

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

UGT1A1*6およびUGT1A1*28をもつ場合のご注意

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またはいずれもヘテロ接合体(複合ヘテロ接合体)である患者では、薬物代謝の遅延によって重篤な副作用の発現の可能性が高くなり、重篤副作用(特に好中球減少)を認めたとの報告があります。

これらの遺伝子多型をもつことが判明している患者に本剤を投与する場合には十分注意してください。

なお、上記の遺伝子型に該当しない患者であっても、重篤な副作用が発現する可能性があることから、添付文書の「警告」「禁忌」「使用上の注意」を熟読の上、注意してください。

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。

カンプト®点滴静注 40mg、カンプト®点滴静注 100mg 添付文書抜粋

監修：名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 呼吸器内科学 教授 長谷川 好規

製造販売元

株式会社ヤクルト本社

目次

1. 添付文書改訂について	1
2. UGT1A1 遺伝子多型情報の臨床応用	3
(1)UGT1A1 遺伝子多型情報からの重篤副作用予測と限界	3
(2)UGT1A1 遺伝子多型情報による初回投与量	3
(3)UGT1A1 遺伝子多型情報と重篤副作用回避	3
3. 症例紹介	4
症例紹介 1	4
症例紹介 2	5
4. イリノテカン塩酸塩水和物の代謝	6
(1)代謝	6
(2)UGT1A1 について	7
(3)UGT1A1 遺伝子多型アレル頻度の人種差	8
5. UGT1A1 遺伝子多型とイリノテカン塩酸塩水和物の副作用	9
(1)日本人における薬理遺伝学的研究	9
(2)欧米人における薬理遺伝学的研究	10
6. 米国におけるイリノテカン塩酸塩水和物添付文書抜粋	11
7. イリノテカン塩酸塩水和物のファーマコゲノミクス(PGx) 年表	12
8. 引用文献	13
9. チェックシートご活用をお願い	14
10. イリノテカン塩酸塩水和物添付文書【警告、禁忌、使用上の注意】	16

1. 添付文書改訂について

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、以下本剤）の添付文書につきまして、平成 20 年 6 月 16 日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に従い、下記のとおり「使用上の注意」を改訂致しました。また、あわせて「薬物動態」、「臨床成績」および「主要文献」を自主的に改訂致しました。

「使用上の注意(重要な基本的注意)」の項(事務連絡事項)

(下線部改訂)

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

(1)～(9)変更なし

(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-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) 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) ^{1)~3)}。

「薬物動態(代謝)」の項(自主改訂事項)

(下線部改訂)

【薬物動態】

3. 代謝

ヒトの肝および各組織において、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 ⁷⁾⁸⁾。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 ⁹⁾¹⁰⁾。

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 ¹¹⁾¹²⁾。

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 ¹³⁾。
各種癌患者 (176 例) における UGT1A1 遺伝子多型と AUC 比^{注)} 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)
<u>UGT1A1*6 と UGT1A1*28 をともにもたない</u>	<u>85</u>	<u>5.55 (4.13-7.26)</u>
<u>UGT1A1*6 または UGT1A1*28 をヘテロ接合体としてもつ</u>	<u>75</u>	<u>3.62 (2.74-5.18)</u>
<u>UGT1A1*6 または 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</u>	<u>16</u>	<u>2.07 (1.45-3.62)</u>

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 ¹⁴⁾¹⁵⁾。

「臨床成績」の項(自主改訂事項)

(下線部改訂)

【臨床成績】		
【UGT1A1 遺伝子多型と副作用発現率】³⁾		
<p>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、<u>100mg/m²を1週間間隔または150mg/m²を2週間間隔で投与した。</u></p> <p><u>グレード3以上の好中球減少および下痢の発現率は次表のとおりであった。</u></p>		
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）
<u>UGT1A1*6とUGT1A1*28をとともにもたない</u>	<u>14.3% (3/21)</u>	<u>14.3% (3/21)</u>
<u>UGT1A1*6またはUGT1A1*28をヘテロ接合体としてもつ</u>	<u>24.1% (7/29)</u>	<u>6.9% (2/29)</u>
<u>UGT1A1*6または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</u>	<u>80.0% (4/5)</u>	<u>20.0% (1/5)</u>

「主要文献」の項(自主改訂事項)

(下線部改訂)

【主要文献】
1) Ando Y, et al : <i>Cancer Res</i> 60 : 6921-6926, 2000.
2) Innocenti F, et al : <i>J Clin Oncol</i> 22 : 1382-1388, 2004.
3) Minami H, et al : <i>Pharmacogenet Genomics</i> 17 : 497-504, 2007.
4)～12) 変更なし
13) Saito Y, et al : <i>Curr Pharmacogenomics</i> 5 : 49-78, 2007.
14)～29) 変更なし

2. UGT1A1 遺伝子多型情報の臨床応用

最近の日本人を対象とした薬理遺伝学的研究から、本剤投与における重篤副作用発現の一つのリスクファクターが明らかとなりました。また、その遺伝子多型を簡易に判定するキットが承認され、添付文書にもこれら遺伝子多型が判明している患者への注意喚起について追記されました。

すなわち、UGT1A1*6 および UGT1A1*28 について、いずれかをホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体を有する患者（表 1：網掛け部分、以下ハイリスク群と略記）では、イリノテカン塩酸塩水和物（以下本剤）投与により重篤副作用（特に好中球減少）が発現する可能性が高くなります。

Minami ら¹⁾は、これら 3 群（ハイリスク群）の頻度を約 10%と報告しています。

表 1. UGT1A1*28 と UGT1A1*6 によるハイリスク群

		UGT1A1*28		
		—/—	—/*28	*28/*28
UGT1A1*6	—/—			UGT1A1*28 ホモ接合体 UGT1A1*28/*28
	—/*6		複合ヘテロ 接合体 UGT1A1*6/*28	注)
	*6/*6	UGT1A1*6 ホモ接合体 UGT1A1*6/*6	注)	注)

複合ヘテロ接合体 (Compound heterozygote) : 2 種の遺伝子多型（この場合、UGT1A1*6 と UGT1A1*28）についていずれもヘテロ接合体をもつ
注) : 存在しないか、極めてまれ

(1) UGT1A1 遺伝子多型情報からの重篤副作用予測と限界

UGT1A1 遺伝子多型の判定により、重篤副作用（特に好中球減少）の発現に関するハイリスク群を同定することが可能となり、その重篤副作用（グレード 3、4 の好中球減少）の発現頻度は日本の 2 つのプロスペクティブな薬理遺伝学的試験¹⁾²⁾からいずれも 80% (5 人中 4 人) と高いことが示されました (9 ページ表 4 No.3、4 参照)。一方、非ハイリスク群の患者が、好中球減少を発現する割合は、Minami ら¹⁾の本剤単剤投与のデータから 20% と示され、これら遺伝子多型を判定することの意義が認められました。

ここで、ハイリスク群でも 20% の患者はグレード 3 以上の好中球減少が発現しないこと、非ハイリスク群の患者でもグレード 3 以上の好中球減少は 20% 発現していることに注意しておくことが必要です。

(2) UGT1A1 遺伝子多型情報による初回投与量

米国のイリノテカン塩酸塩水和物の添付文書では、UGT1A1*28 のホモ接合体の患者の初回投与量を 1 レベル下げることが推奨されています (「6. 米国におけるイリノテカン塩酸塩水和物添付文書抜粋」参照)。Minami ら¹⁾は、用量と SN-38 の AUC との傾きがハイリスク群と非ハイリスク群との間で 2.4 倍の差があることから、半分量を提案しています。しかし、日本人におけるこれら遺伝子多型患者の本剤初回投与量ならびに減量に関するエビデンスはまだ不足しており、これらを確認するためのプロスペクティブな研究データの蓄積が必要です。

(3) UGT1A1 遺伝子多型情報と重篤副作用回避

本剤の重篤副作用回避のためには、これら UGT1A1 遺伝子多型からの情報に加え、上記の遺伝子型に該当しない患者であっても、重篤な副作用が発現する可能性があることから、添付文書の「警告」「禁忌」「使用上の注意」を熟読の上、適応患者の選択を慎重に行うことにより、重篤な副作用の発現回避に努めてください。

3. 症例紹介

症例紹介1

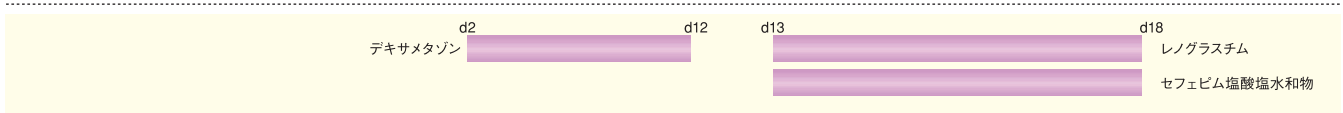
シスプラチンとの併用投与を行い、重篤な白血球・好中球減少、敗血症性ショックを認めた症例 (UGT1A1*6ホモ接合体)

70歳代(男性)

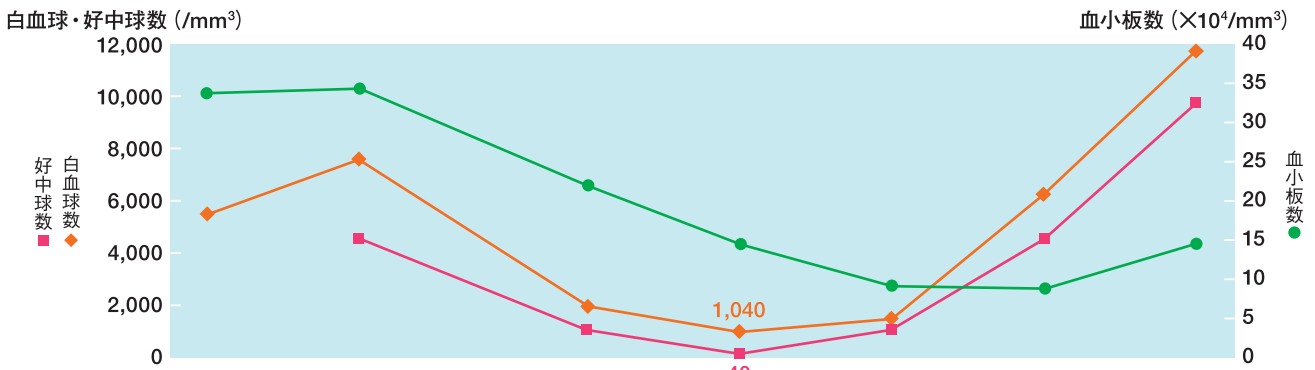
診断名：胃癌(ステージⅣ 肝、リンパ節転移)

合併症：なし

投与約半月前	d1	d2	d8	d12	d13	d14	d16	d17	d19
胃癌診断。	本剤+シスプラチン初回投与。	悪心グレード2~3のため、ステロイド投与。	が、発熱みられず倦怠感出現。 白血球数2010、好中球数960であった	体温36度。	敗血症性ショックと判断した。 がみられた。ステロイドで当初発熱が潜在化された 発熱みられ倦怠感増悪。次いで血圧低下(70/56mmHg)	(d15まで、ドパミン塩酸塩、ノルエピネフリン等投与) 下痢出現。循環管理のためICUでの治療。	敗血症性ショック軽快。下痢回復。	悪心軽快。	白血球減少、好中球減少回復。



	-d12	d1	d2	d8	d13	d14	d15	d16	d17	d18	d19
irinotecan 塩酸塩水和物 (mg/m ²)		70									
シスプラチン (mg/m ²)		80									



臨床検査項目	-d12	d1	d2	d8	d13	d14	d15	d16	d17	d19
体温(℃)		36.2			38.8	39.8	36.8	36.4	36.6	
ヘモグロビン(g/dL)	13.2	12.2		11.9	12.0		9.7		8.9	9.4
ヘマトクリット(%)	41.6	38.9		36.2	35.7		28.6		27.1	29.9
AST(GOT)(IU/L)	23	21		28			11		13	22
ALT(GPT)(IU/L)		17		55			27		22	31
総ビリルビン(mg/dL)		0.8		0.9			1.8		1.2	0.7
クレアチニン(mg/dL)	0.81	0.76		0.74			0.82		0.59	0.67
BUN(mg/dL)	12.7	10.5		17.8			15.7		13.6	14.9
Na(mEq/L)	142	143		133			128		139	138
K(mEq/L)	4.2	4.5		3.7			2.6		2.5	3.4
Cl(mEq/L)	104	105		96			95		100	98
CRP(mg/dL)									11.3	
排便性状(回数)		正常(1)					下痢(8)	泥状(4)		

主治医のコメント

制吐目的のステロイド使用で発熱が潜在化され、敗血症性ショックに至った強い骨髄抑制を経験した。本症例は、UGT1A1*6にホモの遺伝子多型がみられることが後日判明している。

症例紹介2

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、重篤な白血球・好中球減少を認めた症例 (UGT1A1*6ホモ接合体)

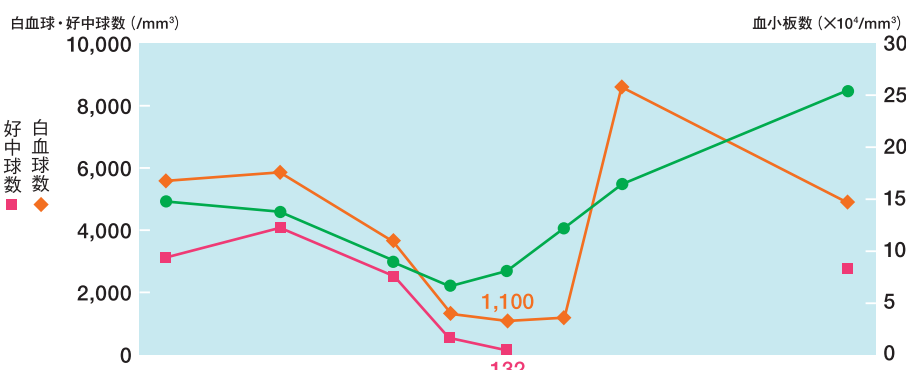
70歳代(男性)

診断名：S状結腸癌(切除後再発、Ⅳ期、傍大動脈・左鎖骨上窩リンパ節転移)

合併症：Gilbert症候群

投与3年 8ヶ月前	-d4	d1	d5	d8	d9	d12	d15	d24	d31	d32	d38	d60	d67	d74	d95	
テガフル・ウラシルの投与。(約1年間) その後マイトマイシンC十フルオロウラシルの併用投与。 S状結腸癌に対して切除術。	認められたため、化学療法目的で入院。 傍大動脈および左鎖骨上窩リンパ節に転移が	十レボホリナートカルシウムの3剤併用投与。 PS1、本剤十フルオロウラシル	血小球減少、総ビリルビン・ALT(GPT)上昇を認めた。	その結果、Gilbert症候群に矛盾しないと診断した。 この症候群を疑い、腹部超音波検査と肝生検を行った。 AST(GOT)・ALT(GPT)値が各々100前後を認めていたため、 午後から発熱、白血球・好中球減少の発現、血小板減少の最悪値を認めた。	フィルグラスチムの投与を開始。 白血球・好中球減少、総ビリルビン上昇の最悪値を認めた。	血小板減少の回復。	白血球・好中球減少、総ビリルビン上昇の回復。	フルオロウラシル十レボホリナートカルシウム併用投与。	フルオロウラシル十レボホリナートカルシウム併用投与。	ALT(GPT)上昇の回復。	フルオロウラシル十レボホリナートカルシウム併用投与。	本剤(初回投与投与時の4分の1に減量)十 (骨髄機能抑制、肝機能異常とも認めなかった。 計3回のフルオロウラシルおよびレボホリナートカルシウムの併用投与の結果)	3剤投与。	3剤投与。	3剤投与。	(特に問題を認めず、経過良好につき以後退院)

	-d4	d1	d5	d8	d9	d12	d15	d24	d31	d38	d60	d67	d74	d95
イリノテカン塩酸塩水和物 (mg/m ²)		100									25	25	25	25
フルオロウラシル (mg/m ²)		600						600	600	600	600	600	600	600
レボホリナートカルシウム (mg/m ²)		250						250	250	250	250	250	250	250



主治医のコメント

入院時、総ビリルビン値 2.1mg/dLであったが、他に肝機能異常の原因は認められなかったため、化学療法を施行。d9より、突然グレード4の好中球減少を認めG-CSFを投与し、d15には回復した。今回の治療では、考え難い重度の副作用の出現であったため、本人との十分なICの後、5-FU+ℓ-LVのみ3週投与したが、骨髄抑制、肝機能障害ともみられなかった。効果が不十分なためその後イリノテカンを減量して3剤併用療法を再開した。治療終了後UGT1A1*6のホモ接合体であることが判明した。

臨床検査項目	-d4	d1	d5	d8	d9	d12	d15					d32
赤血球(×10 ⁴ /mm ³)	468	442	436	389	412	376	367					368
ヘモグロビン(g/dL)	15.9	14.2	14.1	12.3	12.4	11.7	11.7					11.8
AST(GOT)(IU/L)	17	17	96	51	60	51	59					24
ALT(GPT)(IU/L)	14	11	136	81	102	81	74					21
総ビリルビン(mg/dL)	2.1	1.7	2.7	2.0	3.2	2.1	1.3					1.3
間接ビリルビン(mg/dL)	1.6	—	—	1.4	2.2	1.3	—					1.0
BUN(mg/dL)	15	14	16	17	19	18	14					14
クレアチニン(mg/dL)	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0					1.1
Na(mEq/L)	141	141	139	134	138	134	134					139
K(mEq/L)	3.6	3.6	3.9	3.9	4.1	4.2	4.1					4.3
Cl(mEq/dL)	104	104	103	99	101	100	98					103
CRP(mg/dL)	<0.24	<0.24	2.16	—	—	—	—					—

4. イリノテカン塩酸塩水和物の代謝

(1) 代謝

イリノテカン塩酸塩水和物（以下本剤）はプロドラッグであり、主に肝臓においてカルボキシエステラーゼにより加水分解され、活性代謝物（SN-38）に変換されます³⁾⁴⁾。その後、SN-38は肝臓のUDP-グルクロン酸転移酵素（Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase、UGT）によりグルクロン酸抱合を受け不活化され、SN-38 グルクロン酸抱合体（SN-38G）として主に胆汁を介して腸管に排泄されます⁵⁾⁶⁾。腸管内のSN-38Gは、腸内細菌が持つβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合され⁷⁾⁸⁾、一部は腸肝循環により体循環に移行します（図1参照）。

UGTには遺伝子多型が存在することから、その蛋白量や蛋白機能に差が生じ、本剤およびその代謝物の代謝・排泄に個人差をもたらし、副作用発現に関わる可能性が考えられています。SN-38の代謝に関与する主な分子種は、UGT1A1であることが知られており、近年、遺伝学的にUGT1A1活性が低い患者で、本剤による重篤副作用の発現率が高くなるとの臨床成績が報告されています⁹⁾¹⁰⁾。

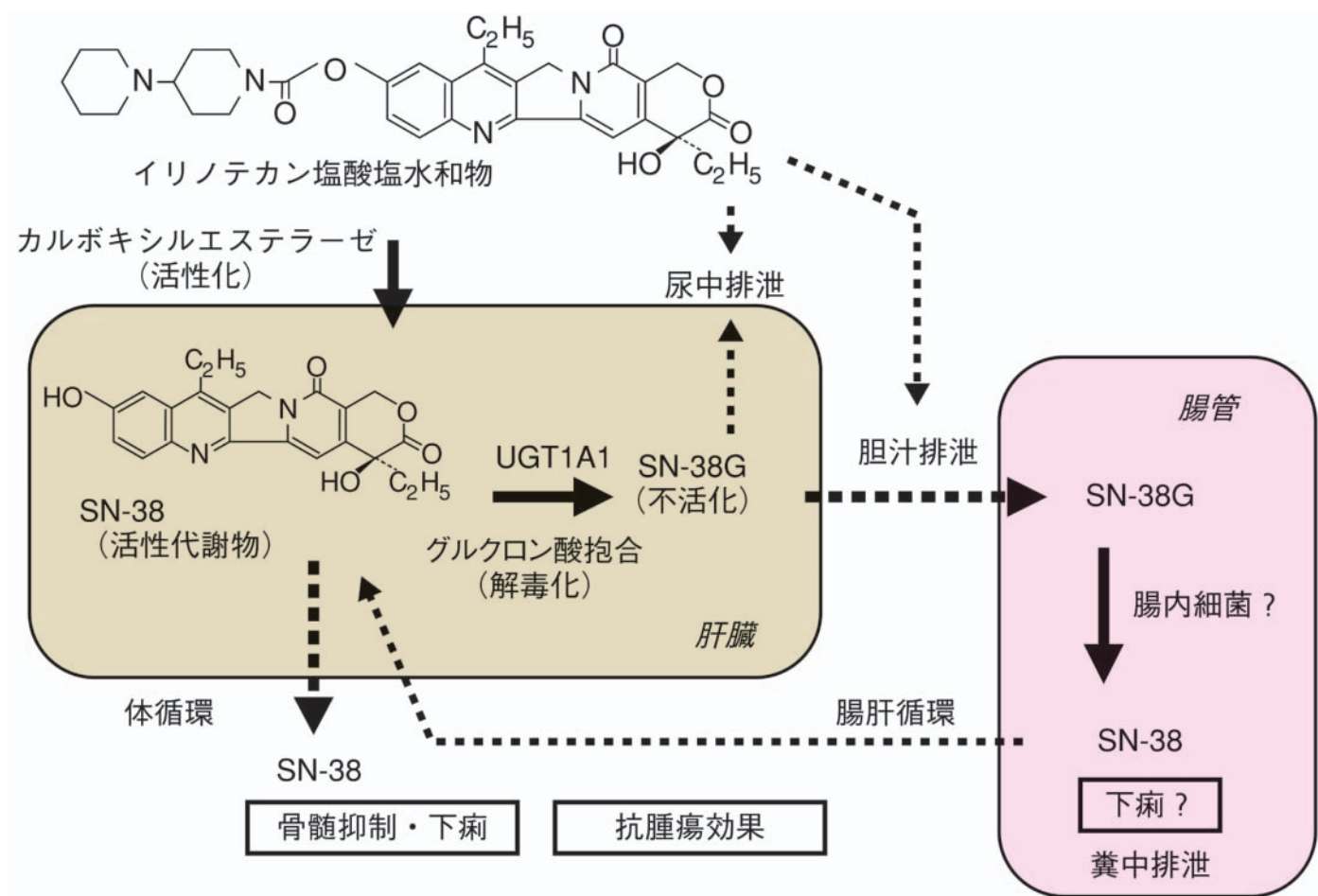


図 1. イリノテカン塩酸塩水和物の薬物代謝経路

(2) UGT1A1 について

本剤の代謝に関与している UGT には UGT1A1⁹⁾¹⁰⁾、UGT1A7¹¹⁾、UGT1A9¹¹⁾などの分子種が認められており、中でも UGT1A1 が最も関与しています。この UGT1A1 遺伝子は体質性黄疸の患者の研究から詳しい解析が進められました。体質性黄疸の中で、Crigler-Najjar 症候群（重篤な黄疸を呈する稀な疾患）と Gilbert 症候群（軽度な黄疸のみを呈する疾患で人口の 3~10%に認められる）では非抱合型ビリルビンが優位に増加し、その原因として UGT1A1 の遺伝子多型が報告されています¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。この UGT1A1 をコードする *UGT1A1* の遺伝子多型については、これまでに多くの研究が行われており、*UGT1A1*6* や *UGT1A1*28*⁹⁾¹⁰⁾等の遺伝子多型と本剤の副作用との関連が報告されています。

① *UGT1A1*6* 遺伝子多型

*UGT1A1*6* 遺伝子多型は、UGT1A1 遺伝子のエクソン 1（図 2 参照）に存在する遺伝子多型（一塩基多型：SNPs）であり、この変化によりアミノ酸置換が起こり、酵素活性が減少します。*UGT1A1*6* 遺伝子多型には、父方・母方の両方からこの多型を受け継いだホモ接合体（+/+）、両親のどちらか一方から受け継いだヘテロ接合体（+/-）が存在します。

*UGT1A1*6* 遺伝子多型においても、ホモ接合体をもつ患者では、SN-38 がより長く体内にとどまることにより、重篤な副作用を発現する可能性が高くなることが報告されています¹⁾。

② *UGT1A1*28* 遺伝子多型

UGT1A1 遺伝子のプロモーター領域（図 2 参照）には、チミン（T）とアデニン（A）の繰り返し配列があり、TATA ボックスと呼ばれています。通常、この TATA ボックス部分の TA 繰り返しは 6 回（6/6）ですが、7 回の繰り返しになっている *UGT1A1*28* 遺伝子多型が存在します。*UGT1A1*28* 遺伝子多型には、父方・母方の両方からこの多型を受け継いだホモ接合体（7/7）、両親のどちらか一方から受け継いだヘテロ接合体（6/7）が存在します。

*UGT1A1*28* 遺伝子多型において、6/6 に比べてヘテロ接合体（6/7）、ホモ接合体（7/7）の順に SN-38G の生成能力が低下し、SN-38 がより長く体内にとどまることにより、ヘテロ接合体（6/7）、ホモ接合体（7/7）のいずれかをもつ患者では重篤な副作用（特に好中球減少）を発現する可能性が高くなることが報告されています⁹⁾¹⁰⁾。

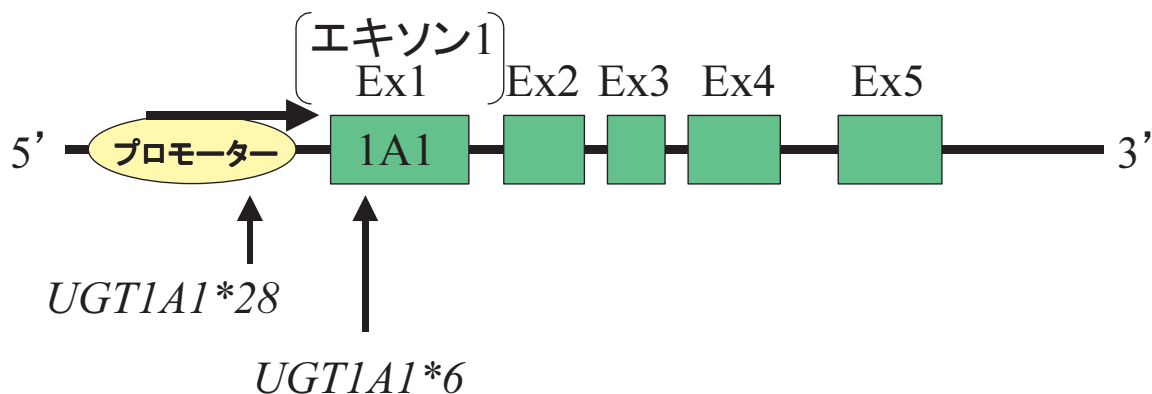


図 2. UGT1A1 遺伝子座

(3) UGT1A1 遺伝子多型アレル頻度の人種差

UGT1A1*6 遺伝子多型の分布においても人種差があることが判明しており、アレル頻度において、UGT1A1*6 をもつ頻度は、白人ではほとんど検出されませんが、日本人において 13.0-17.7%に検出されます(表 2 参照)。

表 2. UGT1A1*6 のアレル頻度

人種	頻度	評価例数	出典
日本人	0.177	116	Kanai et al. 2005
	0.157	150	Kaniwa et al. 2005
	0.153	301	Saeki et al. 2006
	0.130	101	Akaba et al.1998
韓国人	0.241	81	Han et al. 2006
	0.213	324	Ki et al. 2003
白人	0.007	150	Kaniwa et al. 2005
	ND	132	Innocenti et al. 2005
	ND	92	Thomas et al. 2006
アフリカ系アメリカ人	ND	150	Kaniwa et al. 2005

ND: 検出せず

UGT1A1*28 遺伝子多型の分布には人種差があることが判明しており、アレル頻度において、日本人における UGT1A1*28 をもつ頻度は、白人の約 3 分の 1 である 8.6-13.0%に検出されます(表 3 参照)。

表 3. UGT1A1*28 のアレル頻度

人種	頻度	評価例数	出典
日本人	0.130	301	Saeki et al. 2006
	0.097	150	Kaniwa et al. 2005
	0.086	116	Kanai et al. 2005
韓国人	0.127	324	Ki et al. 2003
	0.068	81	Han et al. 2006
白人	0.388	147	Kaniwa et al. 2005
	0.337	132	Innocenti et al. 2005
	0.295	101	Lampe et al. 1999
アフリカ系アメリカ人	0.446	149	Kaniwa et al. 2005
	0.426	101	Beutler et al. 1998
	0.380	200	Guillemette et al. 2000

5. UGT1A1 遺伝子多型とイリノテカン塩酸塩水和物の副作用

(1) 日本人における薬理遺伝学的研究

近年、日本人を中心とした薬理遺伝学的研究により、UGT1A1 遺伝子多型と副作用の関連が報告され、好中球減少発現におけるリスクの高い複数の UGT1A1 遺伝子多型が明らかとなりました (表 4 参照)。

とくに、Minami ら¹⁾の研究 (文献 No. 4) は、国立がんセンターと国立医薬品食品衛生研究所によって実施されたものです。ハプロタイプの解析により、UGT1A1*6 または UGT1A1*28 のいずれかをホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体を有する患者においては、グルクロン酸抱合能の低下とともに重篤な好中球減少が発現する可能性が高いことが示されました。また、Isobe ら²⁾ (文献 No. 3) も同様の結果を得ています。

なお、イリノテカン塩酸塩水和物の注意すべき副作用である下痢と UGT1A1 遺伝子多型の関係については、評価は定まっていません。

表 4. 日本人・韓国人における UGT1A1*6 または UGT1A1*28 遺伝子多型と重篤副作用

No.	著者 (報告年)	症例数	癌腫	イリノテカン塩酸塩水和物レジメン (内訳)	UGT1A1*6、UGT1A1*28 多型		UGT1A1 遺伝子多型と重篤副作用等の関連性	
					ディプロタイプ ^{a)}			副作用発現数 ^{b)} / 症例数 (%)
1	Ando ⁹⁾ (2000)	118	肺癌 (72%) 大腸癌 (18%) その他 (9%)	・ 単剤 (29%) ・ プラチナ製剤との併用 (49%) ・ 他の抗がん剤との併用 (21%)	—/—		14/93 (15)	・ UGT1A1*28 のホモ接合体 (*28/*28) またはヘテロ接合体 (—/*28) では、グレード 4 の白血球減少かつ/またはグレード 3 以上の下痢のリスクが 7.2 倍高い (P=0.0003)。 ・ UGT1A1*28 と UGT1A1*6 または UGT1A1*28 と UGT1A1*27 を併せもつ場合のリスクを示唆。
					—/*28		8/18 (44)	
					*28/*28		4/7 (57)	
2	Araki ¹⁵⁾ (2006)	45	大腸癌	・ 単剤、シスプラチンまたはフルオロウラシル/レポホリナートカルシウムとの併用 50~150mg/m ²	*1/*1		3/24 (13)	・ UGT1A1*6 のホモ接合体 (*6/*6) または複合ヘテロ接合体 ^{c)} (*6/*28) の AUC 比 (SN-38/SN-38G) は有意に高く (P=0.0039)、毒性を高める可能性が高いので注意深いモニターが必要。
					*6/*1	*28/*1	0/17 (0)	
					*6/*6	*6/*28	1/4 (25)	
3	Isobe ²⁾ (2007) (当社実施市販後臨床試験 NS0202)	36	非小細胞肺癌	・ 単剤 100 mg/m ² /毎週	*1/*1		3/20 (15)	・ 遺伝子多型 (*6、*28) の増加により、AUC 比 (SN-38G/SN-38) の有意な低下 (P=0.001) が見られ、グレード 3 以上の好中球減少頻度の増加と相関性あり (P=0.008)。
					*6/*1	*28/*1	3/11 (27)	
					*6/*6	*6/*28	4/5 (80)	
4	Minami ¹⁾ (2007)	55	大腸癌 (49%) 肺癌 (38%) その他 (13%)	・ 単剤 100mg/m ² /毎週または 2 週 150mg/m ² /2 週	*1/*1		3/21 (14)	・ UGT1A1*6 または UGT1A1*28 のホモ接合体 (*6/*6、*28/*28) もしくは複合ヘテロ接合体 (*6/*28) をもつ症例では、AUC 比 (SN-38G/SN-38) に有意な低下 (P=0.0001) およびグレード 3 以上の好中球減少発現頻度の有意な上昇あり (P=0.0117)。
					*6/*1	*28/*1	7/29 (24)	
					*6/*6	*28/*28	*6/*28	
5	Sai ¹⁶⁾ (2008)	49	大腸癌 (82%) 胃癌 (10%) 肺癌 (8%)	・ 単剤 60mg/m ² /毎週 100mg/m ² /2 週 150mg/m ² /2 週	*1/*1		1/20 (5)	・ UGT1A1*6 に依存的なグレード 3 以上の好中球減少頻度の増加が見られた (P=0.012)。 ・ UGT1A1*6 をもつ場合、グレード 3 以上の好中球減少のリスクが 5.87 倍高い (P=0.0289)
					*6/*1	*28/*1	3/25 (12)	
					*6/*6	*6/*28	2/4 (50)	
6	Han ¹⁷⁾ (2006) 韓国	81	非小細胞肺癌	・ 80 mg/m ² /毎週+ シスプラチンとの併用	*1/*1		18/75 (24)	・ UGT1A1*6 のホモ接合体は、ホモ接合体でない症例に対し低い奏効率と AUC 比 (SN-38G/SN-38) の有意な低下を示し、グレード 4 の好中球減少が高頻度に認められた (P=0.025)。
					*6/*1	*28/*1	4/6 (67)	
					*6/*6			

a) —: *28 をもたない *1: *6 及び *28 をもたない b) 対象副作用 Ando: グレード 4 の白血球減少かつ/またはグレード 3 以上の下痢。Han、Araki: グレード 4 の好中球減少。Isobe、Minami、Sai: グレード 3 以上の好中球減少、c) 複合ヘテロ接合体: 2 種の遺伝子多型 (この場合 UGT1A1*28 と UGT1A1*6) についていずれもヘテロ接合体をもつ
試験方法: 前向き No.3、4、後向き No.1、2、5、6

(2) 欧米人における薬理遺伝学的研究

欧米人を対象とした UGT1A1 遺伝子多型と副作用の関連を検討した研究が報告されています。これら欧米人を中心とした最近の薬理遺伝学的研究は UGT1A1*28 に着目して検討しており、対象となった症例の癌腫は主に肺癌または消化器癌であり、多くはフルオロウラシルなどの併用症例でした。UGT1A1 遺伝子多型による重篤副作用発現状況の評価対象副作用として、文献 No.1、3、6 はグレード 3 以上の下痢を、No.2、4、7、8 はグレード 3 もしくは 4 の好中球減少を含む血液毒性を、No.5 はグレード 3 以上の好中球減少または下痢を評価しています。重篤副作用は UGT1A1*28 をもたない患者 (-/-) に比べ UGT1A1*28 をもつ患者 (-/*28、*28/*28) の方でリスクが有意に高くなっています (表 5 参照)。

また、Hoskins ら²⁴⁾は UGT1A1*28 遺伝子多型に関し、薬理遺伝学的研究を行った 9 件の研究 (計 821 例) についてメタアナリシスによる検討を行い、ホモ接合体である患者の本剤投与量と血液毒性のリスクの関連性を評価しています。その結果、高用量群 (>250mg/m²)、中間用量群 (150~250mg/m²) ではホモ接合体である患者のリスクが UGT1A1*28 をもたない患者、ヘテロ接合体の患者に比べて有意に高かったが、低用量群 (<150mg/m²) においては、ホモ接合体である患者のリスクに有意差は認めなかったとしています。

しかしながら、日本人と欧米人では至適投与量、投与方法が異なること、日本人において Minami ら¹⁾や、Isobe ら²⁾の試験では 150 mg/m² 以下の用量において有意差が見られること、UGT1A1*28 以外の UGT1A1*6 の存在など、人種差による他因子の影響があることから今後の検討が必要です。

表5. 欧米人におけるUGT1A1*28遺伝子多型と重篤副作用

No.	著者 (報告年)	症例数	癌腫	イリノテカン塩酸塩水和物レジメン(内訳)	UGT1A1*28 多型			UGT1A1*28 遺伝子多型と重篤副作用の関連性
					遺伝子型 ^{a)}	重篤副作用発現数/症例数 (%)	対象副作用	
1	Font ¹⁸⁾ (2003) スペイン	47	非小細胞肺癌	・70mg/m ² /毎週+ドセタキセル	-/- -/*28 *28/*28	6/23(26.1) 5/17(29.4) 1/7(14.3)	グレード3、4の下痢	・有意な関連なし
2	Innocenti ¹⁰⁾ (2004) アメリカ	62	肺癌 (29%) 胃食道癌 (21%) 大腸癌 (15%) その他 (35%)	・単剤 350mg/m ² /3 週	-/- -/*28 *28/*28 その他	0/29(0) 3/24(12.5) 3/6(50) 0/3(0)	グレード4の好中球減少	・ホモ接合体 (*28/*28) では、グレード4の好中球減少のリスクが 9.3 倍高い (P=0.001)
3	Marcuello ¹⁹⁾ (2004) スペイン	95	大腸癌	・180mg/m ² /2 週+フルオロウラシル/ロイコポリンカルシウム (59%) ・80mg/m ² /毎週+フルオロウラシル (19%) ・単剤 350mg/m ² /3 週 (13%) ・350mg/m ² /3 週+ラルチトレキセド (9%)	-/- -/*28 *28/*28	7/40(17.5) 15/45(33.3) 7/10(70)	グレード3、4の下痢	・ホモ接合体 (*28/*28)、ヘテロ接合体 (-/*28) では、グレード3以上の下痢が増加 (P=0.005)、生存期間が短い傾向 (P=0.09) ・ホモ接合体 (*28/*28) では、グレード3以上の骨髄毒性は増加傾向 (P=0.2)
4	Rouits ²⁰⁾ (2004) フランス	75	大腸癌	・180mg/m ² /2 週+フルオロウラシル/ロイコポリンカルシウム (63%) ・85mg/m ² /毎週+フルオロウラシル/ロイコポリンカルシウム (37%)	-/- -/*28 *28/*28 その他	3/31(9.7) 14/35(40) 5/7(71.4) 0/2(0)	グレード3、4の好中球減少(グレード4の好中球減少+発熱を含む)	・ホモ接合体 (*28/*28)、ヘテロ接合体 (-/*28) では、グレード3以上の好中球減少が増加 (P=0.001) ・グレード3以上の下痢は有意な関連なし
5	Carlini ¹¹⁾ (2005) アメリカ	64	結腸直腸癌	100 または 125mg/m ² /毎週+カベタピン	-/- -/*28 *28/*28	10/29(34.5) 11/29(37.9) 0/6(0)	グレード3、4の好中球減少または下痢	・ホモ接合体 (*28/*28) の患者において毒性は見られなかった。
6	De Jong ²¹⁾ (2006) オランダ	52	胃癌 (7%) 結腸直腸癌 (57%) 原発不明腺癌 (11%) その他 (25%)	・350mg/m ² /3 週+ネオマイシン (45%) ・350mg/m ² /3 週+プラセボ (55%)	-/- -/*28、*28/*28	9/26(34.6) 18/26(69.2)	グレード3、4の下痢	・ホモ接合体 (*28/*28)、ヘテロ接合体 (-/*28) の遅発性下痢発現頻度が増加 (P=0.03)、またグレード2、3の下痢発生頻度が倍増
7	Pillot ²²⁾ (2006) アメリカ	34	非小細胞肺癌	200mg/m ² /3 週+カルボプラチン	-/-、-/*28 *28/*28	8/30(26.7) 3/4(75)	グレード4の好中球減少	・有意な関連なし
8	Côté ²³⁾ (2007) フランス	89	結腸直腸癌	180mg/m ² /2 週+フルオロウラシル/ロイコポリンカルシウム	-/- -/*28 *28/*28	6/37(16.2) 11/44(25) 4/8(50)	グレード3、4の白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少	・ホモ接合体 (*28/*28) と UGT1A1*28 をもたない患者 (-/-) でグレード3以上の血液毒性で有意差無し (P=0.06)

a) - : *28 をもたない

6. 米国におけるイリノテカン塩酸塩水和物添付文書抜粋

2005年6月7日にファイザー社が添付文書を改訂、7月21日には再改訂し、記載を明確にしました（下記参照）。

Camptosar[®]の改訂添付文書には、*UGT1A1**28と副作用の相関性の記載が追加されています。これは、FDAが、特定の遺伝子を指定して薬物投与量の調整を推奨する薬剤として二番目です（最初の薬剤は、小児白血病の治療で使用される6-メルカプトプリン（2004.7）です）。Camptosar[®]では、「用法・用量（Dosage and Administration）」の項で、「*UGT1A1**28アレルがホモ接合体であると判明している患者には、Camptosar[®]の開始用量を少なくとも1レベル下げるように考慮すべきである」と明記されています。ただし、「*UGT1A1**28のホモ接合体をもつ患者集団に対して正確にどのくらい減量すべきかは不明」とも書かれています。

ファイザー社 Camptosar[®]改訂添付文書（抜粋：2005年7月21日）

Camptosar[®](irinotecan HCl) irinotecan hydrochloride injection

CLINICAL PHARMACOLOGY

Metabolism and Excretion: The metabolic conversion of irinotecan to the active metabolite SN-38 is mediated by carboxylesterase enzymes and primarily occurs in the liver. SN-38 is subsequently conjugated predominantly by the enzyme UDP-glucuronosyl transferase 1A1 (*UGT1A1*) to form a glucuronide metabolite. *UGT1A1* activity is reduced in individuals with genetic polymorphisms that lead to reduced enzyme activity such as the *UGT1A1**28 polymorphism. Approximately 10% of the North American population is homozygous for the *UGT1A1**28 allele. In a prospective study, in which irinotecan was administered as a single-agent on a once-every-3-week schedule, patients who were homozygous for *UGT1A1**28 had a higher exposure to SN-38 than patients with the wild-type *UGT1A1* allele (See WARNINGS and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

WARNINGS

Patients with Reduced *UGT1A1* Activity

Individuals who are homozygous for the *UGT1A1**28 allele are at increased risk for neutropenia following initiation of CAMPTOSAR treatment. A reduced initial dose should be considered for patients known to be homozygous for the *UGT1A1**28 allele (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Heterozygous patients (carriers of one variant allele and one wild-type allele which results in intermediate *UGT1A1* activity) may be at increased risk for neutropenia; however, clinical results have been variable and such patients have been shown to tolerate normal starting doses.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage in Patients with Reduced *UGT1A1* Activity

When administered in combination with other agents, or as a single-agent, a reduction in the starting dose by at least one level of CAMPTOSAR should be considered for patients known to be homozygous for the *UGT1A1**28 allele (See CLINICAL PHARMACOLOGY and WARNINGS). However, the precise dose reduction in this patient population is not known and subsequent dose modifications should be considered based on individual patient tolerance to treatment.

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/020571s024,027,028lbl.pdf>

7. イリノテカン塩酸塩水和物のファーマコゲノミクス(PGx) 年表

	日本の動向	アメリカの動向
1994(平成6年)	(4月:CPT-11販売開始)	
1998(平成10年)	3月:名大安藤らのレトロスペクティブな薬理遺伝学的臨床研究開始	4月:CPT-11代謝とUGT1A1との関係を <i>in vitro</i> で証明(シカゴ大;J Clin Invest)
1999(平成11年)	8月:第一化学薬品(現 積水メディカル)が名大の研究結果を受け、UGT1A1遺伝子キット(インベーター法;*28,*27,*6)をTWT社と共同開発を開始	
2000(平成12年)	(6月:CPT-11再審査申請、ミレニアムゲノムプロジェクトの対象として本剤が選定) 12月:Cancer Researchに安藤らの論文掲載(118例;以後多数の国際雑誌の論文、レビューで引用され、インパクトを与える)	
2002(平成14年)		・シカゴ大Iyerらプロスペクティブ臨床研究報告(20例;The Pharmacogenomics J)
2003(平成15年)		・CPT-11 PGxの総説多数報告(~現在)
2004(平成16年)	・国内学会、研究会でCPT-11PGx発表 8月:名大長谷川らClin Chemにキット開発報告 11月:第一化学薬品とTWT社が研究試薬としてキット販売開始、BMLが測定の委託開始	4月:シカゴ大Innocentiらプロスペクティブ臨床研究報告(62例;J Clinical Oncology)、その後欧米から薬理遺伝学的研究報告あり 10月:FDA専門委員会で公開討議、UGT1A1*28とG4好中球減少の関連あり、臨床予測に有用と評決(賛成9、保留3、反対0)
2005(平成17年)	9月:「Pharmacogenomics:抗癌剤特集」(Nature asia-pacific)発刊 11月:「医薬品・医療機器等安全性情報No219(参考資料:イリノテカンとUGT1A1遺伝子多型)」発行	6月:Pfizer社添付文書にUGT1A1*28と副作用、減量情報記載 7月:TWT社がFDAにUGT1A1*28遺伝子多型測定キット申請 8月:UGT1A1*28遺伝子多型測定キット承認
2007(平成19年)	2月:第一化学薬品がUGT1A1遺伝子多型測定キット承認申請 (6月:CPT-11再審査結果公示) 7月:国立がんセンター南らのプロスペクティブ臨床研究報告(55例、Pharmacogenetics Genomics)	
2008(平成20年)	6月:UGT1A1*28,*6,遺伝子多型測定キット承認、CPT-11添付文書にUGT1A1*6,*28と副作用情報記載	

CPT-11:イリノテカン塩酸塩水和物

TWT : Third Wave Technologies Inc.

8. 引用文献

- 1) Minami H, et al : *Pharmacogenet Genomics* **17** : 497-504, 2007.
- 2) Isobe H, et al : *J Clin Oncol* **25** : 106s, 2007. (当社実施市販後臨床試験 NS0202)
- 3) 田口鐵男 他 : 癌と化学療法 **17** : 115-120, 1990.
- 4) 伯水英夫 他 : 薬物動態 **6** : 73-95, 1991.
- 5) Rivory L P, et al : *Cancer Chem Pharm* **36** : 176-179, 1995.
- 6) Haaz M -C, et al : *Pharmacol Toxicol* **80** : 91-96, 1997.
- 7) Kaneda N, et al : *Cancer Res* **50** : 1721-1725, 1990.
- 8) Atsumi R, et al : *Xenobiotica* **21** : 1159-1169, 1991.
- 9) Ando Y, et al : *Cancer Res* **60** : 6921-6926, 2000.
- 10) Innocenti F, et al : *J Clin Oncol* **22** : 1382-1388, 2004.
- 11) Carlini LE, et al : *Clin Cancer Res* **11** : 1226-1236, 2005.
- 12) MacKenzie PI, et al : *Pharmacogenetics* **7** : 255-269, 1997.
- 13) Yamamoto K, et al : *Biochim Biophys Acta* **1406** : 267-273, 1998.
- 14) Sato H, et al : *Lancet* **347** : 557-558, 1996.
- 15) Araki K, et al : *Cancer Sci* **97** : 1255-1259, 2006.
- 16) Sai K, et al : *Cancer Letters* **261** : 165-171, 2008.
- 17) Han JY, et al : *J Clin Oncol* **24** : 2237-2244, 2006.
- 18) Font A, et al : *Invest New Drugs* **21** : 435-443, 2003.
- 19) Marcuello E, et al : *Br J Cancer* **91** : 678-682, 2004.
- 20) Rouits E, et al : *Clin Cancer Res* **10** : 5151-5159, 2004.
- 21) De Jong FA, et al : *Oncologist* **11** : 944-954, 2006.
- 22) Pillot GA, et al : *J Thorac Oncol* **1** : 927-978, 2005.
- 23) Côté JF, et al : *Clin Cancer Res* **13** : 3269-3275, 2007.
- 24) Hoskins JM, et al : *J Natl Cancer Inst* **99** : 1290-1295, 2007.

9. チェックシートご活用のお願ひ

<投与時のチェックシート>

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、カルテなどに貼付できる「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)

<input type="checkbox"/> 肝障害のある患者	<input type="checkbox"/> 全身衰弱が著しい患者
<input type="checkbox"/> 腎障害のある患者	<input type="checkbox"/> 高齢者
<input type="checkbox"/> 糖尿病の患者	

0807(TNK)
106923030

カンブド[®]点滴静注40mg

カンブド[®]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。

✓ 効能・効果および用法・用量

適応癌種	A法	B法	C法
小細胞肺癌 非小細胞肺癌 乳癌 (手術不能または再発) 有棘細胞癌	○		
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)	○	○	
悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫)			○

【A法】 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。

【B法】 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。

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、ブドウ糖液また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】 1日1回、40mg/m²を3日連続日点滴静注する。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。

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、ブドウ糖液または電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

✓ 投与方法および投与に関する注意事項

- 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、投与の可否判断を行ってください。
- 副作用の早期発見のため、頻回(少なくとも2~3日に1回)血液検査の実施をお願いします。

A法およびB法

	1W	2W	3W	4W
	d1	d8	d15	← 少なくとも2週休薬
A法	↑	↑	↑	← 少なくとも2週休薬
B法	↑	↑	↑	← 少なくとも3週休薬

血液検査の実施 ← 少なくとも2~3日に1回の血液検査の実施

C法

	1W	2W	3W	4W
	d1 d2 d3	d8 d9 d10	d15 d16 d17	← 少なくとも2週休薬
C法	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	← 少なくとも2週休薬

血液検査の実施 ← 少なくとも2~3日に1回の血液検査の実施

投与前の血液検査 必須 / 可能な限り実施

投与後の血液検査 必須 (2~3日に1回)

次クール投与開始時

必ず、前クールの治療による副作用が回復してから、投与開始してください。

✓ 《参考》減量の目安

開発時の臨床試験における再投与時の減量の目安		
副作用	副作用の程度	再投与時の減量の目安
白血球減少	2,900~2,000/mm ³	回復を確認後、同量投与
	1,900~1,000/mm ³	回復を確認後、20~25%減量
	1,000/mm³未満	投与中止
血小板減少	99,000~50,000/mm ³	回復を確認後、同量投与
	49,000~25,000/mm ³	回復を確認後、20~25%減量
	25,000/mm³未満	投与中止
下痢	早期性 軟便、軽度の腹痛、 排便回数の増加： 2~3回/日	回復を確認後、 同量投与
	遅発性 水様便、夜間便、腹痛、 排便回数の増加： 4~9回/日	回復を確認後、 20~25%減量
	血性下痢、脱水、 電解質異常、 排便回数増加： 10回/日以上	投与中止

減量の目安であり、絶対的なものではないため、患者の状態を十分考慮し、投与量を検討してください。
カルテ等に貼付できる「チェックシート」を別途ご用意しております。弊社MRIにお申し付けください。

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**

0807 (TNK)
106923040

10. イリノテカン塩酸塩水和物添付文書【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 万/mm³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/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/mm³以上かつ血小板数が 10 万/mm³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。

(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-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)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)^{1)~3)}。

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
アダザナビル硫酸塩 (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、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阻害作用のあるアダ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 ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバブタン塩酸塩等 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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(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。

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				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 (単独療法) (1,134 例対象)	第Ⅲ相臨床試験			
		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)	70.9% (2,000/mm ³ 未満のもの)	90.6% (2,000/mm ³ 未満のもの)	83.5% (2,000/mm ³ 未満のもの)	73.1% (2,000/mm ³ 未満のもの)
ヘモグロビン減少(貧血)	33.5%	11.0%	39.3%	29.1%	34.5%
血小板減少	54.8% 15.3%	66.9% 2.4%	90.6% 19.6%	82.1% 13.4%	57.3% 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
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
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
呼吸器			呼吸困難、PaO ₂ 低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎
過敏症			発疹、痒痒感
皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤
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
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸
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

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 5F)
TEL 03 (5550) 8967

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
(J A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 YAMATO3 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