

抗悪性腫瘍剤

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:CPT-11)

適正使用のお願い

投与開始にあたってのご注意

本剤の用量規制因子(DLF)である白血球減少と下痢は、市販後の使用実態下において本剤投与開始から発現し、3週間頃までに最悪となります。

従って、本剤が1週あるいは2週間間隔で投与された場合、最初の治療クールから、これらの副作用が発現・悪化するおそれがあり、副作用が発現した状態で本剤が継続投与された場合、さらに重篤化することがあります。

副作用の重篤化を防ぐために、本剤の投与開始にあたっては、以下の点に十分ご注意ください。

1. 特に本剤投与初期は、極めて注意深い観察が必要です。頻回に血液検査を実施するとともに、自・他覚症状の観察を十分に行ってください。
2. 白血球減少(好中球減少)等の骨髓機能抑制の発現に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
また、本剤投与前24時間以内に末梢血液検査を必ず実施し、以下の場合には本剤の投与を中止または延期してください。
 - 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満または血小板数 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 未満
 - 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上でも白血球数・血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髓機能抑制が疑われる場合
 - 感染症が疑われる場合(発熱、白血球数異常高値、CRP高値)
3. 下痢の発現に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。また、以下の場合には本剤の投与を中止または延期してください。
 - 本剤投与により、排便回数の増加、水様便が認められる場合
 - 腹痛が認められる場合

主な副作用の発現経過について.....	4
使用成績調査における状況.....	5
症例紹介.....	6
チェックシートご活用をお願い.....	8
警告、禁忌、使用上の注意.....	9

適正使用のお願い

カンプト点滴静注投与開始にあたってのご注意

特に本剤投与初期は、極めて注意深い観察が必要です。頻回に血液検査を実施するとともに、自・他覚症状の観察を十分に行ってください。

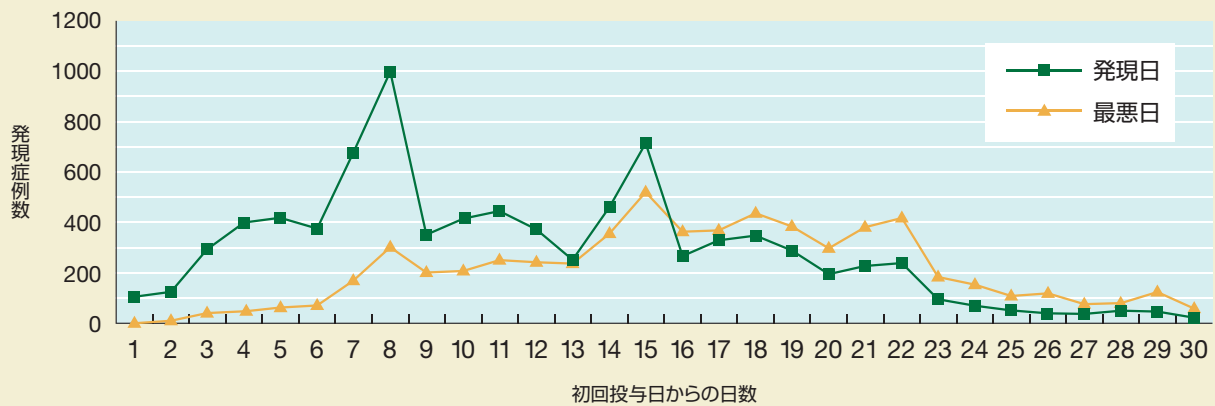
■ 主な副作用の発現経過について

白血球減少

使用成績調査13,935例中、初回投与から30日以内に白血球減少が発現した8,665例の発現日と、初回投与から30日以内に白血球減少が最悪値に達した6,264例の最悪日の分布を下図に示しました。

白血球減少は本剤投与開始1～2週間頃を中心に発現し、2～3週間頃を中心に最悪となります。このため、**本剤投与初期は、頻回に血液検査を実施するとともに、感染症の併発に十分注意してください。**

使用成績調査*における白血球減少の発現状況（発現日・最悪日の分布）

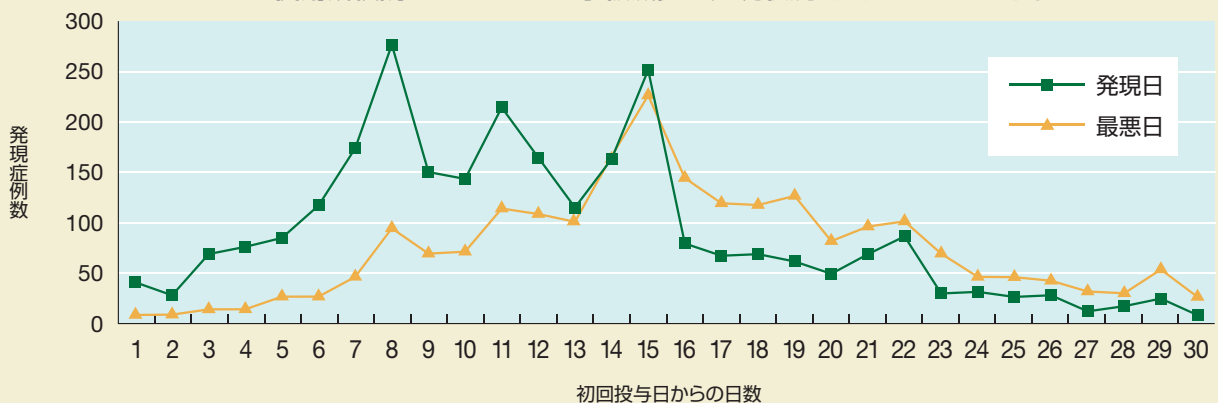


血小板減少

使用成績調査13,935例中、初回投与から30日以内に血小板減少が発現した2,756例の発現日と、初回投与から30日以内に血小板減少が最悪値に達した2,175例の最悪日の分布を下図に示しました。

血小板減少は本剤投与開始1～2週間頃を中心に発現し、2週間頃を中心に最悪となります。このため、**本剤投与初期は、頻回に血液検査を実施するとともに、血小板減少の発現・増悪に十分注意してください。**

使用成績調査*における血小板減少の発現状況（発現日・最悪日の分布）



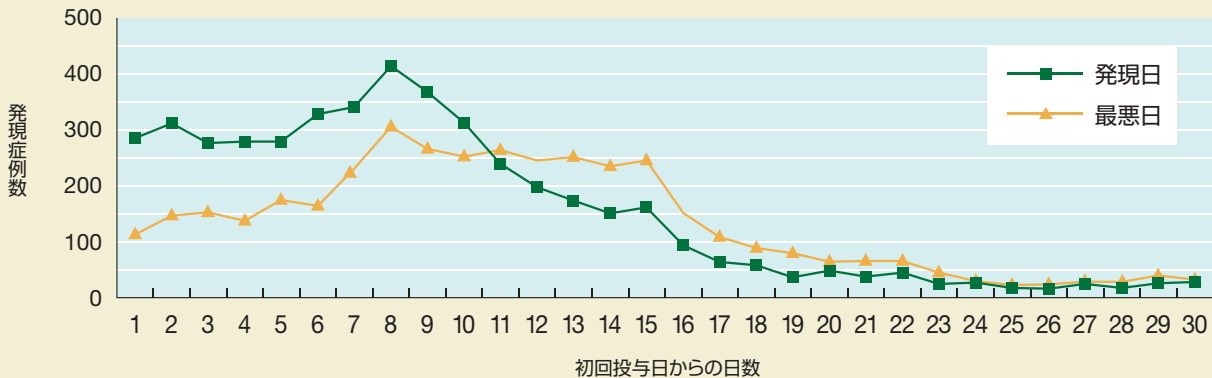
*：使用成績調査 1995年4月～2000年1月の全投与症例を対象とした使用成績調査

下痢

使用成績調査13,935例中、初回投与から30日以内に下痢が発現した4,691例の発現日と、初回投与から30日以内に下痢が最悪に達した4,119例の最悪日の分布を下図に示しました。

下痢は本剤投与開始1週間頃を中心に発現し(1週間以内の発現例が多い)、1～2週間頃を中心に最悪となります。このため、**本剤投与初期は、下痢に注意するとともに、併発する脱水やショックの発現、重篤な白血球・好中球減少を伴った際の腸管感染症の発現に十分注意してください。**

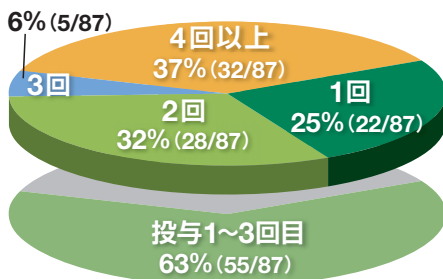
使用成績調査*における下痢の発現状況(発現日・最悪日の分布)



*: 使用成績調査 1995年4月～2000年1月の全投与症例を対象とした使用成績調査

■ 使用成績調査における状況^{注)}

全投与症例を対象とした使用成績調査における死亡例(主治医が「死亡と本剤との因果関係有り」と判定した87例)では、3回目の投与までに死亡した症例が全死亡例の63%(55/87例)を占めました。**本剤投与初期は、特に頻回(少なくとも2～3日に1回)に血液検査を実施するとともに、自・他覚症状の観察を十分に行うなど、患者の状態を極めて注意深く観察してください。**



使用成績調査における死亡例の投与回数の分布

また、本剤3回目投与までの適正使用状況の集計[#]より、**以下の場合に、その後、重篤な白血球・血小板減少に至る比率が有意に高くなることが確認されています(下表参照)。**

- 投与当日または前日に血液検査を実施しなかった場合
- 投与当日または前日の白血球数が3,000/mm³未満で投与された場合
- 投与当日または前日の血小板数が10万/mm³未満で投与された場合

#: 悪性リンパ腫、連日投与例を除く集計

表. 使用成績調査における投与時の適正使用状況別の重篤な白血球・血小板減少に至る比率

	調査投与回数		白血球減少(<2,000/mm ³) に至る比率	P値	血小板減少(<50,000/mm ³) に至る比率	P値
	血液検査 実施の有無 (投与当日または前日)	実施	28,249	32.7% (9,232/28,249)	0.002	10.3% (2,919/28,249)
	未実施	5,758	34.8% (2,004/5,758)	12.2% (702/5,758)		
骨髓機能抑制 (投与当日または前日)	白血球数			<0.001		<0.001
	3,000/mm ³ 以上	26,814	31.0% (8,308/26,814)			
	3,000/mm ³ 未満	1,340	67.2% (900/1,340)			
	血小板数					
	10万/mm ³ 以上	27,362			9.3% (2,532/27,362)	<0.001
	10万/mm ³ 未満	756			50.4% (381/756)	

P値: Fisherの直接確率法

注) Tadokoro J, Hasegawa H, Hayakawa K, Takahashi M, Nakata H, Terada K, Sakata Y, Fukuoka M: Post-marketing surveillance(PMS) of all patients treated with Irinotecan in Japan: clinical experience and ADR profile of 13,935 patients. Proc Am Soc Clin Oncol 21: 259a, 2002(abstr 1033)

適正使用のお願い

症例紹介

症例紹介1

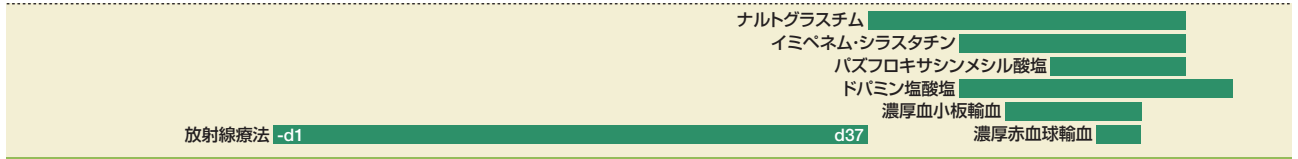
シスプラチン、放射線との併用療法を行い、重篤な白血球・好中球減少を認め敗血症性ショックを併発した症例(死亡例)

50歳代 男性

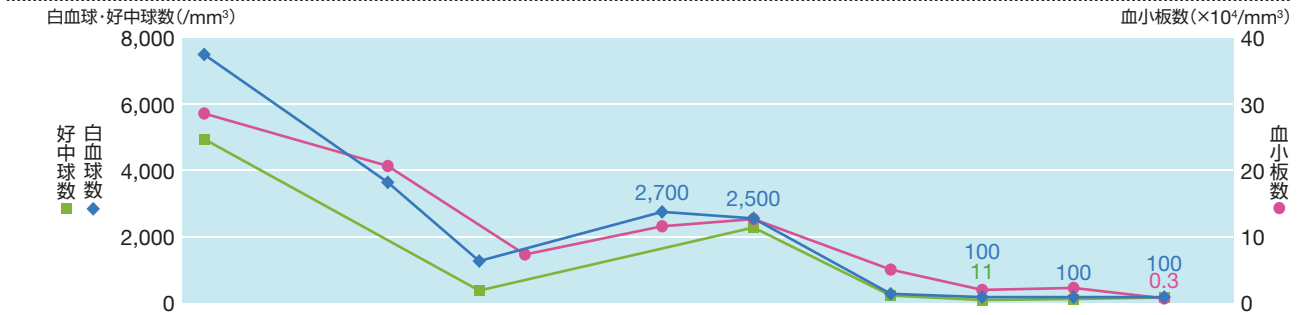
診断名: 小細胞肺癌(初発、IV期、脳転移)

前治療: 約8か月前 脳に放射線療法(約1か月間)、イリノテカン塩酸塩水和物+シスプラチン(4クール、約6か月間)

	-d6	-d1	d1	d8	d22	d29	d36	d37	d41	d42	d45	d46	d47
胸部X線、CT検査にて肺癌の増悪を認め、再入院。													
肺に対して放射線療法を開始(d37まで計56G)。													
本剤+シスプラチン併用投与。													
本剤投与。													
CT検査にて肺癌の軽度縮小を認めた。													
本剤+シスプラチン併用投与。													
白血球数低値(前日値)を認めたが													
食欲不振の最悪を認めた。													
白血球数低値(前日値)を認めたが本剤投与。													
敗血症性ショックと考へた。 発熱(便培養検査にて大腸菌3+)を認め、肺炎、腸炎による 像(エンテロキシン2.5mg/mlと上昇、更に急性腸炎(水様下痢 白血球好中球減少の最悪値を認めた。胸部X線にて左下肺炎 水様下痢(4回)、発熱(38.5℃)、 血圧低下(66/42mmHg)を認めた。 下痢の軽快を認めた。													
肺炎の最悪を認め、敗血症性ショックにより永眠。 血小板減少の最悪値を認めた。													



	d1	d8	d29	d36
シスプラチン (mg/m ²)	50		50	
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	50	50	50	50



臨床検査項目	-d7	-d6	d1	d7	d8	d17	d21	d24	d28	d29	d35	d36	d39	d41	d42	d43	d44	d45	d46	d47
PS			3		3					3	3		3	4	4	4	4	4	4	
下痢		0									0		0	3	3		0		0	
肺炎													0	2	2	3	3	3	3	
最高体温(°C)		36.3									36.4		37.0	38.5	38.8		39.5		39.8	
CRP(mg/dL)											8.9		7.6		25.77		38.45			
ヘモグロビン(g/dL)	10.8							8.1			8.9		7.6		8.2		7.0		9.2	
AST(GOT)(IU/L)	12														23					
ALT(GPT)(IU/L)	7														26					
LDH(IU/L)	181														128					
総ビリルビン(mg/dL)	0.3														0.8					
BUN(mg/dL)	18.7														15.1					
クレアチニン(mg/dL)	0.82														0.83					
総蛋白(g/dL)	6.8														5.5					
アルブミン(g/dL)															3.05					
Na(mEq/L)	138														117		128		143	
K(mEq/L)	4.2														1.9		2.2		2.1	

PS: Performance status 副作用グレード: 0: なし 1: 軽微 2: 中等度 3: 重篤

症例紹介2

カルボプラチンとの併用投与を行い、重篤な汎血球減少、下痢を認め、敗血症性ショックを併発した症例(回復例)

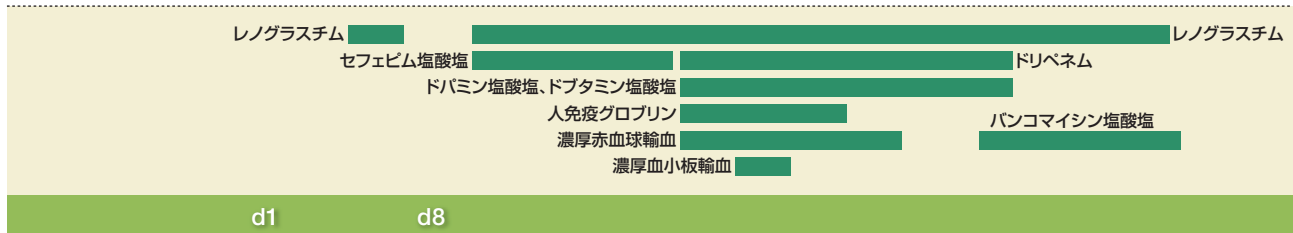
60歳代 男性

診断名：非小細胞肺癌(Ⅲb期、リンパ節転移、8か月前に診断)+直腸癌(Ⅳ期、リンパ節転移、2か月前に診断)(重複癌)

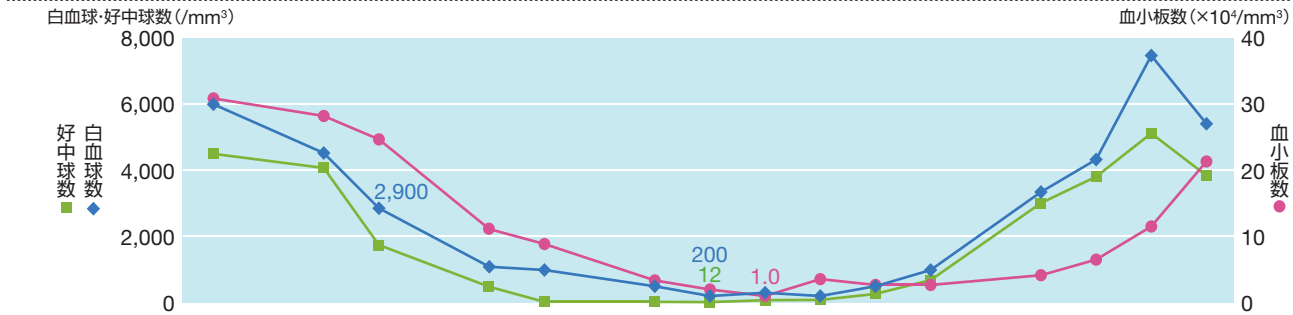
合併症：右胸痛 UGT1A1遺伝子多型：UGT1A1*6、*28をとともにもたない

前治療：7か月前 カルボプラチン+パクリタキセル(4クール)、1.5か月前 直腸癌の手術施行

2週前	d1	d4	d7	d8	d11	d14	d15	d21	d23	d28	
肺癌は再増大傾向となった。	本剤+カルボプラチン併用投与。PSO。	下痢発現。この日よりd11まで1日数回の下痢持続。	白血球数200/mm ³ のため、レノグラスチムを投与。	白血球数低値(前日値)を認め、水様便を認めたが、本剤投与。PSO。	白血球・好中球減少症、貧血及び血小板減少症発現。	発熱性好中球減少症となり、血圧低下(60/30mmHg)。	敗血症性ショックの状態となった。	抗生剤変更、レノグラスチム増量とした。	好中球減少症回復、貧血回復。	白血球減少症回復。	血小板減少症回復。



	d1	d8
カルボプラチン (mg/m ²)	330 ↓	
イリリテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)	55 ↓	55 ↓



臨床検査項目	-d1	d4	d7	d11	d12	d13	d14	d15	d16	d17	d18	d19	d20	d21	d23	d25	d28
最高体温(°C)	37.0					38.7	39.0						39.0	36.5			
ヘモグロビン(g/dL)	8.3	8.1	8.6	7.1	7.2		7.0	6.7	6.7	7.2	7.9	8.7		9.8	9.4	9.7	9.0
AST(GOT)(IU/L)	31		28				15	48		25	55			148	55		36
ALT(GPT)(IU/L)	27		28				17	39		27	43			216	132		63
総ビリルビン(mg/dL)	0.4		0.5				0.9	0.6		0.9	1.0			0.7	0.4		0.5
BUN(mg/dL)	15		17				18	43		47	38	31		18	11		7
クレアチニン(mg/dL)	0.6		0.7				0.8	2.3		1.6	1.2	0.9		0.7	0.7		0.7
Na(mEq/L)	136		135				134	132		133	133	134		137	140		139
K(mEq/L)	4.2		3.4				3.0	3.0		2.4	2.4	2.4		3.5	3.5		3.9
Cl(mEq/L)	97		92				92	92		93	93	93		96	97		99
CRP(mg/dL)	8.2		6.9				11.4	24.4		29.9	28.2			11.6	6.4		4.9
排便症状(回数/日)				数回						3-12				6			1

適正使用のお願い

■ チェックシートご活用のお願い

本剤投与の可否判断には、「チェックシート」のご利用を

添付文書に記載の「禁忌」や「慎重投与」が遵守されなかった場合には、重篤な副作用の発現率が高くなることが確認されています。本剤のご使用に際しては、「使用上の注意」に記載されている事項に留意した、慎重な投与が必要です。

これらの留意事項を確認しながら、投与の可否判断を行えるよう、「投与時のチェックシート」としてカルテに添付できる「付箋版」と携帯用の「ポケット版」の2種類をご用意しております。

本剤の投与をお考えの際には、弊社医薬情報担当者にご連絡をお願いいたします。

付箋版

カンプト®点滴静注40mg カンプト®点滴静注100mg 投与時の チェックシート

カルテ等に貼付してご活用ください

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てください。

投与禁忌(次の患者には投与しないこと)

該当する場合は、本剤の投与を中止または延期してください。

- 骨髄機能抑制のある患者
 - 白血球数が3,000/mm³未満(白血球数: /mm³)
 - 血小板数が10万/mm³未満(血小板数: 万/mm³)
 - 白血球数または血小板数の急激な減少傾向あり
- 感染症を合併している患者
(発熱やCRPの異常高値にもご留意ください)
- 下痢(水様便)のある患者
- 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- 間質性肺炎または肺線維症の患者
- 多量の腹水、胸水のある患者
- 黄疸のある患者(総ビリルビン値: mg/dL)
- アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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
- 腎障害のある患者
- 糖尿病の患者
- 全身衰弱が著しい患者
- 高齢者

ポケット版

カンプト®点滴静注40mg カンプト®点滴静注100mg 投与時のチェックシート

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てください。

✓ 投与禁忌(次の患者には投与しないこと)

該当する場合は、本剤の投与を中止または延期してください。

- 骨髄機能抑制のある患者
 - 白血球数が3,000/mm³未満
 - 血小板数が10万/mm³未満
 - 白血球数または血小板数の急激な減少傾向あり
- 感染症を合併している患者
(発熱やCRPの異常高値にもご留意ください)
- 下痢(水様便)のある患者
- 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- 間質性肺炎または肺線維症の患者
- 多量の腹水、胸水のある患者
- 黄疸のある患者
- アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

✓ 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
- 腎障害のある患者
- 糖尿病の患者
- 全身衰弱が著しい患者
- 高齢者

「禁忌」を含む「使用上の注意」の詳細につきましては添付文書をご参照ください。

(表紙のみ抜粋)

■ 警告、禁忌、使用上の注意

警告

本剤使用にあたっては、患者またはその家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設および癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

- | | |
|--------------------------|----------------------------------|
| (1) 骨髄機能抑制のある患者 | (2) 感染症を合併している患者 |
| (3) 下痢(水様便)のある患者 | (4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者 |
| (5) 間質性肺炎または肺線維症の患者 | (6) 多量の腹水、胸水のある患者 |
| (7) 黄疸のある患者 | (8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照) |
| (9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | |

投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

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

- (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 $3,000/\text{mm}^3$ 未満または血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 未満の場合には、本剤の投与を中止または延期すること。
- (3) 投与予定日の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上であっても、白血球数または血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止または延期すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) **肝障害のある患者**
[肝障害が悪化および副作用が強く発現するおそれがある。]
- (2) **腎障害のある患者**
[腎障害が悪化および副作用が強く発現するおそれがある。]
- (3) **糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)**
[高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。]
- (4) **全身衰弱が著しい患者**
[副作用が強く発現するおそれがある。]
- (5) **高齢者(「高齢者への投与」の項参照)**

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は点滴静注により使用すること。
- (2) 本剤による手術後の補助療法については有効性、安全性は確立していない。
- (3) **重篤な過敏反応**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (4) **骨髄機能抑制、高度な下痢等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

① 骨髄機能抑制

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

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

② 下痢

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

下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。

- 高度な下痢の持続により、脱水および電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。
 - ・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと)。
 - ・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
 - ・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。
- 高度な下痢や嘔吐に伴い**ショック(循環不全)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

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

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

- (5) 重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎および間質性肺炎の発現または増悪に十分注意すること。
- (6) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分にを行い、適切な処置を行うこと。
- (7) 投与初期または比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (8) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。
- (9) Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。
- (10) 本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyl-transferase、UGT)の2つの遺伝子多型(*UGT1A1**6、*UGT1A1**28)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1**6/*6、*UGT1A1**28/*28)またはいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1**6/*28)としてもつ患者では、*UGT1A1*のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)。

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 (レイアタッツ)	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(<i>UGT1A1</i>)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 <i>UGT</i> 阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

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

適正使用のお願い

4. 副作用

副作用発生状況の概要

【承認時までの臨床試験】

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

【非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験】

非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験における本剤投与例(シスプラチンと本剤併用療法群234例：1クールを4週間としてシスプラチン80mg/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および本剤単独療法群における安全性評価症例351例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

【市販後の全症例調査】

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

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

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

(1) 重大な副作用

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

① 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.4%)、好中球減少(60.2%)、血小板減少(27.2%)、貧血(57.1%)等があらわれるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

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

・重症感染症(敗血症、肺炎等)

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

・播種性血管内凝固症候群(DIC)

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

② 高度な下痢、腸炎

下痢(44.3%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明：0.1%)があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全：頻度不明)を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

③ 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

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

④ 間質性肺炎

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

⑤ ショック、アナフィラキシー様症状

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

⑥ 肝機能障害、黄疸

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

⑦ 急性腎不全

急性腎不全(0.05%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

⑧ 肺塞栓症、静脈血栓症

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

⑨ 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。

⑩ 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 ^{注)}			
	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、腹痛	食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘
肝臓			AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇	
腎臓			腎機能障害 (BUN 上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチニンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿
呼吸器			呼吸困難、 PaO_2 低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎	咽頭痛、咳嗽
過敏症			発疹、痒痒感	蕁麻疹
皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤	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、抑うつ状態、目のかすみ、不眠、振戦
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧
その他			倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH 低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP 上昇、注射部位反応 (発赤、疼痛等)、血管炎、流涙

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児また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、臨床試験は継続されている。

株式会社ヤクルト本社

医薬安全性情報部 〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 (銀座木挽ビル4F)
Tel. 03 (5550) 8967

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6F)
☎ 0120-589601

医薬営業部

医薬札幌支店 〒062-0020 北海道札幌市豊平区月寒中央通7-6-20 (JA月寒中央ビル6F)
Tel. 011 (856) 8815

医薬仙台支店 〒980-0014 宮城県仙台市青葉区本町2-16-10 (NBF仙台本町ビル4F)
Tel. 022 (268) 8960

医薬東京第一支店 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1-18-12 (日土地人形町ビル2F)
Tel. 03 (3664) 8960

医薬東京第二支店 〒330-0854 埼玉県さいたま市大宮区桜木町1-10-2 (GINZA YAMATO 3 5F)
Tel. 048 (650) 2181

医薬横浜支店 〒220-0023 神奈川県横浜市西区平沼1-39-3 (三石ヨコハマビル7F)
Tel. 045 (316) 5421

医薬名古屋支店 〒460-0002 愛知県名古屋市中区丸の内3-17-6 (ナカトウ丸の内ビル5F)
Tel. 052 (950) 3801

医薬京都支店 〒600-8023 京都府京都市下京区河原町通松原上ル2富永町338 (京都四条河原町ビル8F)
Tel. 075 (353) 5077

医薬大阪支店 〒542-0081 大阪府大阪市中央区南船場1-16-10 (大阪岡本ビル7F)
Tel. 06 (6264) 2100

医薬広島支店 〒732-0827 広島県広島市南区稲荷町2-14 (住友生命広島稲荷町ビル9F)
Tel. 082 (568) 1161

医薬福岡支店 〒815-0033 福岡県福岡市南区大橋2-1-1 (大橋花村ビル2F)
Tel. 092 (541) 4407