

抗悪性腫瘍剤

劇薬・処方せん医薬品

イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「サワイ」

イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「サワイ」

(イリノテカン塩酸塩注射液)

2014年6月

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30  
TEL: 06(6105)5816

添付文書改訂のお知らせ

この度、弊社の「イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg/100mg「サワイ」」(有効成分：イリノテカン塩酸塩水和物)につきまして、平成26年6月6日付で効能・効果及び用法・用量が追加になりました。それに伴い、下記のとおり、効能・効果及び用法・用量を変更し、使用上の注意等を改訂致しますので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 「効能・効果」、「用法・用量」の項 改訂内容 [新旧対照表(下線部改訂又は追加箇所)]

	新	旧
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>治癒切除不能な膀胱癌</u>	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発)、結腸・直腸癌(手術不能または再発)、乳癌(手術不能または再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、小児悪性固形腫瘍

(次頁につづく)

	新	旧
用法	<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>治癒切除不能な腓癌は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、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>C法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m<sup>2</sup>を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。</p>	<p>1. 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能または再発)および有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能または再発)および結腸・直腸癌(手術不能または再発)はA法またはB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を使用する。</p>
	用法	<p>D法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m<sup>2</sup>を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>E法：<u>イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</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>
用量	<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>〔E法：今回追記〕</p> <p>なお、D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>同 左</p>

## 2. 「使用上の注意」の項 改訂内容（下線部改訂又は追加箇所）

### 【警 告】

5) 骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。

- (1) 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
- (2) 投与予定日の白血球数が3,000/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が10万/mm<sup>3</sup>未満(膀胱癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm<sup>3</sup>未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
- (3) 投与予定日の白血球数が3,000/mm<sup>3</sup>以上かつ血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以上(膀胱癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm<sup>3</sup>以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

注) 本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。〈「重要な基本的注意」から移動〉

### 〈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。

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

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

## 減量基準

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

副作用 <sup>注1)</sup>	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 500/mm <sup>3</sup> 未満が7日以上持続 3) 感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm <sup>3</sup> 未満 4) 発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
	発熱(38℃以上)を伴う	
下痢	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1) 2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2) 50,000/mm <sup>3</sup> 未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	
総ビリルビン上昇	3.0mg/dL超	本剤を120mg/m <sup>2</sup> に減量する。
		本剤を90mg/m <sup>2</sup> に減量する。
粘膜炎	グレード3 <sup>注2)</sup> 以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
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/m<sup>2</sup>、本剤180mg/m<sup>2</sup>、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m<sup>2</sup>で投与を開始した場合)

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

(次頁につづく)

## 2. 重要な基本的注意

- 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なり、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

### (1)骨髄機能抑制

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

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

### (2)下痢

〈変更なし、省略〉

## 4. 副作用

### 1) 重大な副作用(頻度不明)

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

また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### ・重症感染症(敗血症、肺炎等)

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

#### ・播種性血管内凝固症候群(DIC)

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

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

### 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。

	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
呼吸器	呼吸困難、 $\text{PaO}_2$ 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
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、带状疱疹、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

### 3. 「臨床成績」の項 改訂内容（下線部改訂又は追加箇所）

#### 1. 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膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>、ホリナート400mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM1,000mg/m<sup>2</sup>の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す）の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG<sup>注1)</sup> Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型（UGT1A1\*6、UGT1A1\*28）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm<sup>3</sup>以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の1.5倍以下）等が設定された。（カンプト点滴静注40mg・100mg、トポテシン点滴静注40mg・100mgの添付文書による）

疾患名	投与群	例数 (ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 P値 <sup>注2)</sup>
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62
	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膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>、レボホリナート200mg/m<sup>2</sup>、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて持続静注）の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型（UGT1A1\*6、UGT1A1\*28）について、いずれかをホモ接合体（UGT1A1\*6/\*6、UGT1A1\*28/\*28）又はいずれもヘテロ接合体（UGT1A1\*6/\*28）としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数（2,000/mm<sup>3</sup>以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。（カンプト点滴静注40mg・100mg、トポテシン点滴静注40mg・100mgの添付文書による）

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)

#### 2. UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

国内においてイリノテカン塩酸塩水和物単独投与（55例）の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。イリノテカン塩酸塩水和物は、100mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔又は150mg/m<sup>2</sup>を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

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

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率(例数)	グレード3の下痢発現率(例数)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をとにもたない	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)

☆ 改訂後の添付文書につきましては、医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp>)および弊社の医療関係者向け情報サイト(<http://med.sawai.co.jp>)に掲載致しますので、併せてご参照下さい。