

抗悪性腫瘍剤

カンプト®注(塩酸イリノテカン:CPT-11)

適正使用のお願い

下痢と白血球・好中球減少の併発に関するご注意

市販後の使用実態下では、本剤による高度な下痢と重篤な白血球・好中球減少が発現する時期は、ほぼ同時期であり、下痢と白血球・好中球減少が併発した場合、重症感染症等を併発し、致命的な経過をたどることがあります。

本剤投与開始後は患者の状態を十分に把握し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止または延期し、適切な処置を行ってください。

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、本剤投与開始後は、以下のような対応・処置を行ってください。

＜十分な患者の状態の把握＞

特に本剤投与開始初期は、十分な自・他覚症状の観察を行うとともに、頻回の血液検査を実施し、以下のような場合には本剤の投与を中止または延期してください。

- ・ 下痢(水様便)や下痢の兆候(排便回数の増加、腹痛)が認められた場合
- ・ 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満または血小板数 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 未満の場合
- ・ 白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上であっても白血球数・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
- ・ 感染症が疑われる場合(発熱、白血球数異常高値、CRP高値)

＜副作用発現時の対応＞

- ・ 下痢の程度に応じて、塩酸ロペラミド等の止瀉剤の投与を行ってください(ただし腸管麻痺を引き起こすことがあるので、塩酸ロペラミド等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないでください)。
- ・ 脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行ってください。
- ・ 重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、G-CSF等の白血球増多剤の投与を行ってください。また、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ってください。

製造発売元 株式会社ヤクルト本社

下痢と白血球・好中球減少の併発に関するご注意

本剤による高度な下痢と重篤な白血球・好中球減少が併発した場合には、致命的な経過をたどることがあります。このような場合には、早期発見・早期治療が必要であるため、特に本剤投与開始初期は、十分な自・他覚症状の観察、頻回の血液検査を実施し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行ってください。

使用成績調査におけるグレード3*以上の下痢、白血球減少の発現状況について

投与開始日から発現日までの日数の中央値（範囲）

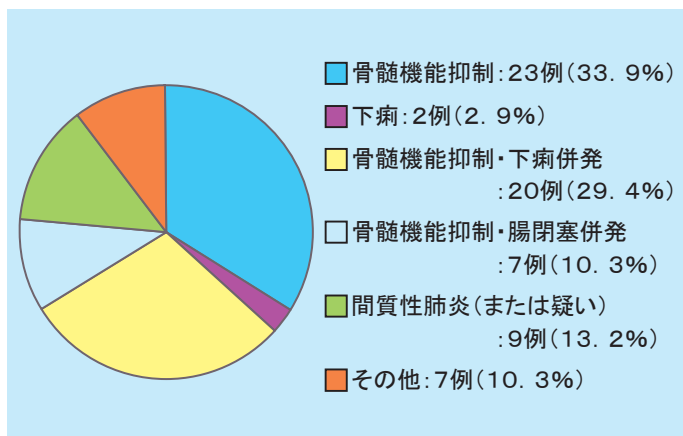
	下痢 グレード3*以上	白血球減少 グレード3*以上
単独例	9 (1-310) n=339	8 (1-454) n=787
併用例	9 (1-666) n=1,030	11 (1-887) n=3,910

平成7年4月から平成12年1月までの全投与症例を対象に実施した使用成績調査（13,935症例）で認められた、グレード3*以上の下痢、白血球減少に関して、投与開始日から発現日までの日数の中央値を示しました。本剤単独投与例における発現日までの日数の中央値は、下痢9日、白血球減少8日、他の抗癌剤との併用投与例における発現日までの日数の中央値は、下痢9日、白血球減少11日であり、いずれの場合も下痢と白血球減少の発現日はほぼ同時期でした。

*平成9年改訂以前の日本癌治療学会「副作用の記載様式」による

上記の表より、市販後の使用実態下では、本剤による高度な下痢と重篤な白血球・好中球減少が発現する時期は、ほぼ同時期であることがわかります。

再審査期間後の副作用自発報告における死亡例（68例）の死亡原因の内訳



再審査期間後の副作用自発報告（平成12年1月～平成16年1月）における本剤との因果関係が否定できない死亡例（68例）の死因のうち、「下痢と骨髄機能抑制併発」例は全体の29%（20例）を占め、その70%（14例）に重症感染症の誘発が確認されています。また、下痢と骨髄機能抑制に引き続き腸閉塞、腸管麻痺を引き起こした症例は7例確認されています。

下痢と骨髄機能抑制が併発した場合、敗血症等の重症感染症が誘発され、致命的な経過をたどることがあります。また、下痢に引き続きあるいはほぼ同時に、腸管粘膜傷害や塩酸ロペラミド等の止瀉剤の影響が考えられる腸閉塞を引き起こすことがあり、このような場合には、特に注意が必要です。

症例紹介 1

本剤単独投与で発現した高度な下痢と重篤な白血球・好中球減少ならびに感染（死亡例）

50 歳代 男性 診断名：小細胞肺癌（肝臓、心外膜、食道に直接浸潤（食道ステント留置）、骨転移）

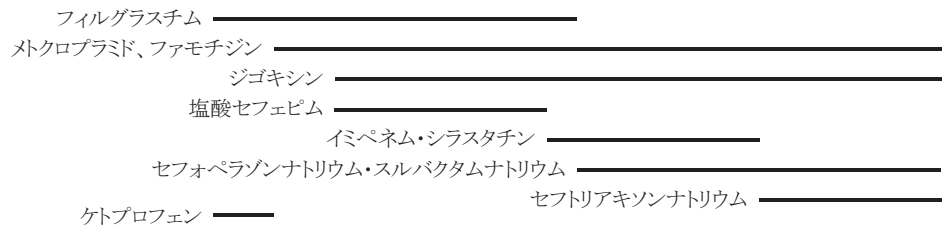
合併症：発作性上室性頻拍症

前治療：約 8 か月半前 CBDCA+VP-16（4 コース：約 3 か月間）、約 2 か月前 肺・食道に放射線照射（約 6 週間）

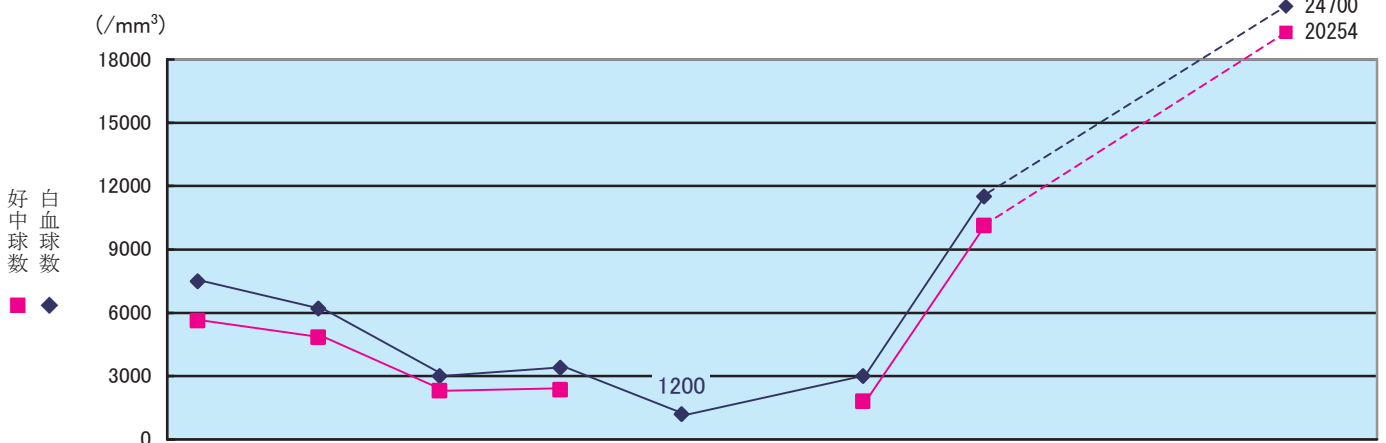
	d1	d7	d8	d11	d13	d21	d22	d23	d25	d26	d27
	本剤投与。	水様便を認めた。	本剤投与。	前日 (d10) の検査値を確認後、外泊。	白血球・好中球減少の最悪値、下痢 5 回/日 を認めた。 粘性下痢および発熱により帰院。	中球減少の軽快を認めた。 剤変更。CDチヌク陰性、下痢 2 回/日。白血球・好中球減少 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 未満、 β -Dグルカン 14.0 $\mu\text{g/ml}$ にて抗生	グラム陽性菌を想定し治療するも下熱せず。	同日の喀痰より、後日 (d28) MRSA を検出。	下熱しないため抗生剤変更。下痢の軽快を認めた。	癌性リンパ管症を疑う。呼吸困難も強くなった。 胸部 X 線写真にて網状斑状影を両側性に認めた。	チアノーゼ出現。血圧低下し永眠。

硝酸イソソルビド、リン酸ジシピラミド

(約 2 か月前より)



	d1	d4	d7	d8	d10	d11	d13	d14	d15	d17	d21	d22	d23	d24	d25	d26	d27
塩酸イリノテカン (mg/m ²)	40			40													



検査項目	d1	d4	d7	d10	d13	d17	d21	d26
PS	2	2	2	2	—	—	—	—
感染	—	0	0	1	—	—	—	—
下痢	—	0	0	0	4	—	—	—
最高体温(°C)	37.7	37.6	37.6	38.2	38.8	38.2	39.8	38.8
CRP(mg/dL)	2.3	—	2.3	—	13.2	8.0	12.6	28.9
血小板数($\times 10^4/\text{mm}^3$)	29.4	29.3	22.5	21.8	19.5	23.1	30.1	19.5
アルブミン(g/dL)	—	—	—	—	—	2.3	2.3	—
BUN(mg/dL)	7.8	—	11.9	—	10.2	6.3	6.5	17.4
クレアチニン(mg/dL)	0.8	—	0.6	—	0.6	0.5	0.5	0.9
T-Bil(mg/dL)	0.5	—	0.7	—	—	0.6	0.5	—
Na(mEq/L)	140	—	135	—	133	138	139	136
K(mEq/L)	4.4	—	4.1	—	4.0	3.7	4.1	6.2
Cl(mEq/L)	102	—	99	—	99	100	99	99

副作用グレード：日本癌治療学会「副作用記載様式」 感染症グレード：ECOG common toxicity criteria PS：Performance status

症例紹介 2

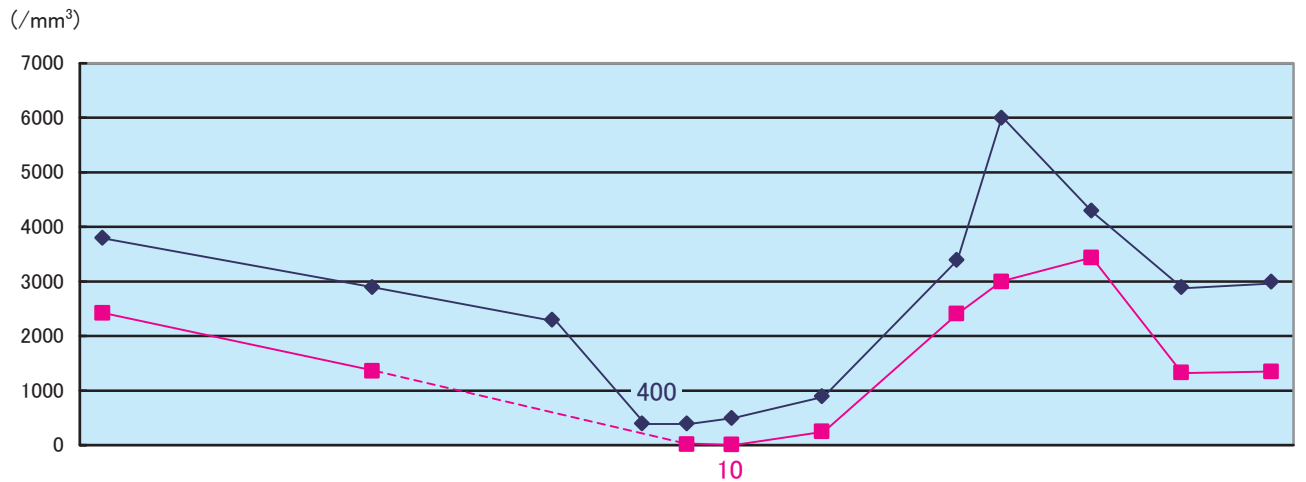
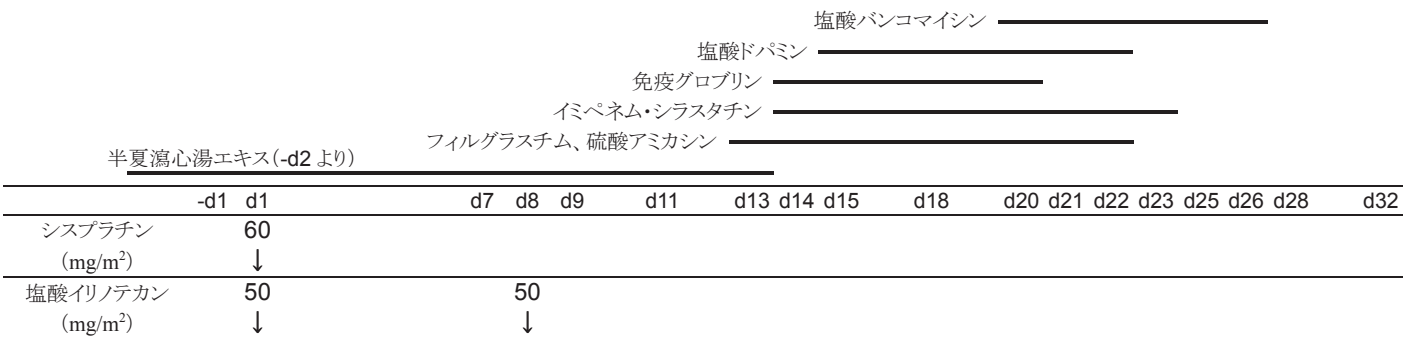
シスプラチンとの併用投与で発現した高度な下痢と重篤な白血球・好中球減少ならびに敗血症（回復例）

60歳代 女性 診断名：卵巣癌（切除後再発、腹膜転移）

合併症：なし

前治療：約3年7か月前 子宮全摘術施行、約5か月前まで CDDP+CPM+ADR（19コース）、約2か月前まで CBDCA+TXT（3コース）

d1	d2	d8	d9	d13	d14	d15	d21	d22	d28
	本剤+シスプラチン併用投与。		下痢、腹痛を認めた。 本剤投与。		好中球減少の最悪値を認めた。 不明。	好中球減少の最悪値を認めた。 （起因菌は不明）。		白血球減少の回復、敗血症の軽快を認めた。	下痢、腹痛、大腸炎の回復を認めた。
	止痢剤投与により排便なし（d5まで）。				汎血球減少、発熱より敗血症を認めた（起因菌は異常なし、白血球減少の最悪値を認めた）。	下痢の最悪（10回/日）大腸炎（便潜血陽性、便培養			



検査項目	-d1	d1	d7	d9	d11	d13	d14	d15	d18	d21	d22	d25	d28	d32
PS	-	1	-	1	-	2	2	-	-	-	-	-	1	1
大腸炎	-	0	-	0	-	2	3	-	-	-	-	-	0	0
下痢	-	0	-	1	-	3	2	-	-	-	-	-	0	0
食欲不振	-	0	-	1	-	2	2	-	-	-	-	-	1	0
最高体温(°C)	-	36.8	-	36.7	-	39.0	39.1	-	-	-	-	-	36.1	36.7
CRP(mg/dL)	1.6	-	0.4	-	1.6	16.8	33.6	34.8	-	17.2	9.5	2.4	1.0	0.5
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	25.6	-	20.1	-	11.2	3.9	2.8	1.8	3.4	6.9	6.6	10.8	25.8	38.5
T-Bil(mg/dL)	0.6	-	1.2	-	-	-	0.9	1.1	2.0	1.5	1.1	0.6	0.6	0.7
総蛋白(g/dL)	6.7	-	6.7	-	-	-	6.0	5.2	5.4	7.2	7.3	7.0	7.3	6.9
アルブミン(g/dL)	3.7	-	3.8	-	-	-	3.1	2.5	2.3	3.2	3.2	3.2	3.4	3.3
Na(mEq/L)	137	-	135	-	-	-	133	123	133	135	133	136	135	136
K(mEq/L)	4.1	-	3.9	-	-	-	3.8	3.0	2.6	4.0	4.0	4.1	4.1	4.4
Cl(mEq/L)	104	-	100	-	-	-	97	91	92	97	95	99	98	100

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

症例紹介 3

本剤単独投与で発現した高度な下痢と重篤な白血球・好中球減少ならびに麻痺性イレウス（死亡例）

70 歳代 男性 診断名：小細胞肺癌（初発、脳転移）

合併症：高血圧性心疾患、肝機能障害、肺気腫

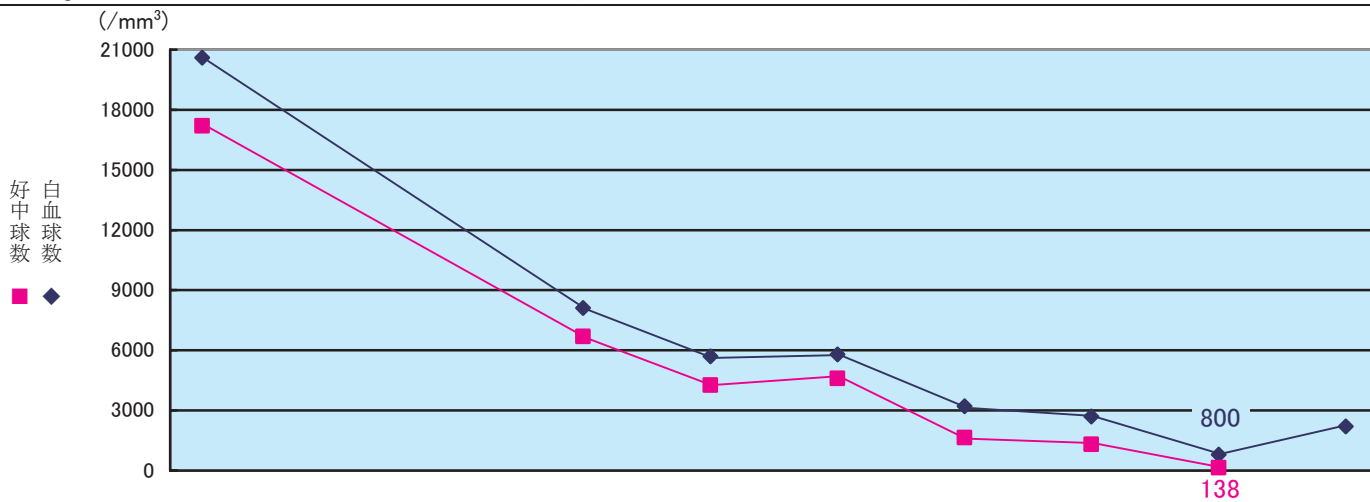
前治療：約 12 週前 本剤+CDDP（1 コース）、約 7 週前 CBDCA+VP-16（1 コース）

-d10	d1	d8	d15	d17	d19	d20	d21
転移性脳腫瘍の増大を認め、放射線療法（ガンマナイフ）を施行した。	本剤投与。	本剤投与。	本剤投与。	下痢（8 回/日）を認めた。	下痢の最悪（15 回/日）、白血球・好中球減少の最悪値を認めた。	低下、呼吸不全を認めた。イレウスを認めた。尿量減少、血圧低下、意識レベルの回復を認めたが、腹部レントゲンにて麻痺性イレウスを認めた。	永眠。

リン酸デキサメタゾンナトリウム (-d16 より)

薬剤名	投与開始日	投与終了日
ウリナスタチン、バンテノール	d1	d21
フロセミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、塩酸ドパミン	d1	d21
メトクロプラミド	d1	d21
レノグラスチム、メロペネム三水合物、塩酸バンコマイシン	d1	d21
補液	d1	d21
塩酸ロペラミド	d17	d21

薬剤名	投与開始日	投与終了日
塩酸イリノテカン (mg/m ²)	d1 (60)	d8 (60), d15 (60)



検査項目	d1	d8	d10	d12	d15	d17	d19	d20	d21
PS	1	2	2	2	2	3	4	4	4
下痢	0	0	0	0	0	2	3	0	0
麻痺性イレウス	0	0	0	0	0	0	0	3	3
最高体温(°C)	36.7	36.6	36.7	36.3	36.2	36.5	37.3	37.1	36.0
CRP(mg/dL)	0.23	0.08	—	—	0.12	—	—	—	13.42
血小板数(×10 ⁹ /mm ³)	25.7	16.7	14.7	11.5	8.8	8.6	5.9	—	1.4
AST(IU/L)	95	94	—	—	69	—	—	—	72
ALT(IU/L)	133	180	—	—	154	—	—	—	112
T-Bil(mg/dL)	0.7	0.7	—	—	0.9	—	—	—	1.7
総蛋白(g/dL)	6.4	5.3	—	—	4.6	—	—	—	3.6
アルブミン(g/dL)	3.5	3.0	—	—	2.8	—	—	—	—
Na(mEq/L)	138.4	138.5	—	—	137.5	—	—	—	126.1
K(mEq/L)	4.1	3.8	—	—	3.1	—	—	—	5.8
Cl(mEq/L)	103.1	106.6	—	—	104.5	—	—	—	93.3

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

本剤投与の可否判断には、「症例選択時の確認票」、「各回投与時の確認票」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。

「症例選択時の確認票」（下記参照）、「各回投与時の確認票」（次頁参照）を用いれば、これらの留意事項を確認しながら、投与の可否判断を行うことができます。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。

【症例選択時の確認票】

医師控																							
カンブド®注症例選択時の確認票																							
＜本剤投与前に、必ずこの確認票を参考に投与可否についてご判断ください＞																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">施設名・科名</td> <td style="width: 60%;">病院・センター</td> <td style="width: 20%;">科</td> </tr> <tr> <td>担当医師名</td> <td>先生</td> <td>投与開始(予定)日 年 月 日</td> </tr> </table>	施設名・科名	病院・センター	科	担当医師名	先生	投与開始(予定)日 年 月 日																	
施設名・科名	病院・センター	科																					
担当医師名	先生	投与開始(予定)日 年 月 日																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">患者インザル</td> <td style="width: 20%;">(姓) (名)</td> <td style="width: 10%;">年齢</td> <td style="width: 10%;">歳</td> <td style="width: 10%;">性別</td> <td style="width: 10%;"> <input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性 </td> <td style="width: 10%;">PS</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>	患者インザル	(姓) (名)	年齢	歳	性別	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性	PS																
患者インザル	(姓) (名)	年齢	歳	性別	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性	PS																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">癌腫</td> <td> 本剤の適応疾患の患者さんですか <input type="checkbox"/> 小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 非小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 子宮頸癌 <input type="checkbox"/> 卵巣癌 <input type="checkbox"/> 胃癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 結腸・直腸癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 乳癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 有棘細胞癌 <input type="checkbox"/> 悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫) <input type="checkbox"/> その他() </td> </tr> </table>	癌腫	本剤の適応疾患の患者さんですか <input type="checkbox"/> 小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 非小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 子宮頸癌 <input type="checkbox"/> 卵巣癌 <input type="checkbox"/> 胃癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 結腸・直腸癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 乳癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 有棘細胞癌 <input type="checkbox"/> 悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫) <input type="checkbox"/> その他()																					
癌腫	本剤の適応疾患の患者さんですか <input type="checkbox"/> 小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 非小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 子宮頸癌 <input type="checkbox"/> 卵巣癌 <input type="checkbox"/> 胃癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 結腸・直腸癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 乳癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 有棘細胞癌 <input type="checkbox"/> 悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫) <input type="checkbox"/> その他()																						
【禁忌項目など】 以下の条件(投与禁忌)に該当しますか																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center;"> <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> あり ↓ 右欄該当項目に チェックマークを ご記入ください </td> <td style="width: 40%;"> ① 骨髄機能抑制がある ② 感染症の合併がある ③ 下痢(水様便)がある ④ 腸管麻痺、腸閉塞がある ⑤ 間質性肺炎、肺線維症がある ⑥ 多量の腹水、胸水がある ⑦ 黄疸がある ⑧ 本剤に対して過敏症の既往がある </td> <td style="width: 30%; text-align: center;"> 確認欄 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> あり ↓ 右欄該当項目に チェックマークを ご記入ください	① 骨髄機能抑制がある ② 感染症の合併がある ③ 下痢(水様便)がある ④ 腸管麻痺、腸閉塞がある ⑤ 間質性肺炎、肺線維症がある ⑥ 多量の腹水、胸水がある ⑦ 黄疸がある ⑧ 本剤に対して過敏症の既往がある	確認欄 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																				
<input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> あり ↓ 右欄該当項目に チェックマークを ご記入ください	① 骨髄機能抑制がある ② 感染症の合併がある ③ 下痢(水様便)がある ④ 腸管麻痺、腸閉塞がある ⑤ 間質性肺炎、肺線維症がある ⑥ 多量の腹水、胸水がある ⑦ 黄疸がある ⑧ 本剤に対して過敏症の既往がある	確認欄 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
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いますか <input type="checkbox"/> 同意取得済 <input type="checkbox"/> 同意取得予定 <input type="checkbox"/> 同意未取得																							
【慎重投与】 次の条件に該当している患者さんに投与する場合には慎重に投与してください。 ①肝障害のある患者 ②腎障害のある患者 ③糖尿病の患者 ④全身衰弱が著しい患者 ⑤高齢者																							
【予定される投与スケジュール】																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 20%;">薬剤名・線種</th> <th style="width: 15%;">投与経路</th> <th style="width: 20%;">投与量・線量</th> <th style="width: 30%;">スケジュール</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>CPT-11</td> <td></td> <td>mg/m²・mg/body</td> <td>day</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">併用薬剤や放射線 併用がある場合にご記入ください</td> <td></td> <td></td> <td>mg/m²・mg/body・Gy</td> <td>day</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>mg/m²・mg/body・Gy</td> <td>day</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>mg/m²・mg/body・Gy</td> <td>day</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名・線種	投与経路	投与量・線量	スケジュール		CPT-11		mg/m ² ・mg/body	day	併用薬剤や放射線 併用がある場合にご記入ください			mg/m ² ・mg/body・Gy	day			mg/m ² ・mg/body・Gy	day			mg/m ² ・mg/body・Gy	day
	薬剤名・線種	投与経路	投与量・線量	スケジュール																			
	CPT-11		mg/m ² ・mg/body	day																			
併用薬剤や放射線 併用がある場合にご記入ください			mg/m ² ・mg/body・Gy	day																			
			mg/m ² ・mg/body・Gy	day																			
			mg/m ² ・mg/body・Gy	day																			
《注意》 <ol style="list-style-type: none"> 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してください。 投与後2週間は、特に頻回に末梢血液検査を実施するなど、極めて注意深く観察してください。 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ません。 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射との併用により骨髄機能抑制等の副作用が増強することがあります。 この「症例選択時の確認票」は、「警告」および「使用上の注意」を代替するものではありません。本剤の投与に際しては、必ず「警告」および「使用上の注意」を熟読してください。 																							
製造発売元 株式会社ヤクルト本社																							

【各回投与時の確認票】

医師控

本シート ____ 枚目

カンブド注各回投与時の確認票

<本剤各回投与毎に、必ずこの確認票を参考に投与可否についてご判断ください>

施設名・科名	病院・センター			科
担当医師名	先生	投与開始日	年	月 日

患者人シヤル	(姓) _____ (名) _____	年齢	歳	性別	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性
--------	---------------------	----	---	----	---

癌腫	<input type="checkbox"/> 小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 非小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 子宮頸癌 <input type="checkbox"/> 卵巣癌 <input type="checkbox"/> 胃癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 結腸・直腸癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 乳癌(手術不能または再発) <input type="checkbox"/> 有棘細胞癌 <input type="checkbox"/> 悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫) <input type="checkbox"/> その他()
----	---

【禁忌項目など】 ありの場合には該当する番号を記入してください

投与日	PS	禁忌項目	備考(禁忌項目などに該当する場合の状況等記入欄)
月 日		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →()	
月 日		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →()	
月 日		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →()	
月 日		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →()	
月 日		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →()	
月 日		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →()	
月 日		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →()	
月 日		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →()	
月 日		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →()	
<input type="checkbox"/> 投与継続 <input type="checkbox"/> 投与終了・中止		《禁忌項目など》 ① 骨髄機能抑制 白血球数 3,000/mm ³ 未満 血小板数 10万/mm ³ 未満	② 感染症の合併または疑い ③ 下痢(水様便) ④ 腸管麻痺、腸閉塞 ⑤ 間質性肺炎、肺線維症 ⑥ 多量の腹水、胸水 ⑦ 黄疸 ⑧ 骨髄機能抑制の疑い (白血球数または血小板数の急激な減少など)

注) 禁忌項目などに該当する場合には、本剤の投与を中止または延期してください。

また、次の条件に該当している患者さんには、慎重に投与してください。

- ①肝障害のある患者 ②腎障害のある患者 ③糖尿病の患者 ④全身衰弱が著しい患者 ⑤高齢者

製造発売元 株式会社ヤクルト本社

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) 硫酸アタザナビルを投与中の患者(「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) 硫酸アタザナビルを投与中の患者(「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と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と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
[副作用が強くと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とあらわれ、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、骨髓機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。

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

② 下痢

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

下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。

○高度な下痢の持続により、脱水および電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。

- ・塩酸ロペラミド等の止瀉剤の投与を行うこと(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、塩酸ロペラミド等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと)。

- ・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。

- ・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

○高度な下痢や嘔吐に伴い**ショック(循環不全)**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

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

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

(5) 重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎および間質性肺炎の発現または増悪に十分注意すること。

(6) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあられるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(7) 投与初期または比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。

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

(9) Gilbert 症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髓機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。

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
硫酸アタザナビル (レイアタツ)	骨髓機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、肝のUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(UGT)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のある硫酸アタザナビルとの併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髓機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 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 塩酸ジルチアゼム ニフェジピン 等 グレープフルーツジュース	骨髓機能抑制、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。

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。

【パイロット併用臨床試験】

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて実施した、非小細胞肺癌に対する本剤の第Ⅲ相臨床試験のために予備的に行ったパイロット併用臨床試験(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)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 102 例中 2 例(2.0%)に、適格例 101 例中 2 例(2.0%)に認められた。なお、本成績は製造承認にかかわる評価資料ではない。シスプラチンとの併用投与による安全性評価症例 101 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 (1,134 例対象)	パイロット併用臨床試験 (101 例対象)	市販後の全症例調査 (15,385 例対象)
血液			
白血球減少	78.9% (2,000/mm ³ 未満のもの33.5%)	93.1% (2,000/mm ³ 未満のもの47.5%)	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%	89.0%	57.3%
血小板減少	15.3%	31.7%	28.0%
消化器			
下痢	61.9% (高度なもの20.4%)	77.2% (高度なもの21.8%)	43.0% (高度なもの10.2%)
悪心・嘔吐	74.1%	91.1%	52.5%
食欲不振	75.4%	92.1%	48.1%
腹痛	23.2%	4.0%	12.2%
腸管麻痺	2.3% (腸閉塞0.8%)	3.0% (腸閉塞3.0%)	1.6% (腸閉塞0.4%)
腸管穿孔	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	0%	0.1%
肝臓			
肝機能障害	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0.06%
腎臓			
急性腎不全	0%	0%	0.05%
呼吸器			
間質性肺炎	1.3%	2.0%	0.9%
循環器			
心筋梗塞	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0.04%

(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(塩酸ロペラミド、硫酸モルヒネ等)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
肝 臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P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
過敏症			発疹、痒痒感	蕁麻疹
皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤	帯状疱疹、粘膜炎
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、抑うつ状態、目のかすみ
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	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、胸痛、関節痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、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) 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

薬制情報部

〒104-0061 東京都中央区銀座 7-16-21
(銀座木挽ビル 5F)
TEL 03 (5550) 8967

医薬品部

営業企画課

〒104-0061 東京都中央区銀座 7-16-21
(銀座木挽ビル 6F)
TEL 03 (5550) 8965

札幌営業所 〒062-0020 北海道札幌市豊平区月寒中央通 7-6-20
(J A月寒中央ビル 6F)
TEL 011 (856) 8815

仙台営業所 〒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

東京営業所 〒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

横浜営業所 〒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

名古屋営業所 〒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

大阪営業所 〒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

福岡営業所 〒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