量医薬品	-	4年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	ザイザルシロップ0.05%	グラクソ・スミスクライン(株)	製販	承認	レボセチリジン塩酸塩	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を効能・効果とし、6カ月以上7歳未満の小児の用法・用量及びシロップ製剤を追加とする新用量・剤型追加に係る医薬品	-	残余(平成30年10月26日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:非該当
審議	アドセトリス点滴静注用50mg	武田薬品工業(株)	製販	承認	ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)	再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫を効能・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 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
報告	(1)エルプラット点滴静注液50mg (2) 同 点滴静注液100mg (3) 同 点滴静注液200mg (4)カンプト点滴静注40mg (5) 同 点滴静注100mg (6)トボテン点滴静注40mg (7) 同 点滴静注100mg (8)アインボリン点滴静注用25mg (9) 同 点滴静注用100mg (10)レボホリナート点滴静注用25mg「ヤクルト」 (11) 同 点滴静注用100mg「ヤクルト」 (12)5-FU注250mg (13) 同 注1000mg	(1)~(5) (10)(11) (株)ヤクルト本社 (6)(7) 第一三共(株) (8)(9) ファイザー(株) (12)(13) 協和発酵キリン(株)	製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変	(1)~(3) オキサリプラチン (4)~(7) イリノテカン塩酸塩水和物 (8)~(11) レボホリナートカルシウム (12)(13) フルオロウラシル	治癒切除不能な膵癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	迅速審査優先審査	-	原体: (1)~ (3)(12)(13)毒薬 (4)~(7)劇薬 製剤: (1)~(3)毒薬 (4)~ (7)(12)(13)劇薬

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
サノフィ株式会社	アレグラドライシロップ 5%	新規 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	フェキソフェナジン塩酸塩	
効能・効果	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	
用法・用量	通常、6 ヶ月以上 2 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 15 mg（ドライシロップとして 0.3 g）、2 歳以上 12 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 30 mg（ドライシロップとして 0.6 g）、12 歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60 mg（ドライシロップとして 1.2 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。 通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60 mg（ドライシロップとして 1.2 g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。	
申請年月日	平成 24 年 4 月 26 日	
再審査期間	4 年（新用量・新剤型）	
承認条件	直後調査	
その他		
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、ヒスタミン H1 受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬である。 ・ 本薬は、サノフィ社（当時 Marion Merrell Dow, Inc.）が開発し、Eurand 社（現 Aptalis 社：イタリア）の製造技術を用いて、ドライシロップ製剤としたもの。 ・ 海外では、小児用の剤形として経口懸濁液が承認されており、本剤と同一処方の製剤は開発されていない。本薬の錠剤及び経口懸濁液が、27 の国及び地域で小児に対して承認されている。（2012 年 3 月現在）。 ・ 今回の申請は、小児等の服用に適した剤型であるドライシロップ剤を追加するとともに、新たに、生後 6 か月以上 7 歳未満の小児に対する用法・用量を設定するもの。（錠剤（OD 錠含む。）は、7 歳以上の用法・用量が設定されている。） ・ 類薬は、小児に対する適応を有するクラリチンドライシロップ、アレロック顆粒、ジルテックドライシロップ等。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
第一三共株式会社	イナビル吸入粉末剤 20mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	
効能・効果	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防 (下線部今回追加)	
用法・用量	<p>・治療に用いる場合</p> <p>成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。 小児：10歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。</p> <p>10歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。</p> <p>・予防に用いる場合</p> <p><u>ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを1日1回、2日間吸入投与する。</u></p> <p>(下線部今回追加)</p>	
申請年月日	平成24年11月15日	
再審査期間	4年間(新効能・新用量医薬品)	
承認条件	直後調査	
その他		
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・インフルエンザウイルスが感染すると、細胞内で増殖し、他の細胞に伝播していくが、本剤は、A型及びB型インフルエンザウイルスが伝播するために必要なノイラミニダーゼを阻害することにより、ウイルス増殖を抑制する。 ・本剤は、第一三共株式会社が開発し、本邦では、2010年「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療」の適応で承認されている。 ・海外では、治療及び予防のいずれの効能でも承認されていない。 ・類薬は、インフルエンザウイルスの予防の適応を有するタミフルカプセル、リレンザ吸入。 ・インフルエンザ感染予防はインフルエンザワクチンが基本であるが、ワクチン株と流行株がマッチしない場合があるなどの問題がある。 ・本剤は、重症化リスクの高い高齢者などの家族が発症した場合や、パンデミック発生直後の予防手段としての選択肢を増やすもの。 	

申請品目の概要

申 請 者	販 売 名	取 扱 い
日本ベーリンガー インゲルハイム株式会社	ジオトリフ錠 20mg、同錠 30mg、 同錠 40mg、同錠 50mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一 般 名	アフアチニブマレイン酸塩（新有効成分）	
効 能 ・ 効 果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	
用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアフアチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の症状により適宜増減するが、1日1回50mgを超えないこと。	
申 請 年 月 日	平成24年11月30日	
再 審 査 期 間	8年（新有効成分）	
承 認 条 件	直後調査	
そ の 他	—	
審査上の論点	<p>【概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本邦では、2007年度の肺癌の全国罹患数は93,400人という報告がある（全国がん罹患モニタリング集計（国立がん研究センター））。また、2010年の部位別がん死亡数では男女とも1位である。 ・ 肺癌は組織学的に非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）と小細胞肺癌の2つに大別されるが、NSCLCは肺癌の約85%を占める。さらにそのうち、上皮細胞増殖因子受容体（Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」）遺伝子変異している患者の割合は約40%という報告があることから、「EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌」に係る患者数は、約30,000人と推計される。（なお、本申請の効能・効果である“手術不能又は再発”の患者数はさらに少ない。） ・ 本薬は、EGFR等のチロシンキナーゼの活性化（リン酸化）を阻害することで、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。 ・ 本邦では、EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する効能・効果を有する類薬として、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブがある。 ・ 海外では、Boehringer Ingelheim 社（ドイツ）により開発されており、欧州では2012年8月に承認申請が行われ、2013年9月に承認されている。米国ではBoehringer Ingelheim Pharmaceuticals 社により2012年11月に承認申請が行われ、2013年7月に承認されている。 ・ なお、2013年8月末時点において、本薬はEGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に関する適応にて、欧米を含む3カ国・地域で承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
鳥居薬品株式会社	①シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル ②同舌下液 2,000JAU/mL ボトル ③同舌下液 2,000JAU/mL パック	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	標準化スギ花粉エキス原液（新投与経路）	
効能・効果	スギ花粉症（減感作療法）	
用法・用量	1.増量期（1～2週目） 通常、増量期として投与開始後2週間、以下の用量を1日1回、舌下に滴下し、2分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがい・飲食を控える。	
	1週目増量期	2週目増量期
	本剤 200 JAU/mL	本剤 2000 JAU/mL
	1日目：0.2 mL	1日目：0.2 mL
	2日目：0.2 mL	2日目：0.2 mL
	3日目：0.4 mL	3日目：0.4 mL
	4日目：0.4 mL	4日目：0.4 mL
	5日目：0.6 mL	5日目：0.6 mL
	6日目：0.8 mL	6日目：0.8 mL
	7日目：1 mL	7日目：1 mL
	2.維持期（3週目以降） 増量期終了後、維持期として、本剤 2,000 JAU/mL を1日1回 1 mL、舌下に滴下し、2分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがい・飲食を控える。	
申請年月日	①・②平成24年12月25日、③平成25年3月22日	
再審査期間	6年（新投与経路）	
承認条件	直後調査、流通制限	
その他	医薬品事前評価相談実施品目	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、スギ花粉から抽出したエキスの舌下液剤であり、スギに感作された患者に投与することにより、アレルギー症状の発現を抑制するアレルゲン免疫療法薬。 ・ 類薬はない。（皮下注射液は国内承認済み） ・ 海外での承認はない。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ノボエイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）（新有効成分）	
効能・効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制	
用法・用量	<p>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。</p> <p>通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。</p>	
申請年月日	平成 24 年 12 月 27 日	
再審査期間	8 年（新有効成分）	
承認条件	直後調査	
その他	なし	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）は、血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、日本人患者数は 4600～4700 名と報告されている。FVIII の欠乏は、重篤な出血症状を呈する場合があります。欠乏している FVIII を本剤の投与により補い、出血時や手術時等に止血を行う。 ・ 海外では、欧州及び米国では、2012 年 10 月 15 日に承認申請が行われ、2013 年 10 月 16 日に米国で承認を取得しているのみである。 ・ 血友病 A に関する効能を有する類薬として、ヒト血漿由来製剤では、クロスエイト M、クロスエイト MC、コンファクト F、また、組換え製剤ではコージネイト、アドベイトが本邦で承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
大日本住友製薬株式会社	①メロペン点滴用バイアル 0.25g、同点滴用バイアル 0.5g ②メロペン点滴用キット 0.5g	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	メロペネム水和物	
効能・効果	<p>1. 一般感染症</p> <p><適応菌種></p> <p>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（ブランハメラ）・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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シェードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p><適応症></p> <p>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</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p> <p style="text-align: right;">（変更なし）</p>	
用法・用量	<p>本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。</p> <p>1. 一般感染症</p> <p><u>化膿性髄膜炎以外の一般感染症</u></p> <p>通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g（力価）を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回1g（力価）を上限として、1日3g（力価）まで増量することができる。</p> <p>通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g（力価）を超えないこととする。</p> <p><u>化膿性髄膜炎</u></p> <p>通常、成人にはメロペネムとして、1日6g（力価）を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。</p> <p>通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg（力価）/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜減量する。ただし、成人における1日用量6g（力価）を超えないこととする。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p> <p>通常、成人にはメロペネムとして、1日3g（力価）を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。</p>	

	<p>通常、小児にはメロペネムとして、1日 120mg (力価) /kg を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量 3g (力価) を超えないこととする。</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加、取消線部削除)</p>
申請年月日	平成 25 年 1 月 22 日
再審査期間	4 年 (新用量)
承認条件	直後調査
その他	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 化膿性髄膜炎は、脳を取り囲む髄膜に細菌が感染することによって起こる疾患で、嘔吐、意識障害、けいれんなどを引き起こし、原因となる細菌によっては、約 3 人に 1 人が命を落とすか後遺症を残すとも言われる (推定患者数 500 人/年)。 ・ 本剤は、化膿性髄膜炎の原因となる肺炎球菌などの細菌の細胞膜を破壊することで効果を示す。 ・ 本剤は住友製薬株式会社 (現 大日本住友製薬株式会社) が開発し、本邦においては、1995 年に各種適応菌種及び適応症を効能・効果として承認を取得した後、2004 年に小児の用法・用量、化膿性髄膜炎及び髄膜炎菌の追加、2010 年に発熱性好中球減少症の追加及び 2011 年に一般感染症の重症・難治性感染症における上限用量の変更) に係る承認を取得している。 ・ 海外では、本剤は 100 カ国以上で承認されており、化膿性髄膜炎に対する 6g 用量については、少なくとも欧米で承認されている (2013 年 9 月現在)。 ・ 類薬は、化膿性髄膜炎に対する適応を有するフィニバックス点滴静注用、カルベニン点滴用。 ・ 髄膜は薬剤が届きにくい部位にあるため、本剤の用量を増やすことで、薬剤が患部に届きやすくなる。

申請品目の概要

申 請 者	販 売 名	取 扱 い
グラクソ・スミスクライン株式会社	ザイザルシロップ 0.05%	新規 部会：審議／分科会：文書報告
一 般 名	レボセチリジン塩酸塩	
効 能 ・ 効 果	<p>[成人] アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症</p> <p>[小児] 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）に伴うそう痒</p>	
用 法 ・ 用 量	<p>[成人] 通常、成人には1回 10 mL（レボセチリジン塩酸塩として 5 mg）を1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日 20 mL（レボセチリジン塩酸塩として 10 mg）とする。</p> <p>[小児] 通常、6ヵ月以上1歳未満の小児には1回 2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として 1.25 mg）を1日1回経口投与する。 通常、1歳以上7歳未満の小児には1回 2.5 mL（レボセチリジン塩酸塩として 1.25mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 通常、7歳以上15歳未満の小児には1回 5 mL（レボセチリジン塩酸塩として 2.5 mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。</p>	
申 請 年 月 日	平成 25 年 3 月 21 日	
再 審 査 期 間	平成 30 年 10 月 26 日まで（新用量、新剤型。ザイザル錠 5 mg の残余期間）	
承 認 条 件	直後調査	
そ の 他		
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、ヒスタミン H1 受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬である。 ・ 本薬は、グラクソ・スミスクライン株式会社（GSK 社）が UCB 本社と共同開発し、2010年に錠剤が承認されている。 ・ 海外では、シロップ剤は100以上の国で承認されている（2012年11月現在）。 ・ 今回の申請は、小児等の服用に適した剤型であるシロップ剤を追加するとともに、新たに、生後6か月以上7歳未満の小児に対する用法・用量を設定するもの。（錠剤は、7歳以上の用法・用量が設定されている。） ・ 類薬は、クラリチンドライシロップ、アレロック顆粒、ジルテックドライシロップ等。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
武田薬品工業株式会社	アドセトリス点滴静注用 50mg	新規承認 部会：審議/分科会：報告
一般名	ブレントキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）（新有効成分）	
効能・効果	再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 未分化大細胞リンパ腫	
用法・用量	通常、成人には、ブレントキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回 1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。	
申請年月日	平成 25 年 3 月 22 日	
再審査期間	10 年（新有効成分、希少疾病用医薬品）	
承認条件	直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ ホジキンリンパ腫（以下、「HL」）及び未分化大細胞リンパ腫（以下、「ALCL」）は、ともに悪性リンパ腫の一種で、HL は若年層（15～30 歳）に多くみられる一方、ALCL の好発年齢は二峰性の分布を示し、一般に第 1 のピークは 30 歳までに、第 2 のピークは 60 歳以降に認められる。本邦での患者数はいずれも、約 1,000 人と推定される。 ・ 本薬は、抗 CD30[*]モノクローナル抗体と微小管阻害剤の抗体薬物複合体であり、腫瘍細胞に発現する CD30 に対して選択的に結合することで細胞内に取り込まれ、微小管阻害剤がアポトーシスを誘導すること等により、抗腫瘍作用を示す。 <ul style="list-style-type: none"> ※ CD30 は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーに属する糖蛋白質である。 HL や ALCL 等の細胞表面に発現が認められ、アポトーシス誘導作用を持つことなどにより、新たな治療の標的として注目されている。 ・ 本邦では、悪性リンパ腫に関する効能・効果を有し、本剤と臨床的位置付けが近い類薬として、ビクリスチン硫酸塩があるものの、標準的治療薬としては確立されていない。 ・ 本薬は、米国 Seattle Genetics 社により創製された。ホジキンリンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫に関する効能・効果について、米国では Seattle Genetics 社により 2011 年 2 月に申請され、2011 年 8 月に承認されている。また、欧州では武田薬品の子会社^{**}により、2011 年 5 月に申請され、2012 年 10 月に承認されている。なお、2013 年 8 月時点において、欧米を含む 5 つの国又は地域で承認されている。 <ul style="list-style-type: none"> ※※ Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.社 	

申請品目の概要

申 請 者	販 売 名	取 扱 い
①②⑤株式会社ヤクルト本社 ③第一三共株式会社 ④協和発酵キリン株式会社 ⑥ファイザー株式会社	①エルプラット点滴静注液 50mg、同点滴静注液 100mg、同点滴静注液 200mg ②カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg ③トポテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg ④5-FU 注 250mg、同注 1000mg ⑤レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」、同点滴静注用 100mg「ヤクルト」 ⑥アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg	一部変更 部会：報告／分科会：－
一 般 名	①オキサリプラチン ②③イリノテカン塩酸塩水和物 ④フルオロウラシル ⑤⑥レボホリナートカルシウム	
効 能 ・ 効 果	別紙参照（いずれも、膵癌に関する効能・効果）	
用 法 ・ 用 量	別紙参照	
申 請 年 月 日	平成 25 年 5 月 31 日	
再 審 査 期 間	－（①：新効能、②～⑥：新効能、新用量）	
承 認 条 件	－	
そ の 他	迅速審査、優先審査 未承認薬等検討会議での検討を踏まえ、開発要請されたもの	
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 膵癌は、早期発見が非常に困難な上に進行が早く、治癒切除可能な症例は全体の約 40%にすぎない。また、治癒切除を行ったとしても、その大半が再発するため、5 年生存率は治癒切除例でも約 13%の極めて予後が悪い疾患である。2011 年の膵癌による死亡者数は約 29,000 人であり、その数は年々増加している。 ・ 本申請は、膵癌に対する 4 剤※併用による「FOLFIRINOX 療法」に関する効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請である。 ※ ①オキサリプラチン、②イリノテカン塩酸塩水和物、③フルオロウラシル、④レボホリナートカルシウム ・ 本邦では、膵癌に関する効能・効果を有する薬剤として、ゲムシタビン塩酸塩、エルロチニブ塩酸塩、TS-1 等があるものの、治療選択肢は少なく、その有効性は限られている。 ・ 2013 年 9 月時点において、膵癌に対して FOLFIRINOX 療法に関する用法・用量で承認されている国又は地域はないが、米国及び欧州では標準療法として位置づけられている。 	

希少疾病用医薬品の概要

名 称	バンデタニブ
申 請 者	アストラゼネカ株式会社
予定される効能・効果	甲状腺癌
疾 病 の 概 要	甲状腺癌は、分化癌（主に乳頭癌、濾胞癌）、髓様癌、未分化癌等に分類され、このうち乳頭癌が92.5%を占める。40歳以上に多発し、男女比では1：4と女性に多い。のどのしこりのほか、のどの痛み、嚥下障害等が症状として表れる。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	推定 29,000 人（5万人未満を満たす）
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺癌の治療法は病型により異なり、分化癌及び髓様癌については手術が第一選択であり、また、未分化癌については全身化学療法と放射線外照射の集学的治療が行われている。また、一部の患者では放射性ヨウ素内用療法などが行われるものの、それ以外は確立した標準的な治療法はなく、治療選択肢が極めて限られている。 ・ 甲状腺癌の治療薬はブレオマイシン等があるが、国内診療ガイドラインに記載はなく、医療現場での使用実態はほとんどないと考えられる。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<p>【海外の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は甲状腺髓様癌治療薬として米国とEUで承認されている。 ・ 甲状腺分化癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験が実施されている。 <p>【国内の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺髓様癌患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験が実施されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	LGX818	MEK162
申 請 者	ノバルティス ファーマ株式会社	
予定される効能・効果	BRAF ^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫	NRAS 又は BRAF ^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫
疾 病 の 概 要	悪性黒色腫は、皮膚に発生する癌であり、進行が最も早い悪性腫瘍の1つである。皮膚癌による死亡の45%を悪性黒色腫が占めている。	
<p style="text-align: center;">○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 		
患 者 数	推定 5,000 人（5万人未満を満たす）	
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性黒色腫に対する治療は、早期の場合、外科的切除が行われ、予後は良好であるが、外科的切除が適応とならない場合には化学療法が行われ、予後は不良である。 ・ 本邦では、化学療法としてダカルバジン単剤投与が標準治療とされているが、治療成績は満足できるものではなく、ダカルバジン以上の効果を示す治療薬もない。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>	
開 発 の 可 能 性	<p>【LGX818】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国際共同第Ⅰ相試験が実施された。 <p>【MEK162】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 海外第Ⅱ相試験が実施された。 ・ 国際共同第Ⅲ相試験が実施されており、日本からも参加している。 <p>【LGX818+MEK162 併用】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験が実施された。 ・ 国際共同第Ⅲ相試験が実施されており、日本からも参加している。 <p>以上より、LGX818、MEK162 ともに開発の可能性は高いと考えられる。</p>	

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ボスチニブ水和物
申 請 者	ファイザー株式会社
予定される効能・効果	前治療薬に抵抗性または不耐容の慢性骨髄性白血病
疾 病 の 概 要	慢性骨髄性白血病は、白血球・赤血球・血小板などのもととなる造血幹細胞に異常が起こる疾患である。初期は無症状であるものの、病気の進行とともに、主に白血球や血小板が過剰に作られ、全身の倦怠感や、腹部の膨満感、貧血などの症状が現れる。造血幹細胞の増殖のみならず成長にも異常を生じる急性期に至ると、予後は極めて不良となる。
<p style="text-align: center;">○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	推定 1,500 ～ 2,250 人（5万人未満を満たす）
医 療 上 の 必 要 性	現在、慢性骨髄性白血病の1次治療の選択肢として、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ等の治療薬又は造血細胞移植等がある。一般に、最も早く承認されたイマチニブをはじめとした薬剤による治療を受ける患者が多いが、これらの薬剤で十分な治療効果の得られない（薬剤抵抗性の）患者や、骨髄抑制等の副作用により投与中断や減量が必要な（薬剤不耐容の）患者が存在することから、2次治療以降の新たな治療選択肢が求められており、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	<p>【海外の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、米国（2012年9月）とEU（2013年3月）で承認されている。 ・ 海外第Ⅰ／Ⅱ相試験が実施されている。 <p>【国内の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験が実施されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ヒト C1 インヒビター
申 請 者	パレクセル・インターナショナル株式会社
予定される効能・効果	遺伝性又は自然突然変異による C1 インヒビター欠損症患者における血管性浮腫発作の予防のための長期 C1 インヒビタータンパク補充療法、及び長期 C1 インヒビタータンパク補充療法中に発症する血管性浮腫発作の治療
疾 病 の 概 要	C1 インヒビターは血管拡張や血管透過性を高めるペプチドの産生調節などに関与する血漿セリンプロテアーゼインヒビターの一つである。このインヒビターの活性が欠損することにより、非常に強力な血管透過性亢進作用をもつブラジキニンの活性化に抑制がかからず、血管性浮腫が発生し、喉頭や顔面などに腫脹が起こる。
<p>○希少疾病用医薬品指定の条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	推定 52～132 人（5万人未満を満たす）
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血管性浮腫が発生すると非常に激しい痛み、外観損傷、機能障害を引き起こし、特に喉頭浮腫は生命を脅かす可能性がある。 ・ 類薬であるベリナート P (CSL ベーリング) が承認されているものの、急性発作治療時のみに使用可能な効能・効果である。 <p>本剤は、海外臨床試験において、遺伝性の C1 インヒビター欠損症患者に対する補充療法により、血管性浮腫発作の抑制効果及び補充療法中の血管性浮腫発作の治療効果が確認されている。</p> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<p>【海外の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤については、米国（2008年）、欧州（2011年）、その他5カ国で承認されている。 <p>【国内の状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 日本人 C1 インヒビター欠損症患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験を実施する予定。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

平成25年11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シングレア錠10mg ②シングレア チュアブル錠5mg ③キプレス錠10mg ④キプレス チュアブル錠5mg	①②MSD株式会社 ③④杏林製薬株式 会社	モンテルカストナトリ ウム	気管支喘息	8年	平成13年6月20日
2	ジスロマック錠600mg	ファイザー株式会 社	アジスロマイシン水和 物	<適応菌種> マイコバクテリウム・ア ビウムコンプレックス (MAC) <適応症> 後天性免疫不全症候群 (エイズ)に伴う播種性 マイコバクテリウム・ア ビウムコンプレックス (MAC) 症の発症抑制及 び治療	10年	平成13年12月13日

(新聞発表用)

1	販売名	① エルプラット点滴静注液 50mg ② エルプラット点滴静注液 100mg ③ エルプラット点滴静注液 200mg
2	一般名	オキサリプラチン
3	申請者名	株式会社ヤクルト本社
4	成分・含量	① 1バイアル中にオキサリプラチン 50mg 含有 ② 1バイアル中にオキサリプラチン 100mg 含有 ③ 1バイアル中にオキサリプラチン 200mg 含有
5	用法・用量	<p>1. <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法には A 法又は B 法を、治癒切除不能な膵癌には A 法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p><u>A 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 85mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。</u> <u>これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。</u></p> <p><u>B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。</u> <u>これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。</u></p> <p>2. 本剤を 5%ブドウ糖注射液に注入し、250～500mL として、静脈内に点滴投与する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</p> <p>結腸癌における術後補助化学療法</p> <p><u>治癒切除不能な膵癌</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は、 <i>l</i> -ジアミノサイクロヘキシル基とオキサレート基を有する白金錯体系抗悪性腫瘍剤である

貯法	室温保存 (「取扱上の注意」の 項参照)
使用期限	容器及び外装に記載

抗悪性腫瘍剤
毒薬・処方せん医薬品*

エルプラット®点滴静注液50mg

エルプラット®点滴静注液100mg

エルプラット®点滴静注液200mg

オキサリプラチン点滴静注液

ELPLAT® I.V.INFUSION SOLUTION 50mg

ELPLAT® I.V.INFUSION SOLUTION 100mg

ELPLAT® I.V.INFUSION SOLUTION 200mg

日本標準商品分類番号

874291

	エルプラット 点滴静注液 50mg	エルプラット 点滴静注液 100mg	エルプラット 点滴静注 200mg
承認番号	22100AMX02237	22100AMX02236	22400AMX01369
薬価収載	2010年4月	2012年11月	
販売開始	2010年6月	2013年2月	
再審査結果	再審査申請中		
国際誕生	1996年4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。
2. 本剤投与後数分以内の発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシーが報告されているので、患者の状態を十分に観察し、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後は本剤を再投与しないこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
3. 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法等との併用の場合に有用性が認められており、用法・用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本剤の使用にあたっては、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) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- (2) 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名	エルプラット 点滴静注液 50mg	エルプラット 点滴静注液 100mg	エルプラット 点滴静注液 200mg
1バイアル中 オキサリプラチン含量	50mg/10mL	100mg/20mL	200mg/40mL
pH	4.0~7.0		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.04		
性状(外観)	無色澄明の液		

【効能・効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
結腸癌における術後補助化学療法
治癒切除不能な膵癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 国内での結腸癌の術後補助化学療法に関する検討は行われていない(「臨床成績」の項参照)。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法においては、臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと(「臨床成績」の項参照)。

(3) 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、*UGT1A1*^注遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

注) イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

(4) 治癒切除不能な膵癌に対して、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び結腸癌における術後補助化学療法にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌にはA法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休業する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

B法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休業する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

2. 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとして、静脈内に点滴投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の用法・用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。
- (2) 結腸癌の術後補助化学療法において、レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。
- (3) 国内臨床第I相試験において、単剤では130mg/m²(体表面積)の耐容性が認められているが¹⁾、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない(「臨床成績」の項参照)²⁾。
- (4) 国内臨床第I/II相試験において、本剤は、レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法での併用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確立していない(「臨床成績」の項参照)³⁾。
- (5) 本剤の調製に際しては、配合変化に注意すること。
 - ① 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
 - ② 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
 - ③ 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
 - ④ 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。

(6) 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法^{注1)}を行う場合、以下のような投与スケジュール(FOLFOX4 法)を2週毎に行うことが推奨されるとの記載がある⁴⁾。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250~500mLに溶解した本剤85mg/m ² 及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m ² を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m ² を2~4分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート200mg/m ² を120分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル400mg/m ² を2~4分間で急速静脈内投与、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m ² を22時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減量基準の記載がある。

2 サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

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

減量基準(前回の投与後に発現した有害事象により判断する)

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を65mg/m ² ^{注4)} 又は75mg/m ² ^{注5)} に減量 フルオロウラシルを20%減量(300mg/m ² の急速静脈内投与及び500mg/m ² の22時間持続静注)
血小板数	50,000/mm ³ 未満	
消化器系の有害事象(予防的治療の施行にもかかわらず発現)	Grade 3 ^{注6)} 以上	

注1) 国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。

注2) レボホリナート100mg/m²に相当する。

注3) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0(1998年)。「結腸癌における術後補助化学療法」の場合はNCI-CTC version 1(1982年)。

注4) 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。

注5) 「結腸癌における術後補助化学療法」の場合。

(7) カペシタピンとの併用療法(XELOX 法)を行う場合には、次の投与可能条件及び減量基準を参考にすること。

2 サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期する)

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

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Grade 3 ^{注6)} 以上	1 回目発現時: 本剤を100mg/m ² に減量 2 回目発現時: 本剤を85mg/m ² に減量

注6) CTCAE version 3.0(2003年)。

(8) イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX 法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

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

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

減量基準

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

副作用 ^{注7)}	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm ³ 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm ³ 未満 4) 発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルが本剤より低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまで本剤を減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う Grade 3 ^{注8)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1) 2 サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未満	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、本剤と同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下 3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m ² に減量する。 イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m ² に減量する。
粘膜炎 手足症候群	Grade 3 ^{注8)} 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注7) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注8) CTCAE version 4.0(2009年)。

減量時の投与量(本剤85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	本剤	イリノテカン塩酸塩水和物	フルオロウラシル持続静注
-1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
-2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
-3	中止	中止	中止

【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)

- 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。]
- 感覚異常又は知覚不全のある患者
[末梢神経症状が増悪するおそれがある。]
- 重篤な腎機能障害のある患者
[腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 心疾患を有する患者
[心疾患が増悪するおそれがある。]
- 感染症を合併している患者
[本剤の骨髄機能抑制作用により、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おそれがある。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 小児(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 手、足や口唇周囲部等の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状)が、本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休業等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休業により回復する場合が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。

- (2) 末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の**感覚性の機能障害**(外国では累積投与量 850mg/m²で10%、1,020mg/m²で20%に認められたと報告されている)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。
- (3) **骨髄機能抑制等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、**定期的に臨床検査(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、休業、中止等の適切な処置を行うこと。
- (4) 腎障害患者では、本剤の限外過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬学的関係は明確ではない。このため腎障害のある患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。
- (5) 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の**重篤な過敏症状**があらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後に発現する場合がありますので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行うこと⁵⁾⁶⁾。
- (6) **感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) **悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状**がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- (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。

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	骨髄機能抑制等を増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて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。

4. 副作用

副作用発生状況の概要

【国内臨床試験】

進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした併用投与による第 I/II 相臨床試験において安全性評価症例 18 例中 18 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 18 例(100.0%)、食欲不振 17 例(94.4%)、好中球減少 15 例(83.3%)、血小板減少 14 例(77.8%)、悪心 14 例(77.8%)、注射部位反応 14 例(77.8%)、嘔吐 12 例(66.7%)、ALT(GPT)上昇 11 例(61.1%)、白血球減少 10 例(55.6%)、下痢 10 例(55.6%)、AST(GOT)上昇 10 例(55.6%)、疲労 8 例(44.4%)であった(承認時)。

進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした FOLFOX 法による第 I/II 相臨床試験(安全性確認試験)において安全性評価症例 38 例中 38 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 30 例(78.9%)、白血球減少 29 例(76.3%)、疲労 26 例(68.4%)、好中球減少 24 例(63.2%)、食欲不振 24 例(63.2%)、悪心 20 例(52.6%)、血小板減少 18 例(47.4%)、AST(GOT)上昇 16 例(42.1%)であった(承認時)。

進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした XELOX 法又は XELOX 法とベバシズマブによる第 I/II 相臨床試験において安全性評価症例 64 例中 64 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 60 例(93.8%)、食欲不振 57 例(89.1%)、疲労 52 例(81.3%)、悪心 49 例(76.6%)、手足症候群 49 例(76.6%)、色素沈着 38 例(59.4%)、下痢 36 例(56.3%)、口内炎 35 例(54.7%)、好中球減少 33 例(51.6%)、嘔吐 27 例(42.2%)であった(承認時)。

化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした FOLFIRINOX 法による第 II 相臨床試験において安全性評価症例 36

例中 36 例(100.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少 34 例(94.4%)、白血球減少 33 例(91.7%)、血小板減少 32 例(88.9%)、悪心 32 例(88.9%)、貧血 31 例(86.1%)、食欲不振 31 例(86.1%)、下痢 30 例(83.3%)、末梢神経症状 27 例(75.0%)、リンパ球減少 24 例(66.7%)、CRP 上昇 24 例(66.7%)、脱毛 24 例(66.7%)、アルブミン減少 23 例(63.9%)、体重減少 21 例(58.3%)、AST(GOT)上昇 20 例(55.6%)、ALT(GPT)上昇 20 例(55.6%)、口内炎 19 例(52.8%)、便秘 17 例(47.2%)、味覚異常 17 例(47.2%)、LDH 上昇 16 例(44.4%)、倦怠感 16 例(44.4%)、疲労 15 例(41.7%)、ナトリウム減少 15 例(41.7%)であった(承認時)。

【製造販売後調査】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の使用成績調査(全例調査)において安全性評価症例 4,998 例中 4,296 例(86.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、白血球減少 2,442 例(48.9%)、末梢神経症状 2,274 例(45.5%)、好中球減少 2,132 例(42.7%)、悪心 2,091 例(41.8%)、血小板減少 1,699 例(34.0%)、ヘモグロビン減少(貧血)1,324 例(26.5%)、AST(GOT)上昇 1,063 例(21.3%)、嘔吐 1,058 例(21.2%)、ALT(GPT)上昇 795 例(15.9%)、下痢 687 例(13.7%)、咽頭喉頭感覚異常 602 例(12.0%)、口内炎 598 例(12.0%)であった(再審査期間終了時)。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした XELOX 法及び XELOX 法とベバシズマブによる特定使用成績調査において安全性評価症例 366 例中 301 例(82.2%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 205 例(56.0%)、手足症候群 77 例(21.0%)、好中球減少 55 例(15.0%)、血小板減少 51 例(13.9%)、下痢 51 例(13.9%)、白血球減少 47 例(12.8%)、悪心 46 例(12.6%)、食欲不振 42 例(11.5%)であった(再審査期間終了時)。

結腸癌を対象とした術後補助化学療法としての FOLFOX 法による特定使用成績調査において安全性評価症例 1,261 例中 1,173 例(93.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、末梢神経症状 987 例(78.3%)、好中球減少 546 例(43.3%)、白血球減少 264 例(20.9%)、悪心 259 例(20.5%)、血小板減少 230 例(18.2%)、食欲不振 215 例(17.0%)、口内炎 160 例(12.7%)、倦怠感 158 例(12.5%)、アレルギー反応 152 例(12.1%)であった(平成 25 年 1 月 18 日時点)。

なお、以下の(1)、(2)に示す副作用発現頻度は、承認時までの国内臨床試験(156 例)、使用成績調査(4,998 例)、特定使用成績調査(1,627 例、再審査期間終了時)に基づき算出した。海外臨床試験及び自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

① 末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全(53.1%)、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常：9.1%)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、休業等の適切な処置を行うこと。

末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(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、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

② ショック、アナフィラキシー

発疹、痒痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック(0.03%)、アナフィラキシー(1.5%)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(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。

③ 間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎(0.3%)、肺線維症(頻度不明)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

④ 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、血小板減少(30.4%)、白血球減少(41.8%)、好中球減少(41.9%)、発熱性好中球減少症(0.2%)、貧血(21.2%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休業、中止等の適切な処置を行うこと。

⑤ 溶血性尿毒症候群

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症候群(0.01%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査及び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し、適切な処置を行うこと。

⑥ 薬剤誘発性血小板減少症

免疫学的機序を介した血小板減少症(頻度不明)があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の症状を十分に観察し、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。

⑦ 溶血性貧血

免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血(0.01%)があらわれることがあるので、黄疸等の症状を十分に観察し、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。

⑧ 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損(0.03%)、視野障害(頻度不明)、視神経炎(0.01%)、視力低下(0.01%)等の視覚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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑨ 血栓塞栓症

血栓塞栓症(0.3%)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。

⑩ 心室性不整脈、心筋梗塞

心室性不整脈(頻度不明)、心筋梗塞(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し、適切な処置を行うこと。

⑪ 肝静脈閉塞症

肝静脈閉塞症(VOD: 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。また、肝静脈閉塞症等の肝障害による門脈圧亢進、脾腫、血小板減少症の発症に注意すること。

⑫ 急性腎不全

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎不全(0.06%)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン値等)に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。

⑬ 白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む)

白質脳症(可逆性後白質脳症候群を含む)(0.03%)があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害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。

⑭ 高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血症(0.07%)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。

⑮ 横紋筋融解症

横紋筋融解症(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、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

⑯ 難聴

難聴(0.07%)、耳鳴(0.1%)等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。

⑰ 感染症

肺炎(0.3%)、敗血症(0.1%)等の感染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。

⑱ 肝機能障害

AST(GOT)上昇(18.0%)、ALT(GPT)上昇(13.8%)、ビリルビン上昇(1.6%)等を伴う肝機能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、休業、中止等の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、異常が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	副作用の発現頻度 ^(注1)			
	5%以上	0.1-5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		味覚異常、頭痛、めまい、不眠、神経痛、頭重感、浮動性めまい、コリン作動性症候群	振戦、回轉性眩暈、傾眠、うつ病、こわばり、硬直、失神、不安	深部腱反射欠損、不全失語症、失調、神経過敏、レルミット徴候、脳神経麻痺、線維束攣縮、筋骨格硬直、構語障害、不随意性筋収縮
消化器	悪心 ^(注2) (37.0%)、下痢、嘔吐 ^(注2) 、食欲不振、口内炎	便秘、しゃっくり、腹痛、胃部不快感、肉肉炎、腸閉塞、上腹部痛、メレナ、胃痛、腹部膨満感、下腹部痛、腹部不快感	大腸炎、菌周病、胃炎、歯肉出血、粘膜炎の炎症、歯痛、心窩部不快感、口内乾燥、腹水、歯肉、胃腸障害、肛門周囲痛、鼓腸、肺炎、胃腸音異常、痔核	直腸出血、直腸炎、しぶり腹、消化不良、胃食道逆流性疾患、歯の異常、腸内ガス、胃重圧感
腎臓		クレアチニン上昇、蛋白尿、BUN上昇、血尿、尿糖	尿沈渣異常、尿ウロビリノーゲン異常、頻尿、腎機能障害、膀胱炎、側腹部痛	排尿困難、尿失禁、尿量減少
肝臓		ALP上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇		
血液		白血球増加	プロトロンビン時間延長	白血球分画の変動、血小板増加
循環器		高血圧、低血圧、動悸	ほてり、頻脈	血管障害、上室性不整脈
呼吸器		呼吸困難、鼻出血、咳嗽、鼻咽炎、上気道感染、発声障害	咽声、咽頭炎、鼻粘膜障害、低酸素症、息切れ、咯血	肺障害
電解質		血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清カルシウムの異常、血清クロールの異常		
眼		流涙	視覚障害、結膜炎、眼球周囲痛、眼の痒感	涙器障害、眼の異常感、涙道閉塞
皮膚		脱毛、手足症候群、色素沈着、潮紅、顔面潮紅、多汗、皮膚乾燥、皮膚剥脱、口唇炎	爪の障害、顔面のほてり、爪囲炎、皮膚障害、皮下出血、発汗、ざ瘡様皮膚炎	色素変化、紫斑
過敏症		発疹、痒疹症、蕁麻疹、薬物過敏症、紅斑	アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻炎	紅斑性皮疹、血管浮腫
投与部位		注射部位反応、血管痛、血管炎、注射部位血管外漏出		

種 類	副作用の発現頻度 ^{注1)}			
	5%以上	0.1-5%未満	0.1%未満	頻度不明
そ の 他	倦怠感、疲労	発熱、アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、感染、体重減少、総蛋白減少、末梢性浮腫、高血糖、感冒、脱水、コレステロール上昇、関節痛、悪寒、胸部不快感、アミラーゼ上昇、背部痛、四肢痛	鼻汁、出血、胸痛、尿路感染、腰痛、CK(CPK)上昇、筋痛、熱感、カテーテル関連感染、胸部圧迫感、臀部痛、疼痛、筋脱力、骨痛、代謝性アシドーシス、体重増加	代謝障害、陰出血、下肢異常感、戦慄

注1) 発現率が30%以上の症状には発現率を記載した。
注2) 処置として制吐剤等の投与を行う。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている⁹⁾。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている⁹⁾。〕

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。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な症状は、血小板減少等の骨髄機能抑制、末梢神経症状、悪心、嘔吐、下痢等である。過量投与が行われた場合には症状に応じた支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- ① 本剤は15℃以下で保存した場合、結晶を析出することがある。析出した場合は振盪するなどして、溶解させた後に使用すること。
- ② 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。
- ③ 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混合調製しないこと。
- ④ 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
- ⑤ 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液との混和あるいは同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- ⑥ 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時あるいは投与時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。

(2) 投与経路

本剤は必ず希釈した後、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 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。
- 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慎重に投与すること。

10. その他の注意

- (1) 本剤のがん原性試験は実施していないが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告⁹⁾されており、がん原性を有する可能性がある。
- (2) 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験並びに毒性試験において、9.1mg/kg以上の用量で、投与後QTc延長や心筋壊死が観察されたとの報告がある¹⁰⁾。
- (3) 欧州などで実施された原発巣治癒切除後のStage II又はIIIの結腸癌を対象とした第III相臨床試験^{4) 11) 12)}において、肝酵素上昇が本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法(FOLFOX4法)の投与群で57%(629/1,108例)、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法(LV5FU2法)の投与群で34%(379/1,111例)、アルカリホスファターゼ上昇がFOLFOX4投与群で42%(467/1,108例)、LV5FU2投与群で20%(222/1,111例)と、いずれもFOLFOX4投与群で高頻度に発現することが報告されている。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 限外ろ過血漿中白金濃度を用いた Population Pharmacokinetics (PPK) 解析¹³⁾

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)から得られた626時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、クレアチニンクリアランス(CrCL, mL/min)と相関を示した。

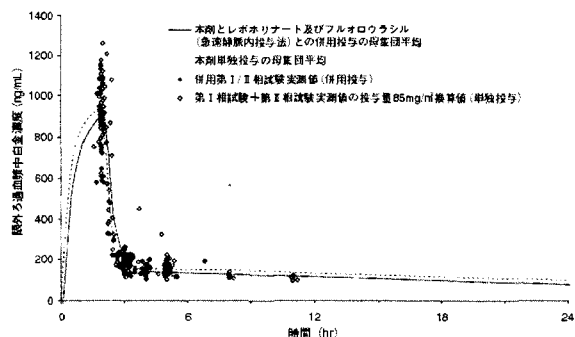
結腸・直腸癌患者18例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与方法との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ	
CL(L/hr/m ²)	3.00+0.00827×CrCL
肝転移のある場合	1.13×CL
女性の場合	1.09×CL
V ₁ (L/m ²)	7.70
65歳以上の場合	1.22×V ₁
レボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合	1.26×V ₁
V _{ss} (L/m ²)	656(レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合658)

CL: クリアランス、V₁: 中心コンパートメント分布容積、V_{ss}: 定常状態の分布容積

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者(想定CrCL=100mL/min)に85mg/m²で本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合、限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータはCL=3.83(L/hr/m²)、V₁=9.7(L/m²)、V_{ss}=658(L/m²)、t_{1/2α}=0.26(hr)、t_{1/2β}=27.6(hr)、t_{1/2γ}=392(hr)、T_{max}=2.0(hr)、C_{max}=931(ng/mL)、AUC=10.9(μg・hr/mL)と算出される。



(2) 腎機能障害を有する成人癌患者の薬物動態試験(外国人における成績)¹⁾

成人癌患者 29 例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として $\geq 60\text{mL}/\text{min}$ 、 $40\sim 59\text{mL}/\text{min}$ 、 $20\sim 39\text{mL}/\text{min}$ 、 $< 20\text{mL}/\text{min}$ に分類した際の、本剤単独投与時($60\sim 130\text{mg}/\text{m}^2$)限外過血漿中白金の AUC は次表のとおりであった。

クレアチニンクリアランス別の本剤単独投与時限外過血漿中白金の AUC

クレアチニンクリアランス	投与量 ²⁾	症例数	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
$\geq 60\text{mL}/\text{min}$	$130\text{mg}/\text{m}^2$	11	16.4 ± 5.02
$40\sim 59\text{mL}/\text{min}$	$105\text{mg}/\text{m}^2$	3	32.7 ± 16.2
	$130\text{mg}/\text{m}^2$	6	39.7 ± 11.5
$20\sim 39\text{mL}/\text{min}$	$80\text{mg}/\text{m}^2$	1	29.5
	$105\text{mg}/\text{m}^2$	2	42.0 ± 1.25
	$130\text{mg}/\text{m}^2$	5	44.6 ± 14.6
$< 20\text{mL}/\text{min}$	$60\text{mg}/\text{m}^2$	1	32.2

*平均±標準偏差
注)本剤の承認された 1 回用量は、 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)又は $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)である(「用法・用量」の項参照)。

2. 分布

参考(動物実験)¹⁾

ラットに ^{14}C -標識体 $7\text{mg}/2\text{MBq}/\text{kg}$ を単回静脈内投与し、投与後 504 時間まで経時的に組織内放射能濃度を測定した。投与後 15 分では腎の放射能濃度が最も高かった。各組織の $T_{1/2}$ は 130 時間以上であり、いずれも血漿の $T_{1/2}$ (約 36 時間)より長かった。

3. 代謝(生体内変換)¹⁾

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は非酵素的な物理化学的過程を経て起こる(生体内変換)。ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中主生体内変換体はジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロ DACH 白金、ジアクオ DACH 白金であった。

4. 排泄

日本人の固形癌患者 6 例に本剤 $130\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間点滴投与した際の投与後 24 時間までの尿中排泄率は、全白金量 $33.9\pm 8.8\%$ (平均±標準偏差)であった¹⁾。

外国人の消化器癌患者 5 例に本剤 $130\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 時間点滴投与し、48 時間後からフルオロウラシル $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 12 週間点滴静注した際の投与後 120 時間までの尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の $53.8\pm 9.1\%$ 及び $2.1\pm 1.9\%$ (いずれも平均±標準偏差)であった¹⁾。

【臨床成績】

【進行・再発の結腸・直腸癌に対する臨床成績】

FOLFOX4 法等

(外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)

米国及び欧州で実施された、5 つの第Ⅲ相臨床試験における臨床成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国) ¹⁾	45.2% (95/210)	8.7 か月	19.5 か月
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(欧州) ²⁾	50.0% (105/210)	8.2 か月	16.2 か月
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) ³⁾	49.0% (304/620)	241.0 日 (7.9 か月)	565.0 日 (18.6 か月)
化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国) ⁴⁾	9.9% (15/152)	4.6 か月	—
化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) ⁵⁾	20.2% (51/252)	168.0 日 (5.5 か月)	402.0 日 (13.2 か月)

注 1) 本剤 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を第 1 日に、ホリナート $200\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 $400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 $600\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す(FOLFOX4 法)。

注 2) FOLFOX4 法群と FOLFOX4 法+プラセボ群を合わせた成績。

(国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)

国内で実施された、併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の推奨投与量での成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 ¹⁾	64.3%(9/14)

注 1) 本剤 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を第 1、15 日に、フルオロウラシル急速静脈内投与 $400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)及びレボホリナート $250\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を第 1、8、15 日に投与し、13 日間休養する方法。

XELOX 法及び XELOX 法とペバシズマブ併用療法

(外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)

米国及び欧州で実施された、2 つの第Ⅲ相臨床試験における臨床成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) ¹⁾	47.0% (296/630)	220.0 日 (7.2 か月)	572.0 日 (18.8 か月)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) ²⁾	45.7% (160/350)	282.0 日 (9.3 か月)	650.0 日 (21.4 か月)
化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌(米国及び欧州) ³⁾	23.1% (58/251)	154.0 日 (5.1 か月)	393.0 日 (12.9 か月)

注 1) 本剤 $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を第 1 日に点滴投与し、カペシタピン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与することを 3 週毎に繰り返す(XELOX 法)。

注 2) XELOX 法群と XELOX 法+プラセボ群を合わせた成績。

注 3) 本剤 $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、ペバシズマブ $7.5\text{mg}/\text{kg}$ (体重)を第 1 日に点滴投与し、カペシタピン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与することを 3 週毎に繰り返す(XELOX 法とペバシズマブ併用療法)。

(国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)

国内で実施された、併用第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の推奨投与量での成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 ¹⁾	66.7%(4/6)
化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌 ²⁾	71.9%(41/57)

注 1) 本剤 $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を第 1 日に点滴投与し、カペシタピン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与することを 3 週毎に繰り返す(XELOX 法)。

注 2) 本剤 $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、ペバシズマブ $7.5\text{mg}/\text{kg}$ (体重)を第 1 日に点滴投与し、カペシタピン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与することを 3 週毎に繰り返す(XELOX 法とペバシズマブ併用療法)。

単独療法

(国内で実施された第Ⅱ相臨床試験)

国内で実施された、本剤単独療法の成績は次表のとおりであった。

疾患名	奏効率 (有効例/適格例)	生存期間 中央値
フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬で治療抵抗性を示した進行・再発の結腸・直腸癌 ¹⁾	8.8% (5/57)	338 日 (11.1 か月)

注 1) 本剤 $130\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を点滴投与することを 3 週毎に繰り返す。

【結腸癌における術後補助化学療法の臨床成績】

FOLFOX4 法

(外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)

欧州などで実施された、原発巣治療切除後の Stage II 又は III の結腸癌(直腸 S 状部癌を含む)を対象とした第Ⅲ相臨床試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法(LV5FU2 法)並びに本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法(FOLFOX4 法)の成績は次表のとおりであった。

疾患名	ITT 解析対象 (FOLFOX4 法 ¹⁾ LV5FU2 法)	3 年無病生存率 (主要評価項目)		6 年全生存率 (副次的評価項目)	
		FOLFOX4 法 ¹⁾	LV5FU2 法	FOLFOX4 法 ¹⁾	LV5FU2 法
原発巣治療切除後の結腸癌 ¹⁾	全例 (1,123/1,123 例)	78.2% P = 0.002 ²⁾	72.9%	78.5% P = 0.046 ²⁾	76.0%
	Stage III (672/675 例)	72.2% P = 0.0052 ²⁾	65.3%	72.9% P = 0.023 ²⁾	68.7%
	Stage II (451/448 例)	87.0% P = 0.2286 ²⁾	84.3%	86.9% P = 0.986 ²⁾	86.8%

注 1) 本剤 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を第 1 日に、ホリナート $200\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 $400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与 $600\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)をそれぞれ第 1、2 日に投与することを 2 週毎に繰り返す(12 サイクル)。

注 2) log-rank 検定。

XELOX 法

(外国で実施された第Ⅲ相臨床試験)

欧州などで実施された、原発巣治療切除後の StageⅢの結腸癌(直腸 S 状部癌を含む)を対象とした第Ⅲ相臨床試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内投与方法(5-FU/LV 法)並びに本剤とカペシタビンの併用療法(XELOX 法)の成績は次表のとおりであった。

疾患名	ITT 解析対象 (XELOX 法 ^{注1)} / 5-FU/LV 法 ^{注2)}	3年無病生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)	
		XELOX 法 ^{注1)}	5-FU/LV 法 ^{注2)}	XELOX 法 ^{注1)}	5-FU/LV 法 ^{注2)}
原発巣治療 切除後の結 腸癌 ^{注3)}	全例 (944/942 例)	71%	67%	78%	74%
		P=0.0045 ^{注3)}		P=0.1486 ^{注3)}	

注1) 本剤 130mg/m²(体表面積)を第1日に点滴投与し、カペシタビン 1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す(8サイクル)。
注2) ホリナート急速静脈内投与 20mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 425mg/m²(体表面積)をそれぞれ第1~5日に投与することを4週毎に繰り返す、6サイクル行う。または、ホリナート静脈内点滴投与 500mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与 500mg/m²(体表面積)をそれぞれ1~6週の第1日に投与することを8週毎に繰り返す(4サイクル)。
注3) log-rank 検定。

〔腫瘍に対する臨床成績〕

FOLFIRINOX 法

(外国で実施された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における FOLFIRINOX 法群(1 サイクルを2週間として第1日目に本剤 85mg/m²、ホリナート 400mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった^{25) 26)}。対象患者は ECOG^{注1)} Performance status 0 及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

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

注1) Eastern Cooperative Oncology Group.
注2) log-rank 検定。

(国内で実施された第Ⅱ相臨床試験)

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験における FOLFIRINOX 法(1 サイクルを2週間として第1日目に本剤 85mg/m²、レボホリナート 200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった²⁷⁾。対象患者は ECOG Performance status 0 及び1であった。2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28) 又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28) としてもつ患者は除外された。また、1 サイクル目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

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

1. 抗腫瘍効果^{28) 29)}

ヒト大腸癌由来 SW480、HCT116、SW620 及び HT-29 細胞株、ヒト膵癌由来 PANC-1、MIA PaCa-2 及び SW1990 細胞株(in vitro)並びにヌードマウス移植可能ヒト HT-29 細胞株において、強い抗腫瘍効果が認められた。

2. 作用機序

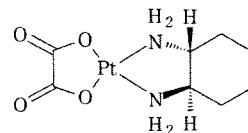
ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクトモノクロロ DACH 白金、ジアクト DACH 白金)を形成し、癌細胞内の DNA 鎖と共有結合することで DNA 鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA 架橋を形成する。これらの架橋が DNA の複製及び転写を阻害する。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般的名称: オキサリプラチン (JAN) Oxaliplatin

化学名: (SP-4,2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-κN,κN']
[ethanedioato(2-)-κO¹,κO²] platinum

構造式:



分子式: C₈H₁₄N₂O₄Pt

分子量: 397.29

性状: 白色の結晶性の粉末である。

水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

旋光度: [α_D²⁰]: +74.5~+78.0° (乾燥物に換算したもの 0.250g、水、50mL、100mm)

〔取扱い上の注意〕

1. 薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 15℃以下での保存は推奨されない。

〔包装〕

エルブラッド ® 点滴静注液 50mg	1 バイアル
エルブラッド ® 点滴静注液 100mg	1 バイアル
エルブラッド ® 点滴静注液 200mg	1 バイアル

〔主要文献〕

- 1) Shirao K, et al : *Jpn J Clin Oncol* 36 : 295-300, 2006.
- 2) Boku N, et al : *Jpn J Clin Oncol* 37 : 440-445, 2007.
- 3) Yamada Y, et al : *Jpn J Clin Oncol* 36 : 218-223, 2006.
- 4) 米国添付文書
- 5) 審査報告書
- 6) Larzillière I, et al : *Am J Gastroenterol* 94 : 3387-3388, 1999.
- 7) 生殖毒性試験(社内資料).
- 8) ラット乳汁移行試験(社内資料).
- 9) 遺伝毒性試験(社内資料)
- 10) サル心毒性に関する試験(社内資料)
- 11) André T, et al : *N Engl J Med* 350 : 2343-2351, 2004.
- 12) André T, et al : *J Clin Oncol* 27 : 3109-3116, 2009.
- 13) 薬物動態(母集団薬物動態解析)(社内資料)
- 14) Takimoto CH, et al : *J Clin Oncol* 21 : 2664-2672, 2003.
- 15) ラット組織分布試験(社内資料)
- 16) Graham MA, et al : *Clin Cancer Res* 6 : 1205-1218, 2000.
- 17) 外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験(社内資料).
- 18) Goldberg RM, et al : *J Clin Oncol* 22 : 23-30, 2004.
- 19) de Gramont A, et al : *J Clin Oncol* 18 : 2938-2947, 2000.
- 20) 化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験(社内資料)
- 21) Rothenberg ML, et al : *J Clin Oncol* 21 : 2059-2069, 2003.

- 22) 化学療法既治療例を対象とした第 III 相臨床試験(社内資料)
- 23) Doi T, et al : *Jpn J Clin Oncol* **40** : 913-920, 2010.
- 24) Haller DG, et al : *J Clin Oncol* **29** : 1465-1471, 2011.
- 25) Conroy T, et al : *N Engl J Med* **364** : 1817-1825, 2011.
- 26) 膀胱癌 FOLFIRINOX 法に関する資料(社内資料).
- 27) 膀胱癌に対する第 II 相臨床試験(社内資料).
- 28) *In vitro* 薬効薬理試験(社内資料)
- 29) *In vivo* 薬効薬理試験(社内資料)

【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

(新聞発表用)

1	販売名	① カンプト点滴静注 40mg ② カンプト点滴静注 100mg
2	一般名	イリノテカン塩酸塩水和物
3	申請者名	株式会社ヤクルト本社
4	成分・含量	① 1バイアル中にイリノテカン塩酸塩水和物 40mg 含有 ② 1バイアル中にイリノテカン塩酸塩水和物 100mg 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、<u>治癒切除不能な膵癌は E 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、$100\text{mg}/\text{m}^2$ 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、$150\text{mg}/\text{m}^2$ 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、$40\text{mg}/\text{m}^2$ 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。</p> <p>なお、A~C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>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。</p> <p><u>E 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、$180\text{mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</u></p> <p>なお、D 法及び E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>2. A 法、B 法及び E 法では、本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。</p>

		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>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、<u>治癒切除不能な膵癌</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>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悪性腫瘍剤である</p>

貯法	室温保存
使用期限	容器及び外装に記載

日本標準商品分類番号
87424

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

	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	2008年6月	
再審査結果	2007年6月	
効能追加	2013年3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】

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/mm³ 未満又は血小板数が 10 万/mm³ 未満(腫瘍 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm³ 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/mm³ 以上かつ血小板数が 10 万/mm³ 以上(腫瘍 FOLFIRINOX 法においては、2 クール目以降 7.5 万/mm³ 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(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌(手術不能又は再発)、
乳癌(手術不能又は再発)、
有棘細胞癌、
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、
小児悪性固形腫瘍、
治療切除不能な膀胱癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

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

治療不能な腫瘍はE法を使用する。

- A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
- B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
- C法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2~3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
- なお、A~C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。
- D法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
- E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m²を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

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

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

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

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

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

減量基準

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

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

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

注2) CTCAE version 4.0.

減量時の投与量(オキサリプラチン85mg/m²、本剤180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与回	オキサリプラチン	本剤	フルオロウラシル持続静注
-1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
-2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
-3	中止	中止	中止

〔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)

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

2. 重要な基本的注意

- 本剤は点滴静注により使用すること。
- 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。
- 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/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(腫瘍FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³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/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(腫瘍FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³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/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(腫瘍FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³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。

- (4) **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。**
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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。
- (9) 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^{1)~3)})。
- (10) 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン等) リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバプタン塩酸塩等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピリン フェニバルビタール等 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。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

4. 副作用

副作用発生状況の概要

【承認時までの臨床試験】

(単独投与)

単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例1,245例中55例(4.4%)に、適格例1,150例中45例(3.9%)に認められた。本剤単独投与による安全性評価症例1,134例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

(FOLFIRINOX法)

膀胱に対するFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)による第II相臨床試験における安全性評価症例36例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

【非小細胞肺癌に対する第III相臨床試験】

非小細胞肺癌に対する第III相臨床試験における本剤投与例(シスプラチンと本剤併用療法群234例:1クールを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²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/m²を第1、8、15日に投与)において、本治療との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例364例中3例(0.8%:シスプラチンと本剤併用療法群2例、本剤単独療法群1例)に認められた。シスプラチンと本剤併用療法群及び本剤単独療法群における安全性評価症例351例中、認められ

た主な副作用は次表のとおりであった。

【市販後の全症例調査】

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

種類	主な副作用の発現頻度					市販後の全症例調査 ^{注)} (15,385例対象)
	承認時までの臨床試験 (単剤投与) (1,134例対象)	承認時までの臨床試験 (FOLIRINOX ^注) (36例対象)	第Ⅲ相臨床試験			
			単剤投与 (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 (200/mm ³ 未満 ^注)	78.9% (33.5%)	91.7% (44.4%)	70.9% (11.0%)	90.6% (39.2%)	83.5% (33.1%)	73.1% (34.5%)
ヘモグロビン減少 (貧血)	54.8%	86.1%	66.9%	90.6%	82.1%	57.3%
血小板減少 (発熱性血小板減少)	15.3%	88.9%	2.4%	19.6%	13.4%	28.0%
	0%	22.2%	0%	0%	0%	0%
消化器						
下痢 (高度以下)	61.9% (27.4%)	83.3% (38.2%)	60.6% (15.7%)	72.3% (29.5%)	68.1% (26.8%)	43.0% (20.2%)
悪心・嘔吐	74.1%	88.9%	71.7%	91.5%	84.3%	52.5%
食欲不振	75.4%	84.1%	82.7%	94.6%	90.3%	48.1%
腹痛	23.2%	16.7%	25.2%	36.2%	32.2%	12.2%
腸管麻痺	2.3%	0%	17.3%	16.1%	16.5%	1.6%
腸閉塞	0.8%	0%	0%	0%	0%	0.4%
腸管穿孔	1%	1%	0%	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0%	0%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	5.1%	0%	0%	0%	0.1%
肝臓						
肝機能障害	0%	0%	0%	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0%	0%	0%	0.06%
腎臓						
急性腎不全	0%	0%	0%	0%	0%	0.05%
呼吸器						
間質性肺炎	1.3%	2.8%	2.4%	0.4%	1.1%	0.9%
循環器						
心筋梗塞	0%	0%	0%	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0%	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0%	0%	0%	0.04%

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

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

(1) 重大な副作用

① 骨髄機能抑制

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

また、高度な骨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(44.4%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明：0.1%)があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全：頻度不明)

を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

③ 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔(0.02%)、消化管出血(下血、血便を含む：0.1%)、腸管麻痺(1.7%)、腸閉塞(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤(ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等)の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

④ 間質性肺炎

間質性肺炎(0.9%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑤ ショック、アナフィラキシー

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

⑥ 肝機能障害、黄疸

肝機能障害(1.1%)、黄疸(0.06%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

⑦ 急性腎不全

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 血栓塞栓症

肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑨ 脳梗塞

脳梗塞(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑩ 心筋梗塞、狭心症発作

心筋梗塞(0.01%)、狭心症発作(0.02%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑪ 心室性期外収縮

心室性期外収縮(0.05%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(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。

種類	副作用発現頻度			頻度不明
	50%以上	5～50%未満	5%未満	
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛	食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチ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 ₂ 低下、気管炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽

種 類	副作用発現頻度			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、痒痒感	蕁麻疹
皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤、紅斑、手足症候群、び瘡、様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧
その他			倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部痛、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

- 小児悪性固形腫瘍
幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕
- 小児悪性固形腫瘍以外
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

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。
- 投与時
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。

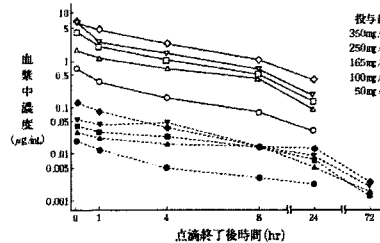
9. その他の注意

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/m²を第1、8日目、シスプラチン 80mg/m²を第1日目に投与し3週毎に繰り返す)での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m²に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度⁵⁾

各種悪性腫瘍患者に、本剤 50~350mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物(SN-38)の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、 $t_{1/2}$ が3.7~5.8時間であったが、SN-38の $t_{1/2}$ は11.4~18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した。



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 ²)	症例数	Cmax (µg/mL)		$t_{1/2}$ (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、180mg/m²以下である(「用法・用量」の項参照)。

2. 分布⁶⁾⁷⁾

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C 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⁸⁾⁹⁾。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¹⁰⁾¹¹⁾。

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¹²⁾¹³⁾。

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^{1)~3)}。

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¹⁴⁾。

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

遺伝子多型	AUC比 ¹⁵⁾	
	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-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される¹⁵⁾¹⁶⁾。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m²又は250mg/m²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】

【単独投与】

国内で実施された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 ¹⁷⁾	37.1 (13/35)	31.7 (13/41)
非小細胞肺癌 ¹⁷⁾	24.7 (23/93)	21.1 (23/109)
子宮頸癌 ¹⁸⁾	23.6 (13/55)	19.7 (13/66)
卵巣癌 ¹⁸⁾	23.6 (13/55)	19.1 (13/68)
胃癌 ¹⁹⁾	23.3 (14/60)	18.4 (14/76)
結腸・直腸癌 ²⁰⁾	32.1 (17/53)	27.0 (17/63)
乳癌 ²¹⁾	23.1 (15/65)	20.0 (15/75)
有核細胞癌 ²²⁾	39.4 (13/33)	31.7 (13/41)
悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫) ²³⁾	41.9 (26/62)	37.7 (26/69)

【FOLFIRINOX 法】

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における FOLFIRINOX 法群(1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m²、ホリナート 400mg/m²、本剤 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m²を 46 時間かけて持続静注)とゲムシタピン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM 1,000mg/m²の週 1 回点滴投与を 7 週連続し、8 週目は休薬する。その後は、週 1 回点滴投与を 3 週連続し、4 週目は休薬として、これを 4 週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった²⁴⁾²⁵⁾。対象患者は ECOG²⁶⁾ Performance status 0 及び 1 であった。登録において 2 つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の 1.5 倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値 (月)	ハザード比 P 値 ²⁷⁾
化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌	FOLFIRINOX 法	127	10.5	0.62
	GEM 単独投与	128	6.9	P<0.001

注 1) Eastern Cooperative Oncology Group.
注 2) log-rank 検定。

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験における FOLFIRINOX 法(1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m²、レボホリナート 200mg/m²、本剤 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2,400mg/m²を 46 時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった²⁸⁾。対象患者は ECOG Performance status 0 及び 1 であった。2 つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28) 又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28) としても患者は除外された。また、1 クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下) 等が設定された。

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

【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²²⁾ 及び B グループ²⁸⁾)において非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験を国内で実施した。A グループ及び B グループにおけるシスプラチンと本剤併用療法群(1 クールを 4 週間としてシスプラチン 80mg/m²を第 1 日に、本剤 60mg/m²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/m²を第 1 日に、ビンデシン硫酸塩 3mg/m²を第 1、8、15 日に投与)及び本剤単独療法群(1 クールを 4

週間として本剤 100mg/m²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% (38/120 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	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
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	122	43.6	1年	38.3	29.6-47.0
				2年	18.7	11.7-25.8
	本剤単独療法群	129	46.0	1年	41.8	33.2-50.4
				2年	21.9	14.6-29.3
B	シスプラチンと本剤併用療法群	100	44.7	1年	42.5	32.8-52.3
				2年	14.2	7.3-21.1
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	103	49.6	1年	47.6	37.9-57.2
				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】³⁾

国内において本剤単独投与(55 例)の各種癌患者について、UGT1A1 遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m²を 1 週間間隔又は 150mg/m²を 2 週間間隔で投与した。

グレード 3 以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

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²⁹⁾。

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³⁰⁾。

1. 抗腫瘍効果^{31)~33)}

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。また、*in vitro*試験においてヒト肺癌由来 BxPC-3、PANC-1、SPA 及び SUI2 細胞株の増殖を抑制した。

2. 作用機序³⁰⁾

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。

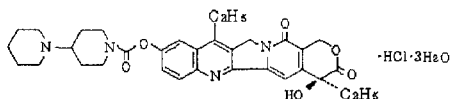
【有効成分に関する理化学的知見】

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：C₃₃H₃₈N₄O₆ · HCl · 3H₂O

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。

【包装】

カンブド 点滴静注40mg 2mL 1バイアル
カンブド 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) Conroy T, et al : *N Engl J Med* 364 : 1817-1825, 2011.
- 25) 肺癌 FOLFIRINOX 法に関する資料(社内資料).
- 26) 肺癌に対する第II相臨床試験(社内資料).
- 27) Negoro S, et al : *Br J Cancer* 88 : 335-341, 2003.
- 28) 非小細胞肺癌に対する第III相臨床試験(社内資料).
- 29) Sawada S, et al : *Chem Pharm Bull* 39 : 1446-1454, 1991.
- 30) Kawato Y, et al : *Cancer Res* 51 : 4187-4191, 1991.
- 31) 新田和男 他：癌と化学療法 14 : 850-857, 1987.
- 32) 古田富雄 他：癌と化学療法 15 : 2757-2760, 1988.
- 33) 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

(報道発表用)

1	販 売 名	① トポテシン点滴静注 40 mg ② トポテシン点滴静注 100 mg
2	一 般 名	イリノテカン塩酸塩水和物
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	① 1バイアル中イリノテカン塩酸塩水和物 40 mg 含有 ② 1バイアル中イリノテカン塩酸塩水和物 100 mg 含有
5	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、 <u>治療切除不能な膵癌は E 法を使用する。</u> (中略) <u>E 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、180mg/m²を点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</u> なお、D 法及び E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。 2. A 法、B 法及び E 法では、本剤投与時、投与量に応じて 500mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90 分以上かけて点滴静注する。C 法では、本剤投与時、投与量に応じて 250mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。D 法では、本剤投与時、投与量に応じて 100mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。 (下線部は今回追加)
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、 <u>治療切除不能な膵癌</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。

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
87424

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	22100AMX01292	22100AMX01293
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年〇月	2013年〇月
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/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(腫瘍FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³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/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(腫瘍FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³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、治療不能な肺癌

**【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 治療不能な肺癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1²⁶遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
注) 本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

**【用 法 ・ 用 量】

1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能又は再発)及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌(手術不能又は再発)はA法又はB法を使用する。
また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治療不能な肺癌はE法を使用する。
A法: イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。
これを1クールとして、投与を繰り返す。
B法: イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。
これを1クールとして、投与を繰り返す。
C法: イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2~3回繰り返す、少なくとも2週間休薬する。
これを1クールとして、投与を繰り返す。
なお、A~C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m²を点滴静注し、少なくとも2週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

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

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

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

***用法・用量に関連する使用上の注意

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

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

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

減量基準

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

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

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

注2) CTCAE version4.0。

減量時の投与量(オキサリプラチン85mg/m²、本剤180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

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

【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) 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。
- (3) 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(腫瘍FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³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/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(腫瘍FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³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/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(腫瘍FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³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。

- (4)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。
- (5)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。
- (6)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。
- (7)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。
- (8) 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。
- (9)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)^{1,2,3)}。
- (10)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ことがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の動物実験で、筋収縮増強作用が認められている。

CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等)マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン等)リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバタン塩酸塩等 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、主にカルボキシシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フルニバルビタール等 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		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。
*レゴラフェニブ水和物		本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

4. 副作用

副作用発生状況の概要
(承認時までの臨床試験)
(単独投与)

単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例1,245例中55例(4.4%)に、適格例1,150例中45例(3.9%)に認められた。本剤単独投与による安全性評価症例1,134例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

** (FOLFIRINOX法)

肺癌に対するFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)による第II相臨床試験における安全性評価症例36例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

〈非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験〉

非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験における本剤投与例(シスプラチンと本剤併用療法群234例：1コースを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²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/m²を第1、8、15日に投与)において、本治療との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例364例中3例(0.8%：シスプラチンと本剤併用療法群2例、本剤単独療法群1例)に認められた。シスプラチンと本剤併用療法群及び本剤単独療法群における安全性評価症例351例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

〈市販後の全症例調査〉

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

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

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

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

(1) 重大な副作用

**1) 骨髄機能抑制：汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.5%)、好中球減少(60.3%)、血小板減少(27.4%)、貧血(57.2%)、発熱性好中球減少症(0.05%)等があらわれるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、高度な骨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(44.4%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明：0.1%)があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全：頻度不明)を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

3) 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞：腸管穿孔(0.02%)、消化管出血(下血、血便を含む：0.1%)、腸管麻痺(1.7%)、腸閉塞(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

4) 間質性肺炎：間質性肺炎(0.9%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

6) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害(1.1%)、黄疸(0.06%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

7) 急性腎不全：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) 血栓塞栓症：肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 脳梗塞：脳梗塞(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 心筋梗塞、狭心症発作：心筋梗塞(0.01%)、狭心症発作(0.02%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) 心室性期外収縮：心室性期外収縮(0.05%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
** 消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛	食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	

腎臓		腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチ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 ₂ 低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽
過敏症		発疹、そう痒感	蕁麻疹
**皮膚	脱毛	色素沈着、浮腫、発赤、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎
**精神神経系		しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器		頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧
その他		倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビノーゲン異常、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

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

- (1) 小児悪性固形腫瘍
幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- (2) 小児悪性固形腫瘍以外
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

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

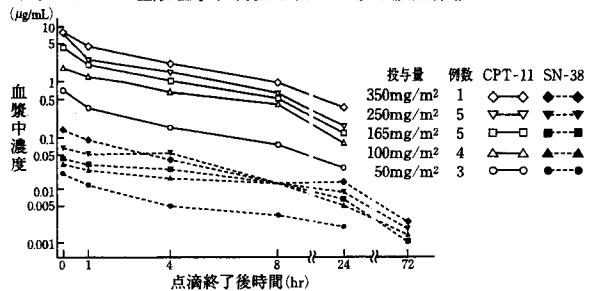
欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群(本剤80mg/m²を第1、8日目、シスプラチン80mg/m²を第1日目に投与し3週毎に繰り返す)での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m²に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった⁴⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁵⁾

各種悪性腫瘍患者に、本剤50~350mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物(SN-38)の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、t_{1/2}が3.7~5.8時間であったが、SN-38のt_{1/2}は11.4~18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度では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 ²)	Cmax (µg/mL)		t _{1/2} (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、180mg/m²以下である(「用法・用量」の項参照)。

2. 分布^{6,7)}

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C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^{8,9)}。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^{10,11)}。

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^{12,13)}。

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^{1,2,3)}。

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¹⁴⁾。

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

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-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される^{15,16)}。

4. 排泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m²又は250mg/m²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】

1. 承認時までの臨床試験

(単独投与)

国内で実施された本剤単独投与における後期第II相臨床試験成績は、次表のとおりであった¹⁷⁻²³⁾。

疾患名	奏効率(%)	
	[CR+PR/完全例]	[CR+PR/適格例]
小細胞肺癌 ¹⁷⁾	37.1 [13/35]	31.7 [13/41]
非小細胞肺癌 ¹⁷⁾	24.7 [23/93]	21.1 [23/109]
子宮頸癌 ¹⁸⁾	23.6 [13/55]	19.7 [13/66]
卵巣癌 ¹⁸⁾	23.6 [13/55]	19.1 [13/68]
胃癌 ¹⁹⁾	23.3 [14/60]	18.4 [14/76]
結腸・直腸癌 ²⁰⁾	32.1 [17/53]	27.0 [17/63]
乳癌 ²¹⁾	23.1 [15/65]	20.0 [15/75]
有棘細胞癌 ²²⁾	39.4 [13/33]	31.7 [13/41]
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫) ²³⁾	41.9 [26/62]	37.7 [26/69]

** (FOLFIRINOX法)

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした第II/III相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m²を46時間かけて持続静注)とゲムシタピン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった^{24,25)}。対象患者はECOG^{注1)} Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

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

注1) Eastern Cooperative Oncology Group.

注2) log-rank検定。

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした第II相臨床試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった²⁶⁾。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/6、UGT1A1*28/28)又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/28)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

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

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²⁷⁾及びBグループ²⁸⁾において非小細胞肺癌に対する第III相臨床試験を国内で実施した。Aグループ及びBグループにおけるシスプラチンと本剤併用療法群(1コースを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²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/m²を第1日に、ビンデシン硫酸塩3mg/m²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/m²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³⁾

国内において本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m²を1週間間隔又は150mg/m²を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

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²⁹⁾。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³⁰⁾。

** 1. 抗腫瘍作用^{31,32,33)}

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。また、*in vitro*試験においてヒト肺癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した。

2. 作用機序³⁰⁾

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】

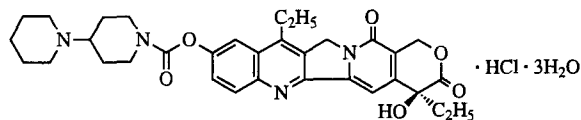
一般名：イリノテカン塩酸塩水和物 (Irinotecan Hydrochloride Hydrate)

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：C₃₃H₃₈N₄O₆ · HCl · 3H₂O

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】

トボテシン点滴静注 40mg (2 mL) 1バイアル
トボテシン点滴静注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) Conroy T, et al : N Engl J Med. 2011;364(19):1817-1825
- **25) 社内資料：肺癌FOLFIRINOX法に関する資料
- **26) 社内資料：肺癌に対する第Ⅱ相臨床試験
- 27) Negoro S, et al : Br J Cancer 2003;88(3):335-341
- 28) 社内資料：非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験
- 29) Sawada S, et al : Chem Pharm Bull. 1991;39(6):1446-1454
- 30) Kawato Y, et al : Cancer Res. 1991;51(16):4187-4191
- 31) 新田和男ほか：癌と化学療法 1987;14(3):850-857
- 32) 古田富雄ほか：癌と化学療法 1988;15(9):2757-2760
- 33) 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

(報道発表用)

1	販売名	アイソボリン点滴静注用 25mg、同点滴静注用 100mg
2	一般名	レボホリナートカルシウム
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1バイアル中にレボホリナートカルシウムを 27mg 又は 108mg (レボホリナートとして 25mg 又は 100mg) 含有する用時溶解注射剤
5	用法・用量	<p>1. <u>レボホリナート・フルオロウラシル療法</u></p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始 1 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600mg/m² (体表面積) を 3 分以内で緩徐に静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。</p> <p>2. <u>結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</u></p> <p>(1) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600mg/m² (体表面積) を 22 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。</p> <p>(2) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m² (体表面積) を 24 時間かけて持続静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。</p> <p>(3) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400~3000mg/m² (体表面積) を 46 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 週間ごとに繰り返す。</p> <p>3. <u>治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</u></p> <p><u>通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m² (体表面積) を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400mg/m² (体表面積) を 46 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 週間ごとに繰り返す。</u></p> <p>(下線部追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. <u>レボホリナート・フルオロウラシル療法</u></p> <p>胃癌 (手術不能又は再発) 及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</p> <p>2. <u>レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</u></p> <p>結腸・直腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</p> <p>(下線部追加)</p>
7	備考	<p>添付文書 (案) は別紙として添付</p> <p>本剤は、活性型葉酸製剤であり、フルオロウラシルとの併用投与によりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。</p>

活性型葉酸製剤
処方せん医薬品⁽²⁾

アイソボリン[®]点滴静注用 25mg
アイソボリン[®]点滴静注用 100mg
ISOVORIN[®]INJECTION 25mg
ISOVORIN[®]INJECTION 100mg
レボホリナートカルシウム注射剤

日本標準商品分類番号
873929

	25mg	100mg
承認番号	22000AMX0087 9	22000AMX0080 2
薬価収載	2008年 6 月	2008年6月
販売開始	2008年 6 月	2008年6月
効能追加	2013年●月	2013年●月
国際誕生	1952年 6 月	1952年6月

貯法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載
注）注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に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、「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、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、両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、同意を得てから施行すること。
- 本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）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観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと【「相互作用」の項参照】。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。〕
- 下痢のある患者〔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。〕
- 重篤な感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪し、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。〕
- 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者〔症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。〕
- 全身状態が悪化している患者〔重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。〕
- 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者【「相互作用」の項参照】

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中：

成分	アイソボリン点滴静注用 25 mg	アイソボリン点滴静注用 100 mg
有効成分	レボホリナートカルシウム 27.0 mg (レボホリナートとして 25.0 mg)	レボホリナートカルシウム 108.0 mg (レボホリナートとして 100.0 mg)
添加物	D-マンニトール 25.0 mg pH調節剤	D-マンニトール 100.0 mg pH調節剤

2. 性状

本剤は帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

pH	6.8～8.2（レボホリナート10 mg/mL注射用水）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.2（5 mg/mL注射用水） 約 1（5 mg/mL生理食塩液） 約 1（0.5 mg/mL生理食塩液）

【効能・効果】

- レボホリナート・フルオロウラシル療法
胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
- レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌及び治療切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

【用法・用量】

- レボホリナート・フルオロウラシル療法
通常、成人にはレボホリナートとして 1回250 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始 1時間後にフルオロウラシルとして 1回600 mg/m²（体表面積）を 3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
(1)通常、成人にはレボホリナートとして 1回100 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600 mg/m²（体表面積）を22時間かけて持続静脈内注射する。これを 2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

- (2)通常、成人にはレボホリナートとして 1 回250 mg/m² (体表面積) を 2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600 mg/m² (体表面積) を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに 6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。
- (3)通常、成人にはレボホリナートとして 1回200 mg/m² (体表面積) を 2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400~3000 mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

3. 治療不能な腫瘍に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして 1回200 mg/m² (体表面積) を 2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400 mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。[「重要な基本的注意」の項参照]

(注射液の調製法)

レボホリナートを投与する際には、25mg 製剤の場合は3~5 mL、100mg 製剤の場合は 10~15 mL の 5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を 200~500 mL (レボホリナートとして約 0.75 mg/mL) とし点滴静脈内注射する。[「適用上の注意」の項参照]

【使用上の注意】

レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。]
- (2)感染症を合併している患者[骨髄抑制により感染症が増悪することがある。]
- (3)心疾患又はその既往歴のある患者[症状を増悪又は再発させることがある。]
- (4)肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5)腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (6)高度に進行した肝転移のある患者[血小板減少があらわれることがある。]
- (7)消化管潰瘍又は出血のある患者[症状を増悪させることがある。]
- (8)水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (9)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

(10)他の化学療法、放射線治療を受けている患者 [骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]

(11)前化学療法を受けていた患者[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。
- (2)下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- (3)国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。
- (4)骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的 (特に投与初期は頻回) 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。
- (5)重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。
- (6)感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7)テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも 7日以上の間隔をあけること。[「相互作用」の項参照]
- (8)高齢者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。
- (9)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。

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
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ディーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも 7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(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
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、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。	副作用が相互に増強される。
薬酸代謝拮抗剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム等)	これらの薬剤の作用が减弱することがある。	ホリナートによって薬酸代謝拮抗作用が减弱するためと考えられる。

4. 副作用¹⁾

レボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった336例中、297例(88.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢160例(47.6%)、食欲不振160例(47.6%)、悪心・嘔吐155例(46.1%)、口内炎69例(20.5%)、発熱64例(19.0%)であった。このうちグレード3²⁾以上の副作用は、下痢47例(14.0%)、食欲不振45例(13.4%)、悪心・嘔吐27例(8.0%)、発熱5例(1.5%)、口内炎3例(0.9%)であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少204例/336例(60.7%)、血色素減少136例/336例(40.5%)、総蛋白低下48例/332例(14.5%)、血小板減少46例/336例(13.7%)であった。このうちグレード3²⁾以上の臨床検査値異常例は、白血球減少59例(17.6%)、血色素減少30例(8.9%)、血小板減少8例(2.4%)であった。(承認時の集計)

注1：日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986年

(1) 重大な副作用

- 1) 激しい下痢(5%以上)：激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な腸炎(頻度不明)：出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髄抑制(頻度不明)：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制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。
- 4) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 白質脳症、精神・神経障害(頻度不明)：白質脳症(初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、

記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

- 6) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症(いずれも頻度不明)：うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、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。
- 8) 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、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) 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、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 10) 消化管潰瘍(頻度不明)、重篤な口内炎(0.1~5%未満)：消化管潰瘍、重篤な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 手足症候群(頻度不明)：手足症候群(手掌、足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)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。
- 12) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)：播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。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。
- 13) 嗅覚脱失(頻度不明)：嗅覚障害(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、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。
- 14) 高アンモニア血症(頻度不明)：意識障害を伴う高アンモニア血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し、適切な処置を行うこと。
- 15) 急性膵炎(頻度不明)：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇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。
- 16) 劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、溶血性貧血(頻度不明)：フルオロウラシルの類似化合物(テガフル等)で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、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

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
消化器 ^{注2)}	食欲不振、悪心・嘔吐	味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、口唇炎	下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇	Al-P 上昇、LDH 上昇	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、	クレアチニンクリアランス低下、血尿
精神神経系		しびれ	めまい、末梢神経障害
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化	発癩、水疱、浮腫、紅潮、そう痒感、爪の異常、光線過敏症
過敏症 ^{注3)}		発疹	
循環器			心電図異常 (ST 上昇、T 逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎
その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、電解質異常 (低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低カルシウム血症)	頭痛、耐糖能異常、白血球増多、CRP 上昇、好酸球増多

注2：潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。

注3：投与を中止すること。

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、特に骨髄抑制、消化器障害 (激しい下痢、重篤な口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の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など、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔フルオロウラシルの動物実験 (ラット、マウス) で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。〕

(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

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

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

(2) 投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3) 調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

9. その他の注意

- (1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、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。
- (2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用 (口内炎、下痢、血液障害、神経障害等) が発現するとの報告がある。
- (3) 葉酸の投与により、ビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血 (悪性貧血等) が隠蔽されるとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

健康成人にレボホリナート125 mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5µg/mLである。また、半減期は0.67時間である。

癌患者にレボホリナート125、250 mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9µg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である。

2. 代謝^{2,3)}

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物として S-methyl tetrahydrofolate (S-5-CH₃-THF) が検出されている。

S-5-CH₃-THFのC_{max}及びAUCは、2時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

3. 排泄²⁾

健康成人にレボホリナート125 mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいは S-5-CH₃-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後で投与量の46.4%、31.8%である。

【臨床成績】

1. 胃癌及び結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法の臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率 (有効上例/適格例)
胃癌	29.8% (50/168)
結腸・直腸癌	30.2% (54/179)

2) 治療切除不能な膀胱癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌を対象とした第II/III相臨床試験^{4,5)}におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²^{注1)}、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m²を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM1000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は

休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG^(注2) Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値 (月)	ハザード比 P値 ^(注3)
化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62
	GEM単独投与	128	6.9	P<0.001

注1) ホリナート400mg/m²は本剤200mg/m²に相当する。

注2) Eastern Cooperative Oncology Group

注3) log-rank検定

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした第II相臨床試験におけるFOLFIRINOX法(1サイクルを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、本剤200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG^(注1) Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28)又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)としてもつ患者は除外された。また、1サイクル目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

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

注1) Eastern Cooperative Oncology Group

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果増強作用

(1) *in vitro*試験⁶⁾

ヒト結腸・直腸癌細胞(COLO201)、ヒト胃癌細胞(TMK-1, KATOIII, MKN28)に対し20μM濃度のレボホリナートを用いた*in vitro*試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている。

(2) *in vivo*試験^{7,8)}

ヒト大腸癌Co-4細胞及びヒト胃癌H-111細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート(200 mg/kg)とフルオロウラシル(90 mg/kg)の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す。

2. 作用機序

レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン酸(FdUMP)が、チミジル酸合成酵素(thymidylate synthase: TS)と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10メチレンテトラヒドロ葉酸

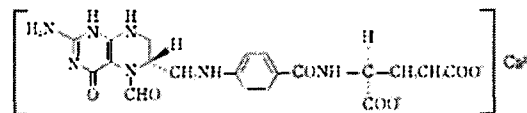
(5,10-CH₂-THF)となる。この5,10-CH₂-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体(ternary complex)を形成し、TSの解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボホリナートカルシウム (Levofolinate Calcium)

化学名：Monocalcium N-(4-[[[(6S)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxopteridin-6-yl] methylamino] benzoyl]-L-glutamate

構造式：



分子式：C₂₀H₂₁CaN₇O₇

分子量：511.50

融点：約264℃(分解)

旋光度：[α]_D²⁰：-15～-19°

(脱水物に換算したものを0.250 g, 0.2 mol/L トリス緩衝液pH8.1, 25mL, 100 mm)

性状：本品は淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

本品は水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【包装】

アイソボリン点滴静注用25 mg：10バイアル

アイソボリン点滴静注用100 mg：5バイアル

【主要文献】

- 社内資料：副作用集計 [L70010000049]
- 川田 和仁ほか：薬理と治療 22(9)：3889,1994 [L70010000129]
- 佐々木 常雄ほか：癌と化学療法 20(4)：485,1993 [L70010000073]
- Conroy, T. et al: N Engl J Med. 364(19)：1817, 2011 [L20110524044]
- 社内資料：肺癌FOLFIRINOX法に関する資料
- Sugimoto Y. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 30 : 417,1992 [L70010000012]
- Kase S. et al. : Surg Today 23(7) : 615, 1993 [L70010000045]
- 加瀬 卓ほか：日本外科学会雑誌 94(6)：659, 1993 [L70010000118]

【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。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

(新聞発表用)

1	販売名	① レボホリナート点滴静注用 25mg 「ヤクルト」 ② レボホリナート点滴静注用 100mg 「ヤクルト」
2	一般名	レボホリナートカルシウム
3	申請者名	株式会社ヤクルト本社
4	成分・含量	① 1 パイアル中にレボホリナート 25mg 含有 ② 1 パイアル中にレボホリナート 100mg 含有
5	用法・用量	<p>1. レボホリナート・フルオロウラシル療法</p> <p>通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回 600mg/m² (体表面積) を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>2. <u>結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</u></p> <p>1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 100mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600mg/m² (体表面積) を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。</p> <p>2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 250mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m² (体表面積) を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m² (体表面積) を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m² (体表面積) を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400～3000mg/m² (体表面積) を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。</p> <p>3. <u>治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法</u></p>

		<p><u>通常、成人にはレボホリナートとして1回 200mg/m² (体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m² (体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400mg/m² (体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</p> <p>2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 <u>結腸・直腸癌及び治癒切除不能な膵癌</u>に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	本剤は、活性型葉酸製剤であるアイソボリンの後発医薬品である

貯法	室温保存
使用期限	容器及び外装に記載

日本標準商品分類番号
873929

活性型葉酸製剤
処方せん医薬品*

レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」

レボホリナート点滴静注用 100mg「ヤクルト」

レボホリナートカルシウム点滴静注用

	レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」	レボホリナート点滴静注用 100mg「ヤクルト」
承認番号	21900AMX00310	21900AMX00329
薬価収載	2007年7月	
販売開始	2007年7月	

Levofolinate for IV infusion 25mg「Yakult」

Levofolinate for IV infusion 100mg「Yakult」

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に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、「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い、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、両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、同意を得てから施行すること。

2. 本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）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観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

3. 本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

4. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。

5. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと（「相互作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
- (2) 下痢のある患者
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起し致命的となることがある。]
- (3) 重篤な感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]
- (4) 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。]
- (5) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
[症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。]
- (6) 全身状態が悪化している患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
- (7) 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (8) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」	レボホリナート点滴静注用 100mg「ヤクルト」
成分・含量 1バイアル中	レボホリナートカルシウム 27.0mg (レボホリナートとして 25.0mg)	レボホリナートカルシウム 108.0mg (レボホリナートとして 100.0mg)
添加物 1バイアル中	D-マンニトール 25.0mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量	D-マンニトール 100.0mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量

2. 製剤の性状

色・性状	帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射剤である。
pH	6.8～8.2（レボホリナート 10mg/mL 注射用水）
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 0.15（レボホリナート 5mg/mL 注射用水）

【効能・効果】

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法
胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌及び治療切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

【用法・用量】

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法
通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始 1 時間後にフルオロウラシルとして 1 回 600mg/m²（体表面積）を 3 分以内で緩徐に静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。
2. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
 - (1) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 100mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 600mg/m²（体表面積）を 22 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 日間連続して行い、2 週間ごとに繰り返す。
 - (2) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 250mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 2600mg/m²（体表面積）を 24 時間かけて持続静脈内注射する。1 週間ごとに 6 回繰り返した後、2 週間休薬する。これを 1 クールとする。
 - (3) 通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400～3000mg/m²（体表面積）を 46 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 週間ごとに繰り返す。

3. 治療不能な降癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400mg/m²（体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する（「重要な基本的注意」の項参照）。

（注射液の調製法）

レボホリナートを投与する際には、25mg 製剤の場合は3～5mL、100mg 製剤の場合は10～15mLの5%ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500mL（レボホリナートとして約0.75mg/mL）とし点滴静脈内注射する（「適用上の注意」の項参照）。

【使用上の注意】

レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。]
- (2) 感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪することがある。]
- (3) 心疾患又はその既往歴のある患者
[症状を増悪又は再発させることがある。]
- (4) 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (5) 腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (6) 高度に進行した肝転移のある患者
[血小板減少があらわれることがある。]
- (7) 消化管潰瘍又は出血のある患者
[症状を増悪させることがある。]
- (8) 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
- (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (10) 他の化学療法、放射線治療を受けている患者
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]
- (11) 前化学療法を受けていた患者
[骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数等の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。
- (2) 下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- (3) 国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。
- (4) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）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。
- (5) 重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行う

こと。

- (6) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること（「相互作用」の項参照）。
- (8) 高齢者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。
- (9) 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。

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
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (ティエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(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
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、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。	副作用が相互に増強される。
葉酸代謝拮抗剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム等)	これらの薬剤の作用が减弱することがある。	ホリナートによって葉酸代謝拮抗作用が减弱するためと考えられる。

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 激しい下痢
激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- ② 重篤な腸炎
出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③ 骨髄抑制
汎白血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制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。
- ④ ショック、アナフィラキシー
ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑤ 白質脳症、精神・神経障害
白質脳症(初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- ⑥ うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症
うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

⑦ 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、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。

⑧ 急性腎不全

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、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 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

⑩ 消化管潰瘍、重篤な口内炎

消化管潰瘍、重篤な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑪ 手足症候群

手足症候群(手掌、足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)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。

⑫ 播種性血管内凝固症候群(DIC)

播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。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。

⑬ 嗅覚脱失

嗅覚障害(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、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。

⑭ 高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血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し、適切な処置を行うこと。

⑮ 急性膵炎

急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇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。

⑯ 劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血

フルオロウラシルの類似化合物(テガフル等)で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、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

次表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。

種類	副作用発現頻度	
	頻度不明	
消化器 ^{注1)}	食欲不振、悪心・嘔吐、味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、口唇炎、下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感	
肝臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、ビリルビン上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、クレアチニンクリアランス低下、血尿	
精神神経系	しびれ、めまい、末梢神経障害	
皮膚	色素沈着、脱毛、落屑、紅斑、表皮剥離、角化、糜爛、水疱、浮腫、紅潮、掻痒感、爪の異常、光線過敏症	
過敏症 ^{注2)}	発疹	
循環器	心電図異常(ST 上昇、T 逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶	
眼	流涙、眼充血、眼脂、結膜炎	
その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症、倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、電解質異常(低ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低カルシウム血症)、頭痛、耐糖能異常、白血球増多、CRP 上昇、好酸球増多	

注1) 潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。

注2) 投与を中止すること。

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、特に骨髄抑制、消化器障害(激しい下痢、重篤な口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の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など、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[フルオロウラシルの動物実験(ラット、マウス)で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]

(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

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

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

(2) 投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3) 調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は 24 時間以内に使用すること。

9. その他の注意

(1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、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。

(2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

(3) 葉酸の投与により、ビタミン B₁₂ 欠乏による巨赤芽球性貧血(悪性貧血等)が隠蔽されるとの報告がある。

[臨床成績]

[承認時までの臨床試験]

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした第 II/III 相臨床試験における FOLFIRINOX 法群(1 クールを 2 週間として第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m²、ホリナート 400mg/m²^{注1)}、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m² を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m² を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2400mg/m² を 46 時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM1000mg/m²の週 1 回点滴投与を 7 週連続し、8 週目は休薬する。その後は、週 1 回点滴投与を 3 週連続し、4 週目は休薬として、これを 4 週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった^{注2)}。対象患者は ECOG^{注2)} Performance status 0 及び 1 であった。登録において 2 つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の 1.5 倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 P値 ^{注3)}
化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1) ホリナート 400mg/m²は本剤 200mg/m²に相当する。

注2) Eastern Cooperative Oncology Group.

注3) log-rank 検定。

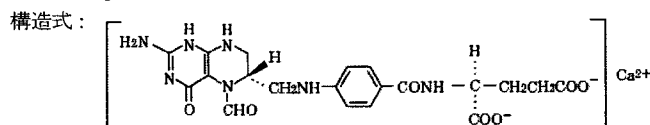
国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する肺癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験における FOLFIRINOX 法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン 85mg/m²、本剤 200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル 2400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった³⁾。対象患者は ECOG Performance status 0 及び 1 であった。2つの遺伝子多型 (UGT1A1*6、UGT1A1*28) について、いずれかをホモ接合体 (UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28) 又はいずれもヘテロ接合体 (UGT1A1*6/*28) としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボホリナートカルシウム(Levofolinate Calcium)(JAN)

化学名：(-)-calcium N-[4-[(6S)-2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridinyl)methyl]aminobenzoyl]-L-glutamate



分子式：C₂₀H₂₁CaN₇O₇

分子量：511.50

融点：約 264°C(分解)

旋光度：[α]_D²⁰：-15~-19°

(脱水物に換算したもの 0.250g、pH8.1 の 0.2mol/L トリス緩衝液、25mL、100mm)

性状：本品は淡黄白色～淡黄褐色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品は水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 安定性試験⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、75%RH、6か月)の結果、本剤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。

【包装】

レボホリナート点滴静注用 25mg「ヤクルト」：10バイアル

レボホリナート点滴静注用 100mg「ヤクルト」：5バイアル

【主要文献】

- 1) Conroy T. et al : *N Engl J Med* 364 : 1817-1825, 2011.
- 2) 肺癌 FOLFIRINOX 法に関する資料(社内資料).
- 3) 肺癌に対する第Ⅱ相臨床試験(社内資料).
- 4) 安定性試験(社内資料).

【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

(新聞発表用)

1	販 売 名	5-FU注250mg、5-FU注1000mg
2	一 般 名	フルオロウラシル
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	<p>5-FU注250mg： 1バイアル(5mL)中フルオロウラシル250mgを含有</p> <p>5-FU注1000mg： 1バイアル(20mL)中フルオロウラシル1000mgを含有</p>
5	用 法 ・ 用 量	<p>1.単独で使用する場合 1)フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5~7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。 2)フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。 3)フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kgを10~20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。 4)フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10~20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。 また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2.他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合 フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5~10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1~2回用いる。</p> <p>3.頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²(体表面積)までを、4~5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。 なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p>4.結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 1)通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m²(体表面積)を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。 2)通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m²(体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。 3)通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400~3000mg/m²(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。 なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p> <p>5. 治療切除不能な肺癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m²(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。 <u>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部：追加・修正箇所)</p>

6	効能・効果	<p>下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。 食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍 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 頭頸部癌 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、<u>治癒切除不能な膀胱癌</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部：追加箇所)</p>
7	備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書（案）を別紙として添付。 ・ 本剤はフッ化ピリミジン系代謝拮抗剤であり、今回膀胱癌に対する FOLFIRINOX 療法に関する適応追加について申請した。

2013年11月案

貯法：2～8℃に保存

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

874223

抗悪性腫瘍剤

創薬、
処方せん医薬品*

5-FU注250mg 5-FU注1000mg

	250mg注	1000mg注
承認番号	22500AMX00515	22300AMX00065
薬価収載	2013年6月	2011年 6月
販売開始	2013年6月	2011年 6月

5-FU Injection

フルオロウラシル注射液

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 1) 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。
- 2) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法：
メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。
なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。
- 3) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
[「重要な基本的注意」の項参照]
- 4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[「相互作用」の項参照]

【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) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者 [「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

5-FU注250mg、5-FU注1000mgは、1瓶中に次の成分を含有する。

品名	5-FU注250mg	5-FU注1000mg	
容量(1瓶中)	5mL	20mL	
有効成分	日局フルオロウラシル	250mg	1000mg
添加物	トロメタモール	423.5mg	1694mg

2. 製剤の性状

品名	外観	規格pH域	浸透圧比
5-FU注250mg	無色～微黄色の澄明な注射液	8.2～8.6	約4
5-FU注1000mg			

【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症候の緩解

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。

食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

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

頭頸部癌

レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、治療切除不能な膀胱癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

治療切除不能な膀胱癌に対して、レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。

1. 患者の病期、全身状態、UGT1A1遺伝子多型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
 2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- * イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

【用法・用量】

1. 単独で使用する場合

- 1) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 2) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 3) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
- 4) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。
また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²(体表面積)までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

- 1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m²(体表面積)を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。
- 2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m²(体表面積)

面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m²(体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400~3000mg/m²(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

5. 治療不能な肺癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m²(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態など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. 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合(特に同時併用する場合)に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

2. オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件

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

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

減量基準

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

副作用 ^(注1)	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
	2) 500/mm ³ 未満が7日以上持続	
	3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm ³ 未満	
	4) 発熱性好中球減少症	
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	本剤持続静注を減量する。
	グレード3 ^(注2) 以上	

血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm ³ 未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m ² に減量する。
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m ² に減量する。
粘膜炎	グレード3 ^(注2) 以上	本剤持続静注を減量する。
手足症候群		

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

注2) CTCAE version 4.0。

減量時の投与量

(オキサリプラチン85mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²、本剤持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤持続静注
-1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
-2	50mg/m ²	120mg/m ²	1,200mg/m ²
-3	中止	中止	中止

【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)

- 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
- 肝障害又は腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 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。]
- 心疾患又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 骨髄機能抑制、激しい下痢等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)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。特に、本剤の効果を増強する薬剤を併用した療法(メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法等)を実施する場合には、致命的な経過をたどることがあるので各薬剤の添付文書を熟読すること。
- 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合(特に同時併用する場合)に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性がある。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量

低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となることが知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。

- 5) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[「相互作用」の項参照]
- 6) 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。
- 7) 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。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

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
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の抗悪性腫瘍剤放射線照射	骨髄機能抑制、消化管障害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1970年2月までの副作用頻度調査において、1,936例中、主な副作用は食欲不振295件(15.2%)、下痢・軟便239件(12.3%)、全身倦怠感172件(8.9%)、悪心・嘔吐159件(8.2%)、白血球減少153件(7.9%)、口内炎129件(6.7%)、色素沈着92件(4.8%)、脱毛74件(3.8%)等であった。

1) 重大な副作用

- (1) 激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- (2) 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、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、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。
- (4) ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の

症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- (5) **白質脳症**(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- (6) **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (7) **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、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。
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。
- (8) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (9) AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う**肝機能障害**や**黄疸**があらわれ、**肝不全**まで至ることがあるので、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。
- (10) **消化管潰瘍、重症な口内炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (11) **急性膵炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇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。
- (12) **意識障害**を伴う**高アンモニア血症**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し、適切な処置を行うこと。
- (13) 肝動脈内投与において、**肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)**があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。なお、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。
- (14) **手足症候群**(手掌・足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)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。
- (15) **嗅覚障害**(長期投与症例に多い)があらわれ、**嗅覚脱失**まで至ることがあるので、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。
- (16) 類薬(テガフル製剤)で**劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、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)、溶血性貧血**があらわれることが報告されているので、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

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。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未滿	0.1%未滿	頻度不明
消化器*	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常

腎臓		蛋白尿		BUN上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
精神神経系	倦怠感			めまい、末梢神経障害(しびれ、知覚異常等)
皮膚**		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、痒痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏症
過敏症		発疹		
循環器				心電図異常(ST上昇、T逆転、不整脈等)、胸痛、胸内苦悶
眼				流涙、結膜炎
動脈内投与時				カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成
その他		発熱、頭痛		糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

* 潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。
** 動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くあらわれることがある。

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、特に骨髄機能抑制、消化器障害(激しい下痢、口内炎等)、皮膚障害、精神神経系の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など患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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、マウス)で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]
- 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

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)。[「重要な基本的注意」の項6) 7) 参照]

8. 適用上の注意

投与時

- 静脈内投与により、血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので注射部位、注射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。
- 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。
- 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがある。また、同領域にしびれ、麻痺等の神経障害があらわれることがある。これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、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。

9. その他の注意

- フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨

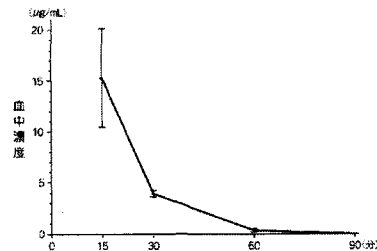
髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

- フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用(口内炎、下痢、血液障害、神経障害等)が発現するとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

癌患者5名に5-FU 500mg/bodyをone shot静注後の平均血中濃度は、15分で15.3、30分で3.9、60分で0.35 $\mu\text{g/mL}$ と推移し、投与後90分には検出限界以下になった。



(参考: 5-FU持続静注時の血中濃度)²⁾

5-FU 60mg/kgを1500mLの電解質輸液で希釈し、48時間かけて末梢静脈より持続点滴静注した場合、点滴投与中の5-FU血中濃度は約6時間で定常状態(約0.6 $\mu\text{g/mL}$)に達し、その後持続的に推移した。

薬物動態パラメータ (参考: オーストラリアでの試験成績)³⁾

投与量	半減期(min)		CL (mL/min)	Vd (L/kg)
	$T_{1/2\alpha}$	$T_{1/2\beta}$		
9~16mg/kg	2.1 \pm 0.5	18.9 \pm 2.2	776.8 \pm 91.3	0.38 \pm 0.1

mean \pm S. D.

2. 分布

● 体組織への分布(参考: 米国での試験成績)⁴⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを静脈内投与した場合、4~5時間後の放射比活性は腫瘍、小腸粘膜で高く、次いで肝臓、リンパ節に高い分布を示した。

● 蛋白結合率(平衡透析法)

添加濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	1	10	25
血漿蛋白結合率 (%)	7.5	10.3	9.0

3. 代謝(参考: 米国での試験成績)⁴⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後45分以内では未変化体の比率が91.5%と高かったが、経時的に α -fluoro- β -ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した。

4. 排泄(参考: 米国での試験成績)⁴⁾

癌患者に5-FU-2-¹⁴C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼吸中にCO₂として57%、尿中に18%排泄された。

【臨床成績】

1. 医薬品再評価資料^{5)~12)} 1982年

全国32施設における単独使用例と併用使用例の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。

【静脈内投与】

対象疾患	有効率(単独使用例)	有効率(併用使用例)
胃癌	27.3%(41/150)	37.8%(202/535)
肝癌	22.2%(2/9)	40.9%(36/88)
結腸・直腸癌	41.9%(13/31)	49.3%(36/73)
乳癌	35.1%(13/37)	58.7%(37/63)
膀胱癌	21.1%(4/19)	23.1%(3/13)
子宮癌(頸癌、体癌)	-	57.1%(24/42)
卵巣癌	100.0%(1/1)	56.0%(28/50)
食道癌	33.3%(2/6)*	12.5%(2/16)

肺癌	9.1%(1/11)*	25.8%(89/345)
頭頸部腫瘍	40.0%(2/5)*	78.1%(25/32)

*参考値(他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため)

【動脈内投与】

対象疾患	有効率
胃癌	50.0%(11/22)
肝癌	52.7%(29/55)
乳癌	81.0%(17/21)
肺癌	72.7%(8/11)
頭頸部腫瘍	75.0%(18/24)

2. 膀胱癌を対象とした FOLFIRINOX 併用療法

<海外臨床試験>⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌に対する第II/III相臨床試験における FOLFIRINOX 法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン 85mg/m²、ホリナート 400mg/m²^{注1)}、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤 400mg/m²を急速静脈内投与、本剤 2400mg/m²を46時間かけて持続静注)とゲムシタピン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM1000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者は ECOG^{注2)} Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数(TTT)	生存期間(主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比P値 ^{注3)}
化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62
	GEM単独投与	128	6.9	P<0.001

注1) ホリナート400mg/m²はレボホリナート200mg/m²に相当する。

注2) Eastern Cooperative Oncology Group。

注3) log-rank検定。

<国内臨床試験>

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膀胱癌に対する第II相臨床試験における FOLFIRINOX 法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン 85mg/m²、レボホリナート 200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物 180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤 400mg/m²を急速静脈内投与、本剤 2400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績は、次表のとおりであった。対象患者は ECOG^{注1)} Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6*6、UGT1A1*28*28)又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

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

注1) Eastern Cooperative Oncology Group。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性(マウス移植腫瘍でのデータ)⁽¹⁵⁾

NCI(National Cancer Institute,米国)抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した。

実験腫瘍	投与経路	抗腫瘍効果			
		T/C(%)	効果	効果判定基準	
腹水型腫瘍	Leukemia L1210(白血病)	腹腔内	180	2+	T/C≥125%
	Leukemia P388(白血病)	腹腔内	220	2+	≥120
	Melanoma B16(メラノーマ)	腹腔内	140	+	≥125
	Lewis Lung carcinoma(肺癌)	静脈内	150	+	≥140
	Colon 26(大腸癌)	腹腔内	200	2+	≥130
固形腫瘍	Colon 38(大腸癌)	皮下	0	3+	≤42
	CD8F1(乳癌)	皮下	0	3+	≤42

効果 { 2+ : やや有効
3+ : 有効
3+ : 著効 } T/C { 腹水型腫瘍 : 生存日数の対control比
固形腫瘍 : 腫瘍重量の対control比

2. 作用機序⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。

他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボゾームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

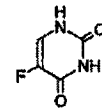
一般名 : フルオロウラシル Fluorouracil

化学名 : 5-Fluorouracil

略名 : 5-FU

分子式 : C₄H₃N₂O₂ = 130.08

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。

溶解性 : N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、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。

融点 : 約282℃(分解)

分配係数 : logP⁰ OCT = -1.00

[測定法 : フラスコシェイキング法

γ-オクタノール/pH7.4緩衝溶液]

【包装】

5-FU注250mg : 10瓶

5-FU注1000mg : 5瓶

【主要文献及び文献請求先】

【主要文献】

- | | |
|---|---------|
| 1) 菊地金男, 他 : 癌と化学療法, 6, (3), 559, (1979) | 002-488 |
| 2) 小池明彦, 他 : 癌と化学療法, 17, (7), 1309, (1990) | 010-193 |
| 3) N. Christophidis, et al. : Clinical Pharmacokinetics, 3, 330, (1978) | 001-423 |
| 4) Chaudhuri N. K., et al. : Biochem. Pharmacol., 1, 328, (1958) | 003-010 |
| 5) 菊地金男, 他 : 癌の臨床, 13, (9), 670, (1967) | 002-084 |
| 6) 木村禧代二 : 癌の臨床, 14, (3), 184, (1968) | 005-019 |
| 7) 坂部 孝, 他 : 日大医学会誌, 29, 352, (1970) | 005-005 |
| 8) 古江 尚, 他 : 癌の臨床, 16, (9), 896, (1970) | 005-006 |
| 9) 田口鐵男, 他 : 癌の臨床, 19, (2), 105, (1973) | 002-356 |
| 10) 斉藤達雄, 他 : 最新医学, 28, (5), 903, (1973) | 005-020 |
| 11) 三浦 健, 他 : 癌と化学療法, 1, (4), 595, (1974) | 001-637 |
| 12) 太田和雄, 他 : 治療, 56, (5), 888, (1974) | 003-269 |
| 13) Conroy T., et al. : N. Engl. J. Med., 364, (19), 1817, (2011) | 023-609 |
| 14) 社内資料 : 膀胱FOLFIRINOX法に関する海外臨床試験 | |
| 15) Goldin A., et al. : Eur. J. Cancer, 17, 129, (1981) | 011-814 |
| 16) Hartmann K. U., et al. : J. Biol. Chem., 236, (11), 3006, (1961) | 001-465 |
| 17) Spiegelman S., et al. : Cancer, 45, (5), 1129, (1980) | 003-261 |

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03 (3282) 0069 FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00-17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

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