

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

骨髄機能抑制の発現あるいは発現が疑われる場合のご注意

本剤投与後の白血球減少、血小板減少は、急激に発現、悪化することがあります。投与前24時間以内の末梢血液検査において、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、急激な減少傾向にある状態で本剤を投与した場合には、白血球減少、血小板減少がさらに重篤化して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。

本剤投与開始時のみならず、同一クール内の2回目あるいは3回目の本剤投与に際しても、投与前24時間以内に末梢血液検査を必ず実施し、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、あるいは白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上であっても、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。

警 告*

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。

*:カンプト[®]注 添付文書警告欄抜粋

製造販売元 株式会社ヤクルト本社

骨髓機能抑制の発現あるいは発現が疑われる場合のご注意

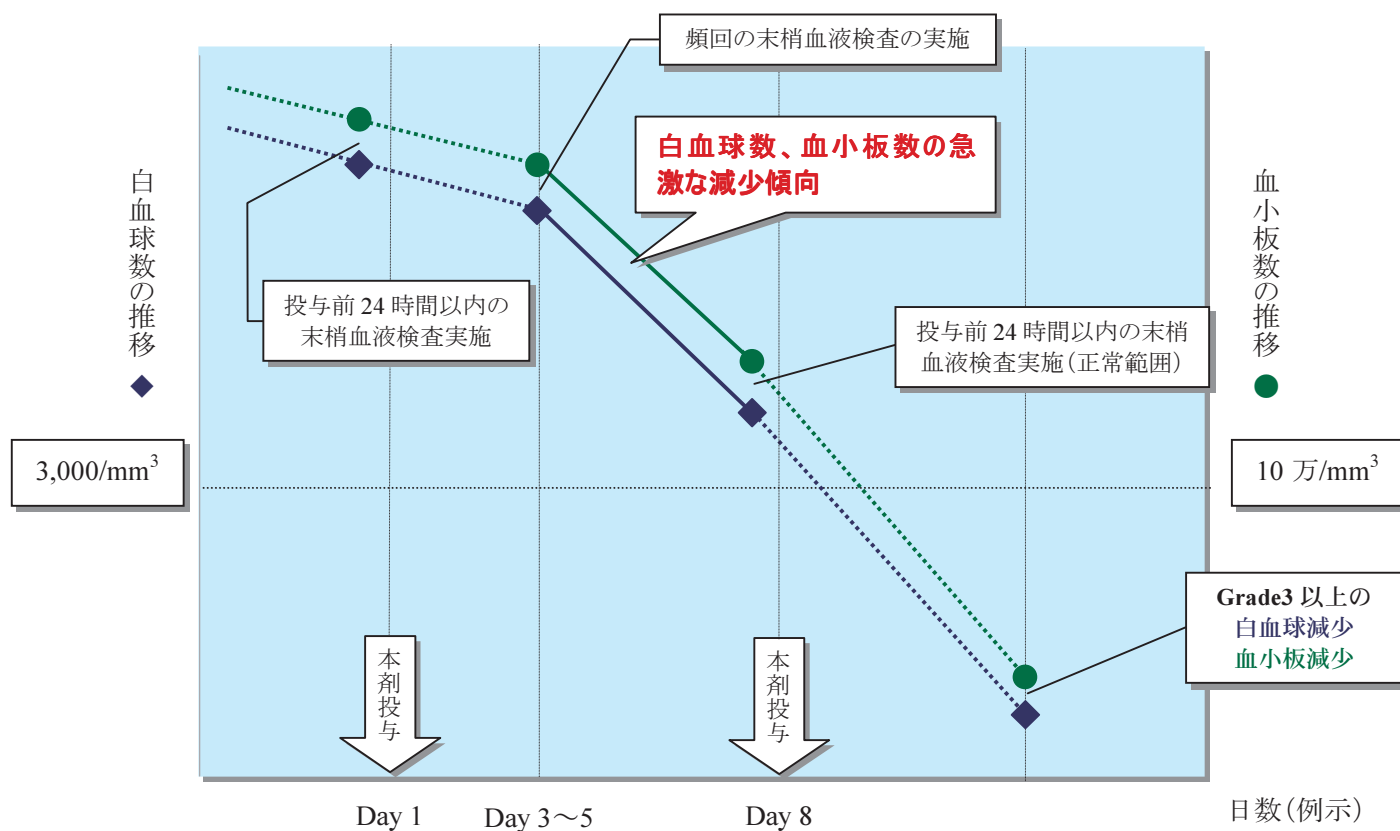
市販後の使用実態下において、白血球数、血小板数が急激な減少傾向にある状態で本剤を投与した場合に、白血球減少、血小板減少がさらに重篤化して重症感染症等を併発し、致命的な経過をたどることがあります。

各回の投与前 24 時間以内に末梢血液検査を必ず実施し、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、あるいは白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつ血小板数が $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上であっても、急激な減少傾向にあるなど、骨髓機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止または延期してください。

白血球数または血小板数の急激な減少傾向にある症例への本剤投与について

白血球数ならびに血小板数が正常値範囲内であっても、以下に模式的に示したような血球数の急激な減少傾向が認められ、骨髓機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止または延期してください。

なお、本剤投与後の白血球減少、血小板減少は、初回投与後であっても、また、本剤の投与を数回繰り返した後であっても、突然出現することがありますので、各クール、各回の本剤投与の後には頻回の末梢血液検査を必ず実施して下さい。



白血球減少、血小板減少それぞれの最悪日に至る直前の本剤投与日における血球数と、その前の一週間以内における血球数を比較し、急激な減少傾向を認める状態で本剤を投与した後の血球数の推移を模式的に示しました。

症例紹介 1

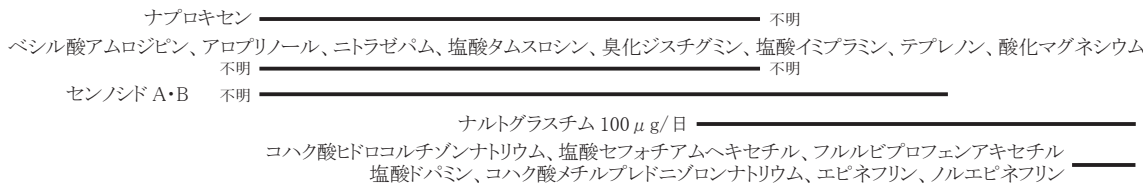
フルオロウラシル、レボホリナートカルシウムとの併用投与を行い、汎血球減少症を認めた症例（死亡例）

70 歳代 男性 診断名：直腸癌（骨盤内局所再発、骨転移）

合併症：癌性疼痛

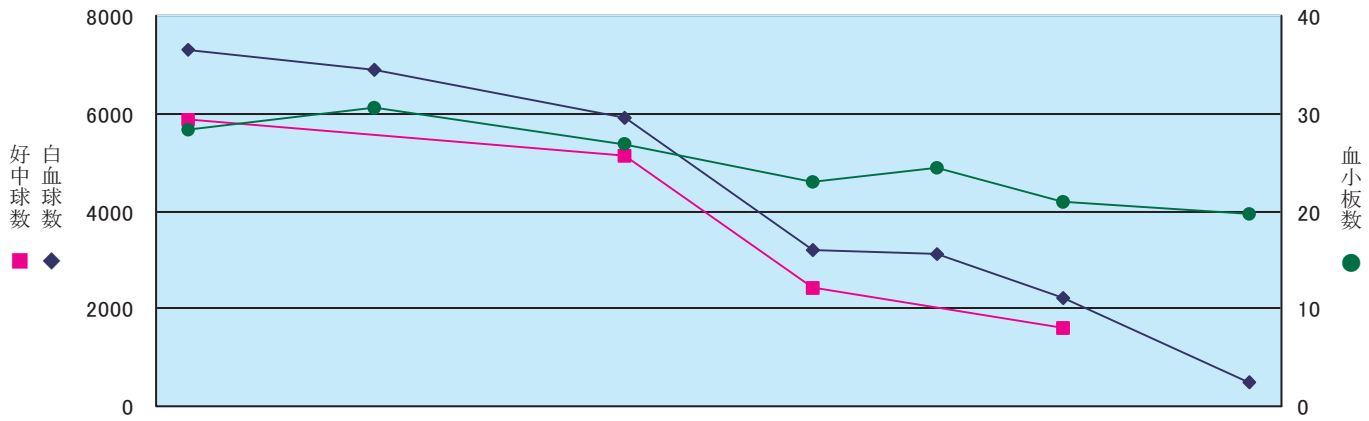
前治療：約 4 年前／直腸癌・腹会陰式直腸切断術、術後ドキシフルリジン 2 年間連日投与

約 2 か月前	約 1 か月前	-d2	d1	d7	d8	d11	d13	d14
左下肢疼痛が出現。つっぱり感を認めた。	再発と診断。下肢浮腫も出現したため、骨盤 CT を施行し、骨盤内末梢血管シンチを施行するも、異常所見は認めず。	内には腫瘍細胞を認めず。入院。左単径部リンパ節生検施行し、摘出リンパ節	3 剤併用投与。本剤＋フルオロウラシル＋レボホリナートカルシウム	全身関節部から前胸部、腹部に発赤、皮疹が出現。白血球減少を認めた。	併用投与。本剤＋フルオロウラシル＋レボホリナートカルシウム 3 剤。ナルトグラスチム投与開始。	下痢を認めた。	発熱（38℃）を認めた。	抗生剤等投与。状態が急変し、敗血症により永眠。



	-d16	-d2	-d1	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10	d11	d12	d13	d14
レボホリナートカルシウム (mg/body)				345							345						
フルオロウラシル (mg/body)				690							690						
塩酸イリノテカン (mg/body)				140							140						

白血球・好中球数 (/mm³) 血小板数 (×10⁴/mm³)



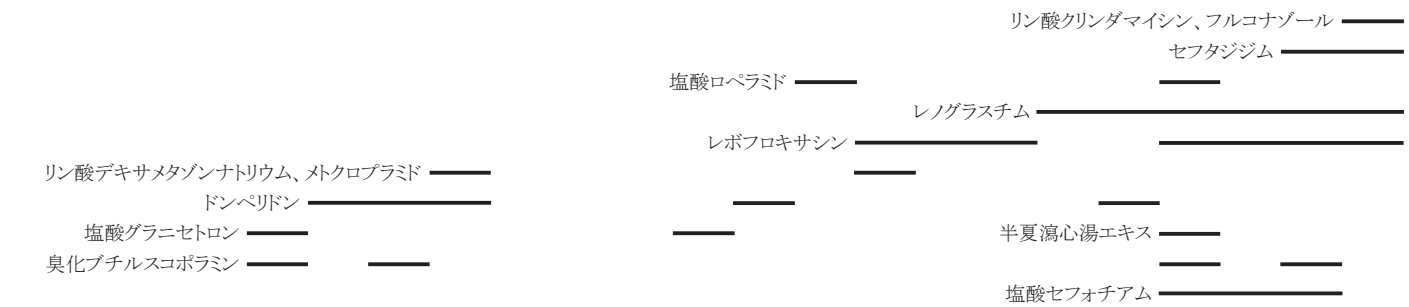
検査項目	-d16	-d1	d4	d6	d7	d8	d9	d10	d11	d12	d13	d14
体温(℃)	—	—	—	36.8	36.7	37.2	37.1	37.0	37.2	37.4	38.0	38.8
CRP(mg/dL)	<0.3	0.4	—	—	—	—	<0.3	—	—	—	—	9.0
ヘモグロビン(g/dL)	13.6	12.7	11.0	—	11.2	—	11.5	—	11.1	—	—	10.3
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	431	410	351	—	357	—	382	—	354	—	—	327
AST(GOT) (IU/L)	16	18	15	—	13	—	19	—	13	—	—	11
ALT(GPT) (IU/L)	9	4	6	—	5	—	3	—	7	—	—	8
総ビリルビン(mg/dL)	0.58	1.21	1.01	—	0.57	—	0.91	—	0.77	—	—	0.69
BUN(mg/dL)	18.9	15.5	20.1	—	15.0	—	14.5	—	18.4	—	—	24.8
クレアチニン(mg/dL)	0.80	0.80	0.59	—	0.68	—	0.76	—	0.76	—	—	0.86
Na(mEq/L)	142	139	136	—	137	—	135	—	138	—	—	135
Cl(mEq/L)	100	96	97	—	97	—	94	—	97	—	—	94
K(mEq/L)	4.6	4.2	4.3	—	4.4	—	4.7	—	4.7	—	—	4.8
総蛋白(g/dL)	7.9	7.0	6.4	—	6.5	—	6.6	—	6.6	—	—	6.4

症例紹介 2

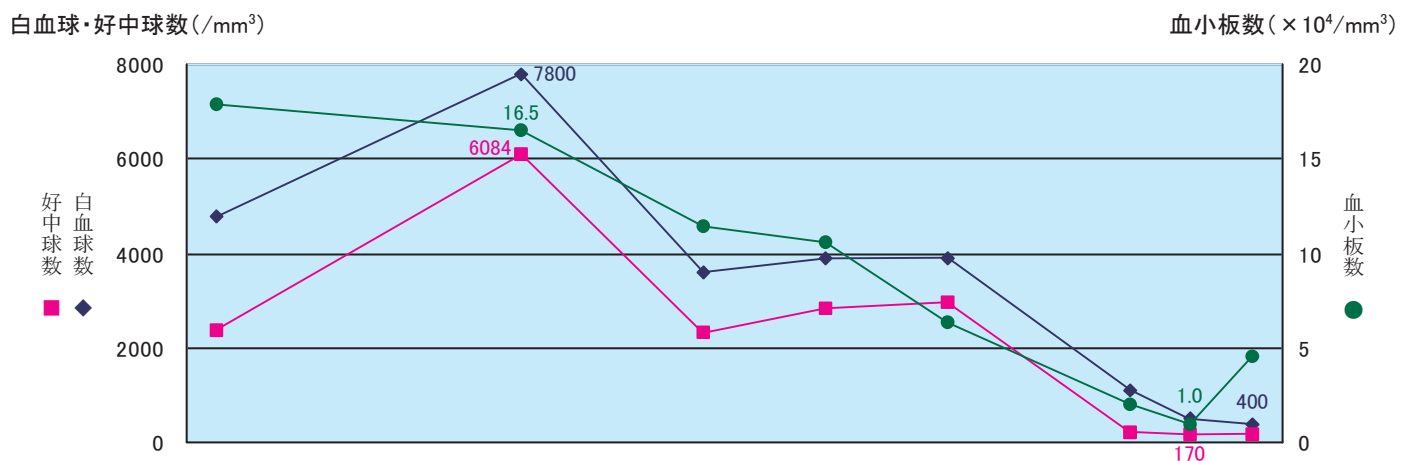
カルボプラチンとの併用投与を行い、重篤な白血球・好中球・血小板減少、下痢を認め重症感染症を併発した症例（死亡例）

60 歳代 男性 診断名：小細胞肺癌（初発、Ⅲb 期）
 合併症：なし
 前治療：なし

	d1	d8	d10	d12	d16	d17	d18	d19	d21
	本剤+カルボプラチン併用投与。	本剤投与（白血球数、血小板数の急激な減少で投与）。	下痢（水様便）、悪心・嘔吐を認めた。	血小板減少を認めた。	白血球・好中球減少を認めた。	白血球・好中球・血小板減少はいずれも未回復であった。血圧低下を認めた。また、白血球減少の最悪値を認めた。めた便培、血培は未施行。同日中に下痢、腹痛、悪心・嘔吐の回復を認めた。マドトキシノシラクによる高熱、CRP上昇、血性下痢、腹痛を認め、好中球・血小板減少の最悪値を認めた。血小板輸血施行。細菌性腸炎、敗血症、		血小板、濃厚赤血球、凍結血漿の輸血施行。	腎不全を併発し永眠。



	-d6	d1	d2	d3	d4	d5	d8	d9	d10	d11	d12	d14	d15	d16	d17	d18	d19	d21
カルボプラチン (mg/m ²)		335																
塩酸イリノテカン (mg/m ²)		60					60											



検査項目	-d6	d5	d8	d10	d12	d16	d17	d18
PS	1	1	1	1	1	1	2	—
感染症	0	0	0	0	0	0	3	—
下痢	0	0	0	2	0	0	2	—
最高体温(°C)	36.4	36.5	36.2	36.8	36.7	37.4	39.7	—
CRP(mg/dL)	0.90	—	—	1.98	—	—	7.33	—
ヘモグロビン(g/dL)	13.4	12.9	11.6	12.5	11.9	10.7	10.9	11.5
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	410	400	357	380	374	335	340	358
BUN(mg/dL)	16	—	—	34	—	—	28	—
クレアチニン(mg/dL)	0.8	—	—	1.1	—	—	0.9	—

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

【参考】塩酸イリノテカン使用成績調査結果の解析

塩酸イリノテカン（カンプト注、トポテシン注）の1995年4月（発売1年後）から2000年1月までの全投与症例（13,935症例）を対象に実施した使用成績調査において、最悪値に至る直前の本剤投与当日または前日に白血球数、血小板数の減少傾向を認めた症例について集計^{*1}しました。

その結果、最悪値に至る直前の本剤投与当日または前日の白血球数、血小板数の減少率が上昇すると、本剤投与後に Grade 3 以上の白血球減少（ $<2,000/\text{mm}^3$ ）、血小板減少（ $<50,000/\text{mm}^3$ ）の発現率が高くなる傾向が認められました。

最悪値に至る直前の本剤投与時の白血球減少率と投与後 Grade3 以上（ $<2,000/\text{mm}^3$ ）の白血球減少の発現率

最悪値に至る直前の本剤投与時の白血球減少率 ^{*2}	Grade3 以上の白血球減少発現率
30%未満	37.2% (589/1585)
30%以上 50%未満	45.6% (365/801)
50%以上 70%未満	59.1% (199/337)
70%以上	71.4% (50/70)

(n=2,793)

最悪値に至る直前の本剤投与時の血小板減少率と投与後 Grade3 以上（ $<50,000/\text{mm}^3$ ）の血小板減少の発現率

最悪値に至る直前の本剤投与時の血小板減少率 ^{*2}	Grade3 以上の血小板減少発現率
30%未満	30.8% (197/639)
30%以上 50%未満	39.5% (147/372)
50%以上 70%未満	54.2% (45/83)
70%以上	50.0% (4/8)

(n=1,102)

*1：症例抽出方法

使用成績調査全症例のうち、以下の白血球減少、血小板減少症例を抽出しました。

- ・ 固形癌への2回以上の投与例
- ・ 最悪値に至る直前の本剤投与当日または前日と、その投与前1週間以内に血液検査を実施している症例

<白血球減少症例(2,793例)>

最悪値に至る直前の本剤投与当日または前日の白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上かつその前1週間以内の最高値に比べて減少傾向にある症例（死亡症例 40例含む）

<血小板減少症例(1,102症例)>

最悪値に至る直前の本剤投与当日または前日の血小板数が $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上かつその前1週間以内の最高値に比べて減少傾向にある症例（死亡症例 38症例含む）

*2：最悪値に至る直前の本剤投与時の白血球、血小板減少率の算出方法

最悪値に至る直前の本剤投与時の白血球、血小板減少率（%）

$$= \frac{(\text{最悪値直前の投与前1週間以内の最高値}) - (\text{最悪値直前の投与当日または前日の検査値})}{(\text{最悪値直前の投与前1週間以内の最高値})} \times 100$$

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

カンプト®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＞

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	
患者(シリアル)	(姓) (名)	年齢	歳	性別	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性	PS
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		確認欄
<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	<input type="checkbox"/>
	② 感染症の合併がある	<input type="checkbox"/>
	③ 下痢(水様便)がある	<input type="checkbox"/>
	④ 腸管麻痺、腸閉塞がある	<input type="checkbox"/>
	⑤ 間質性肺炎、肺線維症がある	<input type="checkbox"/>
	⑥ 多量の腹水、胸水がある	<input type="checkbox"/>
	⑦ 黄疸がある	<input type="checkbox"/>
	⑧ 硫酸アタザナビルを投与中である	<input type="checkbox"/>
	⑨ 本剤に対して過敏症の既往がある	<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】

	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			mg/m ² ・mg/body・Gy	day
併用がある場合に			mg/m ² ・mg/body・Gy	day
ご記入ください			mg/m ² ・mg/body・Gy	day

《注意》

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

製造販売元 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
患者イシヤル	(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 硫酸アタザナビルを投与中 ⑨ 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

製造販売元 **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%	93.1%	73.1%
ヘモグロビン減少(貧血)	(2,000/mm ³ 未満のもの33.5%) 54.8%	(2,000/mm ³ 未満のもの 47.5%) 89.0%	(2,000/mm ³ 未満のもの 34.5%) 57.3%
血小板減少	15.3%	31.7%	28.0%
消化器			
下痢	61.9%	77.2%	43.0%
	(高度なもの20.4%)	(高度なもの 21.8%)	(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%	3.0%	1.6%
	(腸閉塞0.8%)	(腸閉塞 3.0%)	(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

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

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

・重症感染症(敗血症、肺炎等)

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

・播種性血管内凝固症候群(DIC)

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

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

広島営業所

〒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

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